

# EPIDEMIOLOGISCH BULLETIN VAN DE VLAAMSE GEMEENSCHAP

NR 40 2002/2

## Artikelen

### Klinische aspecten van meningokokkeninfecties

W. Peetermans p. 2 – 4

### Microbiologie van meningokokken

M. Van Looveren p. 5

### De behandeling van meningokokkeninfecties

Ph. Jorens p. 6 – 8

### De profylaxe tegen meningokokkeninfecties

K. De Schrijver p. 9 - 11

### Vaccinatie tegen meningokokken

G. Top p. 12 - 14

### Epidemiologische evolutie van meningokokkeninfecties in Vlaanderen

G. Top p. 15 - 19

### Het komen en gaan van een epidemie. Een verdubbeling van het aantal geregistreerde meningokokkeninfecties in de provincie Antwerpen in 2001.

I. Maes, K. De Schrijver p. 20 - 24

### Registratieoverzichten Peillaboratoria Besmettelijke ziekten

## Redactie

Koen DE SCHRIJVER  
Annemie FORIER  
Ludo MAHIEU  
Geert TOP  
Viviane VAN CASTEREN  
Pierre VAN DAMME  
Francine MATTHYS  
Dirk WILDEMEERSCH

## Redactiesecretariaat

Riek IDEMA

## Eindredactie

Koen De Schrijver  
Gezondheidsinspectie Antwerpen  
Copernicuslaan 1 bus 5  
2018 Antwerpen  
TEL.: 03-224 62 04  
FAX: 03-224 62 01

e-mail: [epidemiologischbulletin@vlaanderen.be](mailto:epidemiologischbulletin@vlaanderen.be)

webadres:

<http://www.wvc.vlaanderen.be/epibul>

## Verantwoordelijk uitgever:

Dirk Dewolf (GI)

## Editoriaal

*K. De Schrijver*

In dit themanummer nemen we u mee in de wondere wereld van de meningokokkeninfecties. Hoewel deze ziekte in ons land al in opmars was in de vroege jaren negentig, haalden de cijfers vorig jaar pas hun hoogste waarden. Tevens ging het om een totaal andere dominante serogroep. In de eerste uren van de ziekte is deze aandoening voor de clinicus een uitdaging door de nood aan een vroegtijdige herkenning van het ziektebeeld op basis van soms zeer specifieke symptomen en het eventuele extreem snelle verloop van de ziekte. In ziekenhuisverband vergt een fulminante meningokokkeninfectie het mobiliseren van alle gesofisticeerde technieken van de geavanceerde intensieve verzorging van zwaar zieke patiënten. Voor de microbioloog komt het erop aan om via een snelle typering zicht te houden op de diverse mutaties van de kiem die kunnen leiden tot het uitslecteren van virulente stammen. Hoe die ziekte zich in onze contreien doorzette en zich vooral in de provincie Antwerpen ontplooidde, blijft een opmerkelijk gegeven. Deze infectie veronderstelt ook dat men vanaf het moment van vermoeden van de kwaal, ic koorts en huidbloedingen, de nodige maatregelen neemt om de onmiddellijke omgeving te informeren over de aard van de symptomen en de te nemen voorzorgsmaatregelen. Met andere woorden, bij meningokokkeninfecties moet men niet alleen aan de eigen patiënt denken. Ten slotte is men via het op de markt komen van een efficiënt vaccin tegen de meningokok van serogroep C kunnen overgaan tot een veralgemeend vaccineren van jonge mensen en het bijsturen van het basisvaccinatieschema. Of er in de toekomst opnieuw gevaccineerd zal moeten worden met een vaccin tegen andere serogroepen van meningokokken, is afhankelijk van de dynamiek van de ziekte, het beschikken over een aangepast vaccin en de haalbaarheid van de campagne.

# Klinische aspecten van meningokokkeninfecties

W. Peetermans<sup>1</sup>

## Samenvatting

Meningokokkeninfecties kunnen aanleiding geven tot klinisch en prognostisch verschillende ziektebeelden. Nasofaryngaal dragerschap verloopt asymptomatisch maar is belangrijk als enig reservoir voor overdracht van de besmetting en als eerste stap in de pathogenese van invasieve infecties. Benigne meningokokkenbacteriëmie is een zeldzame en meestal spontaan genezende entiteit. Bij de invasieve meningokokkeninfecties wordt een onderscheid gemaakt tussen meningitis, meningitis met sepsis en fulminante meningokokkensepsis met diffuse intravasale stolling en multiorgaanfalen. De initiële klinische verschijnselen van invasieve meningokokkeninfecties zijn vaak zeer specifiek en lijken op een viraal koortssyndroom. Alertheid bij ouders en artsen en herhaling van het klinisch onderzoek kunnen bijdragen tot een eerdere diagnose en start van de behandeling.

## Inleiding

*Neisseria meningitidis*, een Gram-negatieve diplokok, wordt op basis van zijn kapselpolysaccharide ingedeeld in serogroepen. In ons land zijn vooral serogroep B en C prevalent, in andere streken, zoals de meningitisgordel in Afrika, serogroep A. De klinische beelden, veroorzaakt door virulente serogroepen, zijn gelijk.

## Nasofaryngaal dragerschap

De mens is het enige reservoir van meningokokken. Overdracht van besmetting gebeurt via druppelinfectie van mens tot mens. In de nasofarynx kan de meningokok zich vasthechten aan niet-gecilieerde mucosacellen en zich vermenigvuldigen. Nasofaryngale kolonisatie is frequent en in de regel asymptomatisch. Invasieve ziekte treedt alleen op als de meningokok de mucosabariëre overschrijdt, door endocytose, toegang krijgt tot de bloedbaan en de afweermechanismen van de gastheer overrompelt. Gelukkig gebeurt dat slechts bij minder dan 1 % van de personen die gekoloniseerd worden met virulente types (1,2). De chemoprophylaxe bij nauwe contactpersonen van een patiënt met meningokokkenziekte is erop gericht de nasofaryngale kolonisatie te eradiceren en aldus de eerste stap in de pathogenese van invasieve ziekte te verhinderen (1-3).

De prevalentie van nasofaryngaal dragerschap is zeer wisselend. In de tijdspanne van 1 jaar is 1 % tot 35 % van de onderzochte bevolking tijdelijk drager. In de meeste gevallen

betreft het niet-pathogene meningokokkentypes en subtypes (1,2). Dragerschap is frequenter in gesloten gemeenschappen (legerkazernes, internaten, slaapzalen, ...) en bij personen die in kleinere ruimten samenleven (crowding). Bij eerstejaarsstudenten bleek dragerschap toe te nemen van 6,9 % op de dag van aankomst in het studentenhuis, naar 11,2 % op dag 2, 19 % op dag 3 en 23,1 % op dag 4. Ook later tijdens het academiejaar zag men nog een toename van meningokokkendragerschap tot een maximum van 34,2 % in december (4). De dynamiek van meningokokkendragerschap werd ook onderzocht bij Deense militaire rekruten. Individuele wijzigingen in de status bleken zeer frequent: 34 % van de rekruten veranderden van dragerschap tijdens de eerste 3 maanden, initieel vooral verlies van dragerschap maar 20 % van de niet-gekoloniseerde rekruten verwierf ook dragerschap tijdens de eerste maand in de kazerne (5). De kans op verwerven van kolonisatie met een pathogene stam werd onderzocht bij 1535 nauwe contactpersonen van 48 patiënten. In totaal werden 42 contactpersonen besmet (2,7 %). De prevalentie bedroeg 12,4 % bij nauwe contactpersonen (huisgenoten en kissing contacts), maar slechts 1,9 % bij grootouders, vrienden, kinderoppas of huishoudhulp, 1,6 % bij klasgenoten, leraars, verpleegkundigen en dokters en 0,7 % bij de bevolking (6). Opsporen van dragerschap heeft momenteel geen

plaats in de preventie van meningokokkenziekte (1,2).

## Benigne meningokokkenbacteriëmie

Meningokokkenbacteriëmie zonder fulminante sepsis is een zeer verwarrende klinische entiteit. Meestal betreft het een patiënt met een beeld van virale bovenste luchtweginfectie al dan niet met een exanthem. Vaak heeft de patiënt het ziekenhuis al verlaten als het laboratorium de positieve bloedkweek meldt aan de clinicus. Deze occulte transiënte bacteriëmie wordt in de regel vlot geklaard met spontaan herstel tot gevolg, maar in meer dan 10 % van de gevallen treedt toch meningitis op. De patiënten worden opnieuw gehospitaliseerd voor een parenterale antibioticumbehandeling. De prognose is gunstig (1,7).

## Invasieve meningokokkeninfecties

De ernstige meningokokkeninfecties zijn 1) fulminante meningokokkensepsis (ook purpura fulminans en Waterhouse-Friderichsen syndroom genoemd), 2) meningitis met sepsis en 3) acute meningitis. De prevalentie van die aandoeningen bedraagt respectievelijk 10 - 20 %, 10 - 20 % en 60 - 70 %. De mortaliteit daarentegen is veel hoger bij fulminante meningokokkensepsis; 50-60 %, vergeleken met sepsis (10-20 %) en acute meningitis (2-5 %) (1,8,9). Een vroege diagnose en start van de behandeling is een determinerende factor voor de prognose van de patiënt met een invasieve meningokokkeninfectie. Het is een enorme opdracht voor de arts, meestal de

<sup>1</sup> Afdeling Algemene Interne Geneeskunde, Universitair Ziekenhuis Gasthuisberg, Herestraat 49, 3000 Leuven, tel. +32-16-34 42 75, fax +32-16-34 42 30, e-mail: Willy.Peetermans@uz.kuleuven.ac.be

huisarts, om de zeldzame patiënt met een levensbedreigende ziekte te onderscheiden van de talrijke patiënten met gelijksoortige beginsymptomen die te wijten zijn aan spontaan genezende virale infecties. In een literatuuroverzicht stellen Britse auteurs dat bij zieke patiënten met hoge koorts, zonder duidelijke oorzaak, steeds aan de mogelijkheid van meningokokkenziekte moet worden gedacht en dat een actieve opvolging en reëvaluatie, evenals uitleg aan de familieleden zou kunnen bijdragen tot het sneller herkennen van de gevallen die ongunstig evolueren (10).

### Initiële ziekte tekens

In tabel 1 worden de initiële symptomen van invasieve meningokokkeninfecties samengevat. Opvallend hierbij is dat de meeste studies vanuit ziekenhuisobservaties rapporteren, hetgeen een bias naar meer laattijdige en vervolledigde ziektebeelden tot gevolg heeft. Koorts was bijna altijd aanwezig maar de symptomen van nekstijfheid of petechiale huiduitslag werden respectievelijk slechts bij 11 - 79 % en 48 - 71 % van de gevallen vastgesteld (10). Vaak zijn koorts en andere ziekte tekens al aanwezig gedurende 24 tot 48 uur, bij 19 tot 27 % van de gevallen zelfs langer dan 48 uur. De helft van de patiënten met ernstige meningokokkenziekte had meer dan 1 contact met de huisarts voordat de diagnose gesteld kon worden en bij 30 % van de patiënten werd de diagnose pas vermoed en bevestigd na opname in het ziekenhuis (2,10). Deze bevindingen tonen duidelijk aan dat een invasieve meningokok-

kenziekte zich initieel zeer aspecifiek kan presenteren. De sensitiviteit van de klinische bevindingen voor het stellen van de diagnose is dus laag, maar ook de specificiteit van zogenaamde specifieke tekens is verre van 100 %. Zo is de differentiële diagnose van koorts, exantheem met (initieel niet-evolutieve) petechieën veel breder dan fulminante meningokokkensepsis (2,8,10). Bij slechts 2 - 11 % van de kinderen met koorts en petechieën was er een meningokokkensepsis, de overige hadden meestal een virale aandoening (10). Nederlandse en Britse auteurs kwamen tot het besluit dat bezorgdheid bij de ouders, die vinden dat hun kind anders en zieker is dan gewoonlijk bij virale infecties, de belangrijkste motivatie was om de diagnose te vermoeden en de patiënt te verwijzen naar het ziekenhuis (2,11). Een toenemende lethargie, minder oogcontact, abnormale bleekheid of veranderd weengedrag waren de voornaamste redenen van ongerustheid bij de ouders (11).

In een studie bij volwassenen met einddiagnose meningitis bleek de sensitiviteit van hoofdpijn 50 %, nausea of braken 30 %, koorts 85 %, nekstijfheid 70 % en veranderd bewustzijn 67 %. De laatste 3 klinische symptomen waren slechts bij 46 % van de patiënten aanwezig. Enkel de afwezigheid van koorts, nekstijfheid en veranderd bewustzijn liet toe de diagnose van meningitis effectief te verwerpen (12).

### Fulminante meningokokkensepsis

Het volledige klinische beeld van een patiënt met fulminante meningokokkensepsis omvat hoge koorts, algemeen ziek-zijn, een huiduitslag (wegdrukbaar erytheem en/of petechiae) evoluerend naar een beeld van septische shock met diffuse intravasale stolling, ecchymosen, ischemie van de extremiteiten en multiorgaanfalen (hart, longen, nieren) (1,2,7,9). Zodra het ziektebeeld zich duidelijker manifesteert, overlijdt de patiënt vaak na enkele uren ondanks adequate therapie (2,7,8,9). Ongunstige prognostische factoren zijn zeer jonge of oude leeftijd, korte tijd tussen begin van ziekte en optreden van sepsis, afwezigheid van meningitis, progressieve en uitgebreide huidlesies, shock, relatief laag CRP en normale leucocytose, trombocytopenie en hypofibrinogenemie (2,7).

### Meningokokkenmeningitis met of zonder sepsis

Het volledige klinische beeld van een patiënt met meningokokkenmeningitis omvat koorts, hoofdpijn, fotofobie, nausea of braken en een veranderd bewustzijn. Meningismetekens (nekstijfheid, teken van Kernig en Brudzinski) en tekens van verhoogde intracranieële druk (bradycardie, hypertensie, coma, focale uitvalsverschijnselen) zijn aantoonbaar. Door middel van laboratoriumonderzoek (bloedkweek; onderzoek en kweek van cerebrospinaal vocht; microscopie en kweek van een huidbiopsie in een petechiaal letsel, ...) kan de diagnose van meningokokkenziekte bevestigd worden (2,8,9,13).

**Tabel 1: Initiële symptomen (%) van invasieve meningokokkenziekte. (aangepast naar ref 10)**

studie	1 n=69	2 n=298	3 n=100	4 n=122	5 n=69	6 n=177	7 n=96	8 n=126
bron	ZH	ZH	ZH	ZH	ZH	ZH	GI	ouders
koorts	96	100	71	98	87	98	85	97
huiduitslag	75	-	71	-	93	-	77	86
petechieën	71	48	49	61	80	66	66	-
hoofdpijn	-	-	-	34	-	-	-	34
lethargie	87	-	21	-	-	-	-	89
nekstijfheid	76	77	-	79	-	71	39	11
shock	-	-	42	-	-	-	16	-

ZH: ziekenhuis

GI: gezondheidsinspecteur

### Laattijdige ziekte tekens

Vier tot 14 dagen na de start van de behandeling vertonen 10 tot 20 % van de patiënten met invasieve meningokokkenziekte opnieuw koorts, vaak vergezeld van een exantheem en soms steriele artritis of een niet-purulente pericarditis. Dit is een immuuncomplex - gemiddeld ziektebeeld waarvoor enkel symptomatische therapie (paracetamol) of niet-steroïdale antiflogistica aangewezen zijn (2,7). Actieve opvolging van patiënten met bacte-

riële meningitis is noodzakelijk om neurologische sekwellen en vooral de gehoorvermindering te evalueren. Tenslotte moet nog vermeld worden dat patiënten bij wie één of meer recidieven van meningokokkenziekte zich voordoen, onderzocht moeten worden op humorale immuniteitsstoornissen, waarbij vooral deficiënties van de terminale complementfactoren (sporadische gevallen of familiaal) of een familiale properdine deficiëntie als oorzaak aangegeven kunnen worden (14,15).

### Besluit

Invasieve meningokokkeninfecties kunnen zeker tijdens de initiële ziektefase zeer specifieke klinische beelden veroorzaken. Dat bemoeilijkt een vroege diagnose. Grote alertheid bij de arts en de familie en herhaling van het klinisch onderzoek kunnen bijdragen tot een snellere diagnose en start van de behandeling.

### Summary

*The clinical presentation of meningococcal infections varies widely. Nasopharyngeal carriage is asymptomatic but serves as a reservoir for transmission and is the first step in the pathogenesis of invasive disease. Transient meningococemia usually has a benign course. Invasive meningococcal disease can present as meningitis, meningitis with sepsis or overwhelming sepsis with diffuse intravascular coagulation and multi-organ failure. The presenting features of invasive meningococcal disease are aspecific and similar to those of a febrile viral infection. Awareness of the physician and the parents and planned follow-up may lead to an earlier diagnosis and start of the treatment.*

### Literatuur

1. Rosenstein NE, Perkins BA, Stephens DS, Popovic T, Hughes JM. Meningococcal disease. N Engl J Med 2001; 344: 1378-88.
2. Van Deuren M, Brandtzaeg P, van der Meer JWM. Update on meningococcal disease with emphasis on pathogenesis and clinical management. Clin Microbiol Rev 2000; 13: 144-66.
3. Peetermans W. Profylaxe van meningokokkeninfecties. Epidemiol Bull 1996; 12: 52-4.
4. Neal KR, Nguyen - Van Tam JS, Jeffrey N, et al. Changing carriage rate of *Neisseria meningitidis* among university students during the first week of term: cross sectional study. Br Med J 2000; 320: 846-9.
5. Andersen J, Berthelsen L, Bech Jensen B, Lind I. Dynamics of the meningococcal carrier state and characteristics of the carrier strains: a longitudinal study within three cohorts of military recruits. Epidemiol Infect 1998; 121: 85-94.
6. Kristiansen BE, Tveten Y, Jenkins A. Which contacts of patients with meningococcal disease carry the pathogenic strain of *Neisseria meningitidis*? A population based study. Br Med J 1998; 317: 621-5.
7. Salzman MB, Rubin LG. Meningocococemia. Infect Dis Clin North Am 1996; 10: 709-25.
8. Cartwright KAV. Early management of meningococcal disease. Infect Dis Clin North Am 1999; 13: 661-84.
9. Pollard AJ, Faust SN, Levin M. Meningitis and meningococcal septicemia. J R Coll Phys London 1998; 32: 319-28.
10. Granier S, Owen P, Stott NCH. Recognizing meningococcal disease: the case for further research in primary care. Br J Gen Pract 1998; 48: 1167-71.
11. Granier S, Owen P, Pill R, Jacobson L. Recognising meningococcal disease in primary care: qualitative study of how general practitioners process clinical and contextual information. Br Med J 1998; 316: 276-9.
12. Attia J, Hatala R, Cook DJ, Wong JG. Does this adult patient have acute meningitis? JAMA 1999; 282: 175-81.
13. Peetermans W. Koorts, hoofdpijn en meningisme. Tijdschr Geneesk 1991; 47: 223-6.
14. Bols A, Janssens J, Peetermans W, Stevens E, Bobbaers H. Recurrent meningococcal infections in a patient with congenital C5 deficiency. Acta Clin Belg 1993; 48: 42-7.
15. Fijen CAP, Kuijper EJ, te Bulte MT, Daha MR, Dankert J. Assessment of complement deficiency in patients with meningococcal disease in the Netherlands. Clin Infect Dis 1999; 28: 98-105.

# Microbiologie van meningokokken

M. Van Looveren<sup>1</sup>

## Bacteriële eigenschappen

Meningokokken zijn onbeweeglijke Gram-negatieve diplokokken die geen sporen vormen. Ze hebben de vorm van koffieboontjes die met de twee concave zijden tegen mekaar aan liggen. Hun diameter is circa 0,7 µm. Meningokokken zijn niet goed bestand tegen uitdrogen en afkoelen en sterven buiten het lichaam snel af. Het zijn aërobe bacteriën en ze vertonen, zoals alle neisseria's, een positieve oxydasereactie, waarvan gebruik wordt gemaakt bij het herkennen van neisseriakolonies in gemengde culturen. Bij primaire isolatie wordt de groei bevorderd door 5 tot 10% CO<sub>2</sub> en een vochtige atmosfeer (50-70% vochtigheid). Het temperatuurtraject waarbinnen de meningokok zich deelt, is nauw, met een optimum van 37°C en geen groei onder 22°C en boven 43°C. Bij de determinatie wordt onder andere gebruikgemaakt van het vermogen om glucose en maltose te vergisten. Voor het kweken zijn voedingsbodems nodig met een gecompliceerde samenstelling. Een bloedagar of een chocoladeagar is een geschikte voedingsbodem voor deze bacterie. Meningokokkenkolonies zijn gladde, ronde, glanzende, ongepigmenteerde kolonies met een gladde rand die soms door hun polysaccharidekapsel slijmerig kunnen zijn.

## Antigene structuur

De celenvolp van de meningokok bestaat van binnen naar buiten uit de cytoplasmamembraan en een laagje peptidoglycaan met daaromheen een buitenmembraan die bestaat uit eiwitten, fosfolipiden en lipo-oligosacchariden. De virulente meningokokken bezitten een kapsel dat bestaat uit polysacchariden. Op grond van immunologi-

sche verschillen in de kapsel-polysaccharide zijn tenminste 13 serogroepen te onderscheiden, waarvan alleen de groepen A, B, C, Y en W135 spontaan ziekte kunnen verwekken. De ongekapselde meningokokken zijn niet groepeerbaar. De bepaling van de serogroep gebeurt door middel van een agglutinatiereactie op een draagglasje. Eerst wordt een polyvalent en daarna een specifiek antiserum gebruikt (1). Nadere onderverdeling is mogelijk door serotypering en subtypering op basis van verschillen in buitenmembraaneiwitten. Deze eiwitten worden in klassen onderverdeeld al naar gelang hun loopsnelheid in een gel. Klasse 2- en 3-eiwitten bepalen het serotype en klasse 1-eiwitten het subtype. De bepaling van de sero- en subtypes wordt meestal verricht met monoklonale antistoffen in een ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) (2). Door de meningokokken te classificeren als serogroep: serotype: subtype zijn virulente subpopulaties te onderscheiden die worden gekenmerkt door een hoge case-to-carrier-ratio, een lage prevalentie van dragerschap en het vermogen om epidemieën te veroorzaken.

## Gevoeligheidsbepaling

De meningokok is gevoelig voor de meeste antimicrobiële middelen. Bepaling van de gevoeligheid kan gebeuren aan de hand van de schijfjesdiffusiemethode. De volgende antibiotica kunnen het best worden getest: penicilline, sulfonamides, rifampicine, ciprofloxacin en cefotaxime.

## Moleculaire typering

De epidemiologische typeringsmethoden die tegenwoordig gebruikt worden zijn voornamelijk serologisch van aard. Ze hebben

het nadeel dat niet alle stammen typeerbaar zijn en dat niet verwante stammen tot dezelfde serologische groep kunnen behoren. Verder kan de prevalentie van de epidemische kloon onderschat worden wanneer enkel serotypering wordt uitgevoerd (3). Met behulp van de nieuwere moleculaire typeringsmethoden zijn echter wel alle stammen typeerbaar en uit onderzoek op andere bacteriesoorten is gebleken dat hun discriminerend vermogen zeer groot is. Sinds enkele jaren is multilocus sequence typing (MLST) de gouden standaard voor de studie van de lange termijn-evolutie en de globale epidemiologie van meningokokken. Bij deze techniek worden korte fragmenten (circa 470 baseparen) van 7 huishoudgenen geamplificeerd en vervolgens gesequenced. De verkregen sequenties worden vervolgens vergeleken met deze van een centrale databank (4). Deze techniek is echter ongevoelig voor de micro-evolutie of evolutie op korte termijn. Hiervoor zijn typeringsmethoden zoals pulsed-field gel electrophoresis en PCR (polymerase chain reaction)-gebaseerde methoden beter geschikt. Deze methoden kunnen kleine verschillen tussen gerelateerde stammen aantonen.

<sup>1</sup> Dienst Medische Microbiologie, Universitaire Instelling Antwerpen, Universiteitsplein 1, 2610 Wilrijk, tel/fax 03-820 26 63, e-mail: vloovere@uia.ua.ac.be



## Literatuur

1. Riou JY, Saliou P, Guibourdenche M, Chalvignac MA. Etude bactériologique et sérologique de 358 souches de *Neisseria* et *Branhamella* isolées en Haute-Volta. *Med Mal Infect* 1980; 10: 430-6.
2. Abdillahi H, Poolman JT. Whole-cell ELISA for typing *Neisseria meningitidis* with monoclonal antibodies. *FEMS Microbiol Lett* 1987; 48: 367-71.
3. Van Looveren M, Vandamme P, Hauchecorne M, Wijdooghe M, Carion F, Caugant DA, Goossens H. Molecular epidemiology of recent Belgian isolates of *Neisseria meningitidis* serogroup B. *J. Clin. Microbiol.* 1998; 36: 2828-34.
4. Maiden MCJ, Bygraves JA, Feil E, Morelli G, Russell JE, Urwin R, Zhang Q, Zhou J, Zurth K, Caugant DA, Feavers IM, Achtman M, Spratt BG. Multilocus sequence typing: A portable approach to the identification of clones within populations of pathogenic microorganisms. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95: 3140-5.

# De behandeling van meningokokkeninfecties

Ph. Jorens<sup>1</sup>

## Samenvatting

*De twee meest voorkomende ziektebeelden veroorzaakt door Neisseria meningitidis zijn respectievelijk meningitis en meningokokkensepsis of septische shock, die allebei een agressieve behandeling vereisen. Een ernstige meningokokkensepsis wordt dikwijls gekenmerkt door een zich snel ontwikkelende rash en purpura, een hemodynamische instabiliteit en vaak een snelle progressie naar shock, coma en zelfs overlijden. De behandeling is dan ook in essentie even agressief als die van elke andere fulminante septische shock. De vroegtijdige toediening van antibiotica - prioritair op diagnosestelling - de behandeling van shock en diffuse intravasculaire coagulopathie (DIC) vormen hierbij de essentie.*

## Inleiding

De diplokok *Neisseria meningitidis* veroorzaakt een uitgebreid spectrum aan ziektebeelden: van gelokaliseerde infecties (arthritis, pericarditis, pneumonie, adnexitis, sialo-adenitis, cellulitis en endoftalmitis) tot een fulminante septische shock.

Ondanks de verhoogde beschikbaarheid van de intensieve zorgdiensten blijft de letaliteit van meningokokkensepsis hoog en vormt de behandeling een uitdaging voor de clinicus. Lange tijd voor de beschikbaarheid van antibiotica en intensieve zorgen, wees Herrick al op de snelle evolutie van een meningokokkensepsis: "no other infection so quickly slays" (1). Deze uitspraak is na tachtig jaar nog steeds bittere waarheid. Het klinisch verloop van ernstige meningococcemie is dikwijls snel progressief en overweldigend. De tijdspanne tussen het ontstaan van koorts, andere vaak specifieke tekens en symptomen en het overlijden bedraagt soms minder dan 12 uur. Het vermoeden alleen al rechtvaardigt de behandeling.

Ongeveer 50 % van de patiënten die overlijden, sterven binnen 24 uur na de aanvang van de symptomen. Overlijdens van meer dan 24 uur na de initialisatie van de behandeling zijn meestal gerelateerd aan een slechte neurologische prognose, op basis van een langdurige cerebrale hypoperfusie in de eerste uren van de ziekte.

De diagnose kan soms worden beïnvloed door de ingestelde behandeling. Het voorafgaand antibioticagebruik bemoeilijkt de kweek van bacteriën uit bloed of cerebrospinaal vocht, maar meestal niet uit huidbiopten (2).

Het gebruik van antibiotica heeft de letaliteit aan meningokokken gerelateerde aandoeningen drastisch verminderd. Sommige studies vertoonden geen verbetering van de prognose na een vroegtijdige antibioticatherapie, andere studies hebben aangetoond dat voor patiënten die antibiotica kregen, toegediend tijdens de verwijzing naar een tertiair centrum, een betere prognose is weggelegd. Uitstel van behandeling met antibiotica kan immers aanleiding geven tot een ernstiger

inflammatoir antwoord. Ondanks sommige controversies in de internationale literatuur is men het eens over twee basisprincipes: 1) therapie mag niet worden uitgesteld door diagnostische procedures en 2) antibiotica zijn de hoekstenen van de behandeling (3). De eerste uren moeten patiënten daarenboven obligaat worden gemonitord aangezien shock kan ontstaan, zelfs na een vroege toediening van antibiotica.

## Antibiotica

In de jaren zestig veroorzaakte een toenemende resistentie aan sulfonamiden, een obligate introductie van penicillines bij de behandeling van infecties met meningokokken. Verminderde gevoeligheid van *Neisseria meningitidis* voor de klasieke penicilline is een zeldzaam gegeven in een aantal landen, maar stelt geen probleem voor een uit onze streken afkomstige *Neisseria meningitidis*. Het theoretische nadeel van toediening van voornamelijk  $\beta$ -lactam antibiotica met daaropvolgende eventuele massale endotoxinevrijstelling en verslech-

<sup>1</sup> Universitair Ziekenhuis Antwerpen, Departement Intensieve Zorgen, Wilrijkstraat 10, 2650 Edegem

terde klinische prognose, werd nooit aangetoond in de klinische praktijk en zeker niet in het kader van een ernstige meningokokkensepsis. Wanneer antibiotica laattijdig worden toegediend bijvoorbeeld wanneer ischemische letsels reeds evolutief zijn, kunnen meer bacteriën ontsnappen aan het effect van antibiotica door hun blijvende overleving in niet-bevloeid weefsel.

Penicilline G is dus nog altijd de eerste keuze voor de behandeling van een infectie met meningokokken (4). Een bijkomend probleem is echter dat het Waterhouse-Friderichsen syndroom ook veroorzaakt kan worden door tal van andere kiemen zoals *Streptococcus pneumoniae* met een gekend risico op penicillineresistentie. De pragmatische houding van het aanleggen van een intraveneuze lijn en de intraveneuze toediening van penicilline G, ampicilline of amoxy-clavulaanzuur door de huisarts is dus een te verdedigen houding bij een vermoedelijke meningokokkensepsis.

In de tweede en derde lijn wordt meestal resoluut gekozen voor de cefalosporines ceftriaxone en cefotaxime. Sommige MUG-teams hebben deze antibiotica in hun urgentiekoffer om tijdens bijstand bij het vermoeden van een meningokokkensepsis vroegtijdig antibiotica-toediening via intraveneuze weg mogelijk te maken. Als de kiem eenmaal is geïsoleerd en het om een penicillinegevoelige meningokok gaat, kan eventueel worden overgeschakeld op therapie met hoge dosissen penicilline G.

Het blijkt nuttig chemoprophylaxe niet alleen toe te dienen aan de volgens de huidige richtlijnen vooropgestelde naaste contacten, maar ook aan de patiënt zelf om verder dragerschap van *Neisseria meningitidis* in de keel uit te sluiten.

### **Behandeling van shock**

Shock wordt veroorzaakt door een combinatie van een capillair lek, een veranderde tonus van de bloedvaten, intravasculaire microthrombi en een myocardiale disfunctie. Hypotensie is vooral bij kinderen een laattijdig teken bij shock. Anekdotische rapporten van patiënten die van de spoedgevallen naar huis worden gestuurd onderstrepen

de aspecifieke symptomen.

Een goede veneuze toegangsweg is hierbij essentieel. Naast dikke perifere infusen is de cannulatie van de vena femoralis, gezien haar comprimeerbaarheid en de begeleidende coagulopathie, de uitverkoren toegangsweg.

Vroege en intensieve vochtresuscitatie is hierbij essentieel. Meer dan 60 ml/kg cristalloïden of een equivalent aan colloïden kan het eerste uur noodzakelijk zijn. Fresh frozen plasma is een goed alternatief als vulling, mede in het kader van de begeleidende stollingsstoornissen.

Naast het massieve capillaire lek wordt het vroege verloop dikwijls gekenmerkt door belangrijke cardiale depressie. Longoedeem kan snel optreden, waarbij de toediening van gigantische hoeveelheden vocht progressief wordt gelimiteerd. Vasopressoren en inotropica voor bloeddrukverhoging en bevordering van de cardiale contractiliteit zijn daarom meestal noodzakelijk.

Hypocalcemie, i.c. lage geïoniseerde calciumwaarden, draagt bij tot vasoplegie en verminderde contractiliteit van het hart, wat soms calciumtoediening noodzakelijk maakt. Een ernstige hypoglycemie moet snel worden gecorrigeerd.

Spiernecrose kan aanleiding geven tot myoglobinurie, wat buiten de shock en sepsis zelf een bijkomende reden tot nierinsufficiëntie kan zijn. Botischemie kan aanleiding geven tot osteonecrose. Alkalinisatie van de urine is aangewezen om een rhabdomyolyse-gerelateerde acute nierinsufficiëntie proberen te voorkomen. Dialyse is bij anurie dikwijls snel noodzakelijk, zeker wanneer er zich ventilatoire problemen voordoen.

### **Behandeling van DIC**

DIC (Disseminated Intravascular Coagulation) is een veralgemeend fenomeen dat in vele organen optreedt. Vooral de bijniere zijn hieraan gevoelig. Bijnierbloedingen - postmortem gediagnostiseerd als een Waterhouse-Friderichsensyndroom - kunnen aanleiding geven tot een meestal voorbijgaande bijnierinsufficiëntie. In de meeste gevallen van DIC bij meningokokkensepsis blijven de bloedvaten van de hersenen gespaard.

Purpura fulminans is een term die de

lading hypotensie, DIC en purpura dekt en die aanleiding geeft tot weefselnecrose en trombose van kleine bloedvaten, met name arteriële thrombi met gangreen van bovenste en onderste ledematen (5). Dit kan het gevolg zijn van een banale infectie, maar ook vooral van een meningokokkensepsis. De onderliggende fysiopathogenese is deficiëntie van proteïne C. Klinisch evolueert een discreet erytheem tot onregelmatige zones van blauwzwarte necrose met vesikels en bullae. De concentratie aan fibrinogeen degradatieproducten stijgt en de concentratie aan natuurlijke inhibitoren van de coagulatie zoals proteïne C, S en antithrombine III worden gereduceerd.

Agressieve resuscitatie, antibiotica, een correctie van de zuurbasestatus en mechanische ventilatie vormen de hoekstenen van de behandeling van DIC. Huidige strategieën van toediening van plasma eventueel cryoprecipitaat, vitamine K, plaatjes en eventueel fibrinogeen zijn noodzakelijk maar tegelijkertijd ook vaak ontoereikend om de progressie van DIC en een veralgemeende trombose tegen te gaan. Transfusie van bloedplaatjes is soms noodzakelijk maar niet de eerste keuze omdat deze toediening de perifere ischemie en necrose eventueel kan versterken.

Proteïne C is een vitamine K-afhankelijk glycoproteïne met anticoagulerende en bovendien anti-inflammatoire eigenschappen. Bij een ernstige meningokokkensepsis bestaat er een correlatie tussen de ernst van de verworven proteïne C-deficiëntie en de letaliteit, zodat de disfunctie van proteïne C-activatie een essentiële rol speelt in de ontwikkeling van trombose bij purpura fulminans. Proteïne C circuleert als een inactief product in het plasma. Als proteïne C geactiveerd wordt, na binding op het endotheel, heeft het andere coagulatiefactoren nodig om anticoagulerende eigenschappen uit te voeren. Toediening van geactiveerde proteïne C zorgt voor een modulatie van de coagulatie en heeft een mogelijk gunstig effect op de mortaliteit bij een septische shock.

De vraag blijft of de toediening van proteïne C (natieve en/of geactiveerde vorm) een plaats zal verwerven bij de behandeling van meningokokkensepsis (6).

Substitutie van een andere natuurlijke inhibitor van de coagulatie, het antithrombine III, heeft eveneens een mogelijk nut bij DIC in het kader van sepsis.

Ernstige pijn door purpura fulminans wordt veroorzaakt door slechte weefselperfusie met sensitatie van zenuwvezels. Lokale applicatie van nitroglycerine, dat plaatselijk wordt omgezet tot de vasodilatator NO, kan eventueel zorgen voor een reperfusie door arteriolaire en veneuze vasodilatatie.

Zeker bij kinderen is de heling van ischemische letsels soms verbazend goed, zodat in principe initieel een conservatieve houding aangenomen wordt. Soms maakt uitgebreide huid- en lidmaatnecrose excisie van necrotisch weefsel, escharotomies en fasciotomies,

plastische chirurgie of amputatie noodzakelijk. Soms kan decompressieve fasciotomie nodig zijn bij compartimentsyndromen.

De toediening van thrombolytica of heparine om trombose op te lossen of verdere uitbreiding te voorkomen wordt door sommige auteurs aanbevolen, maar ook hiervan staat het nut niet vast.

### **Corticoïden**

Het gebruik van corticoïden blijft controversieel. In autopsiereksen is necrose van de bijnier een frequente pathologische vaststelling. Corticoïden worden recent met toenemend succes toegediend bij sepsische shock. Bij patiënten waarbij hypotensie persisteert ondanks agressieve volume resuscitatie en inotropie/bloeddruk-verhogende medicatie, lijkt hun toediening gerechtvaardigd.

### **Behandeling van meningitis**

Verhoogde intra-craniële druk bij meningokokkenmeningitis kan aan-

leiding geven tot dodelijke hersenstamhernatie. Alhoewel de complicatiefrequentie kleiner is dan bij de pneumokokkenmeningitis, treden bij 8 tot 20 % van de patiënten met meningokokkenmeningitis neurologische sequellen op, variërend van doofheid, mentale retardatie over spasticiteit tot epilepsie. Ook mildere concentratieproblemen kunnen voorkomen.

Het uitvoeren van een CT-scan van de hersenen en zelfs een lumbaalpunctie heeft geen voorrang op het snel en correct toedienen van antibiotica.

Lumbaalpunctie kan bij belangrijk cerebraal oedeem hersenstamhernatie veroorzaken. Patiënten met bewezen hersenoedeem moeten naast antibiotica de klassieke anti-oedemateuze therapie krijgen zoals mannitol, hyperventilatie en een hoge dosis barbituraten.

Begeleidende epilepsie moet behandeld worden.

### **Summary**

*Meningitis and meningococemia are two current syndromes caused by Neisseria meningitidis. Both of them need aggressive treatment. A meningococcal sepsis is characterized by rash, purpura, haemodynamic instability, progressive shock and eventually coma and death. Current guidelines for treatment are based on the early administration of appropriate antibiotics, fluid resuscitation and treatment of disseminated intravascular coagulation. The administration of antibiotics has priority over the further diagnostic investigation.*

### **Literatuur**

1. Herrick WW. Extrameningeal meningococcus infections. Arch Intern Med 1919; 23: 409-418.
2. Kirsch PA, Barton RP, Kitchen L, Giroir BP. Pathophysiology, treatment and outcome of meningococemia : a review and recent experience. Pediatr Infect Dis J 1996 ; 15 : 967-79.
3. Van Deuren M, Brandtzaeg P, van der Meer JWM. Update on Meningococcal disease with emphasis on pathogenesis and clinical management. Clin Microbiol Reviews 2000; 13: 144-6.
4. Rosenstein NE, Perkins BA, Stephens DS, Popovic T, Hughes JM. Meningococcal disease. New Engl J Med 2001; 344: 1378-88.
5. Nolan J, Sinclair R. Review of management of purpura fulminans and two case reports. Br J Anaesthesia 2001; 4 : 581-6.
6. Faust SN, Levin M, Harrison OB et al. Dysfunction of endothelial protein C activation in severe meningococcal disease. New Engl J Med 2001; 345: 408-15.



# De profylaxe tegen meningokokkeninfecties

K. De Schrijver<sup>1</sup>

## Samenvatting

*De profylaxe tegen meningokokkeninfecties omvat zowel het vroegtijdig verwittigen van betrokken artsen en personen die een verhoogd risico lopen, als het informeren en het toedienen van chemoprofylaxe aan de onmiddellijke omgeving van de patiënt. Gezinscontacten en naar analogie contacten in een pleeggezin, een crèche, een peuterschool, een internaat en vergelijkbare groepen lopen een verhoogd risico op een secundaire meningokokkeninfectie. De efficiëntie van de chemoprofylaxe neemt af naarmate de medicatie later opgestart wordt. Tenzij er in een gesloten gemeenschap op korte termijn verschillende gevallen van meningokokken-C infecties gesignaleerd zijn, maakt randvaccinatie geen deel uit van de profylactische maatregelen bij de detectie van een meningokokkengeval.*

## Profylaxe versus chemoprofylaxe

Onder profylaxe verstaat men het geheel van maatregelen die men kan nemen op diverse echelons van de gezondheidszorg om secundaire infecties te voorkomen. Omdat slechts een beperkt deel van de meningokokkeninfecties kunnen teruggekoppeld worden naar een primair geval - men schat dit op 5 % van de infecties - is de impact van profylactische maatregelen beperkt (1). Voor het merendeel van de infecties kan men geen specifieke bron identificeren. Een deel van de invasieve infecties wordt veroorzaakt door kiemen die reeds vooraf bij de drager aanwezig waren. Uit studies blijkt dat personen uit de onmiddellijke omgeving van de patiënt 500 tot 1200 maal meer kans hebben voor het oplopen van deze infectieziekte (2,3). Secundaire infecties komen voor bij gezinscontacten, pleeggezin, crèchecontacten, peuters en kleuters uit dezelfde leefgroep of klas, leerlingen van internaten en deelnemers aan jeugdkampen. 'Kissing contacts', drinken uit hetzelfde glas of blik, of als medicus of paramedicus betrokken zijn bij de intubatie, mond-op-mond beademing en intensieve verzorging gaan gepaard met een verhoogd maar weliswaar toch beperkt risico. De duur van het contact wordt ook in rekening gebracht bij het inschatten van de notie risicopersoon. Zo strekt een risicoperiode zich uit van 7 dagen voor de diagnose tot 1 dag na het inzetten van de behandeling. In tabel 1 zijn deze groepen opgesomd (3,4). Hoewel profylaxe klas-

siek geassocieerd wordt met antibiotica-profylaxe, maken ook andere acties deel uit van het geheel aan zinvolle maatregelen. Dit is ook van toepassing op het tijdig attenderen van de patiënt of de ouders op verdachte ziekte tekens inbegrepen een snelle doorverwijzing naar huisarts of naar een adequaat uitgerust ziekenhuis. Ook actief toezicht - opvolgen van de lichaamstemperatuur gedurende enkele dagen en extra aandacht voor soms discrete ziekte tekens door ouders of verantwoordelijken - kan daartoe behoren.

## Informatie

Zowel binnen de huisartsgeneeskunde als in schoolverband wordt er thans op grote schaal aan inforestrekking gedaan. Precieze informatie over deze infecties is niet evident omdat de meeste symptomen aspecifiek zijn. Zelfs alarmsignalen zoals petechieën en ecchymosen kunnen in de praktijk heel makkelijk miskend worden. Niet alleen voor de ouders of de patiënten zelf maar ook de artsen die in consult geroepen worden, merken de alarmsignalen soms niet op. Bij voorkeur wordt info visueel onderbouwd en dit via het ter beschikking stellen van een degelijke folder. Zo kan men op een duidelijke en niet te angstaanjagende manier refereren naar de alarmsymptomen. Het afwegen van de precisie van de informatie aan de ouders zoals in het geval van "glas testen" waarbij men het verschil aantoonde tussen een bloeding en een rode vlek, blijft ter discussie staan. Het komt ons voor dat deze interpretatie bij voorkeur overgelaten wordt aan een professioneel hulp-

verlener.

## Doorverwijzing

Vooraf in schoolverband maar ook in crèche-, arbeids-, en jeugdkampverband krijgen ouders of kinderen de boodschap mee om zo nodig tijdig een arts op te zoeken. Dikwijls wordt er geïmproviseerd als er een probleem opduikt terwijl er toch degelijke typedocumenten bestaan. Nogal wat verenigingen hebben initiatieven genomen om te komen tot degelijke, heldere en duidelijk geformuleerde documenten. Bij voorkeur moet de brief van de schoolarts voor de ouders vergezeld gaan van een specifieke brief aan de huisarts. Dat is zeker het geval als er een antibioticatherapie voorgesteld wordt die door de huisarts voorgeschreven zou moeten worden.

## Chemoprofylaxe

Directe contacten met de indexpatiënt moeten bij voorkeur binnen 24 uur een antibioticaprofylaxe krijgen. Na 7 dagen lijkt die maatregel niet meer zinvol te zijn. De groepen die in aanmerking komen zijn relatief beperkt. Selectie gebeurt op basis van de intensiteit van het contact, de duur en de leeftijd van de betrokkenen. De bedoeling is om secundaire infecties in de groep in te perken door het aantal dragers in de subpopulatie terug te dringen. Op momenten van epidemische verheffing kan het percentage dragers oplopen tot 40%. De toegediende medicatie zal echter een ingezette infectie niet onderdrukken. Hier geldt enkel tijdig doorverwijzen. Men dient dit expliciet aan de personen die de medicatie ontvangen, mee te delen.

<sup>1</sup> Gezondheidsinspectie Antwerpen

Een indexpatiënt maakt een ziektebeeld door dat sterk voor meningokokkeninfectie verdacht is. Een meningitis met Gram-negatieve diplokokken in het lumbaal vocht of een sepsis binnen een epidemische context beantwoordt hieraan. Men kan de chemoprofylaxe naar oudere scholieren en studenten toe uitbreiden als er zich binnen de maand in dezelfde groep een tweede geval zou voordoen (3).

Bij de keuze van de medicatie houdt men rekening met diverse elementen zoals de aanwezigheid van voldoende hoge bactericide concentraties in de slijmvliezen, meer bepaald de nasofarynx. Andere elementen zijn eenvoud van toediening, nevenwerkingen, leeftijd en de kostprijs van de toegediende medicatie. Het al of niet toedienen van medicatie staat los van het feit of iemand al dan niet gevaccineerd is. De rationale achter deze aanpak schuilt in het feit dat het serotype van de meningokok bij de patiënt normaal op het moment van de toediening van de chemoprofylaxe nog niet bekend is. Er bestaan verschillende therapeutische schemata. Het advies van de gezondheidsinspectie is gebaseerd op een consensusdocu-

ment dat jaarlijks gepubliceerd wordt door de vereniging van infectiologen en microbiologen van België (6). Op die manier kunnen technische discussies zo veel mogelijk voorkomen worden en zijn de schema's aan ons land aangepast.

Bij rifampicine gelden als contra-indicaties: zwangerschap, leverfunctiestoornis en een eventuele een specifieke overgevoeligheid. Toediening kan gepaard gaan met een rode verkleuring van urine, tranen en sputum. Ook kan er een verkleuring optreden van zachte ooglenzen. Zowel de werking van anticoagulantia als anticonceptiva kunnen beïnvloed worden. Voor kinderen wordt rifampicine in een dosis van 10 mg/kg om de 12 uur gedurende twee dagen (4 toedieningen in totaal) voorgesteld. Rifampicine bestaat in België niet als specialiteit onder vorm van siroop. Om een magistrale bereiding van een siroop mogelijk te maken, is rifampicine onlangs als grondstof ter beschikking gesteld bij de groothandel voor de apothekers, en ook in de nationale en regionale noodkoffers. Een bereiding van een siroop is voorgesteld door de Werkgroep "Magistrale bereidingen", opgericht binnen de

Algemene Farmaceutische Inspectie van het Ministerie van Sociale Zaken, Volksgezondheid en Leefmilieu om een gevalideerd magistraal therapeutisch formularium op te stellen.

De siroop kan als volgt worden voorgeschreven:

R/ Rifampicine	1 g ofwel
Polysorbaat 80	0,01g
Natriummetabisulfiet	0,05 g
Excipiëns xantbaangom-Certa	25 ml
Natriumsaccharinaat	0,005 g
Aqua conservans NF V	q.s. ad 50 ml

Jongeren onder 16 jaar krijgen bij voorkeur geen fluoroquinolones. Dit geldt ook voor zwangere en zogende vrouwen. Ceftriaxone is een alternatief voor zwangere patiënten maar kan enkel intramusculair en in het ziekenhuis toegediend worden.

**Tabel 1: Doelgroepen chemoprofylaxe en medicatie**

**Chemoprofylaxe <sup>(1)</sup>**

The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy 2001-2002 Belgian/Luxembourg Edition (blz. 172-173 (6)).

Keuzepreparaat	Merknaam	Dosis/Route/Duur
<u>KINDEREN :</u> <i>Rifampicine</i>	Rifadyn <sup>®</sup> (2) Rimactan <sup>®</sup> (2) Zitromax <sup>®</sup> (3)	10 mg/kg PO 2 X per dag gedurende 2 dagen ( < 1 maand 5 mg/kg 2 X per dag) 10 mg/kg PO éénmalige dosis
<i>Azithromycine</i> <u>VOLWASSENEN* :</u> <i>Ciprofloxacin</i> <i>Ofloxacin</i>	Ciproxine <sup>®</sup> Tarivid <sup>®</sup>	500 mg PO éénmalige dosis 400 mg PO éénmalige dosis

(1) Te starten bij voorkeur binnen 24 uur.  
Directe contacten informeren over het verhoogd risico en extra toezicht op risicogroepen.  
(2) Rifampicine wordt voor deze indicatie terugbetaald mits aanvraag bij adviseur ziekenfonds.  
Rifampicine geeft rode verkleuring van urine en tranen (cave contactlenzen).  
Rifadyn<sup>®</sup> siroop is uit de handel genomen maar kan magistraal worden bereid.  
(3) Ook beschikbaar als siroop in suspensie 40 mg/ml – 15 ml.  
\*Bij zwangerschap: azithromycine 1 X 500 mg PO of ceftriaxone 250 mg IM 1 X.(7)

**Doelgroep :** Alle directe contacten met het index geval.

1. Gezin of gelijkaardig leefverband, partner, nauwe contacten.
2. Onthaalgezin, crèche, peuterschool en kleuterschool.
3. Militairen uit dezelfde slaapzaal.
4. Internaten, sport- en jeugdkampen.
5. Medisch en paramedisch personeel betrokken bij reanimatie en intieme verzorging van indexpatiënt.
6. Bij 2 of meer gevallen in dezelfde groep binnen twee maanden de hele groep

## Randvaccinatie

Onder randvaccinatie verstaan we het vaccineren van de onmiddellijke omgeving van een patiënt aansluitend op het detecteren van een geval. Alleen in uitzonderlijke situaties bestaat er een indicatie om tot randvaccinatie over te gaan. Dit geldt met name als in een omschreven groep op korte termijn verschillende meningokokken C infecties zijn vastgesteld en als tevens de algemene incidentie de interventiedrempel in de populatie overschrijdt. Bescherming treedt op in een termijn van 3 tot 6 weken (5).

## Management van de infectie door de gezondheidsinspectie

De gezondheidsinspectie tracht in overleg met de diverse betrokkenen op het terrein de aanpak te structureren. Hierbij komen diverse aspecten aan bod (tabel 2).

**Tabel 2 Management van meningokokkeninfecties door gezondheidsinspectie**

<p>Inschatten van de diagnose Registreren van de patiëntgegevens Identificeren van risicopersonen Evalueren en zonodig instrueren van eerste lijnartsen bij de chemoprophylaxe Ondersteuning in de groepsaanpak Serotypering opvragen Case/fatality rate en vaccinatiegraad in kaart brengen</p> <p>Investigatie naar banden met andere gesignaleerde gevallen</p> <p>Zonodig randvaccinatie organiseren bij het overschrijden van de incidentiematen Publiceren en rapporteren van verzamelde data Bij verhoogd voorkomen van gevallen in wijken en gemeenten het artsencorps actief verwittigen</p>
---

Zinloze en irrationele maatregelen bij de aanpak van deze infecties zijn het sluiten van scholen of crèches/kribbes, het isoleren en weren van schoolcontacten, zwemverbod, ver-

algemeende antibioticaprofylaxe en het opsporen van dragers. Dit management lukt maar in de mate dat de ziekte correct en snel wordt gemeld aan de gezondheids-

inspectie. Men kan deze dienst ook buiten de diensturen bereiken (nacht en weekend) via het wachttelefoonnummer: 02-512 93 89.

### Summary

*People who live in the same household as a case of meningococcal disease are at higher risk of contracting/developing disease. Also nursery contacts, contacts in daycare centres, and boarding schools are at higher risk. To control meningococcal disease it is recommended to organize an early warning system and to give out information and to offer chemoprophylaxis to these contacts. Antibiotic prophylaxis should be given as soon as possible after diagnosis. Unless there occur different cases of the type C strain in the same play group, nursery or primary school within a short period, no vaccination in outbreaks should be offered.*

### Literatuur

1. Rosenstein NE, Perkins BA, Stephens DS, Popovic T, Hughes JM. Meningococcal disease. *N Engl J Med* 2001; 18:1378-87.
2. MMWR. Control and prevention of meningococcal disease. *MMWR/RR* 1997; 46 (RR –5) 1-51.
3. CDR.. Control of meningococcal disease. *Review CDR* 1995; 5; 13: 189-99.
4. Landelijke Coördinatie Infectieziekten Protocolen 2000 Meningokokkeninfecties.
5. American Academy of Pediatrics. Control measures meningococcal infections. *Red book Report of the committee on infectious diseases*. 23 ed. Elf Grove Village 1994: 323-6.
6. The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy 2001-2002 Belgian/Luxembourg Edition. 2001: 172-3.
7. Girgis N, Sultan Y, Frenck RW et al. Azithromycin compared with rifampicin for eradication of nasopharyngeal colonization by *Neisseria meningitidis*. *Pediatr Infect Dis J*. 1998; 17: 816-9.

# Vaccinatie tegen meningokokken

G. Top<sup>1</sup>

## Samenvatting

Vaccinatie tegen meningokokken was tot voor kort enkel mogelijk met polysaccharidenvaccins tegen serogroepen A, C, W135 en Y. Ze geven een kortdurende bescherming. De nieuwe geconjugeerde vaccins tegen serogroep C meningokokken bieden nieuwe mogelijkheden. Vaccinatie kan vanaf de leeftijd van 2 maanden en de vaccins stimuleren het immunologisch geheugen zodat een lange bescherming gegarandeerd wordt. Een ideaal vaccin dat tegen alle meningokokken beschermt, is nog toekomstmuziek. Door de toename in incidentie van serogroep C meningokokkeninfecties dringt een veralgemeende vaccinatie van alle kinderen en jongeren zich meer dan ooit op.

## Inleiding

In dit artikel wordt eerst kort de geschiedenis van de meningokokkenvaccins besproken. Daarna gaan we in op de verschillende soorten vaccins. De ervaring met de nieuwe vaccins in Groot-Brittannië en de gestegen incidentie van C-meningokokkeninfecties in Vlaanderen in 2001 maakten een vaccinatieprogramma in Vlaanderen noodzakelijk. De stand van zaken van dit programma wordt ook voorgesteld.

## Historiek

In de jaren 40 toonden onderzoekers aan dat antistoffen tegen groeps-specifieke capsulaire polysaccharidenantigenen een passieve bescherming boden bij muizen. Gezuiverde polysacchariden konden geen antilichaamrespons geven bij mensen. De komst van de sulfonamides en hun succes bij de behandeling maakten onderzoek naar deze vaccins minder prioritair. Toen begin jaren 60 de weerstand van meningokokken aan sulfonamiden toenam, werd verder onderzoek verricht. Eerst slaagde men erin om hoogmoleculair gewicht polysacchariden van serogroep A en C te zuiveren en later ook voor serogroep Y en W135(1).

Het polysaccharidenkapsel van serogroep B bevat siaalzuurgebonden structuren die ook voorkomen in het menselijk zenuwweefsel en het is dus onwaarschijnlijk dat dit immunogeen zou zijn. Dit is meteen één van de redenen waarom het moeilijker is om een vaccin te ontwikkelen tegen serogroep B.

## Soorten meningokokkenvaccins

### 1 Polysaccharidenvaccins

Polysacchariden zijn T cel-onafhankelijke antigenen. Ze zijn weinig immunogeen bij baby's en jonge kinderen. De immuniteit is van korte duur en er komt geen immunologisch geheugen tot stand.

Bij toediening van 50 µg wordt na twee weken een piek in antistof titer vastgesteld bij volwassenen. Bij kinderen die jonger zijn dan 2 jaar is het vaccin weinig immunogeen. De aanbevolen dosis vanaf de leeftijd van 2 jaar is een dosis van 50 µg. De geregistreerde vaccins bestaan in verschillende vormen (enkel A (Mencevax<sup>®</sup>), combinatie A en C (Mencevax<sup>®</sup>, Meningovax<sup>®</sup>) of combinatie A, C, W135 en Y (Mencevax ACWY<sup>®</sup>).

Deze polysaccharidenvaccins hebben zeker nog hun belang voor reizigers naar Afrika, waar vooral serogroep A voorkomt, de meningitisgordel ten zuiden van de Sahara en voor bedevaarders naar Mekka, waar de laatste jaren meer gevallen van W135 gemeld werden(2).

### 2 Geconjugeerde vaccins

Net als bij het vaccin tegen *H. influenzae* type b (Hib) werden vaccins ontwikkeld door binding aan dragerproteïnes. Hierdoor ontstaat er wel een boostereffect en kon men voor *H. influenzae* type b een daling vaststellen in de nasofaryngeale kolonisatie en transmissie.

Deze binding aan een proteïne genereert een T cel-afhankelijk immunologisch antwoord. Via T-helpercellen stimuleert dit antwoord de

B-lymfocyten die specifieke IgG-antilichamen aanmaken en B-memory cells, die belangrijk zijn voor een boostereffect bij een later contact (3).

Er zijn drie geconjugeerde meningokokkenvaccins geregistreerd voor gebruik in België. Twee ervan hebben als drager een difterie toxoïd proteïne (Meningitec<sup>®</sup> en Menjugate<sup>®</sup>) en één is geconjugeerd met een tetanus toxoïd proteïne (NeisVac-C<sup>®</sup>). Men kan ze alle drie aanwenden vanaf de leeftijd van 2 maanden; ze geven waarschijnlijk een blijvende immuniteit. Voor zuigelingen zijn 3 dosissen nodig voor volledige vaccinatie. De injectie moet met een interval van telkens een maand gegeven worden. Vanaf de leeftijd van één jaar bestaat de vaccinatie uit één dosis.

### 3 Serogroep B vaccins

In verschillende landen wordt onderzoek gedaan naar een valabel vaccin tegen de meningokokken van serogroep B, en dit liefst in combinatie met C. Dit kan niet zomaar op dezelfde manier als bij de andere serogroepen door de eigenschappen van het polysaccharidenkapsel. De meeste van deze experimentele vaccins maken gebruik van buitenste membraanproteïnes. Naar aanleiding van een epidemie in Cuba in de jaren 80 werd een vaccin ontwikkeld tegen B en C. Dit vaccin bleek vrij efficiënt en werd er ondertussen veralgemeend toegepast. Het is ondertussen geregistreerd in minstens 19 landen, vooral in Latijns-Amerika. Ook het Noorse National Institute of Public Health ontwikkelde een vaccin, gebaseerd op buitenste membraanvesikels.

<sup>1</sup> Coördinatie infectieziekten - Gezondheidsinspectie

Aanvullend onderzoek is echter nodig naar bescherming tegen andere types en subtypes. De Wereldgezondheidsorganisatie suggereerde dat een ontwerp vaccin gemaakt zou moeten worden dat naargelang de noden bij epidemieën zou kunnen worden aangepast aan de lokale types en subtypes. Ook in Nederland zoekt het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu naar een combinatievaccin tegen de serogroepen B en C op basis van verschillende proteïnes. Een vaccin dat voldoende efficiënt is tegen de types B-meningokokken in West-Europa en dat daarenboven ook blijvende immuniteit kan geven, is tot nu toe niet beschikbaar.

Recent werd een onderzoek gestart naar vaccins vanuit verschillende invalshoeken: transferrine binding proteïne B, oppervlakte proteïne A, commensale soorten neisseriae, en recent op basis van gegevens uit de genoom sequencing-studie.

### **Recente evolutie in vaccinatiebeleid**

Groot-Brittannië is het eerste land waar een massavaccinatiecampagne met de nieuwe geconjugeerde vaccins tegen C meningokokken opgezet werd. Tussen oktober 1999 en september 2000 kreeg de hele kinder- en jongerenpopulatie van 0 tot 18 jaar de kans zich te laten vaccineren met een geconjugerd vaccin(7). Vóór de vaccinatiecampagne waren er op jaarbasis 1530 gevallen van meningokokkeninfecties door serogroep C, met 150 sterfgevallen. Na de vaccinatiecampagne was er een drastische terugval in het aantal gevallen(8). In Spanje heeft men goede resultaten verkregen door massavaccinatie van kinderen van 0 tot 6 jaar(9) en maakt het geconjugeerde vaccin, net als in Groot-Brittannië, deel uit van het

basisvaccinatieschema voor zuigelingen(10).

### **Vlaanderen 2001-2002**

Door de spectaculaire toename in incidentie van meningokokkeninfecties van serogroep C in 2001 in Vlaanderen en de positieve ervaring in Groot-Brittannië werd vaccinatie ook in Vlaanderen overwogen. In juni 2001 werd voor de provincie Antwerpen het epidemisch waarschuwningsniveau bereikt. Om het meeste impact te hebben op de epidemische evolutie leek de aanpak van Groot-Brittannië de meest efficiënte. Dit kon in Vlaanderen financieel, noch logistiek, noch organisatorisch gerealiseerd worden. Daarom stelde de Vlaamse Vaccinatiekoepel voor om eerst de groepen van 1 tot 6 jaar en de adolescenten van 15 tot 18 jaar te vaccineren. Er werd beslist vaccinatie te starten in de leeftijdsgroepen met het hoogste risico. Kinderen van één jaar zouden het eerst in aanmerking komen voor een gratis vaccin. In de loop van het voorjaar van 2002 zou de eerste groep adolescenten (derde jaar secundair onderwijs) volgen. Een informatiecampagne over meningokokkeninfectie(11) begeleidde de start van de campagne. Op de interministeriële conferentie gezondheid van 11 december 2001 werd een protocolakkoord afgesloten tussen de gemeenschappen en het federale ministerie van Sociale Zaken, waarbij men in een supplementaire financiering voor meningokokkenvaccins voorzag met middelen van het RIZIV. Hierdoor kon de aanpak versneld worden. In het voorjaar van 2002 komen alle kinderen vanaf de leeftijd van één jaar tot en met de derde kleuterklas (of geboren in 1996) in aanmerking voor een gratis vaccin, evenals de jongeren van het derde jaar secundair

onderwijs. In het najaar van 2002 gaat de vaccinatiecampagne verder bij de éénjarigen en de overige adolescenten (derde, vijfde en zesde jaar secundair onderwijs). Als de financiële middelen het mogelijk maken wil de Vlaamse overheid tegen eind 2003 alle kinderen en jongeren tot 18 jaar de kans geven zich te laten inenten tegen meningokokken van serogroep C. Als men rekening houdt met de leeftijdsspecifieke incidentie, dan lijkt het logisch om ook al de zuigelingen systematisch te vaccineren zodra de groepen 1-6 en 15-18 jaar gevaccineerd zijn, voordat de tussengroep gevaccineerd wordt. Praktisch gezien moet men dan wel over een hexavalent vaccin beschikken voor de andere basisvaccinaties in het eerste levensjaar (polio, tetanus, difterie, pertussis, *Haemophilus influenzae* type b en hepatitis B).

### **Besluit**

De toename in incidentie van meningokokkeninfecties door serogroep C in Vlaanderen en de komst van doeltreffende geconjugeerde vaccins tegen de C-meningokokken stellen ons in staat om in te grijpen in de natuurlijke dynamiek van de meningokokkeninfecties. Verder onderzoek moet het mogelijk maken om in de toekomst te beschikken over gecombineerde geconjugeerde vaccins die bescherming bieden tegen alle pathogene meningokokkenstammen.

### **Summary**

*Until recently immunisation against meningococcal disease was only possible by polysaccharide vaccines for serogroup A, C, W135 and Y with a short-term protection. New conjugated vaccines for serogroup C give new possibilities for immunisation from the age of 2 months and with an immunological memory that guarantees long-term protection. An ideal vaccine protecting against all meningococcal infections is not yet available. The increase in incidence of serogroup C meningococcal disease, urges a generalised immunisation programme more than ever.*



## Literatuur

1. Lepow M, Perkins B, Hughes P, Poolman J. Meningococcal Vaccines. In Plotkin S, Orenstein W. Vaccines, 3rd edition, 711-27.
2. Meningococcal infection in pilgrims returning from the Haj. CDR Weekly 2000:125.
3. Soult Rubio JA, Muñoz Sáez M, López Castilla JD. Enfermedad meningocócica: nuevas estrategias de prevención. An Esp Pediatr 2001; 54: 65-8.
4. Jódar L, Feavers IM, Salisbury D, Granoff DM. Development of vaccines against meningococcal diseases. Lancet 2002; 359:1499-508.
5. Serogroup B Meningococcal Disease – Oregon, 1994. MMWR 1995; 44: 121-4.
6. Pérez Rodríguez A, Dickinson Meneses FO. Vacuna VA-MENGOC-BC: su repercusión sobre la enfermedad meningocócica en niños de 1 a 4 años. Rev Cubana Med Trop 1999;51:189-93.
7. Vaccination programme for group C meningococcal infection is launched. CDR Weekly 1999; 180: 1894-1901.
8. Ramsay M, Andrews N, Kaczmarski EB, Miller E. Efficacy of meningococcal serogroup C conjugate vaccine in teenagers and toddlers in England. Lancet 2001; 357: 195-6.
9. Salleras L. Impact of mass vaccination against serogroup C meningococcal disease in Spain. 2nd meeting of the scientific working group on meningococcal disease; presentation.
10. Calendario Vacunal de la Asociación Española de Pediatría 2001-2002. An Esp Pediatr 2001; 55: 30-8.
11. Folder hersenvliesontsteking via <http://www.wvc.vlaanderen.be/meningitis>

# Epidemiologische evolutie van meningokokkeninfecties in Vlaanderen

G. Top<sup>1</sup>

## Samenvatting

Via de verplichte meldingen van infectieziekten worden de epidemiologische gegevens van meningokokkeninfecties op de voet gevolgd. In de jaren 90 was er een geleidelijke incidentietoename toe te schrijven aan serogroep B. De laatste jaren komt daar ook een toename bij van serogroep C(1). Deze toename versnelde enorm in 2001. Hierdoor werd een epidemisch waarschuwningsniveau bereikt. De positieve ervaring van de vaccinatiecampagne in Groot-Brittannië en de perceptie van het probleem door bevolking en overheid leidden tot de noodzaak van een vaccinatieprogramma voor Vlaanderen.

## Inleiding

In dit artikel wordt de epidemiologische evolutie van de geregistreerde meningokokkeninfecties in Vlaanderen beschreven. Hierbij valt vooral de snelle toename van serogroep C sinds januari 2001 op, in het bijzonder in de provincie Antwerpen. De vraag stelt zich of we hier voor een epidemie staan, of dit fenomeen zich zal uitbreiden naar andere provincies en welke maatregelen er genomen moeten worden. De epidemiologische gegevens werden vergeleken met die van Groot-Brittannië voor de start van de universele vaccinatiecampagne.

## Methode

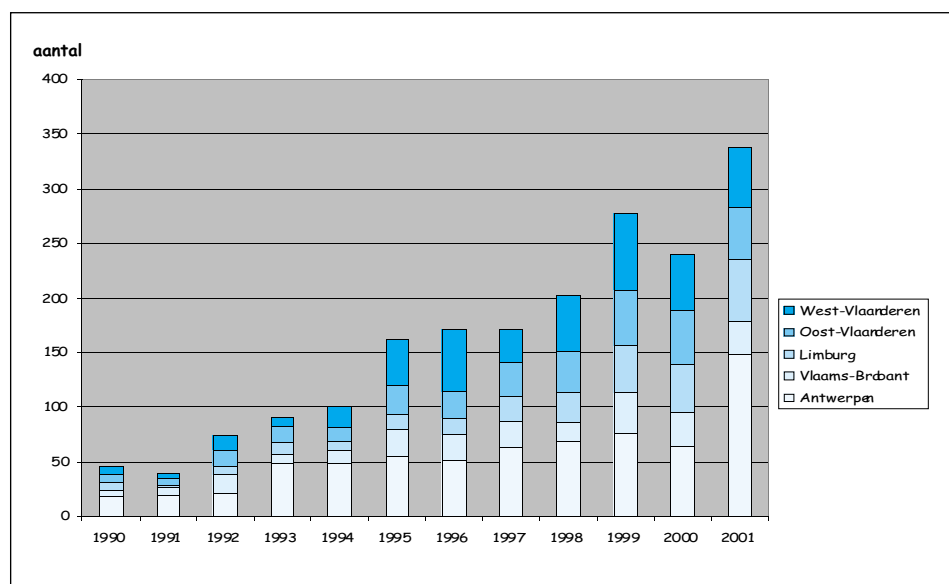
Meningokokkeninfecties in Vlaanderen moeten verplicht gemeld worden bij de gezondheidsinspectie van de Vlaamse Gemeenschap, volgens het decreet van 5 april 1995 betreffende de profylaxe van overdraagbare aandoeningen. Sinds eind 2000 moeten meningokokkeninfecties onmiddellijk gemeld worden door elke arts of elk hoofd van het laboratorium die er weet van heeft. Als definitie voor een zeker geval van meningokokkeninfectie wordt gesteld: elk klinisch geval van meningitis of sepsis waarbij de meningokok geïsoleerd kan worden uit een milieu dat in principe steriel moet zijn (lumbaal vocht of bloed) of met een positieve polymerase kettingreactie (PCR). Een waarschijnlijk geval is

een klinisch geval van meningitis waarbij er enkel Gram-negatieve diplokokken in lumbaalvocht aanwezig zijn of waarbij er een positieve antigeentest is of anderzijds een klinisch geval van sepsis (purpura fulminans of Waterhouse-Friderichsen syndroom). Ook elk klinisch geval in een epidemiologische context geldt als een waarschijnlijk beschouwd geval. Als mogelijk geval geldt een klinische diagnose van meningitis.

## Resultaten

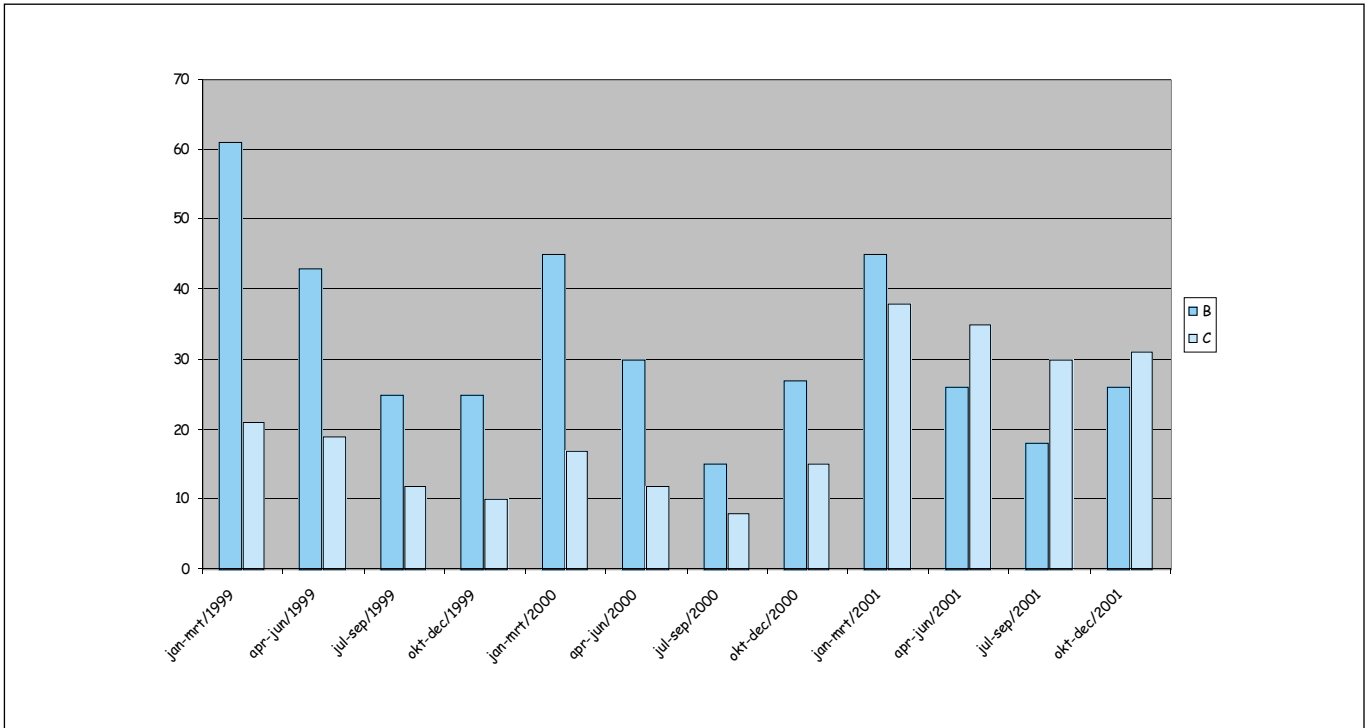
Sinds enkele jaren is er een geleidelijke toename van meningokokkeninfecties in Vlaanderen. Figuur 1 geeft een overzicht van de evolutie van het aantal geregistreerde meningokokkeninfecties in Vlaanderen van 1990 tot 2001. Het ging om een geleidelijke toename van serogroep B. Sinds een paar jaren is er echter ook een stelselmatige toename van serogroep C te merken. In 2001 is die laatste toename enorm versneld.

Figuur 1: meningokokkeninfecties in Vlaanderen 1990-2001



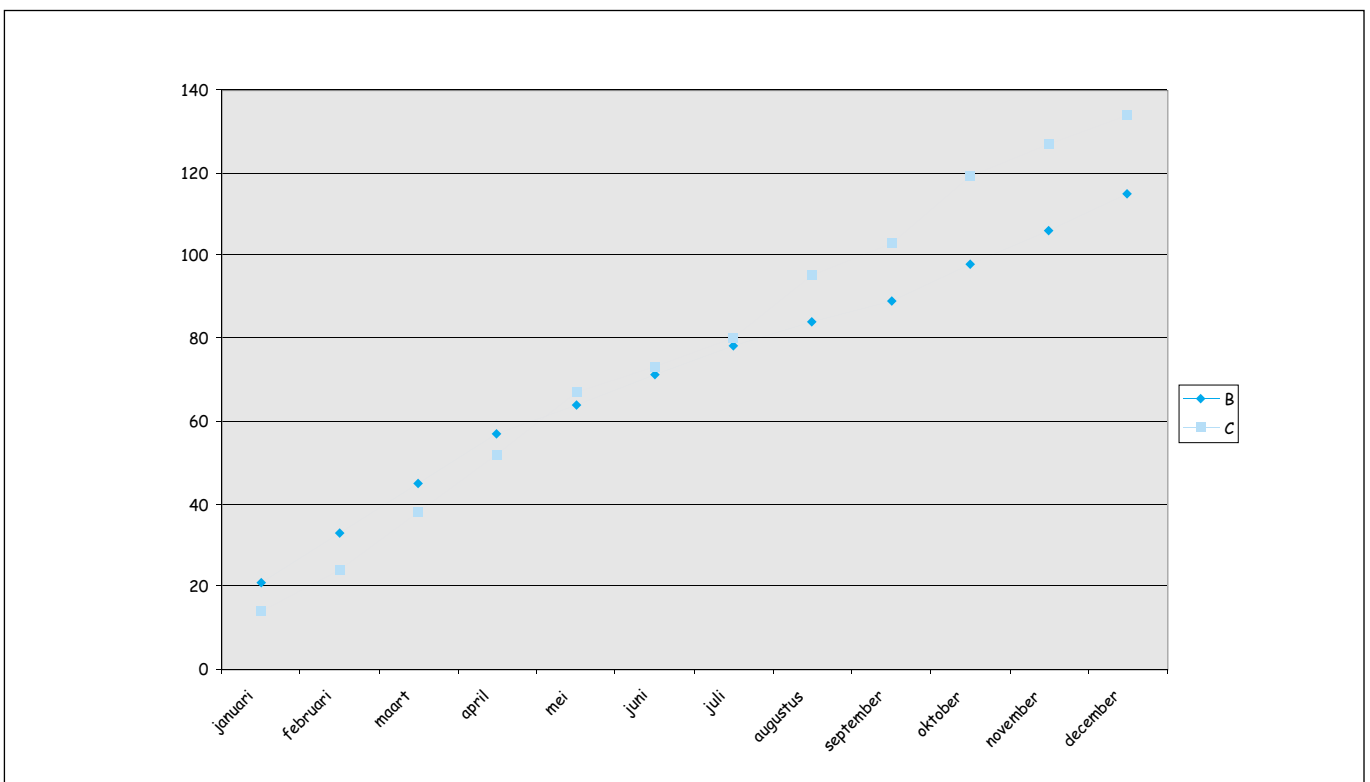
<sup>1</sup> Coördinatie infectieziekten, Gezondheidsinspectie

**Figuur 2: Aantal meningokokkeninfecties in Vlaanderen per serogroep (B en C) voor de periode 1999-2001**



Figuur 2 toont de evolutie van de voorbije drie jaar (1999 – 2001) van de gedocumenteerde meningokokkeninfecties van serogroep B en C per trimester. Van de gedocumenteerde gevallen bedroeg het relatief aandeel van serogroep C in 1999 en 2000 respectievelijk 28 % en 30%. In 2001 kon bij 254 van de 338 gevallen de serogroep bepaald worden. Hiervan waren er 134 of 53% van serogroep C.

**Figuur 3: Cumulatief aantal meningokokkeninfecties in Vlaanderen in 2001**



Figuur 3 toont de evolutie van het cumulatief aantal meningokokkeninfecties van serogroep B en C in Vlaanderen in 2001 waarbij opvalt dat eind juni het aantal infecties veroorzaakt door serogroep C voor het eerst dat van serogroep B overtrof.

In 2001 waren er in totaal in Vlaanderen 27 sterfgevallen te wijten aan meningokokkeninfecties in 2001 (5 waarvan de serogroep niet gekend is, 4 van serogroep B, 17 van serogroep C en 1 van serogroep W135).

## Bespreking

Als we de huidige evolutie bekijken, valt de versnelde toename in het aantal gevallen van meningokokkeninfecties van serogroep C in 2001 op. Deze stijging is niet te wijten aan een verbeterde melding van de ziekte. In dat geval zouden we ook een evenredige stijging van de andere serogroepen moeten zien. Meningokokkeninfecties worden bovendien in het algemeen zeer correct aangegeven. Als we als definitie van epidemiologische drempel: een stijging met minstens een factor 3 nemen, vergeleken met de voorbije jaren voor eenzelfde periode (2), dan is deze drempel zeker bereikt in de provincie Antwerpen. Dat is ook de reden waarom in juli van het jaar 2001 door Vlaams minister Mieke Vogels beslist werd over te gaan tot georganiseerde vaccinatie tegen meningokokken van serogroep C.

De gegevens van deze meldingen worden niet enkel geregistreerd. Er worden aanvullende gegevens opgevraagd om adequate profylactische maatregelen te kunnen nemen bij de nauwe contacten van de patiënt en een verhoogde waakzaamheid te vragen voor eventuele secundaire gevallen. Eventueel worden schoolartsen, bedrijfsartsen, crècheartsen hiervoor ingeschakeld of wordt de huisartsenwacht dienst verwittigd.

Sinds de toename van de meningokokkeninfecties worden meer en meer laboratoriumgegevens opgevolgd. De gekende gegevens worden aangevuld met de gegevens van het referentielaboratorium voor meningokokkeninfecties van het Wetenschappelijk Instituut voor Volksgezondheid (WIV). De bepaling van de serogroep is zeer belangrijk om de epidemiologische evolutie te kunnen volgen. Door de stijging van serogroep C van de voorbije drie jaar worden deze gegevens sinds 1999 van dichtbij gevolgd. Dit is van belang omdat er eventueel tegen serogroep C gevaccineerd kan worden. De komst van nieuwe geconjugeerde vaccins tegen deze serogroep maakt vaccinatie duurzamer en vormt een extra argument om steeds te proberen de serogroep en de typering te bepalen. Uit de types en subtypes kan afgeleid worden of dezelfde kiem de ziekte bij verschillende personen veroorzaakt. Hierdoor kunnen eventuele secundaire gevallen en clusters bepaald worden.

Meningokokkeninfecties nemen meestal toe in de wintermaanden. In de zomermaanden van 2001 werd wel een vermindering waargenomen van het aantal gevallen, maar die was minder uitgesproken en kwam later voor serogroep C dan voor serogroep B (zie figuur 2). Ook de sterfte in serogroep C

(17/134 of 12,7%) ligt beduidend hoger dan die van serogroep B (4/115 of 3,5%) en is vooral te wijten aan het type C:2a:P1.2,5 (9 van de 17 sterfgevallen door C of 53%), waar het algemeen aandeel van dit type 48/134 of 36% bedraagt. Binnen dit type bedraagt de sterfte 9/48 of 19%.

Vóór de start van de grote vaccinatiecampagne in Groot-Brittannië (1999) waren daar 1530 gevallen van meningokokken-C-infecties waarvan 150 sterfgevallen. Dit betekent een incidentiecijfer van 2,6/100.000 inwoners (58,5 miljoen inwoners). Dit cijfer was de laatste jaren stabiel. Een massavaccinatiedcampagne van alle kinderen tot 18 jaar op één jaar tijd leidde tot een drastische reductie van de incidentie van meningokokken-C-infecties (3). In Vlaanderen werd in 2001 een vergelijkbaar cijfer bereikt, namelijk 2,3/100.000 inwoners (enkel die gevallen waarvan de serogroep bepaald werd). Van de gemelde meningokokkeninfecties in Vlaanderen kon bij 25% geen serogroep bepaald worden, zodat dit cijfer in feite een onderschatting is van de reële incidentie. Hierbij zijn er toch vrij grote regionale verschillen te merken (tabel 1).

**Tabel 1: Incidentiecijfers meningokokkeninfecties in Vlaanderen voor 2001**

Incidentie per 100.000 inwoners		serogroep				
provincie	arrondissement	?	B	C	W135	totaal
Antwerpen	Antwerpen	2,5	2,6	4,8	0,3	10,2
	Mechelen	1,6	2,0	4,6	0,0	8,2
	Turnhout	2,5	1,5	3,2	0,0	7,1
Totaal Antwerpen		2,3	2,2	4,4	0,2	9,1
Limburg	Hasselt	1,6	1,6	0,3	0,0	3,4
	Maaseik	1,4	0,5	2,3	0,0	4,1
	Tongeren	6,3	6,3	5,3	0,0	17,9
Totaal Limburg		2,7	2,4	2,0	0,0	7,1
Oost-Vlaanderen	Aalst	0,4	1,5	1,5	0,0	3,4
	Dendermonde	1,1	1,6	1,6	0,0	4,3
	Eeklo	0,0	2,5	1,3	0,0	3,8
	Gent	0,4	1,0	1,4	0,0	2,8
	Oudenaarde	1,7	0,0	0,0	0,0	1,7
	Sint-Niklaas	0,9	2,2	2,2	0,0	5,4
Totaal Oost-Vlaanderen		0,7	1,4	1,5	0,0	3,5
Vlaams-Brabant	Halle-Vilvoorde	0,4	2,0	0,7	0,0	3,0
	Leuven	0,4	1,3	0,9	0,2	2,8
Totaal Vlaams-Brabant		0,4	1,7	0,8	0,1	3,0
West-Vlaanderen	Brugge	1,1	3,7	2,2	0,4	7,4
	Diksmuide	4,2	2,1	0,0	0,0	6,3
	Ieper	1,9	0,0	0,0	0,0	1,9
	Kortrijk	0,7	1,8	1,1	0,0	3,6
	Oostende	0,0	1,4	3,5	0,0	4,9
	Roeselare	0,7	2,8	2,1	0,0	5,7
	Tielt	1,1	2,3	0,0	0,0	3,4
	Veurne	1,8	0,0	1,8	0,0	3,5
Totaal West-Vlaanderen		1,1	2,1	1,6	0,1	4,9
Vlaanderen		1,4	1,9	2,3	0,1	5,7



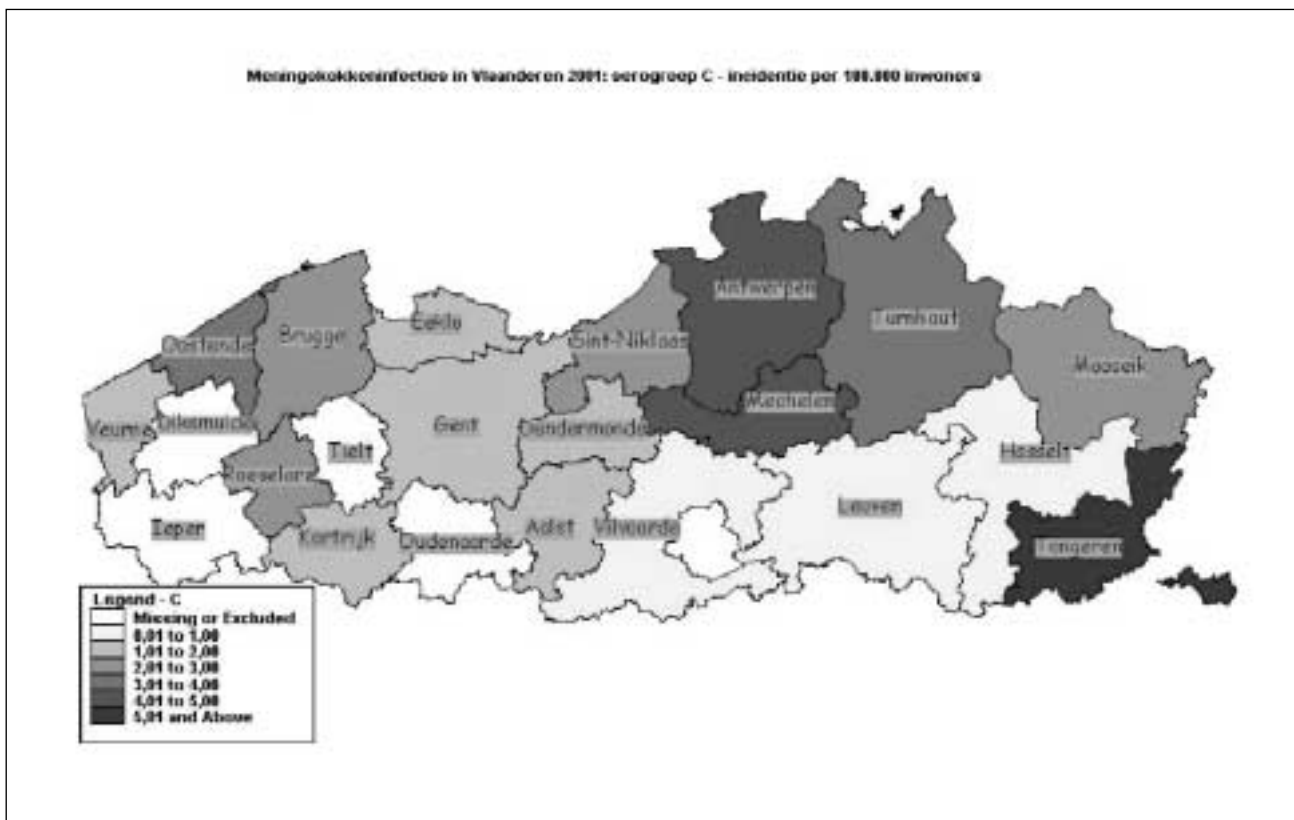
Dat wordt geïllustreerd op de kaart van Vlaanderen, die ingedeeld is per arrondissement (figuur 4). Doordat het hier om een vrij snelle toename in incidentie ging, drong een algemene vaccinatie zich op.

### Besluit

De toename van meningokokkeninfecties in het algemeen en van serogroep C in het bijzonder toont het belang aan van een constante epidemiologische bewaking van

dit fenomeen. De nieuwe mogelijkheden van geconjugeerde vaccins tegen serogroep C bieden de mogelijkheid in te grijpen bij deze epidemiologische evolutie.

**Figuur 4: Meningokokkeninfecties in Vlaanderen naar incidentie per arrondissement (1/100.000) voor 2001**



### Summary

Compulsory notification of infectious diseases provides us precise epidemiological data of meningococcal infections. During the 90s there was a progressive increase in incidence of serogroup B. Moreover, in the last few years there was an increase in serogroup C incidence. This increase accelerated spectacularly in 2001, which led to an epidemic warning level. The positive experience with the immunisation campaign in Great Britain and the perception of the problem by the population have led to the need of a vaccination programme in Flanders.

### Literatuur

1. Van Loock F, Ducoffre G, Carion F. Meningokokkeninfecties: staan we voor een nieuwe epidemie? *Epid Bull VI Gem* 36; 2001/2: 4-7.
2. WHO. Control of Epidemic Meningococcal Diseases. WHO Practical Guidelines. 2nd edition. Geneva. 1998.
3. Ramsay M, Andrews N, Kaczmarski EB, Miller E. Efficacy of meningococcal serogroup C conjugate vaccine in teenagers and toddlers in England. *Lancet* 2001; 357: 195-6.

# Het komen en gaan van een meningokokkenepidemie

## Een verdubbeling van het aantal geregistreerde meningokokkeninfecties in de provincie Antwerpen in 2001

I. Maes<sup>1</sup>, K. De Schrijver<sup>1</sup>

### Samenvatting

In dit artikel wordt een overzicht gegeven van de meningokokkencluster in de provincie Antwerpen in het jaar 2001. In totaal werden 149 meldingen die beantwoordden aan de gevalsdefinities meegenomen in deze studie. In 93% ging het om geconfirmeerde gevallen. In 46% ging het om een sepsis, in 30% om meningitis en in 13 om sepsis en meningitis. In 2001 bedroeg de incidentie 9 per 100.000. Dit was meer dan een verdubbeling van het aantal gevallen in vergelijking met het jaar 2000. De hoogste incidentie kwam voor in het district Antwerpen waarbij een incidentie van 15 op 100.000 werd genoteerd. In het voorjaar zagen we de hoogste piek. Bij kinderen onder de vijf jaar zagen we 24% van de gevallen. In de leeftijdsgroep 5-9 jaar en 15-19 jaar kwamen telkens 12,5% van de gevallen voor. De totale letaliteit bedroeg in 2001 6,7%. In 66% werd een meningokok serogroep C geïsoleerd. Vanaf oktober 2001 nam de incidentie af. In de eerste drie maanden van 2002 nam het aantal gevallen met 44% af ten opzichte van een vergelijkbare periode in 2001 wat vermoedelijk het gevolg is van een veralgemeende vaccinatie van de jongerenpopulatie tegen meningokok serogroep C, zonder dat een natuurlijke fluctuatie van de meningokokken C uitgesloten wordt.

### Inleiding

Meningokokkeninfecties zijn ernstige ziekten die gekenmerkt zijn door een belangrijke letaliteit in de orde van grootte van 9 à 12% en door een belangrijk aantal complicaties (1). De ziekte komt vooral bij jonge kinderen en adolescenten voor en kan een zeer abrupt begin en een zeer fulminant verloop kennen (1). In niet-epidemische omstandigheden overschrijdt de incidentie de 1 à 3 per 100.000 niet. Net zoals andere infectieziekten hebben meningokokkeninfecties in natuurlijke omstandigheden een fluctuerend verloop (1,2,3). Zo noteerde men in de vroege jaren zeventig een belangrijke toename. Nadien zag men gedurende een vrij lange tijd een endemisch verloop van ongeveer 1 geval per 100.000 per jaar (3). In de provincie Antwerpen steeg in de jaren negentig het aantal meningokokkeninfecties van 19 in 1991 naar 65 isolaties in het jaar 2000 waarvan 80% behoorden tot de serogroep B (4,5,6). In 2001 zag men een uitgesproken stijging die gepaard ging met een andere verdeling van de serogroepen van de *N. Meningitidis*. In dit artikel gaan we in op het verloop van de meningokokkeninfecties in de provincie Antwerpen in de laatste jaren.

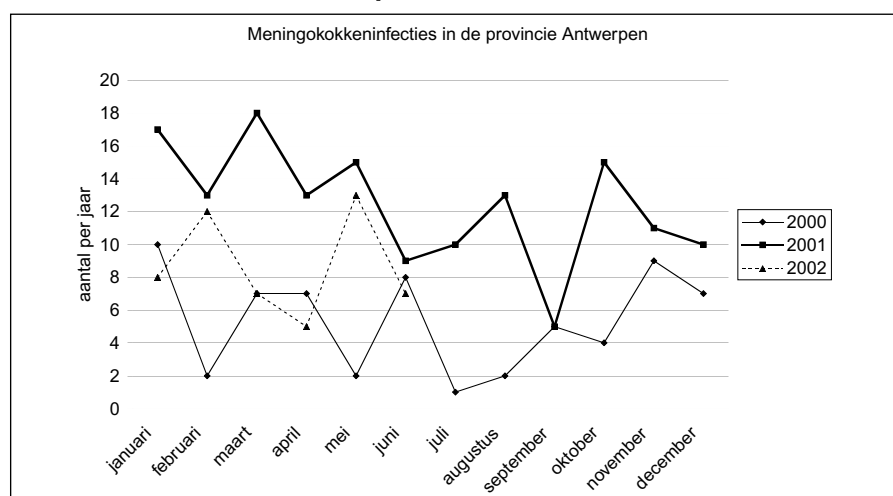
### Methode en data

De geregistreerde gegevens van Antwerpen werden afzonderlijk voorgesteld omdat in deze provincie, in tegenstelling tot andere provincies van Vlaanderen, de toename en de verandering van serotype zich het duidelijkste en het vroegste manifesteerde. De meningokokkeninfecties die in 2000 en 2001 gemeld werden door de artsen en de laboratoria bij de gezondheidsinspectie van Antwerpen en die voorkwamen bij patiënten uit de provincie, werden opgenomen in dit onderzoek. De provincie Antwerpen telt drie arrondissementen (Antwerpen, Mechelen en Turnhout) en had in

2001 in totaal 1.643.972 inwoners. De registratie gebeurde in het kader van de verplichte melding van infectieziekten.

Bij de registratie hanteerden we de gevalsdefinities van de Centers for Disease Control and Prevention (CDC)(7) en werden persoonsgebonden parameters, ziekteparameters en microbiologische data meegenomen. Op basis van de demografische parameters konden dubbelmeldingen uitgesloten worden. De meldingen werden gevalideerd op het niveau van laboratorium en clinicus. Voor de incidentiematen werden de 95% betrouwbaarheidsintervallen berekend.

**Figuur 1: Meningokokkeninfecties in de provincie Antwerpen in 2000-2002, absoluut aantal per maand**



<sup>1</sup> Gezondheidsinspectie Antwerpen, Copernicuslaan 1, 2018 Antwerpen, tel. 03-224 62 04, fax 03-224 62 01, e-mail: gezondheidsinspectie.antwerpen@vlaanderen.be

## Resultaten

Het aantal meningokokkeninfecties dat in de provincie Antwerpen geregistreerd werd, steeg de voorbije jaren van 19 in 1991 naar 64 in 2000. In 2001 was dit opgelopen tot 149 meldingen wat meer dan een verdubbeling was tegenover het jaar 2000. Van de 149 geregistreerde meningokokkeninfecties in 2001 behoorde 94% tot de groep van de zekere gevallen (positieve cultuur), bij 4,7% ging het om waarschijnlijke gevallen en bij 1,3% om mogelijke gevallen. In de waaier van klinische beelden van 2001 zagen we bij 45,6% een sepsis, bij 30,2% een meningitis en bij 13,4% een combinatie van meningitis en sepsis.

### Herkomst van de melding

In 69% van de gevallen van 2001 werden de meningokokkeninfecties gemeld door artsen, de overige 31% werd gemeld door laboratoria. In de groep meldingen van de artsen kwam 54,4% van de ziekenhuisartsen, 11,4% van jeugdartsen en 3,4% van de huisartsen.

### Incidentie

Behalve in september 2001, toen het aantal stabiel bleef, namen alle maandincidentiecijfers in 2001 toe. Hoewel de incidentie van meningokokkeninfecties normaal in de zomermaanden vrij laag is, noteerden we in 2001 ook verhoogde cijfers in de zomermaanden (figuur 1).

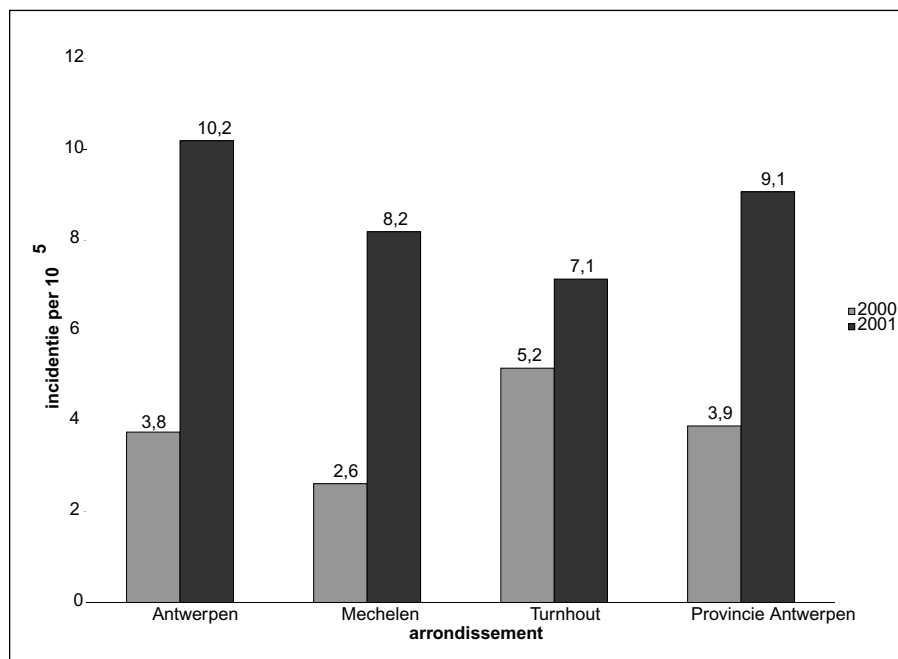
In de provincie Antwerpen steeg de incidentie van 3,9 (95%-BI:2,9-4,9) per 100.000 in 2000 naar 9,1 (95%-BI:7,6-10,5) per 100.000 in 2001.

In het arrondissement Antwerpen nam de incidentie toe van 3,8 (95%-BI:2,5-5,0) per 100.000 in 2000 naar 10,2 (95%-BI:8,1-12,3) per 100.000 in 2001 (figuur 2). In de stad Antwerpen kwamen relatief gezien de meeste gevallen voor, namelijk 51 gevallen.

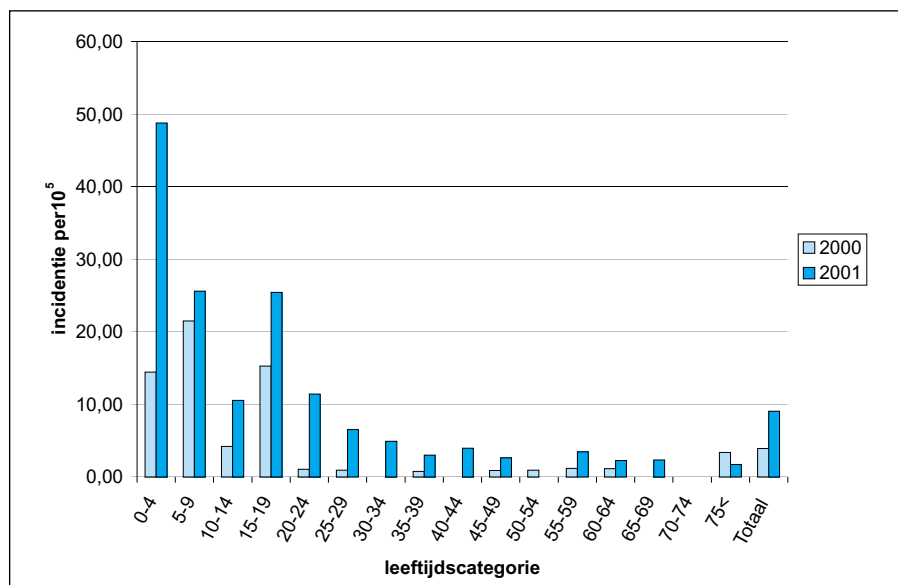
### Leeftijd

In 2000 behoorden 54 patiënten (incidentie=11,3/10<sup>5</sup>, 95%-BI:8,2-14,4) tot de leeftijdscategorie van 0 tot en met 24 jaar. Dat was 84,3% van het totale aantal in 2000. Van deze 54 patiënten was

**Figuur 2: Meningokokkeninfecties in de provincie Antwerpen in 2000-2001, incidentie/10<sup>5</sup> per arrondissement**



**Figuur 3: Meningokokkeninfecties in de provincie Antwerpen in 2000-2001, incidentiecijfers/10<sup>5</sup> per leeftijdscategorie**



62,9% jonger dan 10 jaar, en 24,1% jonger dan 5 jaar. In 2001 waren 115 patiënten of 77,1% van het totale aantal in 2001 jonger dan 25 jaar. Dat gaf een incidentie van 24/10<sup>5</sup> (95%-BI: 19,6-28,6). In de leeftijdscategorie van 0-24 jaar was er een incidentiestijging van 113% tegenover 2000 (figuur 3).

### Serogroepen

In 2000 waren er 18 meldingen (28%) waarvoor er geen serotyping kon gebeuren. In 2001 ging het om 37 meldingen (24,8%).

Tabel 1 toont een overzicht van alle meldingen per serogroep in de provincie Antwerpen.

In 2000 werden over de hele provincie 6 meldingen geregistreerd van een meningokokkeninfectie serogroep C (13%) en 40 van de serogroep B (87%). In 2001 werden er 74 (66%) meningokokkeninfecties van serogroep C genoteerd, terwijl het aantal infecties van serogroep B afnam tot 35 (31%). Bij de meningokokken serogroep C sprong de combinatie van het serotype 2a en subtype P1.2,5 in het oog (C:2a:P1.2,5).

**Tabel 1: Meningokokkeninfecties in de provincie Antwerpen in 2000-2001, absoluut aantal en incidentiecijfers/10<sup>5</sup> per serogroep**

Provincie Antwerpen						
	2000			2001		
Serogroep	N	Inc./10 <sup>5</sup>	95%-BI	N	Inc./10 <sup>5</sup>	95%-BI
B	40	2,4	1,7 - 3,2	35	2,1	1,4 - 2,9
C	6	0,4	0,1 - 0,7	74	4,5	3,5 - 5,6
W135	0	0		3	0,2	0 - 0,4
Geen gegevens	18	1,1	0,6 - 1,6	37	2,3	1,5 - 3,0
Totaal	64	3,9	2,9 - 4,9	149	9,1	7,6 - 10,5

Inc.: incidentie per 100.000 inwoners

BI: betrouwbaarheidsinterval

### Letaliteit

De letaliteit voor alle gevallen is 2/64 (3,1%) in 2000; het betrof 2 meningokokken B infecties. In 2001 bedroeg de letaliteit 6,7% (10/149). Van deze 10 sterfgevallen waren er 7 te wijten aan een serogroep C-meningokokkeninfectie.

### Clusters

In het arrondissement Antwerpen kwamen in 2001 2 clusters voor. In oktober overleed een 8-jarig meisje uit Schelle aan een meningokokkeninfectie serogroep B. Haar broertje werd eveneens ziek, maar recupereerde volledig. In de periode oktober-december 2001 werden 3 peuters uit eenzelfde crèche ziek. Ze hadden allemaal een meningokokkeninfectie serogroep B, waarvan 2 met dezelfde subtypering.

### Bespreking

In 2001 bestond 98,6% van de meningokokkenmeldingen uit geconfirmeerde of waarschijnlijke meningokokkeninfecties wat impliceert dat het bestand bestaat uit hoog gevalideerde gevallen.

### Incidentie

In 2001 kwam 44% (N=149) van alle meldingen in Vlaanderen (N=338) uit de provincie Antwerpen, terwijl de andere provincies elk 9 à 16% van het totale aantal vertegenwoordigden. De provincie Antwerpen telt 28% van de bevolking van Vlaanderen. In de provincie Antwerpen was in 2001 het totaal aantal meningokokkenmeldingen gestegen met

133% tegenover 2000. Deze stijging was duidelijk merkbaar in alle arrondissementen en vooral in de arrondissementen Antwerpen en Mechelen waar het opviel dat de meeste gemeenten met een hoog incidentiecijfer aan elkaar grensden of dicht bij elkaar lagen. Hoewel de stijging zich ongeveer in alle steden van de provincie voordeed, waren enkel de cijfers van het district Antwerpen, arrondissement Antwerpen en arrondissement Mechelen van 2000 en 2001 significant verschillend van elkaar.

### Leeftijd

Meningokokkeninfecties kwamen zowel in 2000 als in 2001 voor bij de meeste leeftijdscategorieën. In 2001 waren de risicogroepen uiteenlopend : tussen 0-4 jaar, tussen 10-14 en tussen 20-24 jaar. De impact van de Antwerpse epidemie bleek uit het feit dat ook personen die niet behoorden tot de klassieke leeftijdscategorieën getroffen werden, zoals ook elders beschreven wordt (1,8). Omdat de risicoleeftijden zich blijkbaar uitbreiden naar de groep van 20-24 jarigen (9) kan dat impliceren dat men de te vaccineren groep zou moeten uitbreiden met personen van deze leeftijd.

### Serogroep

Er was in Antwerpen een duidelijke verandering in serogroepering tegenover 2000. Groep B nam af en er werden meer meningokokken van serogroep C gezien waarbij het subtype 2a.P1,2.5 in het oog sprong. De toename was vrij

uitgesproken en entte zich op een reeds verhoogd voorkomen van de infectie vanaf de vroege jaren negentig (4).

In de provincie Antwerpen bestond 66% van de getypeerde gevallen uit serogroep C-meningokokken. Dit deel is hoger dan in heel Vlaanderen, waar slechts 53% van de getypeerde meningokokken serogroep C-meningokokken waren, en hoger dan in de andere Vlaamse provincies waar het percentage serogroep C schommelde tussen 30% en 51%.

In verschillende geïndustrialiseerde landen zoals Tsjechië, Engeland, Finland, Frankrijk, Israël, Spanje en de USA konden de stijgende incidentie en de lokale outbreaks die sinds het begin van de jaren 90 de kop opstaken, eveneens geassocieerd worden met meningokokken groep C (2). In o.a. Nederland bleek de gemiddelde leeftijd bij groep C-meningokokkeninfecties hoger te zijn dan bij groep B. Dat kan erop wijzen dat het gaat om een verwekker waarvoor bij de bevolking relatief weinig weerstand bestaat en die dus ook relatief veel oudere kinderen en volwassenen treft (10). De veranderende serogroepering van B naar C kan verklaard worden door de mutatie van een deel van het genetisch materiaal van een meningokok B, waarvoor de mens erg vatbaar is, naar een meningokok C (4).

Opvallend is ook dat de meningokokkeninfecties zich ook buiten de klassieke infectiemaanden voordeden, wat eveneens vastgesteld

werd bij outbreaks in Nederland en Wales (10,11,12).

#### *Vaccinatie*

Al deze vaststellingen die al in de eerste helft van 2001 werden gedaan, samen met een gelijksoortige weliswaar matige trend in de overige Belgische provincies, hebben geleid tot een veralgemeende vaccinatie van jonge mensen. Die vaccinatie vond reeds plaats vanaf juni 2001. In België is het uitzonderlijk dat een strikte opvolging van infectiecijfers op korte tijd gevolgd wordt door een bijsturing van het vaccinatieprogramma. In de eerste fase gebeurde de vaccinatie door de individuele klinici die op grote schaal hun jongere patiënten vanaf juni 2001 zijn gaan vaccineren. In een tweede fase (november 2001) werd de vaccinatie aangevuld via de artsen van Kind en Gezin en de schoolartsen na de aanpassing van het regionale vaccinatieprogramma. In welke mate de impact van dit vaccinatiegedrag reeds zichtbaar is in 2001 blijft

onduidelijk. De relatieve afname van de incidentie in de laatste maanden van het jaar 2001 pleit daar in ieder geval voor. Sowieso is vanaf het begin van 2002 sprake van een reductie van de incidentie van meningokokken C-infecties in de populatie. Het aantal registraties van begin 2001 is nu met de helft afgenomen. De cijfers van de eerste 4 maanden van 2002 zijn voor de provincie Antwerpen gedaald met 46%. Dat komt overeen met de vaststelling in het Verenigd Koninkrijk na het toepassen van een veralgemeende vaccinatie van de jongeren. In welke mate een natuurlijk fenomeen meegespeeld heeft, zal verder onderzocht moeten worden.

#### *Surveillance*

Hoewel het surveillancemodel bij deze ziekte goed functioneerde, blijven er toch een reeks van zwakke punten. Dat blijkt onder meer uit de lage meldingscijfers van huisartsen. Deels hangt dit samen met de misvatting dat enkel geconfirmeerde gevallen moeten

worden gemeld, deels met het idee dat enkel het lab meldingen moet doen, deels met de beperkte betrokkenheid bij de casus en deels ook met de ongelukkige mening dat anderen het administratieve werk wel zullen klaren. Waarschijnlijk zijn onze cijfers een onderschatting. Mineure besmettingen worden niet altijd herkend en doorgegeven. Ook de problematiek van het onderscheid tussen vermoedelijke, waarschijnlijke en geconfirmeerde gevallen blijft een probleem. Door het veranderen van de risicogroepen rijst de vraag of het vaccinatiemodel niet aangepast moet worden aan deze oudere leeftijdscategorieën. Misschien moet er overwogen worden om ook de 20-24 jarigen te vaccineren. Nieuwe verschuivingen in de serogroepen maken het vaccinatiemodel kwetsbaar. Waarschijnlijk zal men in de nabije toekomst het vaccinatiehuiswerk moeten overdoen als men beschikt over een vaccin dat tegen de hele waaier van serogroepen een bescherming biedt.

#### **Summary**

*In this article we describe the cluster of meningococcal disease in the province of Antwerp during 2001. The study considered in total 149 registrations that met the definition of meningococcal disease. Ninety-three per cent of all registrations were confirmed cases. Sepsis occurred in 46% of patients, meningitis in 30% and a combination of sepsis and meningitis in 13% of patients. In 2001 the incidence of meningococcal disease was 9 per 100.000 population. In comparison with 2000 this rate was more than doubled. The highest incidence of meningococcal disease was registered in the district of Antwerp, with an incidence rate of 15 per 100.000 population. Most cases were registered in spring. In children aged 5 years or younger we registered 24% of all cases, in children aged 5-9 years and in youth aged 15-19 years we notified 12.5%. During 2001 total lethality was 6.7%. A serogroup C meningococcus was isolated in 66% of all data. The incidence decreased from October 2001. During the first 3 months of 2002 the number of cases decreased with 44% compared to a similar period in 2001, most probably due to generalised vaccination of youngsters with meningococcal serogroup C vaccine, although a natural fluctuation can't be excluded.*



## Literatuur

1. Rosenstein NE, Perkins BA, Stephens DS, Popvic T, Hughes JM. Meningococcal Disease. *N Engl J Med* 2001; 344: 1378-88.
2. Tikhomirov E, Santamaria M, Esteves K. Meningococcal disease: public health burden and control. *Rapp Trimest Statist Mond* 1997; 50.
3. Druwé P. Meningokokkeninfecties. *Tijdschr Geneesk* 2000; 56: 1047-55.
4. Druwé P, Mahieu L, Goossens H. Epidemiologisch onderzoek naar invasieve meningokokkeninfecties in de provincie Antwerpen. *Epidemiologisch bulletin van de Vlaamse Gemeenschap* 1998; 19: 1-3.
5. Ministerie van de Vlaamse Gemeenschap. Meldingen Besmettelijke ziekten 1991-1999.
6. Van Loock F, Ducoffre G, Carion F. Meningokokkeninfecties: staan we voor een nieuwe epidemie? *Epidemiologisch Bulletin van de Vlaamse Gemeenschap* 2001; 36: 4-7.
7. Wharton M, Chorba TL, Vogt R, Morse DL, Buehler JW. Case definitions for Public Health Surveillance. *MMWR* 1990; 39 (RR-13).
8. American Academy Of Pediatrics. Meningococcal Disease Prevention and Control Strategies for Practice-Based Physicians (Addendum: Recommendations for College Students) (RE0035). *Pediatrics* 2000; 106 (6): 1500-04.
9. Perkins BA. Public Health perspective on meningococcal disease in the US. In: *The changing Epidemiology of Meningococcal Disease in the US with an emphasis on college health issues. Summary of a roundtable discussion.* Englewood, CO: Postgraduate Institute for Medicine 1999: 3-6.
10. Gezondheidsraad. Algemene Vaccinatie tegen meningokokken C en pneumokokken. Den Haag 2001; publicatie nr 2001/27.
11. Chin N J, Asher MS. Meningococcal infection, Meningococcal meningitis. In : Chin J, Asher MS, eds. *Control of Communicable Diseases Manual* . Washington: American Public Health Society 2000: 340-5.
12. Fitzpatrick P, Salmon R, et al. Risk factors for carriage of *Neisseria meningitidis* during an outbreak in Wales. *Emerging Infectious Diseases* 2000; 6(1):65-9.

# BERICHTEN

## **Steunpunt Milieu en Gezondheid, mogelijke medewerking.**

De ministers Vogels en Dua hebben de oprichting van het wetenschappelijk Steunpunt Milieu en Gezondheid aangekondigd. Onderzoekers van verschillende universiteiten (KUL, LUC, UA, UG, VUB) en onderzoeksinstituten (Provinciaal Instituut voor Hygiëne, Vlaamse Instelling voor Technologisch Onderzoek) nemen hieraan deel. Onderzocht wordt welke soort effecten verontreinigingen kunnen hebben op de menselijke gezondheid. Het collectieve doel is een beter zicht krijgen op de invloed en risico's van lokale milieufactoren op de gezondheid. Over heel Vlaanderen zal een biomonitoringsprogramma opgezet worden waarvan een eerste deelstudie betrekking heeft op pasgeborenen. In september 2002 zal de rekrutering in een 18-tal materniteiten in Vlaanderen worden gestart. Geselecteerde typegebieden zijn: de Gentse agglomeratie, de Antwerpse agglomeratie, de havengebieden van Antwerpen en Gent, de Albertkanaalzone Geel-Tessenderlo, regio's rond verbrandingsovens, het invloedsgebied Olen, de fruitstreek en landelijk Vlaanderen. In elk gebied zullen 200 pasgeborenen worden gerekruteerd. Huisartsen, gynaecologen en materniteiten, zullen nog verder geïnformeerd worden over deze studie waaraan zij kunnen meewerken. Voor meer informatie, contacteer Vera Nelen (verantwoordelijke arts veldwerking - Provinciaal Instituut voor Hygiëne, Antwerpen) of Els Van de Mierop, tel: 03 - 259 12 61, [els.vandemierop@pih.provant.be](mailto:els.vandemierop@pih.provant.be)

MINISTERIE VAN DE VLAAMSE GEMEENSCHAP - AFDELING P.S.G. - GEZONDHEIDSINSPECTIE							MAAND	JAAR	
MELDINGEN INFECTIEZIEKTEN - VLAAMSE GEMEENSCHAP - VLAANDEREN 2002							jan/feb	mrt	2002
Provincie	ANT-WERPEN	VLAAMS BRABANT	LIMBURG	OOST-VL.	WEST-VL.	TOTAAL	TOTALEN		
Aantal inwoners (in miljoen)	1,64	1,01	0,79	1,36	1,13	5,94	jan/feb/mrt 2001	jan/feb/mrt 2000	jan/feb/mrt 1999
<b>INFECTIEZIEKTEN</b>									
<b>GROEP I</b>									
Botulisme									
Febris recurrens									
Hemorragische koorts <sup>1</sup>									
Legionellose	4					4	4	3	6
Malaria (inheems)									
Meningococcose	27	6	13	14	13	73	124	82	99
Pest									
Poliomyelitis									
Rabiës									
Vlektyfus									
<b>GROEP II</b>									
Brucellose									
Buiktyfus			1	1		2	3		
Cholera									
Difterie									
Gele koorts									
Gonorroë	36	7	9	3	5	60	37	18	7
<i>Haemophilus infl. b</i> <sup>2</sup>			1					2	1
Hantavirose				1		1		2	
Hepatitis A	7	13	5	5	2	32	76	57	33
Hepatitis B	83	6	2	12	16	119	53	42	20
Hepatitis C	81	8	33	8	24	154	143	92	29
Kinkhoest	1	1	2			4	4	6	2
Leptospirose									
Listeriose	4			1	1	6	8	9	5
Miltvuur									
Protozoaire besm. c.z.s. <sup>3</sup>									
Psittacose									
Rickettsiose (Q - fever) <sup>4</sup>									
Scabiës	15	11	13	63	10	112	177	104	76
Shigellose	8	1	1	7	2	19	21	32	5
Syfilis	27	3	1	2	7	40	8	8	2
Tetanus								1	
Trichinose									
Tuberculose	67	16	17	28	25	153	163	151	167
Gastro-enteritis (>2 g.) <sup>5</sup>	7				1	8	5	12	6
<b>Collectieve Aandoeningen</b>									
Collectieve Scabiës	3		2	2	1	8	3	5	4
Collectieve VTI <sup>6</sup>	3	2	2		1	8	9	11	4
<b>DECREET VAN 5 APRIL 1995</b>									
Indeling in functie van afnemende urgentiemaatregelen									
Groep I: onmiddellijk aan te geven door elke arts en elk laboratorium en schriftelijk te bevestigen binnen 24 uur.									
Groep II: aan te geven door elke arts en elk laboratorium binnen 48 uur.									
				(1) Hemorragische koortsen zoals Ebola-, Lassa- en Marburgkoorts e.a. (2) Meningitis tengevolge van <i>Haemophilus influenzae</i> serotype b. (3) Protozoaire besmettingen van het centrale zenuwstelsel. (4) Rickettsiosen, andere dan vlektyfus. (5) Elk gastro-enteritisincident, dat ten minste 3 gevallen telt binnen éénzelfde leefgemeenschap en in de tijdspanne van één week wordt veroorzaakt door éénzelfde kiem. (6) Voedselintoxicatie en voedselinfectie					

# WETENSCHAPPELIJK INSTITUUT VOLKSGEZONDHEID

Dienst Epidemiologie  
Frank VAN LOOCK  
Geneviève DUCOFFRE

Fax: 02-642 54 10  
e-mail: f.vanloock@iph.gov.be  
Tel.: 02-642 57 77

## Peillaboratoria netwerk

### Aantal gediagnosticeerde gevallen gedurende de observatieperiode (weken 14 tot 17) en cumulatief sinds het begin van het jaar (weken 01 tot 17)

Verwerking op 15/05/2002

KIEMEN weken	BRUSSEL <sup>a</sup>		VLAANDEREN <sup>a</sup>		WALLONIË <sup>a</sup>		ONBEKEND <sup>a</sup>		TOTAAL	
	14-17	01-17	14-17	01-17	14-17	01-17	14-17	01-17	14-17	01-17
ADENOVIRUS	30	126	31	257	5	48	3	18	69	349
<i>B. BURGENDORFERI</i>	0	4	11	111	12	58	0	0	23	173
<i>CAMPYLOBACTER</i>	17	150	216	1254	54	281	3	28	290	1713
<i>C. PSITTACI</i>	0	0	1	1	0	2	0	0	1	3
<i>C. TRACHOMATIS</i>	22	76	16	121	9	42	4	9	51	248
<i>CRYPTOCOCCUS</i> <sup>f</sup>	1	2	0	0	0	0	0	0	1	2
<i>CRYPTOSPORIDIUM</i>	1	5	10	57	3	12	0	0	14	74
<i>CYCLOSPORA</i> <sup>d</sup>	0	2	0	4	0	0	0	0	0	6
<i>E. HISTOLYTICA</i> <sup>d</sup>	1	12	10	34	5	11	0	1	16	58
ENTEROVIRUS <sup>c</sup>	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1
<i>E. COLI (VTEC + EHEC)</i>	0	0	6	17	0	0	1	3	7	20
<i>GIARDIA</i>	10	51	50	296	11	56	3	11	74	414
<i>H. INFLUENZAE</i> <sup>g</sup>	0	3	3	13	1	9	0	0	4	25
HANTAVIRUS <sup>d</sup>	0	0	0	1	1	10	0	1	1	12
HEPATITIS A	4	21	5	33	1	19	0	1	10	74
INFLUENZA A	2	421	7	370	1	98	1	19	11	908
INFLUENZA B	11	51	10	47	0	23	0	1	21	122
<i>L. PNEUMOPHILA (BACT. + SEROL.)</i>	3	10	1	2	0	7	0	0	4	19
<i>L. PNEUMOPHILA (URINE)</i>	0	0	0	4	0	0	0	0	0	4
<i>LISTERIA</i> <sup>d</sup>	0	1	1	5	0	3	0	0	1	9
MORBILLIVIRUS	0	1	0	0	0	0	1	1	1	2
<i>M. PNEUMONIAE</i>	10	117	80	535	40	408	0	4	130	1064
<i>N. GONORRHOEAE</i>	1	10	9	57	1	8	0	1	11	76
<i>N. MENINGITIDIS</i> <sup>c+d</sup>	3	14	19	81	6	28	2	5	30	128
PARAINFLUENZA	9	14	2	19	2	7	0	1	13	41
PARVOVIRUS B19	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
<i>PLASMODIUM</i> <sup>d</sup>	3	13	9	43	5	25	0	0	17	81
RSV	9	216	17	484	21	555	0	8	47	1263
RUBIVIRUS	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
<i>S. ENDERITIS</i> <sup>f</sup>	17	82	131	652	64	266	24	135	236	1135
<i>S. HADAR</i> <sup>f</sup>	0	2	0	2	2	4	0	0	2	8
<i>S. TYPHIMURIUM</i> <sup>f</sup>	16	24	89	350	26	90	18	47	149	511
<i>SALMONELLA ANDERE</i> <sup>f</sup>	5	22	34	156	11	59	10	46	60	283
<i>SHIGELLA</i> <sup>d</sup>	0	8	4	24	0	10	1	2	5	44
<i>S. PNEUMONIAE</i> <sup>c</sup>	11	78	57	368	42	193	0	5	110	644
<i>S. PYOGENES</i> <sup>c</sup>	10	27	11	47	4	48	0	1	25	123
<i>T. PALLIDUM</i>	0	6	0	1	0	2	0	0	0	9
<i>Y. ENTEROCOLITICA</i>	1	10	9	73	6	25	0	1	16	109
TOTAAL	197	1579	849	5420	333	2407	71	349	1450	9755
Aantal laboratoria <sup>e</sup>		14		69		40				123
% deelname <sup>b</sup>	46	78	66	87	66	88			64	86

<sup>a</sup> verdeling volgens de lokatie van de patiënt

<sup>b</sup> deelnamepercentage van de peillaboratoria: (aantal opgestuurde formulieren / aantal verwachte formulieren) x 100

<sup>c</sup> diepe isolaties

<sup>d</sup> referentielaboratorium + peillaboratoria

<sup>e</sup> verdeling volgens de lokatie van het laboratorium

<sup>f</sup> referentielaboratorium

<sup>g</sup> diepe isolaties behalve ooretter

# OVERZICHT VAN DE WETTELIJK TE MELDEN INFECTIEZIEKTEN<sup>(1)</sup>

Groep I	Groep II	
Botulisme Febris recurrens Hemorragische koorts Legionellose Malaria (inheems) Meningococcose Pest Poliomyelitis Rabiës Vlektyfus Elke ernstige besmettelijke ziekte die een epidemisch karakter dreigt aan te nemen.	Brucellose Buiktyfus Cholera Difterie Gastro-enteritis (> 2 gevallen) <sup>(2)</sup> Gele koorts Gonorrhoe <i>H. Influenzae</i> b meningitis <sup>(3)</sup> Hantavirose Hepatitis A Hepatitis B Hepatitis C Kinkhoest	Leptospirose Listeriose Miltvuur Protozoaire infecties c.z.s. <sup>(4)</sup> Psittacose Rickettsiose <sup>(5)</sup> Scabies Shigellose Syfilis Tetanus Trichinose Tuberculose
Onmiddellijk telefonisch te melden ziektes door het lab en door de arts, schriftelijk te bevestigen binnen 24 uur	Te melden binnen 48 uur na de diagnose door lab en arts	

(1) Vermoedelijke en geconfirmeerde gevallen.

(2) Elke gastro-enteritis met meer dan 2 gevallen uit dezelfde groep, met dezelfde kiem, binnen één week.

(3) Meningitis door *Haemophilus Influenzae* serotype b.

(4) Protozoaire infecties van het centrale zenuwstelsel (amoebenmeningitis).

(5) Rickettsiosen andere dan vlektyfus.

## ADRESSEN GEZONDHEIDSINSPECTIE \*

### Coördinatie infectieziekten

Markiesstraat 1, 1000 BRUSSEL  
 tel.: 02-553 35 85 fax: 02-553 36 16

### Antwerpen

Copernicuslaan 1 bus 5, 2018 ANTWERPEN  
 tel.: 03-224 62 04 fax: 03-224 62 01  
 e-mail: gezondheidsinspectie.antwerpen@vlaanderen.be

### Limburg

Gouverneur Roppesingel 25, 3500 HASSELT  
 tel.: 011-26 42 42 fax: 011-26 42 52  
 e-mail: gezondheidsinspectie.limburg@vlaanderen.be

### Oost-Vlaanderen

Elf Julistraat 45, 9000 GENT  
 tel.: 09 -244 83 60 fax: 09-244 83 70  
 e-mail: gezondheidsinspectie.oostvlaanderen@vlaanderen.be

### Vlaams-Brabant

Brouwersstraat 1 bus 4, 3000 LEUVEN  
 tel.: 016-29 38 58 fax: 016-29 37 69  
 e-mail: gezondheidsinspectie.vlaamsbrabant@vlaanderen.be

### West-Vlaanderen

Spanjaardstraat 15, 8000 BRUGGE  
 tel.: 050-44 50 70 fax: 050-34 28 69  
 e-mail: gezondheidsinspectie.westvlaanderen@vlaanderen.be

**Wachtnummer meldingen infectieziekten:** 02-512 93 89 (buiten de kantooruren)

\* De gezondheidsinspectie staat in voor de bron- en contactopsporing en het coördineren van de profylactische maatregelen