

VLAAMS INFECTIEZIEKTEBULLETIN

ARTIKELN

Aanpak van de pasgeborene bij risico op perinatale tuberculose	Ludo Mahieu, Françoise Mouchet, Anne Malfroot, Iris De Schutter, Annemie Forier	4-10
Vaccinatie van prematuur geboren kinderen	Ludo Mahieu	11-15

KORT GERAPPORTEERD

NIEUWSFLASH

INFECTIEZIEKTENIEUWS BINNEN EN BUITEN EUROPA

INFECTIEZIEKTESURVEILLANCE OVERZICHTEN

Hoofdredacteur

Koen De Schrijver

Redactie

Petra Claes
Annemie Forier
Ludo Mahieu
Ruud Mak
Elizaveta Padalko
Emmanuel Robesyn
Geert Top
Martine Sabbe
Viviane Van Casteren
Pierre Van Damme

Cartoons

Dany Smet

Redactiesecretariaat

Riek Idema

Toezicht Volksgezondheid Antwerpen
Anna Bijnsgebouw
Lange Kievitstraat 111-113, bus 31
2018 Antwerpen
Tel.: +32 3 224 62 04
Fax: +32 3 224 62 01
e-mail: infectieziektebulletin@vlaanderen.be
url: <http://www.infectieziektebulletin.be>

Verantwoordelijk uitgever

Dirk Wildemeersch

Agentschap Zorg en Gezondheid
Ellipsgebouw, Koning Albert II-laan 35, bus 33
1030 Brussel
e-mail: dirk.wildemeersch@wvg.vlaanderen.be

Het Vlaams Infectieziektebulletin is een uitgave van de afdeling Toezicht Volksgezondheid van het Agentschap Zorg en Gezondheid. Artikelen kunnen variëren van outbreakartikelen, guidelines, algemene artikelen over infectieziekten tot surveillance-overzichten. Het is een peer-reviewed medisch tijdschrift met redactieleden van de afdeling Toezicht Volksgezondheid, van het Wetenschappelijk Instituut Volksgezondheid en de universiteiten. Het verschijnt vier keer per jaar. Dit bulletin is beschikbaar op het internet (<http://www.infectieziektebulletin.be>).

De inhoudelijke verantwoordelijkheid voor de artikelen berust bij de auteurs. Overname van artikelen is mogelijk na contactname met de redactie, mits bronvermelding en na toestemming van de auteur.

Voor het indienen van artikelen vindt u "richtlijnen voor auteurs" op de website van dit bulletin. Als arts kunt u zich gratis laten abonneren.

Outbreaksurveillancecommunicatie op Europees niveau gebeurt ondermeer via het zusterijdschrift Eurosurveillance (www.eurosurveillance.org).

Aanpak van de pasgeborene bij risico op perinatale tuberculose

Ludo Mahieu¹, Françoise Mouchet², Anne Malfroot³, Iris De Schutter³, Annemie Forier⁴

Samenvatting

In de geïndustrialiseerde wereld neemt de prevalentie van tuberculose toe bij jonge zwangere volwassenen. Tuberculose bij zwangeren wordt dikwijls miskend, de diagnose wordt laattijdig gesteld wat de morbiditeit verhoogt en de kans op overdracht van tuberculose van moeder op kind doet toenemen. Door de immaturiteit van het immuunsysteem van zuigelingen zijn de klinische tekens en de diagnostische testen voor tuberculose niet zo gevoelig. Nochtans is de prognose van neonatale tuberculose goed als er snel een adequate behandeling wordt gestart. Dit artikel is een leidraad voor de aanpak van tuberculose in de perinatale periode bij moeder en kind.

Inleiding (I)

In Westerse landen neemt de tuberculoseprevalentie toe door immigratie van mensen uit endemische gebieden en door snellere evolutie naar actieve tuberculose bij met HIV besmette personen (1). Tussen 1980 en 1992 daalde de incidentie van tuberculose (TB) in België en stabiliseerde rond een incidentie van 12/100.000 inwoners. De incidentie per 100.000 inwoners bij kinderen tussen 0 en 4 jaar is het hoogst in het Brusselse gewest (niet-Belgen 84,4 vs. 11,3 bij Belgen) en het laagst in het Vlaamse gewest (niet-Belgen 58,8 vs. 1,4 bij Belgen) (2).

Vrouwen op reproductieve leeftijd vormen een bijzondere risicogroep. De kans op TB bij zwangeren wordt nog steeds onderschat en in veel gevallen wordt de ziekte laattijdig gediagnosticeerd en behandeld door een suboptimale prenatale opvolging. Systematische screening voor TB bij zwangeren is enkel nodig bij vrouwen afkomstig uit endemische gebieden of uit risicomiddens, na recent contact met een besmettingsbron, bij onderliggende aandoeningen zoals diabetes, immunosuppressieve ziekten of behandelingen, HIV-seropositiviteit, enzovoort. Congenitale TB is een zeldzame aandoening bij baby's. Slechts een 30-tal gevallen werden beschreven. De werkelijke incidentie ligt waarschijnlijk hoger omdat niet alle gevallen worden beschreven wat zeker geldt in ontwikkelingslanden (3). Congenitale TB is gelukkig zeldzaam en wordt daarom meestal alleen gezien bij de moeder die een actieve en niet behandelde TB heeft doorgemaakt tijdens de zwangerschap. Voor een HIV-positieve moeder is congenitale TB minder zeldzaam (4). Het is belangrijk om bij de pasgeborenen van dergelijke risicozwangeren bedacht te zijn op congenitale TB. Tuberculose kan bij zwangere moeders immers een lange tijd asymptomatisch zijn zoals bij endometritis (5). Bij een diagnostisch en therapeutisch uitstel is de prognose van onbehandelde baby's die TB ontwikke-

len slecht. Soms wordt de diagnose pas bij obductie gesteld.

Mogelijke infectieroutes bij foetus en pasgeborene (II)

Een baby kan besmet worden vóór de bevalling (congenitaal), tijdens de partus (peripartaal) of na de partus (neonataal). Omdat de behandeling en de prognose dezelfde is wordt vaker de term perinatale besmetting gebruikt die de 3 transmissieroutes omvat.

1 Antenatale (congenitale) besmetting

Er zijn 3 mogelijke infectieroutes voor congenitale infecties bij pasgeborenen, via de geïnfecteerde placenta (hematogeen) en door inhalatie of ingestie van geïnfecteerd amnionvocht (bij endometritis). De placenta wordt beschouwd als een belangrijke barrière tegen de verticale transmissie van mycobacteriën. De moeders die bevallen van een kind met een congenitale tuberculose hebben meestal tijdens de zwangerschap of kort voor de partus een vorm van primo-infectie doorgemaakt (miliaire, meningitis, pleuravochtuitstorting) en/of een endometritis. Deze laatste kan onopgemerkt blijven en in het eerste trimester van de zwangerschap aanleiding geven tot abortus. Een zwangere vrouw die een reactivatie van een pulmonale TB heeft zal haar kind eerder besmetten na de bevalling.

2 Intrapartale besmetting

Een enkele keer wordt de baby geïnfecteerd via de moeder door genitale tuberculose. Waarschijnlijk is aspiratie van tuberculeus geïnfecteerde amnionvloei-stof tijdens de partus een minder frequent voorkomende oorzaak van tuberculose bij baby's dan langs de hematogene transplacentaire weg.

1 Dienst neonatologie, UZ Antwerpen, e-mail: ludo.mahieu@uza.be

2 Departement pediatrie, dienst kinderlongziekten, Sint Pietersziekenhuis, Brussel.

3 Departement pediatrie, dienst kinderlongziekten, mucoviscidosereferentiecentrum en infectieziekten, UZ Brussel.

4 Afdeling Toezicht Volksgezondheid, dienst infectieziektebestrijding.

3 Postnatale besmetting

Bij postnatale besmetting gebeurt de transmissie vooral via aerogene weg door het ophoesten van Kochbacillen door de geïnfecteerde moeder of anderen uit de directe omgeving zoals familie of verzorgend personeel. Bij moeders bij wie geen diagnose van pulmonale TB is gesteld, is het risico dat de baby postpartum tuberculose krijgt groter dan het oplopen van TB tijdens de zwangerschap. Dit komt door het wegvallen van de placentaire barrière. Andere minder frequente besmettingswegen zijn ingestie van geïnfecteerde melk (zeldzaam) en besmetting via de huid of de mucosa (via wondjes).

Klinische verschijnselen (III)

Als er zich verschijnselen van perinatale TB voordoen, dan is dit meestal in de 2de tot 3de week postpartum. De meest voorkomende verschijnselen zijn malaise, ademhalingsproblemen (72%), koorts (48%), hepatosplenomegalie (76%) en verlengde geelzucht, slecht drinken waardoor gewichtsverlies optreedt, apathie en irritabiliteit (21%). Anders gezegd zijn dit klachten die zouden kunnen passen bij een acute neonatale pneumonie-sepsis-meningitis (6). Daarom moet bij elke neonatale sepsis met onvoldoende respons op antibiotica gedacht worden aan een perinatale TB vooral bij pasgeborenen van risicozwangeren. De klinische diagnose van "congenitale TB" kan pas gesteld worden als minstens één van de volgende TB-lletsels aanwezig zijn (7, 8).

- Huidletsels gedurende de eerste levensweek (papulaire letsels of petechieën, necrotische huidletsels of purpura);
- Tuberculomen ter hoogte van de retina;
- Bevestigde TB-infectie van de placenta of maternale genitale tractus;
- Lever en regionale lymphonodale aantasting (primair hepatisch complex);
- Uitsluiting van mogelijke postnatale besmetting.

Prognose (IV)

Mits tijdige diagnose en behandeling van perinatale TB is de prognose goed, maar in de praktijk is de lethaliteit dikwijls hoog (20-50%) als gevolg van laattijdige diagnose en behandeling of tengevolge van co-infectie met HIV (9).

Diagnostiek bij de pasgeborene (V)

Eerst en vooral moet er gedacht worden aan de mogelijkheid van neonatale TB bij elke neonaat met een sepsis en/of meningitisbeeld die onvoldoende respons vertoont op breed spectrum antimicrobiële therapie.

Een negatieve tuberculinehuidtest [THT] met standaarddosis van 2E PPD van het referentietuberculine PPD-TR23 van Kopenhagen, is door het nog onrijpe immuunsysteem van beperkte waarde maar moet wel worden uitgevoerd. Ook bij een actieve tuberculose is de THT meestal negatief door een tijdelijke anergie, zeker bij neonaten. De THT wordt in regel positief 2 tot 3 maanden na het starten van de behandeling. Vanaf een papel van 5 mm wordt

bij neonaten en baby's de THT als positief beschouwd als één van volgende kenmerken aanwezig zijn:

1. Blootstelling aan een besmettelijke vorm van TB;
2. Klinische evidentie van infectie;
3. Radiologische afwijkingen suggestief voor TB;
4. HIV-co-infectie of therapie met immunosuppressiva.

Zo niet, dan wordt er een afkapwaarde van 10 mm genomen zoals voor alle kinderen zonder risicofactoren. De cut-off waarden voor deze interpretatie zijn dezelfde, ongeacht de BCG-status van het kind (10, 11). Bij kinderen met een twijfelachtige THT en een voorgeschiedenis van BCG-vaccinatie kan een interferon gamma release assay (IGRA) een alternatief zijn voor de diagnose. Deze invitrotest is specifiek maar niet gevoeliger door de immaturiteit van de antigen presenterende cellen bij neonati. Deze test vervangt dus niet de THT (12). Studies hebben aangetoond dat vertrekkende van een positieve THT bij kinderen, het gebruik van IGRA toelaat om het onderscheid te maken tussen TB en een infectie met atypische mycobacteriën of een reactie na BCG. Aldus kan TB-overdiagnose vermeden worden (13).

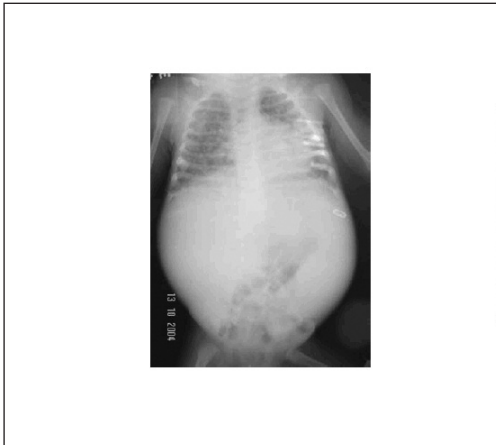
Beeldvorming:

Bij baby's zijn de klinische verschijnselen van tuberculose meestal een afwijkende thoraxfoto en circa 50% heeft een miliair beeld. Op de CT-thorax vindt men een diffuus micronodulair beeld in de long. (Figuur 1 (14)). Een RX-thorax kort na de geboorte kan als referentie dienen voor latere RX-opnames. Ook een echografie van het abdomen kan leveraantasting in beeld brengen (granulomen of diffuse hyperechogeniciteit) en een eventuele splenomegalie objectiveren.

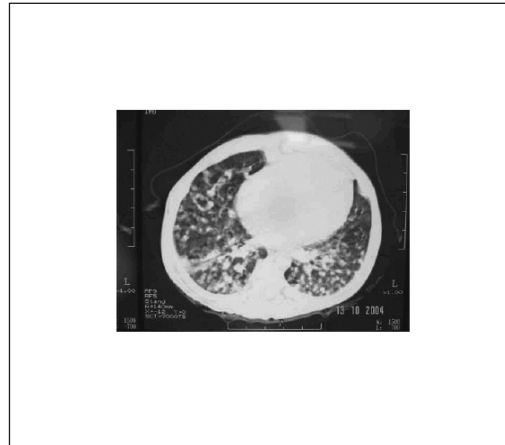
De microbiologische diagnose wordt meestal gesteld tijdens rechtstreeks onderzoek met Ziehl-Neelsen [ZN]-kleuring, kweek en/of PCR van lichaamsvochten en biopten. De ZN-kleuring kan een snelle bevestiging van de diagnose geven, de gevoeligheid is hoger dan bij oudere kinderen maar lager dan bij volwassenen. De kweek moet altijd ingezet worden op elke vorm van staal, ook een biopsiestaal, ook al is de kleuring negatief, dit om de kansen op een microbiologische bevestiging te verhogen. Bovendien zal een positieve kweek de gevoeligheidsbepaling van de causale Kochbacil mogelijk maken, wat van groot belang is bij de verdere tuberculostatische behandeling van de patiënt. Zeker bij extrapulmonaire vormen van TB zijn de cultuurresultaten slechts positief in 50% van de gevallen (8). Nieuwe moleculaire technieken zoals PCR hebben ook een relatief lage sensitiviteit – tussen de 25% en 85% – maar de sensitiviteit is beter als de kleuring positief is (15). Daarbij komt dat tot 20% vals-positieve PCR-resultaten beschreven werden bij controles (16). Het is dus belangrijk om gebruik te maken van alle microbiologische procedures op alle stalen.

Een nuchter maagaspiraatspecimen is het belangrijkste specimen bij zuigelingen (te herhalen 3 ochtenden achter elkaar) en zelfs beter dan een bronchoalveolaire lavage (17). Bij beademde patiënten kan een endo-

Figuur 1 Zuigeling van twee maanden met congenitale TB



RX-thorax-abdomen met duidelijke hepatosplenomegalie en miliaire longbeelden



*CT-scan thorax met nodulair beeld in longparenchym *(met toelating van Liana Vilarinho (14))*

tracheaal aspiraats (te herhalen 3 dagen na elkaar) afgenomen worden voor kleuring, cultuur en PCR. Een biopsie van een lymfeklier en/of van beenmerg kan ook aangewezen zijn bij extrapulmonaire TB. Een leverbiopsie kan voor de diagnose van belang zijn, omdat dit een belangrijke voorkeurplaats is voor de Kochbaci na hematogene verspreiding. Een bloedkweek kan afgenomen worden voor incubatie in een specifiek milieu (Bactec).

Omdat meningitis optreedt bij een derde van de congenitale infecties is een lumbaalpunctie voor onderzoek van lumbaalvocht aangewezen. Extreme hypoglycorachie met een verhoogde proteïnemie en lymfocytose zijn sterk suggestief voor tuberculeuze meningitis.

Onderzoek van de placenta en het vruchtwater (histologie, kweek en PCR) is van belang bij risicogroepen, voor tuberculose en als de baby postpartum onbegrepen ziekteverschijnselen vertoont. Als de placenta niet beschikbaar is op het ogenblik van de diagnose, kan een uterus endometriumbiopsie gedaan worden. De aanwezigheid van granulatieweefsel met centrale necrose bij histologisch onderzoek is een bevinding die eventueel kan passen bij tuberculose (18).

Fundoscopie kan van belang zijn bij het stellen of bij het vermoeden van de diagnose. Miliaire tuberculose geeft bij 60% van de kinderen oogfundusafwijkingen.

Aanpak van de pasgeborene met risico op tuberculose (VI)

Er wordt onderscheid gemaakt tussen "preventie door chemoprophylaxe" wat een preventieve behandeling is, zonder bewijs dat er al een besmetting is gebeurd en "de behandeling van een latente of actieve TB". Chemoprophylaxe, in afwachting van een controle 2-3 maanden later, is geïndiceerd bij patiënten met een verhoogd risico op snelle progressie naar actieve TB. Enkel de chemoprophylaxe en de behandeling van een latente TB bij de pasgeborenen en zuigelingen jonger dan 6 maanden zal verder besproken worden.

De aanpak bij baby's is enerzijds afhankelijk van de

vorm en de ernst van de tuberculose bij de moeder, haar besmettelijkheid (ZN-positieve sputa) en haar hoesthygiëne bij een mogelijke open TB, de duur van ingezette actieve behandeling (< 2 weken) en het (af te wachten) gevoeligheidspatroon.

Anderzijds zal de aanpak worden bepaald door de toestand, de kliniek van de baby en het al of niet plaatsvinden van het transmissierisico naar de baby toe. Vóór het starten van een chemoprophylaxe of een behandeling zal telkens een THT gedaan worden, zal beeldvorming verricht worden en zullen de nodige stalen afgenomen worden voor een microbiologische diagnose. Zoals hierboven vermeld is de negatieve waarde van de THT bij neonati onbetrouwbaar. Over in welke mate en wanneer het immuunsysteem in staat is tot deze reactie is nog maar weinig bekend. Aangenomen wordt dat vanaf de leeftijd van 3 maanden het immuunsysteem in staat is om adequaat te reageren op een THT. Drie maanden na het starten van de chemoprophylaxe of de behandeling (na de te verwachten latentieperiode) zal een THT-controle gebeuren, net als een thoraxcontrolefoto. Dit ter evaluatie van wel of geen TB-besmetting. In functie van de resultaten zal besloten worden de behandeling al of niet verder te zetten of uit te breiden.

A Chemoprophylaxe

Het schema voor chemoprophylaxe en behandeling van latente TB omvat een zes maanden lange combinatietherapie van isoniazide (INH 10 mg/kg/dag) en rifampicine (RMP) wegens het (kleine) risico op INH-resistentie en de verhoogde kans op actieve TB bij jonge zuigelingen. Enkel als de besmettingsbron bekend is en de gevoeligheid aan INH werd aangetoond kan INH-monotherapie gegeven worden.

Bij een jonge baby die borstvoeding krijgt zal pyridoxine aan profylactische behandeling met isoniazide (INH) [Nicotibine®] toegevoegd worden ter preventie van neurotoxiciteit (convulsies). De afkomst van de moeder kan een rol spelen bij de inschatting van het risico op (multi) resistente Kochbaci (Oost-Europa, Centraal-Afrika).

Multidrugresistente (MDR) TB (resistent aan INH + rifampicine) komt meer en meer voor. In dit geval is

het aanbevelen een expertopinie te vragen. Indien de moeder negatieve sputa heeft en als er geen klinische infectietekens bij de zuigeling zijn wordt volgens de WHO bij MDR TB, afgezien van chemoprophylaxe. Bij pasgeborenen moet TB wel uitgesloten worden (THT, maagspiraat, RX-thorax) en de baby moet gedurende 2 jaar opgevolgd worden. Als de moeder nog infectieus is (positieve sputa of < 3 weken actieve behandeling) dan kan chemoprophylaxe met 2 bewezen actieve tuberculostatika (bijvoorbeeld. pyrazinamide + ethambutol) voor 6 tot 12 maanden overwogen worden (19). Bij mono-resistentie tegen andere tuberculostatika kan INH monotherapie gebruikt worden alleen als het gevoeligheidspatroon van de mycobacterie van de (vermoedelijke) besmettingsbron een RMP-resistentie vertoont.

Voor de behandeling en chemoprophylaxe van TB bij pasgeborenen zal altijd een plan moeten worden gemaakt. Dit in verband met problemen zoals het al of niet behandelen van moeder/ baby, mono of multi-therapie (en welke medicijncombinatie), de stand van zaken van het af te wachten resistentiepatroon en het lopende contactonderzoek. Dit na multidisciplinair overleg met de kinderarts (-infectioloog), de kinderlongarts, de pneumoloog, de microbioloog en de afdeling Toezicht Volksgezondheid.

Aanbevelingen in functie van specifieke situaties (zie figuur 2)

1 Aanpak van pasgeborene van een asymptomatische moeder (of ander familiaal contact) met positieve Tuberculehuidtest (contact met latente TB)

Contactonderzoek bij alle gezinsleden en eventuele andere (familiale) contactpersonen moet onmiddellijk gebeuren door de afdeling Toezicht Volksgezondheid.

Als er geen actieve tuberculose gevonden wordt maar slechts een latente infectie bij de moeder, wordt een afwachthouding aangenomen en wordt er geen behandeling gestart. In dit stadium is de moeder immers niet besmettelijk voor haar kind. Een eventuele behandeling van de latente TB bij de moeder heeft het voorkomen van actieve TB als doel en wordt veiligheidshalve meestal uitgesteld tot 4 weken na de bevalling. Het kind wordt klinisch opgevolgd op leeftijd van 4-6 weken en gecontroleerd op infectie door middel van een THT en RX-thorax op leeftijd van 3 en 6 maanden. Bij een positieve familiale anamnese van een potentiële open TB en als een contactonderzoek in de familie niet snel genoeg kan gebeuren, zal een chemoprophylaxe met INH 10 mg/kg/dag + RMP gestart worden, tot uitsluiting van actieve TB bij de gezinsleden door het contactonderzoek.

2 Aanpak van de pasgeborene van moeder met actieve "pulmonale" niet besmettelijke TB

(actieve behandeling gedurende minstens 2 weken, Z-N-kleuring negatief op sputum en niet MDR TB infectie).

Ook hier geldt dat actieve TB (THT +/- RX-thorax) bij andere gezinsleden opgezocht moet worden. Kind en moeder hoeven niet gescheiden te worden.

Perinatale TB moet uitgesloten worden (zie diagnostiek). Als er geen perinatale TB wordt vastgesteld en de THT negatief is zal een profylactische behandeling worden gestart met INH + RMP. Omdat het evolueren naar TB kan gebeuren tot de leeftijd van 6 maanden zal deze chemoprophylaxe worden verder gezet gedurende 6 maanden. Een controle van de THT en RX-thorax wordt uitgevoerd op de leeftijd van 3 maanden en opnieuw op de leeftijd van 6 maanden. Als de THT positief (≥ 10 mm) is, wordt de medicamenteuze behandeling verder gezet tot 9 maand. Als een congenitale TB wordt vastgesteld, zal een aangepaste behandeling worden gestart gedurende 12 maanden, bestaande uit 2 maanden combinatietherapie van 4 tuberculostatika (INH, RMP, pyrazinamide (PZA) en ethambutol (EMB) en 10 maand bithérapie (INH en rifampicine). De keuze van de tuberculostatika zal telkens gebaseerd zijn op het (af te wachten) gevoeligheidspatroon van de mycobacterie van de (vermoedelijke) besmettingsbron. Verder zal een CT of MRI van de hersenen worden gemaakt en een lumbaalpunctie worden uitgevoerd om tuberculeuze meningitis uit te sluiten (Zie "Diagnostiek bij de pasgeborene" en "Tuberculose bij kinderen in de praktijk: algemene maatregelen en richtlijnen voor behandeling").

3 Aanpak bij moeder met besmettelijke "pulmonale" TB

(behandeling < 2 weken, sputum positief op Z-N-kleuring of multiresistente TB)

De houding is hetzelfde als voor moeders zonder besmettelijke TB. Tenzij dag en nacht optimale hoesthygiëne gegarandeerd kan worden zal het kind van de moeder gescheiden moeten worden totdat de moeder niet meer besmettelijk is, minstens 2 weken behandeld is, haar sputum negatief is en ze haar therapie goed opvolgt.

4 Aanpak van pasgeborene van moeder met resistente TB

(Zie ook chemoprophylaxe (blz. 6) en aanpak: Aanbevelingen in functie van specifieke situaties 1,2,3 op deze bladzijde)

Bij een gekende INH-resistentie kan rifampicine (10 mg/kg) gebruikt worden als alternatief. Rifampicine kan ook aan de INH-profylaxe worden toegevoegd voor de baby indien er slechts een vermoeden van INH-resistentie bestaat, afhankelijk van de afkomst van de moeder (bijvoorbeeld Oost-Europa). Bij monoresistentie tegen andere tuberculostatika kan INH altijd gebruikt worden. Bij multiresistente TB dient men voor de baby ook een BCG-vaccinatie te overwegen.

5 Aanpak van pasgeborene van moeder met hematogene TB

Zeer belangrijk is het onderzoek van de placenta of endometrium om een potentiële hematogene transmissie van moeder naar kind aan te tonen. Als perinatale TB niet kan aangetoond worden (klinisch en/ of microbiologisch) moet een langdurige combinatiebehandeling gevolgd worden, zoals bij de besmettelijke pulmonale vorm (zie punt 2).

6 Aanpak na postnatale blootstelling

Het risico van TB-overdracht via een besmettelijke gezondheidswerker is laag. Dit geldt ook voor overdracht tussen kinderen binnen eenzelfde afdeling. Kinderen met bewezen perinatale TB moeten wel in aerogene isolatie worden verzorgd om aerogene transmissie (via ventilator) vooral naar personeel toe, te voorkomen. Goede ventilatie van de kamer, eventueel door het openen van ramen, is daarbij van groot belang. De isolatie kan gestopt worden na een actieve behandeling van 3 weken of bij 3 negatieve directe onderzoeken van het maagaspiraat. Bij familiaal TB-contact zal dezelfde procedure gevolgd worden zoals hoger beschreven (punt 1-3).

7 Aanpak van de pasgeborene die een BCG-vaccin kreeg bij de geboorte met postnatale blootstelling aan TB

Soms kan het kind als risico-individu bij de geboorte een BCG-vaccin hebben gekregen zonder dat men ervan bewust was dat de moeder aan TB leed (zie hoger: vaak laattijdige diagnose). Het onderscheid tussen een positieve THT te wijten aan een BCG-vaccinatie of aan een TB-besmetting is niet te maken. Een invitro IGRA-test (zie diagnose) kan hierin helpen. De bescherming door de vaccinatie begint niet onmiddellijk en is niet volledig, daarom zullen dezelfde procedures worden uitgevoerd als beschreven onder punt 1-5.

Borstvoeding (VII)

Borstvoeding moet zeker niet worden ontmoedigd, ook niet bij gebruik van eerstelijns tuberculostatica. Bij lacterende vrouwen die worden behandeld tegen een resistente Kochbaci, moet men zich informeren over de risico's bij het gebruik van "2de lijn" antituberculeuze medicatie. De gevonden verhoudingen van de serumconcentraties van ethambutol tegenover moedermelk was circa 1:1, van pyrazinamide 30:1 en van rifampicine 5:1. Vanzelfsprekend zegt dit nog niets over de serumconcentraties van deze medicijnen bij de baby. De berekende concentraties van de tuberculostatica voor baby's, verkregen via moedermelk, zijn in ieder geval onvoldoende hoog voor tuberculosebehandeling en ook onvoldoende voor chemoprophylaxe. Pyridoxinesupplementen (10 mg/dag) worden aanbevolen voor alle kinderen die borstvoeding krijgen tijdens een INH-behandeling of waarvan de lacterende moeder behandeld wordt met INH (11). De hoeveelheid pyridoxine in multivitaminen preparaten is lager dan de noodzakelijke dosis. Poedermelk bevat voldoende supplementen zodat een pyridoxinesupplement hier niet noodzakelijk is.

Scheiden van moeder en kind (VIII)

Het scheiden van moeder en kind moet alleen overwogen worden bij besmettelijke moeders (< 2 weken actieve behandeling, open long TB zonder optimale hoesthygiëne). Ten slotte als verwacht wordt dat de moeder door haar therapieontrouw opnieuw besmettelijk wordt of als ze geïnfecteerd is met een multiresistente *M. tuberculosis*, is een BCG-vaccin te overwegen en zou het kind beter van de moeder gescheiden worden.

Controle op bijwerkingen (IX)

Bij baby's moet de therapietrouw en de klinische evolutie van nabij opgevolgd worden. Waarschijnlijk zijn de risico's op bijwerkingen laag (subklinische hepatitis 2% en klinische hepatitis <1%). Ook hier zijn de uitgangswaarden van belang (bloedbeeld, lever- en nierfunctie). Immers bij congenitale TB is de lever dikwijls aangetast wat de therapie met potentiële hepatotoxische medicatie bemoeilijkt. Voor de follow-up is het hier belangrijker hoe het klinisch met de baby gaat (optimale groei, geen geelzucht of respiratoire klachten vertonen, etcetera) dan wat het tijdsinterval van de labcontroles (aanvankelijk om de 2 weken en later om de 4 weken) betreft. Deze controles moeten snel worden uitgevoerd bij plotse onverklaarde klinische veranderingen, zowel bij de moeder als bij het kind. Een klinisch en therapeutische follow-up om de 4-6 weken is aangewezen.

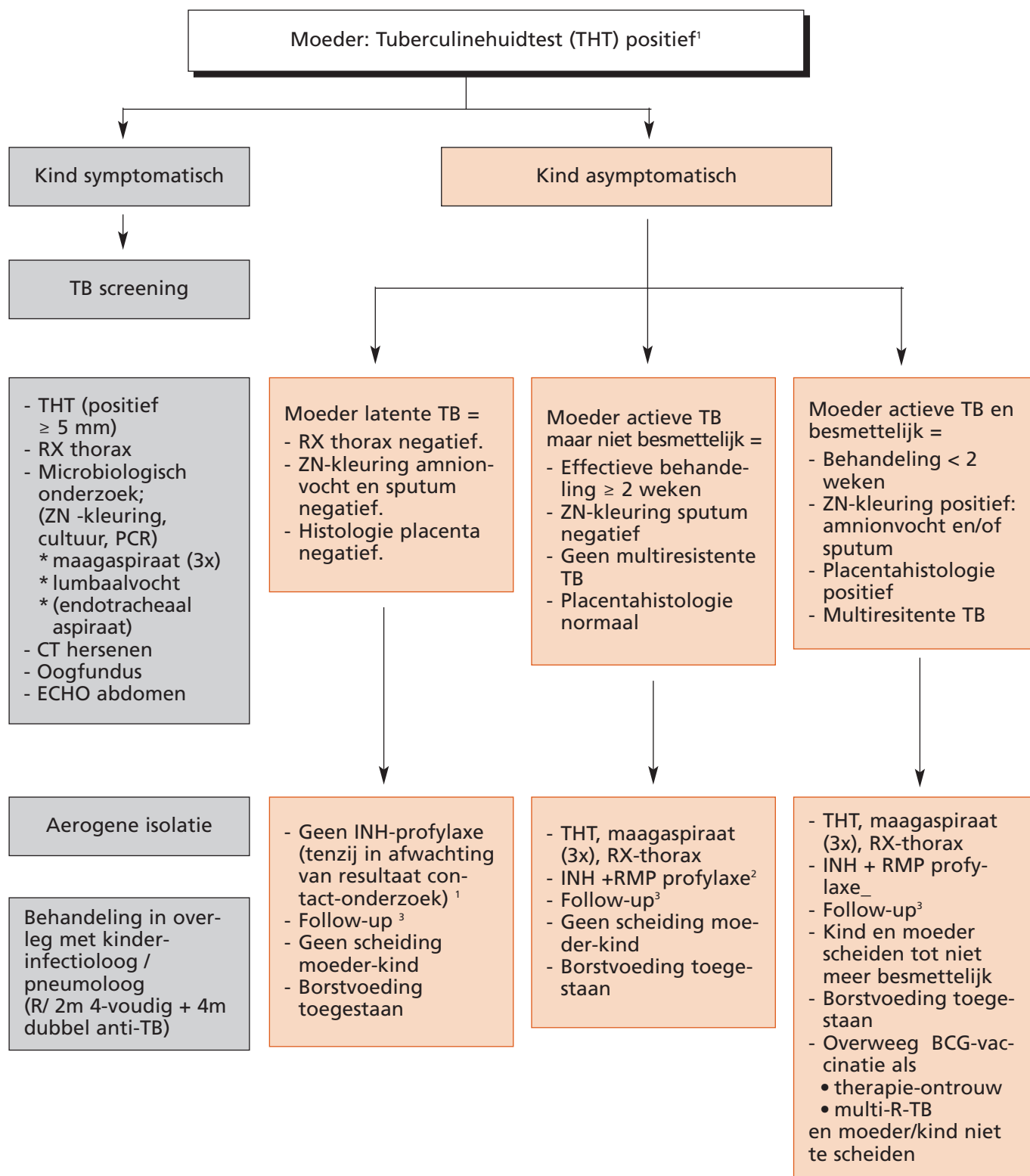
Indicaties voor BCG-vaccinatie (X)

Het BCG-vaccin beschermt niet tegen infectie met *M. tuberculosis* maar wel tegen levensbedreigende miliaire en meningeale TB bij zuigelingen. Ook al blijft de THT-reactie na BCG-vaccinatie meestal onder de 10 mm, wat de diagnose van TB bemoeilijkt vooral bij zuigelingen waarbij een beperkte positieve THT al kan wijzen op een tuberculeuze besmetting. BCG-vaccinatie bij de pasgeborene wordt daarom in geïndustrialiseerde landen alleen overwogen in de volgende omstandigheden:

- Bij blootstelling aan multiresistente TB waarbij contact met de bron niet kan vermeden worden;
- Bij blootstelling aan onbehandelde of onvoldoende behandelde (duur <14 dagen of door therapieontrouw) besmettelijke pulmonaire TB waarbij contact met de bron niet kan vermeden worden en/of chemoprophylaxe niet of onvoldoende gegarandeerd kan worden.

BCG-vaccinatie is gecontra-indiceerd bij immunogecompromiteerde patiënten (HIV, congenitale of verworven immuundeficiënties, prematuren, etcetera) wegens gevaar op veralgemeende en lokale infecties met de BCG-stam (20). De aanbevolen dosis is 0,05ml (0,05 mg) bij kinderen jonger dan 12 maanden.

Figuur 2 Aanpak bij pasgeborene waarvan de moeder een positieve Tuberculinehuidtest [THT] heeft



1 Overleg afdeling Toezicht Volksgezondheid voor contactonderzoek

2 INH-RMP profylaxe: NicotobineR 5-10 mg/kg 1x daags + RifadineR 10 mg/kg 1x daags voor 6 maanden. Indien latente TB infectie = THT positief (≥ 10 mm) zal chemoprophylaxe tot 9m worden verder gezet. Bij borstvoeding en / of kind jonger dan 3 maanden steeds associëren met pyridoxine 10 mg/dag ter preventie van neurotoxiciteit. Bij monoresistentie tegen INH: rifampicine-profylaxe (10 mg/kg/dag), bij andere monoresistentie: INH-profylaxe [10mg/kg/dag]. Bij bewezen gevoeligheid aan INH en zekerheid van bron: INH-monoprofylaxe [10mg/kg/dag].

3 Follow-up: Tuberculinehuidtest, RX-thorax op 3 maanden en 6 maanden. Klinische opvolging maandelijks bij chemoprophylaxe met INH.

Summary

Guidelines for the treatment of perinatal tuberculosis

With increasing prevalence of tuberculosis (TB) in younger adults worldwide and due to immigration of mothers from endemic countries, the risk of perinatal TB in developed countries is also affected. Due to lack of suspicion of TB by professionals during pregnancy and infancy in Western countries, diagnosis and treatment of perinatal acquired TB is often delayed resulting in unnecessary morbidity and mortality. In early infancy TB diagnosis is often difficult due to immaturity of the immune system and the nonspecific clinical signs of TB in this age group. Although specific guidelines for the treatment of perinatal TB are lacking, outcome is favourable, if the condition is recognized early and treated according to existing TB protocols. This article gives guidelines for the clinical management of young infants exposed to maternal TB.

Trefwoorden: *M. tuberculosis*

Literatuur

1. Aliko B, Abubakar I, Delpech V, et al. The growing impact of HIV infection on the epidemiology of tuberculosis in England and Wales. *Thorax* online 2007;12:1-16.
2. Wanlin, V. Van de Gucht M. Registre belge de la Tuberculose. 2004.
3. Pham Duy L, Le Van N, Truong Ngoc Cuc H. Congenital miliary tuberculosis. Apropos of a case. *Rev Pneumol Clin.* 1998; 54(4): 207-9.
4. Pillay T, Sturm AW, Kahn M, et al. Vertical transmission of *Mycobacterium tuberculosis* in KwaZulu Natal: impact of HIV-1 co-infection. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2004; 8(1): 59-69.
5. Fontan A, Verger P, Battin JJ, et al. Congenital tuberculosis. Contamination through the placenta and by inhalation. Role of latent maternal tuberculosis of the endometrium or of the urinary tract *J Med Bord.* 1962; 139: 32-56.
6. Remington and Klein. Infectious diseases of the fetus and newborn infant. 2001: 5th edition; 1191-93. Philadelphia, BW Saunders 2001.
7. Cantewel M.F., Shehad Z.M., Castelo A.M., et al. Brief report: congenital tuberculosis. *New Engl J Med.* 1994; 330,15: 1051-4.
8. Correa AG. Unique aspects of tuberculosis in the pediatric population. *Clin Chest Med.* 1997; 18: 89-98.
9. Pillay T, Adhikari M, Mokili J, et al. Severe, rapidly progressive human immunodeficiency virus type 1 disease in newborns with coinfections. *Pediatr Infect Dis J.* 2001; 20: 404-10.
10. WHO 2006. Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children. [HTTP://www.who.int/child-adolescent-health/publications/CHILD_HEALTH/WHO_FCH_CAH_2006.7htm](http://www.who.int/child-adolescent-health/publications/CHILD_HEALTH/WHO_FCH_CAH_2006.7htm)
11. American Thoracic Society. Tuberculin skin test. Diagnostic standards and classification of tuberculosis in adults and children. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000; 161: 1376-95.
12. Connell T. Bar-Zeev N, Curtis N. Early detection of perinatal tuberculosis using a whole blood interferon-gamma release assay. *Clin Infect Dis.* 2006; 42,11: e82-5.
13. Detjen AK, Keil T, Roll S, Hauer B, Mauch H, Wahn U, Magdorf K. Interferon- γ Release Assays Improve the Diagnosis of Tuberculosis and Nontuberculous *Mycobacterial* Disease in Children in a Country with a Low Incidence of Tuberculosis. *CID* 2007; 45: 322-326.
14. Vilarinho L. Congenital tuberculosis: a case report. *Braz J Infect.* 2006; 10, 5: 368-70.
15. Smith KC, Starke JR, Eisenach K, et al. Detection of *Mycobacterium tuberculosis* in clinical specimens from children using a polymerase chain reaction. *Pediatrics.* 1996; 97: 155-160.
16. Morcillo N, Chirico C, Trovero A, et al. A. Utilidad clínica de un equipo pulmonar de reacción en cadena de ligasa para el diagnóstico de la tuberculosis pulmonar y extrapulmonar del adulto. *Rev Arch Microbiol.* 2001;33: 187-96.
17. Abadco DL, Steiner P. Gastric lavage is better than bronchoalveolar lavage for isolation of *Mycobacterium tuberculosis* in childhood pulmonary tuberculosis. *Pediatr Infect Dis J.* 1992; 11: 735-8.
18. Laartz BW. Congenital tuberculosis and management of exposures in a neonatal intensive care unit. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2002; 23:573-9.
19. Sneag DB, AB, Schaaf HS, Cotton MF. Failure of Chemoprophylaxe With Standard Antituberculosis Agents in Child Contacts of Multidrug-Resistant Tuberculosis Cases. *Pediatr Infect Dis J.* 2007; 26: 1142-6.
20. CDC. The Role of BCG Vaccine in the Prevention and Control of Tuberculosis in the United States. *MMWR.* 1996; 45: RR-4.

Vaccinatie van prematuur geboren kinderen

Ludo Mahieu¹

Samenvatting

Prematuur geboren kinderen hebben een verhoogd risico op infectieziekten wat door vaccinatie vermeden kan worden. Nochtans blijkt in de praktijk dat juist deze groep te laat of onvoldoende gevaccineerd wordt. Vroegtijdige bescherming is wenselijk. Hoewel de literatuur over vaccinatie van prematuren schaars is, toont de beschikbare data aan dat vaccinatie aangewezen is volgens postnatale leeftijd en niet na correctie voor zwangerschapsduur. Voor veel antigenen is de immuunrespons lager bij prematuren maar biedt toch voldoende protectie tegen de meeste antigenen die in de vaccins aanwezig zijn. Een vaccinatieschema van 8-12-16 weken geniet de voorkeur om snelle protectie te krijgen maar een vroegtijdige boosterdosis voor sommige antigenen kan nodig zijn voor een langdurige protectie. Dit overzicht geeft een update over het routinegebruik van vaccins bij premature neonati en de potentiële problemen met het huidige vaccinatieschema.

Inleiding

Prematuren hebben een verhoogd risico op infecties (pertussis, influenza, *Haemophilus influenzae*-infecties), waarbij zowel de morbiditeit en de mortaliteit hoger is dan bij a term geboren kinderen. De oorzaak moet hier gezocht worden in de verminderde aanwezigheid van maternale antistoffen, de immaturiteit van het immuunsysteem en de aanwezigheid van co-morbiditeiten die deze kinderen vatbaarder maken voor infectie. Veel van deze infecties zijn te voorkomen door tijdige vaccinatie. Daarom is tijdige vaccinatie van groot belang. In de praktijk wordt de primovaccinatie dikwijls uitgesteld of zelfs niet gegeven bij prematuren (1).

1 Immuunrespons bij preterme en a terme zuigelingen

Antilichaamproductie

Om beschermd te zijn tegen bacteriële infecties is het van groot belang dat er voldoende antilichamen aanwezig zijn die beschermen tegen mucosale kolonisatie, invasieve infecties en voor de neutralisatie van bacteriële toxines. De antilichaamrespons op bacteriële polysacchariden is bij zuigelingen beperkt tot de leeftijd van 2 jaar, door de immaturiteit van het immuunsysteem. De maturatie van het immuunsysteem vraagt enige tijd zodat een betere immuunrespons verwacht kan worden als de laatste dosis van het vaccinatieschema op een latere leeftijd toegediend wordt (2). Anderzijds wordt de antilichaamproductie ook belemmerd door de aanwezigheid van transplacentair verworven maternale antilichamen. De actieve transfer van maternale antilichamen gebeurt vooral na 33 weken zwangerschap. Bij prematuren bestaat er minder negatieve interferentie met maternale antistoffen wat deels verklaart waarom ondanks het immatuur immuunsysteem bij prematuren er een voldoende protectieve immuunrespons is na vaccinatie. Bij prematuren zal de seroconversie na vaccinatie dus bepaald worden door de zwangerschapsduur

(positief effect), de aanwezigheid van maternale antilichamen (negatief effect) en de postnatale leeftijd (positief effect) (3). De antilichaamrespons en dus ook de bescherming nemen snel af na primovaccinatie, in het bijzonder bij prematuren, zodat het belangrijk is de boosterdosis indien mogelijk binnen 6 maand na de primovaccinatie te geven. Zo blijkt dat de immuunrespons na booster voldoende hoog is, zelfs bij deze prematuren die na primovaccinatie een suboptimale respons vertoonden (4). Dit wijst erop dat de antigeen specifieke geheugen-B-cellen voldoende geactiveerd kunnen worden na een natuurlijke blootstelling of een vaccinatie-boost.

Tenslotte zal de immuunrespons bij prematuren nadelig beïnvloed worden door iatrogene factoren en co-morbiditeit zoals de toediening van corticosteroiden voor de behandeling van chronische longziekten van de prematuur, transfusies en intraveneuze immunoglobulines. De toediening van antenatale steroïden lijkt de immuunrespons niet te beïnvloeden. Ex-prematuren die na de leeftijd van 6 maanden nog een gewichtsachterstand vertonen en de 10de percentiel nog niet bereiken, hebben een significant lagere immuunrespons na primovaccinatie, wat het belang van malnutritie tijdens en na de neonatale periode op de immunologische capaciteit illustreert. Deze laatste factor is waarschijnlijk nog belangrijker dan alle voorgaande risicofactoren (5).

T-celrespons

Bij virale infecties is naast de antilichaamrespons ook de cellulaire respons van belang. De T-cel-respons neemt toe met de leeftijd van het kind en wordt niet beïnvloed door de aanwezigheid van maternale antistoffen. Zo ziet men een goede cellulaire immuunrespons op de leeftijd van 6 en 9 maanden ondanks de verlaagde seroconversie na vaccinatie. De cellulaire respons opgewekt door het mazelen-vaccin is al voldoende om morbiditeit en vooral mortaliteit door mazelen te reduceren (6).

¹ Dienst Neonatologie, UZ Antwerpen, e-mail: ludo.mahieu@uza.be

2 Veiligheid

Omdat prematuren een verhoogd risico hebben op wiegendood bestaat er ongerustheid over het optreden van cardiorespiratoire events (CRE), zoals bradycardieën < 60/min en apnoe > 30 sec, na vaccinatie. Observatieve studies hebben inderdaad aangetoond dat 13% van de prematuren CRE vertoonden na vaccinatie met een hexavalent vaccin. Hoewel er geen relatie is tussen enerzijds CRE en de ernst van de prematuriteit, het geboortegewicht en de leeftijd op het tijdstip van de immunisatie anderzijds hebben prematuren met een recente geschiedenis van CRE een verhoogd risico (7). Een recente studie nuanceerde het risico op ernstige CRE: een gerandomiseerd blind onderzoek toonde geen verhoogd risico aan op aantallen of frequenties van ernstige CRE na vaccinatie (8). Bovendien kon grondig cardiaal en centraal onderzoek geen verlenging van het QTc, noch veranderingen in de arteria cerebri anterior aantonen na vaccinatie van prematuren (9). Anderzijds blijkt uit recent observationeel onderzoek dat het risico op CRE, hoewel de ernst hiervan niet beschreven werd, nog reëel is na een tweede vaccindosis. Enkel de prematuren die na een eerste vaccinatie CRE vertoonden deden dit ook in 20% van de gevallen na een tweede dosis. De auteurs raden dan ook aan instabiele prematuren zeker na hun 1ste vaccinatie 48 uur te observeren. Een CR-monitoring moet in overweging genomen worden na een 2de dosis als er na de eerste vaccinatie ernstige CRE optraden (10). Naast CRE komt koorts bij 9% voor en zelfs tot 40% bij deze kinderen die een CRE vertonen. Deze koorts gaat meestal ook gepaard met een inflammatoire respons in het bloed (verhoging van C-reactief proteïne). Bij prematuren bleek dat na vaccinatie 8% aan een sepsis-screening wordt onderworpen en wordt behandeld met antibiotica (11). Uitsluitend studies over het heptavalente pneumokokkenvaccin hebben aangetoond dat prematuren meer koorts, irritabiliteit en lokale zwelling vertonen dan a terme kinderen (17).

3 Immunogeniciteit

Hexavalent vaccin (DTaP-IPV-Hib-Hep B).

Alle geometrische titers (GMT) van antistoffen tegen difterie, tetanus, hepatitis B en in het bijzonder de titers tegen Polio-III liggen lager bij preterme dan bij a terme zuigelingen na primovaccinatie (schema 8-12-16 weken). De ratio GMT a term/preterm voor polio zijn: serotype I; 1,8 (95% CI 1,28-2,61), serotype II; 1,36 (95% CI 0,93-2,0), serotype III: 2,58 (95% CI 1,75-3,8). Nochtans waren alle titers beschermend tegen infectie (seroprotectief). De lagere immuunrespons tegen deze componenten van het hexavalente vaccin bij prematuren blijkt klinisch niet relevant te zijn. Voor de pertussiscomponent is het bovendien niet echt bekend welke antilichaamtiter precies nodig zijn om beschermend te zijn tegen infectie. Prematuren blijken even goed immunologisch te responderen op de acellulaire pertussiscomponent, zelfs met het hexavalente combinatievaccin (5).

Haemophilus influenzae type b (Hib)

Hib-antilichaamrespons is lager bij pretermen, zelfs na 3 dosissen met het schema van 8-12-16 weken.

De antilichaamrespons wordt als voldoende beschouwd voor kortetermijnbescherming bij titers van > 0,15 mcg/ml en voor langetermijnbescherming bij titers van >1 mcg/ml. De beschermende antilichamen na primovaccinatie bij prematuren verdwijnen bovendien sneller dan bij a terme zuigelingen zodat meer dan 20% van de gevaccineerde prematuren niet meer beschermd zijn op het tijdstip van de boosterdisos op de leeftijd van 15 maanden. Toch is de immuunrespons opnieuw vergelijkbaar met a terme kinderen (100%) na de (4de) boosterdisos (5). Dit illustreert het belang van de boosterdisos en de tijdige toediening ervan. Dat prematuriteit één van de oorzaken is van de verlaagde immuunrespons op de Hib-component wordt aangetoond door de correlatie tussen de dalende immuunrespons met afnemende zwangerschapsduur. Vooral kinderen met een extreem laag geboortegewicht (< 1000 gram) en kinderen die extreem vroeg geboren zijn (< 28 weken) vertonen een suboptimale respons (slechts 60% seroprotectie) na primovaccinatie. Naast prematuriteit op zich spelen nog andere factoren een rol bij de immuunrespons tegen Hib bij prematuren. Zo hebben transfusies van bloed, plasma en immunoglobulines, de toediening van postnatale steroïden, maar niet de prenatale toediening ervan, een negatieve invloed op de immuunrespons. Nog belangrijker blijkt de groei na de geboorte te zijn. Zo blijkt postnatale groeiretardatie waarbij op de leeftijd van 6 maanden het gewicht beneden de 10de percentiel blijft, de belangrijkste negatieve interfererende factor te zijn op de immunologische respons na Hib-vaccinatie. Vermoedelijk is de immuundeficiëntie secundair aan de malnutritie hiervan de oorzaak. De klinische relevantie hiervan wordt aangetoond door epidemiologische studies. In een Engels onderzoek blijkt het risico op vaccinatiefalen 1,5 maal hoger te liggen bij prematuren ten opzichte van a term geboren kinderen. Bovendien traden de Hib-infecties vroeger op en gingen ze gepaard met een hogere mortaliteit (12). Deze studie dateert echter uit een periode waarin in het Verenigd Koninkrijk nog het 3-dosissenschema (8-12-16 weken) gebruikt werd zonder booster in plaats van het 4-dosissen schema (2-3-4 en 12 maanden) dat nu toegepast wordt.

Hepatitis B (Hep B)

In de VS wordt de eerste dosis van het Hep B-vaccin voor alle pasgeborenen toegediend bij de geboorte, terwijl dit in België pas vanaf de leeftijd van 8 weken is. Een studie heeft aangetoond dat het seroconversiepercentage significant lager is wanneer bij prematuren met een gewicht < 2000 gram de dosis wordt toegediend direct na de geboorte. De seroconversie was echter vergelijkbaar met a terme kinderen wanneer de vaccinatie wordt uitgesteld tot het kind 2 kg weegt of de leeftijd van 60 dagen bereikt heeft (13). Andere studies tonen aan dat de seroconversie na Hep B-vaccinatie bij prematuren te vergelijken is met a term geboren kinderen wanneer de eerste dosis van het vaccin wordt uitgesteld tot de leeftijd van 30 dagen (14).

Prematuren van HBsAg-positieve moeders

Zoals bij andere zuigelingen zullen, als de moeder drager is van het Hep B-virus (Hep B surface antigeen positief), de eerste dosis van het Hep B-vaccin

en hyperimmune immunoglobulines (300 IE) toegediend worden binnen 12 uur na de geboorte. Door de minder efficiënte immuunrespons na de eerste Hep B-dosis bij de geboorte (voor prematuren), mag deze dosis niet meegerekend worden in het totaalpakket van de primovaccinaties: voor prematuren die minder dan 2000 gram wogen bij de geboorte stelt de Hoge Gezondheidsraad in België, naast de bij de geboorte voorziene dosis Hep B-vaccin, een bijkomende dosis hepatitis B-vaccin voor op de leeftijd van 1 maand. Op de leeftijd van 2 maanden zal het klassieke vaccinatieschema worden gestart zoals het zesvoudig vaccin op 8, 12, en 16 weken en op 15 maanden. Om de doeltreffendheid van de vaccinatie na te gaan moet er een maand na de laatste dosis van het zesvoudige vaccin serologische controle van de HBsAg en van de HBs-antistoffen worden uitgevoerd. Dit mag maar gebeuren na de leeftijd van 9 maanden, omdat er anders een onderinterferentie zou kunnen gebeuren door passieve immunisatie met Hep B-immunoglobulines (15).

Als na een volledige vaccinatie de anti-HBs < 10 IU/L bedraagt, beschouwt men de gevaccineerde als non-responder en als niet beschermd tegen hepatitis B. Volgens de Belgische Hoge Gezondheidsraad kan dan een hervaccinatieschema aangeboden worden, hetzij door een volledig nieuw schema te starten (bijvoorbeeld 0, 1, 6 maand) hetzij met een schema van 2 gelijktijdig toegediende dosissen (één in de linker en één in de rechter M. deltoideus), 2 maanden later gevolgd door de toediening van opnieuw 2 dosissen (in linker en rechter M. deltoideus). Na deze hervaccinatieschemata wordt het beste een serologische antistoffen-controle (anti-HBs) uitgevoerd (16,17).

Meningokokken serogroep C

Voor het meningokokken C-vaccin bestaan er enkel data na vaccinatie volgens het schema van 8-12-16 weken. Alhoewel de titers na primovaccinatie lager liggen bij prematuren in vergelijking met a terme kinderen, waren deze verschillen niet significant. Bovendien waren de antilichaamtiteren op de leeftijd van 12 maanden gelijk voor preterm en a terme geboren kinderen. Of de immunogeniciteit van een enkele dosis Men C-vaccin op de leeftijd van één jaar, zoals de richtlijn van de Hoge Gezondheidsraad voorstelt, voldoende is voor prematuren is niet onderzocht (18). In tegenstelling tot pneumokokken- en *H. influenzae*-infecties is de piekincidentie bij meningokokkeninfecties na het eerste levensjaar. In Vlaanderen genieten jonge zuigelingen van de groepsimmuniteit die werd opgebouwd door systematische vaccinatie van alle kinderen op de leeftijd van 15 maand met het geconjugeerde meningokokkenvaccin.

Pneumokokken geconjugeerde vaccin (PCV)

De veiligheid en immunogeniciteit van het 7-valente geconjugeerde vaccin is goed gedocumenteerd bij prematuren voor verscheidene vaccinatieschema's: 2-4-6 en 12 maand, 3-5-11 maand, 2-3-4 maand. Een recente Engelse studie met het schema 2-3-4 maand vertoonde een verlaagde maar bevredigende immuunrespons voor de meeste serotypes in het pneumokokkenvaccin. Echter voor het serotype 6B was de immuunrespons niet enkel significant lager bij preterme dan bij a terme kinderen, het aantal

beschermden kinderen 1 maand na primovaccinatie (leeftijd 5 maanden) was beduidend lager (70% vs. 92%). Bovendien daalt de immuniteit snel bij prematuren zodat er op de leeftijd van 12 maanden slechts een matige bescherming is tegen de serotypes 4: 66%, 6B: 70%, 9V: 69%, 18C: 44%, 19F: 68%, 23F: 59%. Enkel voor het serotype 18 was er een optimale beschermende antilichaamrespons op de leeftijd van 12 maanden. Anderzijds toonde dezelfde studie aan dat een booster met een 23-valent pneumokokken polysaccharidenvaccin op de leeftijd van 13 maanden zeer goed was (4). Dit wijst erop dat prematuren een goed immuungeheugen hebben ondanks hun verlaagde respons na primovaccinatie. Er zijn geen data over de immunogeniciteit van het 7-valent geconjugeerde pneumokokkenvaccin volgens het 2 dosissenschema (2-4 maanden) en de booster op 12 maanden bij prematuren, zoals het heden wordt voorgesteld door de Hoge Gezondheidsraad in België. Door de verminderde immuunrespons tijdens de primovaccinatie met het geconjugeerde pneumokokkenvaccin kan men zich de vraag stellen of een 3-dosissenschema (8-12-16 weken) niet te verkiezen is voor prematuren. In een efficaciteitsstudie met een 3-dosissenschema op zuigelingenleeftijd zag men dat het risico op invasieve pneumokokkeninfecties groter is in de controlegroep bij prematuren (Relatief Risico 1,6) maar tegelijkertijd kwamen er geen invasieve infecties voor na vaccinatie (efficaciteit van 100%) (19).

Mazelen-Bof-Rubella (MBR)

De immuunrespons op een mazelenvaccin wordt voor een deel bepaald door de leeftijd van de pasgeborene en anderzijds door de aanwezigheid van maternale antistoffen. Bij a terme geboren kinderen is gebleken dat de immuunrespons zonder maternale antistoffen op de leeftijd van 9 maanden vergelijkbaar is met kinderen die op 12 maanden een dosis toegediend krijgen (20). Zelfs op de leeftijd van 6 maanden is er een bevredigende immuunrespons bij afwezigheid van maternale antistoffen als er een 2de dosis van het mazelenvaccin wordt toegediend op de leeftijd van 12 maanden. Bij de geboorte hebben al 62% van de prematuren geen maternale antistoffen en prematuren geboren voor de zwangerschapsduur van 28 weken hebben meestal geen mazelenantistoffen meer op de leeftijd van 3 maanden (21, 22, 23). Hierdoor zijn prematuren minder lang beschermd tegen mazelen. Anderzijds zorgt het gebrek aan passieve bescherming ervoor dat er minder interferentie is met de immuunrespons op het mazelenvaccin. Aldus zou men prematuren vroeger kunnen vaccineren tegen mazelen dan a terme kinderen. Hoewel immunogeniciteitsgegevens over het mazelenvaccin ontbreken bij prematuren zou een eerste toediening op 6 of 9 maanden gevolgd door een rappel op 12 maanden een optie kunnen zijn om te vaccineren tegen mazelen, zeker als het kind potentieel wordt blootgesteld aan mazelen. Er zijn echter nog geen gegevens over de immunogeniciteit op langere termijn bij deze vervroegde schema's bij prematuren.

Rotavirus

Prematuren hebben een verhoogd risico op met rotavirus geassocieerde complicaties zoals dehydratie. Het klinisch beeld kan bovendien verschillen.

Intestinale dilatatie, bloed in de ontlasting en necrotiserende enterocolitis al of niet met perforatie komen meer voor bij prematuren met rotavirus gastro-enteritis. Uit een posthoc analyse van de grote rotavirusefficaciteits- en veiligheidstrial (REST) blijkt dat het pentavalente rotavirusvaccin (Rotateq®) niet alleen veilig is bij prematuren maar ook 100% beschermend werkt bij rotavirusinfectie geïnduceerde spoedopname en ziekenhuisopnames. Invaginatie werd niet gerapporteerd en virusuitscheiding in de stoelgang werd zelden gevonden, meestal alleen na de eerste dosis (24). Bovendien blijkt er geen interferentie te bestaan tussen borstvoeding en de immunogeniciteit van het levende rotavirusvaccin. Het is niet nodig na de toediening van immunoglobulines of bloedtransfusies de rotavirusvaccinatie uit te stellen zoals bij andere levende vaccins. Wegens het theoretische gevaar voor horizontale transmissie van het levende vaccin-virus naar andere zieke patiënten op de afdeling, is handhygiëne na contact met stoelgang van primordiaal belang. Bij gebrek aan meer gegevens stelt men in de VS, in tegenstelling tot de Europese richtlijnen, dat de prematuur geboren zuigeling gevaccineerd kan worden met het rotavirusvaccin vanaf de leeftijd van 6 weken op voorwaarde dat hij klinisch stabiel is en indien hij ontslagen wordt of ontslagen is uit de neonatale afdeling (25). Recente Europese richtlijnen vermelden niets over de plaats van toediening van het rotavirusvaccin bij prematuren. Wel stelt men dat de kans op horizontale transmissie en de daarmee verbonden gezondheidsrisico's als gering beschouwd moeten worden (26). Van het rotavirusvaccin Rotarix® zijn er eveneens voldoende veiligheidsgegevens voor prematuren maar er zijn op dit moment slechts beperkte efficaciteitsgegevens.

4 Welk vaccinatieschema voor prematuren?

Er zijn verschillende vaccinatieschema's in omloop over de hele wereld en elk land gebruikt voor prematuren nog steeds het routine basisvaccinatieschema. Door de immaturiteit van het immuunsysteem bij prematuren kan men stellen dat hoe later de eerste dosis gegeven wordt en hoe groter het interval tussen de dosissen, des te hoger zal de immunrespons zijn na de laatste dosis van de primovaccinatie (26). Anderzijds zal een schema van 8-12-16 weken aanleiding geven tot een grotere proportie van kinderen die snel beschermd zullen zijn tegen vaccineerbare infecties. Hoewel, voor minder immunogene antigenen zoals pneumokokken en *Haemophilus influenzae* type b, zal de antilichaamtiter met dit schema lager liggen op de leeftijd van 12 maanden. Daarom is vooral bij prematuren de booster dosis zeer belangrijk. In de literatuur zijn er spijtig genoeg slechts een beperkt aantal studies die de verschillende schema's bij prematuren met elkaar vergelijken. Bovendien moet men bij de interpretatie van de gegevens rekening houden met allerlei beïnvloedende factoren, zoals de graad van prematuriteit, de aanwezigheid van maternale antilichamen, de groei van het kind en de doorgemaakte behandelingen (steroiden, transfusies). Zolang deze gegevens niet beschikbaar zijn kan men geen rationeel vaccinatiebeleid voeren bij prematuur geboren kinderen.

De Hoge Gezondheidsraad in België heeft, zoals in de meeste landen, geen officiële richtlijnen voor vaccinatie van prematuren, behalve voor prematuren van HBsAg-positieve moeders. Bijkomende studies bij prematuren moeten de immunogeniciteit nagaan voor het 2-dosissenschema (2-4 m of 3-4m) met het geconjugeerde pneumokokkenvaccin en het meningokokkenvaccin. Anderzijds moet nagegaan worden of het mazelenvaccin voldoende immunogeen is wanneer het op de leeftijd van 9 maanden of zelfs al op de leeftijd van 6 maanden al of niet met een rappel op 12 maanden gegeven wordt. Tenslotte moet de afstand tussen de 3de dosis van de primovaccinatie tegen Hib in het bijzonder en de booster dosis zo kort mogelijk bij het minimum interval van 4 maanden gehouden worden. In principe kan de booster dosis van het hexavalente vaccin al op de leeftijd van 12 maanden gegeven worden in plaats van op 15 maanden zoals vooropgesteld in de huidige nationale richtlijnen. Het optimale tijdstip voor de booster bij prematuren dient echter nog bestudeerd te worden. Bij een selecte groep van prematuren (< 28 weken, < 1000 gram en prematuren met ernstige persisterende groeiretardatie) moet overwogen worden of de immuniteit tegen Hib na primovaccinatie nagegaan moet worden met het oog op een extra dosis als er onvoldoende immuniteit werd opgebouwd. In afwachting van verdere wetenschappelijke evidentie wordt in tabel 1 een voorstel gedaan tot vaccinatie. In de toekomst zal door de Hoge Gezondheidsraad in België een werkgroep opgericht worden die belast zal worden met het opstellen van specifieke richtlijnen voor vaccinatie van bijzondere risicogroepen waaronder prematuren.

Conclusie

Over het algemeen vertoont het prematuur geboren kind, als het gevaccineerd werd volgens de chronologische leeftijd, door de immaturiteit van het immuunsysteem een verlaagde immunologische respons na primovaccinatie. Een verlaagde vaccindosis is dus zeker niet aangewezen. Maar deze respons is, voor zover bekend, voor de meeste antigenen voldoende beschermend tegen infecties. Potentiële probleemantigenen zijn bepaalde serotypes in het 7-valent pneumokokkenvaccin en de Hib-component bij bepaalde hoogrisicoprematuren. Anderzijds is het immuungeheugen van prematuren wel voldoende ontwikkeld zodat tijdige toediening van een booster dosis benadrukt moet worden bij prematuren. Tenslotte is er door verminderde aanwezigheid van maternale beschermende antistoffen minder interferentie met levende geattenueerde vaccins zodat het mazelenvaccin bij prematuren vroeger kan en misschien wel moet toegediend worden. De huidige nationale richtlijnen voor basisvaccinatie van zuigelingen (28) zijn ook aanvaardbaar voor prematuren maar er zou meer wetenschappelijk onderzoek moeten gebeuren over de evidentie van nieuwe schema's die specifiek werden opgesteld voor deze heterogene groep van immuungecompromiteerde prematuur geboren zuigelingen. De Belgische Hoge Gezondheidsraad zal hiervoor initiatieven nemen.

Tabel 1 Voorstel van een verder te onderzoeken vaccinatieschema voor prematuren

I	0 maanden	1 maand	8 weken	12 weken	16 weken	9 maanden	12 maanden	13 maanden
Difterie			x	x	x		x	
Tetanus			x	x	x		x	
Pertussis			x	x	x		x	
Haemophilus influenza type b			x	x	x		x	
Polio			x	x	x		x	
Hepatitis B	(x ¹)	(x ¹)	x	x	x		x	
Pneumokokken			x	(x ²)	x		x	
Meningokokken								x
Mazelen						x ³	x	
Bof						x ³	x	
Rubella						x ³	x	
Rota			x ⁴	x	(x)			

- 2 extra dosissen Hep B-vaccin (Engerix-B junior® of Hbvaxpro junior®) als de moeder Hep-BsAg-draagster is en het kind < 2000 gram weegt bij de geboorte. Bij de geboorte steeds hyperimmune immunoglobulines (300 IE IM) toedienen. Als het kind > 2000 gram weegt en de moeder HepBsAg-draagster is, is een extra dosis hep B-vaccin bij de geboorte voldoende.
- 7-valent pneumokokkenvaccin (Prevenar®) 3-dosissen schema door een verminderde immuunrespons bij prematuren.
- Vervroegde dosis MBR. Als er verhoogde blootstelling is, mazelenvaccin op de leeftijd van 6 of 9 maanden gevolgd door op 12 maanden toe te dienen boosterdosis.
- Eerste dosis rotavaccin (Rotateq® of Rotarix®) ten vroegste toedienen op de leeftijd van 6 weken. Altijd voor de leeftijd van 3 maanden. Geen interferentie met bloed of immunoglobulinetransfusie. Borstvoeding is geen contra-indicatie.

6-valent vaccin Infanrix-hexa®: boosterdosis op 12 maanden in plaats van op 15 maanden.

Summary

Vaccination of preterm infants

Preterm infants are at increased risk for vaccine preventable infections, but vaccinations are often delayed while early protection is desirable. While scientific evidence for immunisation of preterm infants is limited, the available data as well as international recommendations support early immunisation without correction for gestational age. For a number of antigens the antibody response to initial doses may be lower than that of term infants, but protective concentrations are often achieved and immunological memory successfully induced. A 8-12-16 weeks schedule may be preferable in order to achieve protection as early as possible, but an earlier booster dose could be required to achieve persistence of protection. This update focuses on the use of childhood vaccines and the potential problems with the current Belgian immunisation schedule in premature infants.

Trefwoorden: vaccinatie, prematuren

Literatuur

- Davis D, O'Brien MA, Freemantle N, Wolf FM, Mazmanian P, Taylor-Vaisey A. Impact of formal continuing medical education: do conferences, workshops, rounds, and other traditional continuing education activities change physician behavior or health care outcomes? JAMA. 1999 Sep 1;282(9):867-74.
- Begg NT, Miller E, Fairley CK, et al. Antibody responses and symptoms after DTP and either tetanus or diphtheria Haemophilus influenzae type B conjugate vaccines given for primary immunisation by separate or mixed injection. Vaccine. 1995 Nov;13(16):1547-50.
- Slack MH, Schapira D, Thwaites RJ, Schapira C, Bamber J, Burrage M, Southern J, Andrews N, Miller E. Acellular pertussis vaccine given by accelerated schedule: response of preterm infants. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2004 Jan;89(1):F57-60.

4. Ruggeberg JU, Collins C, Clarke P, et al. Immunogenicity and induction of immunological memory of the heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in preterm UK infants. *Vaccine*. 2007 Jan 4; 25(2):264-71. Epub 2006 Aug 4.
5. Omeñaca F, Garcia-Sicilia J, García-Corbeira P, Boceta R, Torres V. Antipolyribosyl ribitol phosphate response of premature infants to primary and booster vaccination with a combined diphtheria-tetanus-acellular pertussis-hepatitis B-inactivated polio virus/Haemophilus influenzae type b vaccine. *Pediatrics*. 2007 Jan;119(1):e179-85. Epub 2006 Dec 4.
6. Cherry JD, Feigin RD, Shackelford PG, Hinthorn DR, Schmidt RR. A clinical and serologic study of 103 children with measles vaccine failure. *J Pediatr*. 1973 May;82(5):802-8.
7. Schulzke S, Heininger U, Lücking-Famira M, Fahrenstich H. Apnoea and bradycardia in preterm infants following immunisation with pentavalent or hexavalent vaccines. *Eur J Pediatr*. 2005 Jul;164(7):432-5.
8. Carbone T, McEntire B, Kissin D, et al. Absence of an increase in cardiorespiratory events after diphtheria-tetanus-acellular pertussis immunization in preterm infants: a randomized, multicenter study. *Pediatrics*. 2008 May;121(5):e1085-90.
9. Faldella G, Galletti S, Corvaglia L, Ancora G, Alessandrini R. Safety of DTaP-IPV-Hib-HBV hexavalent vaccine in very premature infants. *Vaccine*. 2007 Jan 22;25(6):1036-42. Epub 2006 Oct 6.
10. Flatz-Jequier A, Posfay-Barbe KM, Pfister RE, Siegrist CA. Recurrence of cardiorespiratory events following repeat DTaP-based combined immunization in very low birth weight premature infants. *J Pediatr*. 2008 Sep;153(3):429-31.
11. Ellison VJ, Davis PG, Doyle LW. Adverse reactions to immunization with newer vaccines in the very preterm infant. *J Paediatr Child Health*. 2005 Aug;41(8):441-3.
12. Heath PT, Booy R, McVernon J, Bowen-Morris J, Griffiths H, Slack MP, Moloney AC, Ramsay ME, Moxon ER. Hib vaccination in infants born prematurely. *Arch Dis Child*. 2003 Mar;88(3):206-10.
13. Lau YL, Tam AY, Ng KW, Tsoi NS, Lam B, Lam P, Yeung CY. Response of preterm infants to hepatitis B vaccine. *J Pediatr*. 1992 Dec;121(6):962-5.
14. Belloni C, Chirico G, Pistorio A, Orsolini P, Tinelli C, Rondini G. Immunogenicity of hepatitis B vaccine in term and preterm infants. *Acta Paediatr*. 1998 Mar;87(3):336-8.
15. https://portal.health.fgov.be/pls/portal/docs/PAGE/INTERNET_PG/HOMEPAGE_MENU/ABOUTUS1_MENU/INSTITUTIONSAPPARENTEES1_MENU/HOGEGEZONDHEIDRAAD1_MENU/ADVIEZENENAANBEVELINGEN1_MENU/ADVIEZENENAANBEVELINGEN1_DOCS/8052_AGHBS_NL2004.PDF
16. https://portal.health.fgov.be/pls/portal/docs/PAGE/INTERNET_PG/HOMEPAGE_MENU/ABOUTUS1_MENU/INSTITUTIONSAPPARENTEES1_MENU/HOGEGEZONDHEIDSRAAD1_MENU/ADVIEZENENAANBEVELINGEN1_MENU/ADVIEZENENAANBEVELINGEN1_DOCS/VV%20FICHE%20HEPATITIS%20B.PDF
17. Mast E., Margolis H., Fiore A, et al. A Comprehensive Immunization Strategy to Eliminate Transmission of Hepatitis B Virus Infection in the United States. *MMWR* 2005;54: No. RR-16
<http://www.cdc.gov/mmwr/PDF/rr/rr5416.pdf>
18. Collins C, Ruggeberg J, Balfour G, et al. Immunogenicity and immunologic memory of meningococcal C conjugate vaccine in premature infants. *Pediatr Infect Dis J*. 2005 Nov;24(11):966-8.
19. Shinefield H, Black S, Ray P, Fireman B, Schwalbe J, Lewis E. Efficacy, immunogenicity and safety of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in low birth weight and preterm infants. *Pediatr Infect Dis J*. 2002 Mar;21(3):182-6.
20. Gans H, Yasukawa L, Alderson A, et al. Humoral and cell-mediated immune responses to an early 2-dose measles vaccination regimen in the United States. *J Infect Dis*. 2004 Jul 1;190(1):83-90.
21. Linder N, Tallen-Gozani E, German B, Duvdevani P, Ferber A, Sirota L. Placental transfer of measles antibodies: effect of gestational age and maternal vaccination status. *Vaccine*. 2004 Mar 29; 22(11-12):1509-14.
22. Leineweber B, Grote V, Schaad UB, Heininger U. Transplacentally acquired immunoglobulin G antibodies against measles, mumps, rubella and varicella-zoster virus in preterm and full term newborns. *Pediatr Infect Dis J*. 2004 Apr;23(4):361-3.
23. Leuridan E, Van Damme P. Passive transmission and persistence of naturally acquired or vaccine-induced maternal antibodies against measles in newborns. *Vaccine*. 2007;25(34): 6296-304.
24. Goveia MG, Rodriguez ZM, Dallas MJ, et al; REST Study Team. Safety and efficacy of the pentavalent human-bovine (WC3) reassortant rotavirus vaccine in healthy premature infants. *Pediatr Infect Dis J*. 2007 Dec;26(12):1099-104.
25. American Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP):
<http://www.cdc.gov/vaccines/recs/ACIP/downloads/min-jun08.pdf> (Juni 2008)
26. Vesikari T, Van Damme P, Giaquinto C, et al. European Society for Paediatric Infectious Diseases/European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition evidence-based recommendations for rotavirus vaccination in Europe: executive summary. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2008 May;46(5):615-8.
27. Booy R, Aitken SJ, Taylor S, et al. Immunogenicity of combined diphtheria, tetanus, and pertussis vaccine given at 2, 3, and 4 months versus 3, 5, and 9 months of age. *Lancet*. 1992 Feb 29;339(8792):507-10.
28. https://portal.health.fgov.be/HGR_CSS.

Nieuwe lijst met te melden infectieziekten*

Infectieziekten komen ook in de 21ste eeuw in ons land nog in verhoogde mate voor. Sommige ziekten kwamen voorheen nooit voor en zijn nieuwe infectieziekten, sommige steken opnieuw de kop op en andere blijven stationair aanwezig in de bevolking. In vergelijking met niet infectieuze ziekten zijn infectieziekten uniek omdat de patiënt niet alleen het slachtoffer is, maar op zijn beurt ook oorzaak kan zijn van ziekte bij andere personen. Een ander verschil is dat de meeste infectieziekten gemakkelijk voorkomen kunnen worden.

Infectieziekten komen dus nooit alleen voor en veronderstellen samenwerking bij het indijken van de kwaal. Om de coördinatie bij de indijking mogelijk te maken moeten infectieziekten in ons land, net als elders, gesignaleerd of gemeld worden. In ons land is er een verplichting voor artsen en laboratoria om een aantal courante maar soms ook uitzonderlijke ziekten te melden aan de betrokken overheidsdiensten. Dit model bestaat al erg lang en de laatste belangrijke wijziging van de lijst van infectieziekten dateert van 2001. Sindsdien is er heel wat veranderd. Er zijn niet alleen nieuwe ziekten beschreven, maar er zijn nieuwe risico's te voorschijn gekomen en ook komen bepaalde infectieziekten quasi niet meer voor. Bij het vastleggen van de lijst van te melden ziekten moet er een evenwicht gevonden worden tussen enerzijds de betrachting om te beschikken over een beperkte, werkbare lijst van relevante ziekten en anderzijds moet deze lijst ook relatief volledig zijn. Er zijn een aantal goede redenen om infectieziekten te registreren maar de belangrijkste is toch het in kaart brengen van die ziekten waarbij de melding uitloopt op doeltreffende indijkings- en preventiemaatregelen. Dit geldt bijvoorbeeld voor tuberculose.

Andere ziekten op de lijst, zijn ziekten die internationaal moeten worden doorgegeven zoals pest, cholera en gele koorts, ziekten die een epidemisch potentieel hebben zoals maagdarminfecties en ziekten die ons iets leren over de mogelijke vaccinatiehiaten zoals mazelen. Er zijn ook ziekten die de potentie hebben om bij ons te verschijnen en dit ondermeer omwille van klimaatveranderingen of toegenomen migratie. Dit geldt bijvoorbeeld voor Chikungunya en SARS. Ook het risico bioterreur wordt momenteel als criterium meegenomen. Zo is tularemie aan deze lijst toegevoegd. De nieuwe lijst bestaat uit 35 ziekten. Ziekten die ten opzichte van 2001 uit de lijst verdwenen zijn, zijn shigellose, leptospirose, hantavirose, listeriose, trichinose-infecties, hepatitis C, tetanus en scabies *vibrio recurrens*. Nieuwkomers zijn bijvoorbeeld dengue, SARS, chikungunya, VTEC-infecties, mazelen, Q-koorts en West Nile-virus maar ook nieuwe varianten van influenza zoals aviaire influenza.

Uitvallers

Shigellose blijft te melden als er meerdere gevallen van voorkomen. Leptospirose en hantavirose verdwijnen omdat deze ziekten geen onmiddellijke interventie vereisen. Hetzelfde geldt ook voor tetanus. Trichinose-infecties en protozoaire infecties verdwijnen omdat ze te zeldzaam geworden zijn. Listeriose is én aspecifiek én heeft een te langdurige incubatieperiode om te kunnen leiden tot een doeltreffende indijking. Meerdere listerioses tegelijk vallen onder de notie voedselinfecties. Scabies is naar ziekte-impact toe onvoldoende ernstig om systematisch gemeld te worden.

Alle artsen zullen meer gedetailleerde informatie ontvangen met de gevalsdefinities van deze nieuwe te melden ziekten. Ook zal hier in het/de volgende nummer(s) van het Infectieziektebulletin uitgebreider op in worden gegaan.

* 19 juni 2009 - Ministerieel Besluit tot bepaling van de lijst van infectieziekten die gemeld moeten worden en tot het delegeren van de bevoegdheid aan ambtenaren en ambtenaren artsen, B.S. 20/07/2009.
19 juni 2009 – Besluit van de Vlaamse Regering betreffende initiatieven om uitbreiding van schadelijke effecten, die veroorzaakt zijn door biotische factoren, tegen te gaan. B.S. 16/09/2009.

Goedkope zinksupplementen redden duizenden kinderlevens

Petra Claes²

In een wereld waar 1,1 miljard mensen geen toegang hebben tot drinkbaar water en waar 2,4 miljard mensen geen sanitaire basisinfrastructuur hebben, is diarree het hoofdsymptoom van de meest voorkomende groep infectieziekten (bacterieel, viraal of parasitair). Jaarlijks sterven 2,2 miljoen mensen, vooral kinderen onder de 5 jaar, aan de gevolgen ervan. Een standaardbehandeling met Orale Rehydratatie Oplossing (ORS) en drinkbaar water redt vele levens, maar verkort meestal niet de duur van de ziekte en verhindert geen recidieven.

¹ Toezicht Volksgezondheid Antwerpen, e-mail: koen.deschrijver@wvg.vlaanderen.be

De WHO en Unicef raden sinds enkele jaren zinksupplementen aan voor de behandeling van kinderen met diarree in de derde wereld, maar dit wordt nog niet overal op grote schaal toegepast en de studies waren soms tegenstrijdig.

Recent verscheen een Cochrane-richtlijn waarin het nut van zinksupplementen voor diarree bij kinderen die ouder zijn dan 6 maand "evidence based" werd aangetoond. Een dosis van 10 à 20 mg zink per dag, gedurende 10 à 14 dagen leidt niet alleen tot een snellere genezing dan met een standaard behandeling (25% reductie in duur en 40% reductie van therapiefalen en mortaliteit), het lijkt ook een preventief effect te hebben met vermindering van het aantal en de ernst van de diarree-recidieven in de 2-3 maanden volgend op de behandeling. De hypothese hierachter is dat veel kinderen een zinktekort hebben (onder andere door malnutritie, maar bijvoorbeeld ook door malabsorptie bij diarree). Zink is noodzakelijk voor tientallen enzymatische celprocessen, het is onder andere betrokken bij de celintegriteit en de immuniteit. Dat kan ook verklaren waarom er bovendien een forse vermindering gezien wordt in het aantal pneumonieën in de maanden na de zinkbehandeling.

*Bronnen: WHO, Unicef, Cochrane Reviews.

Nieuw HIV-virus: HIV-1-P

Begin augustus maakte het tijdschrift Nature bekend dat bij een 62-jarige dame uit Kameroen, die HIV-seropositief werd bevonden in 2004, een nieuwe variant van het humaan immunodeficiëntievirus werd gevonden. Deze variant verschilt van de eerder gekende HIV-varianten HIV-1/M, /N en/O. Dit nieuwe virus dat HIV-1/P werd gedoopt, is nauw verwant met een simianvirus dat thuishoort bij gorilla's (SIVgor), terwijl de klassieke HIV-1-varianten verwant zijn aan virussen van chimpansees. Verondersteld wordt dat deze dame, die zelf geen contact had met apen of bushmeat, besmet werd via seksueel contact en dat dit virus ongeweten circuleert bij meerdere mensen in Kameroen. Het nieuwe virus zou gevoelig zijn aan de huidige antiretrovirale farmaca.

2 Petra Claes, e-mail: petra.claes@uzbrussel.be

Markante infectieziekteclusters binnen en buiten Europa

Petra Claes²

Pandemische griep (influenza A/H1N1v 2009)

De huidige stand van zaken vindt u via www.influenza.be en <http://ecdc.europa.eu>.

Nadat de nieuwe griepvariant sinds het einde van de zomer in de ons omringende landen al een epidemisch karakter kende, neemt de incidentie in België sinds begin oktober eveneens toe. Bij het ter perse gaan van dit bulletin (21/10/2009) telde ons land in het totaal naar schatting 20.100 gevallen en 5 overlijdens.

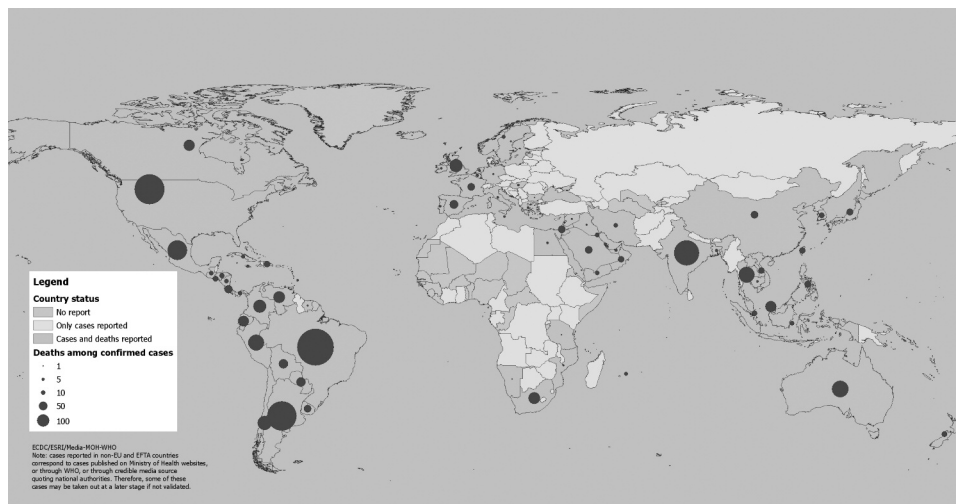
De nieuwe griep blijkt (tot nog toe) niet echt dodelijker te zijn dan de seizoensgriep, maar treft vooral jonge mensen hard. Mortaliteit komt vrijwel uitsluitend voor bij personen jonger dan 50 jaar, in vergelijking met de seizoensgriep waarbij 90% van de sterfgevallen voorkomt bij mensen ouder dan 65 jaar. Ouderen lijken bij de nieuwe H1N1-variant minder vaak ziek te worden en minder ernstige ziektebeelden te vertonen.

De vaststelling dat het virus sinds april 2009 niet of nauwelijks muteerde laat hopen dat de ontwikkelde vaccins voldoende bescherming zullen kunnen bieden. Vanaf 18 oktober 2009 gaat in België een eerste vaccinatiefase van start, met vaccinatie van de huisartsen en het ziekenhuispersoneel. Vanaf begin november start een tweede fase met vaccinatie van andere gezondheidswerkers en risicopatiënten. Onder risicofactoren wordt hier verstaan: chronisch longlijden (astma, chronisch obstructief longlijden (COPD), mucoviscidose, broncho-dysplasie), chronisch hartlijden, diabetes, chronische neurologische aandoeningen, nier- of leverinsufficiëntie, immunosuppressie, erfelijke metabole stoornissen en zwangerschap (vanaf tweede trimester). Ook ouders met kinderen jonger dan 6 maanden, andere verzorgers, evenals personeel van kinderdagverblijven, kleuterscholen, lagere en middelbare scholen zullen zich kunnen laten vaccineren.

INFLUENZA PREVENTIE 2009



vingeroefeningen



Grafiek met de opvolging van het aantal influenza A/H1N1v-sterfgevallen op:
http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/PublishingImages/World_Map_web.jpg
 Bronnen: www.influenza.be , WGO, ECDC, CDC.

Q-koorts in Nederland, een vervolgverhaal en een dringende oproep tot verhoogde waakzaamheid, vooral in het noordelijke deel van Vlaanderen

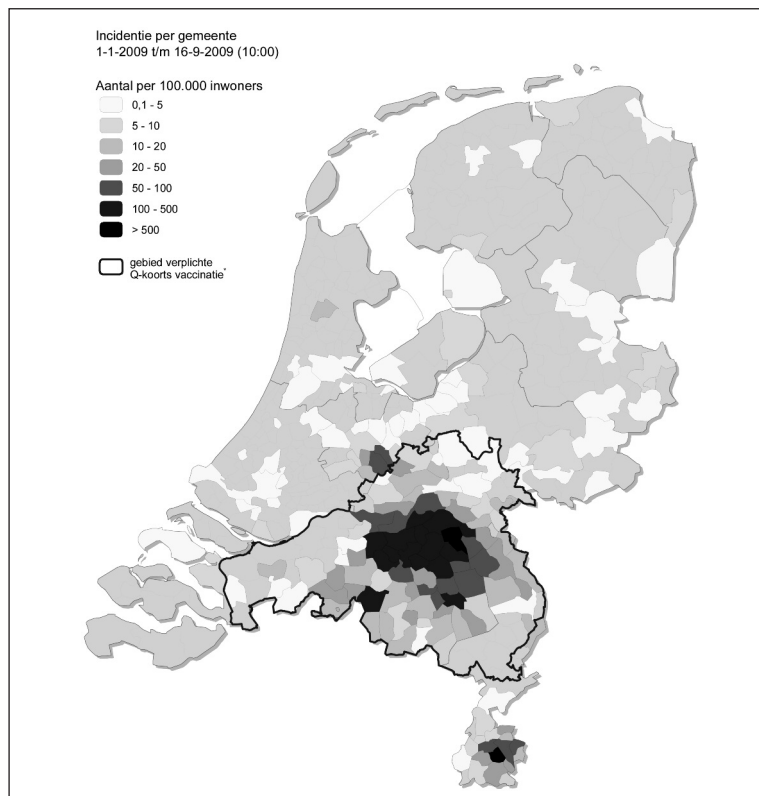
Zoals in ons vorig bulletin reeds vermeld werd, heerst er momenteel een epidemie van Q-koorts, een zoönose wellicht afkomstig van besmette geiten en schapen, in het zuiden van Nederland. Begin september stond de teller voor 2009 al op meer dan 2000 bevestigde gevallen.

De donkerste zones op de kaart zien we gemeentes met een incidentie van meer dan 500/100.000 inwoners.

Het valt op dat de verhoogde incidentie lijkt te stoppen bij de grens. In Vlaanderen blijft de registratie-incidentie erg laag. In de eerste helft van dit jaar werden in de provincie Antwerpen en Limburg 5 en in de buurgemeenten van het epicentrum van de epidemie werd respectievelijk 1 geval gemeld.

We pleiten dan ook voor een grotere waakzaamheid en laagdrempelig testen, temeer omdat een vroegtijdige diagnostiek duidelijk leidt tot een betere behandeling en prognose.

Meer over deze outbreak en de ziekte zelf, vindt u op: <http://www.rivm.nl/cib/themas/Q-koorts/>



Q-koorts in Nederland

Vogelgriep H5N1

In de schaduw van de pandemische A/H1N1-griep, blijft de veel agressievere A/H5N1 van aviaire origine menselijke slachtoffers eisen. De meeste gevallen doen zich voor in Egypte, Zuidoost-Azië en het Verre Oosten, doorgaans na nauw contact met ziek pluimvee.

Meer nieuws op: http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza

BERICHTEN

25e seminarie ISP/WIV

“Diagnose en surveillance van infectieuze aandoeningen”

26 november 2009

Voor het programma, inschrijvingen en informatie kunt u terecht bij:

mevr. Geneviève Ducoffre, ISP/WIV-Epidemiologie,
Tel. 02 642 57 77 • Fax 02 642 54 10

of via internet:

<http://www.iph.fgov.be/epidemio/epien/plaben/semen/invit25.pdf>

REGISTRATIES INFECTIEZIEKTEN VLAANDERENhttp://www.zorg-en-gezondheid.be/Cijfers_infectieziekten.aspxapr-jun 2009 **2009**

Provincie	ANT- WERPEN	VLAAMS BRABANT	LIMBURG	OOST- VLAANDEREN	WEST- VLAANDEREN	TOTAAL VLAANDEREN	TOTALEN		
Aantal inwoners (in miljoen)	1,70	1,05	0,82	1,39	1,14	6,11			
INFECTIEZIEKTEN	apr-jun 2009						apr tm jun 2008	apr tm jun 2007	cumulatief 2009
GROEP I									
Botulisme									1
Febris recurrens									
Hemorragische koorts ¹									
Legionellose	2	4		1	6	13	13	14	12
Malaria (inheems)									
Meningococcose	5	3	2	5	19	34	10	19	52
Pest									
Poliomyelitis									
Rabies									
Vlektyfus									
GROEP II									
Brucellose								2	
Buiktyfus	1		2			3	1	2	5
Cholera							1		
Difterie									
Gele koorts									
Gonorroë	70		14	23		107	125	110	296
H. influenzae type b ²	2					2			4
Hantavirose							4	11	
Hepatitis A	27	10	9	12	1	59	30	36	111
Hepatitis B	11	2	2	6	3	24	8	31	46
Hepatitis C		3		1		4	3	110	3
Kinkhoest	57	7	7	5	2	78	43	50	101
Leptospirose								1	
Listeriose	3	1	1	3	1	9	9	8	22
Miltvuur									
Protozoaire besm. c.z.s. ³									
Psittacose							1		1
Rickettsiose (Q - fever) ⁴	3	3		1		7	3		11
Scabies	18	5	6		13	42	27	37	104
Shigellose	10	3	2		2	17	29	19	51
Syfilis	39	11	12		18	80	88	79	259
Tetanus								1	
Trichinose									
Tuberculose	54	7	10		12	83	76	133	194
Gastro-enteritis ⁵	5		1		1	7	7	11	28
Collectieve aandoeningen									
Collectieve VTI ⁶							1	9	3
Collectieve Scabies	2				4	6	3	5	11

DECREET VAN 5 APRIL 1995*Indeling in functie van afnemende urgentiemaatregelen*

Groep I: aan te geven door elke arts en elk laboratorium 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 door *Haemophilus influenzae* serotype b.
- (3) Protozoaire besmettingen van het centrale zenuwstelsel.
- (4) Rickettsiosen, andere dan vlektyfus.
- (5) Elk gastro-enteritisincident, met minstens 3 gevallen, dat niet veroorzaakt wordt door voedselinname.
- (6) Voedselintoxicatie en voedselinfectie

WETENSCHAPPELIJK INSTITUUT VOLKSGEZONDHEID

Dienst Epidemiologie
Geneviève Ducoffre

Fax: 02 642 54 10
e-mail: genevieve.ducoffre@iph.fgov.be
Tel.: 02 642 57 77

PEILLABORATORIA NETWERK

<http://www.iph.fgov.be/epidemie/epinl/plabnl/mens.htm>

weken	BRUSSEL ^a			VLAANDEREN ^a			WALLONIE ^a			ONBEKEND ^a			TOTAAL		
	2009		2008	2009		2008	2009		2008	2009		2008	2009		2008
	14-26	01-26	01-26	14-26	01-26	01-26	14-26	01-26	01-26	14-26	01-26	01-26	14-26	01-26	01-26
Adenovirus	140	278	262	132	359	139	39	81	47		4	75	311	722	523
B. pertussis	4	5	11	52	77	70	5	8	15	3	4	23	64	94	119
B. burgdorferi ^{i+j}	15	22	35	108	238	318	63	126	117	6	10	79	192	396	549
Campylobacter	82	137	143	796	1483	1317	237	469	553	26	44	380	1141	2133	2393
C. psittaci				2	3	2						1	2	3	3
C. trachomatis	232	452	411	348	701	666	79	144	170	30	49	143	689	1346	1390
Cryptococcus ^f					1	2			2		2			3	4
Cryptosporidium	3	4		46	119	54	8	17	9	3	5	12	60	145	75
Cyclospora ^d		1	1	2	3	8	1	1	1			3	3	5	13
E. histolytica ^d	16	23	21	41	70	69	8	14	15	7	7	25	72	114	130
E. coli (VTEC + EHEC)	1	7	8	2	6	11	8	9	2	2	10	2	13	32	23
Giardia	23	37	42	218	414	383	29	58	79	5	13	65	275	522	569
H. influenzae ^g	1	2	2	7	18	20	4	11	10		1	3	12	32	35
Hantavirus ^d	7	18	23	4	9	25	13	63	112	1	5	6	25	95	166
Hepatitis A	6	10	102	20	43	60	8	19	15		2	2	34	74	179
Hepatitis B	39	73	60	56	122	114	12	23	25	1	4	40	108	222	239
Hepatitis C ⁱ	73	148	288	61	145	194	22	26	33	4	14	46	160	333	561
Influenza A	2	599	226	6	986	280	7	311	50	1	21	2	16	1917	558
Influenza B	28	73	175	17	77	149	3	16	19		1	1	48	167	344
L. pneumophila (bact. + serol.)		2	13	5	8	4		4	5			3	5	14	25
L. pneumophila (urine)	1	2	3	2	2	7			4			1	3	4	15
Listeria ^d		1	4	13	31	19	5	8	8	1	1	5	19	41	36
Morbillivirus	4	4	12	2	2				1			2	6	6	15
M. pneumoniae	37	82	81	306	864	768	101	199	192	8	17	129	452	1162	1170
N. gonorrhoeae	52	87	97	77	169	171	19	57	39	3	11	52	151	324	359
N. meningitidis ^d		8	11	11	39	32	9	24	23			3	20	71	69
Parainfluenza	177	263	212	107	146	81	17	22	20	4	5	62	305	436	375
Parvovirus B19	1	2	2	18	26	67	9	10	6			4	28	38	79
Plasmodium ^d	2	10	18	29	50	37	5	10	10	1	1	12	37	71	77
RSV		205	249	43	401	866	42	264	430	2	9	4	87	879	1549
Rotavirus	79	189	234	624	1214	2268	177	357	654	13	35	116	893	1795	3272
Rubivirus	2	5	8	2	4	2	1	4	2			1	5	13	13
S. enteritidis ^f	7	12	15	40	91	130	34	62	35	15	19	26	96	184	206
S. hadar ^f				2	5	9	1	3	3				3	8	12
S. typhimurium ^f	8	14	30	274	543	733	120	211	197	38	71	143	440	839	1103
Salmonella andere ^f	17	34	28	85	162	228	37	55	84	23	43	25	162	294	365
Shigella	3	9	5	20	39	32	1	2	10			6	24	50	53
S. pneumoniae ^k	23	50	55	122	297	368	61	161	156	2	6	39	208	514	618
S. pyogenes ^c	2	3		22	45	52	8	15	15	1	2	8	33	65	75
Y. enterocolitica	1	3	3	42	80	113	21	38	25		1	16	64	122	157
TOTAAL	1088	2874	2890	3764	9092	9868	1214	2902	3193	200	417	1565	6266	15285	17516
aantal laboratoria ^e		12	13		54	57		36	36					102	106
% deelname ^b	73	77	81	86	92	90	69	75	83				79	84	87

a verdeling volgens de locatie van de patiënt
b deelnamepercentage van de peillaboratoria : (aantal opgestuurde formulieren / aantal verwachte formulieren) x 100
c diepe isolaties
d referentielaboratorium + peillaboratoria
e verdeling volgens de locatie van het laboratorium
f referentielaboratorium
g diepe isolaties behalve ooretter
h nieuwe + oude gevallen
i verdachte + bevestigde gevallen
j

OVERZICHT VAN TE MELDEN INFECTIEZIEKTEN^(1, 2)

Anthrax Botulisme Brucellose Buiktyfus Cholera Chikungunya-infectie Dengue Difterie Enterohemorragische <i>Escherichia coli</i> -infectie Gastro-enteritis ³ Gele koorts Gonorrroe Invasieve <i>Haemophilus influenzae</i> type b- infectie Hepatitis A Acute hepatitis B Aviaire influenza ⁴ Legionellose	Malaria ⁵ Mazelen Meningokokken infecties Pertussis Pest Pokken Poliomyelitis Psittacose Q-koorts Rabies SARS Syfilis Tuberculose Tularemie Virale hemorragische koorts Vlektyfus Voedselinfecties ⁶ West Nilevirusinfectie
--	--

1 Vermoedelijke en geconfirmeerde gevallen

2 Ministerieel Besluit d.d. 19/06/2009 tot bepaling van de lijst van infectieziekten die gemeld moeten worden en tot het delegeren van de bevoegdheid aan ambtenaren en ambtenaar artsen, B.S. 20/07/2009

Besluit van de Vlaamse Regering d.d. 19/06/2009 betreffende de initiatieven om uitbreiding van schadelijke effecten die veroorzaakt zijn door biotische factoren tegen te gaan, B.S. 16/09/2009

3 Bij epidemische verheffing in een collectiviteit

4 Humane infectie met aviaire (of nieuw subtype) influenza, alleen in de eerste weken

5 Malaria waarbij vermoed wordt dat de besmetting heeft plaatsgevonden op Belgisch grondgebied, inclusief (lucht)havens

6 Vanaf twee gevallen

TOEZICHT VOLKSGEZONDHEID*

Coördinatie infectieziekten

Dr. Emmanuel Robesyn
Koning Albert II-laan 35, bus 33, 1030 BRUSSEL
tel.: 02 553 35 86 fax: 02 553 36 16
e-mail: emmanuel.robresyn@wvg.vlaanderen.be

Antwerpen

Dr. Koen De Schrijver
Lange Kievitstraat 111-113, bus 31, 2018 Antwerpen
tel.: 03 224 62 04 fax: 03 224 62 01
e-mail: koen.deschrijver@wvg.vlaanderen.be

Limburg

Dr. Annemie Forier
Koningin Astridlaan 50, bus 7, 3500 Hasselt
tel.: 011 74 22 40 fax: 011 74 22 59
e-mail: anmarie.forier@wvg.vlaanderen.be

Oost-Vlaanderen

Dr. Ruud Mak
Elf Julistraat 45, 9000 Gent
tel.: 09 244 83 60 fax: 09 244 83 70
e-mail: ruud.mak@wvg.vlaanderen.be

Vlaams-Brabant

Dr. Annemie Forier
Brouwersstraat 1, bus 4, 3000 Leuven
tel.: 016 29 38 58 fax: 016 29 37 69
e-mail: anmarie.forier@wvg.vlaanderen.be

West-Vlaanderen

Dr. Ruud Mak
Spanjaardstraat 15, 8000 Brugge
tel.: 050 44 50 70 fax: 050 34 28 69
e-mail: ruud.mak@wvg.vlaanderen.be

Permanentiennummer meldingen infectieziekten: 02 512 93 89 (buiten de kantooruren)

* Toezicht Volksgezondheid staat in voor bron- en contactopsporing en coördinatie bij het voorkomen van infectieziekten.