

Vlaams Infectieziektebulletin



Vlaanderen
is zorg

Nr. 2017/3

Artikelen

Wat leert de leeftijdsdistributie van acute hepatitis B-gevallen ons over het effect van vaccinatie? Een verkennend onderzoek in de provincie Antwerpen 4 - 9

Nina Van Goethem, Wim Flipse, Koen De Schrijver

Enterovirale meningitis: een literatuurreview 10 - 14

Dieter Thijs, Wim Flipse

Periodieke uitgave

Vlaams Infectieziektebulletin

www.zorg-en-gezondheid.be/vlaamsinfectieziektebulletin of www.infectieziektebulletin.be

Cijferoverzichten infectieziekten

www.zorg-en-gezondheid.be/cijfers-over-meldingsplichtige-infectieziekten

Richtlijnen Infectieziektebestrijding Vlaanderen:

www.zorg-en-gezondheid.be/overzicht-richtlijnen-infectieziekten

Het Vlaams Infectieziektebulletin is een uitgave van het Agentschap Zorg en Gezondheid en verschijnt minstens 4 keer per jaar. Artikelen variëren van outbreakartikelen en guidelines tot algemene artikelen over infectieziekten tot surveillance-overzichten. Het is een peer-reviewed medisch digitaal tijdschrift met redactieleden van Zorg en Gezondheid, het Wetenschappelijk Instituut Volksgezondheid en leden van diverse universiteiten. De digitale versie van het bulletin is beschikbaar op www.zorg-en-gezondheid.be/vlaamsinfectieziektebulletin.

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 'de richtlijnen voor auteurs' op de website van dit bulletin.

Via de website kunt u zich ook gratis abonneren op de elektronische versie van het bulletin.

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

Hoofredacteur

Koen De Schrijver - Epidemiologie en Sociale Geneeskunde, Universiteit Antwerpen

Redactieraad

Jessika Deblonde - Epidemiologie Infectieziekten, Wetenschappelijk Instituut Volksgezondheid, Brussel

Wim Flipse - Infectieziektebestrijding, Zorg en Gezondheid, Antwerpen

Annemie Forier - Infectieziektebestrijding, Zorg en Gezondheid, Limburg

Naïma Hammami - Infectieziektebestrijding, Zorg en Gezondheid, Oost-Vlaanderen

Valeska Laisnez - Infectieziektebestrijding, Zorg en Gezondheid, West-Vlaanderen

Ruud Mak - Voormalig arts infectieziektebestrijding, Zorg en Gezondheid, Brussel

Elizaveta Padalko - Virologie, Universiteit Gent

Viviane Van Casteren - Volksgezondheid en Surveillance, Wetenschappelijk Instituut Volksgezondheid, Brussel

Adviesraad

Ludo Mahieu - Neonatologie, Universitair Ziekenhuis, Edegem

Geert Top - Infectieziekten en Vaccinaties, Zorg en Gezondheid, afdeling Preventie, Brussel

Pierre Van Damme - Vaccinologie, Universiteit Antwerpen

Petra Claes - Medische dienst, Europees Parlement, Brussel

Cartoons

Dany Smet - Infectieziektebestrijding, Zorg en Gezondheid, Antwerpen

Redactiesecretariaat

Riek Idema - Infectieziektebestrijding, Zorg en Gezondheid, Antwerpen

Verantwoordelijke uitgever

Dirk Wildemeersch - Infectieziektebestrijding, Zorg en Gezondheid, Brussel

Contact

Zorg en Gezondheid

Infectieziektebestrijding Antwerpen

Lange Kievitstraat 111-113 bus 31, 2018 Antwerpen

T +32 (0)3 224 62 06 - F +32 (0)3 224 62 01

infectieziektebulletin@zorg-en-gezondheid.be

www.zorg-en-gezondheid.be/vlaamsinfectieziektebulletin

Wat leert de leeftijdsdistributie van acute hepatitis B-gevallen ons over het effect van vaccinatie? Een verkennend onderzoek in de provincie Antwerpen

Nina Van Goethem¹, Wim Flipse², Koen De Schryver³

Samenvatting

Sinds 1999 wordt er in Vlaanderen gevaccineerd tegen het hepatitis B-virus. Het doel van deze descriptieve studie was om het beschermende effect van vaccinatie na te gaan aan de hand van de leeftijdsverspreiding van 106 geregistreerde hepatitis B-gevallen in de provincie Antwerpen tussen 2009 en 2015. Het percentage hepatitis B-gevallen bij personen jonger dan 30 is gestaag gedaald van 3% in 2013-2015 in vergelijking met 21% in 2009-2012 met een p-waarde van 0,01. Dit is waarschijnlijk het eerst zichtbare effect van het hepatitis B-vaccinatieprogramma dat geïmplementeerd werd sinds 1999. Het opvolgen van de leeftijdsdistributie van acute hepatitis B-gevallen in tijd is een waardevolle indirecte parameter om het beschermend effect van een interventie, zoals vaccinatie, te beoordelen.

Inleiding

Hepatitis B wordt veroorzaakt door het hepatitis B-virus (HBV). Het volledige virion, ook 'Dane-partikel' genoemd, bestaat uit een enveloppe waarop het hepatitis B-surface antigeen (HBsAg) zich bevindt, en verder uit een nucleocapside (core) met het hepatitis B-core antigeen (HBcAg) en het HBe-antigeen (HBeAg) (1). Het virus behoort tot de *hepadna-viridae* en tast voornamelijk de lever aan. Overdracht gebeurt door contact met besmet bloed, sperma, of andere lichaamsvloeistoffen (2). In het lichaam verspreidt het HBV zich via het bloed en wordt het uiteindelijk opgenomen in de levercel. De incubatieperiode varieert tussen 45 en 180 dagen, waarna al dan niet symptomen kunnen optreden (2). In de meeste gevallen verloopt een acute HBV-infectie subklinisch. Bij ongeveer 10% van de kinderen tussen 1 en 5 jaar en 40% van de jongeren en volwassenen treden vage symptomen op zoals vermoeidheid, slechte eetlust, misselijkheid, buikklachten en soms koorts (3). De pathologie wordt vooral veroorzaakt door de immunologische afweerreactie, waardoor in de acute fase acute icterische hepatitis, en in uitzonderlijke gevallen ook fulminante hepatitis, kunnen ontstaan (4).

Bij een adequate afweerreactie wordt het virus geklaard, treedt er HBsAg-seroconversie op en is er levenslange immuniteit. Wanneer de afweerreactie onvoldoende is, kan een chronische infectie ontstaan. Als het HBV persistent aanwezig is, kan door beschadiging van levercellen levercirrose en hepatocellulair carcinoom (HCC) geïnduceerd worden (5,6).

Hepatitis B heeft een belangrijke impact op de volksgezondheid, vooral door de ernstige complicaties en besmettelijkheid. Chronisch geïnfekteerde patiënten zijn levenslang drager van het virus en blijven besmettelijk voor derden. In België zouden niet minder dan 70.000 mensen chronisch drager zijn van het hepatitis B-virus, wat overeenkomt met 0,3-0,7% van de Belgische bevolking (7).

De belangrijkste risicofactoren voor het oplopen van een HBV-infectie zijn onbeschermd seksueel contact met meerdere partners, naalden uitwisselen tijdens intraveneus druggebruik, of samenwonen met iemand met een HBV-infectie. Anaal seksueel contact heeft een groter transmissierisico dan heteroseksueel contact doordat de slijmvliezen van de anus makkelijker beschadigd raken. Bij een pas-

1. Universiteit Antwerpen - student Epidemiologie – nina.vangoethem@student.uaantwerpen.be

2. Agentschap Zorg en Gezondheid – arts Infectieziektebestrijding Antwerpen

3. Universiteit Antwerpen Epidemiologie

geboren baby van een HBsAg-positieve moeder is er sprake van een verhoogd risico door het bloedcontact tussen moeder en kind tijdens de bevalling (8). Bij 30- tot 50-jarige mannen liggen meestal seksuele contacten tussen mannen, onveilige seksuele contacten, of intraveneus druggebruik aan de basis van hun besmetting met het HBV. Deze transmissieroutes zijn vaak ook de oorzaak van HBV-infecties bij jongeren. Bij ouderen en dan vooral bij vrouwen boven de 50 jaar is het aangewezen om bij acute infecties ook een iatrogene besmetting uit te sluiten (9,10).

De diagnose van hepatitis B-infecties zijn gebaseerd op klinische, laboratoriumtechnische, en epidemiologische gegevens. Laboratoriumconfirmatie berust op de detectie van antigenen en antistoffen tegen HBV in serum, waarvan de aanwezigheid afhankelijk is van het stadium van de infectie (11).

In 1999 werd het hepatitis B-vaccin opgenomen in het vaccinatieprogramma in Vlaanderen voor alle zuigelingen en jongeren in het eerste jaar secundair onderwijs. Dit betekent dat de cohorte van 11- tot 12-jarigen sinds 2012 in principe als zuigeling werd gevaccineerd. Daarom wordt het vaccin vanaf 2012 enkel aangeboden via het basisvaccinatieschema voor zuigelingen. Inhaalvaccinaties voor niet of onvolledig gevaccineerde jongeren worden nog wel aangeboden aan de schoolgaande jeugd. Uit een steekproef die uitgevoerd werd in 2012 bleek dat 98,5% van de baby's van 18-24 maanden 3 dosissen van het hepatitis B-vaccin kreeg toegediend en 93% kreeg ook de 4e en laatste dosis toegediend. Bij adolescenten haalt het HBV-vaccin een vaccinatiegraad van 89,2% voor de 3 dosissen (12). Algemeen wordt aangenomen dat de vaccinatiegraad voor de derde vaccindosis tegen hepatitis B in België hoger ligt dan 95% (13). Het hepatitis B-vaccin heeft een hoge effectiviteit. In meer dan 90% van de mensen die 3 dosissen ontvingen, biedt het vaccin een levenslange bescherming (3). Hoewel de impact van het vaccinatiebeleid bij voorkeur op de ganse populatie van Vlaanderen gebeurt, loont het toch de moeite om na te gaan of deze trend zich ook al vroegtijdig in een provincie manifesteert waar gevallen van hepatitis B relatief frequent voorkomen. Systematische gegevensverzameling kan dienen om het beschermende effect van hepatitis B-vaccinatie aan te tonen. Dit onderzoek heeft als doel om na te gaan of er op basis van registratiecijfers van hepatitis B in de provincie Antwerpen tussen 2009

en 2015 het effect van de vaccinatie tegen hepatitis B zich uit als een verschuiving van de leeftijdscategorieën bij de patiënten.

Methodes en data

Als studiemodel gebruikten we een observationele studie waarbij de gegevens van acute hepatitis B-gevallen in de provincie Antwerpen verzameld en geanalyseerd werden. De database bestond uit bevestigde acute hepatitis B-gevallen die gemeld werden aan de dienst infectieziektebestrijding door het laboratorium of de arts. Een bevestigd geval werd gedefinieerd als 'een klinisch compatibel geval met laboratoriumconfirmatie'.

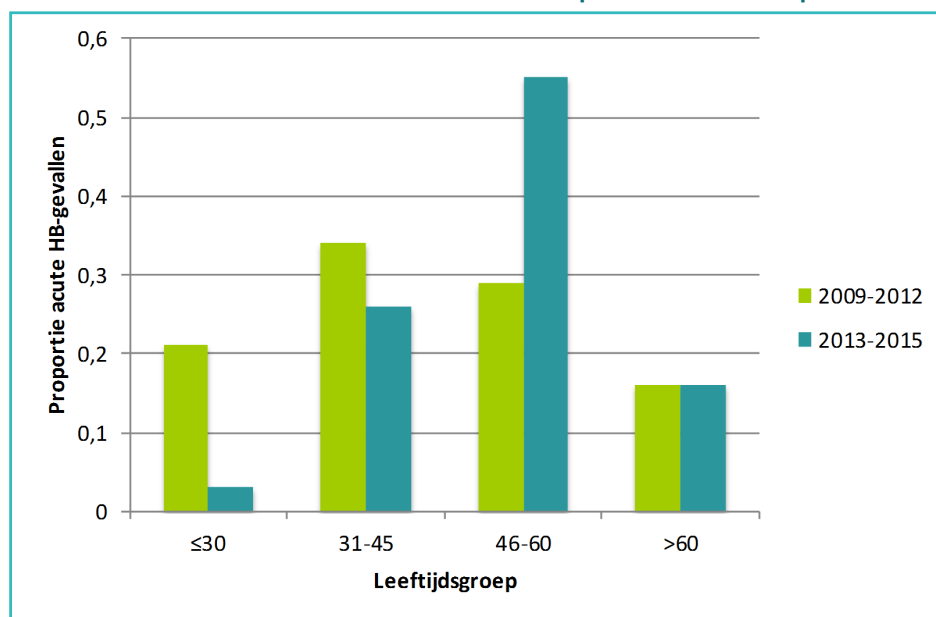
Gedetailleerde patiëntendossiers waren beschikbaar voor wat betreft de acute hepatitis B-gevallen die gezien werden in de provincie Antwerpen tussen 2009 en 2015. De patiëntendossiers bevatten naast demografische gegevens (leeftijd, geslacht, geboorteland, etcetera) ook klinische gegevens en laboratoriumresultaten, alsook de vermoedelijke besmettingsroute. De notificaties van acute hepatitis B bij pasgeborenen werden uitgesloten voor analyse, omdat deze infecties veroorzaakt werden door verticale transmissie. Door vaccinatie van pasgeborenen kan men deze besmetting niet voorkomen.

Het effect van vaccinatie op de leeftijdsverdeling werd nagegaan door de bestudeerde periode in tweeën op te splitsen, 2009-2012 en 2013-2015, en te kijken of de gemiddelde leeftijden en de verdeling over de verschillende leeftijdsgroepen van de acute hepatitis B-gevallen verandert door de tijd heen. Om het effect van de vaccinatiegraad te evalueren, werden de acute hepatitis B-gevallen verdeeld in ≤ 30 jarigen en > 30 jarigen en werd onderzocht of de verhouding tussen deze twee leeftijdsgroepen verschillend was in de periode 2013-2015 tegenover de periode 2009-2012. Een ongepaarde t-toets werd gebruikt om de gemiddelde leeftijd van de acute hepatitis B-gevallen te vergelijken tussen mannen en vrouwen, en tussen de twee periodes. De weergegeven betrouwbaarheidsintervallen zijn 95% betrouwbaarheidsintervallen. Een chi-kwadraattoets of een Fisher's exact-toets werden gebruikt om te toetsen of het verschil tussen twee proporties in de 2x2-tabel significant is of niet. Analyses werden uitgevoerd in R (versie 3.4.1 – © 2009-2015 RStudio, Inc.).

Tabel 1 Acute hepatitis B-gevallen per leeftijdsgroep die gerapporteerd werden in de provincie Antwerpen tussen 2009 en 2015, opgesplitst per geslacht (M,V) en tijdsperiode (2009-2012 en 2013-2015)

Leeftijdsgroep		≤15J		16-30J		31-45J		46-60J		>60J		N	
Geslacht		M	V	M	V	M	V	M	V	M	V	M	V
Tijdsperiode	2009-2012	0	0	8	6	16	7	18	2	7	4	49	19
	2013-2015	0	0	0	1	8	2	18	3	3	3	29	9

Figuur 1 Proportie acute hepatitis B-gevallen in 4 leeftijdscategorieën (≤30, 31-45, 46-60, en >60) in 2009-2012 (n=68) en in 2013-2015 (n=38) in de provincie Antwerpen



Tabel 2 Vermoedelijke transmissieroutes van de acute hepatitis B-gevallen die gerapporteerd werden in de provincie Antwerpen in tussen 2009 en 2015

Transmissieroute	Aantal acute HB-gevallen
Onbekend	68
Seksuele transmissie	27
Reis-gerelateerd	4
Verticale transmissie	3
Familiecontacten	1
Bloedcontact tijdens een ongeval	1
Acupunctuur	1
Tandarts	1
Tattoo	1
Nosocomiaal in bejaardentehuis	1
Intraveneus druggebruik	1

Bespreking

De gerapporteerde hepatitis B-gevallen in de provincie Antwerpen waren in de 2009-2012-periode gemiddeld jonger dan in de 2013-2015-periode. Dit bleek ook uit het feit dat tijdens de laatste 3 jaar (2013-2015) proportioneel meer 46- tot 60-jarigen werden besmet met hepatitis B in vergelijking met de jaren daarvoor (2009-2012). Deze verschuiving naar een oudere leeftijd van de hepatitis B-gevallen is waarschijnlijk het eerst zichtbare effect van de vaccinatiecampagne tegen hepatitis B die in België gestart werd in 1999. In 2015 hebben 28 geboorte-cohorten het hepatitis B -vaccin aangeboden gekregen. Aangezien vaccinatiecoverage van het vaccin meer dan 95% bedroeg, betekent dit dat bijna alle 0- tot 28-jarigen beschermd waren tegen hepatitis B in 2015 (13). Logischerwijs zal de gemiddelde leeftijd van hepatitis B-infecties verschuiven naar hogere leeftijdsgroepen, die momenteel nog niet beschermd zijn. De bevindingen van deze studie sluiten aan bij de cijfers van de peillaboratoria voor microbiologie, waaruit bleek dat HBV in 2014 in België bij mannen het meeste voorkwam bij de 35-39-jarigen en bij vrouwen bij de 30-34-jarigen (13). Dit in tegenstelling tot in 1991-1992, toen men nog niet gestart was met het vaccinatieschema voor hepatitis B en 62% van de gevallen in Vlaanderen tussen de 20 en 29 jaar oud was (14).

Het is niet verwonderlijk dat de positieve effecten van het vaccinatieprogramma, dat startte in 1999, slechts recent zichtbaar zijn. Seksuele transmissie wordt beschouwd als een van de meest belangrijke transmissieroutes voor hepatitis B en daarom is het effect van vaccinatie pas waarneembaar als de beschermde geboorte-cohorten seksueel actief worden. Tegenwoordig is een groot deel van de seksueel actieve populatie beschermd tegen hepatitis B.

De spectaculaire reductie van het aantal gevallen van hepatitis B bij de 0- tot 30-jarigen tijdens de relatief korte observatieperiode kan niet enkel en alleen verklaard worden door het hepatitis B-vaccinatieprogramma in België. Hoogstwaarschijnlijk speelt de verhoogde vaccinatiegraad in andere landen ook een rol, omdat Antwerpen een multiculturele populatie huisvest. Sinds 2014 vaccineren 184 lidstaten van de Wereldgezondheidsorganisatie pasgeborenen tegen hepatitis B. Dit is een belangrijke stijging in vergelijking met 1992, toen slechts 31 landen hepatitis B hadden geïmplementeerd in

hun vaccinatieschema (15). In 2015 werd een globale dekking van 84% voor de derde dosis van het hepatitis B-vaccin bereikt (16). Sinds april 2017 vaccineren 47 van de 53 Europese lidstaten van de Wereldgezondheidsorganisatie tegen hepatitis B (17). Naast de vaccinatie van geboorte- en adolescenten-cohorten, spelen ook vaccinaties gebaseerd op een risicoanalyse, bijvoorbeeld bij gezondheidswerkers of reizigers naar landen met een hoge prevalentie, een belangrijke rol bij de algemene reductie van het aantal acute hepatitis B-gevallen door de tijd heen. De vaststelling dat er beduidend meer mannen geïnfecteerd raken met hepatitis B dan vrouwen is niet nieuw (18). Volgens de Centers for Disease Control kan dit verklaard worden door het feit dat in Westerse landen de seksuele overdracht van hepatitis B vaker gebeurt bij mannen die seks hebben met mannen. Ook andere risicofactoren zijn waarschijnlijk meer prevalent bij mannen dan bij vrouwen (19). Ook door de peillaboratoria voor microbiologie in België werd vastgesteld dat er meer registraties waren van mannen met HBV dan vrouwen (13).

De gegevens omtrent de risicofactoren van overdracht moeten geïnterpreteerd worden met de nodige voorzichtigheid, omdat de juiste infectiebron vaak niet te identificeren was en zeker niet te bevestigen. In de meeste gevallen is de transmissiewijze onbekend. Mogelijk bestond er wel een vermoeden, maar de registratie in ORKA, de Infectieziektedatabase van de Vlaamse overheid heeft geen ruimte om vermoedelijke gevallen in te vullen. Onveilig seksueel contact bleef de voornaamste risicofactor voor hepatitis B-infecties, volgens de data van deze studie. Ook uit vorig onderzoek bleek dat onveilige seks en intraveneus druggebruik verantwoordelijk waren voor het merendeel van de traceerbare risicofactoren bij zowel jongeren als bij 30- tot 50-jarigen (9). Het is onwaarschijnlijk dat de daling in hepatitis B-gevallen in de onder 30-jarigen veroorzaakt werd door veiligere seksuele contacten gedurende de voorbije jaren in de provincie Antwerpen, omdat de incidentie van andere seksueel overdraagbare aandoeningen in de provincie Antwerpen bij deze leeftijdsgroep niet afnam. Bijvoorbeeld, het aantal registraties van gonorroe is gestegen van 303 gevallen in 2009 tot 639 gevallen in 2015 in de provincie Antwerpen en de grootste groep diagnoses werd vastgesteld bij mannen tussen 20 en 29 jaar (20). De onduidelijke wijze van transmissie van hepatitis B onderschrijft het belang van vaccinatie in het basisprogramma in plaats van

vaccinatie van risicogroepen, zoals deze voorheen bestond.

De analyse van de leeftijd en het geslacht van de hepatitis B-gevallen in de provincie Antwerpen, gebaseerd op deze gegevens, kan beschouwd worden als vrij volledig en betrouwbaar. Langs de andere kant hebben de cijfers enkel betrekking op de provincie Antwerpen en de absolute aantallen zijn daardoor beperkt met gevolgen voor de representativiteit. Ook bedraagt de bestudeerde periode slechts 7 jaar. Toch zijn deze cijfers in staat om ons een indicatie te geven van het beschermende effect van vaccinatie tegen hepatitis B. Dit onderzoek was een eenvoudige manier om inzicht te krijgen in de veranderende dynamiek van hepatitis B in ons land, zolang we ons bewust zijn van de beperkingen van de gebruikte database (beperkt aantal gegevens en een wisselende kwaliteit van de verzamelde informatie). Een uitgebreide analyse van alle hepatitis B-gevallen die geregistreerd werden in Vlaanderen gedurende een langere tijdsperiode is nodig om meer gefundeerde en algemene conclusies te verkrijgen met betrekking tot het vaccinatiebeleid. Het ontbreken van transmissiewijze in 62% van de gevallen doet de vraag rijzen of er wel correct geregistreerd wordt. Het blijft dan ook noodzakelijk

om de melders aan te moedigen en te ondersteunen om zo correct en volledig mogelijk de nodige informatie te verschaffen. Aan de andere kant geven deze cijfers weer hoe moeilijk het is om transmissiewijzen te concretiseren

Conclusie

De leeftijdsspreiding van acute hepatitis B-gevallen in de provincie Antwerpen maakt het aannemelijk dat er een effect bestaat door vaccinatie bij de leeftijdsgroep jongvolwassenen. Ondanks de lage aantallen en de beperkte tijdsperiode, is dit waarschijnlijk het eerst zichtbare effect van het hepatitis B-vaccinatieprogramma dat geïmplementeerd wordt sinds 1999.

Dankwoord

Graag bedanken wij iedereen die zowel rechtstreeks als onrechtstreeks meewerkte aan deze studie en in het bijzonder de verplegers van de dienst Infectieziektebestrijding en de melders van de hepatitis B-gevallen, die bijdroegen aan de database.

Summary

What does the age distribution of hepatitis B cases tell us about the effect of vaccination? An exploring study in the province of Antwerp

Nationwide vaccination against hepatitis B in Flanders has been introduced in 1999. The goal of this descriptive study is to evaluate the protective effect of vaccination based on the age-distribution of 106 reported hepatitis B cases in the province of Antwerp between 2009 and 2015. The proportion of acute hepatitis B cases in the ≤ 30 year olds has dramatically decreased in the 2013-2015 period (3%) compared to the 2009-2012 period (21%) ($p=0.010$). This trend is probably the first visible effect of nationwide vaccination of birth cohorts, implemented since 1999. Describing the age-distribution of acute hepatitis B cases over time is a valuable indirect parameter to evaluate the protective effect of an intervention measure such as vaccination.

Trefwoorden: hepatitis B, HBV

Literatuurreferenties

1. Lee WM. Hepatitis B virus infection. N Engl J Med 1997;337(24):1733-45.
2. Liaw YF, Chu CM. Hepatitis B virus infection. Lancet 2009;373(9663):582-92.
3. Shepard CW, Simard EP, Finelli L, Fiore AE, Bell BP. Hepatitis B virus infection: epidemiology and vaccination. Epidemiol Rev 2006;28:112-25.
4. Oh IS, Park SH. Immune-mediated Liver Injury in Hepatitis B Virus Infection. Immune Netw 2015;15(4):191-8.
5. Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B. Hepatology 2007;45(2):507-39.
6. Aspinall EJ, Hawkins G, Fraser A, Hutchinson SJ, Goldberg D. Hepatitis B prevention, diagnosis, treatment and care: a review. Occup Med (Lond) 2011;61(8):531-40.
7. Wetenschappelijk Instituut Volksgezondheid. Virale hepatitis in België: de cijfers. www.wiv-isp.be/ncvh/nl/belgie.htm, geraadpleegd op 20 december 2016.
8. Trepo C, Chan HL, Lok A. Hepatitis B virus infection. Lancet 2014;384(9959):2053-63.
9. De Schrijver K, Maes I, Van Damme P, Tersago J, Moes E, Van Ranst M. An outbreak of nosocomial hepatitis B virus infection in a nursing home for the elderly in Antwerp (Belgium). Acta Clin Belg 2005;60(2):63-9.
10. Mak R, Broucke C, Masson H, Matthys K. Two new clusters of hepatitis B infection in homes for the elderly in Flanders. VIB 2010;71(1):4-7.
11. Kao JH. Diagnosis of hepatitis B virus infection through serological and virological markers. Expert Rev Gastroenterol Hepatol 2008;2(4):553-62.
12. Zorg en Gezondheid Vlaanderen. Vaccinatiegraad 2012 scoort hoog. www.zorg-en-gezondheid.be/vaccinatiegraad, geraadpleegd op 15 november 2016.
13. Muyldermans G. Jaarrapport hepatitis B 2014 Wetenschappelijk Instituut Volksgezondheid. <https://epidmio.wiv-isp.be/ID/reports/Jaarrapport%20HBV%202014.pdf>, geraadpleegd op 3 januari 2017.
14. Meheus A, Dochez C. Burden of hepatitis B virus infection in Belgium. The Southern African Journal of Epidemiology and Infection 2008;23(1):45-49.
15. World Health Organization Western Pacific. Fact sheet hepatitis B 2017. www.wpro.who.int/mediacentre/factsheets/fs_20120219_hepb/en/, geraadpleegd op 27 mei 2017.
16. World Health Organization. Fact sheet hepatitis B 2017. www.who.int/mediacentre/factsheets/fs204/en/, geraadpleegd op 27 mei 2017.
17. World Health Organization Europe. Hepatitis B vaccination has dramatically reduced infection rates among children in Europe, but more is needed to achieve elimination. www.euro.who.int/en/health-topics/communicable-diseases/hepatitis/news/news/2017/04/hepatitis-b-vaccination-has-dramatically-reduced-infection-rates-among-children-in-europe-but-more-is-needed-to-achieve-elimination, geraadpleegd op 27 mei 2017.
18. Aar van F, Koedijk FDH, Broek van den IVF, et al. Sexually transmitted infections, including HIV, in the Netherlands in 2013. RIVM Rapport 2014;150002005:166.
19. Kim WR. Epidemiology of hepatitis B in the United States. Hepatology 2009;49(5 Suppl):S28-34.
20. Zorg en Gezondheid Vlaanderen. Cijfers infectieziekten in beeld 2015 Antwerpen. www.zorg-en-gezondheid.be/cijfers-over-meldingsplichtige-infectieziekten-2006-2016, geraadpleegd op 18 november 2016.

Enterovirale meningitis: een literatuurreview

Dieter Thijs¹, Wim Flipse²

Samenvatting

Enterovirussen zijn de op één na meest voorkomende verwekkers van virale infecties bij de mens en de meest voorkomende oorzaak van virale meningitis. De laatste jaren worden er meer en meer gevallen van enterovirusinfecties gerapporteerd met een forse stijging van een aantal sterk pathogene serotypes die verantwoordelijk kunnen zijn voor ernstige neurologische restletsels, zoals enterovirus D68 en A71. Deze toename werd reeds gezien in verschillende Europese landen waaronder ook België. Voor behandelende artsen is het niet altijd eenvoudig om op klinische gronden te differentiëren tussen virale en bacteriële meningitis. In dit artikel worden kort enkele diagnostische hulpmiddelen besproken zoals procalcitonine in serum. Wanneer na de analyse van het cerebrospinaal vocht blijkt dat het om een virale meningitis gaat, is een symptomatische behandeling aangewezen.

Inleiding

Meningitis is een ontsteking van de zachte hersenvliezen die in zijn klassieke vorm gekenmerkt is door hoofdpijn, nekstijfheid, fotofobie, koorts, misselijkheid en braken terwijl het bewustzijn normaal of verlaagd kan zijn. Zowel in België als in de rest van de wereld is meningitis verantwoordelijk voor een belangrijk aantal ziekenhuisopnames. Veroorzakers van meningitis zijn naast virussen ook bacteriën, schimmels en parasieten. De meest voorkomende bacteriële verwekkers zijn meningokok, pneumokok en *Haemophilus influenzae* type B. Bij de virale oorzaken gaat het in meer dan 80% van de gevallen om een enterovirusinfectie (1).

Non-polio enterovirussen zijn wereldwijd de voornaamste verwekkers van virale meningitis, en zijn na de rhinovirussen de meest voorkomende oorzaak van virale infecties bij de mens. Zij kunnen een breed spectrum aan ziektebeelden veroorzaken, gaande van een “febris e causa ignota” tot meer specifieke neurologische infecties met al of niet blijvende verlamming.

In de zomer van 2016 was er in verschillende Europese landen een toename van enterovirusinfecties

met ernstige neurologische gevolgen. Voornamelijk enterovirus D68 en A71 kwamen voor. Ook in ons land oversteeg het aantal gemelde gevallen het gemiddelde van de voorbije jaren.

Meer dan 75% van de infecties met een enterovirus gaat ongemerkt, of met milde symptomen voorbij, in een minderheid van de gevallen ziet men een ernstiger ziektebeeld (2,3). De ontstekingsreactie bij meningitis kan zich uitbreiden naar het hersenweefsel, het ruggenmerg of beide. Desgevallend spreekt men respectievelijk van een (meningo)encefalitis, een (meningo)myelitis of een (meningo)encefalomyelitis.

Microbiologie

Enterovirus is een genus dat behoort tot de familie *Picornaviridae* (pico = klein, rna = RNA-virus) in de orde van de *Picornavirales*. In het genus Enterovirus zijn er vijf humaan pathogene species: *Enterovirus A*, *B*, *C* en *D* - met meer dan 100 serotypes - en *Rhinovirus A*, *B* en *C* met minstens evenveel serotypes (4).

Coxsackievirus A en B, echovirus en de genummer-

1. Geneeskunde, Faculteit Geneeskunde en Gezondheidswetenschappen, Universiteit Antwerpen, stagiaire Infectieziektebestrijding, e-mail: dieter.thijs@student.uantwerpen.be.

2. Infectieziektebestrijding Antwerpen.

de enterovirussen zijn serotypes die het meest frequent de oorzaak zijn van virale meningitis. Bij een grote uitbraak van virale meningitis in de zomer van 2000 werden in België voornamelijk echovirus 30 (31,2%), echovirus 13 (23,8%), echovirus 6 (20,5%) en coxsackievirus B5 (15,6%) geïsoleerd (5). Het poliovirus (*Enterovirus C*) komt sinds 2002 niet meer voor in Europa dankzij de verplichte vaccinatie (6).

De replicatie van enterovirussen gebeurt intracytoplasmatisch en voornamelijk in het maag-darmstelsel. Dit is onder meer mogelijk omdat het virus kan overleven in het zure maagmilieu, in tegenstelling tot bijvoorbeeld rhinovirussen, wat de vaak voorafgaande maag-darmklachten verklaart.

Naast de enterovirussen zijn er nog tal van andere virale verwekkers van meningitis waaronder het bofvirus, het lymfocytair choriomeningitisvirus, het mazelenvirus, het humaan immunodeficiëntievirus, de herpesvirussen (*Herpes simplexvirus* type 1 en 2, epstein-barr-virus, cytomegalovirus, Varicella zoster virus), de arbovirussen en het rabiësvirus (7).

Ziekteverloop

Een enterovirusinfectie heeft een incubatieperiode van gemiddeld 2 tot 10 dagen en kenmerkt zich door een bifasisch verloop. Aanvankelijk is er een ziekte-episode met koorts, huiduitslag, malaise en gastro-intestinale of respiratoire symptomen gevolgd door een asymptomatisch interval van enkele dagen. Hierna kan vrij acuut het beeld van een meningitis ontstaan met koorts, hoofdpijn en nekstijfheid. Misselijkheid en fotofobie worden hierbij vaak gezien bij patiënten met een normaal of verlaagd bewustzijn (3). Bij pasgeborenen, kinderen en bejaarden kan het ziekteverloop atypisch zijn wat het stellen van de diagnose bemoeilijkt en vaak uitstelt, wat kan leiden tot ernstige complicaties. Uitbreiding naar het hersenweefsel (meningo-encefalitis) of het ruggenmerg (meningomyelitis) kan focale neurologische uitvalsverschijnselen en epilepsie veroorzaken en kan letaal verlopen. Doordat soms de resorptie van het cerebrospinaal vocht belemmerd wordt, kan een laattijdige obstructieve hydrocephalus met ernstige hoofdpijn, misselijkheid en vermoeidheid ontstaan.

Frequentie

Enterovirus meningitis komt in landen met een gematigd klimaat zoals België het vaakst voor in de zomer en herfst, met een sterke piek in het derde kwartaal. Zo wordt er gesproken van een “summer cold” of een “summer meningitis” (8). De trends van de afgelopen jaren laten zien dat het aantal gerapporteerde enterovirusinfecties piekt in juni en opnieuw in oktober. In juni 2016 werden er opvallend meer gevallen gerapporteerd aan het Wetenschappelijk Instituut Volksgezondheid dan in dezelfde maand gedurende de afgelopen vijf jaar.

Risicogroep

Enterovirussen zijn zowel bij volwassenen als bij kinderen de meest frequente verwekkers van virale meningitis. Hoewel enterovirusinfecties bij alle leeftijdsgroepen kunnen voorkomen, worden kinderen zoals bij de meeste virale infecties het vaakst getroffen. In 2016 kwam 44% van alle enterovirusinfecties voor bij 0 tot 4-jarigen. Enterovirus gerelateerde sepsis komt zo goed als uitsluitend voor bij neonaten (9). Dit valt de verklaren doordat zij nog geen immuniteit hebben opgebouwd tegen deze pathogenen. Na een doorgemaakte infectie heeft men een levenslange type-specifieke immuniteit, en kan men dus nog wel ziek worden door besmetting met een van de talrijke andere serotypes. In 1997 rapporteerde de WGO enterovirus meningitis met sepsis nog als vijfde meest voorkomende oorzaak van neonatale sterfte.

Diagnose

Klassiek wordt bij het vermoeden van meningitis een lumbaalpunctie uitgevoerd voor analyse van het CSV. Het CSV kenmerkt zich bij een virale meningitis vaak, maar niet altijd door een normaal glucosegehalte, een lymfocytose en een verhoogd proteïnegehalte. Met behulp van polymerase chain reaction (PCR) kan binnen enkele uren worden bevestigd of het om een enterovirusinfectie gaat. Klinisch is het verschil tussen een bacteriële en virale meningitis moeilijk te maken, tenzij er een duidelijke purpura aanwezig zijn die wijzen op een kokkensepsis of een bacteriële infectiehaard. Om klinici bij te staan in hun beslissing heeft de

American Academy of Pediatrics in 2007 de Bacteriële Meningitis-Score ontwikkeld. Dat is een accuraat scoresysteem dat kinderen met een laag risico op bacteriële meningitis kan helpen identificeren. Een negatieve score heeft een negatieve voorspellende waarde van 99,7%. Laagrisico kenmerken zijn: een negatieve gramkleuring op CSV, <1000 witte bloedcellen (wbc)/ μ l CSV, <80 mg eiwitten/dl CSV, <10.000 wbc/ μ l in het bloed en afwezigheid van epilepsie bij of voorafgaand aan de eerste presentatie (10).

Recente studies hebben aangetoond dat er een nieuwe, accurate en snellere merker gebruikt kan worden om te differentiëren tussen bacteriële en virale meningitis, namelijk het procalcitonine in serum en CSV. Procalcitonine is een eiwit dat voornamelijk stijgt bij bacteriële infecties (11). Procalcitonine kan zowel in het CSV als het bloed bepaald worden en de test heeft een sensitiviteit van 86-90% en een specificiteit van 97-98% voor het aantonen van bacteriële meningitis waarbij de bepaling in het bloed een grotere diagnostische accuraatheid heeft (12).

Behandeling

Een virale meningitis is zelflimiterend en de ondersteunende behandeling bestaat uit voldoende vochttoediening, rust, pijnstilling en koortswerende medicatie. Bij twijfel tussen een bacteriële of een virale meningitis wordt na de lumbaalpunctie gestart met intraveneuze antibiotica.

Overdracht

Enterovirussen zijn zuurbestendig en kunnen bij geïnfecteerde personen bijna altijd worden teruggevonden in de gastro-intestinale tractus of de orofarynx. Het virus wordt langer uitgescheiden via de stoelgang dan via het speeksel. Dit valt deels te verklaren doordat enterovirussen optimaal repliceren bij 37°C, in tegenstelling tot rhinovirussen die beter groeien bij 33°C in overeenstemming met de lagere temperatuur in de bovenste luchtwegen. De transmissie van bepaalde enterovirussen (D68 en 70) gebeurt uitsluitend door directe of indirecte dropletinfectie. Verticale transmissie van moeder op kind komt ook voor en een hoge maternale en transplacentaire virale lading, intens contact met

besmette secreties, het gebrek aan verworven antistoffen en een beperkte immuniteit zorgen ervoor dat neonaten in deze periode extra vatbaar zijn. De meerderheid van de transmissies gebeurt echter via de feco-orale route. Omdat enterovirussen enkele dagen kunnen overleven buiten het lichaam, komen contactpersonen er vaak mee in aanraking via onder andere speelgoed, bestek, luiers, deurknoppen en tafeloppervlakken.

Verdere verspreiding van enterovirusinfecties in een gemeenschap kan voorkomen worden door het strikt toepassen van een goede handhygiëne, het desinfecteren van bevulde kledij en oppervlakken (speelgoed, tafels, deurknoppen, ...), het vermijden van speekselcontact (bijvoorbeeld het drinken uit het zelfde glas in een gezin, gedeelde drinkbussen in een sportclub), het gebruiken van papieren zakdoekjes en het vermijden van nauw contact (13). De meest efficiënte manier om oppervlakken te reinigen is eerst schoonmaken met water en zeep en daarna ontsmetten met een chloorhoudend product.

Bespreking

Jaarlijks wordt een belangrijk aantal personen met meningitis opgenomen in ziekenhuizen. De meerderheid hiervan heeft een enterovirusmeningitis waarvoor geen causale behandeling bestaat. Veel patiënten met virale meningitis krijgen initieel toch antibiotica toegediend, omdat de arts op het moment van presentatie een bacteriële meningitis vermoedt. De antibacteriële behandeling wordt dan gestaakt als er na analyse van het CSV geen argumenten zijn voor een bacteriële infectie. In 2006 werden in de Verenigde Staten 72.000 patiënten opgenomen met de diagnose meningitis en 54,6% hiervan werd door een virus veroorzaakt. Deze patiënten verlieten het ziekenhuis na gemiddeld 4,1 dagen. De totale kostprijs van deze ziekenhuisopnames was 265,7 miljoen dollar wat aanzienlijk is (14).

Tussen februari en mei 2016 werden er in Catalonië (Spanje), meer dan 60 gevallen van enterovirusinfecties gemeld. Een groot deel hiervan werd opgenomen in het ziekenhuis. De besmette personen waren bijna allemaal jonge kinderen, en vertoonden in vele gevallen neurologische symptomen suggestief voor een encefalitis. Eén meisje van 3 jaar werd na een infectie met enterovirus D68 opgenomen met

een tetraplegie en moest mechanisch beademd worden. Een andere minderjarige werd opgenomen na een hartstilstand ten gevolge van een ernstig verlopende infectie. Bij de meeste patiënten in deze cluster werd enterovirus A71 teruggevonden (15).

Tussen 2014 werd in Colorado (Verenigde Staten), een cluster van kinderen opgenomen met acute slappe verlamming en/of hersenzenuwuitval. Bij slechts 30% verbeterde de hersenzenuwuitval en geen van de tien kinderen met zwakte aan de lede-

maten herstelde volledig. Bij 45% van de kinderen kon het gevaarlijke enterovirus D68 worden aangetoond (16).

Hoewel virale meningitis in België geen meldingsplichtige infectieziekte is, kan het bij een ernstig verloop of het voorkomen in clustervorm raadzaam zijn de dienst Infectieziektebestrijding te contacteren en onderzoekstalen te bezorgen aan het peillaboratorium voor serotypering.

Summary

Enteroviral meningitis: a literature review

Enteroviruses are the second most common cause of viral illnesses in humans and the single most common cause of viral meningitis. Over the last few years there have been increasing reports about enteroviral infections with a concerning rise of some serotypes (for example enterovirus D68 and A71) responsible for severe neurological outcome, especially in children. The increase has also been noted in different European countries, including Belgium. The clinical difference between viral and bacterial meningitis often raises a challenge for treating physicians. The diagnostic process can be supported by the use of diagnostic tests which will be discussed briefly, such as serum procalcitonin. When the diagnosis of viral meningitis is ascertained by specific tests on cerebrospinal fluid, administration of supportive treatment is advised.

Trefwoorden: enterovirus, enterovirusmeningitis

Literatuurreferenties

1. European Centre for Disease Prevention and Control. Rapid Risk Assessment – Enterovirus detections associated with severe neurological symptoms in children and adults in European countries, 8 August 2016. Stockholm: ECDC 2016.
2. Evans A, Kaslow R. Viral infections of humans. 4th ed. New York: Plenum Medical Book Company 1997.
3. Michael T, Hawkes W. Nonpolio enterovirus infection in the neonate and young infant. Paediatr Child Health 2005 Sep;10(7):383-88.
4. International Committee on Taxonomy of Viruses [Internet]. 2016 [geraadpleegd 26 mei 2016]. Beschikbaar op: www.ictvonline.org/virusTaxonomy.asp
5. Thoelen I, Lemey P, Van der Donck I, Beuselinck K, Lindberg A, Van Ranst M. Molecular typing and epidemiology of enteroviruses identified from an outbreak of aseptic meningitis in Belgium during the summer of 2000. J Med Virol 2003;70(3):420-29.
6. Poliomyelitis: Factsheet for health professionals [Internet]. Ecdc.europa.eu. 2008 [geraadpleegd 26 mei 2016]. Beschikbaar op: <http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/polio/Pages/health-professionals.aspx>
7. Hijdra A, Koudstaal P. Neurologie. Amsterdam: Elsevier Gezondheidszorg 2010.
8. De Crom S, Rossen J, de Moor R, Veldkamp E, van Furth A, Obihara C. Prospective assessment of clinical symptoms associated with enterovirus and parechovirus genotypes in a multicenter study in Dutch children. J Clin Virol 2016;77:15-20.
9. Verboon-Maciolek M, Krediet T, van Loon A, Kaan J, Galama J, Gerards L et al. Epidemiological survey of neonatal non-polio enterovirus infection in the Netherlands. J Med Virol. 2001;66(2):241-45.
10. Nigrovic L, Malley R, Kuppermann N. Meta-analysis of bacterial meningitis score validation studies. Arch Dis Child 2012;97(9):799-805.
11. Vikse J, Henry B, Roy J, Ramakrishnan P, Tomaszewski K, Walocha J. The role of serum procalcitonin in the diagnosis of bacterial meningitis in adults: a systematic review and meta-analysis. Int J Infect Dis 2015;38:68-76.
12. Wei T, Hu Z, Qin B, Ma N, Tang Q, Wang L et al. Diagnostic accuracy of procalcitonin in bacterial meningitis versus nonbacterial meningitis. Medicine 2016;95(11):e3079.
13. European Centre for Disease Prevention and Control. Meningitis outbreak, Suceava county, Romania June 2012 [Internet]. 2012 [geraadpleegd 26 mei 2016]. Beschikbaar op: <http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/201206-RRR-enterovirus-Romania.pdf>
14. Holmquist L, Russo A, Elixhauser A. Meningitis-Related Hospitalizations in the United States, 2006. Agency for Healthcare Research and Quality (US) [Internet]. 2008 [geraadpleegd op 26 mei 2016]. Beschikbaar op: www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK56046/
15. El brote por enterovirus deja 21 niños hospitalizados con daños cerebrales [Internet]. 2016 [geraadpleegd op 26 mei 2016]. Beschikbaar op: http://ccaa.elpais.com/ccaa/2016/05/19/catalunya/1463657686_249123.html
16. Messacar K, Schreiner T, Maloney J, Wallace A, Ludke J, Oberste M et al. A cluster of acute flaccid paralysis and cranial nerve dysfunction temporally associated with an outbreak of enterovirus D68 in children in Colorado, USA. The Lancet 2015;385(9978):1662-71.

Overzicht van te melden infectieziekten^{1,2,3}

Anthrax	Pest
Botulisme	Pokken
Brucellose	Poliomyelitis ⁸
Cholera	Psittacose
Chikungunya-infectie ⁴	Q-koorts
Dengue ⁴	Rabies
Difterie	Salmonella typhi, S. paratyphi-infectie
EHEC-infectie	SARS ⁹
Gastro-enteritis ⁵	Scabies ¹⁰
Gele koorts	Shigella-infectie
Gonorrroe	Streptococcus pyogenes-invasieve infectie
Haemophilus influenzae type b-invasieve infectie	Syfilis
Hepatitis A	Tuberculose
Hepatitis B (acute)	Tularemie
Influenza (aviaire) ⁶	Virale hemorrhagische koorts
Legionellose	Vlektyfus
Leptospirose	Voedselinfectie ¹¹
Malaria ⁷	West Nilevirusinfectie ¹²
Mazelen	Zikavirus ¹³
Meningokokkeninfectie-invasieve infectie	Zorginfecties door multiresistente micro-organismen ¹⁴
Pertussis	

1 Vermoedelijke en geconfirmeerde gevallen, en elk vermoeden van een ernstige infectie die een epidemisch karakter dreigt aan te nemen

2 Ministerieel Besluit 19/06/2009, B.S. 20/07/2009, Besluit van de Vlaamse Regering 19/06/2009, B.S. 16/09/2009, wijziging artikel 1,

Ministerieel Besluit 19/06/2009 op 18/07/2016*

3 Alle ziekten die een onmiddellijk gevaar voor de bevolking kunnen betekenen

4 Waarbij vermoed wordt dat de besmetting gebeurde op het Europese Continent

5 Epidemische verheffing in een collectiviteit

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

7 Malaria waarbij vermoed wordt dat de besmetting heeft plaatsgevonden op het Europese continent

8 Inclusief acute slappe parese

9 (Severe Acute Respiratory Syndrome), MERS (Middle East Respiratory Syndrome), coronavirusinfectie

10 Collectieve infectie

11 Vanaf twee gevallen

12 Waarbij vermoed wordt dat de besmetting gebeurde op het Europese Continent

13 Waarbij vermoed wordt dat de besmetting gebeurde op het Europese Continent

14 Plotse toename van infecties in vergelijking met de normale incidentie

*Dit besluit trad in werking op 1 januari 2017

Adressen en contactpersonen infectieziektebestrijding Vlaanderen

Coördinatie

Dr. Dirk Wildemeersch
Koning Albert II-laan 35 bus 33
1030 BRUSSEL
T 02 553 35 07
dirk.wildemeersch@zorg-en-gezondheid.be

Oost-Vlaanderen

Dr. Naïma Hammami
Koningin Maria Hendrikaplein 70 bus 55
9000 GENT
T 09 276 13 70 - F 09 276 13 85
naïma.hammami@zorg-en-gezondheid.be

Antwerpen

Dr. Wim Flipse,
Lange Kievitstraat 111-113 bus 31
2018 ANTWERPEN
T 03 224 62 06 - F 03 224 62 01
wim.flipse@zorg-en-gezondheid.be

Vlaams-Brabant

Dr. Wouter Dhaeze
Diestse poort 6 bus 52
3000 LEUVEN
T 016 66 63 53 - F 016 66 63 55
wouter.dhaeze@zorg-en-gezondheid.be

Limburg

Dr. Annemie Forier
Koningin Astridlaan 50 bus 7
3500 HASSELT
T 011 74 22 42 - F 011 4 22 59
anmarie.forier@zorg-en-gezondheid.be

West-Vlaanderen

Dr. Valeska Laisnez
Koning Albert I-laan 1-2 bus 53
8200 BRUGGE
T 050 24 79 15 - F 050 24 79 05
valeska.laisnez@zorg-en-gezondheid.be

Permanentienuummer meldingen infectieziekten: 02 512 93 89

