

NATIONAAL REFERENTIECENTRUM VOOR *BORDETELLA PERTUSSIS*

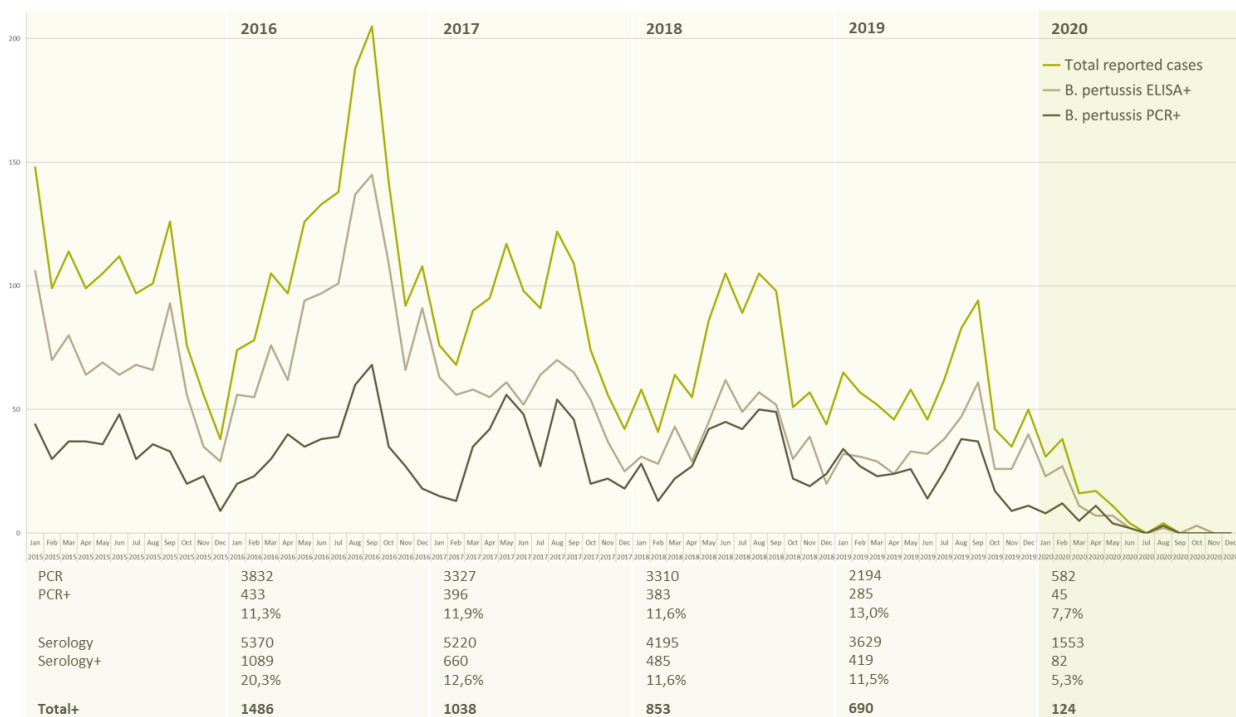
JAARLIJKS RAPPORT 2020

Afdeling Microbiologie, Nationaal Referentiecentrum voor *Bordetella pertussis*, Universitair Ziekenhuis Brussel, Vrije Universiteit Brussel (VUB), Laarbeeklaan 101, 1090 Brussel, België

Sciensano, Dienst Immunologie, Nationaal Referentiecentrum voor *Bordetella pertussis*, Juliette Wytsmanstraat 14, 1050 Brussel, België

Introductie

2020 kende een extreme daling van het aantal laboratoriumbevestigde gevallen van *Bordetella pertussis*, te wijten aan de COVID-19-epidemie en bijhorende maatregelen. Het NRC registreerde slechts 124 gevallen, minder dan 20 % van het aantal in 2019 (690). Hiervan werden er 42 enkel gedetecteerd door *real-time* PCR (qPCR), 79 enkel door serologisch onderzoek en 3 door beide methoden (Fig. 1). Tevens werden er 6 gevallen van *B. parapertussis* gedetecteerd door qPCR*, maar geen enkele andere species.



Figuur 1: De grafiek toont de evolutie van het totale aantal laboratoriumbevestigde gevallen van kinkhoest. De onderstaande cijfers tonen het aantal geteste patiënten, alsook het aantal en percentage positieve resultaten, voor zowel detectie o.b.v. PCR als detectie o.b.v. serologie.

* Op 19 oktober 2021 werd gecommuniceerd dat een mogelijke contaminatie bestaat van Copan eSwab® staalafnamemateriaal. Deze kan vals positieve resultaten veroorzaken bij qPCR voor *B. parapertussis* (NIET voor *B. pertussis*). Op basis van het gebruikte afnamemateriaal en de bekomen resultaten, kunnen we besluiten dat slechts 1 van de 6 gedetecteerde gevallen hierdoor mogelijk beïnvloed werd (Copan, 19/10/2021).

In totaal werden 589 qPCR-analyses uitgevoerd door het UZ Brussel, voor 582 verschillende patiënten. In 2019 was er reeds een significante daling van het aantal aangevraagde en uitgevoerde analyses, te wijten aan de wijziging in tarifiering van de diagnostische PCR voor *B. pertussis* (art. 24bis), die in voege ging op 1 april 2019. Naar aanleiding van de COVID-19-crisis is de daling in 2020 echter extreem. Bovendien werd meer dan de helft van deze analyses reeds aangevraagd in de het eerste kwartaal van het jaar. Wat betreft de positieve gevallen is dit contrast nog groter: 56 % werd gedetecteerd in het eerste kwartaal, 38 % in het tweede, 7 % in het derde en 0 % in het laatste (dit terwijl de normale gang van zaken typisch veel minder verschil tussen de kwartalen toont, met de meerderheid van de gevallen in het tweede en derde kwartaal). De serologische tests volgden dezelfde trend.

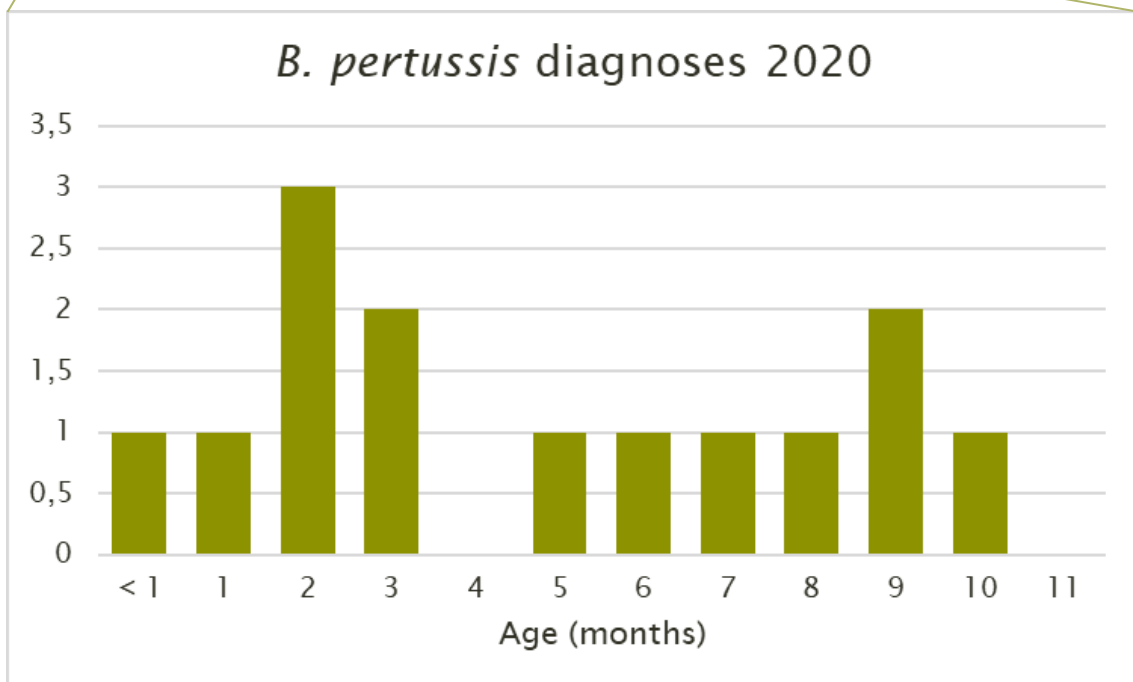
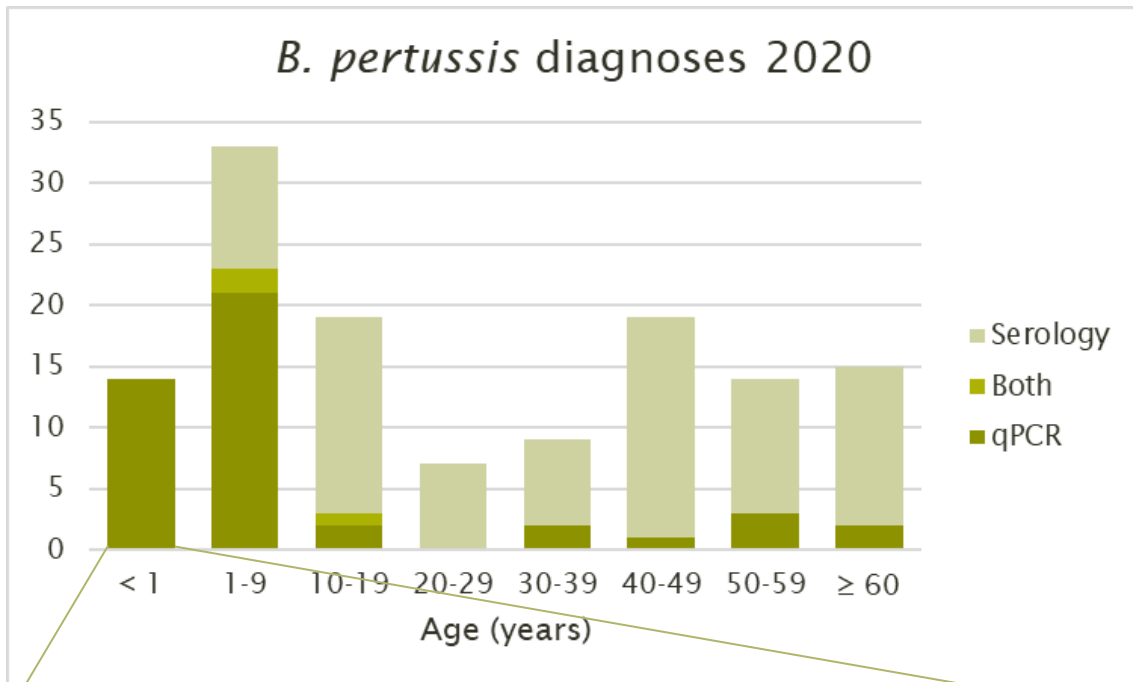
Na qPCR-detectie van *B. pertussis* in een staal wordt er gepoogd de stam in kwestie in cultuur te brengen en te isoleren. De opbrengst hiervan ligt meestal iets onder de 30 %. In 2020 werden zo slechts 14 stammen succesvol geïsoleerd, 31 % van de qPCR-gedetecteerde gevallen.

Epidemiologie

De gevallen van *B. pertussis*-infectie gediagnosticeerd met behulp van qPCR en de gevallen gediagnosticeerd met behulp van serologie tonen een verschillende leeftijdsverdeling. Patiënten gediagnosticeerd met behulp van serologie zijn gemiddeld ouder. De mediaan en het bereik van de patiëntleeftijden per diagnostische methode kunnen teruggevonden worden in tabel 1. De leeftijdsverdeling wordt weergegeven in figuur 2.

	qPCR	Serologie	Totaal
Mediane leeftijd	4 j	40 j	23 j
Leeftijdsbereik	5 d - 76 j	2 j - 86 j	5 d - 86 j

Tabel 1: Mediane leeftijd en leeftijdsbereik van patiënten met laboratoriumbevestigde kinkhoest in 2020. Afkortingen: j (jaren), d (dagen).



Figuur 2: Leeftijdsdistributie van patiënten met laboratoriumbevestigde kinkhoest in 2020.

Ondanks de sterke daling van het aantal gevallen, blijft het leeftijdsdistributiepatroon gelijkaardig aan dat van vorige jaren.

Gevoeligheidsbepaling

Macrolideresistentie werd bepaald door middel van diskdiffusiegevoeligheidstests. Alle stammen waren gevoelig aan zowel erythromycine als sulfamethoxazol/trimethoprim. Tevens werd via WGS de aanwezigheid bepaald van de A2047G-mutatie in het 23S rRNA-gen, dewelke geassocieerd is met erythromycineresistentie. De mutatie kwam geen enkele keer voor.

Moleculaire typering en expressie van virulentiefactoren

Voor de 14 geïsoleerde stammen werden verschillende virulentiegenen getypeerd met behulp van whole genome sequencing (WGS): pertussistoxine subunit 1 (*ptxS1*) en 3 (*ptxS3*), tracheale kolonisatiefactor (*tcfA*), pertussistoxinepromotor (*ptxP*) en pertactine (*prn*). De expressie van Prn alsook het serotype werden bepaald d.m.v. ELISA.

De stammen hadden allemaal hetzelfde type *ptxS1*, *ptxS3*, *tcfA* en *ptxP*. Er was enige variatie in het serotype (iets meer Fim3 dan Fim2). Van de 14 getypeerde stammen vertoonden er acht geen Prn-expressie (vijf vertoonden wel Prn-expressie, één was onduidelijk), drie hiervan waren ook genotypisch *prn*-negatief.

Tabel 2 toont een overzicht van de typeringsresultaten sinds 1987. Er is zeer weinig genetische variatie tussen de circulerende stammen.

Year	prn 1	prn 2	prn 3	other type	prn -	ptxS1 A	ptxS1 B	ptxS3 A	ptxS3 B	tcfA 2	tcfA 3	other type	tcfA -	ptxP 1	ptxP 3	ptxP 15	Fim 2	Fim 3	Fim 2,3	Fim 0	Prn +	Prn -	ERY R	ERY S	SxT R	SxT S
1987	1	3	2	1	0	7	0	7	0	7	0	0	0	6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1988	1	0	0	0	0	1	0	1	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1989	0	4	1	0	0	5	0	5	0	5	0	0	0	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1990	3	3	1	0	0	7	0	7	0	5	0	2	0	7	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1991	2	3	5	0	0	10	0	10	0	5	3	2	0	10	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1992	0	5	1	1	0	6	1	7	0	6	1	0	0	7	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1993	0	2	4	0	0	6	0	6	0	3	3	0	0	6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1994	0	4	2	0	0	6	0	6	0	4	2	0	0	6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1995	0	1	2	1	0	4	0	4	0	3	1	0	0	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1996	1	2	1	0	0	4	0	4	0	3	1	0	0	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1997	1	2	9	0	0	11	1	10	2	3	9	0	0	10	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1998	5	4	9	0	0	17	1	14	4	7	9	1	1	9	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1999	1	19	11	0	0	31	0	16	15	20	11	0	0	5	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2000	4	38	12	0	0	54	0	22	32	41	12	0	1	5	6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2001	2	42	3	0	0	47	0	10	37	45	1	0	1	3	8	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2002	2	41	1	1	0	45	0	4	41	43	0	1	1	3	8	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2003	1	33	2	1	0	37	0	7	30	35	2	0	0	4	6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2004	3	45	1	1	0	50	0	4	46	49	1	0	0	3	6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2005	1	66	2	0	0	69	0	1	68	67	0	2	0	1	9	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2006	0	71	0	0	0	71	0	0	71	70	0	0	0	0	10	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2007	0	64	1	0	0	65	0	1	64	0	0	0	0	1	9	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2008	0	51	2	0	0	53	0	3	50	53	0	0	0	2	8	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2009	1	52	0	1	0	54	0	1	53	51	0	0	1	1	9	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2010	0	30	0	2	0	32	0	0	32	32	0	0	0	0	9	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2011	0	29	0	0	1	28	1	2	27	30	0	0	0	2	8	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2012	0	61	0	1	0	62	0	0	62	62	0	0	0	0	60	2	19	16	22	5	0	0	0	62	0	0
2013	0	90	0	4	0	94	0	1	93	93	0	0	0	1	93	0	42	48	2	0	14	1	0	94	0	0
2014	1	125	0	0	1	127	0	1	126	126	0	0	0	1	126	0	57	67	0	0	12	3	0	127	0	0
2015	4	94	0	3	7	108	0	5	103	106	0	2	0	2	106	0	24	29	1	0	6	1	0	108	0	108
2016	1	100	1	2	14	118	0	2	116	116	0	2	0	1	117	0	0	0	0	0	0	0	0	118	0	118
2017	1	52	0	9	35	97	0	0	97	93	0	2	2	0	97	0	48	47	0	0	43	54	0	97	0	97
2018	0	45	0	12	43	100	0	0	100	99	0	0	1	0	100	0	30	63	3	3	35	65	0	100	0	100
2019	0	45	0	4	24	72	0	0	73	72	0	1	0	0	73	0	40	33	0	0	32	40	0	73	0	73
2020	0	7	0	4	3	14	0	0	14	14	0	0	0	0	14	0	5	9	0	0	5	8	0	14	0	14

Tabel 2: Overzicht van alle typeringsresultaten sinds 1987. De meest frequente types per jaar zijn gemarkeerd. De recente pertactine-negatieve resultaten zijn aangeduid in het rood.

Conclusie

Reeds in 2019 vond er een belangrijke daling plaats van het aantal aangevraagde diagnostische PCR-analyses voor *B. pertussis*, naar aanleiding van de wijziging in facturering volgens artikel 24bis, die inging in april 2019. Dit ging gepaard met een lichte stijging in het percentage pertussispositieve analyses, aangezien er door de wijziging gerichter werd getest. Desondanks daalde ook het absolute aantal pertussispositieven.

In 2020 trad, naar aanleiding van de COVID-19-epidemie en de maatregelen om besmetting tegen te gaan, een nog veel sterkere daling op. Dit zowel van het aantal uitgevoerde analyses als het aantal en percentage pertussispositieven, voor detectie met qPCR alsook serologische diagnostiek.

Door deze sterke daling van het aantal gevallen, is het niet mogelijk verder significante conclusies te trekken uit de cijfers van 2020. Deze daling treedt overigens ook op op Europees en internationaal niveau (WHO, 13/04/2021).

Referenties:

Copan. Veiligheidskennisgeving eSwab® FSN-2021-001 Ref. FSCA-2021-001. 19 oktober 2021

WHO Global Health Observatory data repository. Pertussis - Reported cases by country. https://apps.who.int/gho/data/node.main.WHS3_43?lang=en last updated 13/04/2021