

NATIONAAL REFERENTIECENTRUM VOOR *BORDETELLA PERTUSSIS*

JAARLIJKS RAPPORT 2022-2023

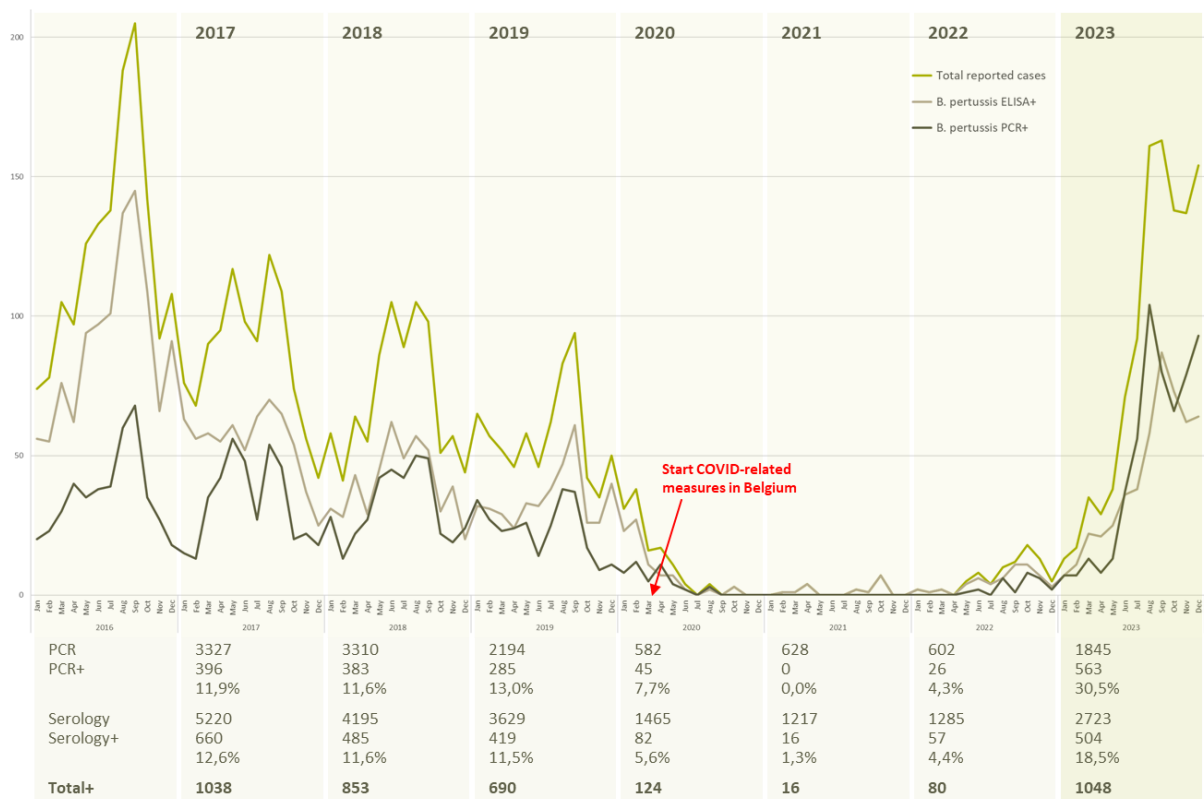
Afdeling Microbiologie, Nationaal Referentiecentrum voor *Bordetella pertussis*, Universitair Ziekenhuis Brussel, Vrije Universiteit Brussel (VUB), Laarbeeklaan 101, 1090 Brussel, België

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

Tellingen

De incidentie van *B. pertussis*-infectie vertoont typisch gezien een cyclisch verloop, waarbij de jaargemiddelden om de 3 à 5 jaar dalen en opnieuw stijgen (Clark, 2014). Bovendien treden jaarlijkse pieken op tijdens de zomermaanden. Zo ook het typische verloop in België tot een aantal jaar geleden, met een piek in 2016 waarin het NRC 1486 gevallen van *B. pertussis* bevestigde. De periode 2017-2019 vertoonde vervolgens een aanhoudende maar niet abnormale daling. Bovendien wijzigde in 2019 de tarifiering voor de diagnostische *B. pertussis*-PCR (art. 24bis). Deze wijziging moest ervoor zorgen dat er gericht zou worden getest, en had als gevolg dat het aantal aanvragen daalde.

In 2020 veroorzaakten de maatregelen in kader van de COVID-19-epidemie een extreme daling van het aantal pertussisgevallen, in België en wereldwijd. Van half 2020 tot half 2022 werden amper gevallen bevestigd door het NRC. Pas vanaf de tweede helft van 2022 begon weer een lichte stijging waarneembaar te zijn.



Figuur 1: De grafiek toont de evolutie van het totale aantal NRC-bevestigde 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.

In 2023 steeg zowel het aantal aanvragen als het aantal en percentage pertussis-positieve gevallen zeer snel. Het NRC bevestigde in totaal 1048 gevallen van *B. pertussis*.

In 2022 en 2023 zien we ook een ongewone stijging in het aantal PCR-resultaten positief voor *B. parapertussis*. In 2023 werden 221 gevallen van *B. parapertussis* geteld door het NRC. Echter, deze bestaan voor meer dan 90 % uit zwak-positieve resultaten, die negatief blijven in kweek. Mogelijk gaat het om vals-positieve resultaten naar aanleiding van mogelijke contaminatie van het afnamemateriaal. Op 19 oktober 2021 werd immers gecommuniceerd dat een mogelijke contaminatie bestaat van Copan eSwab® staalafnamemateriaal, dat in België veel gebruikt wordt voor respiratoire staalafname. Deze kan vals positieve resultaten veroorzaken bij qPCR voor *B. parapertussis* (NIET voor *B. pertussis*) (Copan, 19/10/2021).

Na PCR-detectie van *Bordetella* sp. in een staal wordt er gepoogd de stam in kwestie in cultuur te brengen en te isoleren. De gevoeligheid van deze kweek is echter laag. In 2022 werden 3 *B. pertussis*-stammen geïsoleerd en bewaard (uit 26 PCR-positieve stalen). In 2023 waren dit er 90 (uit 563 PCR-positieve stalen).

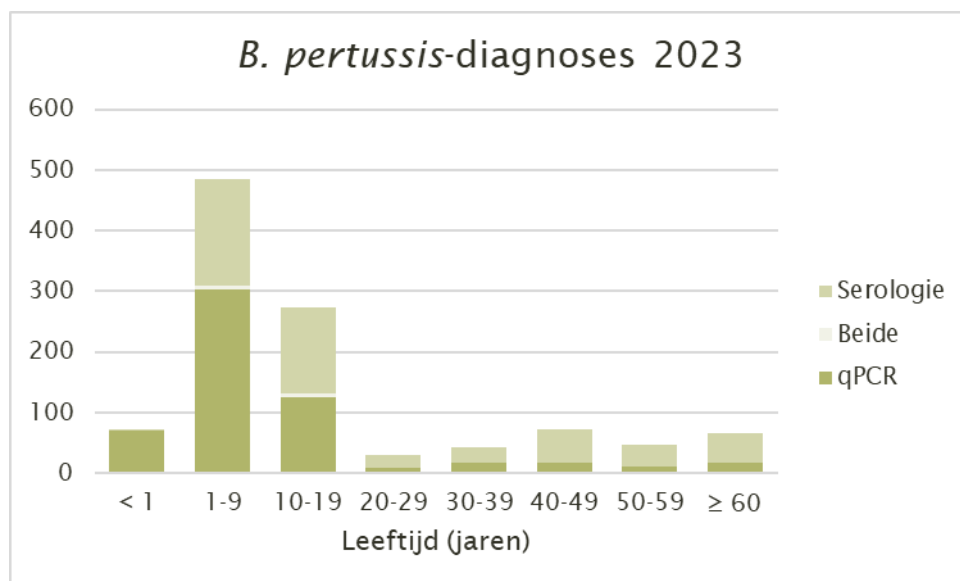
Epidemiologie

Gewoonlijk is er een verschil in leeftijdsdistributie tussen de gevallen gedetecteerd met qPCR en de gevallen gediagnosticeerd met behulp van serologie. De mediaan en het bereik van de patiëntleeftijden per diagnostische methode kunnen teruggevonden worden in tabel 1. De leeftijdsdistributie wordt weergegeven in figuur 2.

	qPCR	Serologie	Totaal
Mediane leeftijd	6 j	13 j	9 j
Leeftijdsbereik	17 d - 95 j	3 m - 84 j	17 d - 95 j

Tabel 1: Mediane leeftijd en leeftijdsbereik van patiënten met kinkhoest bevestigd door het NRC in 2023. Afkortingen: j (jaren), m (maanden), d (dagen).

Patiënten gediagnosticeerd met behulp van serologie zijn gemiddeld ouder. In 2019 was de mediane leeftijd van deze patiënten 44 jaar. Echter, in 2023 ligt deze opvallend laag op 13 jaar. Er waren vooral meer positieve serologische tests bij kinderen ouder dan 1 jaar en adolescenten.



Figuur 2: Leeftijdsdistributie van patiënten met kinkhoest bevestigd door het NRC in 2023.

Antibioticagevoeligheidsbepaling

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

Voor 92 geïsoleerde stammen uit 2022 en 2023 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*).

Net zoals in 2020 is er geen variatie voor *ptxS1*, *ptxS3*, *tcfA* en *ptxP*, alle stammen behielden dezelfde types die ook voordien in de meerderheid waren.

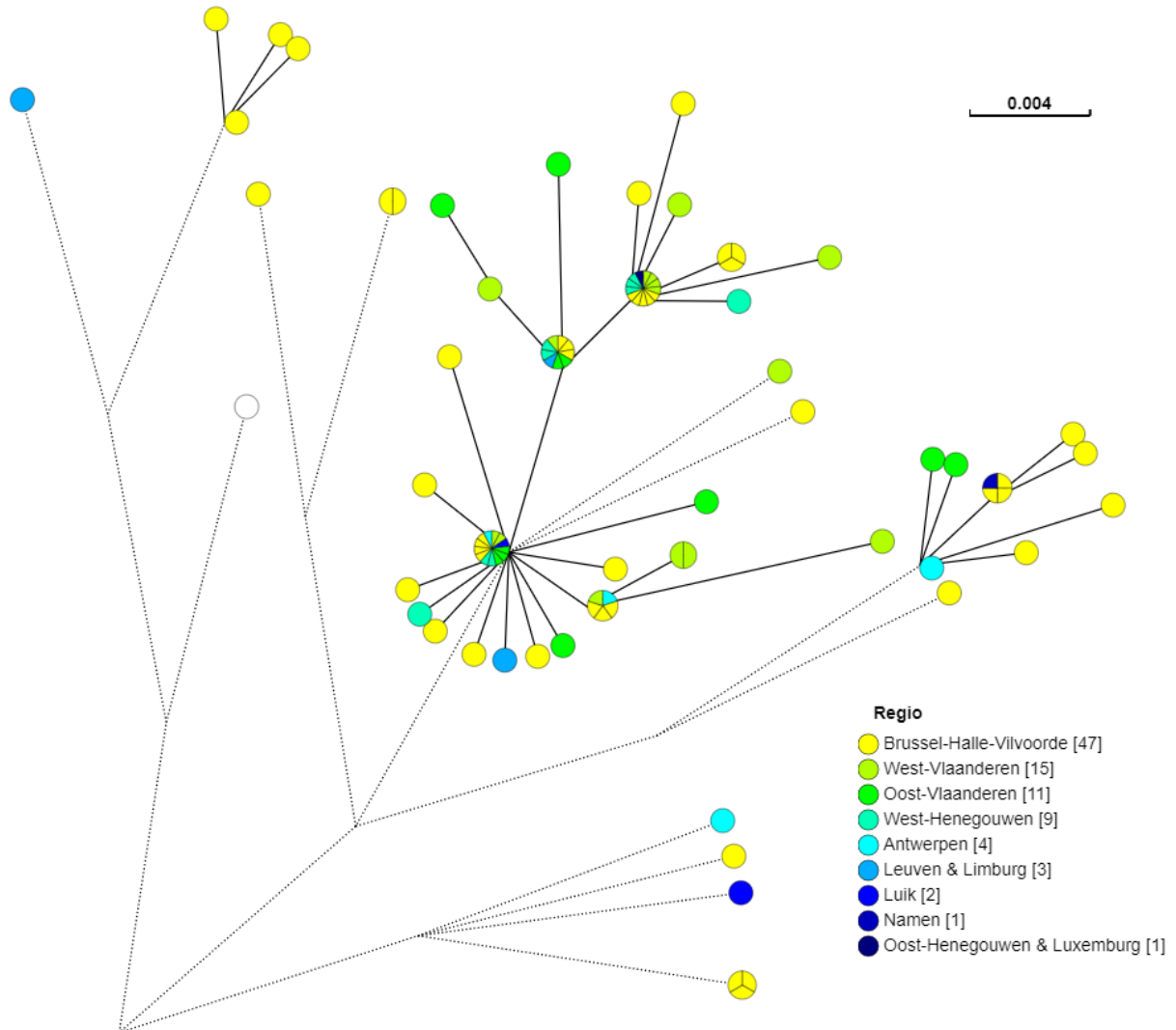
Opvallend genoeg hebben ook bijna alle stammen hetzelfde type pertactine. 87 stammen dragen *prn* type 2, 5 dragen *prn* type 1. Daar waar de laatste jaren voor 2021 een opmars werd gezien van stammen met deleties of mutaties in het pertactine-gen, lijken deze nu niet meer aanwezig te zijn.

Year	<i>prn</i>					<i>ptxS1</i>		<i>ptxS3</i>		<i>tcfA</i>				<i>ptxP</i>		
	1	2	3	other type	-	A	B	A	B	2	3	type	-	1	3	15
1987	1	3	2	1	0	7	0	7	0	7	0	0	0	6	0	0
1988	1	0	0	0	0	1	0	1	0	1	0	0	0	1	0	0
1989	0	4	1	0	0	5	0	5	0	5	0	0	0	5	0	0
1990	3	3	1	0	0	7	0	7	0	5	0	2	0	7	0	0
1991	2	3	5	0	0	10	0	10	0	5	3	2	0	10	0	0
1992	0	5	1	1	0	6	1	7	0	6	1	0	0	7	0	0
1993	0	2	4	0	0	6	0	6	0	3	3	0	0	6	0	0
1994	0	4	2	0	0	6	0	6	0	4	2	0	0	6	0	0
1995	0	1	2	1	0	4	0	4	0	3	1	0	0	4	0	0
1996	1	2	1	0	0	4	0	4	0	3	1	0	0	4	0	0
1997	1	2	9	0	0	11	1	10	2	3	9	0	0	10	0	0
1998	5	4	9	0	0	17	1	14	4	7	9	1	1	9	3	0
1999	1	19	11	0	0	31	0	16	15	20	11	0	0	5	5	0
2000	4	38	12	0	0	54	0	22	32	41	12	0	1	5	6	0
2001	2	42	3	0	0	47	0	10	37	45	1	0	1	3	8	0
2002	2	41	1	1	0	45	0	4	41	43	0	1	1	3	8	0
2003	1	33	2	1	0	37	0	7	30	35	2	0	0	4	6	0
2004	3	45	1	1	0	50	0	4	46	49	1	0	0	3	6	0
2005	1	66	2	0	0	69	0	1	68	67	0	2	0	1	9	0
2006	0	71	0	0	0	71	0	0	71	70	0	0	0	0	10	0
2007	0	64	1	0	0	65	0	1	64	0	0	0	0	1	9	0
2008	0	51	2	0	0	53	0	3	50	53	0	0	0	2	8	0
2009	1	52	0	1	0	54	0	1	53	51	0	0	1	1	9	0
2010	0	30	0	2	0	32	0	0	32	32	0	0	0	0	9	0
2011	0	29	0	0	1	28	1	2	27	30	0	0	0	2	8	0
2012	0	61	0	1	0	62	0	0	62	62	0	0	0	0	60	2
2013	0	90	0	4	0	94	0	1	93	93	0	0	0	1	93	0
2014	1	125	0	0	1	127	0	1	126	126	0	0	0	1	126	0
2015	4	94	0	3	7	108	0	5	103	106	0	2	0	2	106	0
2016	1	100	1	2	14	118	0	2	116	116	0	2	0	1	117	0
2017	0	53	0	9	35	97	0	0	97	93	0	2	2	0	97	0
2018	0	45	0	12	43	100	0	0	100	99	0	0	1	0	100	0
2019	0	45	0	4	24	72	0	0	73	72	0	1	0	0	73	0
2020	0	7	0	2	5	14	0	0	14	14	0	0	0	0	14	0
2021	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/
2022	0	3	0	0	0	3	0	0	3	3	0	0	0	0	3	0
2023	5	84	0	0	0	89	0	5	84	87	0	2	0	5	84	0

Tabel 2: Overzicht van de typeringsresultaten sinds 1987. De meest frequente types per jaar zijn gemarkeerd, alsook de pertactine-negatieve (grote deleties of inserties in het *prn*-gen).

Phylogenetische relatie

Een phylogenetische analyse werd uitgevoerd op basis van core genome SNP-analyse. Deze suggereert een zeer beperkte genetische diversiteit. Een aantal verschillende clusters van zeer sterk gelijkaardige stammen zijn waarneembaar, echter binnen deze clusters zijn de stammen afkomstig van patiënten van verschillende geografische oorsprongen.



Figuur 3: Approximate maximum likelihood tree gemaakt met Fasttree 2.1.11 en gevisualiseerd met Grapetree, Contigs werden gealigneerd met Snippy 4.6.0 met de Tohama-stam als referentie (GenBank accession NC002929). Gubbins 2.4.1 werd gebruikt om recombinatie-regio's te filteren. De taklengte vertegenwoordigt het gemiddeld aantal nucleotidesubstituties per site, echter takken met lengte > 0,008 werden ingekort voor betere visualisatie (stippellijn).

Conclusie

Na de extreem lage *B. pertussis*-incidentie gedurende de periode 2020-2022, ten gevolge van de COVID-19-epidemie en bijhorende maatregelen, zien we in 2023 een zeer abrupte stijging van het aantal gevallen, tot aantallen die veel hoger liggen dan de jaren vlak voor de COVID-periode. Dit is het geval voor België maar ook voor de rest van Europa (ECDC, 2023).

In België werden in 2023 1048 gevallen van kinkhoest bevestigd door het NRC, ongeveer 50 % meer dan in 2019, voor de COVID-epidemie. Bovendien werd geen piek bereikt tijdens de zomermaanden, maar lijkt de stijging een plateau te bereiken of zich zelfs verder te zetten naar het einde van het jaar toe.

De terugkeer van kinkhoest na het wegvallen van de COVID-gerelateerde maatregelen was te verwachten. De zeer felle stijging op korte termijn, en het stijgen tot aantallen hoger dan de periode pre-COVID, kan onder andere liggen aan gedaalde populatie-immuniteit door de langdurig verlaagde circulatie van de kiem, alsook een mogelijke suboptimale vaccinatiedekking.

WGS-analyse van de geïsoleerde stammen toont aan dat de opmars van pertactine-negatieve stammen voorlopig lijkt geremd te zijn. Tevens geruststellend is dat nog steeds geen macrolideresistente stammen werden teruggevonden.

Phylogenetische analyse toont een aantal clusters van sterk gerelateerde stammen, maar de geografische afkomst ligt hierover verspreid.

Referenties:

Clark TA. Changing Pertussis Epidemiology: Everything Old is New Again. *The Journal of Infectious Diseases*, 2014.

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

ECDC. Weekly Communicable Disease Threats Report, Week 51, 17-23 December 2023.