

Epidemiologische surveillance van invasieve infecties met *Haemophilus influenzae* – 2022

Auteurs: Stéphanie Jacquinet¹, Delphine Martiny², Benoit Prevost², Tine Grammens¹
Revisie: Paloma Carrillo³, Adrae Taame⁴, Caroline Boulouffe⁵, Naïma Hammami⁶, Veerle Jong⁶, Heidi Theeten⁶

¹Epidemiologie van infectieziekten, Sciensano; ²Nationaal referentiecentrum voor *H. influenzae*, LHUB-ULB; ³Office de la Naissance et de l'Enfance; ⁴Gemeenschappelijke Gemeenschapscommissie; ⁵Agence pour une vie de qualité; ⁶Departement Zorg

Kernboodschappen

- Sinds de invoering van de veralgemeende vaccinatie tegen *Haemophilus influenzae* type b (Hib) in 1993 daalt het aantal invasieve infecties met Hib drastisch. In 2022 zijn er 14 invasieve infecties met Hib vastgesteld en dus een beetje meer dan de voorgaande tien jaar (2 tot 10 gevallen per jaar).
- In 2022 stelde het Nationaal referentiecentrum (NRC) 146 gevallen van invasieve infecties met *H. influenzae* vast, wat overeenstemt met 1,3 gevallen/100 000 inwoners. Deze cijfers wijzen op een terugkeer naar de trends waargenomen vóór de COVID-19-pandemie.
- *H. influenzae* treft hoofdzakelijk personen jonger dan vijf jaar, in het bijzonder personen jonger dan één jaar, evenals 65-plussers. In 2022 zijn er 20,3 gevallen/100 000 inwoners vastgesteld binnen de leeftijdsgroep jonger dan één jaar; 3,5 gevallen/100 000 inwoners binnen de leeftijdsgroep van 1-4 jaar en 3,0 gevallen/100 000 inwoners binnen de leeftijdsgroep van 65 jaar en ouder.
- De meeste invasieve stammen van *H. influenzae* verzameld door het NRC waren niet typeerbaar. In 2022 vertegenwoordigden zij 74,0% van de stammen. Sinds 2018 wordt een toename van het aantal gevallen geassocieerd met serotype a vastgesteld.
- Er zijn 4 sterfgevallen aan het NRC gemeld (1 geassocieerd met serotype f en 3 geassocieerd met een niet-typeerbare stam).

Inhoud

Bronnen van de surveillance	3
Gevalsdefinitie	3
Representativiteit van de gegevens	4
Resultaten van de surveillance 2022.....	5
Meldingsplicht.....	5
Peillaboratorienetwerk	5
Nationaal referentiecentrum (NRC)	6
a. Aantal gevallen en meldingspercentage.....	6
b. Leeftijdsgroepen en geslacht	7
c. Serotypering	8
d. Haemophilus influenzae type b	10
e. Klinisch beeld en sterfgevallen voor alle invasieve infecties met H. influenzae	12
f. Antibioticagevoeligheid	13
Belang voor de volksgezondheid	15
Meer informatie	16
Referenties	17

Bronnen van de surveillance

De surveillance van [Haemophilus influenzae](#) is gebaseerd op drie gegevensbronnen.

- **Meldingsplicht:**
Er geldt meldingsplicht voor invasieve infecties met *H. influenzae* **type b (Hib)** in de drie gewesten ([Vlaanderen](#), [Wallonië](#) [Brussels Hoofdstedelijk Gewest](#))
- **Nationaal referentiecentrum (NRC):**
Het LHUB-ULB is sinds 2011 erkend als NRC voor *H. influenzae*. Het identificeert en karakteriseert **alle** ontvangen invasieve **stammen** van *H. influenzae* en het bepaalt ook hun antibioticaresistentie. Het NRC registreert ook informatie over de Hib-vaccinatiestatus en over het klinisch beeld van de gevallen als die informatie in de analyseaanvraag wordt gegeven.
- **Peillaboratorienetwerk:**
De deelnemende peillaboratoria rapporteren alle stalen van normaal steriele sites die volgens de vastgelegde criteria positief zijn voor *H. influenzae* (door kweek of DNA-detectie). De surveillance via de peillaboratoria van Sciensano gebeurt sinds 1991 (1-3).
- **Minimale Ziekenhuis Gegevens (MZG):** alle niet-psychiatrische ziekenhuizen in België zijn verplicht om bij te dragen aan de geanonimiseerde registratie van administratieve, medische en verpleegkundige gegevens met betrekking tot alle ziekenhuisopnames. Sinds 2015 worden ziekten gecodeerd volgens de [International Classification of Diseases, 10e versie \(ICD-10-CM\)](#). Zie [bijlage 1](#) voor toelichtingen.

Gevalsdefinitie

Bron: [European Centre for Disease Prevention and Control \(ECDC\)](#)

Klinische criteria

Niet relevant voor de surveillance

Laboratoriumcriteria

Elk geval dat aan ten minste één van volgende criteria beantwoordt:

- isolatie van *Haemophilus influenzae* uit een normaal steriele site
- detectie van *Haemophilus influenzae*-nucleïnezuur in een normaal steriele site

Epidemiologische criteria

Niet van toepassing

Classificatie van de gevallen

Mogelijk geval: niet van toepassing

Waarschijnlijk geval: niet van toepassing

Bevestigd geval: elk geval dat beantwoordt aan de laboratoriumcriteria

Representativiteit van de gegevens

De gegevens afkomstig van het NRC, de peillaboratoria en de meldingsplicht zijn niet exhaustief en maken het niet mogelijk om het exacte aantal gevallen en dus de reële incidentie van *H. influenzae* in België te schatten. Niettemin bieden de resultaten van de verschillende gegevensbronnen de gelegenheid om trends op te volgen.

De **peillaboratoria** geven de gediagnosticeerde gevallen van invasieve infecties met *H. influenzae* sinds 1991 door. In 2022 rapporteerden 21 peillaboratoria - waarvan 18 Vlaamse, 2 Brusselse en 1 Waals peillaboratorium - ten minste één positief geval van *H. influenzae* afkomstig van een normaal steriele site. Aangezien de representativiteit tussen de gewesten verschilt, is het niet opportuun om de gegevens van de gewesten met betrekking tot *H. influenzae* te vergelijken.

De registratie van de gegevens door het **NRC** begon meer dan 15 jaar na de registratie door de peillaboratoria en heeft zich mettertijd uitgebreid, voornamelijk door een betere bekendheid onder de perifere laboratoria. Het NRC ontvangt stalen van de drie gewesten met een goede representativiteit op provinciaal niveau aangezien er in 2022 ten minste 5 stammen per provincie naar het NRC zijn gestuurd.

De gevallen geregistreerd via de **meldingsplicht** zijn niet exhaustief. Als we de gevallen van Hib gemeld in de drie gewesten vergelijken met de gevallen gediagnosticeerd door het NRC, dan blijken er slechts 2 gevallen gemeenschappelijk (Figuur 1). Elf gevallen getypeerd door het NRC zijn niet door de perifere laboratoria gemeld.

Figuur 1: Aantal gevallen van Hib in Vlaanderen en Wallonië volgens de gegevensbron

(Bron: Departement Zorg, AViQ en NRC voor *Haemophilus influenzae*, LHUB-ULB)



Resultaten van de surveillance 2022

Meldingsplicht

In 2022 ontving Vlaanderen 2 meldingen van Hib, terwijl Wallonië en het Brussels Hoofdstedelijk Gewest slechts één melding ontving (Tabel 1).

Tabel 1: Aantal bevestigde gevallen van invasieve infecties met *H. influenzae* gemeld aan de diensten belast met de meldingsplicht, 2018-2022, België

(Bron: Meldingsplicht: GGC, Departement Zorg, AViQ)

Region	2018	2019	2020	2021	2022
Flanders	4	5	0	0	2
Wallonia	1	13	4	3	1
Brussels	0*	2*	0*	3	1
Total	5	20	6	3	4

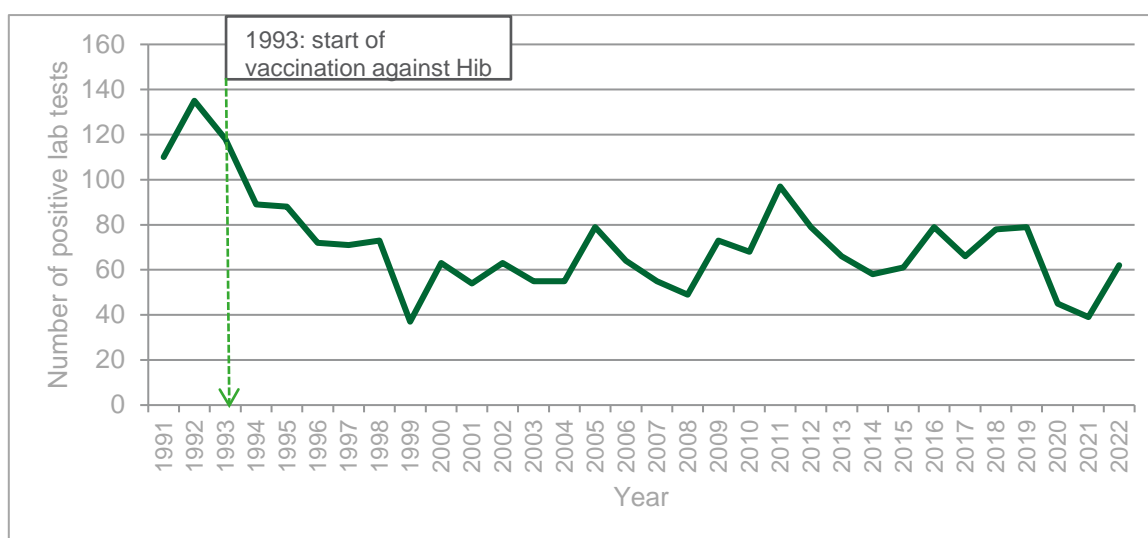
*Vóór September 2020 omvatte de verplichte melding in het Brussels Hoofdstedelijk Gewest *Haemophilus influenzae* meningitis (alle serotypes en niet-typeerbare).

Peillaboratorienetwerk

De gegevens van de peillaboratoria hebben een significante daling van het aantal invasieve infecties met *H. influenzae* aangetoond vanaf 1993, het jaar waarin de vaccinatie tegen Hib werd aanbevolen (Figuur 2), tot 1999 (n=37). Sinds 2000 merken we schommelingen op met pieken in 2005 (n=79), 2011 (n=97), 2012 (n=79) en 2016 (n=79). In 2022 telden de peillaboratoria 62 gevallen, wat lijkt te wijzen op een terugkeer naar de trends waargenomen vóór de COVID-19-pandemie, toen de maatregelen om de verspreiding van het virus tegen te gaan het aantal gevallen van *H. influenzae* hadden doen kelderen.

Figuur 2: Aantal gevallen van invasieve infecties met *H. influenzae*, 1991-2022, België

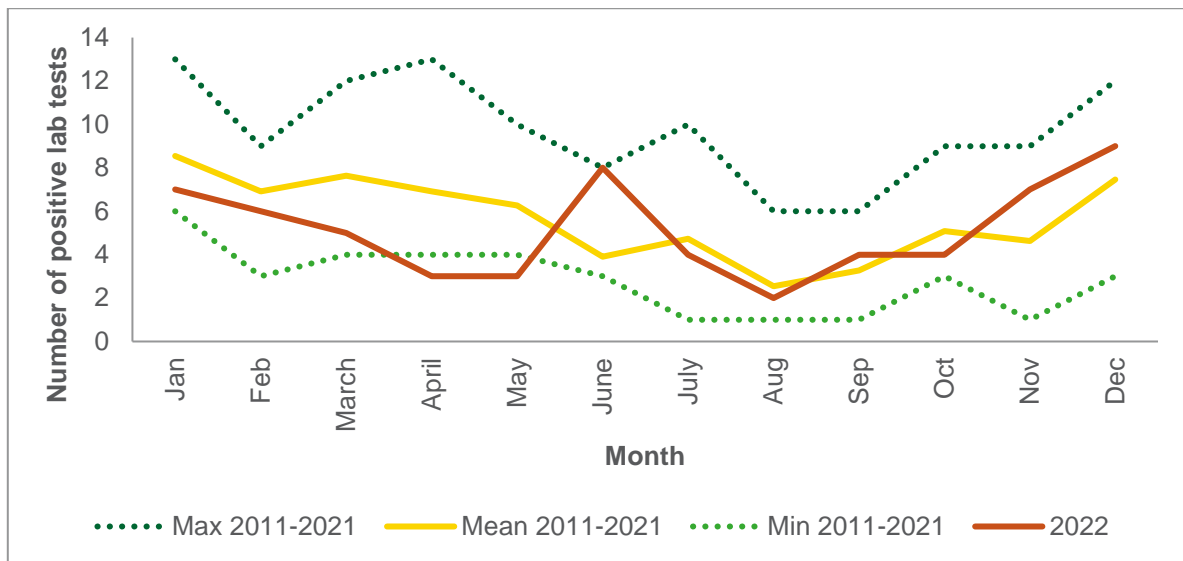
(Bron: Peillaboratoria, Sciensano)



In 2022 werd 58,7% van de invasieve infecties met *H. influenzae* gediagnosticeerd bij 65-plussers. In 1992 behoorde 77,8 % (105/135) van de gevallen tot de leeftijdsgroep jonger dan vijf jaar terwijl deze leeftijdsgroep slechts 11,5% (11/63) van de gevallen vertegenwoordigde in 2022. In België worden doorgaans meer invasieve infecties met *H. influenzae* geregistreerd tijdens de wintermaanden dan tijdens de zomermaanden (Figuur 3).

Figuur 3: Minimum, gemiddeld en maximum aantal invasieve infecties met *Haemophilus influenzae* per maand, 2011-2021 en 2022, België

(Bron: Peillaboratoria, Sciensano)



Nationaal referentiecentrum (NRC)

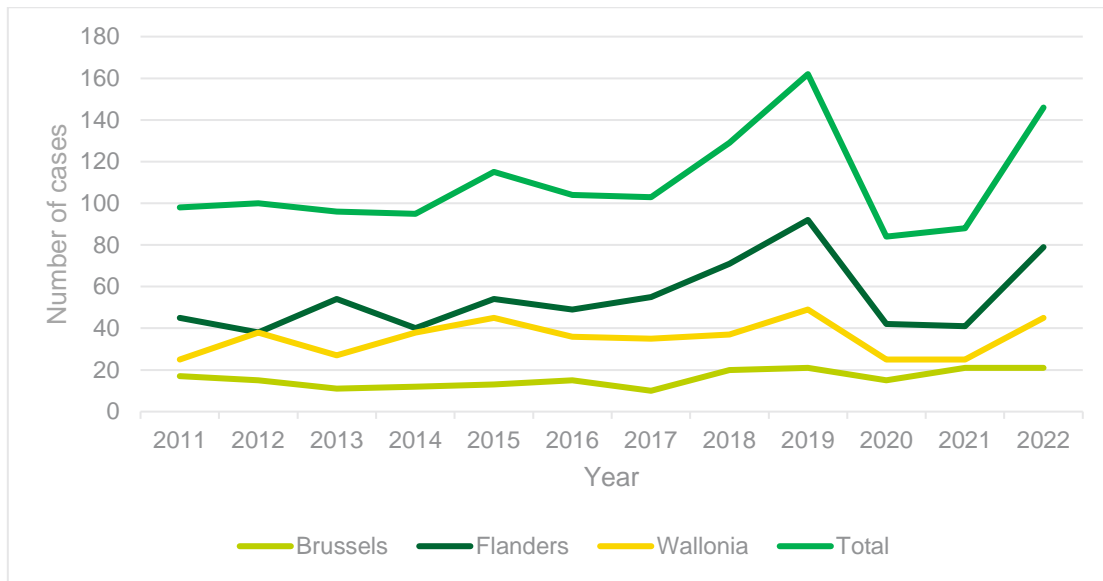
a. Aantal gevallen en meldingspercentage

In 2022 bevestigde het NRC 146 gevallen, wat overeenstemt met 1,3 gevallen/100 000 inwoners (Figuren 4 en 5). Deze cijfers wijzen op een terugkeer naar de trends waargenomen vóór de COVID-19-pandemie. De voorgaande 10 jaar is het hoogste aantal gevallen waargenomen in 2019 met 162 gevallen, wat overeenstemt met 1,4 gevallen/100 000 inwoners.

Het aantal gevallen per 100 000 inwoners in Vlaanderen en Wallonië blijft sinds 2018 heel vergelijkbaar met het aantal gevallen per 100 000 inwoners in heel België. In 2022 werden 1,2 gevallen/100 000 inwoners in Vlaanderen (79 gevallen) vastgesteld en 1,2 gevallen/100 000 inwoners in Wallonië (45 gevallen). In Brussel echter ligt het aantal gevallen per 100 000 inwoners sinds 2018 hoger en bedroeg het 1,7/100 000 inwoners in 2022 (21 gevallen).

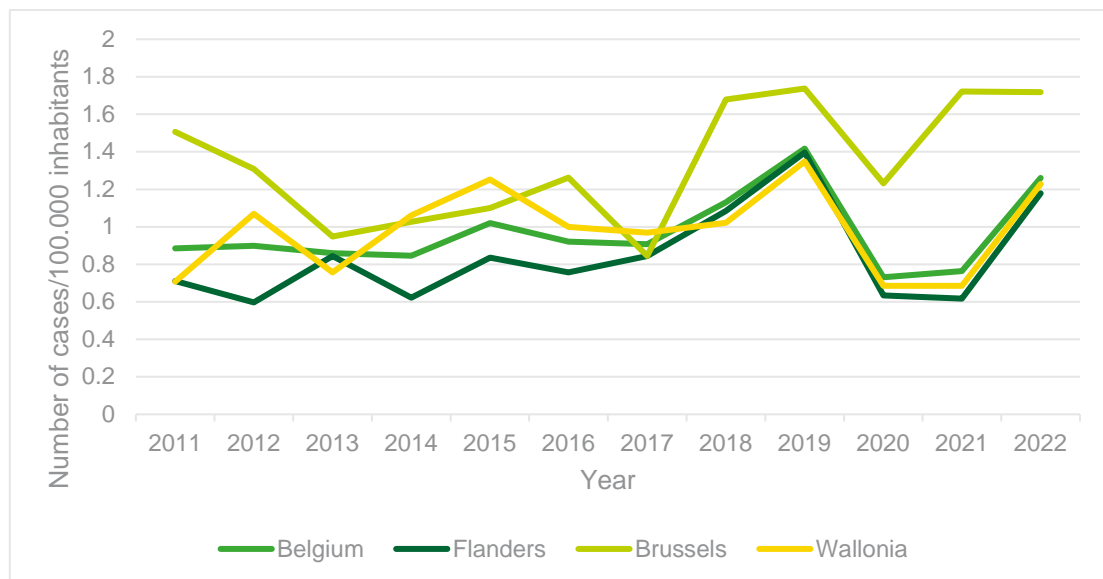
Figuur 4. Aantal invasieve infecties met *Haemophilus influenzae*, 2011-2022, per gewest en voor België

(Bron: NRC voor *Haemophilus influenzae*, LHUB-ULB)



Figuur 5. Meldingspercentage van invasieve infecties met *Haemophilus influenzae*, 2011-2022, per gewest en voor België

(Bron: NRC voor *Haemophilus influenzae*, LHUB-ULB)



b. Leeftijdsgroepen en geslacht

H. influenzae treft hoofdzakelijk personen jonger dan 5 jaar, in het bijzonder de leeftijdsgroep jonger dan 1 jaar, evenals 65-plussers. In 2022 zijn er onder de personen jonger dan 1 jaar 20,3 gevallen/100 000 inwoners waargenomen; 3,5 gevallen/100 000 inwoners bij personen van 1-4 jaar en 3,0 gevallen/100 000 inwoners bij 65-plussers (Figuur 6). Er is geen enkel

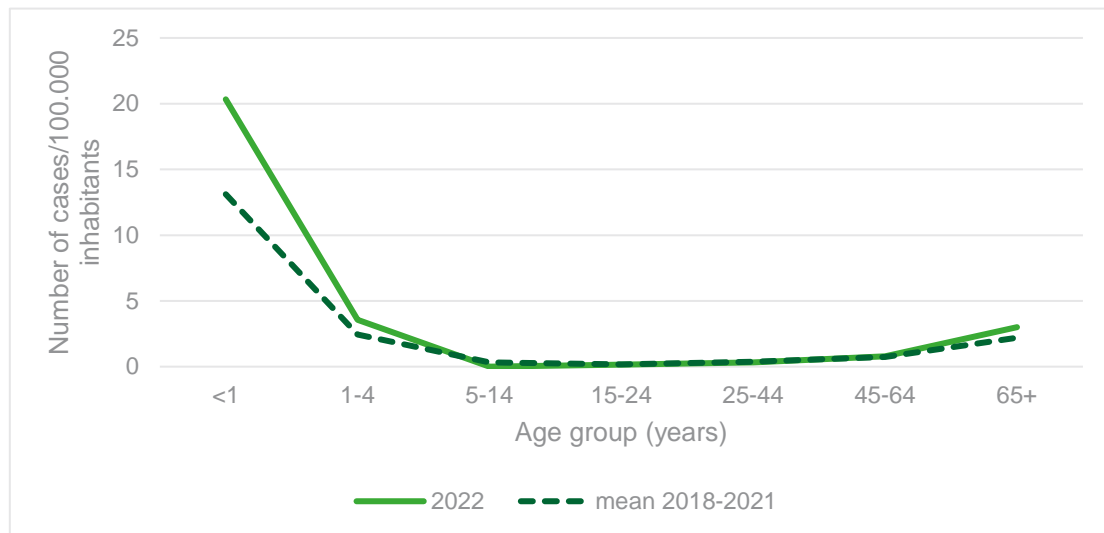
geval waargenomen onder personen van 5 tot 14 jaar en het NRC heeft slechts 2 gevallen vastgesteld onder personen van 15 tot 24 jaar.

Deze trends zijn vergelijkbaar met de waarnemingen in de voorgaande jaren.

Infecties met *H. influenzae* waren een beetje frequenter bij mannen, de M/V-geslachtsverhouding bedroeg 1,1 in 2022 (1,1 in 2020 en 1,3 in 2021).

Figuur 6: Aantal invasieve infecties met *Haemophilus influenzae* per 100 000 inwoners volgens leeftijdsgroep, 2022 en gemiddelde van 2018-2021, België

(Bron: Nationaal referentiecentrum, LHUB-ULB)



c. Serotypering

De stammen van *H. influenzae* zijn hetzij gekapseld (6 serotypes, a-f) hetzij niet-gekapseld (niet-typeerbaar genoemd, NTHi).

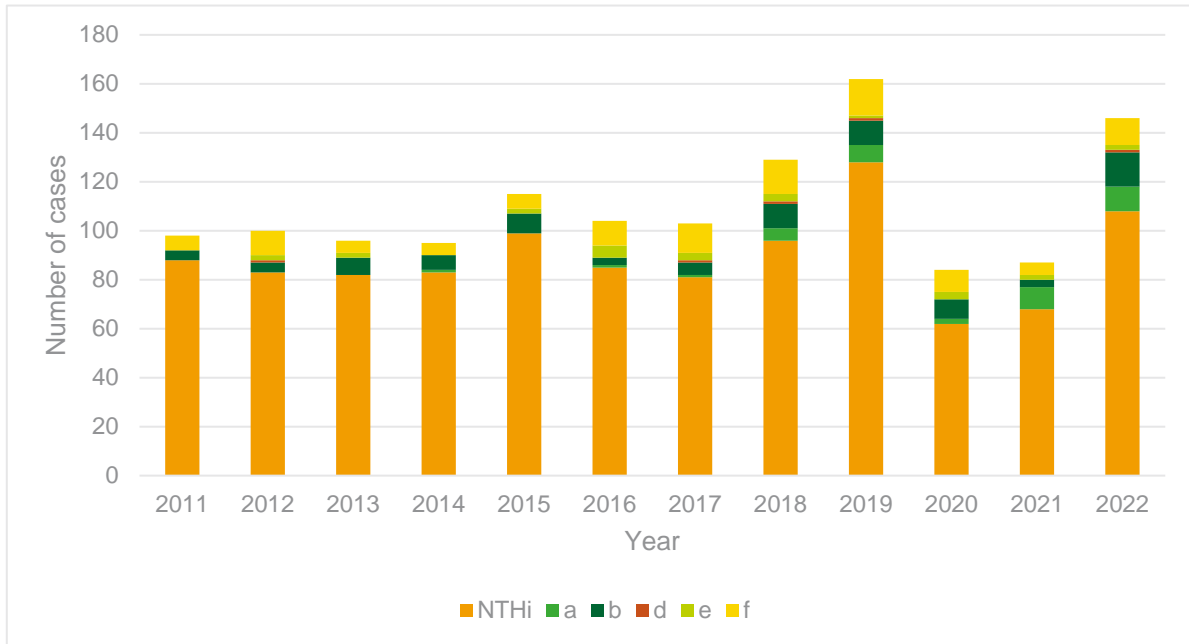
Op nationaal niveau:

De meeste invasieve stammen die in 2022 naar het NRC werden gestuurd waren niet-typeerbaar en vertegenwoordigden 74,0% (108/146 gevallen) van de gevallen (Figuur 7).

Als alleen rekening wordt gehouden met de gekapselde stammen (Figuur 8), dan blijkt **serotype b** (Hib) in 2022 het frequentst (9,6%, 14/146 gevallen) gevolgd door **serotype a** (6,8%, 10/146 gevallen). In 2021 circuleerde **serotype a** proportioneel het meest (10,3% van de gevallen, 9/87 gevallen) gevolgd door **serotype f** (5,7%, 5/87 gevallen). Sinds 2018 is een stijgende trend van **serotype a** waargenomen. **Serotype f**, overheersend tussen 2016 en 2019, werd tussen 2020 en 2022 minder waargenomen.

Figuur 7: Aantal gevallen van invasieve infecties met *H. influenzae* volgens serotype en per jaar, 2011-2022, België

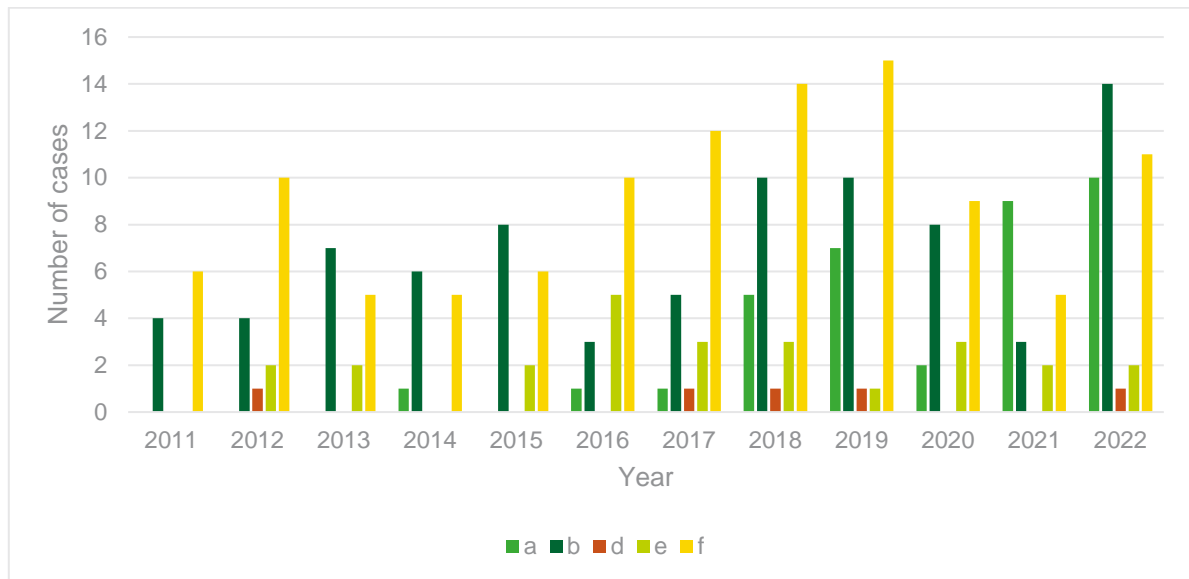
(Bron: Nationaal referentiecentrum, LHUB-ULB)



NTHi = niet-typeerbare *H. influenzae*

Figuur 8: Aantal gevallen van invasieve infecties met gekapselde *H. influenzae* volgens serotype en per jaar, 2011-2022, België

(Bron: Nationaal referentiecentrum, LHUB-ULB)



Op gewestelijk niveau:

In het **Brussels Hoofdstedelijk Gewest** lag de proportie niet-typeerbare stammen hoger dan in de andere gewesten met 90,5% van de gevallen (19/21 gevallen) in 2022. Er is geen enkel serotype a of f waargenomen.

In **Vlaanderen** vertegenwoordigden de niet-typeerbare stammen 70,9% van de gevallen (56/79 gevallen). De serotypes a en b vertegenwoordigden elk 10,1% van de gevallen (8/79 gevallen).

In **Wallonië** vertegenwoordigden de niet-typeerbare stammen 73,3% van de gevallen (33/45 gevallen) gevolgd door de serotypes b en f met identieke proporties (5 stammen, 11,1% van de gevallen). Terwijl serotype a in 2021 nog 20,0% van de gevallen vertegenwoordigde (5/25 gevallen), is er in 2022 slechts één geval waargenomen.

Bijlage 2 biedt meer details.

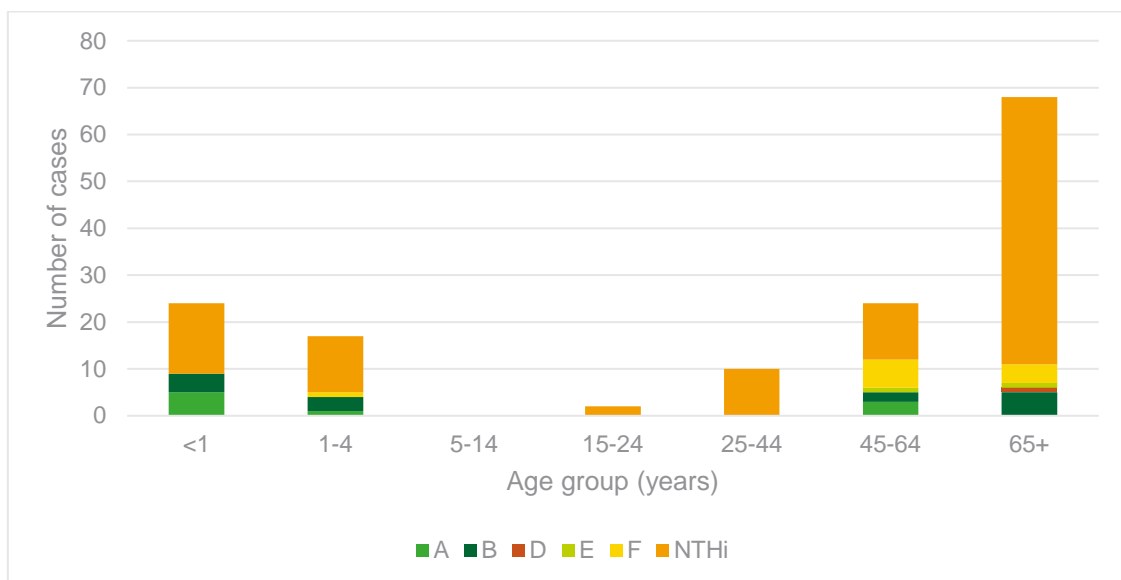
Verdeling van de serotypes per leeftijdsgroep

De niet-typeerbare stammen en serotype b circuleren in alle leeftijdsgroepen getroffen door *H. influenzae* (Figuur 9). Serotype a werd een beetje meer aangetroffen onder personen jonger dan 1 jaar (20,8%, 5/24 gevallen) en serotype f onder personen van 45-64 jaar en 65-plussers (respectievelijk 25,0%, 6/24 gevallen en 5,9%, 4/68 gevallen).

Bijlage 3 biedt meer informatie over de verdeling van de serotypes per leeftijdsgroep en per gewest.

Figuur 9: Verdeling van de serotypes van *H. influenzae* per leeftijdsgroep, 2022, België

(Bron: Nationaal referentiecentrum, LHUB-ULB)



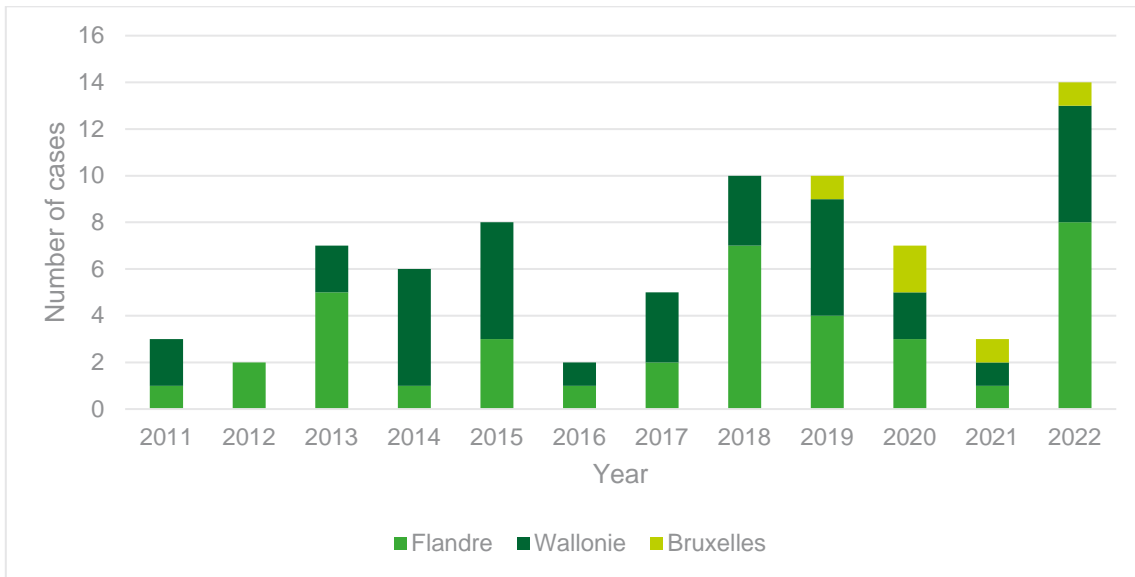
NTHi = niet-typeerbare *H. influenzae*

d. *Haemophilus influenzae* type b

In 2022 zijn 14 gevallen van Hib waargenomen door het NRC, wat overeenstemt met 0,1 geval/100 000 inwoners. Sinds 2011 gaat het om het grootste aantal invasieve Hib-infecties gediagnosticeerd door het NRC. Acht gevallen hadden betrekking op Vlaanderen, vijf gevallen op Wallonië en één geval op het Brussels Hoofdstedelijk Gewest (Figuur 10).

Figuur 10: Aantal gevallen van invasieve Hib- infecties per gewest, 2011-2022, België

(Bron: Nationaal referentiecentrum, LHUB-ULB)



De leeftijdsgroep en de vaccinatiestatus van de Hib-gevallen zijn in Tabel 2 opgenomen. Informatie over de vaccinatiestatus en het aantal dosissen van het vaccin van de patiënten blijft moeilijk te verkrijgen bij de verzending van de stammen naar het NRC.

Tabel 2: Aantal gevallen per leeftijdsgroep en vaccinatiestatus van invasieve infecties met *H. influenzae* type b, 2022, België

(Bron: Nationaal referentiecentrum, LHUB-ULB)

Age group	Number of cases	Vaccine status and number of doses
<1	4	2 cases received 3 doses; 2 cases had unknown vaccinal status.
1-4	3	1 case vaccinated with unknown number of doses; 2 cases had unknown vaccinal status.
5-14	0	Not applicable
15-24	0	
25-44	0	
45-64	2	Probably not vaccinated (vaccination began at 1993).
65+	5	

In 2022 waren de klinische beelden van de gevallen uiteenlopend: zes sepsis, drie meningitis/meningo-sepsis, drie pneumonieën/pneumo-sepsis en één cellulitis. Minder frequent is een geval van epiglottitis, gediagnosticeerd bij een persoon ouder dan 64 jaar. Epiglottitis werd voor het laatst in 2013 waargenomen, in dezelfde leeftijdsgroep. In 2022 is er geen enkel sterfgeval in verband met Hib aan het NRC gemeld.

e. Klinisch beeld en sterfgevallen voor alle invasieve infecties met *H. influenzae*

Het klinisch beeld van invasieve infecties met *H. influenzae* is niet afhankelijk van het serotype of de aanwezigheid al dan niet van een capsule.

Sepsis is het meest aangetroffen klinisch beeld, gevolgd door pneumonie/pneumonie-sepsis¹ en meningitis/meningo-sepsis (Tabel 3). Minder voorkomend zijn de vijf gevallen van cellulitis gediagnosticeerd in 2022. Deze gevallen waren niet specifiek voor een leeftijdsgroep (Figuur 11), voor vier gevallen werden niet-typeerbare *H. Influenzae* waargenomen en voor één geval *H. Influenzae* type b.

Tabel 3: Klinisch beeld van invasieve infecties met *H. influenzae*, 2022, België

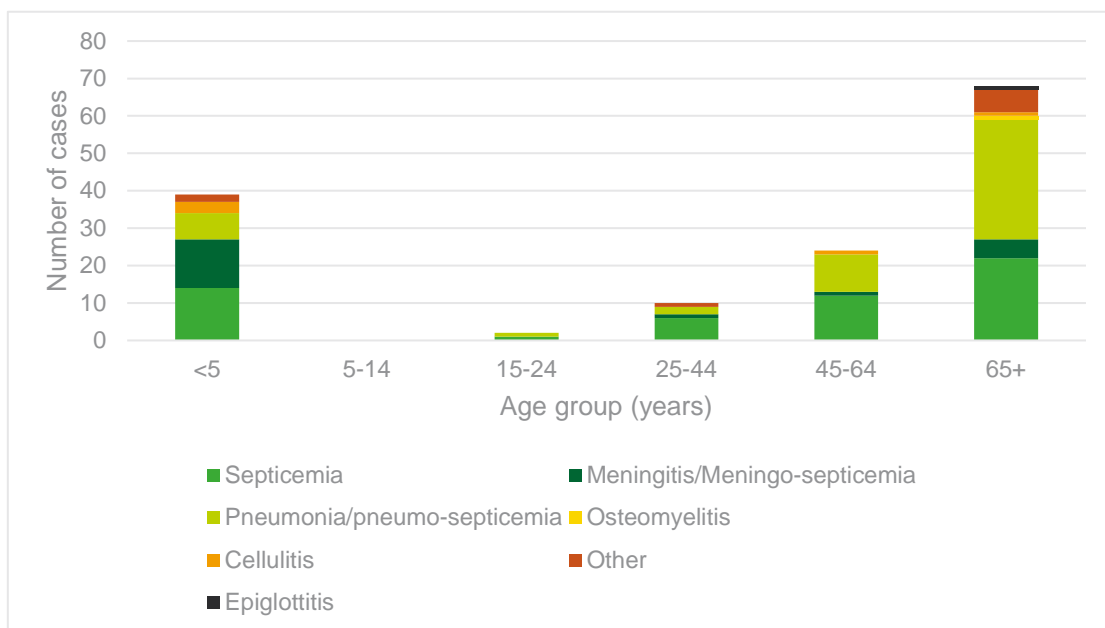
(Bron: Nationaal referentiecentrum, LHUB-ULB)

Total (%)	Sepsis (%)	Pneumonia/ pneumonia- septicemia (%)	Meningitis/ meningo- septicemia (%)	Cellulitis (%)	Other (%)
146 (100)	56 (38,3)	52 (35,6)	20 (13,7)	5 (3,4)	13 (8,9)

Sommige klinische beelden zijn frequenter in bepaalde leeftijdsgroepen (Figuur 11). Zo is sepsis sterk vertegenwoordigd in alle leeftijdsgroepen [34,1% van de gevallen (14/41 gevallen) bij personen < 5 jaar; 50,0% (12/24 gevallen) bij personen tussen 45 en 64 jaar en 32,3% (22/68 gevallen) bij 65-plussers], meningitis/meningo-sepsis is frequenter bij personen jonger dan 5 jaar (31,7%, 13/41 gevallen) en pneumonie/pneumo-sepsis blijkt frequenter bij personen tussen 45 en 64 jaar (19,2%, 10/52 gevallen) en bij 65-plussers (61,5%, 32/52 gevallen).

Figuur 11: Klinisch beeld van invasieve infecties met *H. influenzae*, per leeftijdsgroep, 2022, België

(Bron: Nationaal referentiecentrum, LHUB-ULB)



¹ Uitsluitend gevallen waarvan het staal afkomstig is van een normaal steriele site zoals bloed, pleuraal vocht enz.

Het aantal ziekenhuisopnames voor *H. influenzae*-gerelateerde sepsis, meningitis en pneumonie wordt gepresenteerd in tabel 4. Er worden meer ziekenhuisopnames voor sepsis of meningitis geregistreerd in 2019, wat consistent is met het grotere aantal invasieve gevallen dat dat jaar door de CNR werd waargenomen.

Tabel 4: Aantal ziekenhuisopnames met *H. influenzae* tussen 2011 en 2020

(Bron: Minimale Ziekenhuis Gegevens, FOD Volksgezondheid)

	Sepsis	Meningitis	Pneumonia*
2011	33	7-10	543
2012	31	10-13	589
2013	41	8-11	601
2014	45	<5	517
2016	<5	<5	34
2017	62	14	742
2018	71	11-14	726
2019	92	22	734
2020	34	7-10	378
2021	32	15	268

In 2022 is de evolutie van de gevallen aan het NRC meegedeeld voor 79/146 gevallen (54,1% van de gevallen). Er zijn vier sterfgevallen gemeld: één sterfgeval werd geassocieerd met serogroep f (binnen de leeftijdsgroep van 45-64 jaar), de overige drie met niet-typeerbare stammen (één binnen de leeftijdsgroep van 25-44 jaar, één binnen de leeftijdsgroep van 45-64 jaar en één binnen de leeftijdsgroep van de 65-plussers).

f. Antibioticagevoeligheid

Resistentie tegen beta-lactam antibiotica

Beta-lactam antibiotica zijn de eerste keuze voor de behandeling van *H. influenzae*-infecties. Resistentie tegen deze verbindingen is gebaseerd op twee soorten mechanismen: ten eerste, de productie van een penicillinase- β -lactamase die van invloed is op ampicilline en amoxicilline en wordt geremd door clavulaanzuur; ten tweede, modificatie van penicillinebindende eiwitten (pbp3) die van invloed zijn op ampicilline, maar die ook van invloed kunnen zijn op de combinatie amoxicilline-clavulaanzuur en/of cefalosporines van de tweede en derde generatie, of zelfs meropenem.

In 2022 was het aandeel invasieve stammen dat resistent was tegen ampicilline en amoxicilline/clavulaanzuur lager dan in de voorgaande 3 jaar (figuur 12). Bijna 15% van de invasieve stammen vertoonde resistentie tegen ampicilline, en 80% van deze stammen waren beta-lactamaseproducenten. Slechts 3,5% van de invasieve stammen vertoonde resistentie tegen de combinatie van amoxicilline en clavulaanzuur.

Veranderingen in pbp3 kunnen leiden tot verschillende niveaus van vermindering in de gevoeligheid van stammen voor beta-lactam antibiotica, wat resulteert in stammen met een gevoelig fenotype maar met minimale inhiberende? concentraties (MIC's) op de grens van de

door EUCAST voorgestelde cut-off. Er is weinig literatuur over de klinische impact van deze mutaties. Het nationale referentiecentrum voert ftsl-gen sequencing uit voor alle stammen die een verminderde gevoeligheid vertonen voor beta-lactam antibiotica.

In 2022 werden 31 invasieve stammen gesequenced en werden mutaties in het ftsl-gen die geassocieerd worden met laag-niveau resistentie gedocumenteerd in bijna 85% van de geanalyseerde stammen, d.w.z. 18% van de invasieve stammen. Dit aandeel gemuteerde stammen is vergelijkbaar met het aandeel gemuteerde stammen dat werd aangetroffen in de stammen bij dragerschap en bij infectie die tijdens de nationale surveillance van 2022 werden verzameld (19,6%). Eén invasieve stam was resistent tegen cefotaxime en meropenem. Tijdens de nationale surveillance werden 4 stammen resistent bevonden tegen cefotaxime en één tegen meropenem, en werden mutaties in het ftsl-gen geïdentificeerd die geassocieerd waren met hoog-niveau resistentie. Deze resultaten wijzen op de opkomst van steeds meer resistente stammen van *H. influenzae* in België, waaronder stammen die verantwoordelijk zijn voor invasieve infecties.

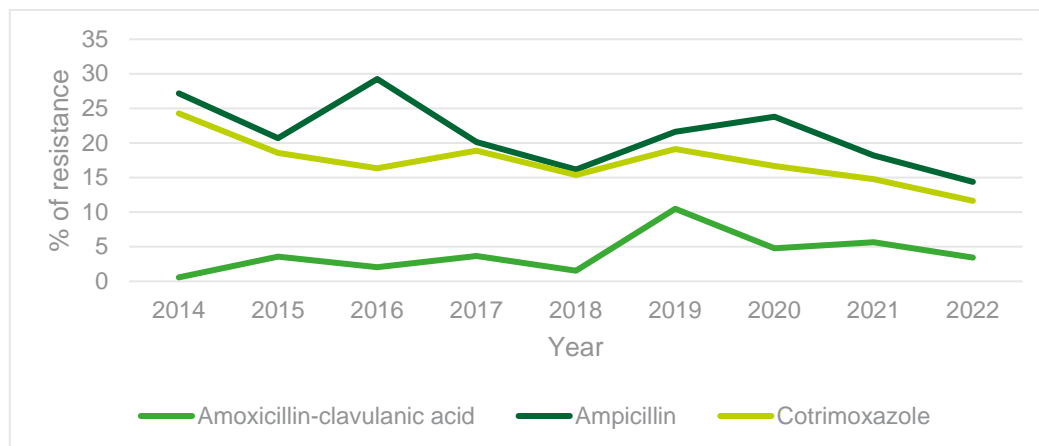
Andere antibiotica

In 2022 was het aandeel invasieve stammen dat resistent was tegen cotrimoxazol lager dan in de voorgaande 3 jaar (figuur 12).

Eén stam was ook resistent tegen ciprofloxacin en geen enkele stam was resistent tegen tetracycline.

Figuur 12: Resistentie van de invasieve *H. influenzae*-stammen tegen ampicilline, amoxicilline-clavulaanzuur en cotrimoxazol, 2014-2022, België

(Bron: Nationaal referentiecentrum, LHUB-ULB)



Belang voor de volksgezondheid

Vóór de invoering van de vaccinatie was *H. influenzae* type b (Hib) het belangrijkste agens verantwoordelijk voor bacteriële meningitis bij kinderen jonger dan 5 jaar (vooral kinderen jonger dan 18 maanden lopen een hoog risico). De kiem was ook verantwoordelijk voor andere ernstige infecties bij kinderen (vooral epiglottitis, cellulitis, pneumonie geassocieerd met bacteriëmie en artritis) (4).

In België is vaccinatie tegen Hib sinds 1993 aanbevolen door de Hoge Gezondheidsraad. Sinds 2002 wordt de vaccinatie gratis aangeboden in het kader van het vaccinatieprogramma voor kinderen door de gemeenschappen (vier dosissen: op 2, 3, 4 en 15 maanden). Sinds de veralgemeende vaccinatie daalt het aantal gevallen van invasieve infecties met *Haemophilus influenzae* type b (Hib) drastisch in België net zoals in de rest van Europa (5,7). Sinds enkele jaren komen gevallen slechts sporadisch voor (1 tot 10 gevallen per jaar, voor alle leeftijden) terwijl het geschatte aantal invasieve infecties met Hib bij kinderen jonger dan 5 jaar 250-300 gevallen per jaar bedroeg in de pre-vaccinale periode (1990-1992) (8,9). In 2022 lag het aantal gevallen van Hib met 14 gevallen (voor alle leeftijden) een beetje hoger dan in de voorgaande jaren. Op Europese schaal sinds 2020 is er tevens een toename van serotype b waargenomen, vooral bij kinderen onder één jaar (6). Nederland rapporteerde in 2021 ook een stijging van Hib voor de jaren 2020 en 2021 (10).

De meerderheid van de stammen in omloop in België zijn niet-typeerbaar. Sommige van deze stammen zijn verantwoordelijk voor invasieve infecties geassocieerd met ernstige klinische beelden, in het bijzonder bij kinderen jonger dan 5 jaar en 65-plussers. De afgelopen jaren is in België een toename van serotype a waargenomen, zelfs al blijft het aantal gevallen gering. Dit is ook het geval in andere Europese landen, waaronder Engeland (11). Deze trend dient de volgende jaren te worden opgevolgd. Op Europese schaal zijn de niet-typeerbare stammen eveneens in de meerderheid en verantwoordelijk voor 59,9% van de gevallen van invasieve infecties met *H. influenzae* in 2021 (6). Het is noodzakelijk om deze evolutie van nabij op te volgen via de bestaande surveillancesystemen (NRC en peillaboratorienetwerk). Om deze reden is het belangrijk dat invasieve stammen van *H. influenzae* naar het NRC worden gestuurd.

In 2022 zijn twee gevallen waargenomen bij personen jonger dan 1 jaar die correct - met drie dosissen tegen Hib - waren gevaccineerd. De literatuur toont aan dat, ondanks de uitstekende immunogeniciteit van het geconjugeerde vaccin tegen *H. influenzae* type b (Hib), een klein aantal gevallen van Hib kan voorkomen bij gevaccineerde kinderen (12,13). Onderliggende factoren zoals immunodeficiëntie of andere medische problemen kunnen de ontwikkeling van een beschermende antilichamen-respons tijdens de vaccinatie belemmeren. Het is belangrijk dat deze gevallen ook in de toekomst nauwgezet worden onderzocht en geregistreerd. De gevoeligheid van *H. influenzae*-stammen evolueerde de afgelopen jaren en er duiken stammen met een lagere gevoeligheid voor bèta-lactaminen op in België. Het is daarom van essentieel belang om de surveillance verder te zetten en invasieve of resistente stammen door te verwijzen naar het nationale referentiecentrum.

Voor de melding van een **invasieve infectie met Hib**

Vlaanderen: [Klik hier](#)

Brussel: [Klik hier](#)

Wallonië: [Klik hier](#)

Meer informatie

- **Gevalsdefinities van invasieve infecties met *Haemophilus influenzae*:** [ECDC](#)
- **Surveillancenetwerken in België:**
[Nationaal referentiecentrum](#) voor *Haemophilus influenzae*, LHUB-ULB
[Peillaboratorienetwerk](#), Sciensano
Meldingsplicht: [Vlaanderen](#), [Wallonië](#), [Brussel](#)
- **Algemene informatie over invasieve infecties met *Haemophilus influenzae*:**
[Departement Zorg: richtlijn](#)
- **Informatie over vaccins en vaccinatie:** [Hoge Gezondheidsraad](#)
- **Europese epidemiologie van *Haemophilus influenzae*:** [ECDC](#)

Dit project wordt financieel ondersteund door:



Referenties

- 1) Walckiers D, Stroobant A, Yourassowsky E, Lion J, Cornelis R. A sentinel network of microbiological laboratories as a tool for surveillance of infectious diseases in Belgium. *Epidemiol Infect* 1991 April;106(2):297-303.
- 2) Muyldermans G, Ducoffre G, Leroy M, Dupont Y, Quolin S, participating sentinel laboratories. Surveillance of Infectious Diseases by the Sentinel Laboratory Network in Belgium: 30 Years of Continuous Improvement. *PLoS ONE* 2016;11(8):e0160429.
- 3) Berger N, Muyldermans G, Dupont Y, Quolin S. Assessing the sensitivity and representativeness of the Belgian Sentinel Network of Laboratories using test reimbursement data. *Arch Public Health*. 2016 Aug 8;74:29.
- 4) Plotkin S, Orenstein W, Offit P. *Vaccines*. Fifth Edition ed. Elsevier; 2008.
- 5) Ladhani S, Slack MP, Heath PT, von GA, Chandra M, Ramsay ME. Invasive *Haemophilus influenzae* Disease, Europe, 1996-2006. *Emerg Infect Dis* 2010 March;16(3):455-63.
- 6) European Centre for Disease Prevention and Control. Surveillance atlas on infectious diseases. Consulted on 09/13/2023. Available on : <https://atlas.ecdc.europa.eu/public/index.aspx>
- 7) Whittaker R, Economopoulou A, Dias J, Bancroft E, Ramliden M, Celentano L. Epidemiology of Invasive *Haemophilus influenzae* Disease, Europe, 2007–2014. *Emerg Infect Dis*. 2017;23(3):396-404. <https://dx.doi.org/10.3201/eid2303.161552>
- 8) Van Loock F, Rubbens C, Bauche P. Incidentie van invasieve infecties door *Haemophilus influenzae* in de Franse Gemeenschap in België. Enquête 1990-1992. Negende seminarie Diagnostiek en Surveillance van Infectieuze aandoeningen; Brussel: Instituut voor Hygiëne en Epidemiologie; 1993 p. 17-23.
- 9) Burgmeijer R, Hoppenbrouwers K, Bolscher N. *Handboek vaccinaties*. Infectieziekten en vaccinaties. Assen: Koninklijke Van Gorcum BV; 2007 p. 105.
- 10) Steens A, Stanoeva KR, Knol MJ, Mariman R, de Melker HE, van Sorge NM. Increase in invasive disease caused by *Haemophilus influenzae* b, the Netherlands, 2020 to 2021. *Eurosurveillance*. 2021;26(42):2100956. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8532506/>
- 11) Bertran M, D'Aeth JC, Hani E, Amin-Chowdhury Z, Fry NK, Ramsay ME, et al. Trends in invasive *Haemophilus influenzae* serotype a disease in England from 2008–09 to 2021–22: a prospective national surveillance study. *Lancet Infect Dis*. 2023 Jun. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1473309923001883>
- 12) Lee YC, Kelly DF, Yu LM, Slack MP, Booy R, Heath PT, Siegrist CA, Moxon RE, Pollard AJ. *Haemophilus influenzae* type b vaccine failure in children is associated with inadequate production of high-quality antibody. *Clin Infect Dis*. 2008 Jan 15;46(2):186-92. Available from URL: <https://dx.doi.org/10.1086/524668>
- 13) Almeida AF, Trindade E, B Vitor A, Tavares M. *Haemophilus influenzae* type b meningitis in a vaccinated and immunocompetent child. *J Infect Public Health*. 2017 May - Jun;10(3):339-342. doi: 10.1016/j.jiph.2016.06.001. Epub 2016 Jul 12.

Bijlage 1: Gegevens ziekenhuisopname

Het aantal opnames verband houdend met meningokokken is gebaseerd op de Minimale Ziekenhuisgegevens (MZG). Het gaat om een geanoniseerd registratiesysteem van administratieve, medische en verpleegkundige gegevens van alle opnames waaraan alle niet-psychiatrische ziekenhuizen van België moeten bijdragen. De ziekten worden sinds 2015 gecodeerd volgens [de 10e versie van de International Classification of Diseases \(ICD-10\)](#).

Er is rekening gehouden met de volgende ziekenhuisopnames: klassieke opname.

De gegevens hebben betrekking op het jaarlijks aantal opgenomen personen met een *Haemophilus influenzae* infectie als primaire diagnose². Er zijn geen secundaire diagnoses³ gebruikt.

De gebruikte ICD-9 en ICD-10 codes staan in tabel 4 :

Tabel 4: ICD-9 en ICD-10 codes gebruikt voor ziekenhuisopnames

(Bron: Ziekenhuisopnames: Minimale Ziekenhuis Gegevens)

	Code ICD-9	Code ICD-10
Meningitis due to <i>H. Influenzae</i>	320.0	G00.0
Sepsis due to <i>H. Influenzae</i>	038.41	A41.3
Pneumonia due to <i>H. influenzae</i>	482.2	J14

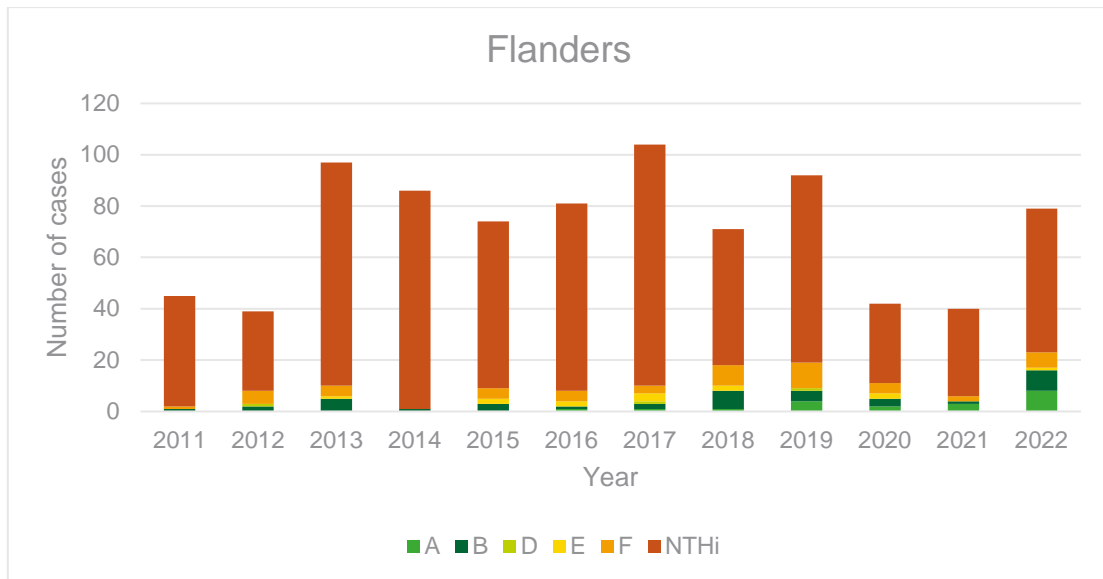
Opmerkingen:

- Er dient rekening te worden gehouden met een aantal beperkingen aangaande het gebruik van de MZG: de verzameling van de gegevens is aanvankelijk niet voor epidemiologische doeleinden bestemd en de diagnose alsook codificatie van de ziekte kunnen verschillen van ziekenhuis tot ziekenhuis (er bestaat geen standaarddefinitie van de ziekten volgens de classificatie ICD-10).
- In 2015 zijn de opnamegegevens niet beschikbaar vanwege de verandering van code ICD-9 naar ICD-10.
- De opnamegegevens zijn met 2 jaar vertraging beschikbaar.

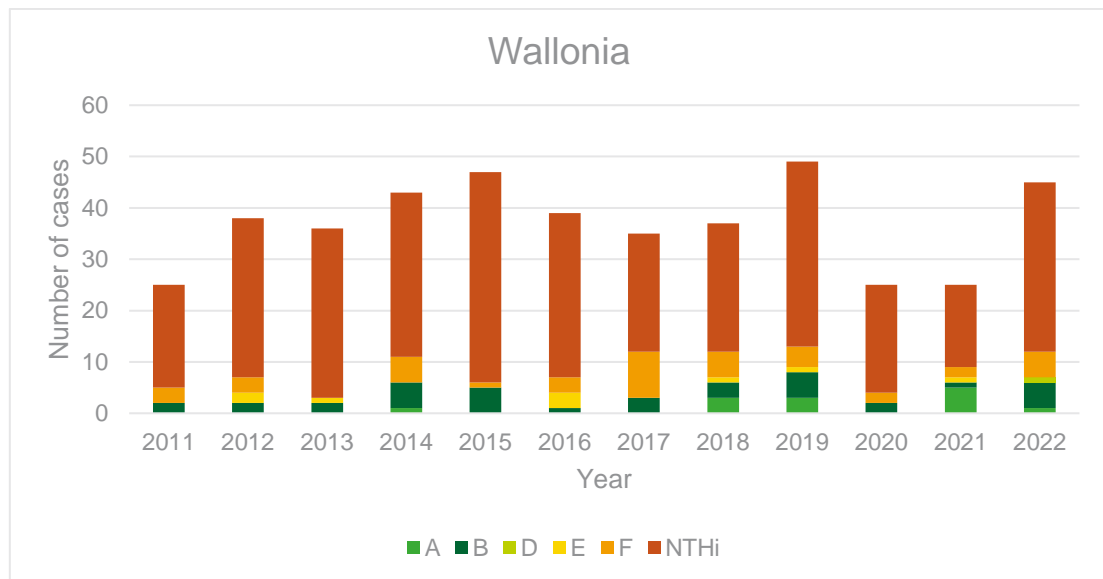
² Een primaire diagnose is een aandoening die na onderzoek wordt geacht de hoofdoorzaak te zijn van de opname van de patiënt in het ziekenhuis,

³ Een secundaire diagnose is "een aandoening die op het moment van de opname bestaat of die zich later ontwikkelt en de zorg beïnvloedt die de patiënt tijdens zijn opname toegediend krijgt".

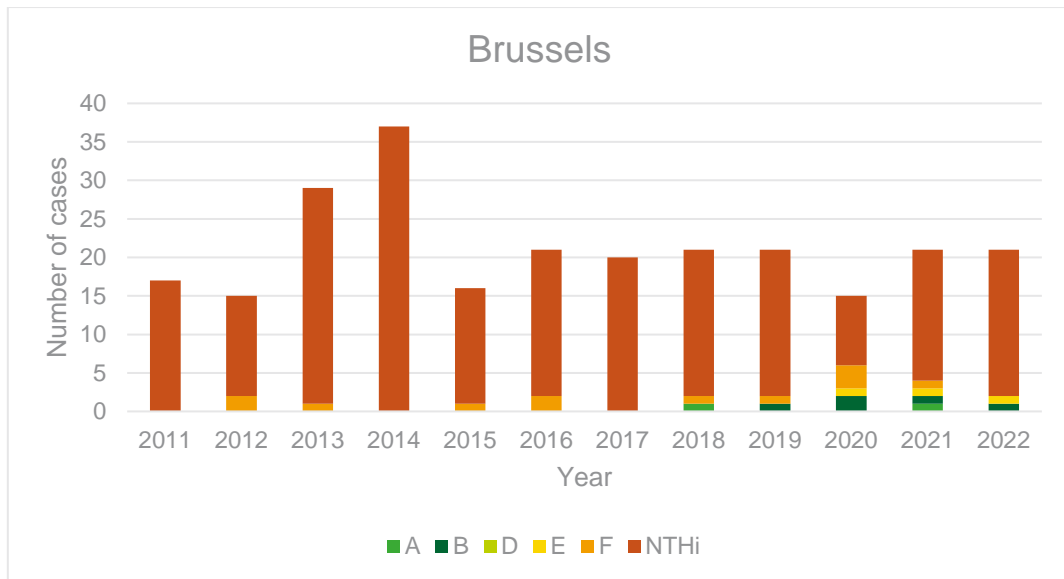
Bijlage 2: Jaarlijkse verspreiding van de serotypes per gewest, 2011-2022
 (Bron: Nationaal referentiecentrum, LHUB-ULB)



NTHi = niet-typeerbare *H. influenzae*

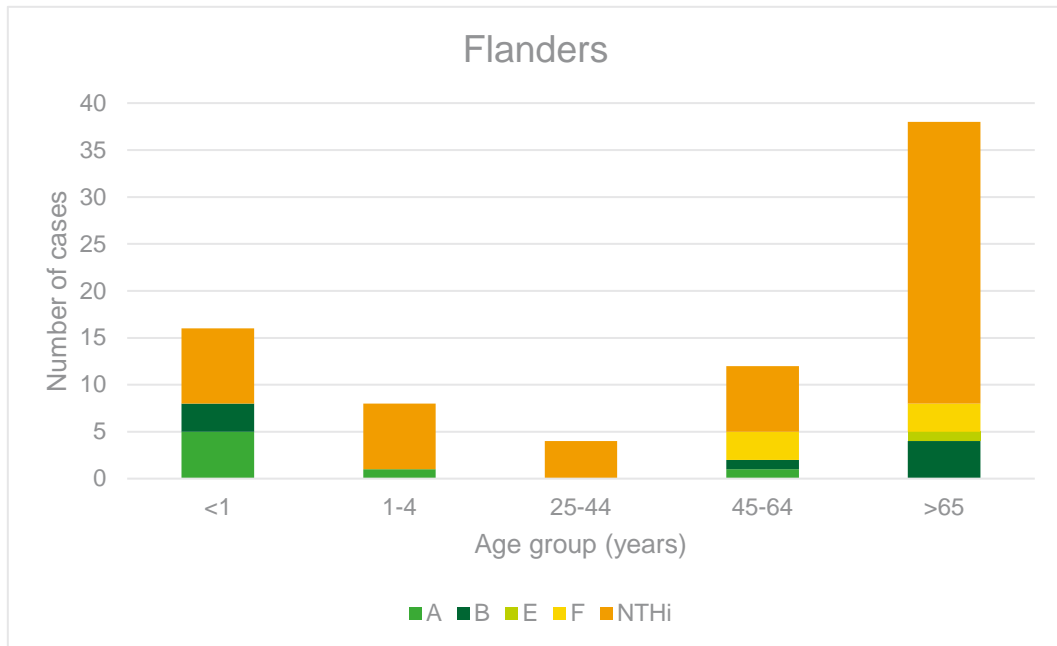


NTHi = niet-typeerbare *H. influenzae*

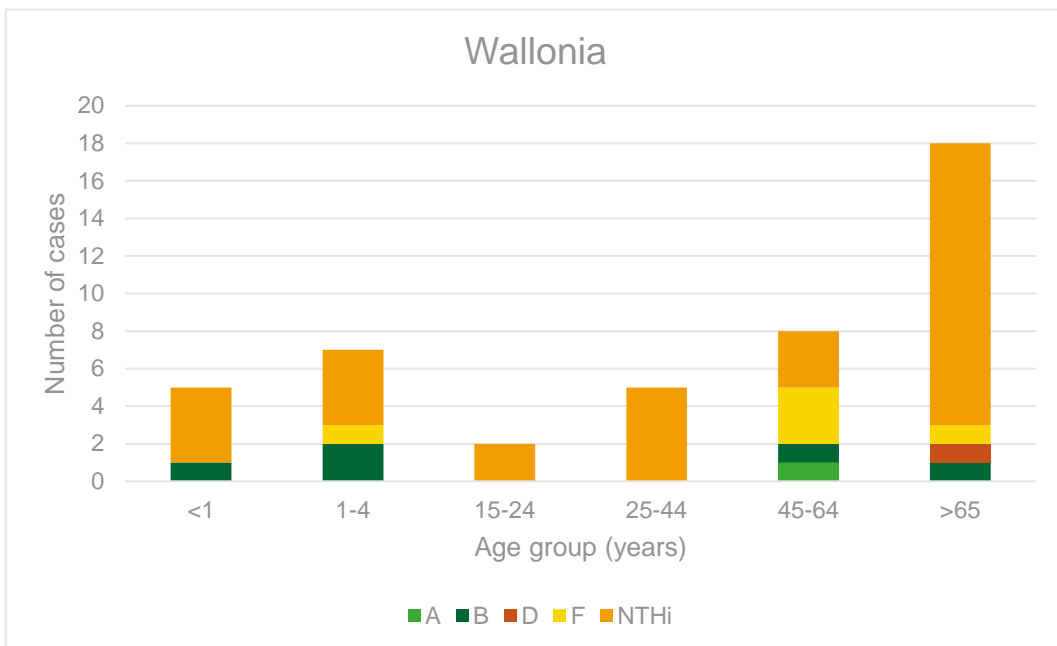


NTHi = niet-typeerbare H. influenzae

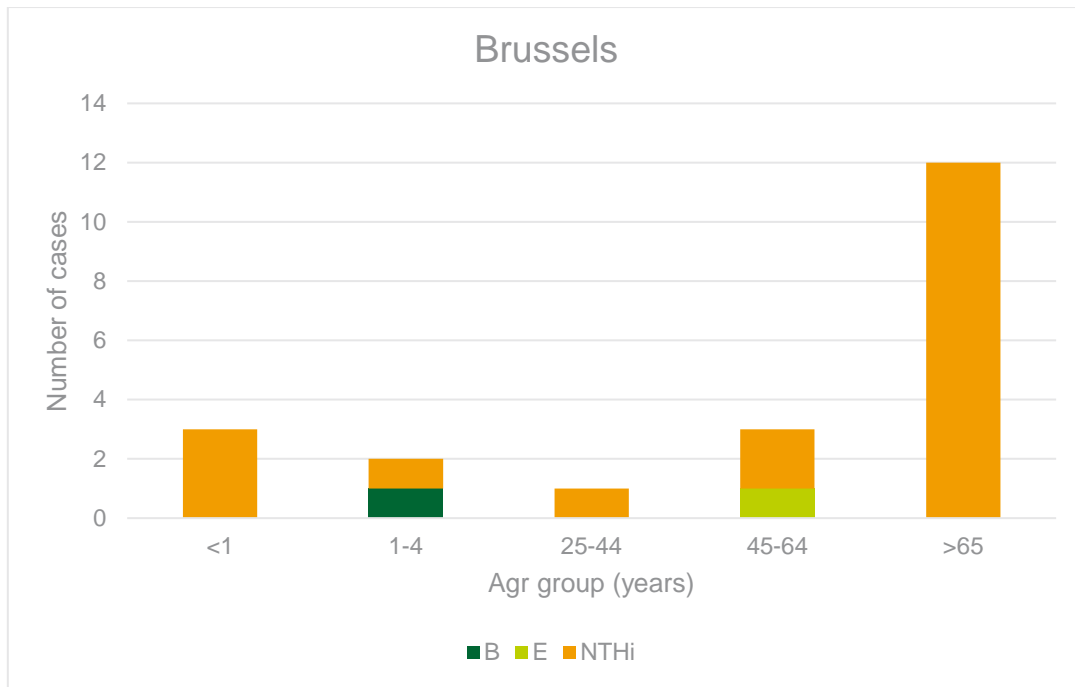
Bijlage 3: Verspreiding van de serotypes per gewest, volgens leeftijdsgroep, 2022 (Bron: Nationaal referentiecentrum, LHUB-ULB)



NTHi = niet-typeerbare *H. influenzae*



NTHi = niet-typeerbare *H. influenzae*



NTHi = niet-typeerbare H. influenzae