

Epidemiologische surveillance van invasieve infecties met *Haemophilus influenzae* - 2018

Auteurs: Tine Grammens¹, Delphine Martiny², Catherine Moens², Chloé Wyndham-Thomas¹
Revisie: Paloma Carrillo³, Romain Mahieu⁴, Sophie Quoilin¹, Carole Schirvel⁵, Mireille Thomas⁶, Geert Top⁷

¹Epidemiologie van infectieziekten, Sciensano ; ²Nationaal Referentiecentrum voor *H. influenzae*, CHU St-Pierre; ³Office de la Naissance et de l'enfance; ⁴Gemeenschappelijke Gemeenschapscommissie; ⁵Agence pour une vie de qualité; ⁶Deutschsprachige Gemeinschaft; ⁷Agentschap Zorg en Gezondheid.

Hoofdpunten

- Invasieve infecties met *Haemophilus influenzae* type b (Hib) kennen een duidelijke daling sinds de introductie van algemene vaccinatie tegen Hib in 1993.
- In 2018 hebben de Peillaboratoria 78 gevallen van invasieve infecties met *Haemophilus influenzae* geregistreerd (tegenover 66 gevallen in 2017, 79 gevallen in 2016 en 61 gevallen in 2015).
- Sinds 2012 werd door de Peillaboratoria meer dan de helft van de invasieve infecties met *Haemophilus influenzae* gerapporteerd bij personen ouder dan 65 jaar (51,3 % in 2018).
- In 2018 waren de meeste invasieve stammen met *Haemophilus influenzae* gerapporteerd door het Nationale Referentiecentrum niet-typeerbaar (74,4 %). In totaal werden 10 gevallen van invasieve infectie met *Haemophilus influenzae* type b gedetecteerd.

Gegevensbronnen

De surveillance van *Haemophilus influenzae* gebeurt op basis van de gegevens van drie bronnen.

- **Verplichte meldingen:**
Invasieve infecties met *H. influenzae* zijn verplicht te melden in de drie regio's. In [Vlaanderen](#) en [Wallonië](#) is er enkel meldingsplicht voor *H. influenzae* **type b** (Hib), terwijl er in het [Brussels Hoofdstedelijk Gewest](#) een meldingsplicht is voor **alle invasieve stammen** van *H. influenzae*.
- **Netwerk van Peillaboratoria:**
De deelnemende peillaboratoria rapporteren alle stalen afkomstig uit normaal steriele sites die positief zijn voor *H. influenzae* volgens de [gevalsdefinitie](#). De surveillance via de peillaboratoria van Sciensano gebeurt sinds 1991 (1-3).
- **Nationaal referentiecentrum (NRC):**
Het NRC voor infecties met *H. influenzae* is het 'LHUB-ULB site Porte de Hal' in het Universitair hospitaal Sint-Pieter (CHU St-Pierre) te Brussel en erkend als NRC sinds 2011. Het NRC identificeert en karakteriseert alle stalen van invasieve infecties met *H.*

influenzae (**alle serotypes**) en doet ook een resistentiebepaling tegen antibiotica. Het NRC rapporteert eveneens, indien vermeld op het aanvraagformulier, gegevens over vaccinatiestatus tegen Hib en klinische presentatie van de gevallen.

Gevalsdefinitie

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

Klinische criteria

Niet relevant voor monitoring

Laboratoriumcriteria

Elk geval dat minstens één van volgende criteria beantwoordt:

- Isolatie van *Haemophilus influenzae* uit een normaal steriele site
- Detectie van *Haemophilus influenzae* nucleinezuur uit een normaal steriele site

Epidemiologische criteria

Niet van toepassing

Classificatie van gevallen

- Mogelijk geval: niet van toepassing
- Waarschijnlijk geval: niet van toepassing
- Bevestigd geval: **elk geval dat voldoet aan de laboratoriumcriteria.**

Representativiteit van de gegevens

De gegevens in verband met *Haemophilus influenzae* zijn afkomstig van het netwerk van peillaboratoria, van het NRC voor *H. influenzae* en van de verplichte meldingen.

Een gedetailleerde beschrijving van de surveillancemethode die door de peillaboratoria en het NRC gebruikt worden, is [hier](#) beschikbaar. De surveillancesystemen voor *Haemophilus influenzae* zijn niet exhaustief en laten dus niet toe om het exacte aantal nieuwe diagnoses van *H. influenzae* in België vast te stellen. Niettemin laat de surveillance toe om trends in de tijd te detecteren.

De **peillaboratoria** geven sinds 1991 gediagnosticeerde *H. influenzae* gevallen door. Bij een evaluatie van het netwerk van peillaboratoria werd geschat dat het systeem ongeveer 60% van alle microbiologische laboratoria in ons land vertegenwoordigt (zowel laboratoria verbonden aan een ziekenhuis als andere). Er werd geschat dat het netwerk een dekking heeft van ongeveer 50% van het aantal uitgevoerde testen en diagnoses in België, maar dit percentage kan verschillen per pathogeen (2,3). Een specifieke evaluatie van de dekkingsgraad voor *H. influenzae* werd niet uitgevoerd. In 2018 rapporteerden 31 peillaboratoria positieve stalen van *H. influenzae*. Omdat de representativiteit over de regio's kan verschillen, is het niet aangewezen om voor *H. influenzae* regio's te vergelijken.

De registratie van **NRC** gegevens begon meer dan 15 jaar ná de registratie via het netwerk van peillaboratoria en heeft zich in de loop der jaren uitgebreid vnl. omwille van een betere bekendheid bij de perifere laboratoria met een verhoging van de representativiteit in de

verschillende regio's. In 2018 ontving het NRC positieve stalen van ongeveer 50 laboratoria, waarvan 55% van de gevallen uit Vlaanderen, 30% uit Wallonië en 15% uit Brussel. De gegevens voor *H. influenzae* type b worden per regio weergegeven.

Resultaten van de surveillance 2018

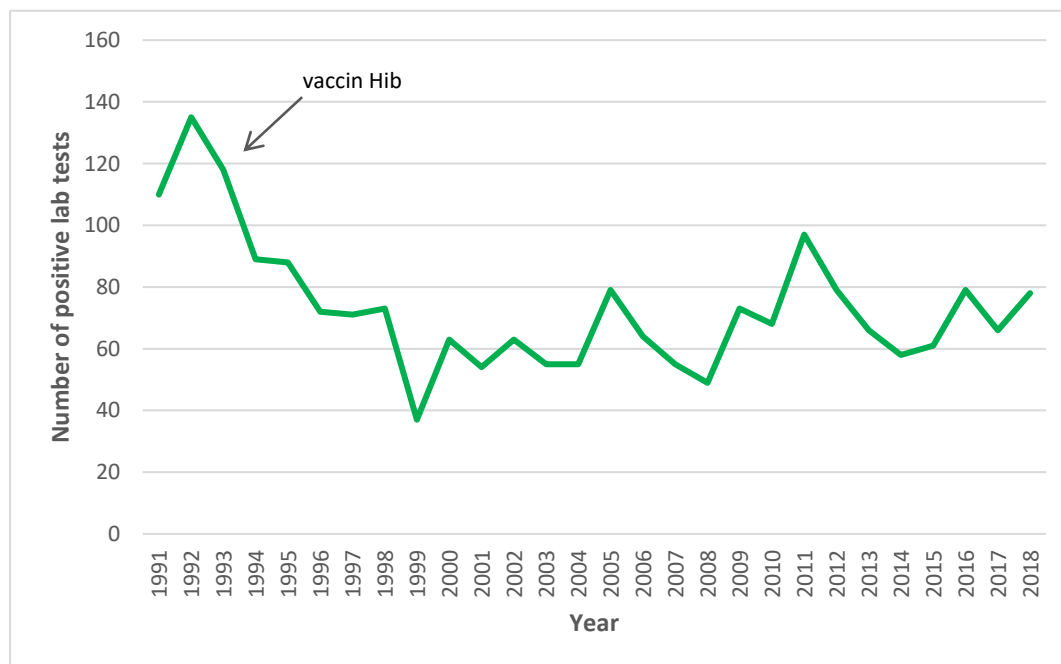
Verplichte meldingen

In 2018 werden via de verplichte meldingen 4 gevallen van invasieve *H. influenzae* infectie **type b** gerapporteerd in Vlaanderen, 1 geval in Wallonië en geen gevallen in Brussel. Ter vergelijking werden in Vlaanderen 2 gevallen gerapporteerd in 2017, 1 geval in 2016 en 8 in 2015 (4); in Wallonië werd 1 geval gerapporteerd in 2017, 1 in 2016 en 5 in 2015 (5). In Brussel werd geen enkel geval van Hib gerapporteerd tussen 2015 en 2018.

Netwerk van Peillaboratoria

De gegevens van de peillaboratoria hebben een significante daling van het aantal gevallen van invasieve infecties van *H. influenzae* aangetoond sinds 1993, het jaar waarin de aanbeveling van de vaccinatie tegen Hib werd ingevoerd (Figuur 1) tot in 1999 (n=37). Sinds 2000 merken we een fluctuerend patroon met uitschieters in 2005 (n=79), 2011 (n=97), 2012 (n=78) en 2016 (n=79). In 2017 werden 66 gevallen gemeld via de peillaboratoria, gevolgd door een stijging in 2018 tot 78 gevallen.

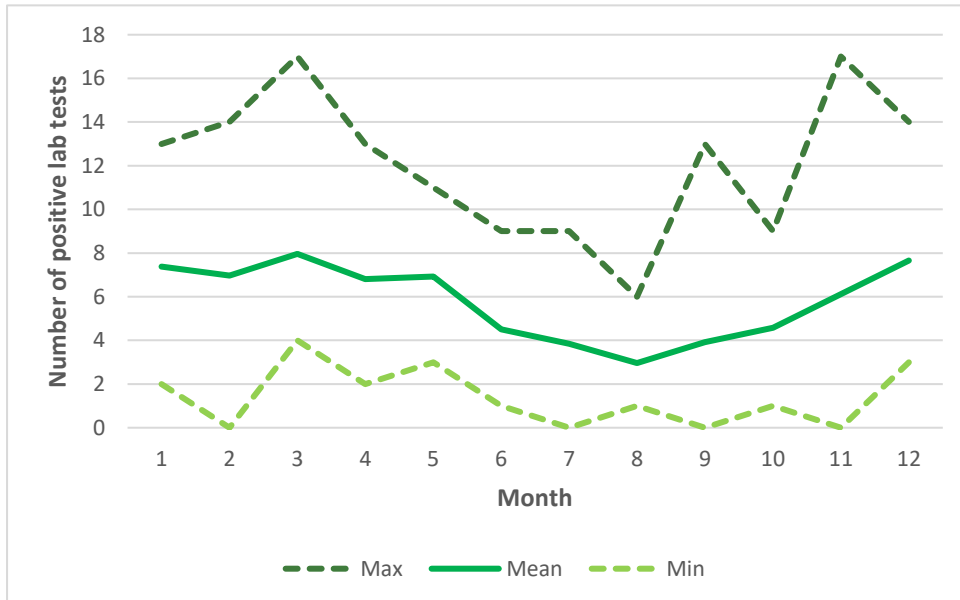
Figuur 1: Aantal gevallen van invasieve infecties met *H. influenzae*, tussen 1991 en 2018, België (Bron: Peillaboratoria, Sciensano)



In 2018, werden 51,3% van de invasieve infecties met *H. influenzae* gediagnosticeerd bij mensen van 65 jaar of ouder. In 1992 behoorde 79% van de gevallen (105/133) tot de leeftijdsgroep jonger dan 5 jaar, terwijl in 2018 slechts 14,1% van de gevallen (11/78) tot deze leeftijdscategorie behoorde. De geslachtsverhouding M/V was 1,31 (0,97 in 2017). Het verschil met 2017 ligt voornamelijk bij de 45-64 jarigen (2018: M/V=11/5 en 2017: M/V=9/11). De beschikbare gegevens doen geen specifieke clusters in tijd en ruimte vermoeden. Er zijn

in België minder gevallen van invasieve infecties met *H. influenzae* in de zomermaanden dan in de wintermaanden (Figuur 2).

Figuur 2: Minimum, gemiddelde en maximum aantal van invasieve infecties met *Haemophilus influenzae* per maand, periode 1993-2018, België (Bron: Peillaboratoria, Sciensano)



Nationaal Referentiecentrum (NRC)

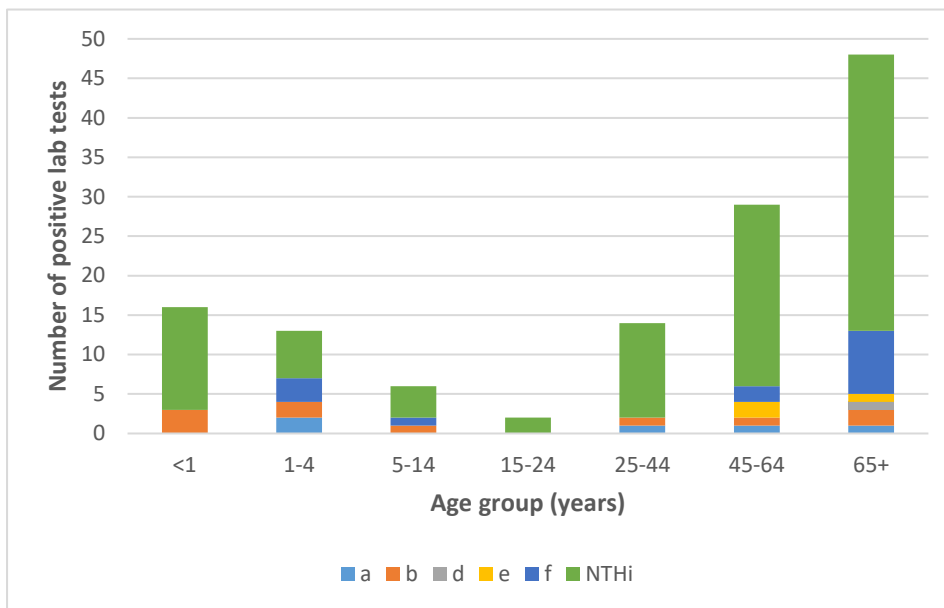
In 2018 werden 129 invasieve stammen vastgesteld door het NRC (bloed (n=117), cerebrospinale vloeistof (n=7), pleuravocht (n=4) en gewrichtsvocht (n=1)). Net zoals bij de peillaboratoria, werd bij het NRC in 2018 het hoogste aantal (37,2%) gerapporteerd bij mensen van 65 jaar en ouder, gevolgd door de groep van kinderen jonger dan 5 jaar (22,5%) en de groep van 45-64 jaar (22,5%) (Figuur 3). De M/V verhouding was 1.1 vergeleken met 1.0 in 2017.

- *Serotypering*

De stammen van *H. influenzae* zijn ofwel gekapseld (6 serotypes, a-f) ofwel niet-gekapseld (ook genoemd « niet-typeerbaar », NTHi). De meeste invasieve stammen die naar het NRC werden gestuurd waren niet-typeerbaar (74,4%). De invasieve stammen van het **serotype f**, het meest voorkomende serotype onder de gekapselde stammen in België, werden teruggevonden in 14 (10,9%) van de gevallen in verschillende leeftijdsgroepen (1-14 jaar en 45 jaar of ouder). De invasieve **Hib-stammen** werden teruggevonden in 10 gevallen (7,8%), tegenover 5 (4,9%) gevallen in 2017 (zie verder).

Verder waren er 5 gevallen (2 van 1-4 jaar en telkens 1 geval per leeftijdsgroep vanaf 25 jaar) geïnfecteerd met **serotype a**, drie gevallen (2 van 45-64 jaar en 1 van ≥ 65 jaar) met **serotype e** en 1 geval (≥ 65 jaar) met **serotype d** (Figuur 3).

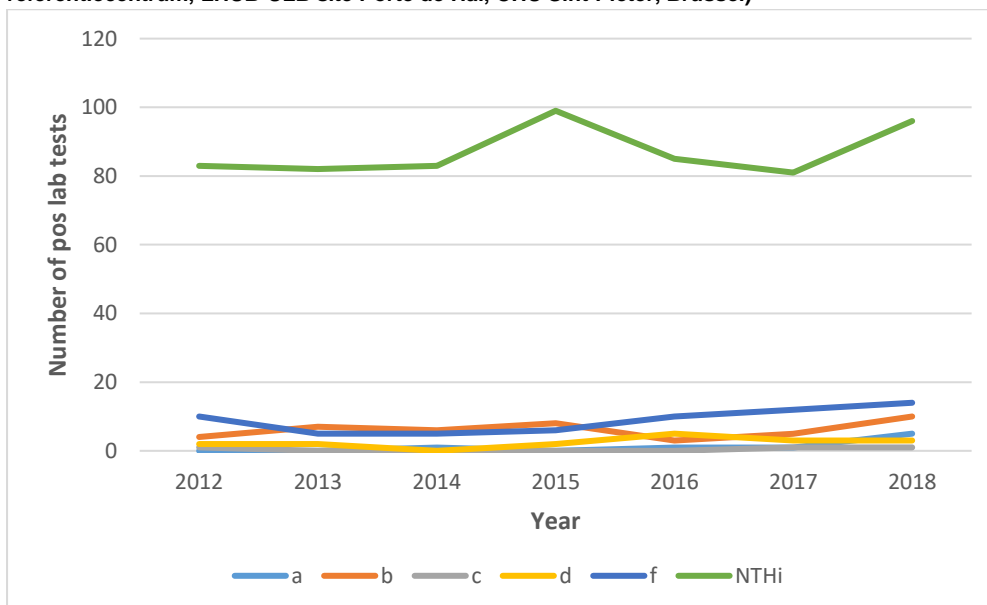
Figuur 3: Aantal gevallen van *Haemophilus influenzae* per leeftijdsgroep en per serotype, 2018, België (Bron: Nationaal referentiecentrum, LHUB-ULB site Porte de Hal, CHU Sint-Pieter, Brussel)



NTHi = niet-typeerbare *H.influenzae*

In figuur 4 geven we de evolutie van de verschillende serotypes tussen 2012 en 2018. We zien een predominantie van niet-typeerbare stammen (NTHi) in verhouding tot de ingekapselde stammen (a-f). Volgens het laatste ECDC-rapport (6) hebben de NTHi op Europees niveau (EU/EER) 76% van de invasieve *H. influenzae*-infecties veroorzaakt.

Figuur 4: Aantal gevallen van *Haemophilus influenzae* per serotype en per jaar, 2012-2018, België (Bron: Nationaal referentiecentrum, LHUB-ULB site Porte de Hal, CHU Sint-Pieter, Brussel)



NTHi = niet-typeerbare *H.influenzae*

- *Haemophilus influenzae* type b (compilatie van gegevens NRC en verplichte meldingen)

In 2018, werden 10 gevallen van Hib door het NRC geïdentificeerd, waarvan 5 werden gemeld aan de bevoegde autoriteiten (zie verplichte meldingen hierboven).

Zeven Hib-gevallen waren afkomstig uit Vlaanderen. Hiervan waren 2 gevallen jonger dan 1 jaar (één correct gevaccineerd met drie dosissen en één met ongekende vaccinatiestatus); één ongevaccineerd kind van 14 maanden; één kind van 2 jaar gevaccineerd met 4 dosissen en drie volwassenen met ongekende vaccinatiestatus. Verdere gegevens over immuundepressie bij de gevaccineerde kinderen waren ongekend.

Drie Hib-gevallen waren afkomstig uit Wallonië: één kind jonger dan 1 jaar correct gevaccineerd met drie dosissen, één ongevaccineerd kind van 5 jaar en één volwassene met ongekende vaccinatiestatus. Alle volwassenen (één van 30-35 jaar en drie ouder dan 58 jaar) waren vermoedelijk ongevaccineerd, vermits geboren voor 1993. Het kind jonger dan 1 jaar had geen onderliggende risicofactoren zoals immuundeficientie, en werd gemeld als vaccinfalen.

De klinische presentatie bij de kinderen was als volgt: tweemaal een septicemie en 1 osteomyelitis bij kinderen jonger dan 1 jaar; een septicemie, een meningitis en een septicemie gecombineerd met een meningitis bij de andere kinderen (1-5 jaar); bij de volwassen personen waren er drie gevallen met septicemie, waarvan twee gevallen samen met een pneumonie.

- *Klinische symptomen en sterfgevallen voor alle H. influenzae*

Wat betreft de klinische presentatie van alle invasieve *H. influenzae* gevallen (n=129), werd een septicemie gerapporteerd in 42,6% (55/129) van de gevallen, gevolgd door een septicemie met pneumonie in 37,2% (48/129) van de gevallen, een meningitis of een septicemie gecombineerd met een meningitis in 7,7% (9/129) van de gevallen. Verder waren er vijf gevallen (3,9%) van osteomyelitis, 2 gevallen van pneumonie (1,6%), en 10 gevallen (7,8%) met een andere niet-gespecificeerde diagnose. Meningitis of meningo-septicemie kwam voor bij 13,8% van de kinderen jonger dan 5 jaar, bij 10,3% van de leeftijdsgroep 45-64 jaar en bij 4,2% bij personen van 65 jaar of ouder. Pneumonie of pneumo-septicemie kwam voor bij 96,6% van de personen van 65 jaar of ouder en in 13,8% bij kinderen jonger dan 5 jaar.

Osteomyelitis kwam voor bij vier kinderen van 0 tot 2 jaar, en één volwassene (60-64 jaar). Alle klinische presentaties kwamen zowel bij gekapselde als niet-gekapselde stammen voor. Het NRC rapporteerde 2 sterfgevallen, allebei ouder dan 80 jaar, waarvan één persoon met een septicemie en één met ongekende kliniek. In beide gevallen waren de geïsoleerde stammen niet-typeerbaar. Er dient genoteerd dat voor 48,1% van de gevallen (62/129) overlevingsgegevens niet gekend waren.

- *Gevoeligheid aan antibiotica (NRC)*

Volgens de analyses van het NRC, waren 21/129 (16,3%) stammen resistent voor ampicilline, waarvan twee eveneens resistent voor amoxicilline/clavulanaat. Eén enkele stam was resistent tegen ciproxine. Geen enkele stam was resistent tegen cefotaxime. Daarnaast waren 23/129 (17,8%) stammen resistent voor trimethoprim-sulfamethoxazole.

Belang voor de volksgezondheid

Vóór de invoering van de vaccinatie was *H. influenzae* type b (Hib) het belangrijkste agens dat verantwoordelijk was voor bacteriële meningitis bij kinderen jonger dan 5 jaar (vooral kinderen jonger dan 18 maanden). Deze kiem was ook verantwoordelijk voor andere soorten ernstige infecties bij kinderen (vooral epiglottitis, cellulitis, pneumonie met bacteriëmie en

artritis) (7). In 1993 werd in België het geconjugeerde Hib-vaccin aanbevolen door de Hoge Gezondheidsraad, en sinds 2002 wordt de vaccinatie gratis aangeboden voor kinderen door de vaccinatieprogramma's van de gemeenschappen (vier dosissen op 2, 3, 4 en 15 maanden). Sinds de veralgemeende vaccinatie kenden invasieve infecties met *Haemophilus influenzae* type b (Hib) een duidelijke daling in België, evenals in Europa (6,8). De laatste jaren worden in alle leeftijdsgroepen slechts sporadisch (1 tot 10) gevallen van Hib genoteerd, terwijl het aantal gevallen van Hib bij kinderen jonger dan 5 jaar geschat wordt op 250-300 gevallen/jaar in de pre-vaccinale periode 1990-1992 (9,10).

Anderzijds observeren we nu in België dat andere non-b gekapselde stammen (type a, d, e, maar vooral f) en, in grote mate, niet-typeerbare stammen (niet-gekapselde stammen) invasieve infecties met *H. influenzae* veroorzaken. Sommige van deze stammen zijn verantwoordelijk voor zware klinische symptomen, in het bijzonder bij kinderen jonger dan 5 jaar en bij ouderen boven 65 jaar. Het is belangrijk deze evolutie, die zich ook in de rest van Europa kenmerkt (11), nauwgezet op te volgen via de bestaande surveillancesystemen (NRC en peillaboratoria).

In 2018 waren er twee gevallen jonger dan 1 jaar, correct gevaccineerd met drie dosissen tegen Hib en één geval van twee jaar volledig gevaccineerd met vier dosissen. De literatuur toont aan dat ondanks de excellente immunogeniciteit van het geconjugeerde vaccin tegen *H. influenzae* type b (Hib), een klein aantal gevallen van Hib kunnen voorkomen bij gevaccineerde kinderen (12,13). Er wordt evenwel verwezen naar onderliggende factoren, zoals immunodeficientie. Het is belangrijk dat deze gevallen in de toekomst verder en gedetailleerd worden geïnvestigeerd en geregistreerd.

Voor melding van een geval van invasieve infectie met ***Haemophilus influenzae* type b**?

Vlaanderen: [Klik hier](#)

Brussel: [Klik hier](#)

Wallonië : [Klik hier](#)

Meer informatie

- Europese gevaldefinitie voor *Haemophilus influenzae*:
<https://ecdc.europa.eu/en/surveillance-and-disease-data/eu-case-definitions>
- Richtlijnen voor *H. influenzae* in het kader van de meldingsplicht (Agentschap Zorg en Gezondheid):
https://www.zorg-en-gezondheid.be/sites/default/files/atoms/files/Richtlijn%20Haemophilus%20influenzae%20type%20b_2018_0.pdf
- Nationaal Referentiecentrum voor *Haemophilus influenzae*, Laboratoire de la Porte de Hal, CHU St-Pierre : https://nrchm.wiv-isp.be/nl/ref_centra_labohaemophilus_influenzae/default.aspx
- Netwerk van Peillaboratoria, Sciensano : <https://nrchm.wiv-isp.be/nl/peillabo/default.aspx>
- Epidemiologie in Europa: <https://www.ecdc.europa.eu/en/invasive-haemophilus-influenzae-disease/surveillance-and-disease-data/aer>
 - Dernier rapport (2017):
<https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/haemophilus-influenzae-annual-epidemiological-report-2017.pdf>

- Advies van de Hoge gezondheidsraad in verband met vaccinatie tegen *H. influenzae*:
 - Kinderen en adolescenten:
 - https://www.health.belgium.be/sites/default/files/uploads/fields/fpshealth_theme_file/19086995/Vaccinatie%20tegen%20Haemophilus%20influenzae%20type%20b%20-%20kinderen%20en%20adolescenten%20-%20herziening%202013.pdf

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, Quoilin 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) Vlaams Agentschap Zorg & Gezondheid. Vlaams Infectieziektebulletin. Nr.2019/2. Themanummer: Meldingen van infectieziekten in Vlaanderen 2017-2018. Available from URL: https://www.zorg-en-gezondheid.be/sites/default/files/atoms/files/VIB%202019-2_DEF.pdf
- 5) Agence pour une vie de qualité (AViQ). Matra. Déclaration des maladies transmissibles. Publications. Available from URL : <https://www.wiv-isp.be/matra/cf/connexion.aspx>
- 6) European Centre for Disease Prevention and Control. *Haemophilus influenzae*. In: ECDC. Annual epidemiological report for 2017. Stockholm: ECDC; 2019.
- 7) Plotkin S, Orenstein W, Offit P. *Vaccines*. Fifth Edition ed. Elsevier; 2008.
- 8) 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.
- 9) 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.
- 10) Burgmeijer R, Hoppenbrouwers K, Bolscher N. *Handboek vaccinaties*. Infectieziekten en vaccinaties. Assen: Koninklijke Van Gorcum BV; 2007 p. 105.
- 11) 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>
- 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.

Dit project wordt financieel ondersteund door:

