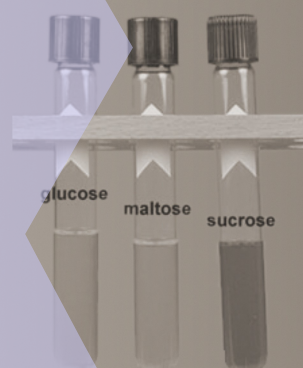
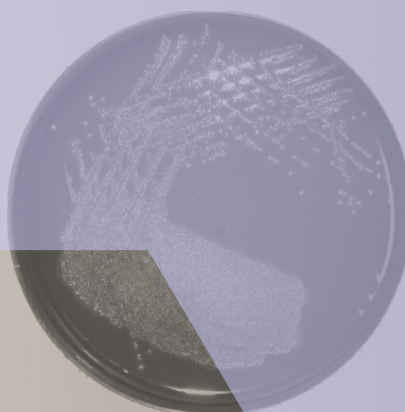
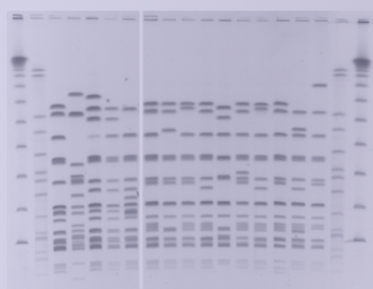
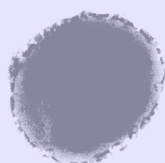


2012

JAARVERSLAG



**Nationaal Referentiecentrum voor
*Neisseria meningitidis***



Neisseria meningitidis stammen
afgezonderd in België in 2012

NATIONAAL REFERENTIECENTRUM VOOR *NEISSERIA MENINGITIDIS*

Jaarverslag 2012

OD Overdraagbare en
besmettelijke ziekten
Dienst Bacteriële ziekten

Juliette Wytsmanstraat 14
1050 Brussel | België

www.wiv-isp.be



Bacteriële ziekten | Juli 2013 | Brussel, België
Depotnummer: D/2013/2505/16

Auteurs

Dr. Sophie Bertrand
Dr. Wesley Mattheus
Dr. Raymond Vanhoof

WIV-ISP
Dienst Bacteriële ziekten
Nationaal referentiecentrum voor *Neisseria meningitidis*
J. Wytsmanstraat 14
1050 Brussel

T +32 2 642 50 89

F +32 2 642 52 40

E-mail: sophie.bertrand@wiv-isp.be of wesley.mattheus@wiv-isp.be

Algemene e-mail: neisseria@wiv-isp.be

www.wiv-isp.be/bacterio

Dit project werd gefinancierd door:





Ter nagedachtenis van Françoise Carion. Zij leidde het referentiecentrum gedurende vele jaren met zeer veel deskundigheid. Haar waardevolle hulp en dienstbaarheid werden steeds geapprecieerd. Vriendelijk en goedgehumeurd stond ze steeds ter beschikking. We zullen haar missen.

Dankbetuigingen

Graag danken wij de instanties die ons financieren en de Gezondheidsinspecties die regelmatig aangifte doen van de meningitisgevallen. Tevens danken wij de laboratoria die, door het versturen van hun stammen, meewerken aan het toezicht op besmettelijke ziekten en bijdragen tot een betere kennis van de meningokokkeninfecties in België. Wij danken Marie Thirionet, Gabriela Serrano en Gérald Dupont voor het uitvoeren van de moleculaire diagnose en typering van de meningokokken. Wij bedanken eveneens Tine Grammens van de dienst Infectieziekten in de algemene populatie voor haar bijdrage in het collecteren van de epidemiologische gegevens.

Het nationaal referentielaboratorium is gedeeltelijk gesteund door het ministerie van sociale zaken via een fonds voor ziektekostenverzekering.



© Wetenschappelijk Instituut Volksgezondheid, Brussel 2013

Dit rapport mag niet gereproduceerd, gepubliceerd of verdeeld worden zonder akkoord van het WIV-ISP.

Inhoudstafel

Samenvatting.....	5
Inleiding	6
Meningitis en sepsis	7
Verdeling volgens de aard van het staal en van de infectie	7
Verdeling per maand.....	7
Verdeling per leeftijdsgroep en geslacht	7
Verdeling per serogroep.....	8
Verdeling per leeftijdsgroep en serogroep	8
Geografische verspreiding	9
Verdeling in serotype en serosubtype	13
Moleculaire typering.....	16
Moleculaire typering van serogroep B.....	17
Moleculaire typering van serogroep C	18
Gevoeligheid voor antibiotica	18
Retrospectieve analyse van 1991 tot 2012	19
Bespreking en besluit.....	19
Bijlage.....	22
Lijst van de laboratoria die stammen verstuurd hebben.....	22
Analyse aanvraag voor Neisseria meningitidis.....	23



Samenvatting

In 2012 onderzocht het nationaal referentiecentrum voor *Neisseria meningitidis* 153 stalen waarvan er 123 werden bevestigd als zijnde afkomstig van een invasieve infectie. Dit betekent voor 2012 een incidentie van 1,1 geval/100.000 inwoners. De ziekte trof vooral kinderen jonger dan 5 jaar (39,1% van de gevallen) en adolescenten tussen 15 en 19 jaar (18,7%) met bijna evenveel gevallen bij mannen dan bij vrouwen (verhouding M/V = 0,83). Er werden 9 sterfgevallen gemeld (case fatality rate van 7,3%). In Vlaanderen werden 50,4% van de gevallen waargenomen (incidentie 0,97/100.000), in Wallonië 39,0% (incidentie 1,35/100.000) en in Brussel 10,6% van de gevallen (incidentie 1,13/100.000).

Serogroep B werd in 70,7% van de stalen gevonden en de serogroepen C, Y, W-135, X respectievelijk in 17,1%, 7,3% en 2,4% van de stalen. In serogroep B werden serotype P3.4 (37,8%) en de serosubtypes P1.4 (25,6%) en P1.14 (23,1%) het frequentst waargenomen. De voornaamste fenotypes waren B:4:P1.4 (21,9%), B:NT:P1.14 (12,2%) en B:NT:P1.4 (6,1%). In serogroep C werd serotype P2.2a (100%) het vaakst aangetroffen. De gevoeligheid van de stammen aan benzylpenicilline steeg tot 68,2%. 9,1 % van de stammen was resistent en 22,7% intermediair.



Inleiding

In 2012 stuurden 69 laboratoria voor klinische biologie 153 stalen naar het referentielaboratorium (**WIV-ISP - Dienst Bacteriële ziekten – NRC *Neisseria meningitidis***). Deze stalen kunnen worden ingedeeld in 2 groepen afhankelijk van hun klinische vorm en oorsprong:

- Groep 1 :132 stalen afkomstig van patiënten met een invasieve infectie (meningitis, sepsis, septische artritis) waarvan 123 gevallen werden geconfirmeerd als een invasieve infectie met *Neisseria meningitidis*. In 9 gevallen kon de aanwezigheid van *Neisseria meningitidis* niet worden bevestigd door real time PCR of door biochemische testen (deels omdat het een ander micro-organisme betrof of omdat de lading in het staal onder de detectiedrempel zat)
- Groep 2 :21 stammen geïsoleerd bij patiënten met een bronchopulmonaire infectie of een andere infectie

De volgende analyses werden uitgevoerd:

- biochemische identificatie van de stam;
- bepaling van de serogroep door agglutinatie met de antisera A, B, C, X, Y, Z, W-135 en 29E;
- diagnose en bepaling van de serogroep met behulp van PCR op CSV of bloed bij een negatieve bacteriële cultuur;
- bepaling van de serotypes (1, 2a, 2b, 4, 15, 21) en serosubtypes (P1.1, P1.2, P1.3, P1.4, P1.5, P1.6, P1.7, P1.9, P1.10, P1.12, P1.13, P1.14, P1.15, P1.16, P1.19) van de meningokokken door middel van een ELISA-techniek met monoklonale antilichamen geleverd door het National Institute for Biological Standards and Control (Potters Bar, UK);
- Moleculaire typering van de invasieve stammen:
 - multi-locus sequence typing (MLST),
 - sequentiebepaling van het *fetA* gen,
 - sequentiebepaling van het *porA* gen (VR1 en VR2);
- bepaling van de gevoeligheid voor 7 antibiotica (MIC) met de Etest®: penicilline G, ampicilline, cefotaxim, chlooramfenicol, rifampicine, ciprofloxacine, azithromycine.



Meningitis en sepsis

Van de 132 stalen afgenomen bij patiënten met een invasieve infectie, identificeerde en bevestigde het NRC 123 *Neisseria meningitidis* stammen. In 1 staal van een patiënt met een invasieve infectie identificeerde het referentiecentrum een *Neisseria subflava*. Voor acht andere stalen werd er geen positieve specifieke amplificatie voor *Neisseria meningitidis* gevonden waardoor deze stalen als negatief werden beschouwd (onder de detectiedrempel van de techniek)

Verdeling volgens de aard van het staal en van de infectie

Tabel 1. *N. meningitidis*: verdeling volgens de aard van het staal (aantal; 2012)

Lumbaal vocht (LV)	55
Bloed	67
Niet vermeld	1
Totaal	123

In 54,5% van de gevallen werd de stam uit LV geïsoleerd en in 44,7% van de gevallen uit bloed.

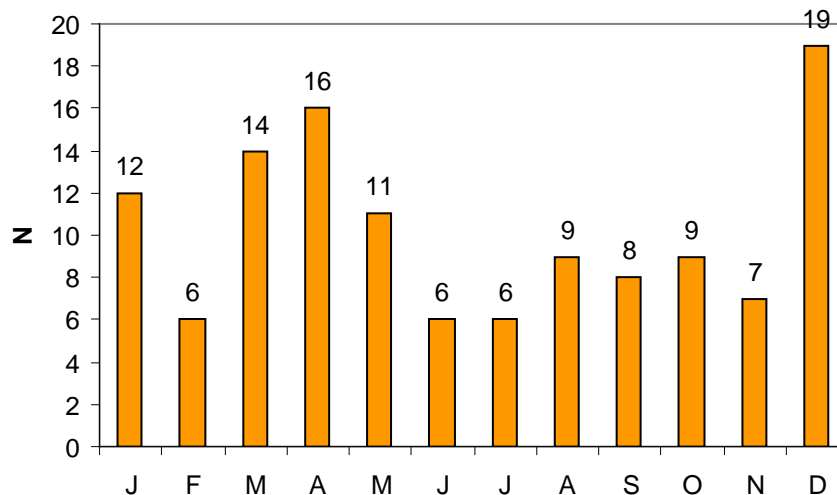
Tabel 2. *N. meningitidis*: verdeling volgens de aard van de infectie (aantal; 2012)

Meningitis	36
Meningitis + Sepsis	35
Sepsis	27
Bacteremie	1
Andere	24
Totaal	123

9 doden werden gemeld als gevolg van deze infecties (case fatality rate: CFR = 7,3%).

Verdeling per maand

In 2012 werden veel gevallen gemeld in de herfst en in de winter (piek in december, *Figuur 1*).



Figuur 1. *N. meningitidis*: verdeling per maand (aantal; 2012)

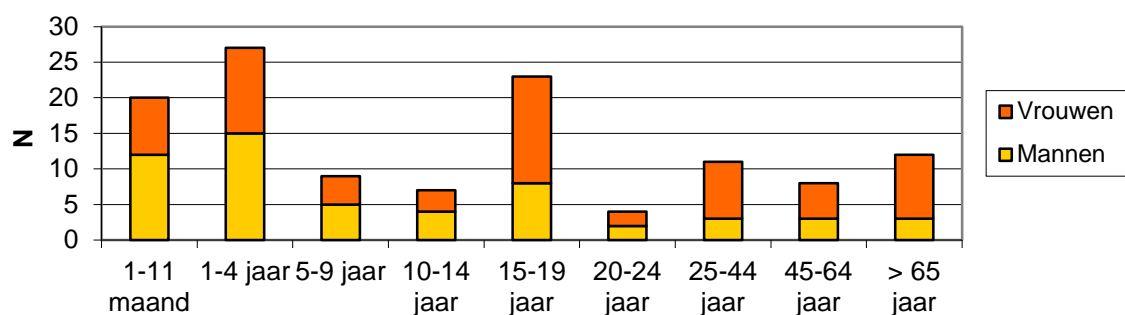
Verdeling per leeftijdsgroep en geslacht

Bij mannen werden 55 stammen geïsoleerd en bij vrouwen 66. De geslachtsverhouding M/V bedroeg 0,83. Kinderen jonger dan 5 jaar vertegenwoordigden 39,1% van de gevallen en jongeren tussen 15 en 19 jaar 18,7% (*Tabel 3* en *Figuur 2*).



Tabel 3. N. meningitidis: verdeling per leeftijdsgroep en geslacht (aantal; procentueel; 2012)

Leeftijdsgroep	Mannen	Vrouwen	onbekend	Totaal	%	Sterfgevallen
< 1 maand	0	0	0	0	0.0	0
1 - 11 maand	12	8	0	20	16.3	0
1-4 jaar	15	12	1	28	22.8	4
5-9 jaar	5	4	1	10	8.1	0
10-14 jaar	4	3	0	7	5.7	0
15-19 jaar	8	15	0	23	18.7	1
20-24 jaar	2	2	0	4	3.3	1
25-44 jaar	3	8	0	11	8.9	0
45-64 jaar	3	5	0	8	6.5	1
> 65 jaar	3	9	0	12	9.8	2
Totaal	55	66	2	123	100.0	9



Figuur 2. N. meningitidis: verdeling per leeftijdsgroep en geslacht (aantal; 2012)

Verdeling per serogroep

Serogroep B, de voornaamste serogroep, werd in 70,7% van de stammen teruggevonden en serogroep C in 17,1% van de gevallen (Tabel 4).

Tabel 4. N. meningitidis: verdeling in serogroepen (aantal; procentueel; 2012)

Serogroep	N	%
A	0	0,0
B	87	70,7
C	21	17,1
X	0	0,0
Y	9	7,3
W-135	3	2,4
Niet groepeerbaar	3	2,4
Totaal	123	100,0

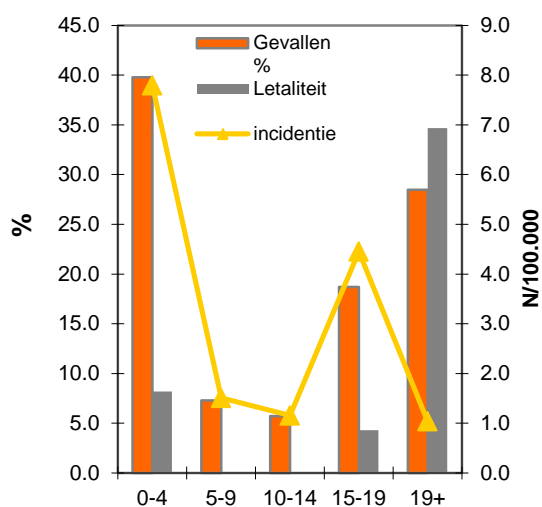
Verdeling per leeftijdsgroep en serogroep

Het aantal infecties te wijten aan serogroep B was hoog bij jonge kinderen en verminderde met de leeftijd, behalve in de leeftijdsgroep van 15 tot 19 jaar (Tabel 5 en Figuren 3 en 4).

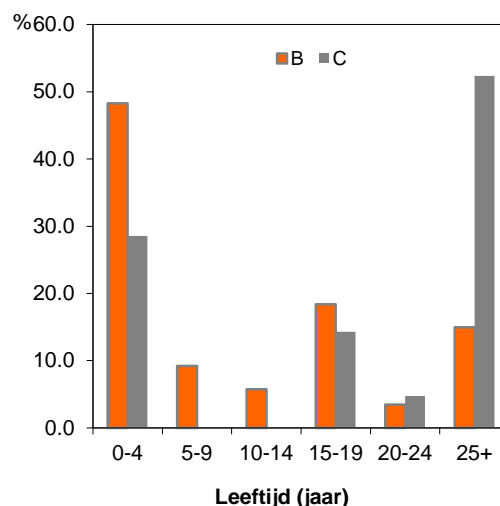


Tabel 5. *N. meningitidis*: verdeling per leeftijdsgroep en serogroep (aantal; 2012)

Leeftijdsgroep	B	C	X	Y	W135	Niet Groepeerbaar
< 1 maand	0	0	0	0	0	0
1-11 maand	16	3	0	0	0	0
1-4 jaar	25	3	0	1	0	1
5-9 jaar	8	0	0	1	0	0
10-14 jaar	6	0	0	1	0	0
15-19 jaar	16	3	0	2	1	1
20-24 jaar	3	1	0	0	0	0
25-44 jaar	6	3	0	1	1	0
45-64 jaar	3	4	0	1	0	0
≥ 65 jaar	4	4	0	2	1	1
Totaal	87	21	0	9	3	3



Figuur 3. *N. meningitidis*: percentage gevallen, Mortaliteit (CFR) en incidentie volgens leeftijdsgroep (%; N/100.000 inwoners; 2012)



Figuur 4. *N. meningitidis*: verdeling volgens serogroep en leeftijdsgroep (%; 2012)

Geografische verspreiding

Op gewestelijk vlak werden 50,4% van de gevallen in Vlaanderen waargenomen, 39,0% in Wallonië en 10,6% in Brussel (Tabel 6). Serogroep B overheerste in de drie gewesten. Serogroep C was meer aanwezig in Wallonië (12 gevallen op een totaal van 21) dan in de andere gewesten. In Antwerpen werd het hoogste aantal gevallen (21 gevallen, 17,1%) vastgesteld en deze waren meestal te wijten aan serogroep B.



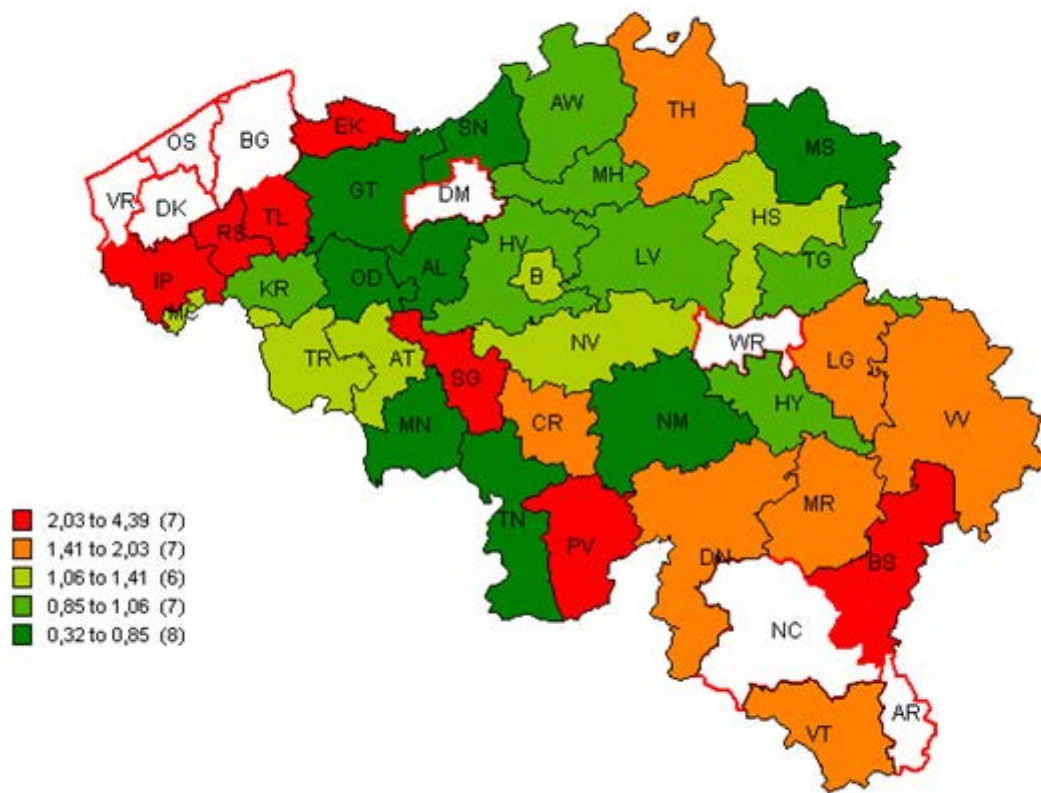
Tabel 6. *N. meningitidis*: verdeling per provincie en per serogroep (N; 2012)

Gewest / provincie	NG	B	C	X	Y	W135	Totaal	%
Vlaanderen								
Antwerpen	0	17	3	0	1	0	21	17,1
Vlaams-Brabant	0	8	1	0	2	0	11	8,9
West-Vlaanderen	0	9	1	0	3	0	13	10,6
Oost-Vlaanderen	1	6	1	0	0	0	8	6,5
Limburg	1	7	0	0	1	0	9	7,3
	2	47	6	0	7	0	62	50,4
Brussel								
	0	9	3	0	0	1	13	10,6
Wallonië								
Waals-Brabant	1	3	0	0	0	1	5	4,1
Henegouwen	0	14	5	0	0	1	20	16,3
Luik	0	9	5	0	1	0	15	12,2
Luxemburg	0	3	1	0	0	0	4	3,3
Namen	0	2	1	0	1	0	4	3,3
	1	31	12	0	2	2	48	39,0

Schatting van de incidentie per arrondissement

Op arrondissementsniveau was de incidentie het hoogst in **Tielt** : 4,38/100.000 inw., **Bastogne** : 4,33/100.000 inw., **Philippeville**: 3,03/100.000 inw. en **leper**: 2,82/100.000 inw. (*Tabel 7 en Figuur 5*).

Op het niveau van de provincies, werd de hoogste incidentie waargenomen in Henegouwen (1,51/100.000 inw.) en Luxemburg (1,45/100.000 inw.). De laagste incidentie werd geregistreerd in Oost Vlaanderen (0,55/100.000 inw.) en Namen (0,83/100.000 inw.).



Figuur 5. *N. meningitidis*: incidentie per arrondissement



Tabel 7. N. meningitidis: incidentie van de serogroepen per arrondissement (N/100.000 inwoners; 2012)

Arrondissement	Notatie	Bevolking	Aantal gevallen	Incidentie	Incidentie B	Incidentie C
Antwerpen	AW	1.015.250	10	0,98	0.79	0.20
Mechelen	MH	331.101	3	0,91	0.60	0.30
Turnhout	TH	444.573	8	1,80	1.57	0.00
Bruxelles/Brussel	B	1.147.043	13	1,13	0.78	0.26
Halle-Vilvoorde	HV	608.291	6	0,99	0.66	0.16
Leuven	LV	492.293	5	1,02	0.81	0.00
Nivelles	NV	388.429	5	1,29	0.77	0.00
Brugge	BG	279.383	0	0,00	0.00	0.00
Diksmuide	DK	50.535	0	0,00	0.00	0.00
Ieper	IP	106.217	3	2,82	1.88	0.00
Kortrijk	KR	283.652	3	1,06	0.71	0.00
Oostende	OS	153.050	0	0,00	0.00	0.00
Roeselare	RS	147.497	3	2,03	0.68	0.68
Tielt	TL	91.299	4	4,38	4.38	0.00
Veurne	VR	60.845	0	0,00	0.00	0.00
Aalst	AL	280.286	2	0,71	0.71	0.00
Dendermonde	DM	195.910	0	0,00	0.00	0.00
Eeklo	EK	82.851	2	2,41	0.00	1.21
Gent	GT	536.999	2	0,37	0.37	0.00
Oudenaarde	OD	121.664	1	0,82	0.82	0.00
Sint-Niklaas	SN	241.951	1	0,41	0.41	0.00
Ath	AT	85.244	1	1,17	0.00	1.17
Charleroi	CR	428.984	8	1,86	1.40	0.23
Mons	MN	255.249	2	0,78	0.78	0.00
Mouscron	MC	74.281	1	1,35	1.35	0.00
Soignies	SN	186.369	4	2,15	1.07	1.07
Thuin	TN	150.717	1	0,66	0.00	0.66
Tournai	TR	146.118	2	1,37	1.37	0.00
Huy	HY	110.537	1	0,90	0.90	0.00
Liège	LG	614.126	10	1,63	0.98	0.65
Verviers	VV	283.622	4	1,41	0.71	0.35
Waremmes	WR	77.947	0	0,00	0.00	0.00
Hasselt	HS	416.384	5	1,20	0.72	0.00
Maaseik	MS	236.331	2	0,85	0.85	0.00
Tongeren	TG	200.063	2	1,00	1.00	0.00
Arlon	AR	59.751	0	0,00	0.00	0.00
Bastogne	BS	46.164	2	4,33	4.33	0.00
Marche	MR	55.333	1	1,81	0.00	1.81
Neufchâteau	NC	61.200	0	0,00	0.00	0.00
Virton	VT	52.972	1	1,89	1.89	0.00
Dinant	DN	108.043	2	1,85	0.93	0.00
Namur	NM	308.269	1	0,32	0.00	0.32
Philippeville	PV	65.921	2	3,03	3.03	0.00
België		11.082.744	123	1,11	0.79	0.19

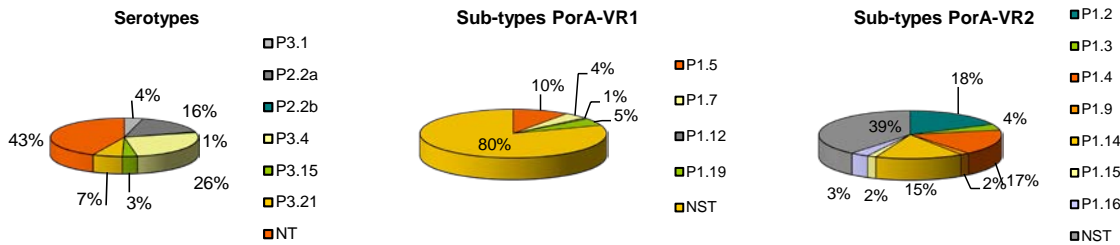
Op gewestelijk vlak bedroeg de incidentie 0,97/100.000 inw. in Vlaanderen; 1,13/100.000 inwoners in Brussel en 1,35/100.000 inwoners in Wallonië.

Op nationaal vlak bedroeg de incidentie van de invasieve infecties met meningokokken 1,11 geval/100.000 inwoners.



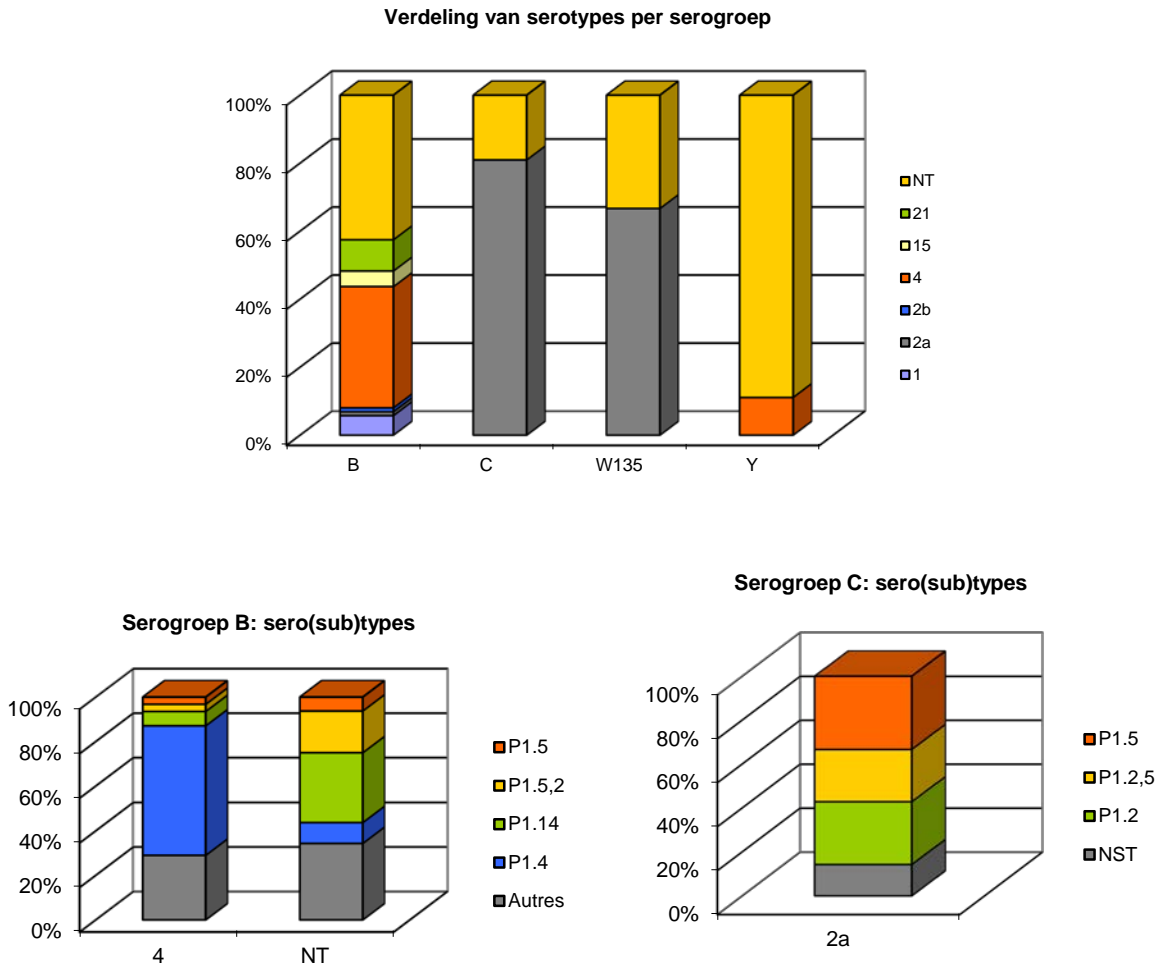
Verdeling in serotype en serosubtype

Figuur 6 toont de verdeling van de serotypes en subtypes van de 123 getypeerde stammen (meningokokken van alle serogroepen) met uitzondering van subtype P1.6 = 1% = PorA-VR3.



Figuur 6. *N. meningitidis*: verdeling in Serotypes en subtypes (%; 2012)

In 2012 kon op 82 van de 87 stammen behorend tot serogroep B een klassieke serologie worden uitgevoerd. Serotype P3.4 (37,8%) en de subtypes P1.4 (25,6%) en P1.14 (23,1%) werden het frequentst waargenomen. De niet-typeerbare stammen (NT) vertegenwoordigden 51,9% van de B-stammen (*Tabel 8*). De combinatie van serotype P3.4 met subtype P1.4 (fenotype B:4:P1.4) werd aangetroffen in 21,9% van de B-stammen; de fenotypes B:21:P1.14, B:NT:P1.4 en B:NT:P1.14 in respectievelijk 6,1; 3,6 en 12,2% van de B-stammen.



Figuur 7. *N. meningitidis*: verdeling serotypes per serogroep en serosubtypes per serotype in serogroep B en serogroep C (%; 2012)



In 2012 konden 19 op 21 stammen behorend tot serogroep C geserotypeerd worden met de klassieke serologische testen . De meerderheid van de serogroep C stammen behoorden tot het serotype P2.2a (80,9%) (Tabel 9, Figuur 7).

Tabel 8. N. meningitidis: verdeling in serotypes en subtypes - Serogroep B (N=82; 2012)

Subtypes	Serotypes							Totaal
	P3.1	P2.2a	P2.2b	P3.4	P3.15	P3.21	Niet Typeerbaar	
P1.4	1	-	-	18	-	-	3	22
P1.5	-	-	-	1	-	-	2	3
P1.5,2	-	1	1	1	-	-	6	9
P1.6	-	-	-	1	-	-	1	2
P1.7	-	-	-	-	1	-	3	4
P1.7,16	-	-	-	-	1	-	-	1
P1.9	-	-	-	-	-	-	2	2
P1.13	1	-	-	1	-	-	-	2
P1.12,13	-	-	-	1	-	-	-	1
P1.14	1	-	-	2	-	5	10	18
P1.19,15	1	-	-	1	-	-	-	2
P1.16	-	-	-	2	1	-	-	3
P1.19	-	-	-	1	-	-	3	4
Niet subtypeerbaar	1	-	-	2	1	3	2	9
Totaal	5	1	1	31	4	8	32	82

Tabel 9. N. meningitidis: verdeling in serotypes en subtypes - Serogroep C (N=19; 2012)

Subtypes	Serotypes							Totaal
	P3.1	P2.2a	P2.2b	P3.4	P3.15	P3.21	Niet Typeerbaar	
P1.1,12	-	-	-	-	-	-	-	0
P1.2	-	6	-	-	-	-	-	6
P1.2,5	-	5	-	-	-	-	-	5
P1.5	-	5	-	-	-	-	2	7
Niet subtypeerbaar	-	1	-	-	-	-	-	1
Totaal	0	17	0	0	0	0	2	19

De serotypes en subtypes van de stammen van serogroepen W-135 en Y worden weergegeven in respectievelijk Tabel 10 en Tabel 11.

Tabel 10. N. meningitidis – Serogroep W-135 (N=3; 2012)

Subtypes	Totaal		
	2a	Niet typeerbaar	
P1.3,6	1	0	1
P1.5,2	1	1	2
Totaal	2	1	3

Bij serogroep Y werden de serotypes P3.21 en NT teruggevonden (Tabel 11).



Tabel 11. *N. meningitidis* – Serogroep Y (N=8; 2012)

Subtypes	Totaal		
	P3.4	Niet Typeerbaar	
P1.5	-	2	5
P1.3,6	-	4	2
NST	1	1	1
Totaal	1	8	8



Moleculaire typering

Moleculaire typering van *Neisseria meningitidis* is gebaseerd op de sequentie bepaling van een aantal genen of fragmenten van genen. De 3 hypervariabele regio's van het por A gen (VR1, VR2 en VR3) werden voor alle stammen van 2012 gesequeneerd (<http://pubmlst.org/neisseria/PorA>). De sequentie bepaling van *porA* resulteerde in een profiel dat in grote mate overeenstemt met de serotypering van het PorA eiwit, maar biedt de mogelijkheid om een groot aantal varianten van PorA VR1 en PorA VR2 op te sporen, en dit in tegenstelling tot de serologische methode voor het bepalen van de serosubtypes die in haar gebruik beperkt is door het aantal beschikbare monoklonale antilichamen.

De sequenering van het *fetA* gen (<http://pubmlst.org/neisseria/FetA>) werd eveneens op alle stammen van 2012 verricht.

Deze moleculaire bepalingen kunnen gecombineerd worden met de *multi-locus sequence typing* (MLST) waarbij 7 housekeeping genes worden gesequeneerd. In 2012 werd MLST analyse op alle stammen uitgevoerd.

De combinatie MLST met de sequentie van *fetA* en *porA* VR1, VR2, VR3 maakt een diepgaande analyse mogelijk van de clonaliteit binnen de onderzochte stammen (dbase op <http://pubmlst.org/neisseria>) (Figuur 8).

Door de moleculaire typering kunnen de meningokokkenstammen geklasseerd worden volgens de nieuwe nomenclatuur van Jolley opgesteld in 2007 (Jolley *et al.*, FEMS Microbiol Rev 31 2007 89-96). Deze nomenclatuur houdt geen rekening meer met het serotype (bepaald door het PorB eiwit). De stammen worden als volgt voorgesteld:

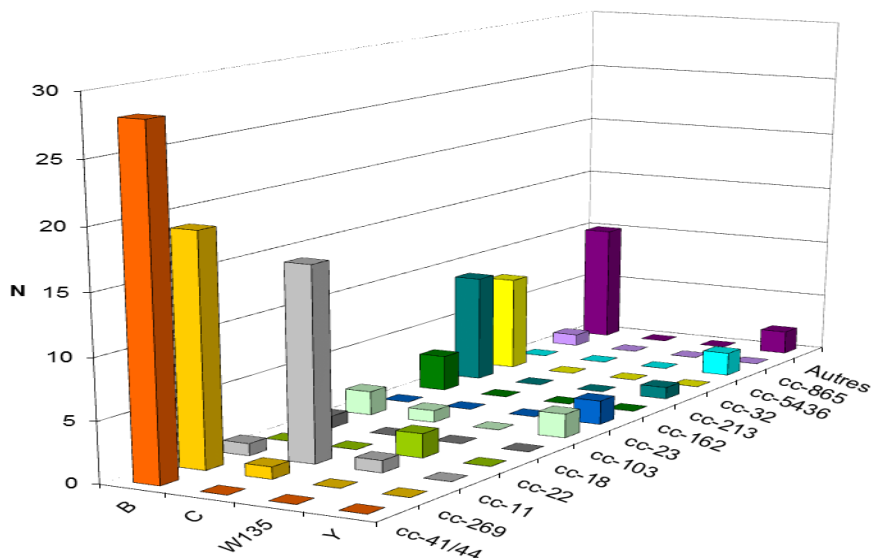
Serogroep:*porA* VR1,VR2,VR3:*fetA* VR:MLST sequentietype (Clonaal complex)

Voorbeelden van stammen geïsoleerd in België:

B:P1.7-2,4:F1-5:ST-41(cc-41/44/lineage3)

B:P1.22,14:F5-1:ST-269 (cc-269)

C:P1.5,2-1:F3-3:ST-11 (cc-11/ET-37 complex)



Figuur 8. *N. meningitidis*: verdeling per Clonaal complex en Serogroep (N; 2012)



Moleculaire typering van serogroep B

Op alle stammen van serogroep B werd de *fetA* en *porA* analyse uitgevoerd. Bij 29 van de 87 stammen werd het allel F1-5 (*fetA*) gevonden, waarvan er 21 behoorden tot P1.7-2,4 (*porA* VR1 en VR2) en 26 tot het clonaal complex cc-41/44 complex/Lineage 3 (Tabel 12 en 13). De tweede grootste groep bestond uit F5-1 (n=21), met 8 stammen die behoorden tot P1.22,14. In deze tweede groep (P1.22,14:F5-1), behoorden alle stammen tot het clonale complex cc-269.

Bij de stammen van de serogroep B (n=87), waren de complexen cc-41/44 (n=30) en cc-269 (n=20) het meest frequent aanwezig. In de stammen van het clonale complex cc-41/44 werd in het overgrote deel het FetA allel F1-5 (n=26) gevonden terwijl dit bij de stammen van cc-269 complex het F5-1 (n=16) allel was.

De stammen van de fenotypes B:4:P1.4 (n=18) en B:NT:P.14 (n=10), behoorden respectievelijk tot de complexen cc-41/44 (n=18) en cc-269 (n=9).

Onder de 19 geïdentificeerde allelen voor het *fet-A* gen, vertegenwoordigden de allelen F1-5 en F5-1 respectievelijk 33,3% en 24,1 % van de gevallen. Allel F1-5 werd uitsluitend gedetecteerd in serogroep B en zo goed als uitsluitend in het clonale complex cc-41/44 (26/29). Het allel F5-1 (24,1%) is geassocieerd met serogroep B en het clonale complex cc-269 (16/21).

Serologisch geïdentificeerde stammen B:NT:P1.14 of B:21:P1.14 werden door *porA* sequencerig gecatalogeerd als B:P1.22,14. Zo werden ook de serologisch geïdentificeerde stammen B:4:P1.4 en B:NT:P1.4 als B:P1.7-2,4 geïdentificeerd.

Voornaamste profielen:

B:P1.7-2,4:F1-5:ST-41(cc41/44Lineage 3)

B:P1.22,14:F5-1:ST-269 (cc269)

Tabel 12. Vaakst voorkomende *porA:fetA* combinaties (Enkele gevonden combinaties worden weergegeven in deze tabel) (N=87; 2012)

B	F1-5	F5-1	F4-1	F5-5	F5-9	F1-55
7-2,4	21	0	0	0	2	0
22,14	0	8	1	7	1	0
18,25	0	0	0	0	0	0
22,9	0	0	0	0	0	1
7,30-2	0	3	0	0	0	0
19,15	0	4	0	0	0	0

Tabel 13. Vaakst voorkomende:*fetA*:MLST combinaties (N=87; 2012)

B	F1-5	F5-1	F5-5	F1-55	F5-9
cc-41/44	26	0	0	0	0
cc-269	0	16	0	1	0
cc-213	0	0	8	0	0
cc-162	0	0	0	0	3
cc-32	0	4	0	0	0



Moleculaire typering van serogroep C

Voor 18 van de 21 stammen van de serogroep C kon het clonale complex worden bepaald. Zestien van deze stammen behoorden tot het clonale complex cc-11 dat karakteristiek is voor deze serogroep. Elf van deze 16 stammen hadden de formule P1.5,2:F3-3 :ST-11 (cc-11 /ET-37 complex).

Twee andere stammen die behoorden tot het clonale complex 11 vertoonden dezelfde karakteristieken (P1.5-1, 10-8,:F3-6 :ST-11 (cc-11 /ET-37 complex)) als de stammen die in 2012 werden geïsoleerd bij personen uit de homoseksuele gemeenschap in New-York (cf : <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm6151a4.htm>).

De 2 stammen die niet tot het clonale complexe 11 behoorden, hadden respectievelijk de volgende karakteristieken: C: P1.5,2: F3-3: ST-269 en de andere C: P1.5,10: F3-7: ST-103.

Gevoeligheid voor antibiotica

Het referentiecentrum heeft de gevoeligheid van 110 meningokokkenstammen getest voor penicilline G, ampicilline, cefotaxime en chlooramfenicol (therapeutisch gebruikte antibiotica), rifampicine, ciprofloxacine en azithromycine (profylactisch gebruikte antibiotica).

Alle geteste stammen waren gevoelig voor chlooramfenicol, cefotaxim, ciprofloxacine, rifampicine en azithromycine (*Tabel 14*).

Zesentachtig stammen (86,4%) waren gevoelig voor ampicilline en 13 (13,6%) waren intermediair resistent ($0,25 \leq \text{MIC} \leq 1 \mu\text{g/ml}$).

Achtenzestig stammen (86,2%) waren gevoelig voor penicilline. Onder de tweeëndertig stammen (31,8%) met een verminderde gevoeligheid voor penicilline (26 B, 6 C, 1 W135, 2Y) waren er 25 (22,7%) intermediair resistent ($0,12 \leq \text{MIC} \leq 0,25 \mu\text{g/ml}$) en 10 (9,1%) resistent ($\text{MIC} \geq 0,5 \mu\text{g/ml}$).

Tabel 14. *N. meningitidis*: gevoeligheid voor antibiotica (2012)

Antibiotica	Remmingsconcentratie (MIC) in $\mu\text{g/ml}$				% gevoeligheid
	Gevoeligheidsdrempel *	Min. en max. waarden	50%	90%	
Penicilline G	$\leq 0,06$	0,006 - 1	0,064	0,25	68,2
Ampicilline	$\leq 0,12$	0,016 - 1	0,047	0,38	86,4
Cefotaxim	$\leq 0,12$	0,002 - 0,032	0,004	0,012	93,6
Chlooramfenicol	≤ 2	0,5 - 2	1	1,5	100
Rifampicine	$\leq 0,5$	0,003 - 32	0,016	0,094	98,2
Ciprofloxacine	$\leq 0,03$	0,002 - 0,012	0,004	0,006	100
Azithromycine	$\leq 2^{**}$	0,016 - 0,75	0,19	0,38	100

* EUCAST 2012

**CLSI M100-S17, 2007



Retrospectieve analyse van 1991 tot 2012

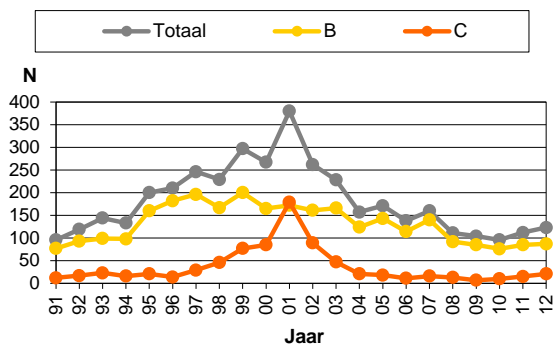
Tabel 15. *N. meningitidis*: incidentie en verdeling van de stammen in serogroepen (1991-2011)

Jaar	Incidentie N/100.000	Stammen N	Serogroepen				
			A %	B %	C %	W-135 %	Andere %
1991	1,0	96	0,0	84,6	13,2	1,1	0,0
1992	1,2	119	0,9	80,1	14,7	4,3	0,0
1993	1,4	144	0,0	76,7	17,8	1,6	3,1
1994	1,3	133	0,8	81,0	13,2	2,5	2,5
1995	2,0	200	0,6	86,0	11,0	0,0	2,4
1996	2,1	210	0,0	91,0	7,0	1,5	0,5
1997	2,4	246	0,0	84,5	12,5	1,7	1,3
1998	2,2	229	0,0	75,5	20,8	2,3	1,4
1999	2,9	297	0,0	71,4	27,5	0,4	0,7
2000	2,6	267	0,0	64,2	33,0	1,6	1,2
2001	3,7	380	0,0	47,5	49,4	2,8	0,3
2002	2,5	262	0,0	63,6	35,2	0,4	0,8
2003	2,2	228	0,0	75,8	21,5	1,4	1,3
2004	1,5	157	0,0	80,5	13,6	3,2	2,7
2005	1,6	171	0,0	83,6	10,5	3,5	2,4
2006	1,3	138	0,0	82,6	8,00	5,8	3,6
2007	1,5	160	0,0	87,5	10,0	1,3	0,6
2008	1	111	0,0	82,9	11,7	0,9	2,7
2009	1,0	104	1	81,7	6,7	4,8	3,8
2010	0,9	96	0	79,2	10,4	4,2	6,2
2011	1,0	112	0,0	75,9	13,4	0,9	8,0
2012	1,1	123	0,0	70,7	17,1	2,4	9,7

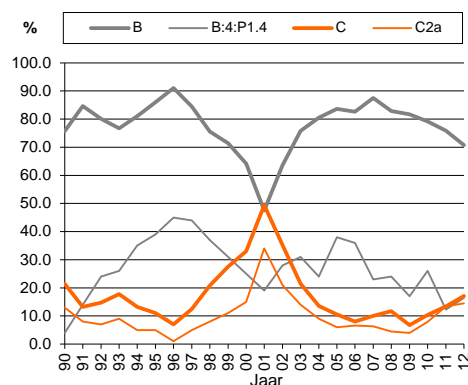
Bespreking en besluit

Van 1991 tot 2001 steeg de jaarlijkse incidentie van meningokokkeninfecties in België (berekend op basis van de gevallen bevestigd door het referentiecentrum) van 1 tot 3,7 gevallen per 100.000 inwoners (Figuur 9). De toename van de incidentie werd met de volgende wijzigingen geassocieerd:

- in de verdeling per serogroep en serotype: met een toename van de frequentie van de isolaten van serogroep B en serotype P3.4 (B:4:P1.4) tot 1996 (Figuur 10) en sinds 1997 met een toename van de frequentie van de isolaten van serogroep C, serotype P2.2a (vooral C:2a:P1.2,5 en C:2a:P1.5);
- in de verdeling per leeftijd: met meer gevallen onder 15 tot 19-jarigen (Figuur 13);
- in de geografische spreiding: met een sterke toename van het aantal gevallen in Vlaanderen (Figuren 11 en 12).



Figuur 9. *N. meningitidis*: evolutie van meningokokkeninfecties in België (N; 1991-2012)



Figuur 10. *N. meningitidis*: evolutie van de voornaamste serogroepen en serotypes (%; 1991-2012)

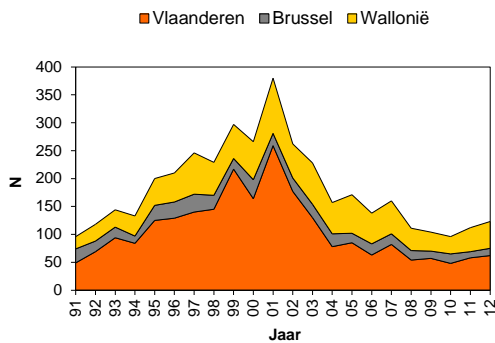
In 2001 overheerste serogroep C (49%). Ten gevolge van de hoge incidentie van infecties met meningokokken C (1,7/100.000 in 2001) werd beslist om een nationale vaccinatiedcampagne te organiseren



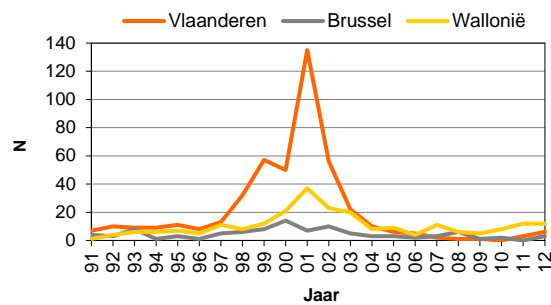
waarbij kinderen van 1 tot 5 jaar gratis met het geconjugeerde vaccin tegen meningokok C zouden worden ingeënt. In de Vlaamse Gemeenschap startte de campagne, die alle jongeren van 1 tot 18 jaar wilde beschermen, in november 2001 en eindigde zij in december 2004. In de Duitse en Franse Gemeenschap startte de vaccinatiecampagne in maart 2002; ze eindigde in september 2002 en beoogde alleen kinderen van 1 tot 5 jaar. Sinds 2002 krijgen baby's van 12-15 maanden het vaccin automatisch toegediend in het kader van het basisvaccinatieschema.

Van 2001 tot 2004 daalde ten gevolge van de vaccinatiecampagne het aantal infecties veroorzaakt door serogroep C met 88% in België, 93% in Vlaanderen en 78% in Wallonië. Het aantal meningokokken C-infecties is in alle leeftijdsgroepen gedaald (Figuur 10). In de leeftijdsgroep van 1-5 jaar, de doelgroep van de nationale inentingcampagne, werd een daling van 90% van de C-gevallen waargenomen. Bij de jongeren van 1 tot 18 jaar stelde men een daling van 94% vast terwijl dit bij de volwassenen ouder dan 18 jaar 78% bedroeg.

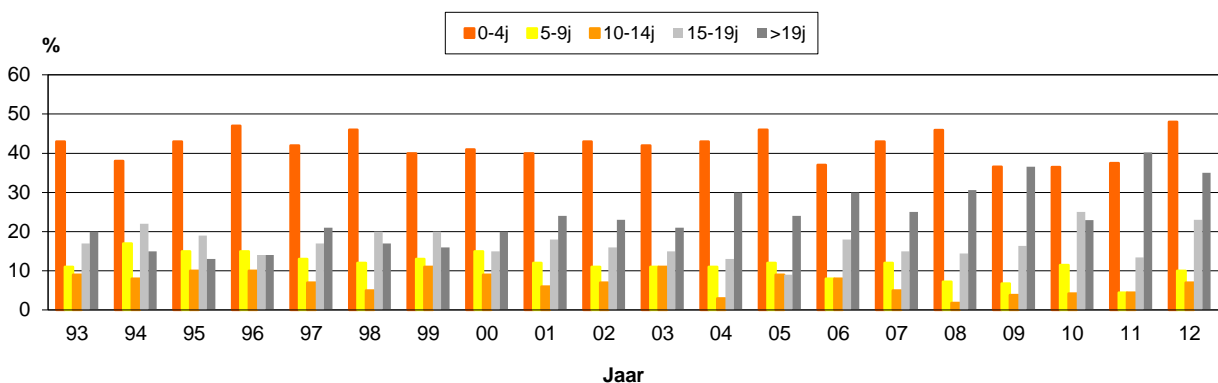
Sinds 2004 tot 2007 schijnt de jaarlijkse incidentie van meningococcose rond 1,5/100.000 te fluctueren. Vanaf 2008 schommelt de incidentie rond 1/100.000. De serogroep C, verantwoordelijk voor ongeveer 10% van de gevallen, treft meer volwassenen dan jongeren.



Figuur 11. N. meningitidis: verdeling van de gevallen in de gewesten (N; 1991-2012)



Figuur 12. N. meningitidis: regionale verdeling van C gevallen (N; 1991-2012)



Figuur 13. N. meningitidis: evolutie van de verdeling van de gevallen per leeftijdsgroep (%; 1991-2012)

In vergelijking met het voorgaande jaar werden in 2012 de volgende veranderingen waargenomen:

- Het aantal gevallen van meningokokkeninfecties bevestigd door het referentiecentrum is met 9,8% gestegen (van 112 in 2011 naar 123 in 2012);
- Het percentage van de gevallen te wijten aan serogroep C is gestegen van 13,4% in 2011 naar 17,1% in 2012, terwijl serogroep B stabiel is gebleven (75,9% in 2011 en 70,7 in 2012);



- In serogroep B is een stijging van serotype P3.4 (van 24,7% in 2011 naar 37,8% in 2012) en een stabilisering van het percentage niet-typeerbare stammen (van 51,8% in 2011 naar 51,9% in 2012) vastgesteld; subtype P1.4 is gedaald (30,9% in 2011 naar 25,6% in 2012) en het subtype P1.14 is eveneens gedaald (van 32,1% in 2011 naar 23,1% in 2012); het fenotype B:4:P1.14 vertegenwoordigde 21,9% van de B-gevallen (tegenover 16% in 2011) terwijl het fenotype B:NT:P1.14 nog 12,2% vertegenwoordigde (20,9% in 2011);
- De serogroep C (17,1% van de gevallen) werd voornamelijk gevonden in Wallonië;
- In serogroep C werd het serotype P2.2a in 80,9% van de gevallen gedetecteerd, (87,5% in 2010 en 100% in 2011); het serotype P2.2b werd dit jaar niet waargenomen;
- De case fatality rate (CFR), berekend op basis van de sterfgevallen gemeld aan het referentiecentrum (9 overleden personen: 5 B, 2 C, 1Y en 1 NG) bedroeg 7,1% in 2011 en 8,3% in 2010;
- Het percentage stammen met een verminderde gevoeligheid voor penicilline G is gedaald (31,8% in 2012 versus 45,3% in 2011).

Besluit

Sinds 2002 is de incidentie van meningococcose in België onafgebroken gedaald. Deze vermindering kan worden toegeschreven aan een daling van het aantal infecties met serogroep C ten gevolge van de vaccinatiecampagne (2002-2004) alsook aan een daling van het aantal infecties met serogroep B. In 2012 bedraagt de incidentie 1,1 gevallen/100.000 inwoners.



Bijlage

Lijst van de laboratoria die stammen verstuurd hebben

Provincie Antwerpen:

- St.-Jozefkliniek, Bornem
- St.-Vincentiusziekenhuis, Antwerpen
- Imeldaziekenhuis, Bonheiden
- AZ St.-Maarten Camp, Mechelen
- U.Z. Antwerpen, Edegem
- Jan Palfijnziekenhuis, Merksem
- A.Z. St.-Jozef, Turnhout

Provincie Oost-Vlaanderen:

- O.L.-Vrouwziekenhuis, Aalst
- A.S.Z., Aalst
- H. Hartkliniek, Eeklo
- A.Z. St.-Blasius, Dendermonde
- A.Z. Jan Palfijn, Gent
- Alg. Ziekenhuis St.-Elisabeth, Zottegem
- A.Z. Maria Middelaes, Gent
- U.Z. Gent

Provincie West-Vlaanderen:

- A.Z. St.-Lucas, Assebroek
- A.Z. St.-Jan, Brugge
- R.Z. J. Yperman, Ieper
- St.-Jozefkliniek, Izegem
- O.L.V. Ter Linden, Knokke-Heist
- A.Z. Groeninge, Kortrijk
- H. Hartziekenhuis, Roeselare
- St.-Andriesziekenhuis, Tielt
- Stedelijk Ziekenhuis, Roeselare

Provincie Limburg:

- Z.O.L. Campus St.-Jan, Genk
- Mariaziekenhuis Noord-Limburg, Neerpelt
- Salvatorziekenhuis, Hasselt
- St.-Franciscuskliniek, Heusden
- Virga Jesse Ziekenhuis, Hasselt
- A.Z. Vesalius, Tongeren

Provincie Vlaams-Brabant:

- Labo M.C.H., Leuven
- U.Z. Gasthuisberg, Leuven
- A.Z. H. Hart, Tienen

Brussel:

- U.Z. Brussel
- Kliniek St-Elisabeth
- CHIREC
- CEBIODI
- I.Z.Z. site J. Bracops
- Erasmusziekenhuis
- U.Z. Brugmann
- M.I.E. Cavell
- St.-Pieter Ziekenhuis

Provincie Waals-Brabant:

- Hôpital de Braine l'Alleud/Waterloo
- Clinique St-Pierre, Ottignies

Provincie Henegouwen:

- R.H.M.S. Ath
- C.H.R. St-Joseph - Warquignies, Bousu
- Centre Hospitalier Hornu-Frameries
- C.H.U. Charleroi
- Clinique la Dorcas, Tournai
- ISPPC A. Vésale, Montigny-le-Tilleul
- Hôpital de Jolimont, Haine-St-Paul
- Laboratoire M.A.B., Mons
- Centre Hospitalier de Tivoli, La Louvière
- Clinique Notre-Dame, Tournai
- Hôpital St Joseph, Mons
- Centre Hospitalier du Pays D'Ath, Ath

Provincie Luik:

- Laboratoire L. Olivier, Villers-le-Bouillet
- C.H.R. Hutois, Huy
- C.H.U. Liège
- C.H.R. La Tourelle, Verviers
- Clinique St-Joseph, Liège
- C.H.C. asbl

Provincie Namen:

- C.H.D. Dinant

Provincie Luxemburg

- Labo. des Cliniques du Sud Luxembourg, Arlon



Analyse aanvraag voor *Neisseria meningitidis*



WETENSCHAPPELIJK INSTITUUT
VOLKSGEZONDHEID
INSTITUT SCIENTIFIQUE
DE SANTÉ PUBLIQUE

Directie **Besmettelijke en Overdraagbare Ziekten**
NRC Meningokokken
Wetenschappelijke dienst **Bacteriële ziekten**
Juliette Wytsmanstraat 14 | 1050 Brussel | België
www.wiv-isp.be

T. Sophie Bertrand 02/ 642 50 82
T. Wesley Mattheus 02/642 50 89
F. 02/ 642 52 40
E-mail: neisseria@wiv-isp.be

SURVEILLANCE INFECTIEUZE AANDOENINGEN

Gelieve dit formulier met de stam op te sturen naar het referentielaboratorium

* Gegevens over het laboratorium dat de stam opstuurt

Naam verantwoordelijke:
Naam laboratorium:
Dienst:
Adres:
Postcode:
Tel.: Fax:
E-mail:

Voorbehouden voor het referentielaboratorium

.....

Vaccinatie

Werd de patiënt gevaccineerd? ja nee onbekend
Indien ja, in welk jaar?

Gegevens over de patiënt

* Naam:
* Geslacht: M V onbekend
* Geboortedatum (of leeftijd):
* Postcode/Woonplaats:
Beroep:
Nationaliteit:
Recent verblijf in het buitenland: ja nee
Zo ja, land of streek:

Andere belangrijke gegevens

* Klinische gegevens:

meningitis
 sepsis
 meningitis + sepsis
 onbekend
 andere:
.....
.....

Epidemiologische gegevens (bv.: import-pathologie, gegroepeerd geval, speciale resistentie, behandeling, ...):
.....
.....
.....

* Evolutie:

genezen
 gunstig
 overleden
 onbekend

Opmerkingen:
.....
.....
.....

Gegevens over het staal

Vermoedelijke identificatie:
* Identificatienummer:
Gebaseerd op:
 direct microscopisch onderzoek
 onderzoek van oplosbare antigenen
 biochemische identificatie van cultuur
 MALDI-TOF MS
 methoden zonder cultuur: PCR
 serologie
* Oorsprong:
 Lumbaalvocht
 sputum
 bloed
 urethraal/vaginaal secreet
 keeluitstrijk
 etter:
 andere:
 onbekend
* Datum van isolatie: (dd/mm/jjjj)

* verplicht in te vullen

BESMETTELIJKE EN OVERDRAAGBARE ZIEKTEN
Site Ukkel: Engelandstraat 642 | 1180 Brussel | België
Site Elsene: Juliette Wytsmanstraat 14 | 1050 Brussel | België
T + 32 2 373 31 11 | F + 32 2 373 32 82

Centrale zetel
Juliette Wytsmanstraat 14 | 1050 Brussel | België
T + 32 2 642 51 11 | F + 32 2 642 50 01



FORM 12/MC/06/N v4

p. 1/1

Verantwoordelijke van het NRC

Dr. S. Bertrand, Dr. W. Mattheus,

Dr. R. Vanhoof.

T + 32 2 642 50 89

F + 32 2 642 52 40

Neisseria@wiv-isp.be | www.wiv-isp.be/bacterio

Hoofdzetel

Juliette Wytsmanstraat 14

1050 Brussel | België

T + 32 2 642 51 11

F + 32 2 642 50 01

SITE UKKEL

Engelandstraat 642

1180 Brussel | België

T + 32 2 373 31 11

F + 32 2 373 32 82

info@wiv-isp.be | www.wiv-isp.be

**Overdraagbare en Besmettelijke
Ziekten
Dienst: Bacteriële Ziekten**

**Verantwoordelijke Uitgever
Dr. Johan Peeters,
Algemeen Directeur**

