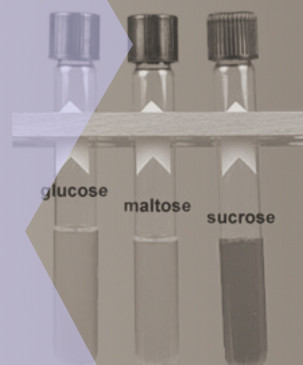
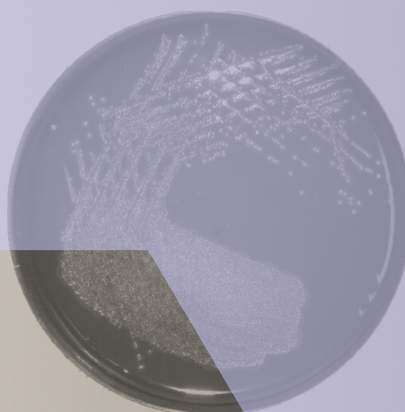
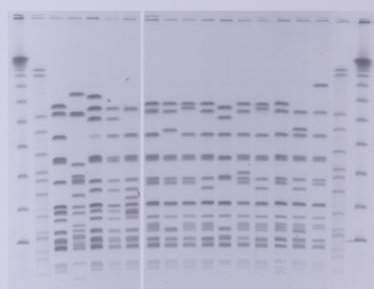
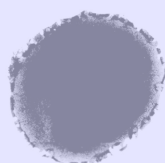


2013

JAARVERSLAG

Nationaal Referentiecentrum voor
Neisseria meningitidis



Neisseria meningitidis stammen
afgezonderd in België in 2013

NATIONAAL REFERENTIECENTRUM VOOR *NEISSERIA MENINGITIDIS*

Jaarverslag 2013

OD Overdraagbare en
besmettelijke ziekten
Dienst Bacteriële ziekten

Juliette Wytsmanstraat 14
1050 Brussel | België

www.wiv-isp.be



Bacteriële ziekten | Juli 2014 | Brussel, België
Depotnummer: D/2014/2505/09

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:





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.



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	12
Moleculaire typering	15
Moleculaire typering van serogroep B.....	16
Moleculaire typering van serogroep C	17
Gevoeligheid voor antibiotica	17
Retrospectieve analyse van 1991 tot 2013	18
Bespreking en besluit.....	18
Bijlage.....	21
Lijst van de laboratoria die stammen verstuurd hebben.....	21
Analyse aanvraag voor Neisseria meningitidis.....	22



Samenvatting

In 2013 onderzocht het nationaal referentiecentrum voor *Neisseria meningitidis* 178 stalen waarvan er 134 werden bevestigd als zijnde afkomstig van een invasieve infectie. Dit betekent voor 2013 een incidentie van 1,2 gevallen/100.000 inwoners. De ziekte trof vooral kinderen jonger dan 5 jaar (36% van de gevallen) en adolescenten tussen 15 en 19 jaar (13%) met bijna evenveel gevallen bij mannen dan bij vrouwen (verhouding M/V = 0,93). Er werden 9 sterfgevallen gemeld (case fatality rate van 6,7%). Er werd 47,8% van de gevallen waargenomen in Vlaanderen (incidentie 1/100.000), in Wallonië 43,3% (incidentie 1,6/100.000) en in Brussel 9,3% van de gevallen (incidentie 1/100.000).

Serogroep B werd in 78,4% van de stalen gevonden en de serogroepen C, Y, W-135, X respectievelijk in 10,4%, 5,2% en 0,7% van de stalen. In serogroep B werden serotype P3.4 (38,5%) en de serosubtypes P1.4 (27,5%) en P1.14 (20,9%) het frequentst waargenomen. De voornaamste fenotypes waren B:4:P1.4 (19,8%), B:NT:P1.14 (9,9%) en B:NT:P1.4 (5,5%). In serogroep C werd serotype P2.2a (78,6%) het vaakst aangetroffen. Één van de stammen (0,9%) was resistent tegen benzylpenicilline en 18,3% intermediair.



Inleiding

In 2013 stuurden 67 laboratoria voor klinische biologie 178 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 :150 stalen afkomstig van patiënten met een invasieve infectie (meningitis, sepsis, septische artritis) waarvan 134 gevallen werden geconfirmeerd als een invasieve infectie met *Neisseria meningitidis*. In 16 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 :28 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 agglutinaties 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 150 stalen afgenomen bij patiënten met een invasieve infectie, identificeerde en bevestigde het NRC 134 *Neisseria meningitidis* stammen. In 3 stalen van een patiënt met een invasieve infectie identificeerde het referentiecentrum een *Streptococcus pneumoniae*. Voor dertien 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; 2013)

Lumbaal vocht (LV)	66
Bloed	66
Niet vermeld	3
Totaal	134

Tabel 2. *N. meningitidis*: verdeling volgens de aard van de infectie (aantal; 2013)

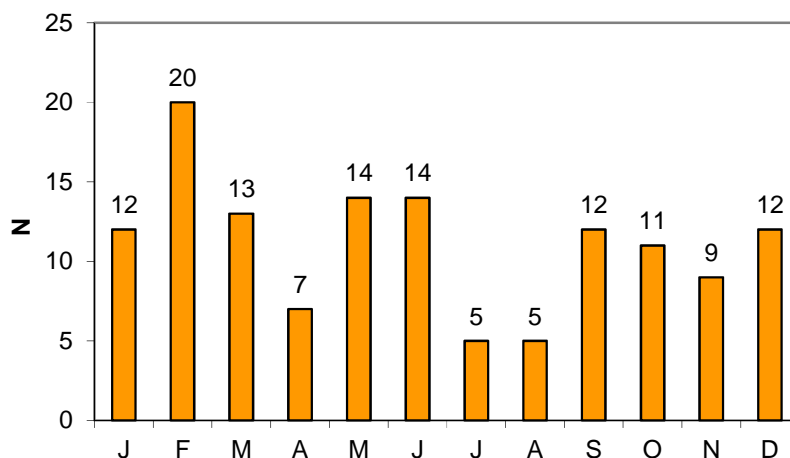
Meningitis	47
Meningitis + Sepsis	26
Sepsis	44
Onbekend	13
Andere	5
Totaal	134

In 49,2% van de gevallen werd de stam uit LV geïsoleerd en in 49,2% van de gevallen uit bloed.

9 doden werden gemeld als gevolg van deze infecties (case fatality rate: CFR = 6,7%).

Verdeling per maand

In 2013 werden veel gevallen gemeld op het einde van het winterseizoen (piek in februari, *Figuur 1*).



Figuur 1. *N. meningitidis*: verdeling per maand (aantal; 2013)

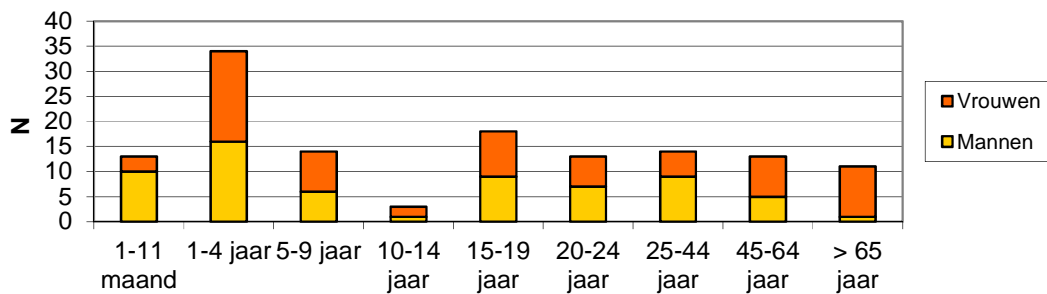
Verdeling per leeftijdsgroep en geslacht

Bij mannen werden 64 stammen geïsoleerd en bij vrouwen 69. De geslachtsverhouding M/V bedroeg 0,93, bij één geval van de 134 werd het geslacht van de patiënt niet op de aanvraag vermeld. Kinderen jonger dan 5 jaar vertegenwoordigden 35,8% van de gevallen en jongeren tussen 15 en 19 jaar 13,4% (*Tabel 3* en *Figuur 2*).



Tabel 3. *N. meningitidis*: verdeling per leeftijdsgroep en geslacht (aantal; procentueel; 2013)

Leeftijdsgroep	Mannen	Vrouwen	onbekend	Totaal	%	Sterfgevallen
< 1 maand	0	0	0	0	0.0	0
1 - 11 maand	10	3	0	13	9.7	1
1-4 jaar	16	18	1	35	26.1	2
5-9 jaar	6	8	1	14	10.4	1
10-14 jaar	1	2	0	3	2.2	0
15-19 jaar	9	9	0	18	13.4	2
20-24 jaar	7	6	0	13	9.7	0
25-44 jaar	9	5	0	14	10.4	2
45-64 jaar	5	8	0	13	9.7	0
> 65 jaar	1	10	0	11	8.2	1
Totaal	64	69	2	134	100	9



Figuur 2. *N. meningitidis*: verdeling per leeftijdsgroep en geslacht (aantal; 2013)

Verdeling per serogroep

Serogroep B, de voornaamste serogroep, werd in 78,4% van de stammen teruggevonden en serogroep C in 10,4% van de gevallen (Tabel 4).

Tabel 4. *N. meningitidis*: verdeling in serogroepen (aantal; procentueel; 2013)

Serogroep	N	%
A	0	0,0
B	105	78,4
C	14	10,4
X	1	0,7
Y	7	5,2
W-135	1	0,7
Niet groepeerbaar	6	4,5
Totaal	134	100,0

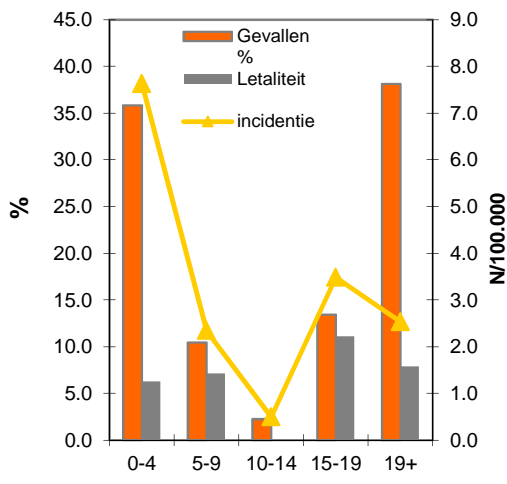
Verdeling per leeftijdsgroep en serogroep

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).

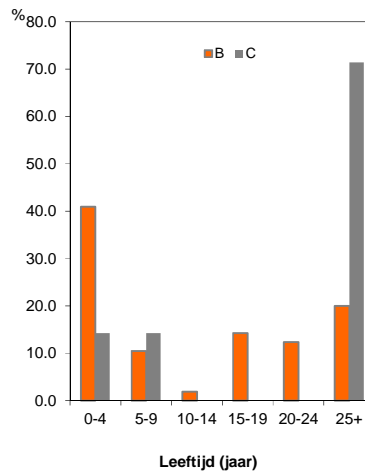


Tabel 5. N. meningitidis: verdeling per leeftijdsgroep en serogroep (aantal; 2013)

Leeftijdsgroep	B	C	X	Y	W135	Niet Groepeerbaar
< 1 maand	0	0	0	0	0	0
1-11 maand	12	1	0	0	0	1
1-4 jaar	31	1	0	1	0	1
5-9 jaar	11	2	0	1	0	0
10-14 jaar	2	0	0	0	0	1
15-19 jaar	15	0	1	0	0	2
20-24 jaar	13	0	0	0	0	0
25-44 jaar	8	4	0	2	0	0
45-64 jaar	9	4	0	0	0	0
≥ 65 jaar	4	2	0	3	1	1
Totaal	105	14	1	7	1	6



Figuur 3. N. meningitidis: percentage gevallen, Mortaliteit (CFR) en incidentie volgens leeftijdsgroep (%; N/100.000 inwoners; 2013)



Figuur 4. N. meningitidis: verdeling volgens serogroep en leeftijdsgroep (%; 2013)

Geografische verspreiding

Op gewestelijk vlak werden 47,8% van de gevallen in Vlaanderen waargenomen, 43,3% in Wallonië en 9% in Brussel (Tabel 6). Serogroep B overheerste in de drie gewesten. Serogroep C was meer aanwezig in Wallonië (7 gevallen op een totaal van 14) dan in de andere gewesten. In West Vlaanderen werd het hoogste aantal gevallen (20 gevallen, 14,9%) vastgesteld en deze waren meestal te wijten aan serogroep B.



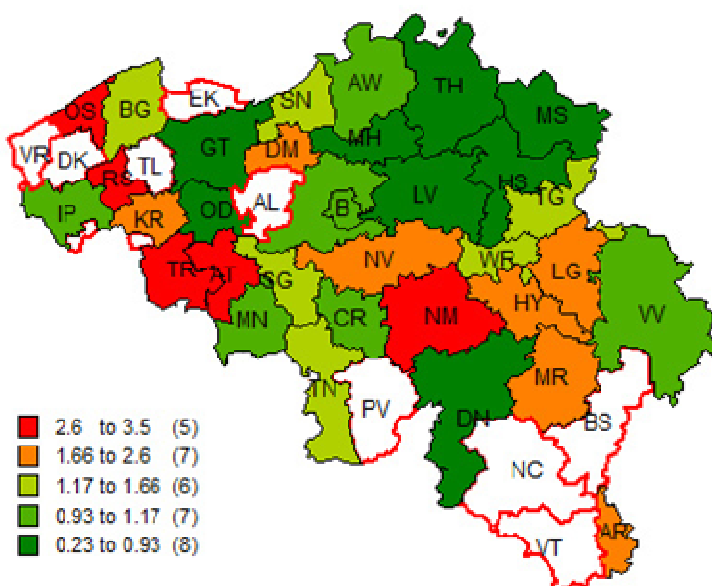
Tabel 6. *N. meningitidis*: verdeling per provincie en per serogroep (N; 2013)

Gewest / provincie	NG	B	C	X	Y	W135	Totaal	%
Vlaanderen								
Antwerpen	0	14	1	0	0	0	15	11.2
Vlaams-Brabant	0	6	2	0	1	1	10	7.5
West-Vlaanderen	0	18	1	0	1	0	20	14.9
Oost-Vlaanderen	0	12	0	0	2	0	14	10.4
Limburg	0	3	1	0	1	0	5	3.7
	0	53	5	0	5	1	64	47.8
Brussel								
	0	9	2	0	1	0	12	9,0
Wallonië								
Waals-Brabant	0	6	1	0	0	0	7	5.2
Henegouwen	3	13	2	0	1	0	19	14.2
Luik	1	15	3	0	0	0	19	14.2
Luxemburg	1	0	0	1	0	0	2	1.5
Namen	1	9	1	0	0	0	11	8.2
	6	43	7	1	1	0	58	43.3

Schatting van de incidentie per arrondissement

Op arrondissementniveau was de incidentie het hoogst in **Ath** : 3,5/100.000 inw., **Roeselare** : 3,4/100.000 inw., **Namen**: 3,2/100.000 inw. en **Oostende**: 2,6/100.000 inw. (Tabel 7 en Figuur 5).

Op het niveau van de provincies, werd de hoogste incidentie waargenomen in de Brusselse gewest (3,1/100.000 inw.) en in de provincie Namen (2,3/100.000 inw.). De laagste incidenties werden geregistreerd in Waals Brabant (0,2/100.000 inw.) en in Limburg (0,6/100.000 inw.).



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



Tabel 7. N. meningitidis: incidentie van de serogroepen per arrondissement (N/100.000 inwoners; 2013)

Arrondissement	Notatie	Bevolking	Aantal gevallen	Incidentie	Incidentie B	Incidentie C
Antwerpen	AW	1.015.250	11	1.08	0.98	0.10
Mechelen	MH	331.101	1	0.30	0.30	0.00
Turnhout	TH	444.573	3	0.67	0.67	0.00
Bruxelles/Brussel	B	1.147.043	12	1.04	0.78	0.17
Halle-Vilvoorde	HV	608.291	6	0.98	0.65	0.16
Leuven	LV	492.293	4	0.81	0.40	0.20
Nivelles	NV	388.429	7	1.79	1.54	0.26
Brugge	BG	279.383	4	1.43	1.07	0.00
Diksmuide	DK	50.535	0	0.00	0.00	0.00
Ieper	IP	106.217	1	0.94	0.94	0.00
Kortrijk	KR	283.652	6	2.11	2.11	0.00
Oostende	OS	153.050	4	2.60	2.60	0.00
Roeselare	RS	147.497	5	3.38	2.70	0.68
Tielt	TL	91.299	0	0.00	0.00	0.00
Veurne	VR	60.845	0	0.00	0.00	0.00
Aalst	AL	280.286	0	0.00	0.00	0.00
Dendermonde	DM	195.910	4	2.03	2.03	0.00
Eeklo	EK	82.851	0	0.00	0.00	0.00
Gent	GT	536.999	5	0.93	0.74	0.00
Oudenaarde	OD	121.664	1	0.82	0.82	0.00
Sint-Niklaas	SN	241.951	4	1.64	1.23	0.00
Ath	AT	85.244	3	3.50	2.33	0.00
Charleroi	CR	428.984	4	0.93	0.70	0.00
Mons	MN	255.249	3	1.17	0.78	0.00
Mouscron	MC	74.281	0	0.00	0.00	0.00
Soignies	SN	186.369	3	1.60	0.53	1.07
Thuin	TN	150.717	2	1.33	0.66	0.00
Tournai	TR	146.118	4	2.73	2.73	0.00
Huy	HY	110.537	2	1.80	1.80	0.00
Liège	LG	614.126	13	2.11	1.62	0.32
Verviers	VV	283.622	3	1.06	0.70	0.35
Waremmes	WR	77.947	1	1.28	1.28	0.00
Hasselt	HS	416.384	1	0.24	0.24	0.00
Maaseik	MS	236.331	1	0.42	0.42	0.00
Tongeren	TG	200.063	3	1.50	0.50	0.50
Arlon	AR	59.751	1	1.66	0.00	0.00
Bastogne	BS	46.164	0	0.00	0.00	0.00
Marche	MR	55.333	1	1.80	0.00	0.00
Neufchâteau	NC	61.200	0	0.00	0.00	0.00
Virton	VT	52.972	0	0.00	0.00	0.00
Dinant	DN	108.043	1	0.92	0.00	0.00
Namur	NM	308.269	10	3.23	2.90	0.32
Philippeville	PV	65.921	0	0.00	0.00	0.00
België		11.082.744	134	1.20	0.94	0.13

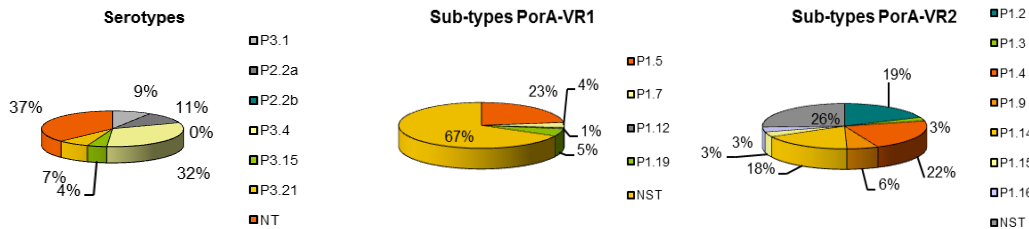
Op gewestelijk vlak bedroeg de incidentie 1/100.000 inw. in Vlaanderen; 1/100.000 inwoners in Brussel en 1,62/100.000 inwoners in Wallonië.

Op nationaal vlak bedroeg de incidentie van de invasieve infecties met meningokokken 1,2 gevallen/100.000 inwoners.



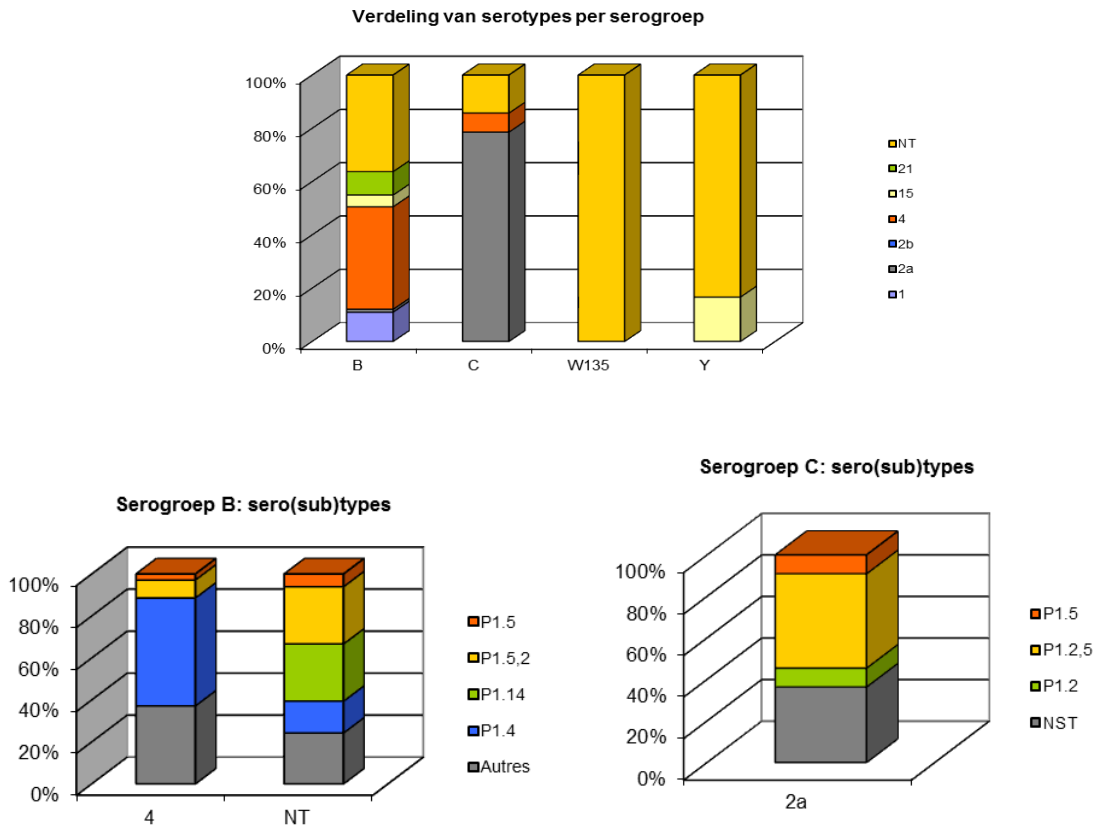
Verdeling in serotype en serosubtype

Figuur 6 toont de verdeling van de serotypes en subtypes van de 113 getypeerde stammen (meningokokken van alle serogroepen) met uitzondering van subtype P1.6 = 3,5% = PorA-VR3.



Figuur 6. *N. meningitidis*: verdeling in Serotypes en subtypes (%; 2013)

In 2013 kon op alle stammen behorend tot serogroep B (N=91) een klassieke serologie worden uitgevoerd. Serotype P3.4 (38,5%) en de subtypes P1.4 (27,5%) en P1.14 (20,9%) werden het frequentst waargenomen. De niet-typeerbare stammen (NT) vertegenwoordigden 36,3% van de B-stammen (Tabel 8). De combinatie van serotype P3.4 met subtype P1.4 (fenotype B:4:P1.4) werd aangetroffen in 19,8% van de B-stammen; de fenotypes B:21:P1.14, B:NT:P1.4 en B:NT:P1.14 in respectievelijk 5,5; 5,5 en 9,9% van de B-stammen. B:NT:P1.5,2 werd in 9,9% van de B-stammen teruggevonden.



Figuur 7. *N. meningitidis*: verdeling serotypes per serogroep en serosubtypes per serotype in serogroep B en serogroep C (%; 2013)



In 2013 kon op alle stammen behorend tot serogroep C (N= 14) een klassieke serologie worden uitgevoerd. De meerderheid van de serogroep C stammen behoorden tot het serotype P2.2a (78,6%) (Tabel 9, Figuur 7).

Tabel 8. N. meningitidis: verdeling in serotypes en subtypes - Serogroep B (N=91; 2013)

Subtypes	Serotypes							Totaal
	P3.1	P2.2a	P2.2b	P3.4	P3.15	P3.21	Niet Typeerbaar	
Niet subtypeerbaar	-	-	-	7	1	2	2	12
P1.12,16	-	-	-	1	-	-	-	1
P1.14	4	1	-	-	-	5	9	19
P1.16	-	-	-	1	-	-	1	2
P1.19	2	-	-	-	-	-	-	2
P1.19,15	1	-	-	2	-	-	-	3
P1.2	-	-	-	1	-	-	-	1
P1.4	2	-	-	18	-	-	5	25
P1.5	-	-	-	1	-	-	2	3
P1.5,2	-	-	-	3	-	-	9	12
P1.6	-	-	-	1	-	-	-	1
P1.7	-	-	-	-	-	-	2	2
P1.7,14	1	-	-	-	-	-	-	1
P1.7,16	-	-	-	-	1	-	-	1
P1.9	-	-	-	-	2	1	3	6
Totaal	10	1	0	35	4	8	33	91

Tabel 9. N. meningitidis: verdeling in serotypes en subtypes - Serogroep C (N=14; 2013)

Subtypes	Serotypes							Totaal
	P3.1	P2.2a	P2.2b	P3.4	P3.15	P3.21	Niet Typeerbaar	
Niet subtypeerbaar	-	4	-	-	-	-	-	4
P1.19,15	-	-	-	1	-	-	-	1
P1.2	-	1	-	-	-	-	-	1
P1.3,6	-	-	-	-	-	-	1	1
P1.5	-	1	-	-	-	-	-	1
P1.5,2	-	5	-	-	-	-	1	6
Totaal	0	11	0	1	0	0	2	14

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=1; 2013)

Subtypes	Serotype		Totaal
	2a	Niet typeerbaar	
P1.5,2	-	1	1
Totaal	0	1	1

Bij serogroep Y werden de serotypes P3.15 en NT teruggevonden (Tabel 11). Één stam kon niet worden getest.



Tabel 11. *N. meningitidis* – Serogroep Y (N=6; 2013)

Subtypes	Serotype		Totaal
	P3.15	Niet Typeerbaar	
P1.3,6	-	2	2
P1.5	-	3	3
P1.9	1	-	1
Totaal	1	5	6



Moleculaire typering

Moleculaire typering van *Neisseria meningitidis* is gebaseerd op de sequentie bepaling van een aantal genen of fragmenten van genen. De 2 hypervariabele regio's van het por A gen (VR1 en VR2) werden voor alle stammen van 2013 gesequeneerd (N = 115) (<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 sequencerig van het *fetA* gen (<http://pubmlst.org/neisseria/FetA>) werd eveneens op alle stammen van 2013 verricht.

Deze moleculaire bepalingen kunnen gecombineerd worden met de *multi-locus sequence typing* (MLST) waarbij 7 housekeeping genes worden gesequeneerd. In 2013 werd MLST analyse op alle stammen uitgevoerd.

De combinatie MLST met de sequentie van *fetA* en *porA* VR1, VR2, 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:

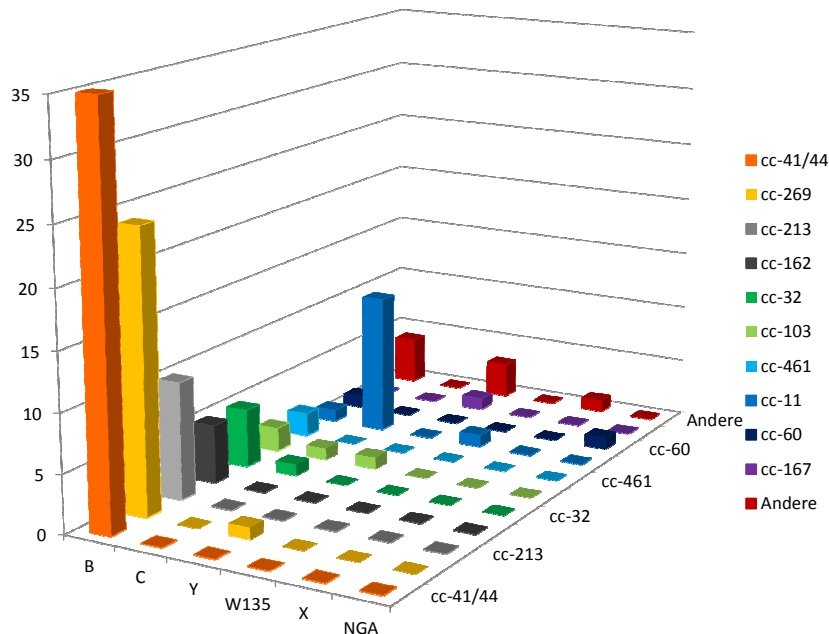
Serogroep: *porA* VR1,VR2,VR3: *fetA* VR:MLST sequentietype (Clonaal complex)

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; 2013)



Moleculaire typering van serogroep B

Op alle stammen van serogroep B werd de *fetA* en *porA* analyse uitgevoerd. Bij 28 van de 91 stammen werd het allel F1-5 (*fetA*) gevonden, waarvan er 16 behoorden tot P1.7-2,4 (*porA* VR1 en VR2) en 25 tot het clonaal complex cc-41/44 complex/Lineage 3 (Tabel 12 en 13). De tweede grootste groep bestond uit F5-1 (n=22), met 7 stammen die behoorden tot P1.5-1,2-2 en 6 stammen die behoorden tot P1.22,14. In deze twee groepen (P1.22,14:F5-1 en P1.5-1,2-2:F5-1), behoorden alle stammen tot het clonaal complex cc-269.

Bij de stammen van de serogroep B (n=91), waren de complexen cc-41/44 (n=35) en cc-269 (n=24) het meest frequent aanwezig. In de stammen van het clonaal complex cc-41/44 werd in het overgrote deel het FetA allel F1-5 (n=25) gevonden terwijl dit bij de stammen van cc-269 complex het F5-1 (n=17) allel was.

De stammen van de fenotypes B:4:P1.4 (n=18) en B:NT:P.14 (n=9), behoorden quasi uitsluitend tot respectievelijk de complexen cc-41/44 (n=17) en cc-269 (n=9).

Onder de 15 geïdentificeerde allelen voor het *fetA* gen, vertegenwoordigden de allelen F1-5 en F5-1 respectievelijk 30,8% en 24,2 % van de gevallen. Allel F1-5 werd uitsluitend gedetecteerd in serogroep B en zo goed als uitsluitend in het clonaal complex cc-41/44 (25/28). Het allel F5-1 (24,2%) is geassocieerd met serogroep B en het clonaal complex cc-269 (17/22).

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)

B:P1.22,14:F5-5:ST-213 (cc213)

Tabel 12. Vaakst voorkomende *porA:fetA* combinaties (Enkele gevonden combinaties worden weergegeven in deze tabel) (N=91; 2013)

B	F1-5	F5-1	F4-1	F5-5	F5-9	F5-2
7-2,4	16	2	0	0	3	0
22,14	0	6	0	8	1	2
5-1,2-2	0	7	0	0	0	0
22,9	3	0	1	1	0	0
5,2	1	2	0	0	0	0

Tabel 13. Vaakst voorkomende:*fetA*:MLST combinaties (N=91; 2013)

B	F1-5	F5-1	F5-5	F5-2	F5-9
cc-41/44	25	1	0	0	0
cc-269	3	17	0	2	0
cc-213	0	0	9	0	0
cc-162	0	0	0	0	5
cc-32	0	4	0	0	0



Moleculaire typering van serogroep C

Voor alle stammen van de serogroep C kon het clonaal complex worden bepaald (N=14). Twaalf van deze stammen behoorden tot het clonaal complex cc-11 dat karakteristiek is voor deze serogroep. Negen van deze 12 stammen hadden de formule P1.5,2:F3-3 :ST-11 (cc-11 /ET-37 complex).

Eén andere stam die behoorde tot het clonaal complex 11 vertoonde 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 clonaal complexe 11 behoorden, hadden respectievelijk de volgende karakteristieken: C: P1.19,15:F5-1: ST-33 en de andere C: P1.18-1,3:F3-9: ST-103.

Gevoeligheid voor antibiotica

Het referentiecentrum heeft de gevoeligheid van 115 meningokokkenstammen getest voor penicilline G, ampicilline, cefotaxime en chlooramfenicol (therapeutisch gebruikte antibiotica), rifampicine, ciprofloxacin en azitromycine (profylactisch gebruikte antibiotica).

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

Negentig stammen (78,3%) waren gevoelig voor ampicilline en 21 (21,7%) waren intermediair resistent ($0,25 \leq \text{MIC} \leq 1 \mu\text{g/ml}$).

Drieënnegentig stammen (80,9%) waren gevoelig voor penicilline. Onder de tweeëntwintig stammen (19,1%) met een verminderde gevoeligheid voor penicilline (20 B, 1 C, 1 Y) waren er 21 (18,3%) intermediair resistent ($0,12 \leq \text{MIC} \leq 0,25 \mu\text{g/ml}$) en 1 (0,9%) resistent ($\text{MIC} \geq 0,5 \mu\text{g/ml}$).

Tabel 14. *N. meningitidis*: gevoeligheid voor antibiotica (2013)

Antibiotica	Remmingsconcentratie (MIC) in $\mu\text{g/ml}$				% gevoeligheid
	Gevoeligheidsdrempel *	Min. en max. waarden	50%	90%	
Penicilline G	$\leq 0,06$	0,008 - 0,38	0,032	0,125	80,9
Ampicilline	$\leq 0,12$	0,016 - 0,75	0,047	0,38	78,3
Cefotaxim	$\leq 0,12$	0,002 - 0,012	0,003	0,006	100
Chlooramfenicol	≤ 2	0,38 - 2	1	1,5	100
Rifampicine	$\leq 0,5$	0,003 - 0,094	0,008	0,032	100
Ciprofloxacin	$\leq 0,03$	0,002 - 0,006	0,004	0,006	100
Azitromycine	$\leq 2^{**}$	0,023 - 0,75	0,125	0,25	100

* EUCAST 2012

**CLSI M100-S17, 2007



Retrospectieve analyse van 1991 tot 2013

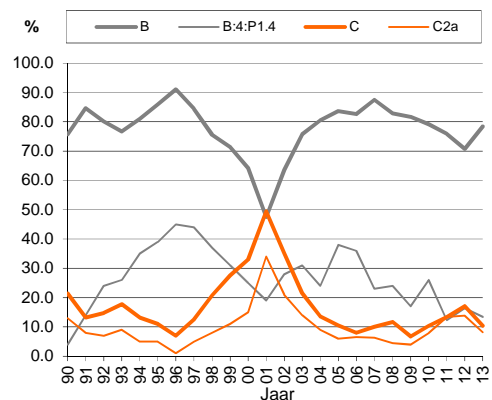
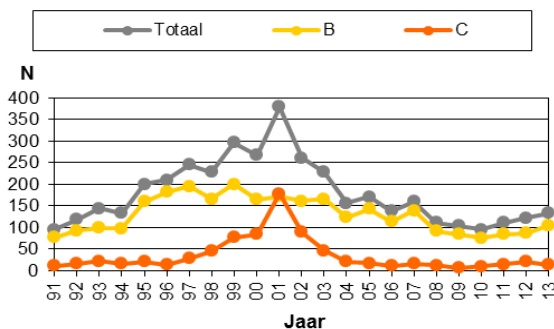
Tabel 15. N. meningitidis: incidentie en verdeling van de stammen in serogroepen (1991-2013)

Jaar	Incidentie N/100.000	Stammen N	Serogroepen				
			B %	C %	W-135 %	Y %	Andere %
1991	1,0	96	84,6	13,2	1,1	0,0	0,0
1992	1,2	119	80,1	14,7	4,3	0,0	0,0
1993	1,4	144	76,7	17,8	1,6	0,8	3,1
1994	1,3	133	81,0	13,2	2,5	0,0	2,5
1995	2,0	200	86,0	11,0	0,0	1,8	2,4
1996	2,1	210	91,0	7,0	1,5	0,5	0,5
1997	2,4	246	84,5	12,5	1,7	1,3	1,3
1998	2,2	229	75,5	20,8	2,3	0,9	1,4
1999	2,9	297	71,4	27,5	0,4	0,7	0,7
2000	2,6	267	64,2	33,0	1,6	0,8	1,2
2001	3,7	380	47,5	49,4	2,8	0,0	0,3
2002	2,5	262	63,6	35,2	0,4	0,8	0,8
2003	2,2	228	75,8	21,5	1,4	0,9	1,3
2004	1,5	157	80,5	13,6	3,2	2,0	2,7
2005	1,6	171	83,6	10,5	3,5	1,8	2,4
2006	1,3	138	82,6	8,00	5,8	3,6	3,6
2007	1,5	160	87,5	10,0	1,3	1,3	0,6
2008	1	111	82,9	11,7	0,9	0,9	2,7
2009	1,0	104	81,7	6,7	4,8	4,8	3,8
2010	0,9	96	79,2	10,4	4,2	4,2	6,2
2011	1,0	112	75,9	13,4	0,9	8,0	8,0
2012	1,1	123	70,7	17,1	2,4	7,3	9,7
2013	1,2	134	78,4	10,4	0,7	5,2	5,2

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*).





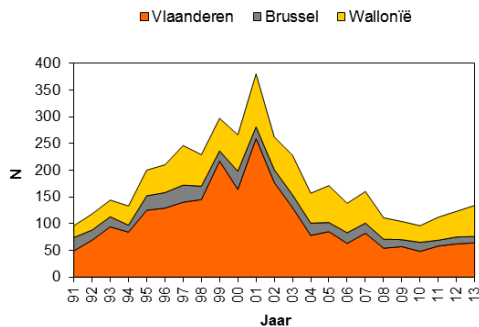
Figuur 9. *N. meningitidis*: evolutie van meningokokkeninfecties in België (N; 1991-2013)

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

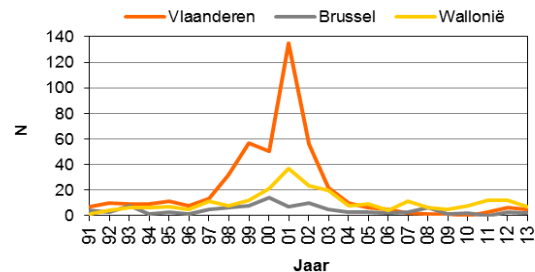
In 2001 overheerste serogroep C (49%). Ten gevolge van de hoge incidentie van infecties met meningokokken C (1,7/100.000 in 2001) werd beslist om een nationale vaccinatiecampagne te organiseren waarbij kinderen van 1 tot 5 jaar gratis met het geconjugeerde vaccin tegen meningokok C zouden worden ingeënt. 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 inentingscampagne, 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.

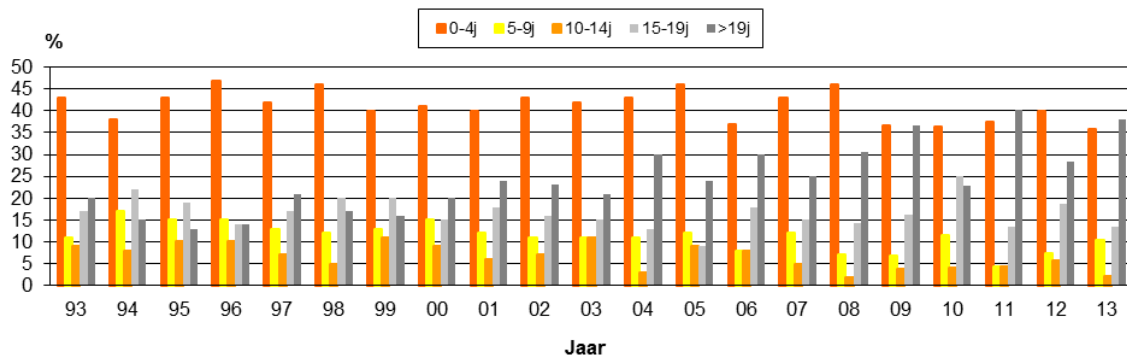
Sinds 2004 tot 2007 schijnt de jaarlijkse incidentie van meningococcose rond 1,5/100.000 te fluctueren. Vanaf 2008 schommelt de incidentie rond 1/100.000. De serogroep C, verantwoordelijk voor ongeveer 10% van de gevallen, treft meer volwassenen dan jongeren.



Figuur 11. *N. meningitidis*: verdeling van de gevallen in de gewesten (N; 1991-2013)



Figuur 12. *N. meningitidis*: regionale verdeling van C gevallen (N; 1991-2013)



Figuur 13. *N. meningitidis*: evolutie van de verdeling van de gevallen per leeftijdsgroep (%; 1993-2013)

In vergelijking met het voorgaande jaar werden in 2013 de volgende veranderingen waargenomen:



- Het aantal gevallen van meningokokkeninfecties bevestigd door het referentiecentrum is met 8,9% gestegen (van 123 in 2012 naar 134 in 2013);
- Het percentage van de gevallen te wijten aan serogroep C is gedaald van 17,1% in 2012 naar 10,4% in 2013, terwijl het aantal serogroep B toegenomen is (69,9% in 2012 en 78,4% in 2013);
- In serogroep B is er een stabilisering van serotype P3.4 (van 24,7% in 2011 naar 37,8% in 2012 naar 38,5% in 2013) en een daling van het percentage niet-typeerbare stammen (van 51,8% in 2011 naar 51,9% in 2012 naar 36,3% in 2013) vastgesteld; subtype P1.4 is licht gestegen (van 25,6% in 2012 naar 27,5 in 2013) en het subtype P1.14 is licht gedaald (van 23,1% in 2012 naar 20,9 in 2013); het fenotype B:4:P1.4 vertegenwoordigde 19,8% van de B-gevallen (tegenover 21,9% in 2012) terwijl het fenotype B:NT:P1.14 nog 9,9% vertegenwoordigde (20,9% in 2011 en 12,2% in 2012);
- De serogroep C (10,4% van de gevallen) werd voornamelijk gevonden in Wallonië;
- In serogroep C werd het serotype P2.2a in 78,6% van de gevallen gedetecteerd, (80,9% in 2012 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, 1 Y en 1 NG) bedroeg 6,7% in 2013, ten opzichte van 7,1% in 2011 en 7,3% in 2012;
- Het percentage stammen met een verminderde gevoeligheid voor penicilline G is verder gedaald (19,1% in 2013 versus 31,8% in 2012 en 45,3% in 2011).

Besluit

Sinds 2002 is de incidentie van meningococcose in België 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 2013 heeft de incidentie zich gestabiliseerd naar het niveau van voor de epidemie in de jaren 90 en bedraagt nu 1,2 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, Boussu
- 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**

