

Een cluster van invasieve meningokokkeninfectie

Annemie Forier¹, Sophie Bertrand², Maria Naranjo³

Samenvatting

Op 3 januari 2011 kregen twee vriendinnetjes van drie jaar uit eenzelfde klas in Vlaams-Brabant op bijna hetzelfde moment een invasieve meningokokkeninfectie. Zij werden in twee verschillende ziekenhuizen behandeld. Op school werd geen actie ondernomen omdat het contact met de klasgenootjes tien dagen geleden was. De kinderen werden mogelijk besmet door dezelfde persoon tijdens de kerstvakantie. Vier maanden later ontwikkelde een driejarig meisje uit dezelfde klas, samen met haar zusje van één jaar een invasieve meningokokkeninfectie bij hun aankomst in Caracas (Venezuela), waar ze op familiebezoek gingen. Het meisje van één jaar overleed. Zowel in het kinderdagverblijf van het eenjarige meisje als in de klas van het driejarige meisje in België werd chemoprophylaxe gegeven. Het laboratorium van het Nationaal Instituut voor Hygiëne in Venezuela bezorgde vijf DNA-extracties van de stammen van de twee zusjes aan het nationaal referentiecentrum voor *Neisseria meningitidis* van het Wetenschappelijk Instituut Volksgezondheid in Brussel. Uit moleculair onderzoek bleken de stammen uit Venezuela en de stammen uit België hoogstwaarschijnlijk klonaal verwant te zijn.

Inleiding

Meningokokkeninfecties komen vooral op jonge leeftijd voor en kunnen erg dramatisch verlopen. Doordat ze sporadisch en geïsoleerd voorkomen lijken profylactische maatregelen niet altijd evident.

Een meningokokkeninfectie wordt veroorzaakt door de bacterie *Neisseria meningitidis*, een gramnegatieve diplokok. De ziekte begint meestal met koorts, hoofdpijn en braken en er kunnen petechiën ontstaan. Dit kan evolueren naar een ernstig ziektebeeld met hersenvliesontsteking of naar een septische shock. De gemiddelde sterfte bij een meningokokkeninfectie bedraagt 7,5%, bij een shock kan dit oplopen tot 30%. Bij een ernstig ziekteverloop komen er soms blijvende restverschijnselen voor, zoals leerproblemen, concentratiestoornissen, epilepsie, perceptiedoofheid en amputatieletsels aan handen en voeten.

In 2012 ontving de dienst Infectieziektebestrijding 75 meldingen voor Vlaanderen. Sinds 2002 zijn de meldingen van meningokokkeninfecties in Vlaanderen voortdurend gedaald: van 2,3 per 100.000 in 2001 naar 1,3 in 2011. Deze daling is vooral toe te schrijven aan een daling van het aantal infecties door meningokokken serogroep C. In 2001 startte een vaccinatiecampagne met het geconjugeerde vaccin tegen deze groep. Hierbij werd aan alle jongeren tussen 1 en 18 jaar de kans geboden om zich te laten vaccineren. Vanaf 2002 werd het vaccin ook opgenomen in

het basisvaccinatieschema. Volgens een vaccinatiegraadstudie die werd uitgevoerd in 2012 bedroeg de vaccinatiegraad voor meningokokken serogroep C bij jonge kinderen tussen 18 en 24 maanden oud 93,1% en bij adolescenten 86,5% (1). Momenteel is serogroep B de dominante meningokok bij invasieve meningokokkeninfecties. Voorlopig is er nog geen geregistreerd vaccin tegen meningokokken serogroep B in België.

Neisseria meningitidis is een commensaal van de mens die de posterieure wand van de nasopharynx koloniseert. Eens gekoloniseerd worden de meeste personen gedurende een wisselende periode asymptomatische dragers. De bacterie kan echter de epitheliale barrière van de nasopharynx passeren om zo in de bloedbaan te komen en een sepsis te veroorzaken. Vervolgens kan ze de bloed-hersenbarrière doorbreken en aanleiding geven tot meningitis. Bij het ontstaan van de ziekte spelen zowel gastheergebonden factoren als virulentiefactoren van de bacterie een rol. Algemeen wordt aangenomen dat tussen 5 en 35% van de bevolking jonger dan dertig jaar drager is van *N. meningitidis* (2). Dit asymptomatische dragerschap van zowel pathogene als niet pathogene stammen, inclusief de nauwverwante *N. lactamica* die vaak voorkomt bij kinderen, helpt bij het ontwikkelen van weerstand tegen een invasieve meningokokkeninfectie (3,4,5,6). Het dragerschap varieert met de leeftijd en volgens de setting waarin een persoon zich bevindt. Het dragerschap neemt toe in de loop van de kindertijd van 4,5 % bij jonge

1. Infectieziektebestrijding Limburg, e-mail: anmarie.forier@zorg-en-gezondheid.be

2. Wetenschappelijk Instituut Volksgezondheid Brussel, Operationele Directie Overdraagbare en Besmettelijke Ziekten, Afdeling Bacteriologie

3. Wetenschappelijk Instituut Volksgezondheid Brussel, laboratorium Medische Microbiologie

Summary

A cluster of invasive meningococcal infection

On 3rd of January 2011 two girlfriends age three, from the same class in a school in the province of Flemish Brabant developed an invasive meningitis at approximately the same time. They were treated in two different hospitals. At school, no chemoprophylaxis was offered at school because the two girls had not had any contact with their classmates since ten days. It is possible that the girls were infected by the same person during the Christmas holidays. Four months later a different girl from the same class, as well as her one-year-old sister developed an meningococcal infection on arrival for a family visit in Caracas (Venezuela). The one-year-old girl died. Chemoprophylaxis was administered at the nursery of the one-year-old girl and to the classmates of the three-year-old girl in Belgium. The laboratory of the National Institute of Hygiene in Venezuela sent five DNA extractions of the strains from the two sisters to the national reference center for *Neisseria meningitidis* of the Institute of Public Health in Brussels. Molecular research proved the strains from Venezuela and the ones from Belgium to be clonally related.

Trefwoorden: *Neisseria meningitidis*, meningokokkeninfectie

Literatuurreferenties

1. Vandamme P, Theeten H, Braeckman T, Lernout T, Hens N, Hoppenbrouwers K, Roelants M. Studie van de vaccinatiegraad bij jonge kinderen en adolescenten in Vlaanderen in 2012. Brussel: Agentschap Zorg en Gezondheid 2013/4:6-12.
2. De Schrijver K, Flipse W, Laisnez V, Mak R, Steenbergen JE van, Timen A, Beujean DM. Richtlijnen Infectieziektebestrijding Vlaanderen. Editie 2011. Bilthoven: RIVM_CLB_LCI, Agentschap Zorg en Gezondheid 2011:347-55.
3. Goldschneider I, Gotschlich EC, Artenstein MS. Human immunity to the meningococcus: II. Development of natural immunity. J Exp Med 1969;129:1327-48.
4. Gold R, Goldscheider I, Lepow ML, Draper TF, Randolph M. Carriage of *Neisseria meningitidis* and *Neisseria lactamica* in infants and children. J Infect Dis 1978;137:112-21.
5. Evans CM, Pratt CB, Matheson M, Vaughan TE, Findlow J, Borrow R, Gorringer AR, Read RC. Nasopharyngeal colonization by *Neisseria lactamica* and induction of protective immunity against *Neisseria meningitidis*. Clin Infect Dis 2011;52(1) 70-7.
6. Pollard AJ, Frasch C. Development of natural immunity to *Neisseria meningitidis*. Vaccine 2001;19:1327-46.
7. Christensen H, May M, Bowen L, Hickman M, Trotter CL. Meningococcal carriage by age: a systemic review and meta-analysis. Lancet Infect Dis 2010;10:853-61.
8. Soriano-Gabarró M, Wolter J, Hoge C, Vyse A. Carriage of *Neisseria meningitidis* in Europe: a review of studies undertaken in the region. Epert Rev. Anti Infect Ther 2011;9 (9):761-74.
9. Centers for disease Control and Prevention. Prevention and control of Meningococcal Disease Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR 2005;54 (No. RR-7) 4.
10. Trotter CL, Gay NJ, Edmunds WJ. Dynamic models of meningococcal carriage, disease, and the impact of serogroup C conjugate vaccination. Am J Epidemiol 2005;162:89-100.
11. Health Protection Agency. Guidance for public health management of meningococcal disease in the UK. Version 01-4-2011.
12. Hellenbrand W, Hanquet G, Heuberger S, Nielsen S, Stefanoff P, Stuart JM. Review Article. What is the evidence for giving chemoprophylaxis to children or students attending the same preschool, school or college as a case of meningococcal disease? Epidemiol Infect 2011;139:1645-55.
13. Clark J, Lakshman R, Galloway A, et al. Does cefotaxime eradicate nasopharyngeal carriage of *N meningitidis*? Arch Dis Child 2002;87:449 doi:10.1136/adc.87.5.449-a.

Figuur 1 Behandeling van contacten bij meningokokkeninfecties (2)

In de omgeving van de patiënt komen de volgende personen in aanmerking voor profylaxe:

- huisgenoten ofwel knuffelcontacten (gezinsleden en anderen die gezamenlijk met de indexpatiënt huishouden deelden) in de zeven dagen voor het ziek worden van de indexpatiënt;
- zeer nauwe contacten: dit zijn personen die gedurende zeven dagen voor het ziek worden van de indexpatiënt
 - een of meerdere keren hebben geslapen in dezelfde ruimte als de indexpatiënt;
 - in totaal langer dan vier uur intensief 'face to face' contact hebben gehad met de indexpatiënt binnenshuis (in een ruimte kleiner dan een klaslokaal) en in de thuissituatie. Voorbeelden hiervan zijn mensen die samen leven of slapen in hetzelfde huishouden als de indexpatiënt, bijvoorbeeld de oppas, logerende vriend(innet)jes. Maar ook personen die een slaapzaal/slaapcabine van een tent deelden met de indexpatiënt;
- de patiënt voor het ontslag uit het ziekenhuis, tenzij hij/zij behandeld is met een antibioticum dat ook het dragerschap bestrijdt, zoals ceftriaxone of ciprofloxacine;
- werkers in de gezondheidszorg na mond-op-mondbeademing of daarmee vergelijkbare contacten;
- de personen die naast de indexpatiënt zaten in dezelfde auto, bus, trein of vliegtuig bij lange reizen (vier-uurs criterium) is profylaxe te overwegen afhankelijk van de duur en de mate van het contact.

Niet voor profylaxe komen in aanmerking (tenzij al gedefinieerd als zeer nauw contact):

- leiding of kinderen van het zelfde kindercentrum als dat van de indexpatiënt;
- studenten, leerlingen of leerkrachten van dezelfde groep of school als die van de indexpatiënt;
- vrienden of collega's van de indexpatiënt;
- bewoners van zorgcentra;
- personen die algemeen sociaal contact hadden met de indexpatiënt (inclusief een vluchtige begroetingskus);
- personen die voedsel of drankjes gedeeld hebben met de indexpatiënt;
- personen die bij de indexpatiënt in dezelfde auto, bus, trein of vliegtuig zaten;
- personen die contact hadden met de indexpatiënt na het overlijden van de indexpatiënt.

Bij het voorkomen van gerelateerde ziektegevallen geldt de volgende aanvullende richtlijn voor profylaxe:

Op school en kinderdagverblijf: klas- en groepsgenoten, onderwijzer(es) en leidsters; slechts als zich in de klas twee (= index + 1) of meer geassocieerde gevallen binnen 31 dagen na de eerste ziektegedag van het indexgeval voordoen.

Conclusie

In dit onderzoek beschreven we een cluster van tweemaal twee gevallen met een tussenperiode van vier maanden. Beide clusters werden door dezelfde stam veroorzaakt. Drie van de vier kinderen zaten in hetzelfde klasje. De vraag blijft of een bredere verspreiding van profylaxe rond de eerste twee gevallen en een controle van het dragerschap vóór het ontslag uit het ziekenhuis van de twee eerste kinderen de tweede cluster had kunnen voorkomen.

Dankwoord

Onze dank gaat uit naar Dany Smet en Maria Naranjo voor de hulp bij de vertaling en aan Ivelisse Natera Alvizu (kinderarts infectiologe in Venezuela) die ons het geval heeft gemeld en het klinisch dossier heeft doorgestuurd. Tot slot bedanken wij ook Sandra Fernández Figueiras van het departement bacteriologie van het nationaal instituut voor hygiëne en "Rafael Rangel" van de campus Chaguaramos in Venezuela die de DNA-stammen aan het WIV bezorgde.

Chemoprophylaxe

De twee gezinnen waarin de eerste twee gevallen voorkwamen in januari kregen chemoprophylaxe. Omdat het laatste contact met de school en de kinderopvang tien dagen geleden was, besloot men geen verdere maatregelen te nemen. Na de melding van de meningokokkensepsis bij de twee meisjes in Caracas (mei 2011) adviseerde de dienst Infectieziektebestrijding de ouders te waarschuwen en zowel het personeel als de kinderen van het kinderdagverblijf en het klasje van het driejarige meisje profylaxe te geven. De kinderen kregen azitromycine 10 mg/kg in een eenmalige dosis en de volwassenen ciprofloxacine 500 mg of azitromycine 500 mg in een eenmalige dosis. Volgens de familie van het gezin in Caracas namen de autoriteiten ook maatregelen voor de passagiers op de vlucht van Frankfurt naar Caracas waarop het gezin aanwezig was.

Bespreking

De eerste twee gevallen waren co-primaire gevallen. Volgens de gevalsdefinitie van de Centers for Disease Control and Prevention (CDC) zijn co-primaire gevallen twee of meer gevallen die ziek worden in een groep van nauwe contacten, waarbij het begin van de symptomen optreedt binnen 24 uur (9). Waarschijnlijk werden de bacteriën bij de kinderen ongeveer gelijktijdig invasief, en waren ze al dan niet besmet door eenzelfde drager. De twee andere patiënten ontwikkelden vier maanden later een invasieve meningokokkeninfectie. Het is dan ook niet vanzelfsprekend om deze vier gevallen als één cluster te beschouwen. Drie van de vier gevallen zaten wel in dezelfde klas.

Meldingen van meningokokkeninfecties veroorzaken altijd veel onrust, zeker wanneer er sprake is van een overlijden. Bij de eerste twee gevallen kregen beide gezinnen profylaxe (ciprofloxacine 500 mg in een eenmalige dosis voor de volwassenen en azitromycine 10 mg/kg in een eenmalige dosis voor de kinderen). Men besloot geen profylaxe te geven op school omdat daar het laatste contact langer dan 10 dagen geleden was. Toen vier maanden later een derde kind uit dezelfde klas een invasieve meningokokkeninfectie doormaakte en haar laatste contact met haar klasgenootjes slechts enkele dagen geleden was, werd chemoprophylaxe gegeven aan alle klasgenootjes en de leerkracht. Ook in het kinderdagverblijf van het jongere zusje gaf men profylaxe. Aan de ouders van de kinderen uit andere groepen werd informatie bezorgd in verband met de verhoogde waakzaamheid. Deze gebruikelijke procedure moest onrust verminderen en ouders alert maken op de symptomen van een meningokokkeninfectie. Over het algemeen voert men steeds weer discussie over wie nu

chemoprophylaxe dient te krijgen en hoelang in de tijd men moet teruggaan. In de "Richtlijnen infectieziektebestrijding Vlaanderen" is beschreven wie in aanmerking komt voor chemoprophylaxe (figuur 1) (2).

Het doel van chemoprophylaxe is het verminderen van het risico op het ontwikkelen van een invasieve meningokokkeninfectie door het uitroeien van keeldragerschap bij nauwe contacten van het indexgeval. Het werkt in twee richtingen. Door het vrijmaken van de keel van dragers voorkomt men dat zij anderen kunnen besmetten en anderzijds voorkomt men dat de persoon zelf een invasieve meningokokkeninfectie zal ontwikkelen (11). Dragerschap leidt maar zelden tot invasieve infecties, maar een vermindering van de weerstand kan hier wel toe bijdragen. Een reis naar Caracas heeft de zusjes mogelijk erg vermoeid waardoor hun weerstand tijdelijk wat minder was.

Indien er geen chemoprophylaxe wordt gegeven, bedraagt het absolute risico op het ontwikkelen van een invasieve meningokokkeninfectie bij een gezinscontact 1 tot 30 dagen na het indexgeval 1 op 300. Na deze vier weken is het risico waarschijnlijk gelijk aan het achtergrondrisico. Het risico op secundaire gevallen buiten het gezin is laag. In Engeland en Wales bedroeg tussen 1995 en 2001 het absolute risico op een secundair geval in een kinderdagverblijf 1 op 1.500, in een lagere school 1 op 18.000 en in een secundaire school 1 op 33.000 (11).

Volgens het artikel van Hellenbrand et al. van 2011 is er in sommige educatieve instellingen waar geen chemoprophylaxe wordt gegeven, een verhoogd risico op secundaire gevallen vergeleken met het achtergrondrisico in de 30 dagen na een contact met een indexgeval (12). Voor de voorschoolse opvang bedraagt het pooled risicoverschil (RV) 58,2/105; 95% BI 27,3-89,0 en is het risico dus significant verhoogd ten opzichte van het achtergrondrisico, maar het is lager dan het risico bij gezinscontacten waar het pooled RV 480,1/105; 95% BI 321,5-639,9 bedraagt. Voor de lagere school bedraagt het pooled RV 4,9/105; 95% BI 2,9-6,9. In andere educatieve instellingen vindt men geen verhoogd risico. Volgens de auteurs is chemoprophylaxe aan te bevelen in voorschoolse opvang rekening houdend met de duur en de nauwheid van het contact met het indexgeval.

Zelden of nooit wordt een patiënt, die een invasieve meningokokkeninfectie doormaakte, gecontroleerd op dragerschap vóór het ontslag uit het ziekenhuis omdat men er van uitgaat dat de behandeling van de invasieve infectie ook het dragerschap behandelt. Maar is dit ook altijd zo? Om op deze vraag te kunnen antwoorden, is meer onderzoek nodig, zeker voor de antibiotica waarvoor nog onvoldoende studies gedaan zijn over effectiviteit tegen dragerschap (13).

kinderen tot een piek van 23,7 % bij 19-jarigen. Tijdens het volwassen leven neemt dit af tot 7,8% bij 50-jarigen (7). Volgens een Belgische studie in 2011 van Soriano et al. bedraagt de gemiddelde duur van het dragerschap 9,4 maanden (8).

Methode

Dit onderzoek bestond uit een beschrijvend onderzoek van de casussen, de resultaten van het laboratoriumonderzoek en van de genomen maatregelen.

De moleculaire typering was gebaseerd op de sequentiebepaling van een aantal genen of fragmenten van genen. De sequentiebepaling van twee hypervariabele regio's van het porA (VR1 en VR2) 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. Dit in tegenstelling tot de serologische methode voor het bepalen van de serosubtypes die wordt beperkt door het aantal monoklonale antilichamen dat beschikbaar is op de markt.

De sequentiebepaling van het fetA-gen (<http://pubmlst.org/neisseria/FetA>) werd ook uitgevoerd. Deze moleculaire bepalingen kunnen gecombineerd worden met de multilocus-sequentietypering (MLST) waarbij zeven "housekeeping genes" in kaart worden gebracht. De combinatie MLST met de sequentie van fetA en porA VR1, VR2 maakt een diepgaande analyse mogelijk van de klonaliteit binnen de onderzochte stammen (dbase op <http://pubmlst.org/neisseria>).

Resultaten

Casus

Op 3 januari 2011 werden twee vriendinnetjes van drie jaar met een meningokokkeninfectie gelijktijdig opgenomen in twee verschillende ziekenhuizen. Het was kerstvakantie en beide kinderen hadden op vrijdagmiddag 31 december 2010 nog samen gespeeld bij een van de kinderen thuis. Eén kind vertoonde koorts tot 39°C, moest braken, had een steunende ademhaling en was slap en bleek. Bij aankomst in het ziekenhuis was ze er slecht aan toe en er werd onmiddellijk antibiotica toegediend vóórdat er hemoculturen werden afgenomen. Deze bleven dan ook negatief net als de keelwisser. Het kind werd behandeld met ceftriaxone (Rocephine®), cefotaxime (Claforan®) en corticoïden. Bij het andere kind werd zowel uit de hemocultuur, het lumbaal vocht als uit de keelwisser een meningokok van serogroep B geïsoleerd. Zij werd behandeld met cefotaxime. Tijdens de feestdagen waren er veel nauwe contacten geweest.

Op 8 mei 2011 overleed een Belgisch kind van één jaar in Caracas (Venezuela). Ze was het zusje van het driejarige meisje dat in dezelfde klas zat als de twee gevallen van januari. Op vrijdag 6 mei 2011 vertrok het gezin, bestaande uit vader (Venezolaan), moeder en twee dochtertjes, één van drie jaar en één van een jaar oud. Bij aankomst in Caracas op vrijdagavond 6 mei 2011 vertoonde het oudste dochtertje koorts. Zaterdag was het meisje nog ziek. Haar jongere zusje voelde zich blijkbaar goed en speelde de hele dag. Zaterdagavond echter bleek zij ook koorts te hebben. Enkele uren later zagen ze vlekjes verschijnen over het hele lichaam, waarop ze beslisten naar het ziekenhuis te gaan. Daar overleed het kind drie uur na aankomst. De klinische diagnose was op dat ogenblik meningokokkensepsis.

Ook de driejarige zus werd onderzocht. Zij had koorts (38,7°C), hoofdpijn die verergerde bij positieveranderingen, een erythemateuze papulaire huiduitslag, hyporexie, episodisch braken en pijn in de heup. Omwille van deze symptomen en wegens het overlijden van haar zusje werd zij onmiddellijk opgenomen op Intensieve Zorgen en behandeld voor een waarschijnlijke meningokokkensepsis.

Uit het lumbaal vocht van beide meisjes en de hemocultuur van het oudste meisje werd een *N. meningitidis* van serogroep B geïsoleerd.

Moleculaire typering

Op vraag van de dienst Infectieziektebestrijding bezorgde het "Nationaal Instituut voor Hygiëne" uit Venezuela op 29 september 2011 vijf DNA-extracties van twee *Neisseria meningitidis*-stammen aan het Wetenschappelijk Instituut Volksgezondheid (WIV). De stammen waren geïsoleerd bij de twee zusjes die ziek werden in Caracas. De analyse was niet mogelijk op het DNA van één van beide stammen. De andere stam werd getypeerd als *Neisseria meningitidis* serogroep B. De stam werd moleculair geanalyseerd met de technieken bepaald door het internationaal erkende protocol. Uit de analyse van het bruikbare DNA-materiaal uit Caracas en het DNA-materiaal uit Vlaams-Brabant werden dezelfde MLST-profielen gevonden namelijk ST-32 complex/Et-5 complex, FetA F5-1, PorA-VR1 19 en PorA-VR2 15. De twee stammen zijn dan ook hoogst waarschijnlijk klonaal verwant. Het MLST profiel ST-32 is zeldzaam in België. In 2010 behoorde slechts één stam op de 37 stammen die door deze techniek werden geanalyseerd tot dit klonale complex. In 2011 behoorden drie stammen op de 89 tot dit klonale complex maar slechts één stam vertoonde dezelfde FetA (F5-1) en PorA (VR1.19-VR2.15). Deze laatste stam was in december geïsoleerd bij een patiënt uit Brussel.