

////////////////////////////////////

# RICHTLIJN INFECTIEZIEKTEBESTRIJDING VLAANDEREN – MENINGOKOKKOSE - MENINGOKOKKENZIEKTE

////////////////////////////////////

Basistekst LCI/ 04.11.2013  
Vlaamse versie 12/2018

## Versiebeheer

December 2018:

- > verduidelijken van de indicaties voor chemoprophylaxis, inclusief (pneumonie met positieve hemocultuur, septische arthritis).
- > verduidelijken welke serogroepen in aanmerking komen voor een post-expositie vaccinatie.

Maart 2019:

- > Advies over vaccinatie tegen serogroep C voor jongeren die in Nederland naar school gaan of wonen.
- > Bijvoegen van referenties over familiaal voorkomen en referentie over evidence chemoprophylaxis.
- > Bijvoegen definitie van cluster in een schoolsetting.

September 2019:

- > Aanpassing indicatie voor profylaxe bij patiënt (ceftriaxone werd uitgebreid naar alle cefalosporines).
- > Verduidelijking van indicaties voor postexpositie vaccinatie bij serogroep B.

December 2019:

- > Verduidelijken indicaties chemoprophylaxe: geen nood aan profylaxe in kinderdagverblijf of onthaalouders.
- > Paragraaf 'Besmetting': invoegen tijdslijn ziekteverloop.

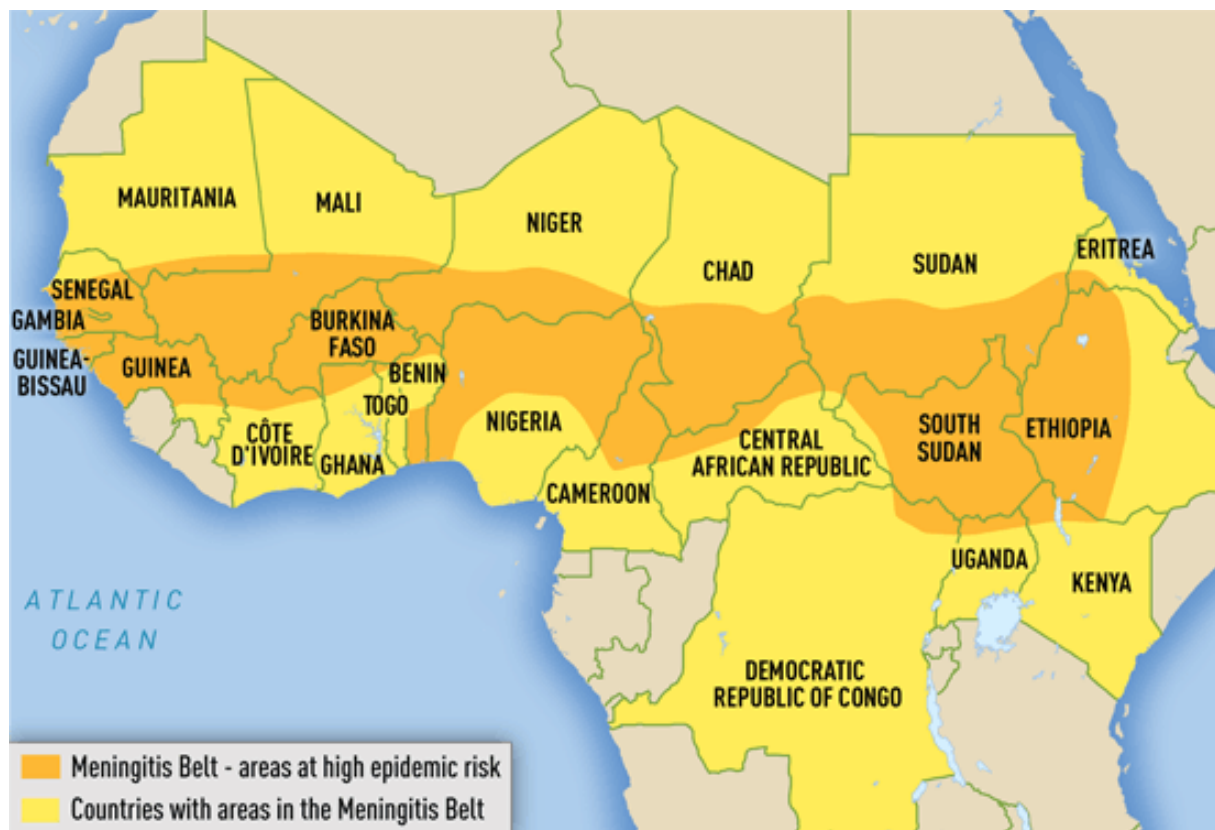
# Inhoudstafel

Versiebeheer	1	
1	Algemeen	3
2	Ziekte	4
2.1	Pathogenese	4
2.2	Incubatieperiode	4
2.3	Ziekteverschijnselen	4
2.3.1	<i>Meningokokkenmeningitis</i>	4
2.3.2	<i>Meningokokkensepsis</i>	4
2.3.3	<i>Chronische meningokokkenziekte (zeldzaam)</i>	5
2.3.4	<i>Focale meningokokkeninfectie</i>	5
2.3.5	<i>Verloop en complicaties van de ziektebeelden</i>	5
2.3.6	<i>Restverschijnselen</i>	5
2.4	Verhoogde kans op ernstig verloop	5
2.5	Immuniteit	5
3	Diagnostiek	6
3.1	Referentielaboratorium	6
4	Besmetting	7
4.1	Reservoir	7
4.2	Besmettingsweg	7
4.3	Besmettelijke periode	7
4.4	Besmettelijkheid	7
4.5	Tijdslijn ziekteverloop	8
5	Verspreiding	8
5.1	Risicogroepen	8
5.2	Verspreiding in de wereld	9
5.3	Voorkomen in België	9
6	Behandeling	9
7	Primaire preventie	10
7.1	Immunisatie	10
7.2	Algemene preventieve maatregelen	11
7.3	Bronopsporing	12
7.4	Contactonderzoek	12
7.5	Maatregelen ten aanzien van patiënt en contacten	12
7.6	Profylaxe	12
7.7	Profylaxis	13
7.8	Wering van werk, school of kinderdagverblijf	15
8	Overige activiteiten	15
8.1	Meldingsplicht	15
8.2	Inschakelen van andere instanties	16
8.3	Vlaams beschikbaar voorlichtings- en informatiemateriaal	16
8.4	Literatuur	16



# 1 Algemeen

Meningokokkenziekte of meningokokkose is een (sub)acute infectieziekte veroorzaakt door de bacterie *Neisseria meningitidis* (meningokok). Kenmerkend zijn de ontsteking van de hersenvliezen en/of ruggenmergvliezen (nekkrimp, meningitis) en/of een bloedvergiftiging (sepsis). Meningokokkenmeningitis werd in 1805 voor het eerst beschreven tijdens een epidemie rond Genève. In 1887 werd de meningokok geïsoleerd uit het cerebrospinaal vocht en werd de oorzaak van de ziekte vastgesteld. Door de komst van antibiotica verbeterde de behandeling en verminderde de mortaliteit. Vanaf de jaren zeventig worden antibiotica ingezet als chemoprophylaxe ter preventie van secundaire gevallen. Veilige en effectieve vaccins zijn ontwikkeld tegen verschillende serogroepen van de meningokok. Ondanks de sterk verbeterde kennis, behandeling en preventie van meningokokkenziekte, blijft de ziekte overal ter wereld endemisch voorkomen, en veroorzaakt soms lokale uitbraken. In de zogenaamde “meningitis belt” in subsaharisch Afrika komt de ziekte epidemisch voor. Door het vaak acute en snelle verloop en de (ondanks adequate behandeling) substantiële morbiditeit en mortaliteit blijft meningokokkenziekte een gevreesde ziekte.



Afbeelding 1 Gebieden met frequente epidemies van meningokokken meningitis. Data gebaseerd op de Wereld gezondheidsorganisatie, 2012<sup>1</sup>.



## 2 Ziekte

### 2.1 PATHOGENESE

Meningokokkose wordt veroorzaakt door *Neisseria meningitidis*, een onbeweeglijke, aerobe, meestal gekapselde, gramnegatieve diplokok. Op basis van de polysachariden in het kapsel onderscheidt men twaalf serogroepen, waarvan in België in meer dan de helft serotype B voorkomt. Serotype Y is aan een opmars bezig en verder komen wereldwijd A, C, W135 en X voor<sup>2</sup>. Naast deze serogroepen worden er typen, subtypen en immunotypen onderscheiden, gebaseerd op eiwitten en oligosachariden in de buitenmembraan. De bacterie is niet goed bestand tegen uitdroging, zonlicht en afkoeling en sterft snel af buiten de mens.

### 2.2 INCUBATIEPERIODE

De incubatieperiode varieert van 2 tot 10 dagen; meestal 3 tot 4 dagen.

### 2.3 ZIEKTEVERSCHIJNSELEN

Meningokokkose of meningokokkenziekte is een verzamelnaam voor systemische infectie door *Neisseria meningitidis* met een klinisch beeld van een meningitis en/of een sepsis. Het betreft een spectrum aan symptomen, die samen of geïsoleerd voor kunnen komen.

#### 2.3.1 Meningokokkenmeningitis

De meest voorkomende verschijnselen zijn hoge koorts, verwardheid, hoofdpijn, nekstijfheid en braken. Bij zuigelingen en jonge kinderen is er vaak een specifiek verloop: ondertemperatuur of koorts, suf zijn en slecht drinken, prikkelbaarheid en luierpijn (ongewoon huilen vooral bij luierswisseling) en soms convulsies (onwillekeurige schokjes van het lichaam en/of wegdraaien van de ogen). Een bomberende fontanel kan voorkomen.

#### 2.3.2 Meningokokkensepsis

Meningokokkensepsis kan zeer snel en fataal verlopen. Een belangrijk kenmerk is het optreden van niet wegdrubbare bloedingen in de huid, die in grootte uiteenlopen van kleine petechiën tot grotere en confluërende ecchymosen; voorkomend op romp, extremiteiten en conjunctivae.

Zuigelingen zijn ernstig ziek met verschijnselen als grauw zien, slecht drinken, koorts sufheid en/of convulsies. Ook koude rillingen, braken en diarree komen voor. Op alle leeftijden kan in de eerste uren een huiduitslag optreden, lijkend op een viraal (rubella-achtig) exantheem. De hersenvliezen kunnen betrokken zijn in het ontstekingsproces, maar meningeale prikkelingsverschijnselen als hoofdpijn, nekstijfheid en, bij zuigelingen, luierpijn kunnen dan afwezig zijn of pas laat optreden.

De snelheid waarmee petechiën, purpura en ecchymosen ontstaan na de eerste ziekteverschijnselen is een indicatie voor de ernst van de infectie. Bij een fulminant verlopende sepsis kunnen bloedingen in de bijnierschors optreden met als gevolg een bijnierschorsinsufficiëntie (syndroom van Waterhouse-Fridrichsen).



### 2.3.3 Chronische meningokokkenziekte (zeldzaam)

Intermitterende koortspieken met symptoomloze intervallen van 2 tot 14 dagen. Tijdens de koortspieken koude rillingen, vlekkelig exantheem en pijnlijke gezwollen gewrichten. Het komt vaker voor bij stoornissen van terminale complementpathway<sup>3</sup>.

### 2.3.4 Focale meningokokkeninfectie

Naast systemische infectie zijn focale infecties als pneumonie, faryngitis, conjunctivitis, myocarditis, pericarditis, artritis, cervicitis of urethritis beschreven. Indien een pneumonie gepaard gaat met een positieve hemocultuur dan beschouwt men dit als een invasieve infectie.

Opgelet: de isolatie van *Neisseria meningitidis* uit een respiratoir staal staat niet gelijk aan de diagnose van een meningokokken pneumonie. Een pneumonie door *Neisseria meningitidis* kan enkel worden gesteld in het geval van hoge bacteriële lading ( $\geq 10^4$  CFU units op diep respiratoir staal, zie 3 Diagnostiek).

### 2.3.5 Verloop en complicaties van de ziektebeelden

Zelfs bij snelle en adequate behandeling overlijdt 5 tot 10% van de patiënten met meningitis. Bij een fulminant verlopende sepsis is de case fatality rate (CFR) 20-50% binnen 24 uur, ondanks adequate, vroege behandeling. Complicaties die kunnen optreden zijn o.a.: adult respiratory distress syndrome (ARDS), multipel orgaanfalen (MOF), inklemming, coma, pneumonie, diabetes insipidus, myocard insufficiëntie, artritis, pericarditis, conus medullaris syndroom.

Atypische klinische presentaties geassocieerd met groep W en Y meningokokken ziekte zijn goed beschreven en omvatten pneumonie, septische artritis, endocarditis en epiglottitis. Klinische presentatie met voornamelijk gastro-intestinale symptomen (vooral diarree), lijkt zeldzaam en wordt momenteel geassocieerd met de hypervirulente ST-11-groep W-stam, die bij tieners al snel leidt tot een snel progressieve, ernstige ziekte en hoge sterfgevallen<sup>18</sup>.

### 2.3.6 Restverschijnselen

Mogelijke restverschijnselen zijn leermoeilijkheden en concentratiestoornissen (20%), epilepsie, perceptiedoofheid (10-15%), strabismus, hydrocefalie (1-2%). Amputatie van (delen van) ledematen is soms onontkoombaar bij sepsis en necrose.

## 2.4 VERHOOGDE KANS OP ERNSTIG VERLOOP

Het is onduidelijk welke factoren het verloop van de infectie beïnvloeden, waarschijnlijk spelen zowel gastheerfactoren als virulentie van de meningokok hierbij een rol.

## 2.5 IMMUNITEIT

Bij de geboorte heeft 50% van de kinderen maternale IgG-antistoffen. Deze hoeveelheid circulerende antistoffen neemt geleidelijk af en bereikt een dieptepunt tussen de 6 en 24 maanden, daarna bouwt het kind geleidelijk zelf antistoffen op, vooral via asymptomatisch dragerschap en deels door kruisimmunititeit tegen andere bacteriën (bijvoorbeeld *E. coli* K1, ongekapselde meningokokken en andere *Neisseriae*). Na asymptomatisch dragerschap ontstaat specifieke immuniteit die beschermt gedurende een onbekende periode maar waarschijnlijk in ieder geval 4 tot 6 maanden. In België is vaccinatie tegen Men C toegediend op de leeftijd van 15 maanden, opgenomen in het vaccinatie schema.



## 3 Diagnostiek

De diagnose wordt vermoed op basis van het klinisch beeld, gesteld op het directe grampreparaat van liquor cerebrospinalis na liquorpunctie en bevestigd door een kweek van liquor of bloed. Ook een grampreparaat of kweek van een uitstrijkje of biopt van petechiën kunnen de diagnose bevestigen. De richtlijn van ECDC om enkel stammen vanuit een normaal gezien steriel compartiment (zoals bloed, LV, enz.) te isoleren dient te worden gevolgd.

Blijft de kweek negatief (patiënt heeft bijvoorbeeld al antibiotica gebruikt voor afname materiaal), dan kan men DNA aantonen door PCR. In Vlaanderen stuurt men het kweekmateriaal voor bepaling van serogroep en subtype door naar het referentielabo in het Wetenschappelijk Instituut Volksgezondheid (WIV) in Brussel.

Vanaf 2016 wordt alleen de serogroep nog immunologisch bepaald (serogroepering); voor de typering worden moleculaire methoden toegepast (genotypering). De typering kan verder worden verfijnd met multilocus sequence typing (MLST) en porA-fetA karakterisatie, maar ook veel bijkomende andere karakteristieken zoals antigenische componenten gebruikt in de nieuwe serogroep B-vaccins, antibioticumresistentiegenen en virulentiefactoren. Een volledige genoomsequencing laat een vergelijking van stammen toe op een veel hogere resolutie dan het klassieke MLST profiel.

Hierdoor kan het verband worden aangetoond tussen gevallen behorend tot een cluster (wel of niet dezelfde bacterie als verwekker). MLST is ook geschikt om kapselverandering aan te tonen. Aangezien de bacterie gemiddeld bij 10% van de bevolking als commensaal voorkomt, heeft het geen zin een keelkweek te doen om de bacterie als veroorzaker van ziekte aan te tonen.

Als een *Neisseria meningitidis* stam gedetecteerd wordt in de onderste luchtwegen kan een bijbesmetting tijdens de afname nooit 100% uitgesloten worden. Desalniettemin zijn er in de literatuur zeldzame gevallen beschreven van acute pneumonie veroorzaakt door *Neisseria meningitidis* zonder het typische klinische beeld van invasieve infecties door meningokokken (zoals petechiën, meningeaal syndroom en shock...).

Volgens de richtlijnen van de “Clinical Microbiology Procedures Handbook (ASM press)” zijn er 2 mogelijkheden:

- 1) Ofwel is de concentratie aan *Neisseria meningitidis* minder dan  $10^3$  CFU/ml (kwantitatieve BAL): in dit geval dient men het te beschouwen als “microbiële flora”
- 2) Ofwel is de concentratie aan *Neisseria meningitidis* groter of gelijk aan  $10^3$ - $10^4$  CFU/ml (kwantitatieve BAL), in dit geval zijn de identificatie, de gevoeligheidsbepaling en de detectie van  $\beta$ -lactamasen aangewezen. Serotyperingen worden in dit geval uitgevoerd op aanvraag. Zoals hierboven vermeld, mag het laboratorium de stam naar het NRC sturen (met vermelding dat het een respiratoire afname is). Het NRC zal vervolgens een serotypering uitvoeren.

Een bacteriële pneumonie, waarbij de diagnose bevestigd wordt door identificatie van *Neisseria meningitidis* in een hemokultuur, wordt beschouwd als een invasieve meningokokkeninfectie in tegenstelling tot een pneumonie gediagnosticeerd door diep respiratoir aspiraat en hoge bacteriële lading.

Antigeen testen worden slechts zeldzaam gebruikt en zijn vervangen door bovenstaande technieken.

### 3.1 REFERENTIELABORATORIUM

Sciensano

Juliette Wytsmanstraat 14, 1050 Brussel

T 02 642 50 82 of 02 642 50 89

[https://nrchm.wiv-isp.be/nl/ref\\_centra\\_lab/neisseria\\_meningitidis/default.aspx](https://nrchm.wiv-isp.be/nl/ref_centra_lab/neisseria_meningitidis/default.aspx)



## 4 Besmetting

### 4.1 RESERVOIR

*Neisseria meningitidis* komt alleen bij mensen voor. Asymptomatische dragers vormen het reservoir. Geschat wordt dat 10-20% van de mensen op enig moment drager is van de bacterie. Het percentage dragers in de bevolking varieert van 5% onder jonge kinderen tot 35% onder tieners en jongvolwassenen ten tijde van een epidemische verheffing. De duur van dragerschap varieert van enkele dagen tot 2 jaar maar kan ook intermitterend voorkomen, gemiddeld is deze periode 9 maanden. Bij besmetting worden de meeste mensen tijdelijk asymptomatisch drager.

### 4.2 BESMETTINGSWEG

Overdracht van de meningokok geschiedt van mens op mens via druppeltjes vanuit de neus-keelholte. De bacterie kan overgedragen worden bij langdurig en intensief contact via de lucht door bijvoorbeeld hoesten, niezen, spreken of door direct contact (bijvoorbeeld zoenen, mond-op-mondbeademing). Indirecte overdracht via voorwerpen is zeer zeldzaam.

### 4.3 BESMETTELIJKE PERIODE

Zolang de bacterie zich in de keel bevindt of tot 1 dag na het instellen van therapie of profylaxe door middel van antibiotica die keeldragerschap elimineren.

### 4.4 BESMETTELIJKHEID

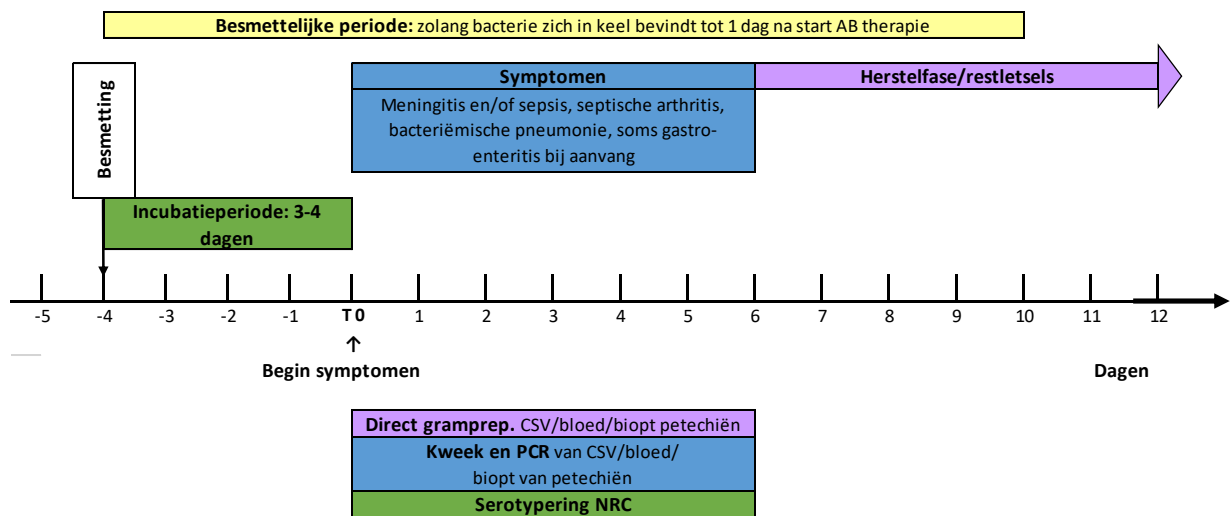
De overgrote meerderheid (97% van de gevallen) zijn sporadisch.

Meestal verdwijnen de bacteriën uit de keel 24 uur na het instellen van geschikte antibiotische therapie of chemoprophylaxe (zie 7.6 Profylaxe). De kans op besmetting hangt samen met de intensiteit en duur van het contact tussen drager/patiënt en blootgestelde. Na een geval van meningokokkenziekte is het risico op secundaire gevallen het grootst de eerste 7 dagen na het ziektegeval (gegevens gegenereerd voor introductie universele vaccinatie voor serotype C), en neemt daarna sterk af<sup>4-6</sup>.

Dertig dagen later is het risico op ziekte onder nauwe contacten (zoals gezinsleden), niet hoger dan in de rest van de bevolking. Ongeveer 75% van de secundaire ziektegevallen treedt op binnen de eerste 2 weken, waarvan de helft binnen 5 dagen na de eerste ziektedag van het indexgeval.



## 4.5 TIJDSLIJN ZIEKTEVERLOOP



## 5 Verspreiding

### 5.1 RISICOGROEPEN

*Dragerschap* komt meer voor onder tieners, jongvolwassenen, rokers en passief rokers. Ook co-existente virusinfecties, blootstelling aan stof, bepaalde genetische factoren en het mannelijk geslacht zijn risicofactoren. Een hoger aantal dragers betekent niet noodzakelijk dat er ook meer ziektegevallen onder die dragers zullen zijn.

#### 5.1.1 Verhoogd risico

Er is een verhoogd risico op *meningokokkenziekte* bij de volgende aandoeningen:

- > hyposplenie en (functionele) asplenie
- > voorafgaande infectie met influenzavirus
- > overige aandoeningen: trauma waarbij open verbinding ontstaat tussen nasofarynx en meningen, maligniteiten, diabetes mellitus, chronisch obstructieve longziekten, nierinsufficiëntie, levercirrose en intraveneus druggebruik. Er zijn aanwijzingen dat de meningokokkenziekte vaker voorkomt bij mensen met een immuunstoornis en/of een hiv-infectie

#### 5.1.2 Recidieven of familiaal voorkomen

Recidieven of familiaal voorkomen van meningokokkenziekte is beschreven bij complementdeficiënties welke familiaal voor kunnen komen, zoals deficiëntie van C3, C5-C8, properdine.

Binnen een gezin lijkt, naast het intensieve contact, ook een genetisch achtergrond een rol te spelen. Haralambous et al. berekenen dat een broer of zus van een patiënt met meningokokkenziekte een 30-maal verhoogd risico heeft op het krijgen van meningokokkose in vergelijking met de algehele populatie. Een factor 11 hiervan is het gevolg is van genetische aanleg van de gastheer.<sup>19</sup>

#### 5.1.3 Hogere incidentie

Verder komt meningokokkenziekte vaker voor bij:

////////////////////////////////////



- > kinderen jonger dan 5 jaar;
- > tieners;
- > jongvolwassenen;
- > inwonende gezinscontacten van een indexpatiënt: bij een patiënt met meningokokkenziekte lopen diens gezinscontacten een verhoogd risico (500-800 keer) de ziekte zelf te krijgen;
- > reizigers naar hoog endemische of epidemische gebieden (Hajj & Umra – bedevaart naar Saoedi Arabië voor Men W135 & Meningitis Belt voor Men A);
- > dragers van een nieuwe stam waartegen (nog) geen immuniteit is opgebouwd;
- > bij hoge concentratie van personen (crèches, discotheken, eerstejaar hogeschool- en universiteitsstudenten ...).

## 5.2 VERSPREIDING IN DE WERELD

Meningokokkenziekte komt over de hele wereld voor. De regio ten zuiden van de Sahara in Afrika ('meningitis belt') heeft een hoog endemisch voorkomen van (vooral) groep A, met name tijdens het droge seizoen. In dit gebied komen met intervallen van 7-14 jaar epidemieën van meningitis voor. Groep B is een belangrijke verwekker in vooral geïndustrialiseerde landen. Groep C komt wereldwijd voor. Serogroep W135 heeft uitbraken onder pelgrims naar Mekka veroorzaakt. In een aantal Europese landen en de Verenigde Staten is de laatste jaren een toename van meningokokkenziekte veroorzaakt door groep W-meningokokken gezien<sup>7,8</sup>. Groep Y-meningokokkenziekte komt relatief vaker voor bij ouderen en veroorzaakt in een derde van de ziektegevallen een pneumonie<sup>2</sup>. In België is groep B de meest voorkomende verwekker van meningokokkenziekte. Recent zijn er verschillende clusters gerapporteerd van serogroep C bij mannen die seks hebben met mannen<sup>9</sup>.

## 5.3 VOORKOMEN IN BELGIË

In Vlaanderen liep het aantal meldingen tijdens de internationale opstoot van groep C op tot 339 in 2001. Na de introductie van de vaccinatie tegen serogroep C liep het aantal terug tot een laag niveau. In 2016 diagnosticeerde het nationaal referentiecentrum voor meningokokken 108 gevallen van meningitis of sepsis door meningokokken (jaarlijkse incidentie voor België 0,96/100.000) waaronder 49 gevallen in Vlaanderen. In 63,9% van de gevallen werd serogroep B teruggevonden, 15,7% in groep Y en 8,3% in groep C. Er waren 6 letale gevallen. Zoals in andere Europese landen is er ook een stijging van de gevallen veroorzaakt door serogroep Y. De meeste gevallen van meningokokken meningitis zijn geïsoleerde gevallen.

# 6 Behandeling

Direct nadat de klinische diagnose is gesteld of er een vermoeden van meningokokkenmeningitis is, volgt opname in een ziekenhuis. De patiënt start zo snel mogelijk met (intraveneuze) antibiotica en ondersteunende therapie.

Empirische anti-infectieuze behandeling (BAPCOC richtlijn, 2017)

- > Patiënten zonder risicofactoren voor infecties door *Listeria monocytogenes*: ceftriaxon.
- > Patiënten met risicofactoren voor infecties door *Listeria monocytogenes*<sup>1</sup>: ceftriaxon + ampicilline.

<sup>1</sup> *Risicofactoren voor Listeria monocytogenes infectie: Leeftijd: < 3 maand en ≥ 50 jaar, immuundepressie, alcoholisme, maligniteiten, diabetes, leverziekten, chronische nierziekten, collagene vaatziekten, ijzerstapeling. Bacteriële meningitis door Listeria monocytogenes kan echter in alle leeftijdsgroepen voorkomen en ook bij patiënten zonder risicofactoren [6% van de infecties van het centraal zenuwstelsel (vooral rhombencefalitis) doen zich voor bij jonge, overigens gezonde volwassenen zonder risicofactoren].*



o Standaard posologieën.

- > Ampicilline: 2 g iv q4h.
- > Ceftriaxon: 2 g iv q12h.

## 7 Primaire preventie

### 7.1 IMMUNISATIE

Er bestaat enkel actieve immunisatie.

#### 7.1.1 Conjugaatvaccins

Een geconjugeerd meningokokkenvaccin bevat een kapselpolysaccharide dat gekoppeld is aan een dragereiwit. Hierdoor wordt een T-celafhankelijke immuunrespons opgewekt. Er ontstaat een betere immuniteit dan met de ongeconjugeerde vaccins mogelijk is. Bovendien wordt immunologisch geheugen gevormd, waardoor zeer langdurige immuniteit optreedt. Daarnaast zijn de vaccins al vanaf de leeftijd van 2 maanden werkzaam.

In Vlaanderen werd het conjugaatvaccin tegen groep C-meningokokken in het najaar van 2001 opgenomen in het basisvaccinatieprogramma. Toediening gebeurt op de leeftijd van 15 maanden. Vaccinatie met conjugaatvaccin gericht tegen groep C-meningokokken lijkt dragerschap in de bevolking te verkleinen<sup>2</sup>. Bij anatomische en functionele asplenie is vaccinatie tegen meningokokken groep C geïndiceerd.

Tetravalente conjugaatvaccins tegen groep A, C, W135 en Y worden gebruikt bij reizigers naar gebieden waar meningokokkenziekte hoog endemisch en epidemisch voorkomt. Bij reizigers naar Mekka is vaccinatie tegen meningokokken groep A, C, W135 en Y verplicht. De beschermingsduur wordt officieel geschat op 5 jaar, maar voor de Hady reiziger is de geldigheidsduur verlengd tot 8 jaar op aangeven van de gezondheidsautoriteiten van Saudi-Arabië<sup>11</sup>.

Ook in Nederland werd beslist om het vaccin tegen meningokokken van groep C op één jaar, te vervangen door een combinatievaccin tegen de serogroepen ACWY in oktober 2018, omwille van een stijging van infecties door serogroep W. De situatie in Vlaanderen wordt van nabij opgevolgd. Voor advies over vaccinatie tegen serogroep C voor jongeren die in Nederland naar school gaan of wonen, zie [hier](#).

De volgende meningokokken vaccin zijn beschikbaar op de Belgische markt (maart 2017):

Vaccin (geconjungeerd) tegen meningokokken serogroepen A, C, W en Y: Menveo® (GSK), Nimenrix® (Pfizer).

Nimenrix kan worden toegediend vanaf de leeftijd van 6 weken

(<http://www.bcfi.be/nl/keywords/vaccins+tegen+meningokokken?type=substance>).

Vaccin tegen meningokokken serogroep C: Meningitec® (Nuron), Neisvac-C® (Pfizer).

Daarnaast is er een conjugaatvaccin gericht tegen groep A-meningokokken beschikbaar, dit wordt in de Afrikaanse meningitisgordel ingezet.

#### 7.1.2 Eiwitvaccin tegen serotype B

Een vaccin tegen meningokokken van serogroep B (Bexsero®, GSK) is beschikbaar voor actieve immunisatie tegen invasieve infecties (meningitis, septicemie) door Neisseria meningitidis van serogroep B. Dit vaccin bestaat uit 4 fusie-eiwit antigenen (NHBA, NadA, fHbp en Buitenmembraanvesikels (BMV) groep B-stam NZ98/254). In vitro testen op isolaten afkomstig uit 5 Europese landen (maar niet uit België) toonden een dekking van het vaccin tegen ongeveer 75% van de meningokokken serogroep B-stammen die in West-Europa circuleren<sup>12</sup>.



Bexsero® werd al succesvol ingezet om een outbreak bij hogeschool studenten in de VS in te dijken<sup>13</sup>. Er is niet altijd aantoonbare immuniteit onder de vorm van hSBA (als correlaat van bescherming) maar ook hSBA negatieve individuen blijken beschermd te zijn. Het uitvoeren van ringvaccinatie heeft echter pas zin als het serotype gekend is en wordt vooralsnog niet aangeraden in Vlaanderen bij een bewezen ziektegeval van meningokokkenziekte door een serogroep B<sup>14</sup>. Het is ook onzeker of het dragerschap verminderd.

Het vaccin wordt niet terugbetaald in België, omwille van de onzekere dekking van de antigenen en beperkte beschikbare gegevens over doeltreffendheid. Het Verenigd Koninkrijk is het enige land waar het vaccin werd opgenomen in het basisvaccinatieschema<sup>13</sup>.

Er is een tweede meningokokken serotype B-vaccin met enkel de fHbp eiwitcomponent maar dat verdere evaluatie ondergaat voor gebruik in kinderen, in Europa (Trumemba®, Pfizer)<sup>15</sup>.

### 7.1.3 Polysaccharidevaccins

Polysaccharide vaccine voor meningokokken zijn niet meer beschikbaar in Vlaanderen sinds 2013. Deze vaccins hadden als belangrijkste nadeel dat het immunologisch antwoord van relatief korte duur was, er geen immunologisch antwoord werd geïnduceerd en dat er geen boosterrespons werd opgewekt. Bovendien trad een hyporesponsiviteit op bij herhaalde vaccins.

De beschermingsduur is beperkt tot 3 jaar. Een herhalingsvaccin met een geconjugeerd vaccin kan gegeven worden.

## 7.2 ALGEMENE PREVENTIEVE MAATREGELEN

- > Pas een goede nies-, hoest en handhygiëne toe. Niezen en hoesten met de binnenkant van de elleboog voor de mond houdend beperkt de kans op overdracht.
- > Daarnaast is in alle gevallen het gebruik van papieren wegwerpzakdoeken hygiënischer. Na gebruik gooit u de wegwerpzakdoek in de vuilbak.

### 7.2.1 Hulpverleners

Chemoprofylaxe voor de hulpverlener wordt zelden geadviseerd, alleen bij onbeschermd blootstelling van de slijmvliezen (zie 7.6 Profylaxe).

Bij blootstelling van alleen de ogen aan luchtwegsecreties is er **geen indicatie voor chemoprofylaxe**, maar dient de werknemer alert te zijn op het (kleine) risico van meningokokkenconjunctivitis.

Het risico voor medewerkers in de gezondheidszorg is verhoogd, ongeveer 25 keer zo hoog als in de algehele populatie<sup>16</sup>. Echter, het risico is nog steeds erg klein, namelijk 0,8 per 100.000 werknemers die contact hebben met een patiënt met meningokokkenziekte. Dit is veel lager dan het risico van huisgenoten van een patiënt. Het risico lijkt vooral gerelateerd aan onbeschermd blootstelling van mond of neus aan luchtwegsecreties (mond op mond beademing, intubatie) van de patiënt rond de tijd van opname.

Waar mogelijk dienen beschermende maatregelen (mondmasker) genomen te worden bij een patiënt verdacht voor meningokokkenziekte.

Na toediening van antibiotica gedurende 24 uur is de patiënt niet langer besmettelijk<sup>17</sup>.



## 7.3 BRONOPSPORING

Niet noodzakelijk.

## 7.4 CONTACTONDERZOEK

Contactonderzoek wordt ingesteld ten behoeve van de indicatiestelling voor chemoprophylaxe.

## 7.5 MAATREGELEN TEN AANZIEN VAN PATIËNT EN CONTACTEN

Bij meningokokkenmeningitis en -sepsis wordt de patiënt gedurende 24 uur geïsoleerd (druppelisolatie volgens WIP-richtlijn Isolatie-richtlijnen). Overleg met de behandelend arts over wie profylaxe voorschrijft aan de daarvoor in aanmerking komende contactpersonen (zie 7.6 Profylaxe) en aan de patiënt vóór ontslag (noodzakelijk indien ander AB dan ceftriaxon of quinolone).

### 7.5.1 Verhoogde waakzaamheid

Aan contacten voor wie profylaxe niet noodzakelijk is, zoals op school, kinderdagverblijf of werkplek wordt een brief over verhoogde waakzaamheid meegegeven. Het blijft belangrijk om tot een maand na de eerste ziektedag van de indexpatiënt alert te blijven op nieuwe ziektegevallen in de omgeving van de patiënt.

## 7.6 PROFYLAXE

Chemoprophylaxe heeft als doel voorkoming van ziekte door eliminatie van dragerschap bij contacten van de indexpatiënt, liefst binnen 24 uur na het stellen van de diagnose tot twee weken nadat de diagnose is gesteld (CDC). Chemoprophylaxe wordt geadviseerd in geval van een invasieve infectie (meningitis, sepsis of mengbeeld).

Contacten zijn die personen die zeer nauw of intensief contact met de index hebben gehad in de periode vanaf 7 dagen vóór de index ziek werd tot 24 uur nadat de index is gestart met antibioticum.

Een gedegen risicoanalyse is belangrijk, daar het onnodig toedienen van antibiotica ook potentieel gevaarlijke bijwerkingen kan hebben.

In een systematische review van studies over chemoprophylaxe bij huishoudcontacten concluderen Purcell et al. dat het geven van chemoprophylaxe aan huishoudcontacten effectief is. Zij berekenen dat om 1 geval van meningokokkenziekte onder huishoudcontacten te voorkomen, 200 contacten behandeld moeten worden.<sup>20</sup> Personen die een huishouden delen met een patiënt komen dus in aanmerking voor chemoprophylaxe.

Het risico op secundaire meningokokkenziekte na een sporadisch geval is hoger in een pre-school setting (zoals kinderdagverblijf of peuterspeelzaal) dan op een school. (Davison, 2004).<sup>21</sup> In beide gevallen is het risico groter dan in de algehele bevolking, maar lager dan het risico van gezinscontacten. Het aantal contacten dat behandeld moet worden binnen een pre-school setting om 1 geval van meningokokkose te voorkomen wordt geschat op 1500-2000 (number needed to treat). Voor een school ligt dit getal rond de 27.000. Daarom komen kinderen die naar hetzelfde kinderdagverblijf, peuterspeelzaal of school gaan als een patiënt met meningokokkenziekte niet in aanmerking voor chemoprophylaxe.

Het risico op het krijgen van secundaire gevallen neemt snel af na 7 dagen (incubatietijd), maar is pas echt weer op het oorspronkelijk niveau na 4 weken. Deze 4 weken zijn vooral aan te raden wanneer er meerdere gevallen zijn in een af te bakenen groep (bijvoorbeeld op een school), omdat dan wellicht toch sprake kan zijn van overdracht via asymptomatische gevallen.



Chemoprophylaxe wordt geadviseerd in geval van een invasieve infectie (meningitis, sepsis of mengbeeld en septische arthritis). Ook bij een pneumonie met een positieve hemocultuur wordt profylaxe geadviseerd. Bij een pneumonie met een positief sputum of diep aspiraats en hoge bacteriële lading wordt geen profylaxe geadviseerd.

### 7.6.1 Sporadisch geval van meningokokkenziekte

Bij een *sporadisch geval van meningokokkenziekte* komen voor chemoprophylaxe in aanmerking:

- > huisgenoten ofwel knuffelcontacten (gezinsleden en anderen die gezamenlijk met de index een huishouden deelden, inclusief een oppas of logerende vriend(innet)jes) in de zeven dagen voor het ziek worden van de index;
- > de patiënt vóór ontslag uit het ziekenhuis, die niet behandeld zijn met een cefalosporine of ciprofloxacine;
- > hulpverleners die onbeschermd blootstelling van mond en neus aan luchtwegsecreties : na mond-op-mondbeademing of daarmee vergelijkbare contacten (intubatie zonder beschermingsmaatregelen voor de zorgverstreker);

### 7.6.2 Groepen zonder verhoogd risico

Chemoprophylaxe is niet noodzakelijk voor de volgende groepen (tenzij al gedefinieerd als zeer nauw contact van de index):

- > kinderen die naar hetzelfde kinderdagverblijf dan wel peuterspeelzaal gaan;
- > studenten, leerlingen of leerkrachten van dezelfde groep of school als de index;
- > vrienden of collega's van de index;
- > bewoners van zorgcentra;
- > personen die algemeen sociaal contact hadden met de index (inclusief een vluchtige begroetingskus);
- > personen die voedsel, drankjes of een sigaret gedeeld hebben met de index (ECDC,5);
- > personen die bij de index in dezelfde auto, bus, trein of vliegtuig zaten <sup>22</sup>;
- > personen die contact hadden met de index na het overlijden.
- > bij mensen met een verhoogd risico op meningokokkenziekte (zie 5.1 Risicogroepen) dient een individuele risico inschatting gemaakt te worden.

### 7.6.3 Gerelateerde ziektegevallen

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

Op school en kinderdagverblijf: klas- en groepsgenoten, onderwijzer(es) en leidsters *alleen* als zich in de klas 2 (= index + 1) of meer geassocieerde gevallen binnen 31 dagen na de eerste ziektedag van het indexgeval voordoen.

Het standaard aanbieden van chemoprophylaxe aan alle leerlingen van een school bij 2 of meer gevallen van meningokokkenziekte is niet aan te raden. Het nut van chemoprophylaxe bij omvangrijke groepen is nooit bewezen.

## 7.7 PROFYLAXIS

In plaats van rifampicine stelt men in Vlaanderen ook azitromycine voor in een dosis van 500 mg voor zwangere vrouwen en 10 mg/kg bij kinderen. De beschikbare verpakking van rifampicine op de Belgische markt en de magistrale bereiding van rifampicine maken dat dit een duurder optie is.

	Keuzepreparaat	Dosis/Route/Duur
<b>Volwassenen</b>	Ciprofloxacine	500 mg PO éénmalige dosis



	of Ofloxacin	400 mg PO éénmalige dosis
<b>Zwangeren</b>	Azithromycine	500 mg PO éénmalige dosis
	<b>Alternatieven:</b> Ceftriaxon (via urgentiedienst ziekenhuis) of Spiramycine	250 mg IM éénmalige dosis  1g PO 2x per dag gedurende 5 dagen
<b>Kinderen</b>	Azithromycine	10 mg/kg PO éénmalige dosis
	<b>Alternatief:</b> Rifampicine <sup>(2)</sup>	10 mg/kg PO 2x per dag gedurende 2 dagen (magistraal voorschrift) (kinderen <1 maand 5mg/kg 2x per dag)

Tabel 3 antibioticaprofylaxe voor meningokokkose volgens de Sanford Guide to antimicrobial therapie 2012-2013, Belgian/Luxembourg edition

- (1) Te starten bij voorkeur binnen de 24 uur na diagnose (vermoedelijk of geconfirmeerd) van het indexgeval samen met het informeren van directe contacten en extra toezicht op risicogroepen. Ook van toepassing bij personen gevaccineerd tegen meningokokken van serogroep C.
- (2) Rifampicine wordt voor deze indicatie terugbetaald mits toelating ziekenfonds  
Rifampicine geeft rode verkleuring van urine en tranen (cave contactlenzen).

#### 7.7.1.1 *Beleid bij clusters in de gemeenschap*

In de literatuur wordt een cluster in een gemeenschap gedefinieerd door minimaal 3 gevallen binnen 3 maanden veroorzaakt door een identieke stam, met een toegenomen incidentie van meer dan 10 gevallen per 100.000 populatie<sup>18</sup>. Een cluster in een onderwijssetting wordt gedefinieerd als er 2 of meer gevallen van meningokokkenziekte in hetzelfde kinderdagverblijf / peuterklas, dezelfde school of instelling voor hoger onderwijs binnen een periode van 4 weken.

Bij een cluster in een onderwijssetting is overleg met het team Infectieziektebestrijding aanbevolen om te beslissen over vaccinatie en/of chemoprofylaxis.

#### 7.7.1.2 *Vaccinatie*

Hoek et al beschrijven dat onder “close-contacts” welke chemoprofylaxe hadden ontvangen, 1 op 1000 contacten meningokokkenziekte ontwikkelt. Zij argumenteren daarom dat vaccinatie zinvol is<sup>23</sup>.

Wanneer er sprake is van een bewezen ziektegeval van meningokokkenziekte door aangetoonde serogroep (A, C, W135 en Y<sup>2</sup>) waarvoor een vaccin beschikbaar is, is naast chemoprofylaxe, vaccinatie van contacten aanbevolen. Hiervoor gelden dezelfde criteria als voor chemoprofylaxe (zie 7.6 Profylaxe).

Postexpositievaccinatie van nauwe contacten wordt geadviseerd tot 4 weken na de eerste ziektedag van de index. Ook voor de patiënt is vaccinatie te overwegen na herstel. Het doormaken van een infectie is geen garantie

////////////////////////////////////

voor voldoende beschermende immuniteit, en is mogelijk een indicatie voor een verhoogd risico op het nogmaals ontwikkelen van meningokokkenziekte.

Er wordt geen postexpositievaccinatie aanbevolen bij een solitair geval van invasieve meningokokkeninfectie veroorzaakt door een serogroep B<sup>14</sup>. MenB vaccinatie wordt wel aanbevolen bij een cluster veroorzaakt door serogroep B bij contacten die profylaxe kregen en niet werden gevaccineerd in de voorbije 12 maanden<sup>24, 25</sup>.

## 7.8 WERING VAN WERK, SCHOOL OF KINDERDAGVERBLIJF

Wering is vanuit volksgezondheidsperspectief niet zinvol. Goede voorlichting is zeer belangrijk.

# 8 Overige activiteiten

## 8.1 MELDINGSPLICHT

In Vlaanderen is meningokokkenziekte een meldingsplichtige ziekte.

CRITERIA
<p><b>Klinische criteria</b></p> <p>Minstens één van de volgende:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• meningeale prikkeling</li> <li>• petechiën, purpura t.h.v. de huid</li> <li>• septische shock</li> <li>• syndroom van Waterhouse – Friedrichsen</li> <li>• septische arthritis</li> <li>• pneumonie (enkel met positieve hemocultuur)</li> </ul>
<p><b>Epidemiologische criteria</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• nauw contact met bevestigd geval</li> </ul>
<p><b>Laboratoriumcriteria</b></p> <p><i>Waarschijnlijk labocriterium</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• aanwezigheid van gramnegatieve diplokokken in cerebrospinaal vocht, bloed of uitstrijkje/biopt van petechiën</li> </ul> <p>OF</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• positieve antigenetest voor <i>N. meningitidis</i></li> </ul> <p><i>Laboratoriumconfirmatie</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• isolatie van <i>N. meningitidis</i> uit een medium dat normaal steriel is (bloed, cerebrospinaal vocht, gewricht, pleura, pericard)</li> </ul> <p>OF</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• positieve PCR</li> </ul>

GEVALSDEFINITIE
<p><b>Mogelijk</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• patiënt met klinische criteria</li> </ul>
<p><b>Waarschijnlijk</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• patiënt met klinische criteria EN waarschijnlijk labocriterium</li> </ul> <p>OF</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• patiënt met klinische criteria EN epidemiologisch criterium</li> </ul>
<p><b>Bevestigd</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• patiënt met klinische criteria EN laboratoriumconfirmatie</li> </ul>



Contact infectieziekten per provincie binnen de kantooruren:

<http://www.zorg-en-gezondheid.be/contact-infectieziektebestrijding-en-vaccinatie>

Voor het dringend melden van infectieziekten kunt u buiten de kantooruren de dienstdoende arts infectieziektebestrijding bereiken op het nummer 02 512 93 89.

## 8.2 INSCHAKELEN VAN ANDERE INSTANTIES

In Vlaanderen start men overleg met het Centrum Leerlingen Begeleiding (CLB), met de arbeidsgeneeskundige diensten, met de huisartsen en de laboratoria. Het referentielaboratorium is verbonden aan het Wetenschappelijk Instituut Volksgezondheid (WIV). In overleg met het CLB wordt de school geïnformeerd om zo snel mogelijk informatie aan de ouders van klasgenoten te kunnen geven. Dit voorkomt veel paniek.

## 8.3 VLAAMS BESCHIKBAAR VOORLICHTINGS- EN INFORMATIEMATERIAAL

--

## 8.4 LITERATUUR

- Centers for Disease Control and Prevention. Yellow Book. [https://www.cdc.gov/travel-static/yellowbook/2016/map\\_3-11.pdf](https://www.cdc.gov/travel-static/yellowbook/2016/map_3-11.pdf) (accessed April 4, 2017).
- Bröker M, Bukovski S, Culic D, *et al.* Meningococcal serogroup Y emergence in Europe. *Hum Vaccin Immunother* 2014; **10**: 1725–8.
- Bonville CA, Suryadevara M, Ajagbe O, Domachowske JB. Chronic Meningococemia Presenting as a Recurrent Painful Rash Without Fever in a Teenage Girl. *Pediatr Infect Dis J* 2015; **34**: 670–2.
- Munford RS, Taunay A de E, de Morais JS, Fraser DW, Feldman RA. Spread of meningococcal infection within households. *Lancet (London, England)* 1974; **1**: 1275–8.
- Hastings L, Stuart J, Andrews N, Begg N. A retrospective survey of clusters of meningococcal disease in England and Wales, 1993 to 1995: estimated risks of further cases in household and educational settings. *Commun Dis Rep CDR Rev* 1997; **7**: R195-200.
- De Wals P, Hertoghe L, Borlée-Grimée I, *et al.* Meningococcal disease in Belgium. Secondary attack rate among household, day-care nursery and pre-elementary school contacts. *J Infect* 1981; **3**: 53–61.
- Campbell H, Saliba V, Borrow R, Ramsay M, Ladhani S. Targeted vaccination of teenagers following continued rapid endemic expansion of a single meningococcal group W clone (sequence type 11 clonal complex), United Kingdom 2015. *Eurosurveillance* 2015; **20**: 21188.
- Toename meningokokkenziekte serogroep W sinds oktober 2015 - RIVM. [http://www.rivm.nl/Onderwerpen/M/Meningokokken/Toename\\_meningokokkenziekte\\_serogroep\\_W\\_sinds\\_oktober\\_2015](http://www.rivm.nl/Onderwerpen/M/Meningokokken/Toename_meningokokkenziekte_serogroep_W_sinds_oktober_2015) (accessed April 20, 2017).
- Nanduri S, Foo C, Ngo V, *et al.* Outbreak of Serogroup C Meningococcal Disease Primarily Affecting Men Who Have Sex with Men — Southern California, 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2016; **65**: 939–40.
- Infectieziekten bij kinderen, die voorkomen kunnen worden door vaccinatie 2015. 2015. [https://epidemiology.wiv-isp.be/ID/reports/Infectieziekten\\_bij\\_kinderen,\\_die\\_voorkomen\\_kunnen](https://epidemiology.wiv-isp.be/ID/reports/Infectieziekten_bij_kinderen,_die_voorkomen_kunnen)





- worden door vaccinatie. Jaarrapport 2015.pdf (accessed April 20, 2017).
- 11 Hajj 1437 - Health Regulations - Health Requirements for Travellers to Saudi Arabia for Pilgrimage to Makkah (2016/1437H Hajj).  
<http://www.moh.gov.sa/en/Hajj/Pages/HealthRegulations.aspx> (accessed April 4, 2017).
  - 12 CHMP. Bexsero, common name - meningococcal group B Vaccine (rDNA, component, adsorbed). [http://www.ema.europa.eu/docs/nl\\_NL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002333/WC500137881.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/nl_NL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002333/WC500137881.pdf) (accessed April 4, 2017).
  - 13 Basta NE, Mahmoud AAF, Wolfson J, *et al.* Immunogenicity of a Meningococcal B Vaccine during a University Outbreak. *N Engl J Med* 2016; **375**: 220–8.
  - 14 Hoge Gezondheidsraad. Advies van de hoge gezondheidsraad nr. 9125: Vaccinatie van kinderen, adolescenten en personen met verhoogd risico tegen meningokokken van groep B. [http://www.health.belgium.be/sites/default/files/uploads/fields/fpshealth\\_theme\\_file/hgr\\_advies\\_9125\\_meningokokken.pdf](http://www.health.belgium.be/sites/default/files/uploads/fields/fpshealth_theme_file/hgr_advies_9125_meningokokken.pdf) (accessed April 13, 2017).
  - 15 European Medicines Agency - - EMEA-001037-PIP02-11-M04.  
[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/pips/EMEA-001037-PIP02-11-M04/pip\\_001018.jsp&mid=WC0b01ac058001d129](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/pips/EMEA-001037-PIP02-11-M04/pip_001018.jsp&mid=WC0b01ac058001d129) (accessed April 4, 2017).
  - 16 Gilmore A, Stuart J, Andrews N. Risk of secondary meningococcal disease in health-care workers. *Lancet (London, England)* 2000; **356**: 1654–5.
  - 17 Stuart JM, Gilmore AB, Ross A, *et al.* Preventing secondary meningococcal disease in health care workers: recommendations of a working group of the PHLS meningococcus forum. *Commun Dis public Heal* 2001; **4**: 102–5.
  - 18 Campbell H, Parikh SR, Borrow R, Kaczmarek E, Ramsay ME, Ladhani SN. Presentation with gastrointestinal symptoms and high case fatality associated with group W meningococcal disease (MenW) in teenagers, England, July 2015 to January 2016. *Euro Surveill.* 2016;21(12):pii=30175. DOI: <http://dx.doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2016.21.12.30175>.
  - 19 Haralambous, E. *et al.* Sibling familial risk ratio of meningococcal disease in UK Caucasians. *Epidemiol. Infect.* (2003)130, 413-418.
  - 20 Purcell B, Samuelsson S, Hahné SJ, Ehrhard I, Heuberger S, Camaroni I, Charlett A, Stuart JM. Effectiveness of antibiotics in preventing meningococcal disease after a case: systematic review. *BMJ.* 2004 Jun 5;328(7452):1339.
  - 21 Davison K.L. *et al.*, Clusters of meningococcal disease in school and preschool settings in England and Wales: what is the risk? *Archives of disease in childhood*; 89:256-260.
  - 22 Rachael, T *et al.* Risk of transmitting meningococcal infection by transient contact on aircraft and other transport, *Epidemiol. Infect.* (2009), 137, 1057- 1061.
  - 23 Hoek, M.R, Christensen H, Hellenbrand W, Stefanoff P, Howitz M, and Stuart JM. Effectiveness of vaccinating household contacts in addition to chemoprophylaxis after a case of meningococcal disease: a systematic review. *Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE): Quality-assessed Reviews.*
  - 24 Public Health England. Guidance for public health management of meningococcal disease in the UK. Updated August 2019. <https://www.gov.uk/government/publications/meningococcal-disease-guidance-on-public-health-management>
  - 25 Centers of Disease Control and Prevention. Guidance for the Evaluation and Public Health Management of Suspected Outbreaks of Meningococcal Disease. Updated November 2017. <https://www.cdc.gov/meningococcal/downloads/meningococcal-outbreak-guidance.pdf>



