

Nationale Referenzzentrale für Meningokokken Jahresbericht 2016

AGES – IMED Graz
Zentrum für lebensmittelbedingte
Infektionskrankheiten
Beethovenstraße 6
A-8010 Graz
Tel. 050555-61217
E-Mail: humanmed.graz@ages.at

Ansprechpersonen:
Mag. Claudia Mikula
PD Dr. Burkhard Springer
Dr. Christian Kornschober
PD Dr. Daniela Schmid

Zusammenfassung

Im Jahr 2016 wurden an der Nationalen Referenzzentrale für Meningokokken 37 laborbestätigte Fälle invasiver Meningokokken-Erkrankungen (IME) (davon 3 Todesfälle) registriert. Daraus resultieren eine Inzidenz von 0,43/100.000 Personen, eine Letalität von 8% und eine Mortalität von 0,03/100.000 Personen. In 31 Fällen konnte eine Serogruppen-Bestimmung durchgeführt werden. Serogruppe B wurde mit 74,2% am häufigsten nachgewiesen, gefolgt von Serogruppen C und W (jeweils 9,7%) sowie Serogruppe Y (6,5%). Eine Resistenztestung gegen Penicillin, Ceftriaxon, Rifampicin und Ciprofloxacin wurde an 22 invasiven Isolaten durchgeführt. Gemäß den Kriterien des European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) zeigten alle Isolate eine uneingeschränkte *in vitro* Empfindlichkeit gegenüber Ceftriaxon, Rifampicin und Ciprofloxacin. Kein Isolat wurde als Penicillin-resistent (MHK >0,25mg/L) eingestuft.

Summary

A total of 37 cases of laboratory confirmed invasive meningococcal diseases was registered in 2016. The resulting incidence was 0.43/100,000 population. The reported case-fatality rate was 8% (3/37 cases) and the resulting mortality was 0.03/100,000 population. The most frequent serogroups were serogroup B (74.2%), serogroup C and W (9.7% each) and serogroup Y (6.5%). According to the criteria of the European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) all 22 isolates tested were sensitive to ceftriaxone, rifampicin and ciprofloxacin. No isolate was resistant to penicillin (MIC >0,25mg/L).

Einleitung

Meningokokken sind gramnegative Bakterien, die bei engem Kontakt via nasopharyngealen Sekrettröpfchen von Person zu Person übertragen werden können. Im Falle einer Besiedlung des Nasopharynx kommt es, jedoch nur in wenigen Ausnahmefällen, zu invasiven Erkrankungen wie Meningitis oder Sepsis. Etwa 10% der gesunden Bevölkerung weist eine Meningokokken-Besiedlung der Schleimhäute im Nasen-Rachen-Raum auf. Bei Präsenzdienern in Kasernen, BewohnerInnen von Studentenheimen und Jugendlichen im Teenager-Alter kann die Besiedlungsprävalenz auch 25% erreichen [1]. Durch Besiedelung wird die Bildung bakterizider Antikörper induziert, die dann sowohl vor einer erneuten Besiedelung als auch vor einer invasiven Erkrankung mit dem gleichen molekularbiologischen Genotyp schützen. Invasive Erkrankungen werden durch unspezifische Schädigungen der Nasen-Rachen-Schleimhäute begünstigt (virale Infekte, trockene Luft und Rauchen) [2-4].

Methodik

Für die Datenanalyse wurde die Falldefinition gemäß der Commission Decision 2012/506/EC herangezogen (Tabelle 1) [5]. Im Vorfeld der Analysen erfolgte eine Harmonisierung des Datensatzes der Nationalen Referenzzentrale für Meningokokken (NRZMG) mit den Daten des Epidemiologischen Meldesystems (EMS). Die Resistenztestung erfolgte gemäß Vorgaben des European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) [6].

Resultate

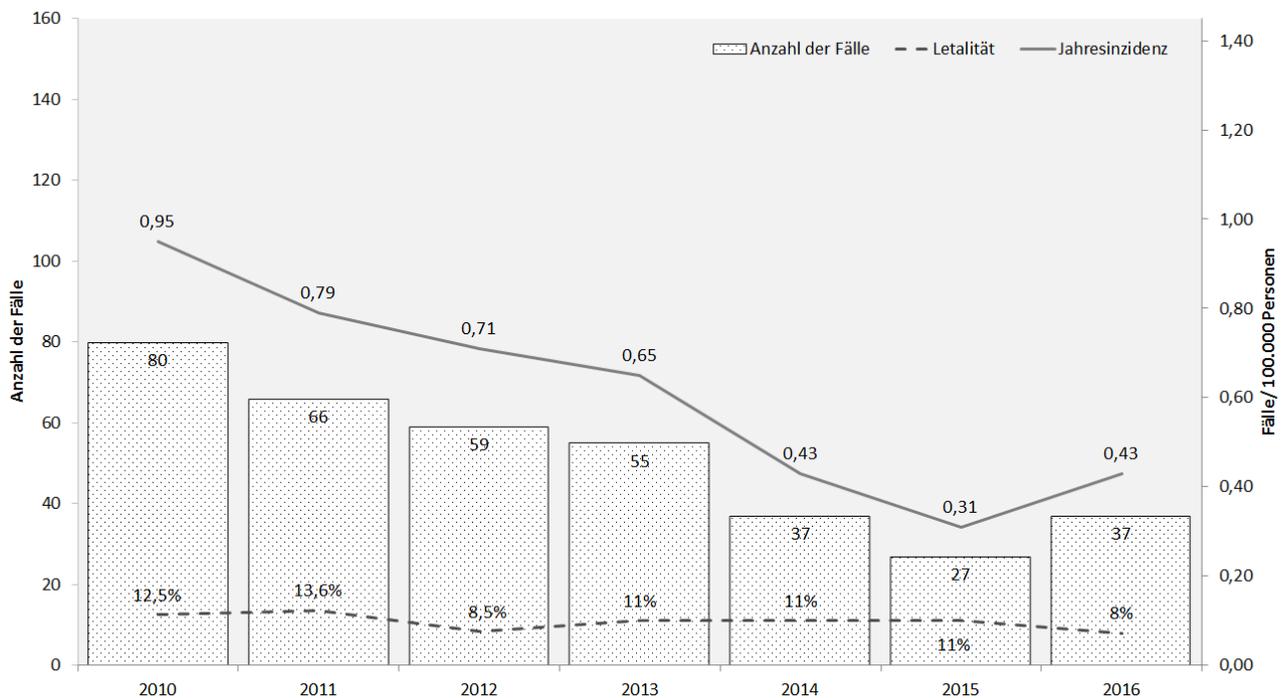
Inzidenzen, Serogruppen und demographische Faktoren

Im Jahr 2016 wurden 37 Fälle einer laborbestätigten invasiven Meningokokken-Erkrankung registriert. Mit einer Jahresinzidenz von 0,43 Fällen pro 100.000 Personen setzt sich der Rückgang der registrierten Inzidenz der invasiven Meningokokken-Erkrankung (IME) der vergangenen Jahre 2016 nicht fort (2015: 0,3 Fällen pro 100.000 Personen, Abbildung 1, Tabelle 2). Abbildung 1 zeigt die Jahresinzidenzen, Letalität sowie die Anzahl der registrierten Fälle von IME im Zeitraum 2010 bis 2016.

Tabelle 1. Fallklassifizierung und -definition einer invasiven Meningokokken-Erkrankung (IME)

Fallklassifizierung		
invasive Meningokokken-Erkrankung (IME)	<p>Bestätigter Fall: Erfüllung eines Laborkriteriums</p> <p>Wahrscheinlicher Fall: Klinisches Kriterium und epidemiologisches Kriterium erfüllt</p> <p>Möglicher Fall: Klinisches Kriterium erfüllt</p>	
Falldefinition		
Klinische Kriterien	<p>Klinisches Bild einer invasiven Meningokokken-Erkrankung, definiert als mindestens eines der folgenden Kriterien: →</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Meningeale Zeichen (z.B. Nackensteifigkeit, Kopfschmerzen, veränderte Bewusstseinslage) • Hautveränderungen: hämorrhagisches Exanthem, punktförmige (Petechien), flächige (Ekchymosen) Einblutungen der Haut und Schleimhäute • Zeichen eines septischen Krankheitsbildes (septischer Schock, septische Arthritis)
Laborkriterien	<p>Labordiagnostischer Nachweis durch direkten Erregernachweis mittels mindestens einer der 4 Methoden in sterilen klinischen Materialien: Blut, Liquor, hämorrhagischen Hautinfiltraten oder anderen üblicherweise sterilen klinischen Materialien →</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Erregerisolierung (kulturell) • Mikroskopischer Nachweis von gram-negativen Diplokokken im Liquor • Nukleinsäure-Nachweis (z.B. PCR) • Nachweis von <i>Neisseria meningitidis</i> -Antigen im Liquor
Epidemiologisches Kriterium	Epidemiologischer Hinweis auf eine Mensch zu Mensch Übertragung	

Abbildung 1. Jährliche Inzidenz, Letalität und Anzahl der registrierten Fälle laborbestätigter invasiver Meningokokken-Erkrankungen, 2010-2016.



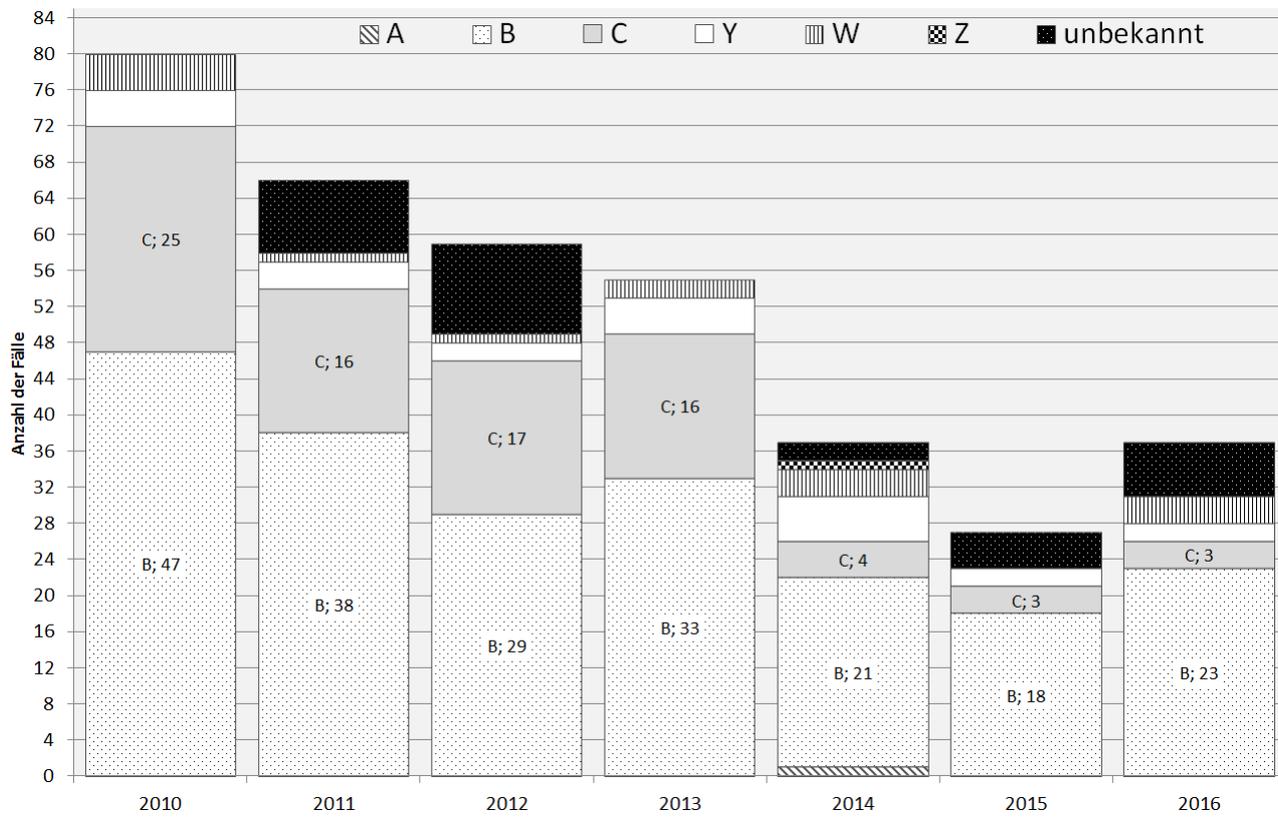
Mit drei Todesfällen (1x unbekannte Serogruppe, 2x Serogruppe C) lag die Mortalität im Jahr 2016 wie im Vorjahr bei 0,03/100.000 Personen. Die Letalität betrug 8% (Abbildung 1). Von den 37 registrierten Fällen einer IME konnte in 31 Fällen (83,8%) eine serologische oder molekularbiologische Serogruppen-Bestimmung durchgeführt werden (22 Isolate, 15 Nukleinsäuren).

Von den 31 Fällen wurden 23 (23/31, 74,2%) durch *N. meningitidis* der Serogruppe B, drei (3/31, 9,7%) durch *N. meningitidis* der Serogruppe C bzw. Serogruppe W und zwei (2/31, 6,5%) durch *N. meningitidis* der Serogruppe Y verursacht (Abbildung 2). Tabelle 2 stellt die Verteilung der registrierten Fälle invasiver Meningokokken-Erkrankungen und die daraus resultierenden Inzidenzen nach Geschlecht, Altersgruppe und Serogruppe dar.

Tabelle 2. Fälle laborbestätigter invasiver Meningokokken-Erkrankungen nach Geschlecht, Alter und Serogruppe, 2016, N=37.

Charakteristika	Anzahl der Fälle	%	Inzidenz / 100.000
Geschlecht			
Männlich	21	56,8	0,49
Weiblich	16	43,2	0,36
Alter			
<1	6	16,2	7,20
1-4	4	10,8	1,20
5-9	4	10,8	0,97
10-14	1	2,7	0,24
15-19	10	27,0	2,16
20-24	5	13,5	0,90
25-44	1	2,7	0,04
45-64	5	13,5	0,20
65+	1	2,7	0,06
Serogruppen N=31			
A	0	0	-
B	23	74,2	-
C	3	9,7	-
W	3	9,7	-
X	0	0	-
Y	2	6,5	-
Z	0	0	-

Abbildung 2. Jährliche Anzahl der Fälle laborbestätigter invasiver Meningokokken-Erkrankungen nach Serogruppen, 2010-2016.



Altersverteilung

Die Altersverteilung zeigt, wie in den Jahren zuvor, die höchste Inzidenz bei den <1-Jährigen (7,2/100.000 Personen). Von den sechs Fällen in dieser Altersgruppe wurden vier durch Meningokokken der Serogruppe B und zwei Fälle durch Meningokokken unbekannter Serogruppe verursacht. Die Verteilung der Serogruppen invasiver Meningokokken-Isolate in der Altersgruppe <1 nach Monaten ist in Tabelle 3 aufgelistet.

Tabelle 3. Serogruppen invasiver Meningokokken-Isolate in der Altersgruppe <1 nach Monaten, 2016, N=6.

Alter in Monaten	Serogruppe	
	B	Unbekannt
1	1	
5		1
6	1	1
7	1	
9	1	
Gesamt	4	2

Die zweithöchste altersspezifische Inzidenz wurde in der Altersgruppe der 15-19 Jährigen (2,2/100.000 Personen) beobachtet. Auch in dieser Altersgruppe dominierte die Serogruppe B mit fünf Fällen. Je ein Fall konnte der Serogruppe C, W bzw. Y zugeordnet werden. Bei zwei Fällen dieser Altersgruppe wurde die Erkrankung ausschließlich molekularbiologisch ohne Serogruppen-Bestimmung diagnostiziert. Die Serogruppenverteilung entsprechend der Altersgruppen ist in Tabelle 4 dargestellt.

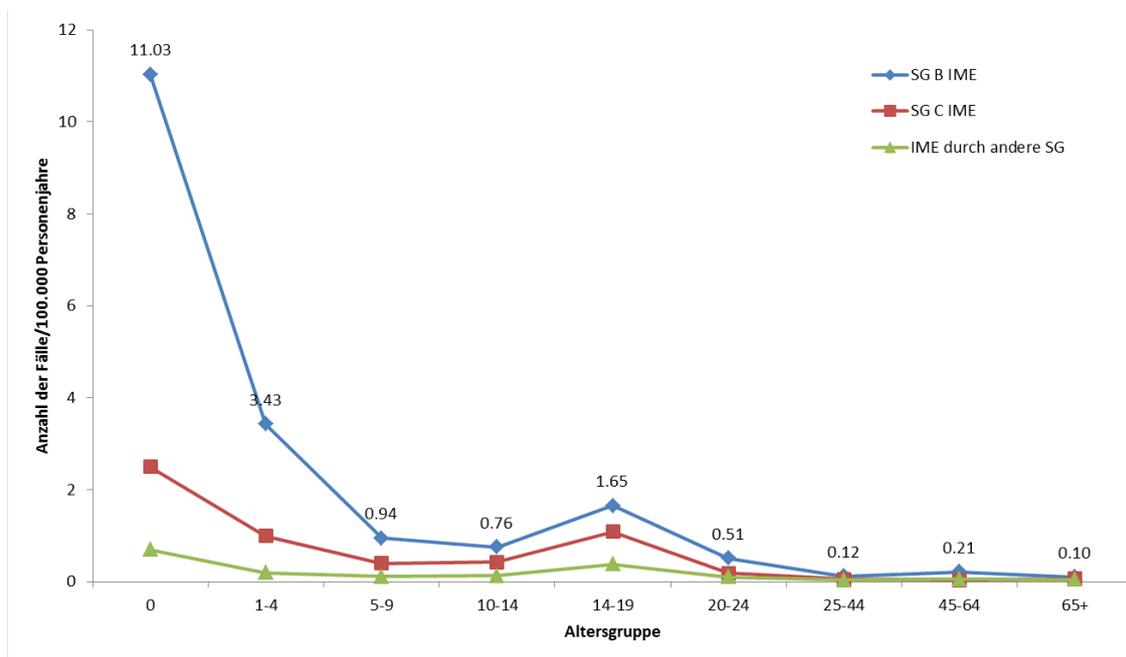
Die dritthöchste Inzidenz wurde in der Altersgruppe 1-4 Jahre beobachtet (1,2/100.000 Personen, drei Erkrankungen durch Meningokokken der Serogruppe B, eine Erkrankung durch Meningokokken unbekannter Serogruppe).

Abbildung 3 zeigt die altersspezifische Inzidenzrate der von 1995 bis einschließlich 2016 in Österreich registrierten Fälle an invasiven Erkrankungen nach Serogruppen (B, C und andere). Das Risiko einer invasiven Erkrankung durch Meningokokken der Serogruppe B lag in diesem Zeitraum mit 11,03 Fällen per 100.000 Personenjahre in der Altersgruppe <1 Jahr am höchsten und in der Altersgruppe 1-4 Jahre am zweithöchsten (Inzidenzrate: 3,43/100.000 Personenjahre).

Tabelle 4. Serogruppen invasiver Meningokokken-Isolate nach Alter, 2016, N=37.

Serogruppe						
Altersgruppe	B	C	W	Y	unbekannt	Gesamt
<1	4				2	6
1-4	3				1	4
5-9	2	2				4
10-14	1					1
15-19	5	1	1	1	2	10
20-24	3		2			5
25-44					1	1
45-64	4			1		5
65+	1					1
Gesamt	23	3	3	2	6	37

Abbildung 3. Mittlere jährliche altersspezifische Inzidenzrate nach Serogruppe für 1995-2016.



Verteilung nach Bundesländern

Das Bundesland Vorarlberg verzeichnete im Jahr 2016 mit 0,78 Fällen/100.000 Personen (zwei Serogruppe B und eine Erkrankung mit unbekannter Serogruppe) die höchste Inzidenz invasiver Meningokokken-Erkrankungen, gefolgt von der Kärnten und Wien mit einer Inzidenz von 0,54/100.000 und Steiermark (0,49/100.000). Die anderen Bundesländer lagen unter dem Bundesdurchschnitt (Tabelle 5).

Tabelle 5. Fälle laborbestätigter invasiver Meningokokken-Erkrankungen nach Bundesland, 2016, N=37.

Bundesländer	Anzahl der Fälle	%	Inzidenz/ 100.000
Burgenland	1	2,7	0,34
Kärnten	3	8,1	0,54
Niederösterreich	4	10,8	0,24
Oberösterreich	6	16,2	0,41
Salzburg	1	2,7	0,18
Steiermark	6	16,2	0,49
Tirol	3	8,1	0,41
Vorarlberg	3	8,1	0,78
Wien	10	27,0	0,54

Nachweismethoden und Resistenzverhalten

In 34 Fällen wurden Isolate oder üblicherweise steriles klinisches Material an die NRZMG gesendet: 22 Fälle (22/34, 64,7%) konnten kulturell und 12 Fälle (12/34, 35,3%) molekularbiologisch bestätigt werden.

Zur Bestimmung der minimalen Hemmkonzentrationen (MHK) wurde der Epsilon-Test eingesetzt und anhand der Grenzwerte des European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) [6] ausgewertet. Im Jahr 2016 wurden bei 22 invasiven Isolaten Resistenztestungen gegenüber Penicillin, Ceftriaxon, Rifampicin und Ciprofloxacin durchgeführt. Von den getesteten *N. meningitidis* Isolaten wurden zehn Isolate (45,5%) gemäß EUCAST Grenzwert als intermediär empfindlich gegen Penicillin klassifiziert (sieben Serogruppe B, zwei Serogruppe Y Isolate und ein Serogruppe C Isolat). Gegen Ceftriaxon, Rifampicin und Ciprofloxacin wurden keine Resistenzen festgestellt (Tabelle 6).

Tabelle 6. Jährlicher Anteil (n, %) der Meningokokken-Isolate mit Resistenz gegen Penicillin, Ceftriaxon, Rifampicin und Ciprofloxacin in den Jahren 2011-2016 (MHK = Minimale Hemm-Konzentration; R = Unempfindlich; I = Intermediär; S = Empfindlich).

Jahr	Penicillin					Rifampicin				
Empfindlichkeit nach EUCAST	R	I	S	R%	total	R	I	S	R%	total
MHK (mg/L)	>0,25		≤0,06			>0,25		≤0,25		
2011	0	5	30	0	35	0	0	35	0	35
2012	0	1	32	0	33	1	0	32	3	33
2013	2	14	23	5	39	0	0	39	0	39
2014	2	8	16	8	26	0	0	26	0	26
2015	1	7	8	6	16	0	0	16	0	16
2016	0	10	12	0	22	0	0	22	0	22
Jahr	Ceftriaxon					Ciprofloxacin				
Empfindlichkeit nach EUCAST	R	I	S	R%	total	R	I	S	R%	total
MHK (mg/L)	>0,125		≤0,125			>0,03		≤0,03		
2011	0	0	35	0	35	0	0	35	0	35
2012	0	0	33	0	33	0	0	33	0	33
2013	0	0	39	0	39	0	0	39	0	39
2014	0	0	26	0	26	0	0	26	0	26
2015	0	0	16	0	16	0	0	16	0	16
2016	0	0	22	0	22	0	0	22	0	22

Molekularbiologische Genotypisierung - PorA und FetA Genotypen

Die Genotypisierung von Meningokokken wird durch Sequenzierung der variablen Genregionen der äußeren Membranproteine PorA und FetA durchgeführt [7]. Es wurden 19 verschiedene Varianten identifiziert (Tabelle 7).

Tabelle 7. Verteilung der PorA und FetA Varianten 2016.

Serogruppe	Genotypisierung	
	PorAVR1, PorAVR2: FetAVR	Anzahl
B	P1.12-1, 9: F5-2	1
	P1.18, 25: F1-5	1
	P1.18-1, 14: F1-5	2
	P1.18-1, 3: F1-5	1
	P1.19-2, 13-2: F3-9	1
	P1.22, 14: F3-6	1
	P1.22, 14: F5-5	1
	P1.22, 26: F3-7	1
	P1.22-26, 4: F5-2	1
	P1.5-1, 10-8: F1-5	1
	P1.7-2, 13-9: F1-5	1
	P1.7-2, 16: F3-3	4
	P1.7-2, 4: F5-9	1
	C	P1.5-1, 2: F1-84
P1.5-2, 10: F5-42		1
W	P1.18-1, 3: F4-1	1
	P1.5, 2: F1-1	2
Y	P1.5-1, 2-2: F5-8	1
	P1.5-2, 10-1: F4-1	1

Diskussion

Die Gesamtinzidenz der an der Nationalen Referenzzentrale für Meningokokken registrierten, laborbestätigten Fälle von invasiven Meningokokken-Erkrankungen lag 2016 bei 0,43 Fällen/100.000 Personen. Damit setzt sich der seit 2009 beobachtete Trend einer rückläufigen Inzidenz in Österreich nicht fort.

Die Letalität ist im Vergleich zu 2014 (11%) und 2015 (11%) im Jahr 2016 (8%) gesunken. Wie in den Jahren zuvor wurden auch 2016 die meisten invasiven Erkrankungen durch Meningokokken der Serogruppe B verursacht.

Derzeit stehen in Österreich Impfungen gegen Meningokokken der Serogruppe B, der Serogruppe C und eine kombinierte Impfung gegen Meningokokken der Gruppen A, C, W und Y zur Verfügung (österreichischer Impfplan, www.bmgf.gv.at, Liste der zugelassenen Impfstoffe, www.basg.at).

Von den invasiven Erkrankungen in der Altersgruppe <1 Jährigen wurden 66,7% von Meningokokken der Serogruppe B verursacht. Diese Daten unterstreichen die Empfehlung des Österreichischen Impfplans, die Impfung mit dem Impfstoff 4CMenB (Bexsero[®], Novartis) möglichst früh, ab dem vollendeten 2. Lebensmonat vorzunehmen [8].

Die Erfassung der Verteilung der Serogruppen und die Bestimmung der antimikrobiellen Empfindlichkeit der invasiven Isolate ist eine Grundvoraussetzung für die Entwicklung von Präventionsstrategien und rationalen Impfeempfehlungen. In diesem Zusammenhang wird gebeten, Isolate oder DNA zur weiteren Analyse an die Nationale Referenzzentrale für Meningokokken zu senden. Das einsendende Labor erhält einen Bericht der Untersuchungsergebnisse; relevante Ergebnisse werden zudem, entsprechend der gesetzlichen Labormeldepflicht direkt in das epidemiologische Meldesystem für Infektionskrankheiten eingepflegt.

Danksagung

Wir bedanken uns bei allen einsendenden Laboratorien, involvierten Krankenhäusern und Gesundheitsbehörden.

Literatur

- [1] Stephens DS, Greenwood B, Brandtzaeg P (2007) Epidemic meningitis, meningococcaemia, and *Neisseria meningitidis*. Lancet 369:2196-2210
- [2] Tuite AR, Kinlin LM, Kuster SP et al. (2010) Respiratory virus infection and risk of invasive meningococcal disease in central Ontario, Canada. PLoS ONE 5:e15493
- [3] Coen PG, Tully J, Stuart JM, et al. (2006) Is it exposure to cigarette smoke or to smokers which increases the risk of meningococcal disease in Teenagers? Int J Epidemiol 35:330-336
- [4] McCall BJ, Neill AS, Young MM (2004) Risk Factors for invasive meningococcal disease in southern Queensland, 2000-2001. Intern Med J 34:464-468
- [5] Commission Decision 2012/506/EC; verfügbar unter: www.eur-lex.europa.eu
- [6] European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST), <http://www.eucast.org>
- [7] www.pubmlst.org/neisseria
- [8] Bundesministerium für Gesundheit, Impfplan 2016; www.bmgf.gv.at