

Nationale Referenzzentrale für Meningokokken

Jahresbericht 2015

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 2015 wurden an der Nationalen Referenzzentrale für Meningokokken 27 laborbestätigte Fälle invasiver Meningokokken-Erkrankungen (IME) (davon 3 Todesfälle) registriert. Daraus resultiert eine Inzidenz von 0,31/100.000 Personen, eine Letalität von 11% und eine Mortalität von 0,03/100.000 Personen. Bei 23 Isolaten konnte eine Serogruppen-Bestimmung durchgeführt werden. Serogruppe B wurde mit 78,3% am häufigsten nachgewiesen, gefolgt von Serogruppe C (13%) und Serogruppe Y (8,7%). Eine Resistenztestung gegen Penicillin, Ceftriaxon, Rifampicin und Ciprofloxacin wurde an 16 invasiven Isolaten durchgeführt. Gemäß den Vorgaben des European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) zeigten alle Isolate eine uneingeschränkte *in vitro* Empfindlichkeit gegenüber Ceftriaxon, Rifampicin und Ciprofloxacin. Ein Isolat wurde als Penicillin-resistent eingestuft (MHK >0,25mg/L).

Summary

A total of 27 cases of laboratory confirmed invasive meningococcal diseases was registered in 2015. The resulting incidence was 0.31/100,000 population. The reported case-fatality rate was 11% (3/27 cases) and the resulting mortality was 0.03/100,000 population. The most frequent serogroups were serogroup B (78.3%), serogroup C (13%) and serogroup Y (8.7%). According to the criteria of the European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) all 16 isolates tested were sensitive to ceftriaxone, rifampicin and ciprofloxacin. One isolate was resistant to penicillin (MIC >0,25mg/L).

Einleitung

Meningokokken sind gramnegative Bakterien. Sie können bei engem Kontakt via nasopharyngealen Sekrettröpfchen von Person zu Person übertragen werden. Im Falle einer Besiedlung des Nasopharynx kommt es jedoch nur in wenigen Ausnahmefällen zu invasiven Erkrankungen wie Meningitis oder Sepsis. Screening-Untersuchungen weisen für ca. 10% der gesunden Bevölkerung eine Meningokokken-Besiedlung der Schleimhäute im Nasen-Rachen-Raum aus. 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 Feintyp 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 Elektronischen Meldesystems (EMS). Die Resistenztestung erfolgte gemäß Vorgaben des European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) [6].

Resultate

Inzidenzen, Serogruppen und demographische Faktoren

Im Jahr 2015 wurden 27 Fälle einer laborbestätigten invasiven Meningokokken-Erkrankung registriert. Mit einer Jahresinzidenz von 0,3 Fällen pro 100.000 Personen konnte die niedrigste Neuerkrankungsrate der vergangenen 20 Jahre beobachtet werden. Der Rückgang der registrierten Inzidenz der invasiven Meningokokken-Erkrankung (IME) der vergangenen Jahre setzt sich damit fort (Abbildung 1, Tabelle 2). Abbildung 1 zeigt die Jahresinzidenzen sowie die Anzahl der registrierten Fälle von IME im Zeitraum 1995 bis 2015.

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	Klinisches Bild einer invasiven Meningokokken-Erkrankung, definiert als mindestens eines der folgenden Kriterien: ->	<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	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 ->	<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	

Mit 3 Todesfällen (2x Serogruppe B, 1x Serogruppe C) lag die Mortalität im Jahr 2015 bei 0,03/100.000 Personen. Die Letalität betrug 11% (Abbildung 2).

Abbildung 1. Jährliche Inzidenz und Anzahl der registrierten Fälle laborbestätigter invasiver Meningokokken-Erkrankungen, 1995-2015

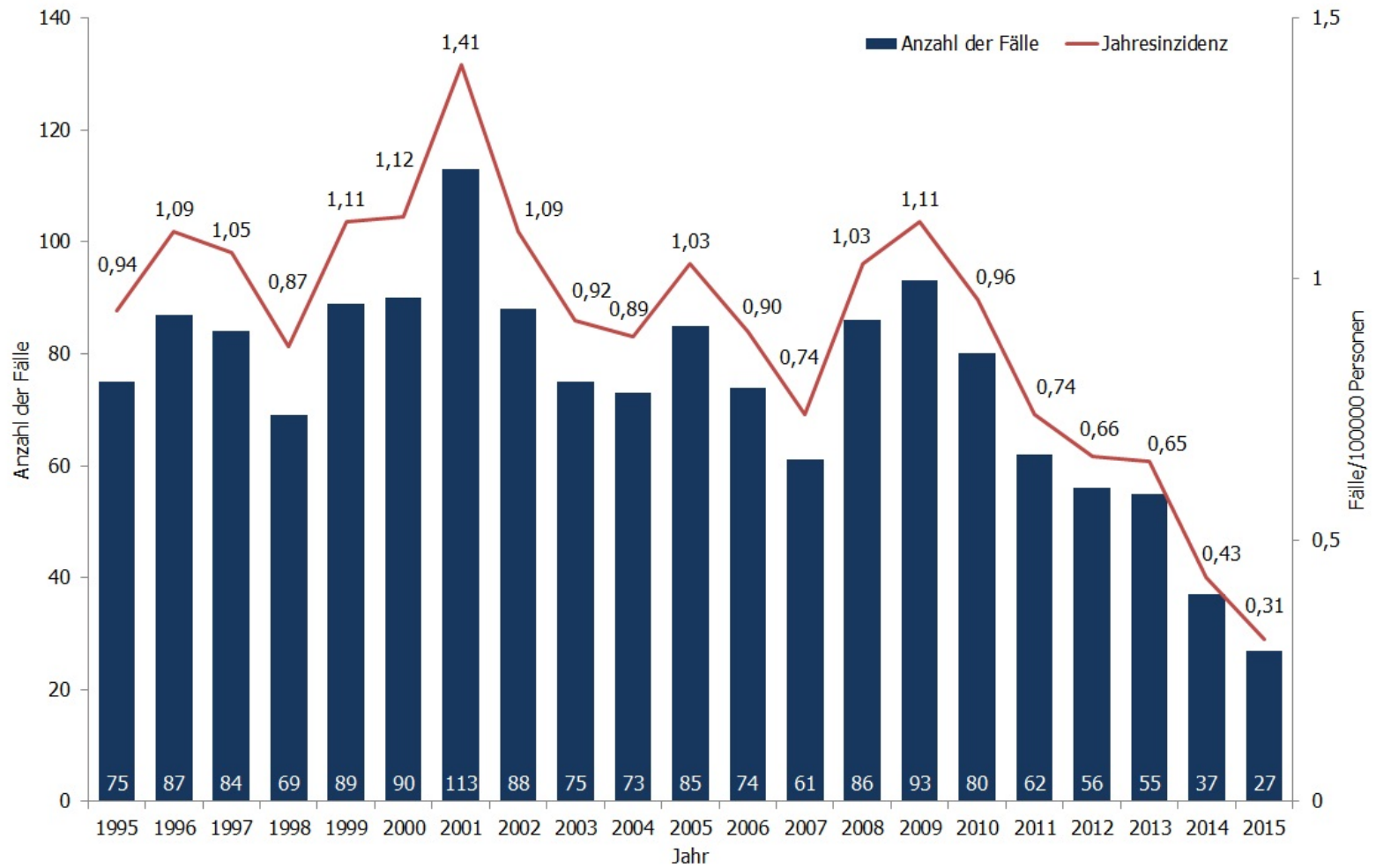
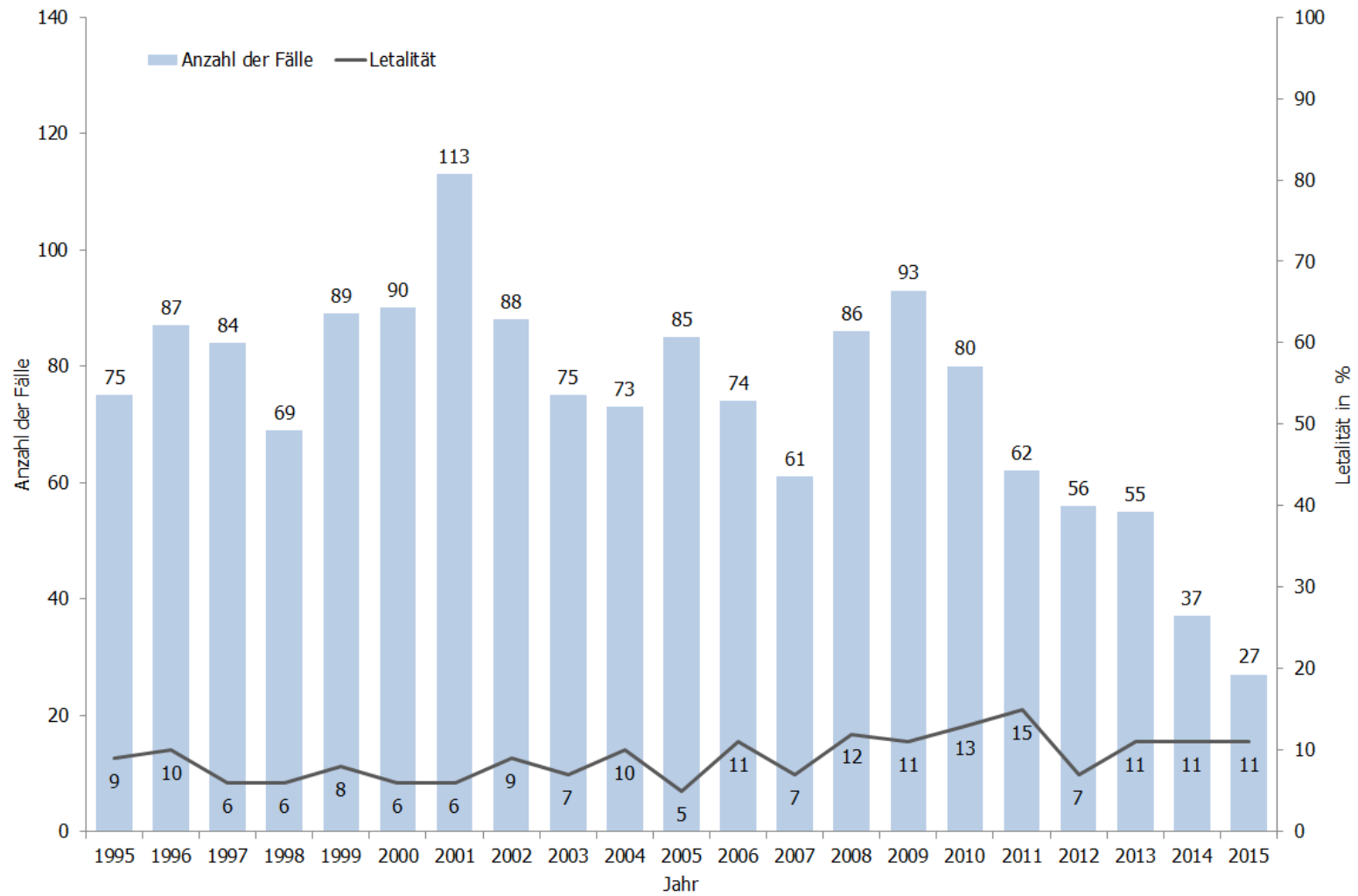


Abbildung 2. Jährliche Letalität und Anzahl der Fälle von laborbestätigten invasiven Meningokokken-Erkrankungen, 1995-2015



Von den 27 registrierten Fällen einer IME konnte in 23 Fällen (85,2%) eine Serogruppen-Bestimmung der Isolate durchgeführt werden.

Von den 23 Fällen wurden 18 (78,3%) durch *N. meningitidis* der Serogruppe B, 3 (13%) durch *N. meningitidis* der Serogruppe C und 2 (8,7%) durch *N. meningitidis* der Serogruppe Y verursacht (Abbildung 3). Tabellen 2 und 3 stellen die Verteilung der registrierten Fälle invasiver Meningokokken-Erkrankungen und die daraus resultierenden Inzidenzen nach Geschlecht, Altersgruppe, Serogruppen und Bundesländer dar.

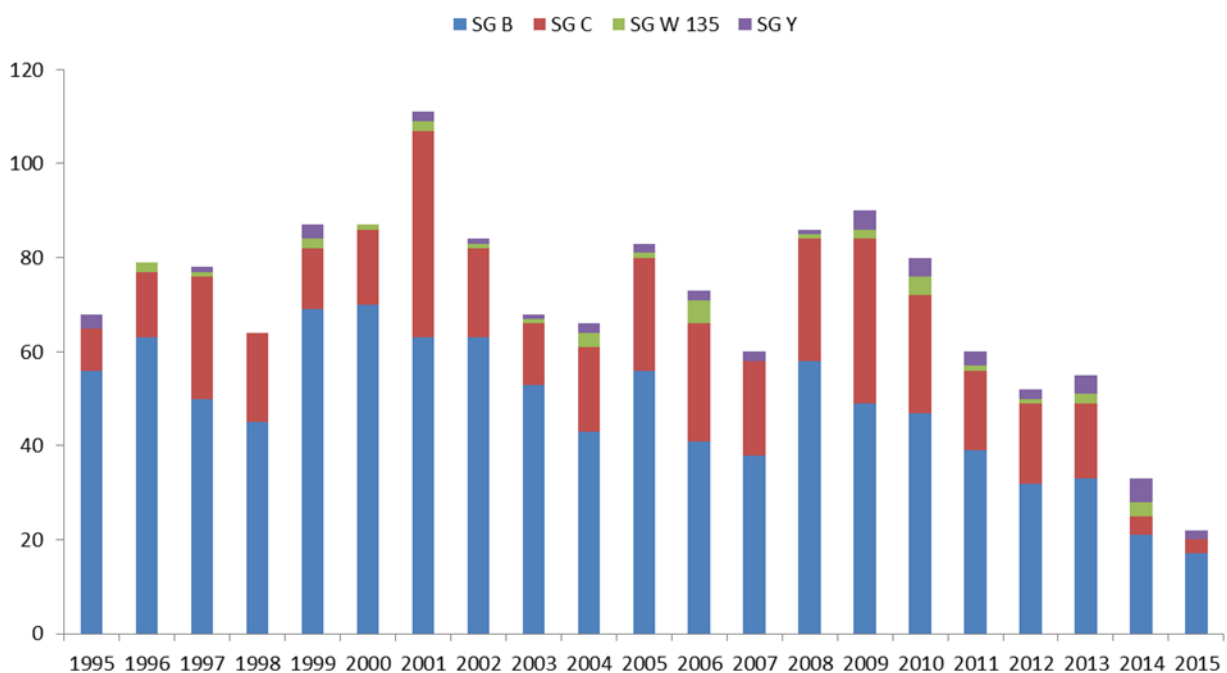
Tabelle 2. Fälle laborbestätigter invasiver Meningokokken-Erkrankungen nach Geschlecht, Alter und Serogruppen, 2015, N=27

Charakteristika	Anzahl der Fälle	%	Inzidenz/ 100.000
Geschlecht			
Männlich	17	63	0,40
Weiblich	10	37	0,23
Alter			
<1	9	33,3	11,18
1-4	2	7,4	0,61
5-9	2	7,4	0,50
10-14	1	3,7	0,24
15-19	5	18,5	1,08
20-24	1	3,7	0,18
25-44	1	3,7	0,04
45-64	4	14,8	0,16
65+	2	7,4	0,13
Serogruppen			
A	0	0	-
B	18	78,3	-
C	3	13,0	-
W	0	0	-
X	0	0	-
Y	2	8,7	-
Z	0	0	-

Tabelle 3. Fälle laborbestätigter invasiver Meningokokken-Erkrankungen nach Bundesland, 2015; N=27

Charakteristika	Anzahl der Fälle	%	Inzidenz/ 100.000
Bundesländer			
Burgenland	0	0,0	0,00
Kärnten	2	7,4	0,36
Niederösterreich	3	11,1	0,18
Oberösterreich	4	14,8	0,28
Salzburg	4	14,8	0,74
Steiermark	5	18,5	0,41
Tirol	1	3,7	0,14
Vorarlberg	1	3,7	0,26
Wien	7	25,9	0,39

Abbildung 3. Jährliche Anzahl der Fälle laborbestätigter invasiver Meningokokken-Erkrankungen nach Serogruppen, 1995-2015



Altersverteilung

Die Altersverteilung zeigt wie in den Jahren zuvor die höchste Inzidenz bei den <1-Jährigen (11,2/100.000 Personen). Von den neun Fällen in dieser Altersgruppe wurden acht durch Meningokokken der Serogruppe B und ein Fall durch Meningokokken der Serogruppe C verursacht.

Die zweithöchste altersspezifische Inzidenz wurde in der Altersgruppe der 15-19 Jährigen (1,1/100.000 Personen) beobachtet. Auch in dieser Altersgruppe dominierte die Serogruppe B mit vier Fällen. Bei einem Fall 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 (0,6/100.000 Personen, 2 Erkrankungen durch Meningokokken der Serogruppe B).

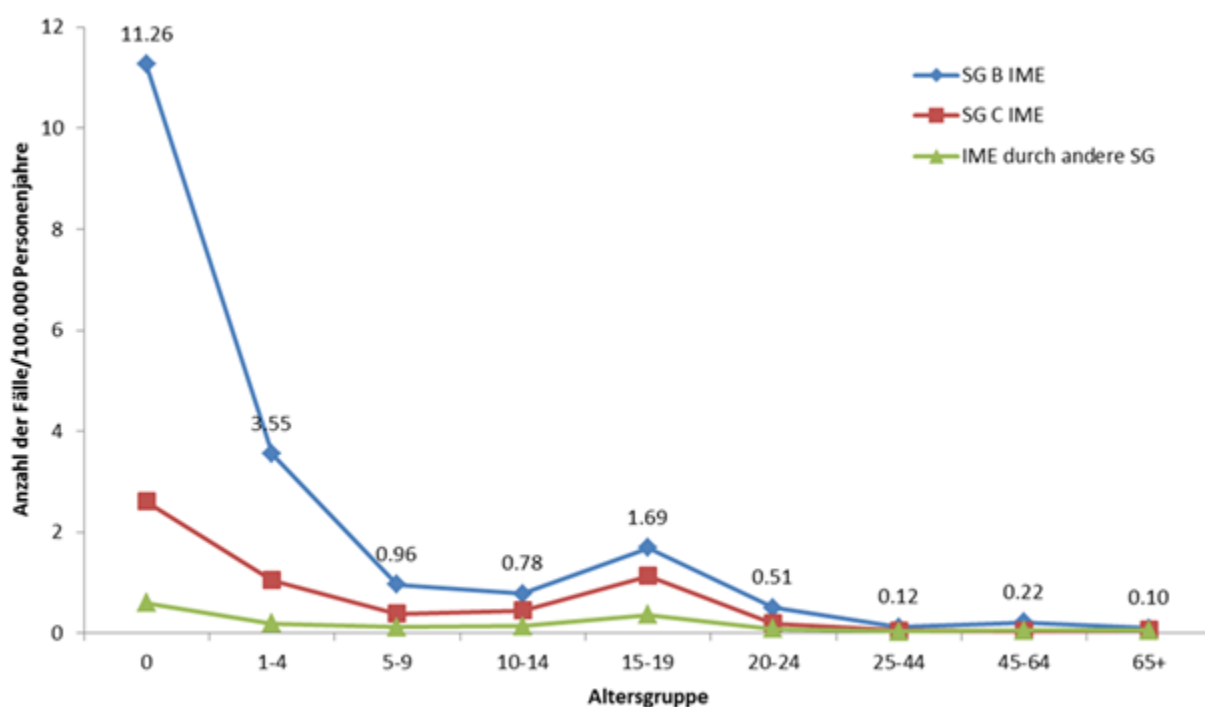
Insgesamt waren im Jahr 2015 70,4% der Personen mit invasiver Meningokokken-Erkrankung jünger als 20 Jahre.

Tabelle 4. Serogruppen invasiver Meningokokken-Isolate nach Alter, 2015

Altersverteilung		
Serogruppe	Altersgruppe	Anzahl
B	<1	8
	1-4	2
	5-9	1
	15-19	4
	45-64	2
	65+	1
C	<1	1
	20-24	1
	25-44	1
Y	45-64	1
	65+	1
Gesamtergebnis		23

Abbildung 4 zeigt die altersspezifische Inzidenzrate der von 1995 bis einschließlich 2015 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 11,26 Fällen per 100.000 Personenjahre in der Altersgruppe < 1 Jahr am höchsten und in der Altersgruppe 1-4 Jahre am zweithöchsten (Inzidenzrate: 3,55/100.000 Personenjahre).

Abbildung 4. Mittlere jährliche altersspezifische Inzidenzrate nach Serogruppe für 1995-2015



Verteilung auf Bundesländer

Das Bundesland Salzburg verzeichnete im Jahr 2015 mit 0,74 Fällen/100.000 Personen (3 Serogruppe B und eine Serogruppe C Erkrankung) die höchste Inzidenz invasiver Meningokokken-Erkrankungen, gefolgt von der Steiermark (0,41/100.000), Wien (0,39/100.000) und Kärnten (0,36/100.000). Die anderen Bundesländer lagen unter dem Bundesdurchschnitt (Tabelle 3).

Nachweismethoden und Resistenzverhalten

In 24 Fällen wurden Isolate oder üblicherweise steriles klinisches Material an die NRZMG gesendet: 16 Fälle (16/24, 66,7%) konnten kulturell und 11 Fälle (11/24, 45,8%) 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 2015 wurden bei 16 invasiven Isolaten (66,7%) Resistenztestungen gegenüber Penicillin, Ceftriaxon, Rifampicin und Ciprofloxacin durchgeführt. Von den getesteten *N. meningitidis* Isolaten war ein Serogruppe B Isolat (6,3%) resistent gegen Penicillin (MHK >0,25mg/L). 7 Isolate (43,8%) wurden gemäß EUCAST Grenzwert als intermediär empfindlich gegen Penicillin klassifiziert (alles Serogruppe B Isolate). Gegen Ceftriaxon, Rifampicin und Ciprofloxacin wurden keine Resistenzen festgestellt (Tabelle 5).

Tabelle 5. Jährlicher Anteil (n, %) der Meningokokken-Isolate mit Resistenz gegen Penicillin, Ceftriaxon, Rifampicin und Ciprofloxacin in den Jahren 2011-2015 (MHK = Minimale Hemmkonzentration; 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

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

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 13 PorA und 8 verschiedene FetA Varianten identifiziert (Tabelle 6).

Tabelle 6. Verteilung der PorA und FetA Varianten 2015

Genotypisierung				
Serogruppe	FetA	PorA	Anzahl	
B	F1-5	P1.18-1, 14, 36	1	
		P1.18-1, 3, 38	1	
		P1.5, 2, 36-2	1	
		P1.7-1, 1, 35-1	1	
		P1.7-2, 4, 37	1	
		P1.7-20, 4, 37	2	
	F5-5	P1.22, 14, 36	3	
	F1-14	P1.5-25, 2-2, 36-2	1	
	F3-9	P1.7-2, 13-2, 35-1	1	
	F5-9	P1.7-1, 1, 35-1	1	
C	F3-3	P1.17, 16-3, 36	1	
		F3-3	P1.7-2, 16, 35	1
		F3-3	P1.21-7, 16, 37-1	1
Y	F4-1	P1.5, 2, 36-2	1	
		P1.5-1, 10-1, 36-2	1	
Gesamt			18	

Diskussion

Die Gesamtinzidenz der an der Nationalen Referenzzentrale für Meningokokken registrierten laborbestätigten Fälle von invasiven Meningokokken-Erkrankungen lag 2015 bei 0,31 Fällen/100.000 Personen. Damit setzt sich der seit 2009 beobachtete Trend einer rückläufigen Inzidenz in Österreich fort. Österreich liegt somit deutlich unter der durchschnittlichen Erkrankungsinzidenz in Europa von 0,63/100.000 Personen [8]. Die Letalität ist im Vergleich zu 2013 und 2014 gleichbleibend bei 11%. Wie in den Jahren zuvor wurden auch 2015 die meisten invasiven Erkrankungen durch Meningokokken der Serogruppe B verursacht. Der im Jahr 2014 verzeichnete Anstieg der Serogruppe Y setzt sich 2015 mit 2 Isolaten (2/23, 8,7%) nicht fort. Derzeit stehen in Österreich Impfungen gegen Meningokokken der Serogruppe B, der Serogruppe C beziehungsweise eine kombinierte Impfung gegen Meningokokken der Gruppen A, C, W und Y zur Verfügung (österreichischer Impfplan, www.bmg.gv.at, Liste der zugelassenen Impfstoffe, www.basg.at) .

Von den invasiven Erkrankungen in der Altersgruppe <1 Jährigen wurden 88,9% 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 [9].

Die Erfassung der Verteilung der Serogruppen und die Bestimmung der antimikrobiellen Empfindlichkeit der invasiven Isolate ist eine Grundvoraussetzung für die Entwicklung von Präventionsstrategien und 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 und 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] www.ecdc.europa.eu
- [9] Bundesministerium für Gesundheit, Impfplan 2016; www.bmg.gv.at