

Übertragbare Krankheiten

Invasive Meningokokkenerkrankungen, 2006

Mit 66 gemeldeten Fällen (0,9 pro 100 000 Einwohner) einer invasiven Meningokokkenerkrankung (IME) hält der seit 2000 zu beobachtende abnehmende Trend an. Kinder unter 5 und Jugendliche zwischen 15 und 19 Jahren waren weiterhin am stärksten von IME betroffen. Die Gesamtletalität betrug mit 12% etwa das Doppelte der Vorjahre. Serogruppe B machte 64%, Serogruppe C 26% aller Fälle aus. Der Anteil eingeschränkt penizillinempfindlicher Isolate stieg im Beobachtungszeitraum von 39 auf 80%. Ein wachsender Anteil laborbestätigter Diagnosen kam durch nicht-kulturelle Methoden zustande, insbesondere Polymerasekettenreaktion (PCR). Neu wird ab 2008 auch der mikroskopische Nachweis gram-negativer Diplokokken im Liquor meldepflichtig.

DATENQUELLEN

Die epidemiologische Überwachung invasiver Meningokokkenerkrankungen in der Schweiz stützt sich auf Daten aus zwei Quellen:

– **Gesetzlich vorgeschriebene Labor- und ärztliche Ergänzungsmeldungen:**

Sie liefern zu jedem Erkrankungsfall demographische Parameter sowie Informationen über Exposition, klinisches Bild, Laborergebnisse und Kontaktpersonen. Die kantonalen Gesundheitsbehörden ergänzen dies um Angaben zu Massnahmen, die getroffen wurden, um Sekundärfälle zu verhindern.

– **Untersuchungen am Nationalen Zentrum für Meningokokken in Genf:**

Sie dienen der mikrobiologischen, immunologischen und genetischen Charakterisierung von Meningokokkenstämmen, die aus normalerweise sterilem Patientenmaterial isoliert wurden. Minimale Hemmkonzentrationen von neun Antibiotika werden durch E-Test bestimmt; Serogruppe, Serotyp und Serosubtyp durch Dot-ELISA; und der Genotyp durch Sequenzierung von sieben bei sämtlichen Stämmen von *Neisseria (N.) meningitidis* vorhandenen Genen (Multilocus Sequence Typing, MLST). Seit 2005 ist dieses Spektrum um eine zweistufige quantitative PCR erweitert, die Erregernachweis und Serogruppenbestimmung auch aus Blut oder Liquor von Verdachtsfällen mit negativer Kultur ermöglicht.

FALLMELDUNGEN

Falldefinition

Das Bundesamt für Gesundheit (BAG) unterscheidet sichere, wahrscheinliche und mögliche IME-Fälle. Nur Fälle der ersteren beiden Kategorien finden Eingang in Statistik und weitergehende Auswertungen. Sichere Fälle sind durch kulturellen Nachweis, wahrscheinliche Fälle

durch mikroskopischen, Antigen- oder PCR-Nachweis von Meningokokken in normalerweise sterilem Patientenmaterial definiert. Auch ein Waterhouse-Friderichsen-Syndrom wird unabhängig vom Laborbefund als wahrscheinlicher Fall gewertet. Anderweitige IME-typische klinische Bilder ohne Laborbestätigung ergeben eine Einstufung als möglicher Fall.

Verteilung nach Absender, Zeit, Ort, Alter und Geschlecht

2006 wurden dem BAG 66 sichere und wahrscheinliche IME-Fälle (0,9 pro 100 000 Einwohner) gemeldet. Damit hält der seit 2000 zu beobachtende abnehmende Trend an (Abbildung). Eine Labormeldung lag in 60 (90,9%), eine ärztliche Ergänzungsmeldung in 63 (95,5%) der Fälle vor.

Nahezu zwei Drittel (63,6%) der Fallmeldungen erreichten das BAG in der ersten Jahreshälfte. IME-Fälle wurden aus 17 Kantonen gemeldet, davon mehr als die Hälfte (51,5%) aus den Kantonen Bern, Genf, Luzern und Zürich. Die Inzidenzen in Kantonen, aus denen Fallmeldungen eingingen, bewegten sich zwischen 0,3 und 5,9 pro 100 000. Über der gesamtschweizerischen Inzidenz von 0,9 lagen Genf, Graubünden, Luzern, Neuenburg, Obwalden, Schaffhausen, Solothurn und Wallis, darunter lagen erstmals seit mehreren Jahren auch Waadt und Tessin.

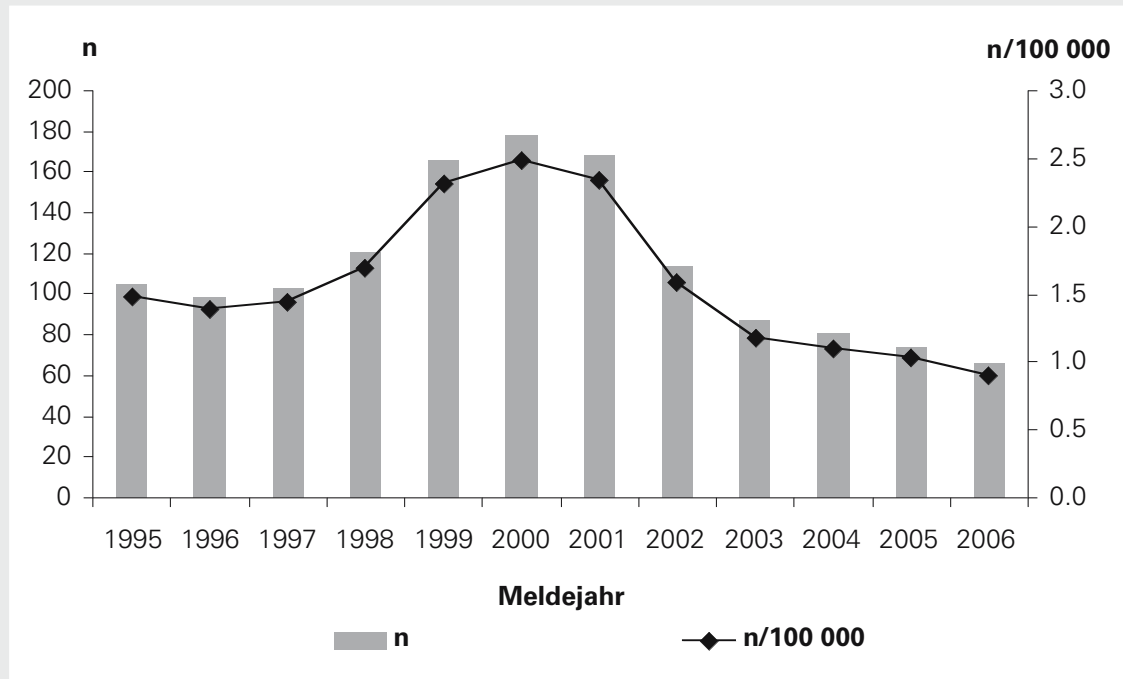
Die am stärksten von IME betroffenen Altersklassen waren Kinder unter 5 und Jugendliche zwischen 15 und 19 Jahren. Personen männlichen Geschlechts erkrankten 40% häufiger als Personen weiblichen Geschlechts (Tabelle 1).

Klinischer Verlauf

Einundsechzig Ergänzungsmeldungen enthielten Angaben zur klinischen Diagnose: bei 38 IME-Patienten (62,3%) wurde eine Meningitis festgestellt, davon 9 mit septischem Verlauf und 2 mit gleichzeitiger Pneumonie; 13 Patienten (21,3%) hatten eine Septikämie ohne, 5 (8,2%) mit bekanntem Fokus (Arthritis, Pneumonie, Salpingitis, Perikarditis); in 4 Fällen (6,6%) fand sich eine lokale Entzündung ohne klinische Angabe einer systemischen Beteiligung und einmal eine isolierte Bewusstseinsstörung. Bei 27 (44,3%) der 61 Patienten mit klinischen Angaben waren Gerinnungsstörungen angegeben, davon zwei Mal ein Waterhouse-Friderichsen-Syndrom.

Zu 33 IME-Patienten lagen vollständige Angaben zur Hospitalisierungsdauer vor: eine Patientin verstarb noch am Eintrittstag, die übrigen verbrachten im Median 6 Tage (1 bis 22 Tage) im Spital.

Abbildung
Gemeldete invasive Meningokokkenerkrankungen nach Meldejahr, 1995–2006



Acht IME-Patienten (12,1%) starben, davon zwei Kinder unter 10 Jahren und eine 16-Jährige (Tabelle 2). Sieben der Todesfälle gingen auf eine IME der Serogruppe B zurück, einer auf eine IME der Serogruppe C. Die Letalität betrug 2006 etwa das Doppelte der Vorjahre (2003–2005: 6,1%, $p=0,1$).

Exposition, Postexpositionsprophylaxe und Impfstatus

Fünfundzwanzig Ergänzungsmeldungen enthielten Angaben zum Expositions-

ort des Patienten. In 14 Fällen (28%) war die Schweiz angegeben, in 3 Fällen (6,0%) Italien und in 33 Fällen (66,0%) «unbekannt». Als möglicher Expositionsmodus wurde in einem Fall die Teilnahme an einem internationalen Kurs in der Schweiz genannt.

Eine sekundäre Exposition weiterer Personen im Umfeld der IME-Fälle war in 46 (88,5%) von 52 entsprechend vollständigen Ergänzungsmeldungen angegeben. Aus 30 Meldungen mit konkreten Zah-

lenangaben ergab sich ein Median von 6 (2 bis 60) Exponierten pro Fall. In 44 Ergänzungsmeldungen fanden sich Angaben zur Art der sekundär Exponierten: in 24 Fällen (54,5%) handelte es sich um Familienmitglieder, in 10 Fällen (22,7%) um anderweitige Kollektive, in 8 Fällen (18,2%) um beides und in 2 Fällen (4,5%) um Spitalpersonal. Chemoprophylaxe wurde dem sekundär exponierten Personenkreis in 38 (82,6%) von 46 entsprechenden Fällen angeboten, eine gleichzeitige Impfung in drei Fällen einer IME der Gruppe C.

Bei keinem der IME-Patienten war eine frühere Meningokokkenimpfung bekannt.

Laborbestätigung

Die IME wurden in abnehmender Häufigkeitsfolge durch Kultur, mikroskopischen Nachweis gram-negativer Diplokokken im Liquor, PCR und Antigennachweis im Liquor bestätigt (Tabelle 3). In 7 Fällen (10,6%) gelang der Nachweis einzig

Tabelle 1
Gemeldete invasive Meningokokkenerkrankungen nach Alter und Geschlecht, 2006

Alter (Jahre)	Männlich		Weiblich		Gesamt	
	n	n/100 000	n	n/100 000	n	n/100 000
<1	4	10,6	4	11,3	8	11,0
1–4	6	4,0	6	4,2	12	4,1
5–9	4	2,0	0	0	4	1,0
10–14	1	0,5	0	0	1	0,2
15–19	6	2,6	5	2,3	11	2,5
20–24	2	0,9	3	1,4	5	1,1
>24	15	0,6	10	0,4	25	0,5
Gesamt	38	1,0	28	0,7	66	0,9

Tabelle 2

Todesfälle und Letalität unter gemeldeten invasiven Meningokokken-erkrankungen nach Alter, 2003–2006

Alter (Jahre)	2003	2004	2005	2006	2003–2006
	n	n	n	n	%
0	1	1	0	1	8,3
1–4	1	1	1	0	6,8
5–9	0	0	0	1	4,5
10–14	0	1	0	0	4,8
15–19	1	1	2	1	8,2
20–24	0	0	0	1	3,8
>24	2	1	2	4	9,0
Summe/gesamt	5	5	5	8	7,4

durch PCR, in 3 Fällen (4,5%) einzig durch Antigennachweis im Liquor und in einem Fall (1,5%) einzig durch Mikroskopie. Der Anteil ausschliesslich PCR-bestätigter IME hat sich seit 2003 (2,7%) mehr als verdreifacht.

ISOLATE

Das Nationale Zentrum für Meningokokken (NZM) erhielt Isolate von *N. meningitidis* für 50 (75,8%) von 66 gemeldeten IME-Fällen.

Typisierung, Häufungen

Neunzig Prozent der am NZM untersuchten Isolate entfielen auf die Serogruppen B und C (Tabelle 4). Der mehrjährige Trend einer Zunahme des Anteils der Serogruppe B setzte sich auch 2006 fort. Der Anteil der Serogruppe C erhöhte sich leicht, lag aber weiterhin unter den Werten von 2003 und 2004.

B:15:P1.16 (meist Sequenztyp 2816) und C:2a:P1.5 (Sequenztyp 11) waren mit Anteilen von insgesamt 14,0 bzw. 12,0% die häufigsten Subtypen. Während C:2a:P1.5 auch schon 2005 das Spektrum der Serogruppe C dominiert hatte, lag der Anteil von B:15:P1.16 nahezu beim Dreifachen der Vorjahreswerte (2003-2005: 5,2%, p=0,05). Unverändert blieb Sequenztyp 11 der häufigste, meist in Verbindung mit wechselnden Subtypen des Serotyps C:2a.

Der Subtyp B:15:P1.16 wird in der Schweiz mindestens seit den frühen 70er-Jahren gefunden, zunächst eher verstreut, seit Ende der 90er-Jahre zu über 50% in der Zentralschweiz. Auch 2006 stammten 6 von 7 entsprechenden Isolaten aus Luzern und Obwalden, davon 5 aus

einem Umkreis von 20 km um die Stadt Luzern. Ein zeitlicher Zusammenhang bestand jedoch nur zwischen zwei Fällen, und gezielte Nachforschungen vonseiten der zuständigen Kantonsärzte ergaben keine epidemiologische Verbindung.

Identische Meningokokkenisolate des Subtyps B:14:P1.13 und des Sequenztyps 1127 fanden sich bei zwei Freundinnen, die im Anschluss an eine gemeinsame Reise nach Südtirol an einer Meningitis erkrankten.

Bei zwei Männern mit Meningitis, deren Alter und Wohnregion nahe beieinanderlagen, wurden im Abstand von zwei Tagen Meningokokken des Subtyps C:2a:P1.5 und des Sequenztyps 11 isoliert. Eine epidemiologische Verbindung wurde nicht untersucht.

Resistenzen

Alle 50 am NZM untersuchten Isolate reagierten empfindlich auf Cephalosporine, Chloramphenicol, Ciprofloxacin, Minozyklin und Rifampicin. Neununddreissig Isolate (78,0%) waren vollständig oder intermediär resistent gegen Erythromycin, 2 bzw. 38 Isolate (4,0 bzw. 76,0%) vollständig bzw. intermediär resistent gegen Penizillin und 2 intermediär resistent gegen Azithromycin. Die deutlichste Veränderung im Vergleich zum Vorjahr war die Verdoppelung des Anteils eingeschränkt penizillinempfindlicher Isolate (2005: 39%, p<0,01), ohne dass sich dies an bestimmten Patientenaltersklassen, Kantonen oder Meningokokkensubtypen festmachen liesse.

KOMMENTAR

Die IME-Inzidenz in der Schweiz sinkt weiterhin langsam, aber stetig. Seit Anfang 2006 ist eine Impfempfehlung in Kraft, derzufolge gesunde Kinder von 1 bis 4 Jahren und Jugendliche von 11 bis 19 Jahren auf elterlichen Wunsch ergänzend gegen Meningokokken der Gruppe C geimpft werden sollen. Entsprechende Durchimpfungsdaten für 2006 liegen nur aus einigen wenigen Kantonen vor und erlauben in

Tabelle 3

Erregernachweisverfahren zur Laborbestätigung gemeldeter invasiver Meningokokken-erkrankungen, 2006 (Mehrfachangaben möglich)

Erregernachweisverfahren	n	%
Kultur	53	80,3
Mikroskopie (gram-negative Diplokokken im Liquor)	30	45,5
PCR	18	27,3
Antigen im Liquor	4	6,1

Tabelle 4

Serogruppenverteilung unter Erregerisolaten bei gemeldeten invasiven Meningokokken-erkrankungen, 2003–2006

Serogruppe	2003		2004		2005		2006	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Nicht zu bestimmen	2	2,8	1	1,6	1	1,7	0	0
A	0	0	0	0	0	0	0	0
B	37	52,1	38	60,3	36	61,0	32	64,0
C	23	32,4	20	31,7	13	21,7	13	26,0
W135	4	5,6	2	3,2	4	6,7	2	4,0
Y	5	7,0	2	3,2	5	8,3	3	6,0
Summe	71	100,0	63	100,0	59	100,0	50	100,0

ihrer Heterogenität kaum vernünftige Aussagen zur landesweiten Inanspruchnahme. Epidemiologische Impfeffekte dürften sich jedoch wenig bemerkbar machen: die Zahlen sind mit hochgerechnet 17 IME-Fällen der Gruppe C 2006 so niedrig, dass altersspezifische Veränderungen von einem Jahr zum nächsten kaum mehr zuverlässig beurteilt werden können. Dies gilt ebenso für die rechnerische Verdopplung der IME-Letalität zwischen 2005 und 2006, der in absoluten Zahlen eine Zunahme von 5 auf 8 Todesfälle zugrundeliegt.

Demgegenüber ist die Verdopplung des Anteils eingeschränkt penicillinempfindlicher Isolate zwischen 2005 und 2006 (nach einer ebenso deutlichen Erhöhung im Vorjahr) statistisch signifikant. Die Zunahme intermediär penicillinresistenter Meningokokken liegt im europäischen Trend [1], wenngleich das europäische Überwachungsnetzwerk für invasive bakterielle Infektionen, EU-IBIS, die Schweiz neben Dänemark und der Slowakei als ein Land mit vergleichsweise hohem Anteil solcher Meningokokken einstuft [2]. Die klinische Bedeutung intermediärer Penicillinresistenz bei Meningokokken ist weiterhin unklar.

Ein stetig wachsender Anteil laborbestätigter IME-Diagnosen, 2006 über 16%, verdankt sich nicht-kulturellen Erregernachweisverfahren. Insbesondere die PCR ist auf dem Vormarsch und erlaubte in 11% der gemeldeten Fälle eine Diagnose trotz unterbliebener oder negativer Kultur. Ein weiterer Ausbau dieses Anteils ist, wie das Beispiel anderer europäischer Länder lehrt, möglich und wünschenswert, da so *N. meningitidis* trotz frühzeitig verabreichter Antibiotika und oft erfolgloser Anzuchtversuche rasch und zuverlässig festgestellt und typisiert werden kann. Das NZM in Genf (www.meningo.ch) bietet weiterhin für den Einsender kostenlos eine Meningokokken-PCR aus Blut oder Liquor an. Die PCR ergänzt in sinnvoller Weise die ebenfalls am NZM durchgeführte Typisierung von kulturell gewonnenen Isolaten durch ELISA und MLST. Gemeinsam liefern diese Verfahren wertvolle Hinweise auf mögliche zeitliche oder räumliche Häufungen und ermöglichen es, die impfstrategisch wich-

tige längerfristige Entwicklung der Serogruppenverteilung im Auge zu behalten.

Auf 46% der ärztlichen Ergänzungsmeldungen war der mikroskopische Nachweis gram-negativer Diplokokken im Liquor angegeben, in einem Fall gar als einziges labor-diagnostisches Kriterium. Aus Sicht des BAG konstituieren ein für IME typisches klinisches Bild und ein solcher mikroskopischer Nachweis ohne positives Kulturergebnis einen «wahrscheinlichen» Fall, der im Unterschied zum rein klinisch diagnostizierten «möglichen» Fall in die epidemiologische Datenauswertung eingeht. Für Laboratorien bestand bislang keine Meldepflicht solcher wahrscheinlichen Fälle. Dies wird sich 2008 ändern, wenn die revidierte Meldeverordnung auch den alleinigen oder begleitenden mikroskopischen Nachweis gram-negativer Diplokokken im Liquor unter die meldepflichtigen Laborbefunde aufnimmt. Die Neuerung dient, neben einer möglichst vollständigen Fallfassung bei fehlender Ergänzungsmeldung, der Vergleichbarkeit epidemiologischer Zahlen in Europa, nachdem das Europäische Zentrum für Krankheitsprävention und -kontrolle (das EU-Äquivalent des BAG) in seiner Definition eines laborbestätigten IME-Falles auch den alleinigen mikroskopischen Nachweis gram-negativer Diplokokken im Liquor als Kriterium gelten lässt. ■

Wir danken Ärzten und Laboratorien für das Melden invasiver Meningokokkenkrankungen.

Bundesamt für Gesundheit
Direktionsbereich Öffentliche Gesundheit
Abteilung Übertragbare Krankheiten
Telefon 031 323 87 06
E-Mail: epi@bag.admin.ch

Literatur

1. Vázquez JA, Enriquez R, Abad R, Alcalá B, Salcedo C, Arreaza L. Antibiotic resistant meningococci in Europe: any need to act? *FEMS Microbiol Rev* 2007; 31(1): 64–70.
2. Chandra M, Ramsey M. EU-IBIS: Surveillance and Epidemiology of Invasive Meningococcal Disease in Europe 1999–2006. Vortrag, 9. Konferenz der European Monitoring Group on Meningococci, Rom, 30.5.–1.6.2007; http://www.euibis.org/meningo/meningo_emgm_07.htm