

Die Epidemiologie von *Neisseria meningitidis* in NRW

Optimale Surveillance ist notwendig – Hohe Inzidenzen in den drei nordrheinischen Kreisen Aachen, Düren und Heinsberg

von Matthias Schröter¹, Johannes Elias², Wiebke Hellenbrand³, Bernhard Ziemer⁴, Horst Baumeister¹ und Ulrich Vogel²

Meningokokken-Erkrankungen werden durch *Neisseria meningitidis* (Meningokokken) verursacht. Meningokokken sind gramnegative Diplokokken, die sich im Nasen-Rachenraum des Menschen ansiedeln und dort bei etwa 10 Prozent der Bevölkerung ohne Anhalt für klinische Symptome nachweisbar sind.

Bei den meisten Trägerisolaten handelt es sich um apathogene, nichtinvasive Meningokokken. Von diesen apathogenen Stämmen können aber pathogene Stämme abgegrenzt werden, die zwar selten in der Bevölkerung vorkommen, aber fast ausnahmslos für die Erkrankungsfälle verantwortlich sind.

Aufgrund des Vorkommens von verschiedenen Polysacchariden auf der Zelloberfläche können derzeit 12 verschiedene Serogruppen von Meningokokken unterschieden werden, die dann mit Hilfe von molekularen Methoden weiter unterteilt werden können. In Nordrhein-Westfalen – wie auch in den anderen Bundesländern – werden die meisten Meningokokken Erkrankungen durch Isolate der Serogruppen B und C hervorgerufen (Abbildung 1).

Neisseria meningitidis gehört zusammen mit *Streptococcus pneumoniae* zu den häufigsten Erregern einer bakteriell bedingten Meningitis. Eine Meldepflicht nach Infektionsschutzgesetz (IfSG) besteht sowohl für das klinische Bild einer Meningokokken-Infektion (Verdacht, Er-

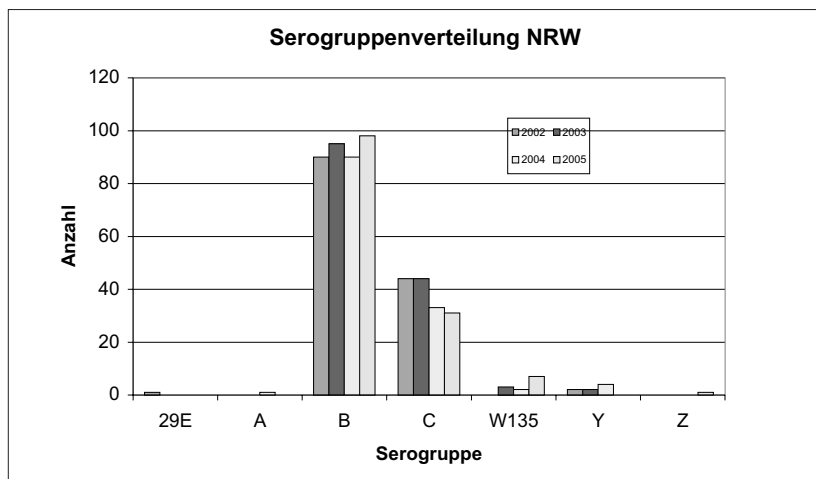


Abbildung 1: Verteilung der Serogruppen von Meningokokken in NRW, Jahre 2002 bis 2005 (bis zur 50. MW) (n=548); Quelle: NRZM, Universität Würzburg

krankung und Tod) als auch für den labordiagnostischen Nachweis von *Neisseria meningitidis*.

Die Gesamtinzidenz von Meningokokken-Erkrankungen lag in NRW mit etwas über 1/100.000 Einwohnern pro Jahr in den letzten Jahren immer leicht über der des Bundesdurchschnitts, die bei etwa 0,9 pro 100.000 Einwohnern pro Jahr liegt. Allerdings konnte in den Jahren 2003 und 2004 ein rückläufiger Trend in NRW beobachtet werden und 2004 erreichte die Inzidenz einen Wert von 0,94/100.000 Einwohnern.

Diesem NRW-weiten Trend gegenüber stehen hohe Inzidenzen vor allem in den drei nordrheinischen Kreisen Aachen, Düren und Heinsberg. Bis einschließlich zur 50. Meldewoche (MW) lagen die Inzidenzen unter Berücksichtigung der Einwohnerzahlen des Jahres 2004 bei

3,56/100.000 (2004: 3,9) im Kreis Aachen, bei 2,94/100.000 (2004: 1,1) im Kreis Düren und bei 3,92/100.000 (2004: 2,4) im Kreis Heinsberg.

Dabei machen Isolate eines bestimmten Klon, der das Feintypisierungsmuster B:P1.7-2,4:F1-5 aufweist, zwischen 50 Prozent (Kreis Düren) und 80 Prozent (Kreis Heinsberg) aller bisher gemeldeten Isolate aus. Die Inzidenzen dieses Klon bis zur 50. MW stellen sich für 2005 wie folgt dar: 2,59/100.000 Kreis Aachen, 1,47/100.000 Kreis Düren und 3,14/100.000 Kreis Heinsberg.

Der Klon B:P1.7-2,4:F1-5

Zur Feintypisierung von Meningokokken werden neben der Serogruppe mit molekularen Methoden das Porin A (PorA; P1) und der Ferric Enterobactin Rezeptor A (FetA; F)

¹ Landesinstitut für den Öffentlichen Gesundheitsdienst NRW, von-Stauffenberg-Str. 36, 48151 Münster

² Nationales Referenzzentrum für Meningokokken, Institut für Hygiene und Mikrobiologie, Josef-Schneider-Straße 2, 97080 Würzburg

³ Robert Koch Institut, Postfach 65 02 61, 13302 Berlin

⁴ Gesundheitsamt Heinsberg, Valkenburger Str. 45, 52525 Heinsberg

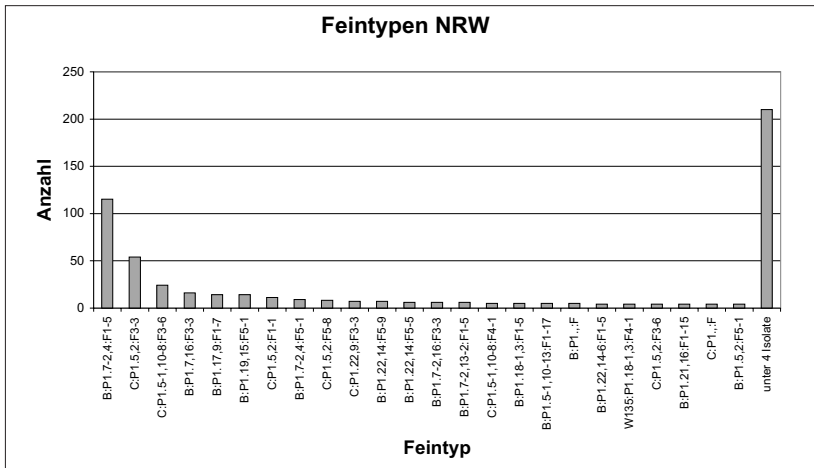


Abbildung 2: Anzahl der am NRZM ermittelten Feintypen von Isolat aus NRW, 2002 bis 2005 (n=551). Feintypen, die seltener als viermal isoliert wurden, sind zusammengefasst; Quelle: NRZM, Universität Würzburg

untersucht. Aufgrund von Sequenzvergleichen können einzelne Isolate voneinander unterschieden werden, es lassen sich aber auch Verwandtschaftsbeziehungen darstellen.

Der Klon B:P1.7-2,4:F1-5 gehört zur klonalen Linie 3 (syn: ST41/44 Komplex) und kommt in der gesamten Bundesrepublik Deutschland vor. Allerdings macht er bundesweit nur 8,4 Prozent aller am Nationalen Referenzzentrum für Meningokokken (NRZM) in Würzburg feintypisierten Isolate aus, während er einen Anteil von etwa 20 Prozent aller feintypisierten Isolate in NRW ausmacht (Abbildung 2). Während für die Gesamtheit aller Isolate der Serogruppe B tendenziell eher konstante Zahlen zu beobachten sind, ist für die Isolate des Klons B:P1.7-2,4:F1-5 eine eher steigende Tendenz zu bemerken. Allerdings sind diese Trends schwer zu beurteilen, da in der Vergangenheit größere Schwankungen in der Häufigkeit der Serogruppe B Isolate aufgefallen sind.

Auch hinsichtlich der Altersverteilung zeigt dieser Klon eine Besonderheit. Der neben dem Hauptaltersgipfel im Säuglings- und Kleinkindalter auch bei anderen Feintypen beobachtete kleinere Häufigkeitsspitze im Jugendalter ist bei den durch den Feintyp B:P1.7-2,4:F1-5 verursachten Erkrankungen besonders ausgeprägt (Abbildung 3).

Erfahrungen aus anderen Ländern

Erfahrungen mit dem Klon B:P1.7-2,4:F1-5 liegen vor allem aus Neuseeland und den Niederlanden vor. In Neuseeland lag die Inzidenz für Meningokokken-Erkrankungen 1990 bei 1,5/100.000. Im Jahr 2001 lag sie bereits bei 17,4/100.000, in einigen Gegenden sogar noch deutlich darüber. Der dominante Klon, der erheblich zu dieser Steigerung beigetragen hatte, gehörte zur klonalen Linie 3 und fiel durch eine relativ geringe Letalität auf, die bei 3 Prozent bis 4 Prozent lag. Ein repräsentativer neuseeländischer Stamm, der auch die Grundlage der kürzlich in Neuseeland lizenzierten Vesikelvaccine ist (NZ98/254), wurde am NRZM fein-

typisiert und stimmt in allen untersuchten Merkmalen mit dem Klon B:P1.7-2,4:F1-5 (Sequenztyp 42) überein, der derzeit vor allem in NRW kursiert.

Anfang der 80er Jahre wurde ein drastischer Anstieg von Gruppe B Isolat in den Niederlanden beobachtet. Es wurden fast 20 Jahre lang sehr hohe Inzidenzen beobachtet bis zur Jahrtausendwende, als relativ rasch ein Absinken auf heutige Werte stattfand. Im Zuge dieser Abnahme war ein Häufigkeitsspitze für Isolate der Serogruppe C zu beobachten, der aber aufgrund einer hervorragend durchgeführten Impfkampagne mit einem Konjugatimpfstoff nicht lange anhielt und sich nach 2 bis 3 Jahren wieder normalisiert hatte. Derzeit beträgt die Inzidenz für Meningokokken-Erkrankungen in Holland etwa 3-4/100.000 Einwohner. Isolate der Serogruppe B machen dabei 80 Prozent bis 90 Prozent aller gemeldeten Fälle aus.

Diese Erfahrungen zeigen, dass Klone, die zur klonalen Linie 3 gehören, offenbar die Fähigkeit besitzen, sich über lange Zeiträume epidemisch auszubreiten.

Optimierung der Surveillance

Die weitere Entwicklung und Ausbreitung des Klons B:P1.7-2,4:F1-5 und anderer zur klonalen Linie 3 gehörenden Klone kann derzeit

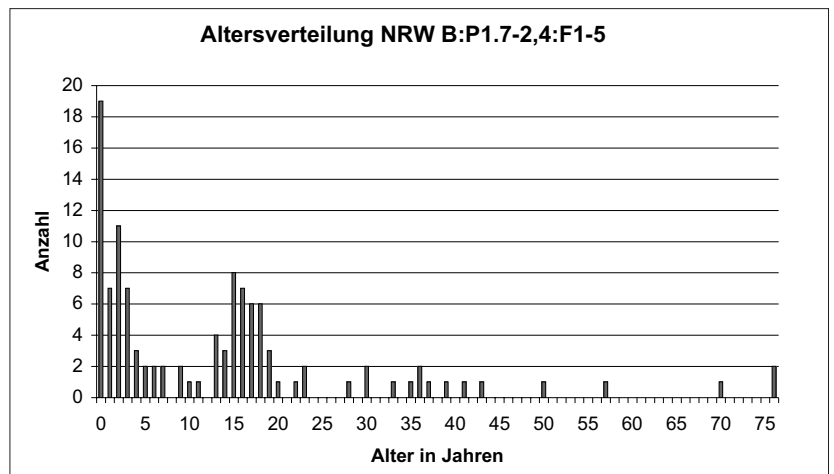


Abbildung 3: Altersverteilung der Patienten mit einer Infektion durch den Klon B:P1.7-2,4:F1-5 (n=114) in NRW; Quelle: NRZM, Universität Würzburg

nicht vorausgesagt werden. Die Erfahrungen aus den Niederlanden und Neuseeland lassen aber eine weitere Ausbreitung in NRW und darüber hinaus in andere Bundesländer nicht unwahrscheinlich erscheinen. Aus diesem Grunde hat Anfang November ein Arbeitstreffen mit Vertretern des Landesinstituts für den Öffentlichen Gesundheitsdienst NRW (lögD), des Nationalen Referenzzentrums für Meningokokken (NRZM), des Robert-Koch-Instituts (RKI) und der betroffenen Kreise zur Abstimmung der weiteren Vorgehensweisen stattgefunden.

Um die räumliche und zeitliche Ausbreitung von Stämmen der klonalen Linie 3, zu denen auch der Klon B:P1.7-2,4:F1-5 zählt, besser verfolgen zu können, wurden mittels Multilokus Sequenztypisierung (MLST) die so genannten Sequenztypen ermittelt. Linie 3-Isolate aus ganz Deutschland zeigen ein heterogenes Bild mit verschiedenen nachweisbaren Sequenztypen.

Im „Großraum Aachen“ werden aber fast ausschließlich Isolate des Sequenztyps 42 gefunden. Eine präliminäre Untersuchung niederländischer Isolate zeigt, dass der Sequenztyp 42 dort insgesamt am Ende der epidemischen Welle mittlerweile nur noch etwa 15 Prozent ausmacht. Eine Häufung kann aber in der Region Limburg beobachtet werden, die unmittelbar an NRW grenzt.

Diese ersten Untersuchungen deuten auf einen möglichen Zusammenhang zwischen der Epidemie in den Niederlanden und dem beobachteten Anstieg der Inzidenz in der niederländischen Grenzregion in NRW hin. Das NRZM hat zusammen mit dem niederländischen Referenzzentrum für bakterielle Meningitis (Dr. Arie van der Ende) eine molekularepidemiologische Untersuchung des Zusammenhangs zwischen der niederländischen und der deutschen Situation initiiert.

Lückenlose Erfassung

Zur weiteren Untersuchung der Epidemiologie in NRW hat eine

möglichst lückenlose Erfassung aller Meningokokken-Erkrankungen und die Feintypisierung aller Meningokokken-Isolate am NRZM oberste Priorität. Diese Untersuchung am NRZM ist kostenlos. Können Meningokokken als Erreger bei eindeutigen klinischen Verdachtsfällen nicht aus Liquor, Blutkultur, Rachenabstrich oder Petechien nachgewiesen werden, sollte eine zeitnah zur ersten Antibiotikagabe entnommene Liquorprobe und/oder EDTA-Blut zum Erregernachweis und zur Feintypisierung an das NRZM gesandt werden. Der Versand kann per Post erfolgen, eine Kühlung/Warmhaltung der Probe ist dabei nicht notwendig (weitere Informationen zum Versand unter www.meningococcus.de). Auch diese Untersuchung ist kostenlos. Alle am NRZM registrierten Einsender wurden bereits brieflich hierüber informiert.

Darüber hinaus sollten Patienten, bei denen eine Erkrankung durch den Stamm B:P1.7-2,4:F1-5 nachgewiesen wurde, mittels eines gemeinsam entwickelten Fragebogens standardisiert nach Risikofaktoren befragt werden. Die Fragebögen sind bei den zuständigen Gesundheitsämtern erhältlich.

Ebenso sind Informationsblätter zu dem Thema bei den Gesundheitsämtern erhältlich oder auf der Homepage des lögD www.loegd.nrw.de/publikationen/pub_hygiene_infektiologie/down_hyg/ifsg/frameset.html erhältlich. Weitere Informationen zu Meningokokken finden Sie auch auf den Seiten des NRZM (www.meningococcus.de) und des RKI (www.rki.de/clin_011/nn_225576/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblätter/Ratgeber_Mbl_Meningokokken.html).

Kompodium Meningokokken

Serogruppen: Die chemische Zusammensetzung der Kapselpolysaccharide determiniert die Meningokokken-Serogruppen, die mit spezifischen Antikörpern oder genetischen Methoden identifiziert werden. In Deutschland dominiert die Serogruppe B, gegen die kein Impfstoff vorliegt.

Feintyp: Seit einigen Jahren werden DNA-Sequenz-basierte Methoden verwendet, um mit hoher Auflösung Meningokokkenvarianten unterscheiden zu können. Das NRZM verwendet die Methode der DNA-Sequenzierung hochvariabler Epitope auf den Proteinen Porin A und FetA (Enterobactin Rezeptor). Insgesamt können in Deutschland mehr als 350 Varianten (Serogruppe: PorA: FetA) unterschieden werden.

Klonale Linie: Trotz der hohen antigenetischen und genetischen Variabilität der Meningokokken können einige wenige klonale Linien bestimmt werden, die aufgrund einer sehr hohen Fitness weltweit über viele Jahrzehnte bei Erkrankungen beobachtet werden können. Klonale Linien werden mit konservativen Methoden wie der Multilokus Sequenztypisierung (MLST) bestimmt. Gruppen verwandter Sequenztypen (ST) werden zu ST-Komplexen zusammengefasst, die klonale Linien darstellen. Die MLST hat die früher für diesen Zweck verwendete Multilokus Enzymelektrophorese abgelöst. Die Feintypisierung von im-mundominanten Antigenen kann für die Bestimmung von klonalen Linien nicht verwendet werden, auch wenn es Überlappungen zwischen Feintypen und klonalen Linien gibt.

Lineage 3 (syn. ST-41/44 Komplex): Der Begriff Lineage 3 ist historisch und entstammt der Verwendung der Multilokus Enzymelektrophorese. Meningokokken der Lineage 3 werden mit der MLST dem ST-41/44-Komplex zugeordnet. Diese klonale Linie ist weltweit für einen beträchtlichen Anteil von Serogruppe B Erkrankungen verantwortlich. Sie umfasst eine Vielzahl von Sequenztypen, von denen einige sogar als apathogen gelten und nur bei gesunden Trägern vorkommen (Beispiel: ST-44). Ein weltweit bei Erkrankten dominierender ST ist der ST-42, der auch im Aachener Raum beobachtet wird.

Mikroevolution von Meningokokken: Man geht mittlerweile davon aus, dass Meningokokkenvarianten mit einer sehr hohen Fitness als Klon in eine menschliche Population gelangen, sich dort ausbreiten und Erkrankungen verursachen. Durch steigende Herdimmunität kommt es im Laufe der Zeit zu einer zunehmenden Diversität des Meningokokkenklons. Zumeist ist es der Ausgangsklon mit sehr hoher Fitness, der anschließend eine neue menschliche Population befallt.

Äußere Membran Vesikelvaccine: Gegen Serogruppe B Meningokokken kann mit Polysacchariden nicht geimpft werden, da keine Immunogenität vorliegt. Eine Alternative sind Vesikel der äußeren Membran, die hochimmunogene Proteine enthalten. Diese Vakzinen sind allerdings Feintyp-spezifisch und müssen der epidemischen Situation entsprechend angefertigt werden. Derzeit findet in Neuseeland eine Lineage 3-spezifische Vakzine Anwendung.