

Kinderärztliche Praxis

Soziale Pädiatrie
und Jugendmedizin

**Sonderheft
Meningokokken**

Meningokokken- Infektionen

Klinisches Bild

Epidemiologischer Wandel

Reise-Empfehlungen

Impfprävention:
aktueller Stand



Herausgegeben
von der Deutschen
Gesellschaft für
Sozialpädiatrie und
Jugendmedizin

KIRCHHEIM



Meningokokken

Klinik der Meningokokken-Erkrankungen _____ 3
Markus Knuf

Epidemiologischer Wandel der Meningokokken-Erkrankungen in Deutschland und Europa _____ 6
Thiën-Trí Lâm et al.

Meningokokken und Reisen _____ 11
Tomas Jelinek

Impfprävention: Aktuelle Studiendaten und Anwendung in der Praxis _____ 15
Ralph Köllges

Impfempfehlungen der STIKO 2020/21 _____ 19

© Titelbild: Choreograph - iStockphoto

Prävention invasiver Meningokokken-Erkrankungen – ein alter Hut?



Invasive Meningokokken-Erkrankungen (IME) kommen zwar selten vor, verlaufen aber tückisch schnell und in 8,8 bis 15,8 % der Fälle tödlich. Der initial heterogene und oft oligosymptomatische Verlauf erschwert die rasche Diagnosestellung, die für Prognose und Ausgang einer IME ganz entscheidend ist. Hautbefunde, insbesondere Petechien, stellen ein absolutes Alarmsignal dar und sollten zu einer unverzüglichen intensivmedizinischen Behandlung führen. Von besonderer Bedeutung ist, dass bei bis zu 30 % der Überlebenden Spätfolgen auftreten. Grund genug, sich mehr mit Meningokokken-Infektionen zu befassen.

In diesem Sonderheft finden Sie neben einem Überblick zur Klinik von IME aktuelle Informationen zum epidemiologischen Wandel der IME in Deutschland und Europa aus der Arbeitsgruppe um Ulrich Vogel aus Würzburg. Mit einer jährlichen Inzidenz von 0,4 je 100.000 Einwohner gehört Deutschland zu den Niedrigprävalenzländern. Die Impfempfehlung gegen Meningokokken C (MenC) hat zu einem deutlichen Rückgang, insbesondere bei MenC-Fallzahlen beigetragen. Bemerkenswert ist, dass Überlebende einer IME ein 50-fach erhöhtes Risiko haben, erneut zu erkranken. Von besonderer Bedeutung ist auch das Thema „Meningokokken und Reisen“. Tomas Jelinek aus Düsseldorf arbeitet die weltweiten Risikogebiete heraus und gibt Empfehlungen zu Meningokokken-Impfungen bei Reisenden.

Meningokokken-Infektionen – ein alter Hut? Nein, es hat sich in den vergangenen Jahren viel getan. Neben der Einführung von Meningokokken-B-Impfstoffen, treten insbesondere Meningokokken-ACWY-Impfstoffe in den Blickpunkt. Glücklicherweise sind mittlerweile in Deutschland 3 konjugierte Meningokokken-ACWY-Impfstoffe zugelassen. Ralph Köllges aus Möchengladbach berichtet über aktuelle Studiendaten und die Anwendung in der Praxis.

Abgerundet wird das vor Ihnen liegende Sonderheft „Meningokokken“ mit einer Darstellung zu den aktuellen Impfempfehlungen der STIKO gegen Meningokokken 2020/2021. Es ist wenig nachvollziehbar, warum als Standardimpfung nur gegen Meningokokken C geimpft wird. Nach der Lektüre des Heftes drängt sich doch eine umfassende Impfprävention gegen alle Meningokokken-Serogruppen auf.

Die Beiträge werden inhaltlich durch die einzelnen Autoren verantwortet. Das Heft wird von der Firma Sanofi-Pasteur unterstützt. Die Inhalte sind hiervon unabhängig.

Univ.-Prof. Dr. med. Markus Knuf, Worms,
 Chefredakteur

Kinderärztliche Praxis

Soziale Pädiatrie und Jugendmedizin

Begründet von Stefan Engel und Erich Nassau,
 wiederbegründet von Hubertus von Voss

Sonderheft „Meningokokken“

Herausgeber: Deutsche Gesellschaft für Sozialpädiatrie und Jugendmedizin, Präsidentin: Prof. Dr. med. Ute Thyen, Geschäftsstelle der DGSPJ, Chausseestr. 128/129, 10115 Berlin, Tel.: 0 30/40 00 58 86, E-Mail: geschaeftsstelle@dgsjpj.de

Chefredakteur: Univ.-Prof. Dr. med. Markus Knuf, Chefarzt der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Gabriel-von-Seidl-Straße 81, 67550 Worms, Tel.: 0 62 41/501-36 00, Fax: 0 62 41/501-36 99, E-Mail: markus.knuf@klinikum-worms.de; Pädiatrische Infektiologie, Universitätsmedizin Mainz

Redaktion und Koordination: Angelika Leidner, Kirchheim + Co GmbH, Wilhelm-Theodor-Römheld-Straße 14, 55130 Mainz, E-Mail: leidner@kirchheim-verlag.de

Herstellung: Sabine Roach, Tel. 0 61 31/9 60 70 27

Verlag: Verlag Kirchheim + Co GmbH, Wilhelm-Theodor-Römheld-Straße 14, 55130 Mainz, Geschäftsführung Stephan Maasen, www.kirchheim-verlag.de

Druck: Kohlhammer Druck, 70329 Stuttgart

Die mit Verfassernamen gekennzeichneten Beiträge geben in erster Linie die Auffassung der Autoren und nicht in jedem Fall die Meinung von Herausgeber und Redaktion wieder.

Das Sonderheft wurde finanziell unterstützt von der Sanofi-Aventis Deutschland GmbH.

© Kirchheim-Verlag Mainz



Klinik der Meningokokken-Erkrankungen

Markus Knuf | Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Worms

Fallbericht: 10-jähriges Mädchen mit kleinen roten Flecken

Ein 10-jähriges Mädchen – nennen wir es Lara – fühlt sich abends unwohl, klagt über Halsweh, Übelkeit und Appetitlosigkeit. Plötzlich entwickelt sie Fieber bis 40,5 Grad Celsius. Ihre Extremitäten fühlen sich kalt an, sie hat Schüttelfrost. Die Eltern sind beunruhigt, weil Lara „kleine rote Flecken“, v. a. an den Händen, entwickelt hat und stellen sie noch in der Nacht um 04:00 Uhr in einer Kinderabteilung vor. Dort wird sie genau untersucht, die „Flecken“ werden als Petechien identifiziert. Lara ist benommen, schwer krank – ihr Blutdruck ist erniedrigt. Unter dem dringenden Verdacht auf eine Meningokokken-Sepsis wird Lara in eine Klinik für Kinder und Jugendliche mit pädiatrischer Intensivstation verlegt.

Als sie dort ankommt, befindet sie sich im septischen Schock. An den Extremitäten finden sich großflächige Suggillationen (Abb. 1). Es folgt eine intensivmedizinische Behandlung, u. a. mit Volumen, Katecholaminen, Antiinfektiva, Gerinnungsstabilisierung.

Im Verlauf entwickelt Lara großflächige Nekrosen an den Extremitäten, die später plastisch-chirurgisch behandelt werden müssen. Sie überlebt die schwere Erkrankung, verliert aber 4 Finger und 1 Fuß. Aus der Blutkultur konnte *Neisseria meningitidis* der Serogruppe W identifiziert werden.



Abb. 1: Suggillationen an der Hand bei invasiver Meningokokken-Erkrankung (IME) durch Meningokokken der Serogruppe W.

Was steckt dahinter?

Invasive Meningokokken-Erkrankungen (IME) sind selten (siehe Beitrag von Vogel et al.), verlaufen aber schwerwiegend. Jeder 5. Überlebende trägt Spätfolgen davon [1].

Die Übertragung erfolgt insbesondere durch Tröpfcheninfektion von besiedelten Personen. Kinder <1 Jahr haben das größte Erkrankungsrisiko, gefolgt von Kleinkindern <5 Jahren und Jugendlichen.

IME weisen ein heterogenes klinisches Spektrum auf. Neben einer transienten Bakteriämie, die spontan abheilen kann,

reicht das Krankheitsbild bis hin zu einer fulminanten Sepsis, die innerhalb weniger Stunden zum Tod führen kann (Abb. 2). Ca. 60 % der invasiven Infektionen verlaufen als purulente Meningitis. Es finden sich hierbei in etwa 50 % der Fälle Mischformen, d. h., eine Meningitis mit septischen Zeichen und positiver Blutkultur. Bei etwa 30 % der Fälle kommt es zu einem primär septischen Krankheitsbild ohne meningeale Beteiligung, welches sich bei 10 bis 15 % der Fälle zu einer besonders schweren Verlaufsform mit Multiorganversagen entwickeln kann

(Waterhouse-Friderichsen-Syndrom). Seltener sind Verlaufsformen wie eine einzelne Organbeteiligung (z. B. Perikarditis, urogenitale Infektionen) oder eine Meningoenzephalitis.

Typische Symptome

Typischerweise beginnt die Meningokokken-Meningitis nach einer meist sehr kurzen Prodromalphase mit „grip-palen Symptomen“ von einem bis wenigen Tagen mit hohem remittierendem Fieber, Schüttelfrost, Abgeschlagenheit, Muskelschmerzen sowie gelegentlichen

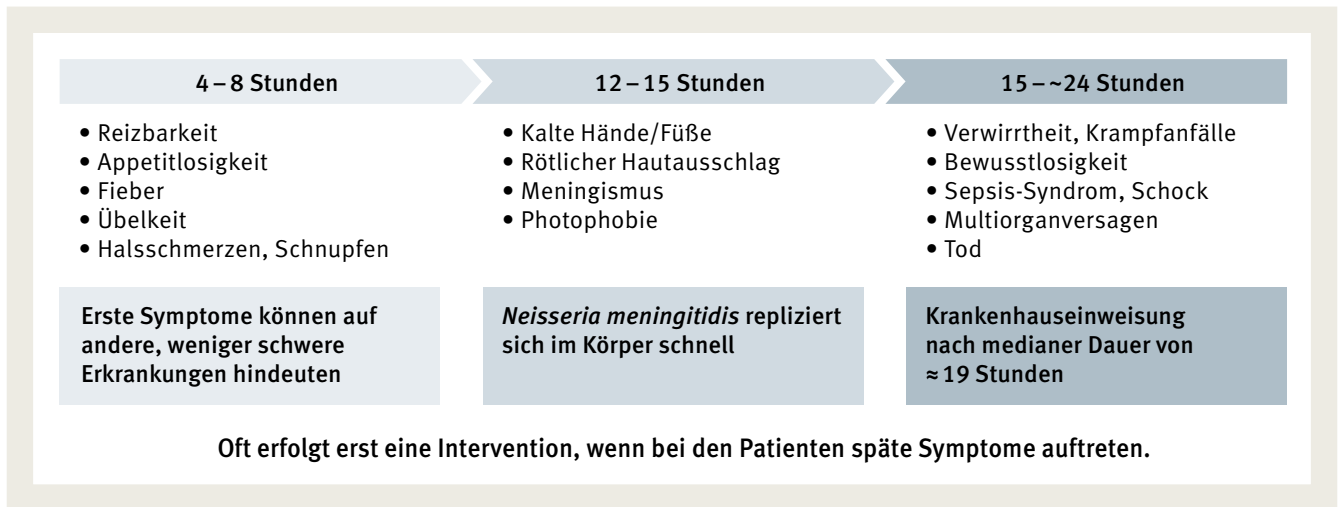


Abb. 2: Invasive Meningokokken-Erkrankungen im Verlauf, modifiziert nach [3].

gastrointestinalen Symptomen und einem schweren Krankheitsgefühl. Es folgen dann typische Meningitiszeichen (Nackensteifigkeit, Kopfschmerzen, Erbrechen) sowie eine Bewusstseinsstörung bis hin zum Koma. Bemerkenswert ist, dass Meningismus nur bei etwa der Hälfte der Patienten mit IME und nur bei 50 bis 60 % der Patienten mit Meningokokken-Meningitis zu finden ist [2].

Die Verdachtsdiagnose Meningokokken-Meningitis kann daher auch ohne das Leitsyndrom Meningismus gestellt werden. Wie bei einer auch durch andere Erreger verursachten Sepsis sind die typischen Symptome hohes Fieber, langandauernder Schüttelfrost, heftige Schmerzen in Extremitäten und eine arterielle Hypotension sowie kalte, blasse Extremitäten, Tachykardie, Tachypnoe, Bewusstseinsintrübung und Multiorganversagen.

Symptome, wie sie die oben genannte Patientin geboten hat.

Die häufigsten initialen Symptome bei Säuglingen vor der Krankenhausbehandlung sind „kalte Hände und Füße“ (44 %) sowie Hämorrhagien (42,3 %), bei Kleinkindern Hämorrhagien (64,2 %), bei Schulkindern Beinschmerzen (62,4 %) und Hämorrhagien (69,8 %) sowie bei Jugendlichen Hämorrhagien (65,9 %). Jenseits des Säuglingsalters weisen Kinder und

Jugendliche zu mehr als 40 % Bewusstseinsstörungen auf [3].

Hauterscheinungen mit Petechien, Sugillationen und Ekchymosen kommen in bis zu 75 % der invasiven Erkrankungen vor. Insbesondere Petechien, Ekchymosen und Purpura sollten als absolute Warnzeichen aufgefasst werden. Diese finden sich (Abb. 3) meist am Stamm und an den Extremitäten lokalisiert, können aber auch im Gesicht und an Handinnenflächen und Fußsohlen auftreten. Auch an den Schleimhäuten können Petechien imponieren. Die rötlich-braunen, makulösen Papeln entstehen als Zeichen perivasku-



Abb. 3: Petechien, Ekchymosen und Purpura bei einem intensivmedizinisch versorgten Kleinkind.

lärer Entzündungsherde. Hierbei handelt es sich um unregelmäßig scharf begrenzte landkartenartige, dunkelrote bis schwarze Sugillationen und Suffusionen (*Purpura fulminans*) und sind Ausdruck von Einblutungen oder Hautinfarkten.

Bei einer Meningitis tritt typischerweise eine Leukozytose mit Linksverschiebung und erhöhten Entzündungszeichen (CRP, BSG) auf. Bei Patienten mit einer Sepsis können diese fatalerweise anfangs eine normale oder verminderte Leukozytenzahl mit moderaten Entzündungszeichen aufweisen. Wichtig ist, dass die Diagnose einer Meningokokken-Sepsis aufgrund des klinischen Bildes erfolgt und der Behandlungsbeginn keinesfalls durch vermeintlich fehlende oder normale Laborbefunde verzögert werden darf.

Im Liquor findet sich bei der Meningitis meist eine ausgeprägte Pleozytose mit oftmals mehr als 1.000 Granulozyten/ μ l. Wie bei anderen bakteriellen Meningitiden findet sich eine Erniedrigung des Liquorzuckers bzw. der Liquorzucker-Ratio und eine erhöhte Eiweiß-Konzentration.

Neben den schwerwiegenden Sepsis-Verläufen können Meningokokken auch für lokale Infektionen des Nasen-Rachen-Raumes, des Mittelohres, der Bindehäute (Konjunktivitis) oder der Urogenital-

schleimhaut (Vaginitis, Uretitis, Zervititis) verantwortlich sein sowie auch als septische Arthritis, Pneumonie oder Perikarditis auftreten.

Komplikationen

Zu den Komplikationen einer invasiven septischen Meningokokken-Infektion gehören selbstverständlich das Multiorganversagen mit toxischer Kardiomyopathie mit Herzinsuffizienz, Schock, Einblutungen in die Nebennierenrinden, Versagen der Nierenfunktion, disseminierte intravasale Gerinnungsstörung mit konsekutiven großflächigen Sugillationen der Haut, Nekrosen der Haut, der Akren und Gliedmaßen. Ferner können eine Endophthalmitis, Arthritis (2–10 %), Perikarditis (3–5 %) sowie Pneumonie (8–15 %) und ein Lungenödem das Komplikationsspektrum komplettieren.

Im Rahmen der disseminierten Gerinnungsstörung oder als Folge des Schocks kann es auch zu Organeinblutungen und Infarkten, z. B. subkortikal, kommen. Die Hautnekrosen können mit Narben abheilen. Extremitäten-Amputationen sind oft die Folge. Die foudroyanten Sepsis-Verläufe mit Nebennierenrindennekrosen werden auch eigenständig als Waterhouse-Friderichsen-Syndrom, gewissermaßen die Maximalvariante der invasiven Meningokokken-Erkrankungen, bezeichnet.

Neben den akuten Symptomen können immunologisch am 5. – 7. Behandlungstag Spätreaktionen auftreten. Ursächlich sind wahrscheinlich zirkulierende Immunkomplexe, die eine Polyarthropathie mit sterilem Gelenkpunktat, ein eher urtikarielles, aber auch makulopapulöses Exanthem, einen erneuten Fieberanstieg und eine Perikarditis, selten auch eine Episkleritis oder Endophthalmitis hervorrufen können [2, 3].

Langzeitfolgen

Langzeitfolgen wurden in zwei Beobachtungsstudien berichtet [4, 5] sowie in einer Studie, in der Angaben zu Schadensfällen analysiert wurden [6]. Hautnekrosen tra-

ten bei 28 %, Hörstörungen bei 26,6 % und ein chronisches Nierenversagen bei 7,5 % der IME-Patienten auf [4, 5]. Huang et al. berichteten, dass 23,5 % der IME-Patienten während der Nachuntersuchung mindestens eine Folgeerkrankung aufwiesen [6]. Auch Amputationen, Liquor-Zirkulationsstörungen und Anfallsleiden werden als Langzeitfolgen beobachtet.

Wesentliches für die Praxis ...

- IME sind zwar selten, verlaufen aber tückisch schnell und in 8,8 – 15,8 % der Fälle tödlich.
- Die Symptome können anfangs unspezifisch sein.
- Hautbefunde, insbesondere Petechien, stellen ein Alarm-signal dar.
- Spätfolgen treten bei bis zu 28 % der Erkrankten auf.

Die Todesfallrate lag in verschiedenen Untersuchungen zwischen 8,8 % und 15,8 %, wobei das Alter ein signifikanter Risikofaktor ist, da das Risiko bei älteren Menschen höher ist als bei jüngeren. Hellenbrand et al. berichteten über die niedrigste Sterblichkeitsrate bei Personen im Alter von 5 bis 14 Jahren (4,2 %) und die höchste bei Personen ab 50 Jahren (15,8 %) [7].

Genetische Disposition und Serogruppen-Assoziation

Es liegen Hinweise vor, dass ein Defekt der angeborenen Immunität prädisponierend für IME an sich, schwere Verläufe und Spätfolgen sind. Etwas salopp formuliert – die IME treten wahrscheinlich nicht „zufällig“ auf, sondern bei genetisch prädisponierten Personen [8].

Abschließend sei bemerkt, dass bestimmte klinische Verläufe offenbar Serogruppen-assoziiert sein können. Meningitis-Fälle finden sich häufiger bei Meningokokken B, Pneumonien werden offenbar häufiger durch Meningokokken Y

hervorgerufen, wohingegen 30 % der Fälle mit gastrointestinalen Symptomen durch Meningokokken W hervorgerufen werden [9].

Literatur

1. Rosenstein NE, Perkins BA, Stephens DS, Popovic T, Hughes JM (2001) Medical Progress: Meningococcal Disease. *N Engl J Med* 344: 1378–1388
2. Tenenbaum T et al. (2018) Meningokokken-Infektionen. In: DGPI-Handbuch, 7. vollständig überarbeitete Auflage, Thieme Verlag, 2018
3. Thompson MJ, Ninis N, Perera R, Mayon-White R, Phillips C et al. (2006) Clinical recognition of meningococcal disease in children and adolescents. *Lancet* 367: 397–403
4. Nürnberger W, Ugurel S, Scheulen S, von Kries R, Göbel U (1996) Hautblutungen und Prognose bei systemischen Infektionen durch *Neisseria meningitidis* in Deutschland. *Monatsschr Kinderheilkd* 144 (12): 1330–1336
5. Mayatepek E, Grauer M, Hänsch GM, Sonntag HG (1993) Deafness, complement deficiencies and immunoglobulin status in patients with meningococcal diseases due to uncommon serogroups. *Pediatr Infect Dis J* 12 (10): 808–811
6. Huang L, Heuer OD, Janßen S, Häckl D, Schmedt N (2020) Clinical and economic burden of invasive meningococcal disease: Evidence from a large German claims database. *PLoS One* 15 (1): e0228020
7. Hellenbrand W, Elias J, Wichmann O, Dehnert M, Froesch M et al. (2013) Epidemiology of invasive meningococcal disease in Germany, 2002–2010, and impact of vaccination with meningococcal C conjugate vaccine. *J Infect* 66 (1): 48–56
8. Johswich K (2017) Innate immune recognition and inflammation in *neisseria meningitidis* infection. *Pathogens and Disease* 75:ftx022
9. Campbell H, Andrews N, Parikh S, Ribeiro S, Gray Set al. (2020) Variable clinical presentation by the main capsular groups causing invasive meningococcal disease in England. *J Infect* 80: 182–189

Korrespondenzadresse

Univ.-Prof. Dr. med. Markus Knuf
 Klinik für Kinder- und Jugendmedizin
 Gabriel-von-Seidl-Straße 81
 67550 Worms
 Tel.: 0 62 41/501-36 00
 Fax: 0 62 41/501-36 99
 E-Mail: markus.knuf@klinikum-worms.de



Epidemiologischer Wandel der Meningokokken-Erkrankungen

Deutschland und Europa

Thiên-Trí Lâm, Heike Claus, Miriam Leskien, Manuel Krone, Ulrich Vogel | Nationales Referenzzentrum für Meningokokken und Haemophilus influenzae (NRZMHi), Institut für Hygiene und Mikrobiologie, Universität Würzburg

Einleitung

Welche Rolle spielen invasive Meningokokken-Infektionen in Deutschland heute überhaupt noch? Auf den ersten Blick scheinen Meningokokken keine große Bedeutung mehr zu haben: Die jährliche Inzidenz sank in Deutschland von 0,95/100.000 Einwohner im Jahr 2001 auf 0,31/100.000 Einwohner im Jahr 2019 [1, 2]. Das Bakterium *Neisseria meningitidis* ist ohnehin bei ca. 10 % aller Menschen im Nasen-Rachen-Raum zu finden, ohne bei den Trägern Krankheiten zu verursachen. Außerhalb des menschlichen Körpers überlebt der kälte- und austrocknungsempfindliche Keim nur wenige Stunden, sodass er hauptsächlich direkt von Mensch zu Mensch übertragen wird. Meningokokken neigen auch gewöhnlich nicht zur Entwicklung von Antibiotika-Resistenzen. Zudem kann gegen die wichtigsten Serogruppen von *N. meningitidis* geimpft werden.

Sind Meningokokken-Infektionen daher kein Problem mehr?

Trotz der genannten Fakten sind durch Meningokokken verursachte Meningitis und Sepsis schwerwiegende Infektionen, die nichts von ihrem Schrecken für die Bevölkerung verloren haben. Das plötzliche Auftreten von Symptomen und die oft schwer verlaufende Klinik, welche eine rasche stationäre Behandlung erforderlich macht, ist für Betroffene wie Betreuende ein belastendes Erlebnis.

In Deutschland beträgt die Letalität einer Meningokokken-Meningitis immerhin ca. 2 %. Bei einer Sepsis durch Meningokokken verstarben in Deutschland 2012 – 2015 18 %, bei Waterhouse-Friderichsen-Syndrom gar 38 % der Patienten [3].

Invasive Meningokokken-Infektionen bergen auch weiterhin ein großes Übertragungsrisiko. So kommt es trotz hoher Impfquoten in Deutschland immer wieder zu Erkrankungsausbrüchen. Aktuelle Beispiele hierfür sind Infektionen in einem Asylbewerberwohnheim in Hameln 2016 und eine Fallserie im Landkreis Ebersberg 2019, auf die später näher eingegangen wird. Sie verdeutlichen die Notwendigkeit einer fortgesetzten Infektionsüberwachung, bei der Daten aus Antibiotika-Empfindlichkeitstestung und molekularer Typisierung dazu beitragen, passgenaue Strategien für das Gesundheitsmanagement zu entwickeln.

Das Laborüberwachungssystem in Deutschland

Die Infektionsüberwachung von invasiven Meningokokken-Infektionen in Deutschland beruht einerseits auf der gesetzlichen Meldung laut Infektionsschutzgesetz und andererseits auf dem Laborüberwachungssystem des *Nationalen Referenzzentrums für Meningokokken und Haemophilus influenzae (NRZMHi)*. Bei der Laborüberwachung senden die diagnostizierenden Labore auf freiwilli-

ger Basis invasive Meningokokken-Isolate und Nativmaterialien an das NRZMHi. Dieses sichert die Diagnose des Krankheitserregers und ermittelt die Antibiotikaempfindlichkeit und die Serogruppe, was über das Untersuchungsrepertoire eines diagnostischen Labors hinausgeht. Zur Diagnostik des NRZMHi gehört zudem seit 2019 die Genomsequenzierung aller invasiven Stämme, um hochaufgelöste Informationen zur Phylogenie, Ausbreitung von Varianten in Deutschland und zur Ausstattung mit Genen, die für Pathogenese, Impfantwort und Antibiotikaresistenz von Bedeutung sind, zu erhalten.

Invasive Meningokokken-Infektionen in Europa

Mit 0,6 gemeldeten Fällen pro 100.000 Einwohner 2017 ist Europa eine Region mit insgesamt niedriger Inzidenz, wobei zwischen den unterschiedlichen Mitgliedsstaaten deutliche Unterschiede zu finden sind [4].

Die höchsten Inzidenzraten zeigte 2017 Litauen mit 2,4/100.000 Einwohner, gefolgt von Irland (1,5/100.000), den Niederlanden (1,2/100.000) und Großbritannien (1,2/100.000). Geringe Meldezahlen pro 100.000 Einwohner zeigten sich 2017 in Luxemburg (0), Bulgarien (0,1), aber auch in Estland, Finnland, Deutschland, Italien, Norwegen und Rumänien (jeweils 0,3). Die meisten gemeldeten Fälle gingen 2017 auf die bevölkerungsreichsten Mitglied-



© Christoph Burgstett - iStockphoto

staaten Frankreich, Deutschland, Spanien und Großbritannien, das damals noch zur EU gehörte, zurück.

Von den 6 weltweit am häufigsten bei Erkrankungen vorkommenden Meningokokken-Serogruppen verursachen vor allem die Serogruppen B (MenB), C (MenC), W (MenW) und Y (MenY) invasive Infektionen in Europa, andere Serogruppen sind kaum zu finden. Auch wenn MenB-Fälle über die Jahre 2013 – 2017 insgesamt leicht rückläufig waren, blieben sie die häufigsten. Die zweithäufigste Serogruppe C, gegen die es seit 1999 in 15 EU-Mitgliedstaaten eine generelle Impfempfehlung gibt, blieb über die beobachteten Jahre hinweg auf gleichbleibend niedrigem Niveau. Ähnlich verhielt es sich mit MenY.

Auffällig ist die Entwicklung von MenW [5]: Während diese Serogruppe 2013 und 2014 in Europa noch die geringsten Inzidenzen aufwies, stiegen diese in den folgenden Jahren kontinuierlich an (Abb. 1). Im Jahr 2017 lag die Inzidenz von MenW sogar über der von MenC. Die Mehrheit dieser Fälle (80 %) wurde durch einen hypervirulenten Subtyp verursacht, der mittels molekulargenetischer Analysen als Sequenztyp 11 und klonaler Komplex 11 charakterisiert wurde. Die Infektionen traten überproportional bei älteren Patienten (Alter > 45 Jahre) auf. Vor allem England, die Niederlande, die Schweiz und Schweden waren von dieser Zunahme betroffen.

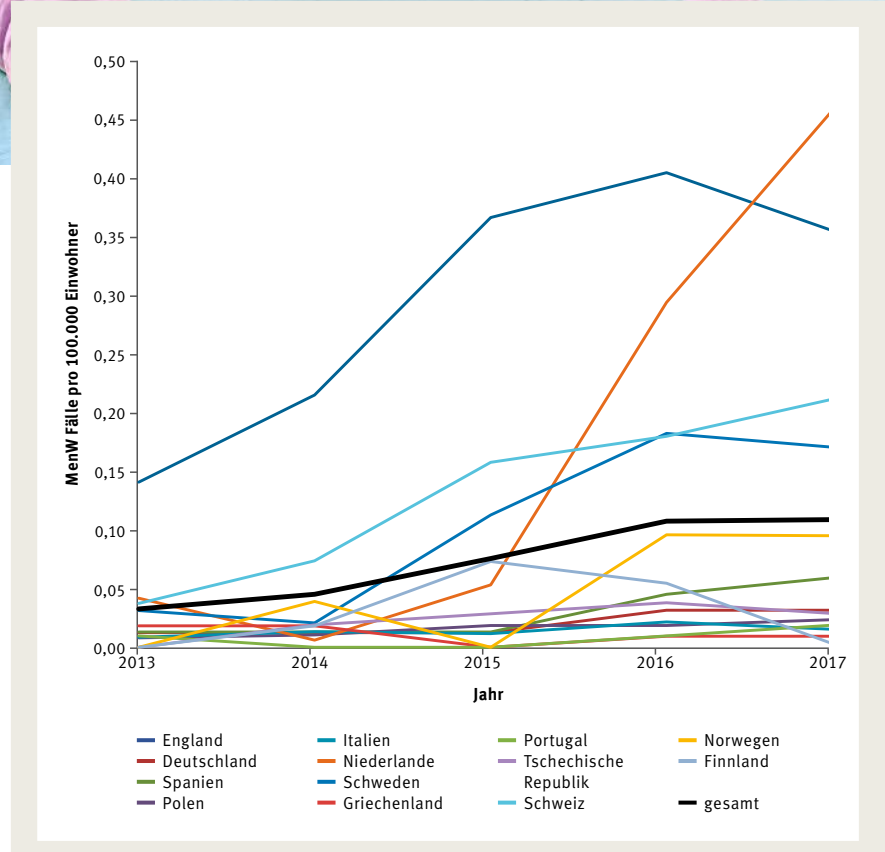


Abb. 1.: Inzidenz invasiver Meningokokken-Infektionen durch Serogruppe W (MenW) in europäischen Staaten. Seit 2014 ist ein Anstieg der Inzidenz von invasiven MenW-Infektionen in Europa zu verzeichnen. Die Mehrheit der gefundenen Isolate gehört einem bestimmten hypervirulenten Stamm an, der genetisch als Sequenztyp 11 und klonaler Komplex 11 charakterisiert wurde. Vor allem England, die Niederlande, die Schweiz und Schweden waren von dieser Zunahme betroffen. Datenquelle: [5].

Epidemiologie in Deutschland

Mit einer jährlichen Inzidenz von unter 0,4/100.000 Einwohner (2019: 0,31/100.000) gehört Deutschland zu den Niedrigprävalenzländern [4, 6]. Die invasiven Infektionen zeigen in Deutschland eine ausgeprägte Saisonalität mit höchsten Inzidenzen in den Wintermonaten: Im ersten Quartal eines jeden Kalenderjahres werden die meisten Fälle registriert. Wie in anderen

europäischen Ländern auch, sind vor allem MenB, MenC, MenW und MenY vorherrschend, wobei MenB den größten Anteil der invasiven Erkrankungsfälle ausmacht (Abb. 2). Im Vergleich zu Erwachsenen finden sich bei Kindern und Jugendlichen vor allem Erkrankungen durch MenB und zunehmend seltener durch MenC, während Erkrankungen durch MenW und MenY sehr selten sind [7].

Die Fallzahlen invasiver Meningokokken-Erkrankungen sind in Deutschland seit Jahren rückläufig. Hierbei ist zu bemerken, dass sich die Infektionsfälle bereits vor Einführung der MenC-Impfempfehlung 2006 verringerten. Die MenC-Impfempfehlung führte jedoch zu einer Verstärkung dieses Trends, insbesondere bei den geimpften Kindern. Hingegen nahmen in derselben Altersgruppe die MenB-Fälle weniger stark ab (Reduktion um 63 % – 2006: 115 Fälle; 2019: 42 Fälle) [1, 7].

Es ist derzeit schwer abzuschätzen, welche Effekte die Nutzung von Impfstoffen haben, die gegen die Serogruppe B ausgerichtet sind (Bexsero™, Trumenba™), vor allem, weil keine Impfempfehlung für Deutschland vorliegt. Mit diesen Impfstoffen ist eine sehr wichtige und interessante Ergänzung der Impfprävention geschaffen worden, die möglicherweise auch einen gewissen Einfluss auf andere Serogruppen hat [8].

Invasive Meningokokken-Erkrankungen treten noch immer vor allem bei kleinen Kindern und Jugendlichen auf.

So lässt sich für 2019 nach wie vor eine klassische Doppelgipfeligkeit der epidemiologischen Altersverteilung finden mit höchsten Inzidenzen bei Säuglingen (2,8/100.000) und Einjährigen (1,9/100.000) sowie einer erhöhten Inzidenz bei den Altersgruppen der 15- bis 19-Jährigen (0,5/100.000) und der 20- bis 24-Jährigen (0,6/100.000), wobei in diesen Altersgruppen die Inzidenzen in den vergangenen zwei Jahrzehnten erheblich zurückgegangen sind (2002: Säuglinge 12,4/100.000; Einjährige 10,9/100.000; 15- bis 19-Jährige 3,8/100.000; 20- bis 24-Jährige 1,1/100.000). Die 2017 – 2019 an das NRZMHi eingesendeten Isolate zeigten im Vergleich zu den Vorjahren eine fast nivellierte Altersverteilung.

2013 wurde wie in einigen anderen Ländern eine Häufung von invasiven MenC-

Erkrankungen bei homosexuellen Männern beobachtet, der in Berlin mit einer zeitlich begrenzten Impfempfehlung begegnet wurde. Diese Ereignisse zeigen die Bedeutung einer sorgfältigen Infektionserfassung auf, da neben Kindern und Jugendlichen auch andere Bevölkerungsgruppen betroffen sein können [9].

Auffällige Infektionshäufungen

Trotz sinkender Fallzahlen kommen in Deutschland nach wie vor Infektionshäufungen durch Meningokokken vor. In den vergangenen 5 Jahren wurden am Robert Koch-Institut jährlich ein (2018) bis sechs (2016) Häufungen registriert.

Ein Beispiel ist der Fall einer Übertragung unter Geschwistern in einer Hamelner Asylbewerberunterkunft 2016. Hier erkrankte zunächst ein junger Patient, dessen Kontakte vom örtlichen Gesundheitsamt nachverfolgt und gemäß den Empfehlungen des Robert Koch-Instituts mit Rifampicin prophylaktisch behandelt wurden. 4 Wochen später erkrankte jedoch ein Bruder des Patienten, der ordnungsgemäß eine Chemoprophylaxe erhalten hatte. Die Untersuchungen am NRZMHi zeigten, dass ungewöhnlicherweise ein unbekapselter Meningokokken-Stamm mit dem Sequenztyp 175 (ST-175) das Ausbruchsgeschehen verursacht hatte. Ursächlich war vermutlich die terminale Komplexdefizienz der Geschwister. Der Stamm wies beim Indexfall eine seltene Ciprofloxacin-Resistenz auf, die auch beim Isolat des Bruders nachweisbar war, hatte jedoch im Verlauf eine zusätzliche Resistenz gegen Rifampicin entwickelt. Nach der erneuten Versorgung aller Kontaktpersonen mit dem empfindlich getesteten Antibiotikum Ceftriaxon traten keine weiteren Krankheitsfälle auf. ST-175-Stämme mit Ciprofloxacin-Resistenz wurden auch in anderen europäischen Ländern beobachtet [10].

Im Landkreis Ebersberg trat 2019 eine Fallserie auf, bei der vorwiegend junge Menschen im Alter von 13 bis 21 Jahren betroffen waren. Unter den insgesamt 4

erkrankten Personen von März bis August 2019 befand sich aber auch eine 56-jährige Verwandte des Indexfalles. Darüber hinaus erkrankte im September eine weitere Person aus München in diesem Zusammenhang. Obwohl bei allen Patienten Meningokokken der Serogruppe C nachgewiesen wurden, die sich auf der Basis der Gesamtgenomsequenzierung (siehe unten) in weniger als 6 Genen unterschieden, ließen sich die Infektionswege bis auf die Kontaktperson nicht aufklären. Für den Landkreis Ebersberg wurde in der Folge eine MenC-Impfempfehlung für Jugendliche und junge Erwachsene ausgesprochen.

Genomsequenzierung

Die Sequenzierung des gesamten Genoms ist mittlerweile Standard der Typisierung an Referenzzentren. Am NRZMHi wurden 2019 185 invasive Meningokokken-Isolate genomsequenziert. Die Auswertung der Genomsequenzen erfolgte auf der Basis der sogenannten *core genome Multilokus-Sequenztypisierung (cgMLST)*. Bei den 2019 sequenzierten Isolaten zeigte sich eine große genetische Diversität. Mittels cgMLST-Analyse wurden 8 Cluster genetisch sehr eng verwandter Isolate identifiziert, die sich maximal in 6 Genen voneinander unterscheiden. Die Isolate von 3 der 8 Cluster gehörten zu räumlich und zeitlich zusammenhängenden Fällen, darunter die 5 Krankheitsfälle des beschriebenen Ausbruchsgeschehens im Landkreis Ebersberg. Für die eng verwandten Isolate der anderen Cluster lag weder ein zeitlicher noch ein räumlicher Zusammenhang der Fälle vor.

Die Genomsequenzierungsdaten ermöglichen unter Verwendung der Software BIGSdb (*Bacterial Isolate Genome Sequence Database*) auf der internationalen Plattform PubMLST (*Public databases for molecular typing and microbial genome diversity*) Neisseria eine In-silico-Vorhersage über die potenzielle Abdeckung der Meningokokkenstämme durch MenB-Impfstoffe. Anhand der nachgewiesenen Varianten der Impfantigene wurde

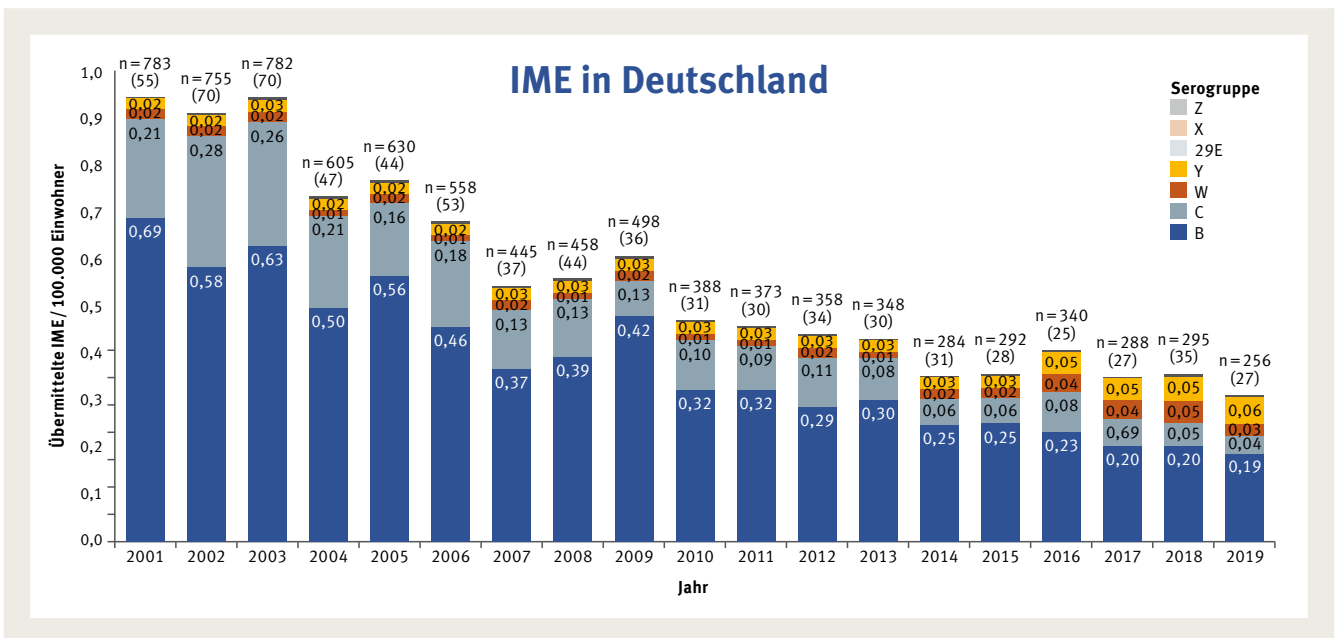


Abb. 2.: Invasive Meningokokken-Erkrankungen (IME) in Deutschland: gemeldete Fallzahlen und Serogruppenverteilung. IME sind in Deutschland seit Jahren rückläufig. Die allgemeine Impfpflicht gegen MenC führte zu einer signifikanten Reduktion der Fallzahlen dieser Serogruppe in den Altersgruppen der Geimpften. Doch auch bei MenB, gegen die seit 2013 Impfstoffe verfügbar sind, kann eine deutliche Abnahme beobachtet werden. Datenquelle: Wiebke Hellenbrand, Robert Koch-Institut.

eine Stammabdeckung von Bexsero gegen 56,4% und von Trumenba gegen 74,5% der MenB-Isolate von 2019 nach dem von Rodrigues et al. publizierten Algorithmus ermittelt [11].

Alle Genomsequenzen werden an PubMLST *Neisseria* übermittelt und stehen der Wissenschaft zu Nutzung frei. Gemeinsam mit dem Robert Koch-Institut und dem Europäischen Zentrum für die Prävention und die Kontrolle von Krankheiten (*European Centre for Disease Prevention and Control, ECDC*) wird in den kommenden Jahren versucht, die in der EU gesammelten epidemiologischen Informationen mit Genomsequenzierungsdaten zu verknüpfen, um transnationale Auffälligkeiten frühzeitig zu erkennen.

Resistenzsituation

Meningokokken bilden typischerweise keine erworbenen Resistenzmechanismen gegen Antibiotika aus. Dies unterscheidet sie von den nah verwandten Gonokokken.

Nichtsdestotrotz wurde in den vergangenen 10 Jahren eine Zunahme von invasiven Isolaten beobachtet, die eine erhöhte minimale Hemmkonzentration bezüglich Penicillin G aufwiesen. Diese *in vitro* gemessene verminderte Empfindlichkeit geht auf Mutationen im *penA*-Gen zurück, welches für das Penicillin-Bindungsprotein 2 kodiert. In den letzten Jahren waren ca. 5% der invasiven Meningokokkenisolate Penicillin-resistent.

Erworbene Resistenzen gegen andere Meningokokken-wirksame Antibiotika sind noch immer eine Rarität. In den vergangenen 10 Jahren fanden sich nur sporadisch Resistenzen gegen Rifampicin und gegen Ciprofloxacin. Resistenzen gegen Cefotaxim wurden nicht nachgewiesen.

Am NRZMHi wurde die Anwendbarkeit von Azithromycin für den möglichen Einsatz zur Postexpositionsprophylaxe von Kontaktpersonen bei invasiven Meningokokken-Infektionen untersucht. Die *in vitro* durchgeführte Resistenz-

testung von 200 repräsentativen invasiven Isolaten aus den Jahren 2006 – 2018 zeigte durchweg geringe minimale Hemmkonzentrationen für Azithromycin. Dies lässt auf eine gute Wirksamkeit des Antibiotikums gegen Meningokokken schließen, welches die Vorteile der guten oralen Verfügbarkeit und einer langen Eliminationshalbwertszeit mit guter klinischer Verträglichkeit verbindet [12].

Besondere Entwicklung im COVID-19-Pandemiejahr 2020

Die COVID-19-Pandemie hatte wie bei anderen durch Kontakt, Tröpfchen oder Aerosole übertragenen Erregern erhebliche Auswirkungen auf die Epidemiologie invasiver Meningokokken-Infektionen.

In einer Studie von Referenzlaboren aus 26 Ländern, an denen das NRZMHi beteiligt war, wurde 2020 im Vergleich zu den Vorjahren ein drastischer Rückgang von invasiven bakteriellen Infektionen durch Pneumokokken, *Haemophilus*

influenzae und Meningokokken verzeichnet. Invasive Infektionen durch *Streptococcus agalactiae*, die perinatal übertragen werden, dienen als Kontrolle und waren nicht betroffen. Der Rückgang der 3 invasiven bakteriellen Infektionen durch nicht pharmazeutische Interventionen (NPI), deren Intensität das Projekt quantifizierte, konnte mit hoher Wahrscheinlichkeit nahegelegt werden [13].

Am NRZMHi wurden 2020 nur Proben von 106 invasiven Meningokokken-Fällen eingesandt, während 2019 noch 298 eingegangen waren. Es wäre interessant zu un-

Einer Penicillinresistenz von ca. 5 % steht eine fast vollständige Sensibilität gegenüber allen anderen zur Therapie und Postexpositionsprophylaxe verwendeten Substanzen gegenüber.

Im COVID-19-Pandemiejahr 2020 war die Zahl der invasiven Meningokokken-Infektionen im Vergleich zu den Vorjahren deutlich verringert; die Schutzmaßnahmen gegen die Übertragung durch Aerosole hatte auch eine Auswirkung auf bakterielle Infektionen. Es bleibt abzuwarten, welche Wege die Epidemiologie nach dieser Zäsur nehmen wird.

Wesentliches für die Praxis ...

- Mit einer jährlichen Inzidenz der invasiven Meningokokken-Infektionen von unter 0,4/100.000 Einwohner gehört Deutschland zu den Niedrigprävalenzländern.
- Die Impfpflicht gegen Meningokokken C seit 2006 hat zu einem deutlichen Rückgang – insbesondere der MenC-Fallzahlen – beigetragen.
- Seit 2014 ist in Europa ein Anstieg invasiver MenW-Infektionen zu verzeichnen.
- Überlebende einer invasiven Meningokokken-Infektion haben ein 50-fach erhöhtes Risiko, erneut zu erkranken.
- Im COVID-19-Pandemiejahr 2020 war die Zahl der invasiven Meningokokken-Infektionen im Vergleich zu den Vorjahren deutlich verringert. Es bleibt abzuwarten, wie sich die Epidemiologie zukünftig verändern wird.

tersuchen, welche Auswirkungen die NPI auf das Meningokokkenträgertum und letztlich dann auch auf die natürliche Immunität gegen den Erreger haben werden.

Zusammenfassung

Invasive Meningokokken-Infektionen sind in Deutschland selten geworden; Ausbrüche werden weniger häufig beobachtet. Die Impfpflicht gegen Meningokokken der Serogruppe C hat zu dem deutlichen Rückgang insbesondere der MenC-Fallzahlen seit 2006 beigetragen. Das NRZMHi wendet mittlerweile konsequent Genomsequenzierung an, um über molekulare Surveillance im nationalen und internationalen Kontext zur Prävention beizutragen. Antibiotikaresistenz spielt bei invasiven Meningokokken-Infektionen weiterhin kaum eine Rolle.

Die bald 20 Jahre währende Laborüberwachung der invasiven Meningokokken-Infektionen am Standort Würzburg erlaubt mittlerweile interessante Analysen, wie die Untersuchung der Bedeutung von Reinfektionen [14]. So konnte gezeigt werden, dass Überlebende einer invasiven Meningokokken-Infektion ein 50-fach erhöhtes Risiko besitzen, erneut zu erkranken. Diese Untersuchungen sind nur durch die großartige Unterstützung einsendender Laboratorien und Krankenhäuser möglich, denen herzlicher Dank gebührt.

Literatur

1. Hellenbrand W, Elias J, Wichmann O, Dehnert M, Froesch M et al. (2013) Epidemiology of invasive meningococcal disease in Germany, 2002 – 2010, and impact of vaccination with meningococcal C conjugate vaccine. *J Infect* 66 (1): 48 – 56
2. Robert Koch-Institut. *Survstat@RKI* 2.0. [cited 2021 25.01.2021]; <https://survstat.rki.de/>

3. Robert Koch-Institut (2016) Invasive Meningokokken-Erkrankungen 2012 – 2015. *Epidemiologisches Bulletin*. 2016 (43): 14
4. European Centre for Disease Prevention and Control (2019) Invasive meningococcal disease, Annual Epidemiological Report for 2017. ECDC: Stockholm
5. Krone M, Gray S, Abad R, Skoczyska A, Stefanelli P et al. (2019) Increase of invasive meningococcal serogroup W disease in Europe, 2013 to 2017. *Eurosurveillance* 24 (14): 1800245
6. Whittaker R, Dias JG, Ramliden M, Ködmön C, Economopoulou A et al. (2017) The epidemiology of invasive meningococcal disease in EU/EEA countries, 2004 – 2014. *Vaccine* 35 (16): 2034 – 2041
7. Robert Koch-Institut (2020) Meningokokken, invasive Infektion. In: *Infektionsepidemiologisches Jahrbuch meldepflichtiger Krankheiten für 2019*, RKI, Berlin, 179 – 185
8. Biolchi A, De Angelis G, Moschioni M, Tomei S, Brunelli B et al. (2020) Multicomponent meningococcal serogroup B vaccination elicits cross-reactive immunity in infants against genetically diverse serogroup C, W and Y invasive disease isolates. *Vaccine* 38 (47): 7542 – 7550
9. Hellenbrand W, Claus H, Schink S, Marcus U, Wichmann O et al. (2016) Risk of invasive meningococcal disease in men who have sex with men: lessons learned from an outbreak in Germany, 2012 – 2013. *PLoS One* 11 (8): e0160126
10. Willerton L, Lucidarme J, Campbell H, Caugant DA, Claus H et al. (2020) Geographically widespread invasive meningococcal disease caused by a ciprofloxacin resistant non-groupable strain of the ST-175 clonal complex. *J Infect* 81 (4): 575 – 584
11. Rodrigues CMC, Jolley KA, Smith A, Cameron JC, Feavers IM et al. (2020) Meningococcal deduced vaccine antigen reactivity (MenDeVAR) Index: a rapid and accessible tool that exploits genomic data in public health and clinical microbiology applications. *bioRxiv*. <https://doi.org/10.1101/2020.08.18.256834>
12. Krone M, Lam TT, Vogel U, Claus H (2020). Susceptibility of invasive neisseria meningitidis strains isolated in Germany to azithromycin, an alternative agent for post-exposure prophylaxis. *J Antimicrob Chemother* 75 (4): 984 – 987
13. Brueggemann A B, van Rensburg MJJ, Shaw D, McCarthy N, Jolley KA et al. (2020) The Invasive respiratory infection surveillance (IRIS) initiative reveals significant reductions in invasive bacterial infections during the COVID-19 pandemic. *medRxiv*. <https://doi.org/10.1101/2020.11.18.20225029>
14. Krone M, Lam TT, Claus H, Vogel U (2020) Recurrent invasive meningococcal infections – quantifying the risk, Germany, 2002 to 2018. *Euro Surveill* 25 (25)

Korrespondenzadresse

Dr. med. Thiën-Tri Läm
 Institut für Hygiene und Mikrobiologie
 Josef-Schneider-Straße 2/E1
 97080 Würzburg
 Tel.: 09 31/3 14 67 37
 Fax: 09 31/3 14 64 45
 E-Mail: ttlam@hygiene.uni-wuerzburg.de



Meningokokken und Reisen

Tomas Jelinek | BCRT – Berliner Centrum für Reise- und Tropenmedizin, Berlin; Institut für medizinische Mikrobiologie, Immunologie und Hygiene, Uniklinik Köln; CRM – Centrum für Reisemedizin, Düsseldorf

Seit den 1950er-Jahren ist die Zahl der weltweiten Reisen massiv angestiegen. Von 674 Millionen Auslandsreisen im Jahr 2000 stieg die Zahl bis 2019 auf über 2 Milliarden [1]. Obwohl invasive Meningokokken-Erkrankungen (IME) bei Reisenden relativ selten sind, stellen sie weiterhin ein ernstes Problem dar: aufgrund ihres schnellen klinischen Verlaufs, des kurzen Zeitrahmens für die Diagnose, der Schwierigkeit, eine rechtzeitige antibiotische Behandlung zu erhalten, der potentiell schlechten Ergebnisse und der Fähigkeit der Infektion, sich schnell in einer Bevölkerung zu verbreiten [2]. Selbst bei angemessener medizinischer Versorgung ist die Sterblichkeitsrate hoch und kann bis zu 22 % betragen [3], wobei ca. 20 % der Überlebenden schwerwiegende Langzeitfolgen erleiden, wie neurologische Beeinträchtigungen, Hörverlust, chronische Schmerzen und Amputationen [4].

Obwohl mindestens 12 Serogruppen von *Neisseria meningitidis* bekannt sind, werden die meisten Fälle von IME durch die Serogruppen A, B, C, W, X und Y verursacht, deren globale Verteilung sehr unterschiedlich ist (Abb. 1) [5].

Derzeit ist die Impfung der mit Abstand effektivste Ansatz zur Prävention von IME, wobei verfügbare Impfstoffe auf einzelne Serogruppen oder eine Kombination mehrerer Serogruppen abzielen. Zusammen können diese Impfstoffe Schutz gegen die wichtigsten krankheitsverursachenden Meningokokken-Serogruppen bieten: direkt gegen A, B, C, W, Y und sehr wahrscheinlich auch gegen X durch Kreuzimmunität nach einer Impfung gegen Se-

rogruppe B [5, 6]. Es werden verschiedene Formulierungen von konjugierten quadrivalenten ACWY-Impfstoffen verwendet, die auf die Serogruppen A, C, W und Y abzielen, und rekombinante Proteinimpfstoffe gegen die Serogruppe B.

Globale Epidemiologie der IME

Bei der Beurteilung des Erkrankungsrisikos ist die lokale IME-Inzidenz an der Destination ein wichtiger Faktor bei der Bewertung des Gesamtrisikos. Obwohl Reisen in den afrikanischen Meningitis-Gürtel und eine Hadsch-Pilgerreise nach Saudi-Arabien derzeit zwei der größten Risiken für eine Erkrankung durch IME darstellen, gibt es noch andere Regionen, die für Reisende von besonderer Bedeutung sind. Zu beachten ist, dass die Prävalenz der Serogruppen je nach Region und Jahr stark variieren kann, sodass es aus präventiver Sicht wichtig ist, die vorherrschenden krankheitsverursachenden Serogruppen zum Zeitpunkt der Reise zu kennen [7].

So hat vor allem das jüngste Auftreten der Serogruppe W in zahlreichen Ländern in Verbindung mit ihrer oft atypischen Altersgruppen-Prävalenz dazu geführt, dass diese zunehmend ein ernsthaftes Problem für internationale Reisende darstellt.

Der afrikanische Meningitis-Gürtel

In den 22 Ländern des „Meningitis-Gürtels“ in Afrika südlich der Sahara, der sich von Senegal im Westen bis Äthiopien im Osten erstreckt, ist die IME-Belastung weltweit am größten [8]. Die Ursachen hierfür sind letztendlich unklar. Genetische Faktoren mögen ebenso wie klimatische Besonderheiten eine Rolle spielen. In dieser Region ist die IME hyper-

endemisch, wobei die Zahl der Fälle in der Trockenzeit bis zu 1.000 pro 100.000 Einwohner beträgt. Epidemien können in dieser Region jährlich auftreten und zeichnen sich durch eine breite Verteilung über alle Altersgruppen aus [8]. Bis 2012 war die Mehrzahl der IME im Meningitis-Gürtel auf die Serogruppe A zurückzuführen, die in 80 % der Epidemien mit etwa 1 Million Fällen und 100.000 Todesfällen als Erreger identifiziert wurde. Als Reaktion hierauf wurde ein monovalenter Meningokokken-A-Konjugatimpfstoff (MenAfriVac®) entwickelt und für die Anwendung bei Kindern und Erwachsenen im Alter von 1–29 Jahren von der WHO präqualifiziert [9]. Im Jahr 2010 wurde MenAfriVac® in prophylaktischen Impfkampagnen in 3 afrikanischen Ländern (Burkina Faso, Mali und Niger) eingesetzt. Als unmittelbarer Erfolg wurden bis 2014 in diesen Ländern keine durch die Serogruppe A verursachten Fälle mehr festgestellt. Die Impfkampagnen wurden in der Folge auf den gesamten Meningokokken-Meningitis-Gürtel ausgedehnt. Angesichts des Rückgangs der Erkrankungen der Serogruppe A entwickelte sich die Serogruppe W zum vorherrschenden Erreger und war bereits ab 2012 für 55 % der bestätigten IME in der Region verantwortlich [10]. Auch Fälle der Serogruppe C nahmen in der Region zu [11].

Hadsch

Die Hadsch ist einer der größten jährlichen Massenveranstaltungen der Erde und zieht jährlich mehr als 2 Millionen Pilger an [12]. Die Herkunft der Hadsch-Pilger ist geographisch sehr unterschiedlich. Sie kommen aus über 180 Ländern. Hierbei sind auch viele ältere Teilnehmer,

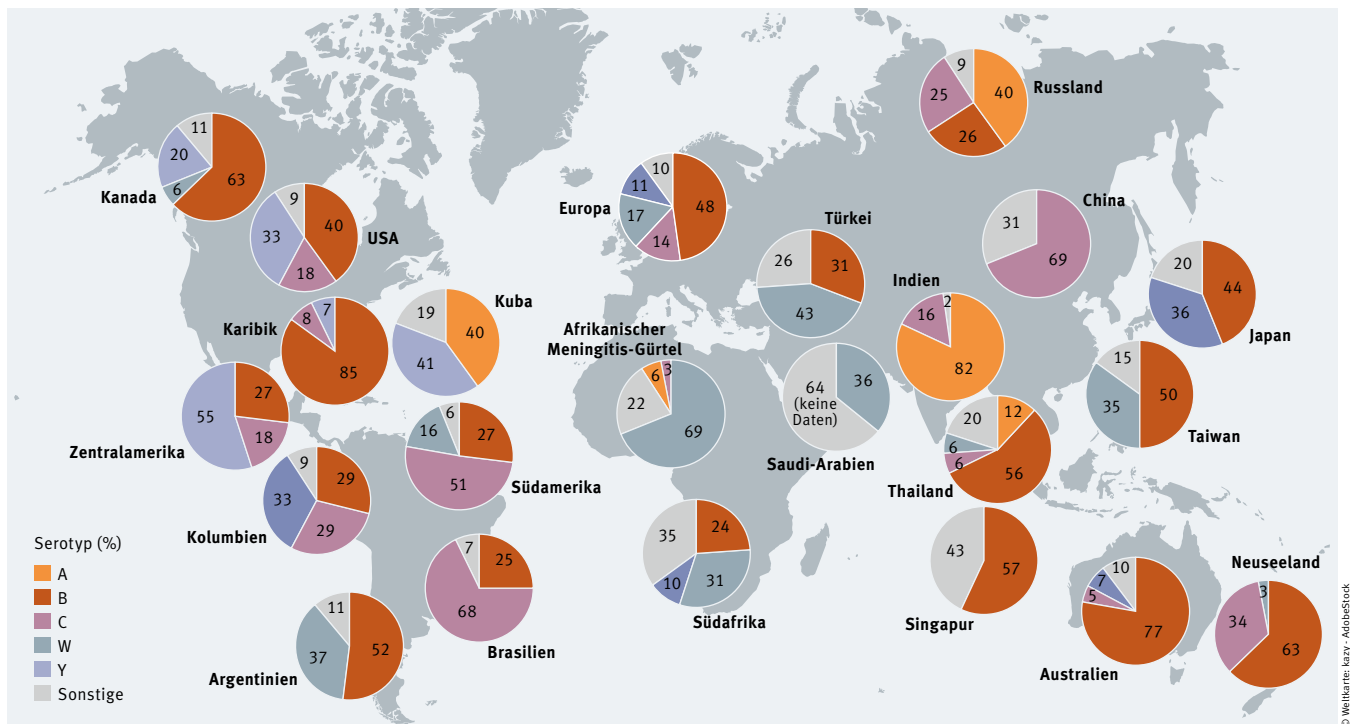


Abb. 1: Verbreitung der humanpathogenen Meningokokken-Serotypen [5]. Kompilation von Studien aus den Jahren 2005 – 2019. Für Europa: Zahlen aus 2018 (Quelle: ECDC, Surveillance of Infectious Diseases <https://atlas.ecdc.europa.eu/public/index.aspx>).

die in der Regel Grunderkrankungen haben, die sie für eine IME prädisponieren.

Während der Hadsch 2000 und 2001 war die Mehrzahl der IME-Fälle nicht auf die erwartete Serogruppe A zurückzuführen, sondern auf einen hypervirulenten Stamm der Serogruppe W, der bis dahin epidemiologisch kaum von Bedeutung war [13]. Im Jahr 2000 traten in Mekka, Medina und Dschidda insgesamt 253 laborbestätigte IME-Fälle auf, von denen 56 % bei Reisenden festgestellt wurden [12]. Von den 161 Fällen, bei denen die Serogruppe identifiziert wurde, gehörten 58 % zur Serogruppe W und 37 % zur Serogruppe A. Dieser Ausbruch führte zu 70 Todesfällen (Sterblichkeitsrate 28 %) und der anschließenden Ausbreitung der Serogruppe W in mindestens 16 Ländern durch die von der Hadsch zurückkehrenden Pilger. Alles deutet darauf hin, dass es während der Hadsch-Pilgerreisen 2000 und 2001 zu einer epidemiologischen Verschiebung von Serogruppe A zu W kam. Die verfüg-

baren Daten der Sterblichkeitsraten der Hadsch-Epidemie im Jahr 2000 deuten auf eine hohe Letalität im Zusammenhang mit diesem Ausbruch hin, wobei die Raten von 21 % unter Pilgern aus dem Oman bis zu bemerkenswerten 60 % unter den in Mekka hospitalisierten Pilgern reichten.

Europa

Im Allgemeinen ist die IME-Inzidenz in Europa vergleichsweise niedrig, jedoch ergeben sich erhebliche regionale Unterschiede. Im Jahr 2017 lag die Inzidenz von IME in der Europäischen Union bei 0,6 Fällen pro 100.000 Einwohner und damit leicht unter dem Wert von 0,7 Fällen pro 100.000 Einwohner im Jahr 2010. Die Länder mit der höchsten Anzahl von Fällen pro 100.000 Einwohner waren Litauen (2,4), Irland (1,5), das Vereinigte Königreich und die Niederlande (je 1,2) [15].

Trotz der insgesamt niedrigen IME-Inzidenz entwickeln sich bestimmte Serogruppen in einigen Gebieten zu einem

Problem. Zum Beispiel verursacht ein Klon der Serogruppe W (cc11) seit 2009 einen Anstieg der IME im Vereinigten Königreich [16]. Dort war 2013 – 2014 die Serogruppe W für 15 % der IME-Fälle verantwortlich, verglichen mit 1,8 % in den Jahren 2008 – 2009. Dieser Anstieg war auf die Ausbreitung eines einzelnen Stammes zurückzuführen, der 2009 – 2010 hauptsächlich Erwachsene im Alter von 45 Jahren betraf; 2011 – 2012 waren die Fälle jedoch über alle Altersgruppen verteilt. Die Serogruppe C wurde in Italien in den Jahren 2015 und 2016 zu einem Problem, als innerhalb von 13 Monaten 43 Fälle in der Toskana gemeldet wurden [17]. 10 der 43 Fälle in der Toskana verliefen tödlich, das Alter der Infizierten reichte von 9 bis 82 Jahre.

Mittel- und Südamerika

In Mittel- und Südamerika variiert die jährliche Inzidenz von IME beträchtlich und reicht von 0,1 Fällen pro 100.000 Ein-

wohner in Bolivien, Kuba, Paraguay und Peru bis zu fast 2 Fällen pro 100.000 Einwohner in Brasilien [7]. Die Serogruppen B, C, Y und W sind alle als Verursacher von Krankheiten in Lateinamerika bekannt. Die Prävalenz der krankheitsverursachenden Serogruppen variiert stark nach Region und Jahr. Zwischen 2006 und 2011 dominierten die Serogruppen B und C in Zentralamerika, der Karibik und Mexiko; 2012 wurden die meisten IME-Fälle jedoch durch die Serogruppen B und Y verursacht. In der Andenregion stieg der Anteil der Fälle der Serogruppe B und C zwischen 2006 und 2012 an, während der relative Anteil der Serogruppe Y abnahm. In Brasilien verursachte zwischen 2006 und 2012 die Serogruppe C die meisten Fälle. Im Süden des Kontinentes verursachte die Serogruppe B im Jahr 2006 die meisten IME-Fälle. Danach nahmen die durch Serogruppe W verursachten Fälle zu, sodass diese ab dem Jahr 2012 zur vorherrschenden Serogruppe wurde.

Naher Osten

Im Nahen Osten waren die IME-Inzidenzraten am höchsten im Sudan (2006) und im Jemen (2005) mit 13,3 bzw. 4,7 Fällen pro 100.000 Einwohner [14]. Ausbrüche wurden überwiegend durch die Serogruppen A oder W verursacht. Eine Ausnahme stellt Israel dar, wo Ausbrüche durch die Serogruppen B oder C dominiert wurden. Meldedaten aus Kuwait geben eine mittlere Inzidenzrate von 0,5 pro 100.000 Einwohner an; die dominierenden Serogruppen waren W und B (jeweils 32 %) [18].

Australien und Neuseeland

In Australien war die Inzidenz von IME im Jahr 2013 mit 0,6 Fällen pro 100.000 Einwohner relativ niedrig. Ab 2014 begann die Zahl der Fälle jedoch zu steigen und bereits 2016 wurde eine Inzidenzrate von 1,1 Fällen pro 100.000 Einwohner gemeldet [19]. Im Jahr 2015 war die Serogruppe B für 64 % der IME-Fälle verantwortlich. Der Anteil der Fälle, die auf die Serogruppen W und Y zurückzuführen

sind, ist in den letzten Jahren gestiegen und erreichte 2015 21 % bzw. 13 %. Obwohl die IME in Neuseeland seit 2002 rückläufig sind, zeigen Überwachungsdaten aus dem Jahr 2013 eine Inzidenzrate von 1,5 Fällen pro 100.000 Einwohner [20]. Die durchschnittliche jährliche Inzidenzrate in Neuseeland lag zwischen 2009 und 2012 bei 2,5 Fällen pro 100.000 Einwohner.

Nordamerika

In Nordamerika erreichte die IME-Inzidenz in Kanada im Jahr 2001 mit 1,18 Fällen pro 100.000 Einwohner ihren Höhepunkt, danach flachte die Inzidenzrate jedoch ab und lag von 2002 bis 2019 zwischen 0,45 und 0,75 Fällen pro 100.000 Einwohner [21]. In den Vereinigten Staaten sank die Inzidenz von IME von 0,61 auf 0,18 Fälle pro 100.000 Einwohner über den 10-Jahres-Zeitraum von 2003 bis 2013 ab. Im Jahr 2019 lag die IME-Inzidenzrate bei 0,14 Fällen pro 100.000 Einwohner, wobei die Serogruppe B am häufigsten auftrat (0,04 Fälle pro 100.000) [22].

Auftreten der Serogruppe W: ein internationales Problem

Auch wenn die Impfung gegen die Serogruppe W für Reisende außerhalb Saudi-Arabiens und des afrikanischen Meningitis-Gürtels aktuell nicht allgemein empfohlen wird [5], wird diese Serogruppe zunehmend zu einem globalen Problem. Vor dem Jahr 2000 traten Fälle dieser Serogruppe nur sporadisch auf [2]. Seit der Hadsch im Jahr 2000 wurden jedoch steigende Inzidenzraten in einer Reihe von Ländern und Regionen beobachtet [6], darunter in England, Südamerika, Afrika, Australien, Kanada und in den Vereinigten Staaten. Daher spielt die Impfung zur Verhinderung einer Infektion mit der Serogruppe W eine zunehmend wichtige Rolle für internationale Reisende.

In England begann die Zahl der Fälle durch Serogruppe W im Jahr 2009 zu steigen und verdoppelte sich nahezu in einem einzigen Jahr: 95 Fälle im Jahr 2013 – 2014, 176 Fälle im Jahr 2014 – 2015 [16].

In jüngerer Zeit war die Serogruppe W für mehrere IME-Fälle bei Teenagern verantwortlich, die durch eine atypische gastrointestinale Präsentation mit Übelkeit, Erbrechen und Durchfall gekennzeichnet waren [23]. Von 15 Fällen, die zwischen Juli 2015 und Januar 2016 bei Teenagern im Alter von 15 – 19 Jahren diagnostiziert wurden, hatten 7 hauptsächlich gastrointestinale Symptome, und von diesen starben 5 innerhalb von 24 Stunden nach der Einlieferung ins Krankenhaus.

Dieser bemerkenswerte Anstieg von Fällen der Serogruppe W in England war auf einen einzigen klonalen Stamm (ST11) zurückzuführen, der zeitgleich auch für eine erhöhte IME-Inzidenz in Südamerika und große Meningokokken-Epidemien in Afrika verantwortlich war [6]. Bei einer Epidemie in Gambia im Jahr 2012 wurde eine Inzidenzrate von 1.470 Fällen pro 100.000 Einwohner durch Serogruppe W bei Kindern im Alter von 12 Monaten beobachtet, in dieser Altersgruppe fand sich eine Sterblichkeitsrate von 13 %. In Australien stieg der Anteil der Meningitis-Fälle durch die Serogruppe W im 2-Jahres-Intervall zwischen 2013 und 2015 von 4 % auf 30 % an. Von den 22 gemeldeten Fällen traten 9 Fälle bei Erwachsenen bis 70 Jahre auf, die Mehrheit der Isolate zeigte einen einzigen Stamm (ST11). Eine erhöhte Prävalenz von IME aufgrund der Serogruppe W wurde in Kanada zwischen 2009 und 2016 festgestellt, wobei 18,8 % aller Fälle im Jahr 2016 dieser Serogruppe zuzuordnen waren [24].

Klinisch wird die Serogruppe W nicht nur mit atypischen gastrointestinalen Erscheinungen in Verbindung gebracht, sondern es wurden auch deutliche Unterschiede in den Folgeerscheinungen beobachtet [23]. Zu diesen atypischen Komplikationen, die mit der Serogruppe W assoziiert sind, gehören septische Arthritis, Perikarditis, Bakteriämie und Sepsis, neonatale Sepsis, Pneumonie und Peritonitis. Serogruppe W wurde auch mit einer hohen Fallsterblichkeitsrate (16,3 %) und ei-

ner höheren Infektionsrate bei älteren Erwachsenen (Durchschnittsalter 53 Jahre) in Verbindung gebracht.

Meningokokken-Impfstoffe und Empfehlungen für Reisende

Derzeit sind 3 quadrivalente Meningokokken-Konjugatimpfstoffe zugelassen (Serogruppen A, C, W und Y) [5].

Die Entwicklung von Serogruppe-B-Impfstoffen konzentrierte sich auf die oberflächenexponierten Proteine. Nach erfolgreicher Umsetzung dieses Entwicklungsweges sind derzeit 2 rekombinante Protein-Impfstoffe zur Prävention von IME durch Serogruppe B verfügbar: MenB-FHbp (Trumenba®, bivalentes rLP2o86; Pfizer) [5], das sowohl auf Varianten der Subfamilie A als auch der Subfamilie B des konservierten Faktor-H-Bindungsproteins (FHbp) abzielt, und 4CMenB (Bexsero®, GlaxoSmithKline Vaccines), das 3 rekombinante bakterielle Proteine (einschließlich FHbp der Subfamilie B) und ein PorA-haltiges Vesikel der äußeren Membran enthält.

Die Impfung ist die effektivste Methode zur Prävention einer Meningokokken-Infektion [8]. In den Impfempfehlungen für Deutschland wird für Kinder und Jugendliche allgemein nur die Immunisierung mit einem der Konjugatimpfstoffe gegen Serotyp C ausgesprochen [25]. Dies ist jedoch schon lange nicht mehr zeitgemäß. In Anbetracht der aktuellen globalen Epidemiologie mit einer offensichtlichen zunehmenden Vermischung der Serogruppen, ist die Immunisierung von Kindern und Jugendlichen bis zum 25. Lebensjahr gegen Serogruppe B und zusätzlich gegen ACWY nahezu uneingeschränkt zu empfehlen [2, 5, 6]. Dies gilt umso mehr bei Reisen, da diese schon über normale soziale Kontakte nahezu zwangsläufig eine stärkere Exposition gegenüber verschiedenen Serogruppen mit sich bringen.

Darüber hinaus ist die Immunisierung gegen Meningokokken unabhängig vom Alter für besonders gefährdete Personen zu empfehlen, dies betrifft unter anderem

Wesentliches für die Praxis ...

- Außerhalb von Saudi-Arabien hängt die Entscheidung von Reisenden, sich gegen Meningokokken impfen zu lassen, vor allem von eigenen Risikofaktoren ab, wie Alter, Vorerkrankungen und Verhalten sowie der lokalen Situation.
- Jüngste Veränderungen in der globalen Epidemiologie der IME, insbesondere ein Anstieg der Serogruppe W in vielen Ländern, haben Besorgnis ausgelöst und vielerorts zu erweiterten Meningokokken-Impfempfehlungen geführt.
- Für die Zukunft ist abzusehen, dass sich alle humanpathogenen Serogruppen in alle Ländern der Welt verbreiten werden. Erfreulicherweise stehen effektive Impfstoffe zur Verfügung, mit denen eine weitgehende Protektion erreicht werden kann.
- Diese sollten zukünftig vermehrt genutzt werden, um einerseits einen individuellen Schutz zu erreichen, andererseits aber auch, um die Ausbreitung von Meningokokken-Serogruppen zu bremsen.

Immunsupprimierte, funktionelle wie anatomische Aspleniker, Menschen mit Complement-Defiziten und chronischen Grunderkrankungen. Zudem stellen Rauchen und beengte Lebensbedingungen ein Risiko dar [5].

Obwohl es international einige Unterschiede in den länderspezifischen Richtlinien gibt, insbesondere in Bezug auf das Alter der Geimpften und die Art des empfohlenen Konjugatimpfstoffes, gibt es eine generelle Übereinstimmung bezüglich der Impfung von Reisenden, die in Hochrisikogebiete einreisen.

Die Impfung wird generell empfohlen für Reisende in Gebiete, die eine erhöhte Inzidenz endemischer oder epidemischer Meningokokken-Erkrankungen aufweisen. Traditionell besonders wichtig ist die Impfung für Reisende, die in den afrikanischen Meningitis-Gürtel und nach Saudi-Arabien zur Hadsch und/oder Umrah reisen; im Fall einer Pilgerreise nach Saudi-Arabien ist die quadrivalente Impfung sogar für die Einreise vorgeschrieben [6]. Weiterhin empfiehlt sich diese Impfung auch für einfache Reisebedingungen und für Personen mit engem Kontakt zu einheimischen Bevölkerungsgruppen, gerade auch für Langzeitaufenthalte. Zusätzlich zur quadrivalenten ACWY-Impfung ist eine Impfung gegen die Serogruppe B für Personen zu empfehlen, die in Gebie-

te mit erhöhter Inzidenz für Serogruppe-B-Infektionen reisen. Die derzeit verfügbaren quadrivalenten ACWY-Konjugatimpfstoffe bieten dabei nicht nur einen individuellen Schutz, sondern sind auch epidemiologisch effektiv, da sie die Trägerschaft im Rachen und damit auch das Übertragungsrisiko verringern.

Literatur beim Verfasser.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. Tomas Jelinek
BCRT – Berliner Centrum für Reise- und Tropenmedizin
Friedrichstraße 134
10117 Berlin
Tel.: 0 30/9 60 60 94 0
Fax: 0 30/9 60 60 94-11
E-Mail: jelinek@bcrt.de



Impfprävention

Aktuelle Studiendaten und Anwendung in der Praxis

Ralph Köllges | Gemeinschaftspraxis für Kinder- und Jugendliche, Mönchengladbach

Hinter jeder Meningokokken-Erkrankung steht ein persönliches Schicksal. Meningokokken-Infektionen gehören wegen ihrer häufigen Komplikationen mit bleibenden Schäden (Amputationen) oder sogar Tod zu den gefürchtetsten Infektionen in der Pädiatrie. Zwar kann die Erkrankung in jedem Alter auftreten, aber die höchste Inzidenz liegt bei Kindern unter 5 Jahren (Abb. 1) [1].

Impfstoffe

Im Jahr 1999 wurde in Großbritannien erstmals ein konjugierter Meningokokken-Impfstoff gegen die Serogruppe C zugelassen. In Deutschland erfolgte die Zulassung 2001.

Die erste Lizenzierung eines konjugierten Meningokokken-Impfstoffes erfolgte in den USA im Jahr 2005. Im Jahr 2010 wurde dieser Impfstoff (Menveo®) und 2012 ein weiterer konjugierter ACWY-Impfstoff (Nimenrix®) in Europa zugelassen. Die Suche nach einem geeigneten Impfstoff gegen die Serogruppe B gestaltete sich schwierig. Im Januar 2013 war es dann soweit. In Europa wurde erstmals ein Impfstoff gegen Meningokokken der Serogruppe B zugelassen (Bexsero®), der dann ab Dezember 2013 in Deutschland verfügbar war [2].

Seit November 2020 ist in Europa ein weiterer konjugierter ACWY-Impfstoff (MenQuadfi®) zugelassen, der uns voraussichtlich ab Herbst 2021 in der Praxis zur Verfügung stehen wird. Er ist zugelassen für die aktive Immunisierung von Personen ab einem Alter von 12 Monaten und älter. Er stellt den ersten quadrivalenten Meningokokken-Konjugatimpf-

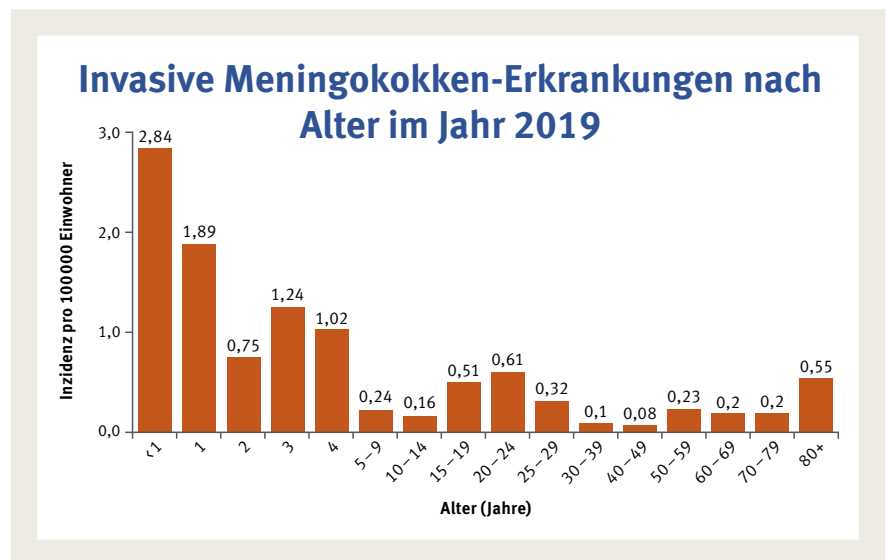


Abb. 1: Invasive Meningokokken-Erkrankungen nach Alter im Jahr 2019 [1].

stoff in Europa dar, der als fertige Injektionslösung im Vial erhältlich ist. Damit entfallen Fehlerquellen und der Zeitaufwand des Auflöserns bei dieser Impfstoff-Formulierung. Die Studienlage zu diesem Impfstoff mit Daten aus 7 zulassungsrelevanten Phase-2- und Phase-3-Studien [3–9] ist mehr als robust. Sehr erfreulich ist dabei nicht nur die Nicht-Unterlegenheit von MenQuadfi® in den zahlreichen Studien, sondern auch die deutlich erhöhte Immunantwort in der C-Komponente des ACWY-Impfstoffes in der Altersgruppe von 12–23 Monaten. Im Bakterizidietest mit humanem Komplement (hSBA) zeigte MenQuadfi®, dass für Serogruppe C bei 99,3% der Probanden am Tag 30 ein Titer $\geq 1:8$ (Seroprotektionsrate) erreicht wurde. Beim „head-to-head“-Produkt waren es 81,4%

(Konfidenzintervalle nicht überlappend). In der Gruppe naiver Probanden im Alter von 12–23 Monaten lag der geometrische mittlere Titer (hSBA log₂ GMTs) am Tag 30 bei 436 bei MenQuadfi® im Vergleich zu 26,4 beim „head-to-head“-Produkt. Diese Studiendaten weisen auf die sehnstlich erwartete deutlich intensivere Immunantwort eines konjugierten MenACWY-Impfstoffes in der C-Komponente hin.

In den bisherigen Begründungen der STIKO, das Meningokokken-C-Impfprogramm nicht gegen eine Impfung mit ACWY-Impfstoffen zu tauschen, war die Immunogenität der C-Komponente bisher immer ein Diskussionspunkt. Die Daten von MenQuadfi® könnten bei einer Neubewertung der STIKO-Empfehlungen zu einer Änderung der bisherigen Vorge-

Impfstoff-Handelsname	Menjugate®	NeisVac-C®	Menveo®	Nimenrix®	MenQuadfi®	Bexsero®	Trumenba®
Hersteller	GSK	Pfizer	GSK	Pfizer	Sanofi	GSK	Pfizer
Indikation	Aktive Immunisierung gegen eine invasive Meningokokken-Erkrankung, verursacht durch <i>Neisseria meningitidis</i> der Serogruppe(n):						
Serogruppen	C	C	A, C, W, Y	A, C, W, Y	A, C, W, Y	B	B
Zugelassen ab vollendetem Alter	2. Lebensmonat	2. Lebensmonat	2 Jahren	6 Wochen	12 Monaten	2. Lebensmonat	10 Jahren
konjugiert / adsorbiert	konjugiert an Corynebacterium diphtheriae CRM197-Protein; adsorbiert an Aluminiumhydroxid	gebunden an Tetanustoxoid; adsorbiert an hydratisiertes Aluminiumhydroxid	konjugiert an Corynebacterium diphtheriae CRM197-Protein	konjugiert an Tetanustoxoid-Trägerprotein	konjugiert an Tetanustoxoid-Trägerprotein	adsorbiert an Aluminiumhydroxid	adsorbiert an Aluminiumphosphat
Impfschema	Altersgruppen: ■ Säuglinge ■ Kinder ■ Jugendliche ■ Erwachsene Auffrischimpfung (Impfschema siehe Fachinformation)	Altersgruppen: ■ Säuglinge ■ Kinder ■ Jugendliche ■ Erwachsene Auffrischimpfung (Impfschema siehe Fachinformation)	Altersgruppen: ■ Kinder (ab 2 Jahren) ■ Jugendliche ■ Erwachsene Auffrischimpfung (Impfschema siehe Fachinformation)	Altersgruppen: ■ Säuglinge ■ Kinder, ■ Jugendliche, ■ Erwachsene: Auffrischimpfung (Impfschema siehe Fachinformation)	Personen ab 12 Monaten Auffrischimpfung (Impfschema siehe Fachinformation)	Altersgruppen: ■ Säuglinge ■ Kinder ■ Jugendliche ■ Erwachsene Auffrischimpfung (Impfschema siehe Fachinformation)	Personen ab 10 Jahren Auffrischimpfung (Impfschema siehe Fachinformation)
Anwendung	i. m.	i. m.	i. m.	i. m.	i. m.	i. m.	i. m.
Formulierung	Fertige Injektionslösung	Fertige Injektionslösung	Pulver/Lösungsmittel	Pulver/Lösungsmittel	Fertige Injektionslösung	Fertige Injektionslösung	Fertige Injektionslösung

Quellen: jeweilige Fachinformationen, Stand 2021

Tab. 1: In Deutschland zugelassene Meningokokken-Impfstoffe.

hensweise führen. Weitere Studiendaten werden in Kürze erwartet.

Bei der Bewertung der Sicherheit einer Einzeldosis MenQuadfi® liegen Studiendaten von 6.308 Personen im Alter von 12 Monaten und älter vor. Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen bei Kleinkindern im Alter von 12 – 23 Monaten waren im lokalen Bereich Rötung, Schwellung, Empfindlichkeit der Impfstelle, im systemischen Bereich Reizbarkeit, abnormales Weinen, Appetitverlust, Schläfrigkeit, Fieber und Erbrechen [3]. Diese unerwünschten Reaktionen waren meist von milder oder mäßiger Intensität und unterschieden sich im Wesentlichen nicht von denen der Vergleichsprodukte. Somit kommt es bei einer sehr guten Immunologie in der C-Komponente nicht zu einer erhöhten Reaktogenität.

Es sind also in der Praxis aktuell 7 Impfstoffe zur Prävention der Meningokokken-Erkrankung zugelassen. Die unterschiedlichen Alterszulassungen, Zusammensetzungen und Impfschemata machen es manchmal nicht leicht, die Übersicht zu behalten (Tab. 1). Durch die Impfprogramme anderer Länder, die eine Immunisierung gegen B, C oder ACWY bereits teilweise im Säuglingsalter beginnen, sind auch Hinweise zur Auffrischimpfung in den Fachinformationen hinterlegt, die im deutschen Impfschema so nicht vorkommen.

STIKO-Empfehlung Deutschland – Impfschemata anderer Länder

In Deutschland wird seit 2006 von der STIKO als **Standardimpfung** lediglich eine

Impfung gegen Meningokokken C für alle Kinder ab dem vollendeten 1. Lebensjahr empfohlen, mit Nachholung der Impfung bis zum vollendeten 18. Lebensjahr [10]. Die zusätzlichen **Indikationsimpfungen** wurden im Jahr 2012 angepasst und erweitert [11]. Eine Änderung der Standardempfehlung erfolgte aber nicht. Auch das Vorhandensein eines MenB-Impfstoffes, der im Säuglingsalter zugelassen und seit 2013 in Deutschland verfügbar ist, beeinflusste das Impfschema der STIKO nicht.

Neben der Standardimpfung gegen MenC empfiehlt die STIKO als Indikationsimpfung bei gesundheitlich gefährdeten Personen mit angeborener oder erworbener Immundefizienz bzw. -suppression die Impfung mit Meningokokken-ACWY- und Meningokokken-B-Impfstoffen nach

Fachinformation. Daneben gibt es die Empfehlungen für Reisende und Laborpersonal. Eine Ausdehnung der Standardimpfempfehlung auf alle impfpräventablen Serogruppen ist weiterhin nicht erfolgt.

„Vor dem Hintergrund einer derzeit niedrigen und rückläufigen MenB-Inzidenz in Deutschland wird die STIKO die Entscheidung, ob eine MenB-Impfung als Standardimpfung empfohlen werden sollte, erst fällen, wenn weitere Daten zur Sicherheit, Effektivität und Schutzdauer der MenB-Impfstoffe sowie deren Einfluss auf das Trägertum vorliegen“, heißt es im Epidemiologischen Bulletin 3/2018 [12].

Mittlerweile liegen dazu Daten aus dem MenB-Impfprogramm in UK vor [13, 14]. Die Inzidenz der Meningokokken-Erkrankungen in Deutschland ist seit 2001 kontinuierlich rückläufig und hat sich seit dem Jahr 2012 stabilisiert. Ein weiterer Rückgang bleibt aus, wenn man den Zeitraum des coronabedingten „*Social Distancing*“ und der „Maskenpflicht“ mal ausblendet [15].

Somit besteht weiterhin ein STIKO-Impfschema, dass sicherlich im Jahr 2006 eine richtige Entscheidung war. Im Jahr 2021 wirkt es aber durch die veränderten epidemiologischen Daten und die neu zugelassenen Impfstoffe zunehmend inkonsequent. Das Bessere ist der Feind des Guten. Durch die Impfprogramme in anderen europäischen Ländern und die dadurch zur Verfügung stehenden Daten wird der Wunsch nach einer Überarbeitung der bisherigen Empfehlung stärker. So träumt man in UK von einer Meningokokken-freien Insel und impft zunächst MenB als „2+1“-Schema beginnend im Säuglingsalter, MenC dann im Alter ab einem Jahr und führt zur Vermeidung des Erkrankungsgipfels in der Adoleszenz dann eine ACWY-Impfung ab einem Alter von 9 Jahren durch. Ähnlich verfährt auch die Sächsische Impfkommission. Sie empfiehlt im Säuglingsalter bereits eine Immunisierung gegen Meningokokken ACWY und B und eine Auffrischimpfung ACWY ab einem Alter von 11 Jahren [16].

Alles, was recht ist

Als Kinder- und Jugendmediziner beraten wir unsere Eltern bezüglich des besten Impfschutzes für ihre Kinder. Dabei sind wir juristisch zunächst einmal an den Behandlungsstandard gebunden, der im BGB in § 630a, Abs. 2, wie folgt beschrieben ist: „Die Behandlung hat nach den zum Zeitpunkt der Behandlung bestehenden, allgemein anerkannten fachlichen Standards zu erfolgen, soweit nicht etwas anderes vereinbart ist.“ [17].

Dabei sind die STIKO-Empfehlungen Goldstandard. Das bedeutet, dass sie auf der Basis höchster Evidenz erfolgen und somit den Minimalstandard darstellen. Weitere Impfungen, die nach der Beurteilung des Arztes und/oder nach einem Urteil der Fachgesellschaften sinnvoll sind, sind dem Patienten anzubieten. Die STIKO führt dazu in ihrer „Öffnungsklausel“ aus: „Neben den von der STIKO empfohlenen Impfungen sind auf der Basis der existierenden Impfstoff-Zulassungen weitere ‚Impfindikationen‘ möglich, auf die nachfolgend nicht eingegangen

wird, die aber für einzelne Personen, ihrer individuellen (gesundheitlichen) Situation entsprechend, sinnvoll sein können. Es liegt in der ärztlichen Verantwortung, PatientInnen auf diese weiteren Schutzmöglichkeiten hinzuweisen. Insofern ist eine fehlende STIKO-Empfehlung kein Hindernis für eine begründete Impfung.“

Dabei ist der Patient über die eventuell zu tragenden Kosten sowie die eventuell fehlende Abdeckung nach § 60 IfSG zu informieren. Die Regelung der Aufklärungspflichten regelt der § 603e BGB.

Eine immer wieder aufgeführte Sorge ist die, dass fehlende STIKO-Empfehlungen zu einer verschärften Haftungslage beim Impfenden führen. Die Haftungsfrage liegt aber alleine in der Aufklärung, der begründeten Indikation und der zulassungskonformen Anwendung begründet. Insofern ändert die STIKO-Empfehlung nicht die persönliche Haftung.

Also, was tun: Der STIKO-Empfehlung zur Meningokokken-Impfung uneingeschränkt folgen, oder das Impfprogramm durch oft zeitintensive Gespräche ausdehnen? In diesem Dilemma stehen wir nun seit Erweiterung der Impfmöglichkeiten durch Zulassung von MenB- und MenACWY-Impfstoffen und erst recht nach den ersten Daten des MenB-Impfprogrammes in UK und den Zulassungsstudien zu MenQuadfi®.

Wer B sagt, muss auch ACWY sagen, wer ACWY sagt, muss auch B sagen?!

Wie machen wir es in der Praxis? Die U3 stellt in der Regel den ersten ausführlichen Kontakt dar. Bei der Terminvereinbarung werden die Eltern darauf hingewiesen, die Impfausweise der ganzen Familie zur Überprüfung vorzulegen („Wir überprüfen gerne alles, außer Hund und Katze.“). Bei der U3 übergeben wir dann die Praxismappe mit Informationen zu unserer Praxis und den Impfaufklärungen (Deutsches Grünes Kreuz/Forum Impfen) mit dem Satz: „Das Beste, was sie für den Schutz der Gesundheit Ihres Kindes tun können,

Wesentliches für die Praxis ...

- Derzeit sind in Deutschland 7 Meningokokken-Impfstoffe zugelassen (Serogruppen A, B, C, W, Y)
- Seit 2006 empfiehlt die STIKO als Standard lediglich eine Impfung gegen Meningokokken C für alle Kinder ab dem vollendeten 1. Lebensjahr, mit Nachholung der Impfung bis zum vollendeten 18. Lebensjahr.
- Die zusätzlichen Indikationsimpfungen wurden im Jahr 2012 angepasst und erweitert (siehe Tabelle S. 19).
- Seit der Erweiterung der Impfmöglichkeiten durch Zulassung neuer Impfstoffe stehen Kinderärzte oft vor einem Dilemma.
- Entsprechende Impfaufklärung in der Praxis ist hilfreich und notwendig.

ist: Impfen.“ Danach werden die Standardimpfungen erklärt und dass die STIKO bei der Festlegung von Empfehlungen nicht nur dem individuellen Schutz verpflichtet ist, sondern auch epidemiologische Effekte berücksichtigen muss.

Hier liegt der Unterschied zwischen STIKO und Eltern. Eltern haben primär nur die Verantwortung für den Schutz ihres Kindes. Dies ist die Brücke zur persönlichen Empfehlung, das Impfprogramm gegen Meningokokken zu erweitern. Nach Vorstellung der Erkrankung, der Krankheitslast und der Serogruppen-Verteilung wird der Impfplan gegen MenB und ACWY auf der Aufklärung skizziert: „Ich möchte Ihnen nun meine *persönliche* und *in einigen anderen Ländern schon erfolgreich praktizierte* Impfstrategie [18, 19] gegen Meningokokken vorstellen“. Die standardisierte Aufklärung über Meningokokken-Impfungen wird in jedem Falle in der Patientenakte dokumentiert. Die persönliche Furcht, ein Kind an Meningokokken zu verlieren, ist groß. Die persönliche Furcht, dann auch noch die Vorwürfe der Eltern über eine unzureichende Information ertragen zu müssen, ist noch größer.

Seit der Zulassung von Bexsero® scheint sich in den pädiatrischen Praxen die Akzeptanz der MenB-Impfung kontinuierlich zu steigern. Im Jahr 2013 antworteten noch 79 % der befragten Praxen, dass sie einen zugelassenen MenB-Impfstoff sofort einsetzen würden [20]. In der BVKJ-Befragung zum tatsächlichen Einsatz in der Praxis waren es im Jahr 2017 schon 92 % [21] und im Jahr 2019 dann 98 % [22]. Dies zeigt, dass die momentane Impfstrategie der STIKO in der Praxis bereits seit mehreren Jahren überholt ist. Auch bei den Eltern steigt die Awareness für diese seltene, aber schwerwiegende Erkrankung. Steigt die Awareness der Eltern auch für die Möglichkeit, ihre Kinder dagegen impfen zu lassen? In der BVKJ-Befragung bestätigten etwa 95 % der Kinder- und Jugendärzte, dass es vorgekommen sei, dass Eltern aktiv nach dem Impfschutz gegen Meningokokken B ge-

fragt hätten. Also scheinen die Eltern inzwischen besser über die Erkrankung informiert zu sein. Häufig höre ich den Satz: „Ja, aber das Kind wird doch gegen Meningokokken geimpft.“ Hier kann es aus meiner Sicht nicht sein, die Eltern in dem Glauben zu lassen, durch die reine MenC-Impfung einen umfassenden Schutz gegen Meningokokken erreicht zu haben. Im Jahr 2018 waren die „Nicht-B-Fälle“ zu je einem Drittel auf die Serogruppen C, W, Y verteilt. Im Jahr 2019 überwog sogar in dieser Gruppe die Serogruppe Y.

Die Eltern müssen darüber informiert werden, dass die Impfempfehlung aus dem Jahr 2006 damals die richtige Entscheidung war. Durch neue epidemiologische Daten, in anderen Ländern etablierte Impfprogramme [23, 24 – 29] und neue Impfstoffe stellt sie aber aktuell nicht mehr das Optimum, sondern nur noch einen Schutz vor ca. 10 % der Erkrankungen dar. Gerade Eltern, die sich für die MenB-Impfung entscheiden, darf im Alter des Kindes von 12 Monaten nicht alleine die MenC-Impfung angeboten werden. Hier formuliere ich es meist so, dass ich den Eltern sage: „Sie haben sich entschlossen für den Schutz vor Meningokokken-Erkrankungen, ihr Kind zusätzlich mit MenB-Impfstoff impfen zu lassen. Jetzt machen wir auch die Tür so gut es geht komplett zu und impfen nicht nur MenC, sondern breit MenACWY.“

Träumen auch wir von einem Meningokokken-freien Deutschland.

Literatur

1. Robert Koch-Institut (RKI): <https://survstat.rki.de/Content/Query/Create.aspx> (Zuletzt aufgerufen am 06.01.2021)
2. Paul-Ehrlich-Institut (PEI): Meningokokken-Impfstoffe. <https://www.pei.de/DE/arzneimittel/impfstoffe/meningokokken/meningokokken-node.html;jsessionid=94E1C491F95548528B114105E5179A53.intranet231>
3. van der Vliet D, Vesikari T, Sandner B, Martínón-Torres F, Muzsay G et al. (2021) Immunogenicity and safety of a quadrivalent meningococcal tetanus toxoid-conjugate vaccine (MenACYW-TT) vs. a licensed quadrivalent meningococcal tetanus toxoid-conjugate vaccine in meningococcal vaccine-naïve and meningococcal C conjugate vaccine-primed toddlers: a phase III randomized study. *Epidemiol Infect* 149:e50
4. Baccarini CI, Simon MW, Brandon D, Christensen S, Jordanov E et al. (2020) Safety and Immunogenicity of a Quadrivalent Meningococcal Conjugate Vaccine in Healthy Meningococcal-Naïve Children 2 – 9 Years of Age: A Phase III, Randomized Study. *Pediatr Infect Dis J* 39 (10): 955 – 960
5. Chang LJ, Hedrick J, Christensen S, Pan J, Jordanov E et al. (2020) A Phase II, randomized, immunogenicity and safety study of a quadrivalent meningococcal conjugate vaccine,

MenACYW-TT, in healthy adolescents in the United States. *Vaccine* 38 (19): 3560 – 3569

6. Dhingra MS, Peterson J, Hedrick J, Pan J, Neveu D et al. (2020) Immunogenicity, safety and inter-lot consistency of a meningococcal conjugate vaccine (MenACYW-TT) in adolescents and adults: A Phase III randomized study. *Vaccine* 38 (33): 5194 – 5201
7. Esteves-Jaramillo A, Koehler T, Jeanfreau R, Neveu D, Jordanov E et al. (2020) Immunogenicity and safety of a quadrivalent meningococcal tetanus toxoid-conjugate vaccine (MenACYW-TT) in ≥56-year-olds: A Phase III randomized study. *Vaccine* 38 (28): 4405 – 4411
8. Áñez G, Hedrick J, Simon MW, Christensen S, Jeanfreau R et al. (2020) Immunogenicity and safety of a booster dose of a quadrivalent meningococcal tetanus toxoid-conjugate vaccine (MenACYW-TT) in adolescents and adults: A Phase III randomized study. *Hum Vaccin Immunother* 16(6): 1292 – 1298
9. Kirstein J, Pina M, Pan J, Jordanov E, Dhingra MS (2020) Immunogenicity and safety of a quadrivalent meningococcal tetanus toxoid-conjugate vaccine (MenACYW-TT) in adults 56 years of age and older: a Phase II randomized study. *Hum Vaccin Immunother* 16 (6): 1299 – 1305
10. RKI (2006) *Epidemiologisches Bulletin* Nr. 31
11. RKI (2012) *Epidemiologisches Bulletin* Nr. 32
12. RKI (2018) *Epidemiologisches Bulletin* Nr. 3
13. Ladhani SN, Andrews N, Parikh SR, Campbell H, White J et al. (2020) Vaccination of Infants with Meningococcal Group B Vaccine (4CMenB) in England. *N Engl J Med* 382: 309 – 317
14. Bryan P, Seabroke S, Wong J, Donegan K, Webb E et al. (2018) Safety of multicomponent meningococcal group B vaccine (4CMenB) in routine infant immunisation in the UK: a prospective surveillance study. *Lancet Child Adolesc Health* 2: 395 – 403

Weitere Literatur beim Verfasser.

Korrespondenzadresse

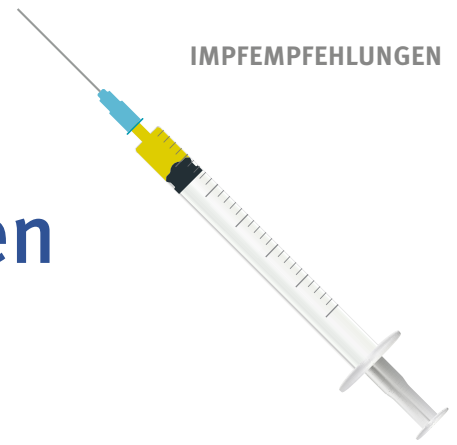
Ralph Köllges
Gemeinschaftspraxis für Kinder- und Jugendliche
Moses-Stern-Straße 28
41236 Mönchengladbach
E-Mail: info@kinderarzt-rheydt.de



Eine Übersicht der aktuellen STIKO-Standard- und Indikationsimpfungen gegen Meningokokken finden Sie auf Seite 19.

QR-Code: *Epidemiolog. Bulletin* 34/20 zum Download von der RKI-Homepage.






STIKO-Impfempfehlungen

gegen Meningokokken 2020/21

Für alle Kinder und Jugendlichen ab dem vollendeten 1. Lebensjahr empfiehlt die STIKO seit 2006 als Standardimpfung eine Immunisierung gegen Meningokokken C – mit der Möglichkeit zur Nachholung bis zum vollendeten 18. Lebensjahr. Darüber hinaus gibt es folgende Empfehlungen zu Indikations- und Auffrischimpfungen:

Empfehlungen zu Standardimpfungen des Erwachsenenalters sowie zu Indikations- und Auffrischimpfungen für alle Altersgruppen: Impfung gegen Meningokokken-Infektionen (Auszug aus Epidemiolog. Bulletin 34/2020; Tab. 2)		
Kategorie	Indikation	Anmerkungen (Packungsbeilage/ Fachinformationen beachten)
Indikationsimpfungen für Risikogruppen bei individuell (nicht beruflich) erhöhtem Expositions-, Erkrankungs- oder Komplikationsrisiko sowie zum Schutz Dritter	Gesundheitlich gefährdete Personen mit angeborener oder erworbener Immundefizienz bzw. -suppression, insbesondere: <ul style="list-style-type: none"> ■ Komplement-/Properdindefizienz, ■ Therapie mit C5-Komplement-Inhibitoren (z. B. Eculizumab oder Ravulizumab), ■ Hypogammaglobulinämie, ■ anatomischer oder funktioneller Asplenie (z. B. Sichelzellanämie). 	Impfung mit Meningokokken-ACWY-Konjugat-Impfstoff und einem MenB-Impfstoff. Nähere Erläuterungen zur Anwendung (s. Epidemiolog. Bulletin 34/2020 S. 20 f).
Indikationsimpfungen für Risikogruppen bei individuell (nicht beruflich) erhöhtem Expositions-, Erkrankungs- oder Komplikationsrisiko sowie zum Schutz Dritter	Bei gehäuftem Auftreten oder Ausbrüchen auf Empfehlung der Gesundheitsbehörden.	Entsprechend den Empfehlungen der Gesundheitsbehörden.
Impfungen aufgrund eines erhöhten beruflichen Risikos, z. B. nach Gefährdungsbeurteilung gemäß Arbeitsschutzgesetz (ArbSchG)/ Biostoffverordnung (BioStoffV)/ Verordnung zur arbeitsmedizinischen Vorsorge (ArbMedVV) und/oder zum Schutz Dritter im Rahmen der beruflichen Tätigkeit	Gefährdetes Laborpersonal (bei Arbeiten mit dem Risiko eines N. meningitidis-haltigen Aerosols).	Impfung mit Meningokokken-ACWY-Konjugat-Impfstoff und einem MenB-Impfstoff (s. Epidemiolog. Bulletin 34/2020 S. 20).
Impfungen aufgrund von Reisen	Reisende in Länder mit epidemischem Vorkommen, besonders bei engem Kontakt zur einheimischen Bevölkerung (z. B. EntwicklungshelferInnen, KatastrophenhelferInnen, medizinisches Personal, bei Langzeitaufenthalt); dies gilt auch für Aufenthalte in Regionen mit Krankheitsausbrüchen und Impfempfehlung für die einheimische Bevölkerung (WHO- und Länderhinweise beachten).	Impfung mit Meningokokken-ACWY-Konjugat-Impfstoff (s. Epidemiolog. Bulletin 34/2020 S. 20).
Impfungen aufgrund von Reisen	Vor Pilgerreise nach Mekka (Hadj, Umrah).	Impfung mit Meningokokken-ACWY-Konjugat-Impfstoff (s. Epidemiolog. Bulletin 34/2020 S. 20; Einreisebestimmungen beachten).
Impfungen aufgrund von Reisen	SchülerInnen/Studierende vor Langzeitaufenthalt in Ländern mit empfohlener allgemeiner Impfung für Jugendliche oder selektiver Impfung für SchülerInnen/Studierende.	Entsprechend den Empfehlungen der Ziel-länder.

ERHÄLTlich AB
HERBST 2021


MenQuadfi™
Meningococcal (Group A, C, W, Y)
Conjugate Vaccine

MenQuadfi

DER NEUE MENINGOKOKKEN ACWY
IMPFSTOFF VON SANOFI PASTEUR

Ab diesem Herbst ist MenQuadfi von Sanofi Pasteur auch in Deutschland erhältlich. Darin bündeln sich über 45 Jahre weltweite Erfahrung im Bereich Meningokokken.



MenQuadfi. Wirkstoff: Konjugatimpfstoff geg. Meningokokken der Gruppen A,C,W und Y. Zusammens.: Eine Dosis (0,5 ml) enthält Polysaccharide von Neisseria meningitidis der Gruppen A, C, Y, W jeweils 10 µg, konjugiert an Tetanustoxoid-Trägerprotein 55 µg. Sonst. Bestand.: Natriumchlorid, Natriumacetat, Wasser f. Injektionszw. **Anw.-geb.:** Aktive Immunisierung, von Pers. ab 12 Mon. geg. invasive Meningokokken-Erkr., hervorgerufen durch Neisseria meningitidis der Serogruppen A, C, W u. Y. **Gegenanz.:** Überempf. geg. die Wirkstoffe o. einen d. sonst. Bestand. o. nach vorheriger Anw. d. Impfstoffs o. eines Impfstoffs m. den gleichen Inhaltsstoffen. **Nebenw.:** nach Verabreichung bei Pat. ab 2 J.: Blut/Lymphsystem: Selten: Lymphadenopathie. Nervensyst.: Sehr häufig: Kopfschmerz. Gelegentlich: Schwindelgefühl. GIT: Gelegentl. Erbrechen, Übelkeit. Selten: Durchfall, Magenschmerz. Haut/Unterhautzellg.: Selten: Urtikaria, Pruritus, Hautausschlag. Skelett/Bindegew./Knochen: Sehr häufig: Myalgie.

Selten: Schmerzen in einer Extremität. Allg.: Sehr häufig: Unwohlsein, Schmerzen an der Injektionsst. Häufig: Fieber, a. d. Injektionsst.: Schwellung, Erythem. Gelegentl.: Müdigkeit, a. d. Injektionsst.: Pruritus, Wärme, Blutergüsse, Hautausschlag. Selten: Schüttelfrost, Schmerzen in der Achselhöhle, a. d. Injektionsst.: Induration. nach Verabreichung bei Pat. von 12-23 Mon.: Stoffw., Ernährung: Sehr häufig: Appetitlosigkeit. Psyche: Sehr häufig: Reizbarkeit. Häufig: Schlaflosigkeit. Nervensyst.: Sehr häufig: Benommenheit. GIT: Häufig: Erbrechen, Durchfall. Haut/Unterhautzellg.: Gelegentl.: Urtikaria. Allg.: Sehr häufig: anormales Weinen, a. d. Injektionsst.: Druckschmerz/Schmerz, Erythem, Schwellung. Häufig: Fieber. Gelegentl.: a. d. Injektionsst.: Juckreiz, Verhärtung, Blutergüsse, Hautausschlag. **Verschreibungspflichtig.** Zulassungsinhaber: **Sanofi Pasteur**, 14 Espace Henry Vallée, 69007 Lyon, Frankreich Örtlicher Vertreter d. Zulassungsinhabers: **Sanofi-Aventis Deutschland GmbH**, 65926 Frankfurt am Main. **Stand:** November 2020

† Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. **MAT-DE-2101149 V1.0 03/2021**

WEITER DENKEN.
WEITER FORSCHEN.
WEITER HELFEN.



Mehr erfahren auf www.impfen.sanofi.de

SANOFI PASTEUR 