

Übertragbare Krankheiten

Invasive Meningokokkenerkrankungen, 2004–2005

Mit 81 bzw. 74 gemeldeten Fällen (1,1 bzw. 1,0 pro 100 000 Einwohner) einer invasiven Meningokokkenerkrankung (IME) wurde 2004 und 2005 der im Jahr zuvor erreichte niedrigste Stand seit 1987 noch unterschritten. Kinder unter 5 und Jugendliche zwischen 15 und 19 Jahren waren am stärksten betroffen. In beiden Jahren starben jeweils 5 Menschen an ihrer Infektion. Serogruppe B machte 2004 und 2005 etwas über 60% aller Fälle aus (0,6 bzw. 0,7 pro 100 000), Serogruppe C 32% (0,3 pro 100 000) im Jahr 2004 und 22% (0,2 pro 100 000) im Jahr 2005. Der Anteil eingeschränkt penicillinempfindlicher Isolate stieg im Beobachtungszeitraum von 15 auf 39%.

MELDUNGEN

Verteilung nach Absender, Zeit, Ort, Alter und Geschlecht

2004 wurden 81 IME-Fälle (1,1 pro 100 000 Einwohner), 2005 74 IME-Fälle (1,0 pro 100 000) gemeldet. Damit wurde die 2003 mit 1,2 pro 100 000 niedrigste Inzidenz seit 1987 in beiden darauffolgenden Jahren noch unterschritten.

Das Bundesamt für Gesundheit (BAG) erhielt 2004 eine Labormeldung in 68 (84,0%) und eine Ergänzungsmeldung in 74 (91,4%) von 81 IME-Fällen, 2005 eine Labormeldung in 71 (95,9%) und eine Ergänzungsmeldung in 67 (90,5%) von 74 Fällen. Berücksichtigt man die entsprechende Verteilung des Jahres 2003 (Labormeldung: 83,9%, Ergänzungsmeldung: 97,7%), lässt sich eine tendenzielle Zunahme der Labormeldungen und Abnahme der Ergänzungsmeldungen beobachten.

Die zeitliche Verteilung der IME-Meldungen zeigte 2004 keine ausgeprägte Saisonalität, 2005 häuften sich die Meldungen in den kälteren Monaten zu Beginn und Ende des Jahres (Abbildung 1). Auch geografisch kam es zu einer gewissen Konzentration: erreichten das BAG 2004 aus 20 Kantonen jeweils zwischen 1 und 15 IME-Meldungen, so waren es im darauffolgenden Jahr jeweils zwischen 1 und 21 Meldungen aus 16 Kantonen.

Ähnlich der Vorjahresverteilung waren auch 2004 und 2005 Kinder

unter 5 und Jugendliche zwischen 15 und 19 Jahren am stärksten von IME betroffen (Tabelle 1). Vom eingangs erwähnten geringfügigen Rückgang der Inzidenz profitierten vor allem Säuglinge beiderlei Geschlechts und junge Frauen zwischen 15 und 19 Jahren. In der Summe erkrankten Männer 2005 doppelt so häufig wie Frauen (Daten nicht dargestellt).

Klinischer Verlauf

Seit 2003 hat der Anteil der Meldungen mit Angaben zum klinischen Bild von 100% über 90,1% im Jahr 2004 auf 73,0% im Jahr 2005 abgenommen (Tabelle 2). Bei 50 (68,5%) von 73 solcher gemeldeten Fälle war 2004 eine Meningitis angegeben, davon bei 30 (60,0%) zusätzlich Sepsis oder Gerinnungsstörungen. 2005 hatten 34 (63,0%) von 54 gemeldeten IME-Fällen eine Meningitis, davon 17 (50,0%) zusätzlich die erwähnten Komplikationen. In

DATENQUELLEN

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

– Gesetzlich vorgeschriebene Labor- und ärztliche Ergänzungsmeldungen:

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

– Untersuchungen am Nationalen Zentrum für Meningokokken in Genf:

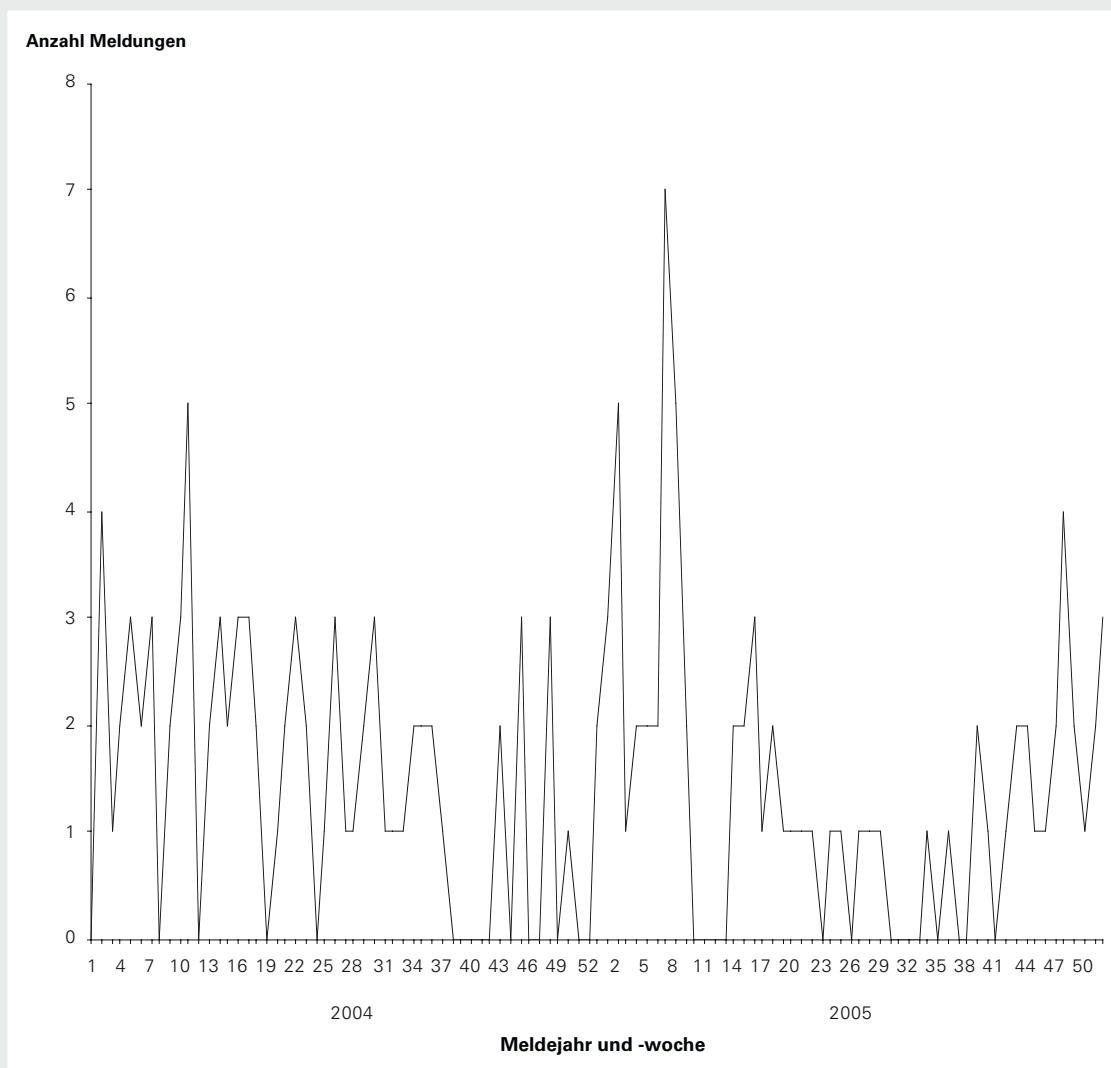
Sie dienen der mikrobiologischen, immunologischen und genetischen Charakterisierung von Meningokokkenstämmen, die aus normalerweise sterilem Patientenmaterial isoliert wurden. Minimale Hemmkonzentrationen von neun Antibiotika werden durch E-Test bestimmt; Serogruppe, Serotyp und Sero-subtyp durch Dot-ELISA;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

Tabelle 1:

Inzidenz gemeldeter invasiver Meningokokkenerkrankungen nach Alter, 2003–2005

Alter (Jahre)	2003		2004		2005	
	n	n/100 000	n	n/100 000	n	n/100 000
0	10	14,0	13	17,8	5	6,9
1–4	10	3,4	7	2,4	15	5,1
5–9	10	2,5	7	1,7	1	0,3
10–14	6	1,4	7	1,6	7	1,6
15–19	16	3,7	21	4,8	12	2,7
20–24	7	1,6	5	1,1	9	2,0
>24	28	0,5	20	0,4	25	0,5
Summe	87	1,2	80	1,1	74	1,0

Abbildung 1
Anzahl gemeldeter invasiver Meningokokkenerkrankungen nach Meldejahr und -woche, 2004–2005



vier (2004) bzw. drei (2005) Fällen war ein Waterhouse-Friderichsen-Syndrom angegeben.

Wie bereits 2003 starben auch in den beiden Folgejahren jeweils 5 Menschen an ihrer IME, was aufgrund der abnehmenden Fallzahlen im Nenner zu einem geringfügigen Anstieg der Letalität von 5,7% über 6,2% (2004) auf 6,8% (2005) führte (Tabelle 3). In jeweils einem Fall handelte es sich bei den letalen Erregern um Meningokokken der Serogruppe C.

Zu 41 (50,6%) von 81 gemeldeten

IME-Patienten lagen 2004 nähere Angaben zur Hospitalisierungsdauer vor: sie verbrachten im Median 7 Tage (0 bis 19 Tage), in der Summe 283 Tage im Spital. 2005 enthielten 26 (35,1%) von 74 IME-Meldungen entsprechende Informationen: die Patienten waren im Median 7,5 Tage (0 bis 27 Tage), in der Summe 201 Tage hospitalisiert.

Exposition, Postexpositionsprophylaxe und Impfstatus

Seit 2003 hat der Anteil der Meldungen mit Angaben zum möglichen

Expositionsort von 82,8% über 72,8% im Jahr 2004 auf 60,8% im Jahr 2005 abgenommen. Eine mögliche Auslandsexposition war 2004 bei 3 (5,2%) von 58 in diesem Punkt vollständigen Meldungen angegeben und bei zweien davon spezifiziert (Bosnien, Marokko). 2005 waren 2 (4,4%) von 45 entsprechend dokumentierten Fällen möglicherweise (Italien, Ibiza), 2 weitere sicher im Ausland exponiert (Frankreich, Tunesien). Als mögliche Expositionsumgebungen im Inland wurden 2004 in zwei Fällen Schulen

Tabelle 2:

Klinische Manifestationen gemeldeter invasiver Meningokokkenkrankungen, 2003–2005

Klinik	2003		2004		2005	
	n	%	n	%	n	%
Meningitis	24	27,6	20	27,4	17	31,5
Meningitis + Sepsis	3	3,4	6	8,2	4	7,4
Meningitis + Gerinnungsstörungen	13	14,9	15	20,5	7	13,0
Meningitis + Sepsis + Gerinnungsstörungen	17	19,5	9	12,3	5	9,3
Sepsis	13	14,9	4	5,5	9	16,7
Sepsis + Gerinnungsstörungen	12	13,8	12	16,4	6	12,5
Gerinnungsstörungen	1	1,1	1	1,4	0	0,0
Waterhouse-Friderichsen-Syndrom	0	0,0	4	5,5	3	5,6
Andere	4	4,6	2	2,7	3	5,6
Summe	87	100,0	73	100,0	54	100,0

und 2005 einmal «Militär» genannt. Angaben zur Exposition («ja», «nein», «unbekannt») weiterer Personen im Umfeld der IME-Fälle fanden sich in 62 (76,5%) von 81 Meldungen im Jahr 2004 und 41 (55,4%) von 74 Meldungen im Jahr 2005. 2003 hatte dieser Anteil noch 90,8% betragen. 2004 waren in 47 (75,8%) der 62 entsprechend dokumentierten Fälle Personen sekundär exponiert. Aus 34 Meldungen mit konkreten Zahlenangaben ergab sich ein Median von 7 (1 bis 400) Exponierten pro Fall. 2005 berichteten 39 (95,1%) der 41 in diesem Punkt vollständigen Meldungen über sekundär exponierte Personen. Aus 28 Zahlenangaben ergab sich ein Median von 5 (2 bis 600) Exponierten pro Fall. Familiäre und ausserfamiliäre Exposition machten in beiden Jahren jeweils etwa die Hälfte aus. Chemoprophylaxe wurde dem exponierten Personenkreis 2004 in 42 (89,4%) von 47 entsprechenden Fällen angeboten. 2005 geschah dies in 35 (85,4%) von 41 Fällen,

nebst zweier Impfungen im Umfeld eines Patienten mit einer IME der Gruppe C.

2004 wurde ein Waterhouse-Friderichsen-Syndrom mit gramnegativen Kokken im Blutausstrich (wahrscheinlicher IME-Fall) bei einem elf Monate alten Kind gemeldet, das einen Monat vor Erkrankung eine Dosis eines Konjugatimpfstoffes gegen Meningokokken der Gruppe C erhalten hatte. Der ursächliche Erreger liess sich allerdings nicht anzüchten, sodass keine Serogruppe bestimmt und ein primäres Impfvorgang weder bestätigt noch ausgeschlossen werden konnte. 2005 waren zwei Patienten mit einer IME der nicht durch Impfung verhütbaren Gruppe B in der Vergangenheit gegen Meningokokken geimpft worden: im einen Fall ein 19-Jähriger sechs Jahre zuvor mit einem ungenannten Impfstoff, im anderen Fall eine 13-Jährige 8 Jahre zuvor mit einem Polysaccharidimpfstoff gegen Meningokokken der Gruppen A und C.

Tabelle 3:

Todesfälle und Letalität unter gemeldeten invasiven Meningokokkenkrankungen nach Alter, 2003–2005

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

Laborbestätigung

2004 und 2005 wurde *N. meningitidis* in 54,4% bzw. 54,9% der IME-Fälle mit Labormeldung im Blut des Patienten nachgewiesen, in 35,3% bzw. 26,8% im Liquor und in 10,3% bzw. 18,3% im Blut und Liquor. Diese Anteile entsprechen in etwa den Vorjahreswerten.

Die Diagnose wurde 2004 zu 89,7% kulturell (in zwei Fällen zusätzlich durch Antigennachweis), zu 7,4% durch PCR und in einem als «wahrscheinlich» eingestuften Fall ausschliesslich mikroskopisch bestätigt. 2005 machte die kulturelle Anzucht 85,9% (bei zusätzlichem Antigennachweis in einem Fall bzw. PCR-Nachweis in drei Fällen), der alleinige PCR-Nachweis 4,2% der Labormeldungen aus. 2003 lagen die Anteile kultureller und PCR-basierter Erregernachweise bei 97,3 bzw. 2,7%.

ISOLATE

2004 erhielt das Nationale Zentrum für Meningokokken (NZM) Isolate für 63 (77,8%) von 81, 2005 für 59 (79,7%) von 74 gemeldeten IME-Fällen.

Serogruppen, -typen und -subtypen sowie Sequenztypen

Seit 2003 stieg der Anteil der Serogruppe B unter den am NZM untersuchten Meningokokkenisolaten von 52,1% über 60,3% im Jahr 2004 ($p = 0,3$) auf 61,0% im Jahr 2005 (Tabelle 4). Die Inzidenz der durch Gruppe B verursachten IME verharrte bei 0,6 bis 0,7 pro 100 000 (Abbildung 2). Gleichzeitig sank der Anteil der Serogruppe C von 32,4% über 31,7% auf 22,0% (versus 2003 $p = 0,2$) und die entsprechende IME-Inzidenz von 0,4 (95%-VI 0,3–0,6) über 0,3 (0,2–0,5) auf 0,2 (0,2–0,4) pro 100 000. Das besonders deutliche Überwiegen männlicher Erkrankter 2005 war beiden Serogruppen zuzuschreiben. B:4:P1.4 war mit Anteilen von 15,8% 2004 und 13,9% 2005 der häufigste Subtyp der Gruppe B, C:2a:P1.5 mit Anteilen von 25,0% bzw. 61,5% der häufigste Subtyp der Gruppe C. 2003 hatten noch B:-:P1.-, C:2a:P1.2,5 und C:2b:P1.2,5 dominiert. Unverändert blieb 2004 und 2005 Sequenztyp 11 der häufigste, meist in

Tabelle 4:
Serogruppenverteilung unter Erregerisolaten der gemeldeten invasiven Meningokokkenerkrankungen, 2003–2005

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

Verbindung mit wechselnden Subtypen des Serotyps C:2a.

2004 hatten zwei IME-Fälle, die innerhalb einer Woche im selben Kanton aufgetreten waren, Meningokokken des Subtyps C:2b:P1.2,5 und des Sequenztyps 8. 2005 hatten zwei Fälle aus derselben Stadt im Abstand von einem Tag eine IME

des Subtyps C:2a:P1.5 und des Sequenztyps 11. Ob die beiden Patienten jeweils Kontakt zueinander oder einem gemeinsamen Bekannten hatten, wurde nicht erfragt. Dagegen konnte durch die phäno- und genotypische Charakterisierung der Meningokokkenisolate 2005 die Ansteckung eines Kleinkindes bei sei-

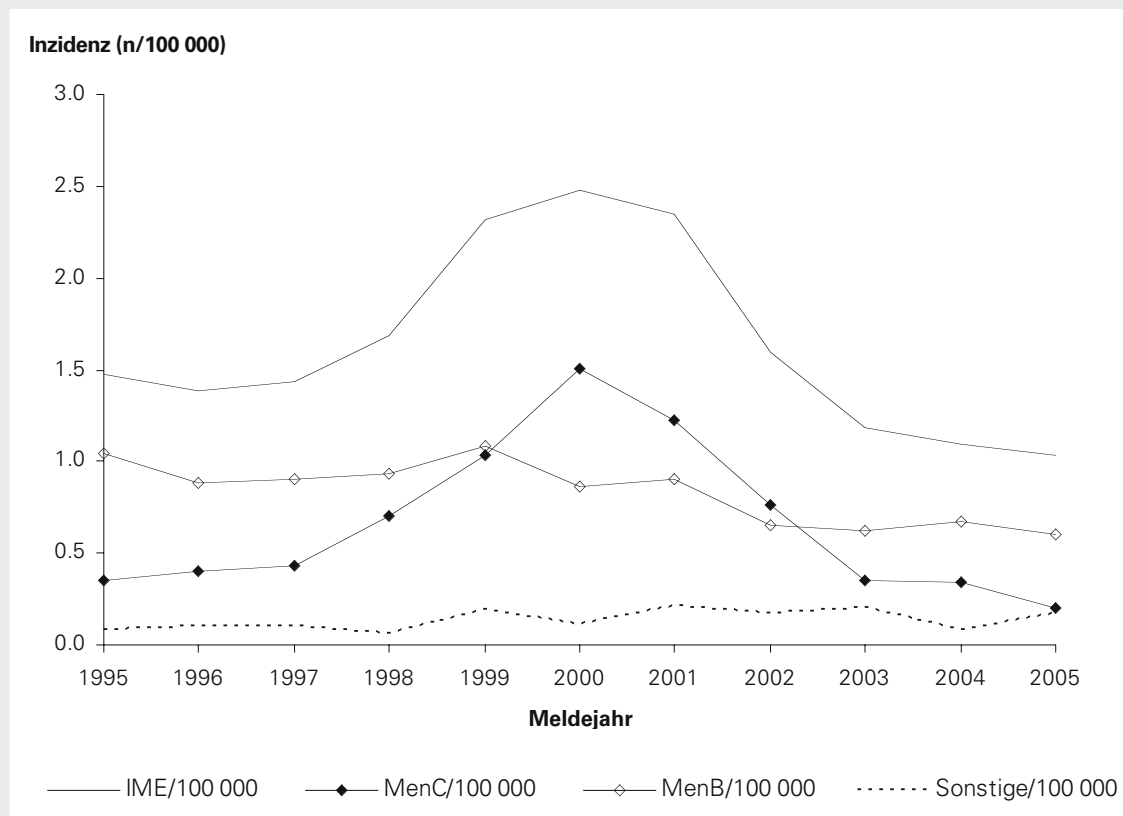
ner tags zuvor erkrankten Grossmutter (oder beider Patienten bei einem unbekanntem Dritten) bestätigt werden.

Resistenzen

2004 wurden 62 Isolate auf Resistenzen untersucht. Wie schon 2003 waren alle empfindlich auf Cephalosporine, Chloramphenicol, Ciprofloxacin, Minozyklin und Rifampicin. 57 Isolate (91,9%) waren vollständig oder intermediär resistent gegen Erythromycin, 9 (14,5%) zusätzlich eingeschränkt penizillin- und 2 weitere (3,2%) eingeschränkt azithromycinempfindlich.

2005 nahm der Anteil vollständig oder intermediär erythromycinresistenter Isolate auf 71,2% ab (42 von 59, $p = 0,003$), der Anteil eingeschränkt penizillinempfindlicher Isolate auf 39,0% zu (23 von 59,

Abbildung 2
Inzidenz gemeldeter invasiver Meningokokkenerkrankungen nach Meldejahr und Serogruppe, 1995–2005 (der nachgewiesene Anteil der Serogruppen wurde auch in den Fällen ohne Serogruppenbestimmung angenommen)



p = 0,002), ohne dass dies durch eine begleitende Ab- oder Zunahme bestimmter Phänotypen erklärt werden könnte. Als eingeschränkt erythromycin- und penizillinempfindlich erwiesen sich 30,5% der Isolate (18 von 59). Weitere Resistenzen wurden 2005 nicht beobachtet.

KOMMENTAR

In der Schweiz waren IME 2004 und 2005 selten. Die in den vorangehenden Jahren zu beobachtende Abnahme der Inzidenz setzte sich fort und erklärte sich weiterhin primär durch den Rückgang der Serogruppe C, deren um die Jahrtausendwende bei über 60% gipfeln-der Anteil bis 2005 auf 21% absank. Neben Menschen mit Immundefekten und beruflich erregereponiertem Laborpersonal wurden in der Schweiz seit 2002 nur junge Männer vor Eintritt in die Rekrutenschule systematisch gegen Meningokokken C geimpft. Gegen die bei weitem dominierenden Meningokokken der Gruppe B existiert nach wie vor kein Impfstoff. Die Tatsache, dass der deutlichste Rückgang der IME-Inzidenz 2004 und 2005 bei Säuglingen und jungen Frauen zwischen 15 und 19 Jahren, nicht aber bei jungen Männern zu verzeichnen war, spricht vor diesem Hintergrund eher gegen die Annahme, der rückläufige Trend sei impfbedingt. Leider bleibt unklar, ob sich die altersspezifische Abnahme der Gesamtinzidenz in gleicher Weise in den einzelnen Serogruppen, insbesondere Serogruppe C spiegelt, da eine weitere Stratifizierung auf Grund der kleinen Fallzahlen nicht möglich war.

Die annähernde Verdreifachung des Anteils eingeschränkt penizillinempfindlicher Isolate zwischen 2004 und 2005 ist ebenso unerklärlich wie besorgniserregend und verdient auch in den Behandlungszentren erhöhte Aufmerksamkeit. Eines der Projekte des NZM sieht aus diesem Grund vor, den Polymorphismus des penA-Gens von Meningokokkenstämmen mit erhöhter minimaler Hemmkonzentration zu charakterisieren.

Seit November 2005 empfehlen BAG und Eidgenössische Kommis-

sion für Impffragen die ergänzende Impfung gegen Meningokokken C gesunden Kindern unter 5 Jahren und Jugendlichen im Alter von 15 bis 19 Jahren, deren Eltern (oder die selbst) diesen individuellen Schutz vor einer derzeit seltenen aber lebensbedrohlichen Erkrankung als wichtig erachten. Die Kosten der Impfung werden seit August 2006 im Rahmen der Grundversicherung von den Krankenkassen vergütet. Es bleibt abzuwarten, inwiefern diese Impfung in Anspruch genommen wird und die Epidemiologie der IME in der Schweiz beeinflusst.

Sowohl der Anteil der Ergänzungsmeldungen an der Summe gemeldeter IME-Fälle als auch die Vollständigkeit der Ergänzungsmeldungen nehmen seit 2003 stetig ab. Insbesondere Angaben, die nur noch in etwa der Hälfte der Meldungen vorliegen, können kaum sinnvoll ausgewertet werden. Abschliessend soll darum daran erinnert werden, dass auch die Ergänzungsmeldung einer IME durch den behandelnden Spitalarzt gesetzlich vorgeschrieben ist. Die Angaben dienen der bevölkerungsweiten Beobachtung einer Erkrankung, die durch ihre Fulminanz und Lebensgefährlichkeit Angst und Schrecken verbreitet und auch in den Massenmedien gerne aufgegriffen wird. Jeder meldende Arzt trägt zu vernünftigen Häufigkeitsschätzungen bei, die wiederum helfen, in Zeiten niedriger Endemizität die Hysterie zu begrenzen, in Zeiten höherer Endemizität oder gar einer beginnenden Epidemie früh Bescheid zu wissen und zu intervenieren und zu allen Zeiten eine situationsgerechte Impfstrategie zur Hand zu haben. ■

Wir danken klinischen Ärzten und Laborärzten für das Melden invasiver Meningokokkenerkrankungen in den zurückliegenden zwei Jahren.

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