

Prävention invasiver Meningokokkeninfektionen

I. Ehrhard

**Landesuntersuchungsanstalt für das
Gesundheits- und Veterinärwesen Sachsen**

Chemoprophylaxe

- Zur Verminderung des Risikos von Sekundärerkrankungen bei Kontaktpersonen
- Risiko einer Meningokokken-Erkrankung für Haushaltskontakte um das 500 - 1200 fache erhöht
- Keimträgerraten von bis zu 45% bei Haushaltsmitgliedern eines Meningokokken-Patienten

Relatives Risiko von Sekundärerkrankungen in verschiedenen Einrichtungen

im ersten Monat

Haushalt

300 - 2600

Schule

1 - 200

Kindergarten

20 - 80

Cluster von Meningokokkenerkrankungen in Deutschland, 1993-2001

Year	Number of clusters	Number of cases in the clusters (incl. index case)	Total number of cases reported	% of cases occurring as clusters
1993	1	4	796	0,5
1994	1	2	756	0,3
1995	2	6	659	0,9
1996	9	21	687	3,1
1997	11	24	809	3,0
1998	4	14	729	1,9
1999	4	11	718	1,5
2000	7	31	756	4,1
2001	16	40	782	5,1
1993-2001	55	153	6692	2,3

Chemoprophylaxe

- individuelle Indikation:

Verhinderung von Erkrankungen bei bereits infizierten Personen

- epidemiologische Indikation:

Sanierung der Keimträger unter den Kontaktpersonen, um die Übertragung auf empfängliche Personen zu reduzieren

Chemoprophylaxe

- für Kontaktpersonen des Erkrankten
- für den Patienten bei Penicillintherapie

Chemoprophylaxe

Definition der Kontaktpersonen:

- Alle Personen, die im gleichen Haushalt leben
- Personen, die mit den oropharyngealen Sekreten des Patienten in Berührung gekommen sind, z.B.
 - Intimpartner
 - enge Freunde
 - Spielkameraden

Chemoprophylaxe

Definition der Kontaktpersonen:

- Personen, die mit den oropharyngealen Sekreten des Patienten in Berührung gekommen sind, z.B.
 - medizinisches Personal z.B.
 - bei Mund-zu-Mund-Beatmung
 - bei Intubation und Absaugen des Patienten
 - bei intensiver Inspektion des Oropharynx
jeweils ohne Mundschutz

Chemoprophylaxe

Definition der Kontaktpersonen:

- Kontaktpersonen in Gemeinschaftseinrichtungen mit haushaltsähnlichem Charakter (Internate, Wohnheime, Kasernenstuben etc.)
- Kontaktpersonen in Kindereinrichtungen mit Kindern unter 6 Jahren - bei guter Gruppentrennung nur die betroffene Gruppe

Zeitintervall bis zum Auftreten von Sekundärfällen

	<u>Zeitintervall (Tage)</u>	<u>Sekundärerkr. (%)</u>
De Wals et al,	< 1	30
1981:	2-3	48
	6-7	70
	bis 14	83
	bis 21	69
	bis 60	100

Keimträgerraten von mit Penicillin behandelten Patienten bei der Entlassung, die keine Chemoprophylaxe erhalten haben

- Alvez et al., 1991: 6,3 %
- Abramson u. Spika, 1985: 7,1 %
- Barroso, 1999: 3,9 %
- Weis u. Lind, 1994: 0,0 %

Länder, in denen eine Chemoprophylaxe für den Patienten empfohlen wird

- Deutschland
- England & Wales
- Frankreich
- Niederlande
- Kanada
- Schottland
- Spanien
- U.S.A

Chemoprophylaxe - wirksame Mittel

Rifampicin

Ciprofloxacin

Ceftriaxon

Chemoprophylaxe - wirksame Mittel

Eradikationsraten

Rifampicin: 75 – 98 %

Ciprofloxacin: 88,6 – 97 %

Ceftriaxon: 95,1 – 97,6 %

Chemoprophylaxe - wirksame Mittel

Rifampicin

Handelsnamen: Eremfat, Rifa

Dosierung:

< 1 Monat:	10 mg/kg KG/d in 2 ED
1 Monat bis 12 Jahre:	20 mg/kg KG/d in 2 ED
> 12 Jahre:	1200 mg/d in 2 ED

Dauer: 2 Tage

Chemoprophylaxe - wirksame Mittel

Rifampicin

Nebenwirkungen:

- Entfärbung weicher Kontaktlinsen
- Interferenz mit oralen Kontrazeptiva
- Rotfärbung von Urin, Speichel, Tränen und anderen Körperflüssigkeiten

Chemoprophylaxe - wirksame Mittel

Rifampicin

Kontraindikationen:

- Schwangerschaft
- Alkoholismus
- schwere Lebererkrankungen

Chemoprophylaxe - wirksame Mittel

Ciprofloxacin

Handelsname: Ciprobay

Dosierung:

Erwachsene: 1 x 500 mg p.o.

Nebenwirkungen:

- gastrointestinale Reaktionen
- zentralnervöse Störungen (Krampfanfälle, Vigilanzstörungen)
- Kreislaufstörungen (Tachykardie, Blutdruckanstieg)
- allergische Reaktionen

Chemoprophylaxe - wirksame Mittel

Ciprofloxacin

Kontraindikationen:

- Kinder und Jugendliche in der Wachstumsperiode
- Schwangerschaft
- Stillzeit
- Epilepsie

Chemoprophylaxe - wirksame Mittel

Ceftriaxon

Handelsname: Rocephin

Mittel der Wahl während der Schwangerschaft

Dosierung:

Erwachsene: 1 x 250 mg i.m.

Kinder: 1 x 125 mg i.m.

Chemoprophylaxe - wirksame Mittel

Ceftriaxon

Nebenwirkungen:

- allergische Reaktionen
- allergische Neutropenie (reversibel nach Absetzen)
- Blutungsneigung bei eingeschränkter Nierenfunktion
- positiver Coombstest

Kontraindikationen:

- Cephalosporin-Allergie
- ikterische Neu- und Frühgeborene

Chemoprophylaxe

Aufklärung der Kontaktpersonen über Frühsymptome
der Meningokokken-Erkrankung, bei denen sofort ein
Arzt aufzusuchen ist

Chemoprophylaxe

- bestätigter Fall --> Prophylaxe durchführen
- wahrscheinlicher Fall --> Prophylaxe durchführen
- möglicher Fall --> keine Maßnahmen

Schutzmaßnahmen bei Meningokokken-Erkrankungen

- Räumliche Einzelunterbringung erforderlich
- Schutz vor Kontamination durch
 - Schutzkittel
 - Handschuhe
 - Mund- und Nasenschutz
- Routinemäßige Desinfektion patientennaher Flächen

Schutzmaßnahmen bei Meningokokken-Erkrankungen

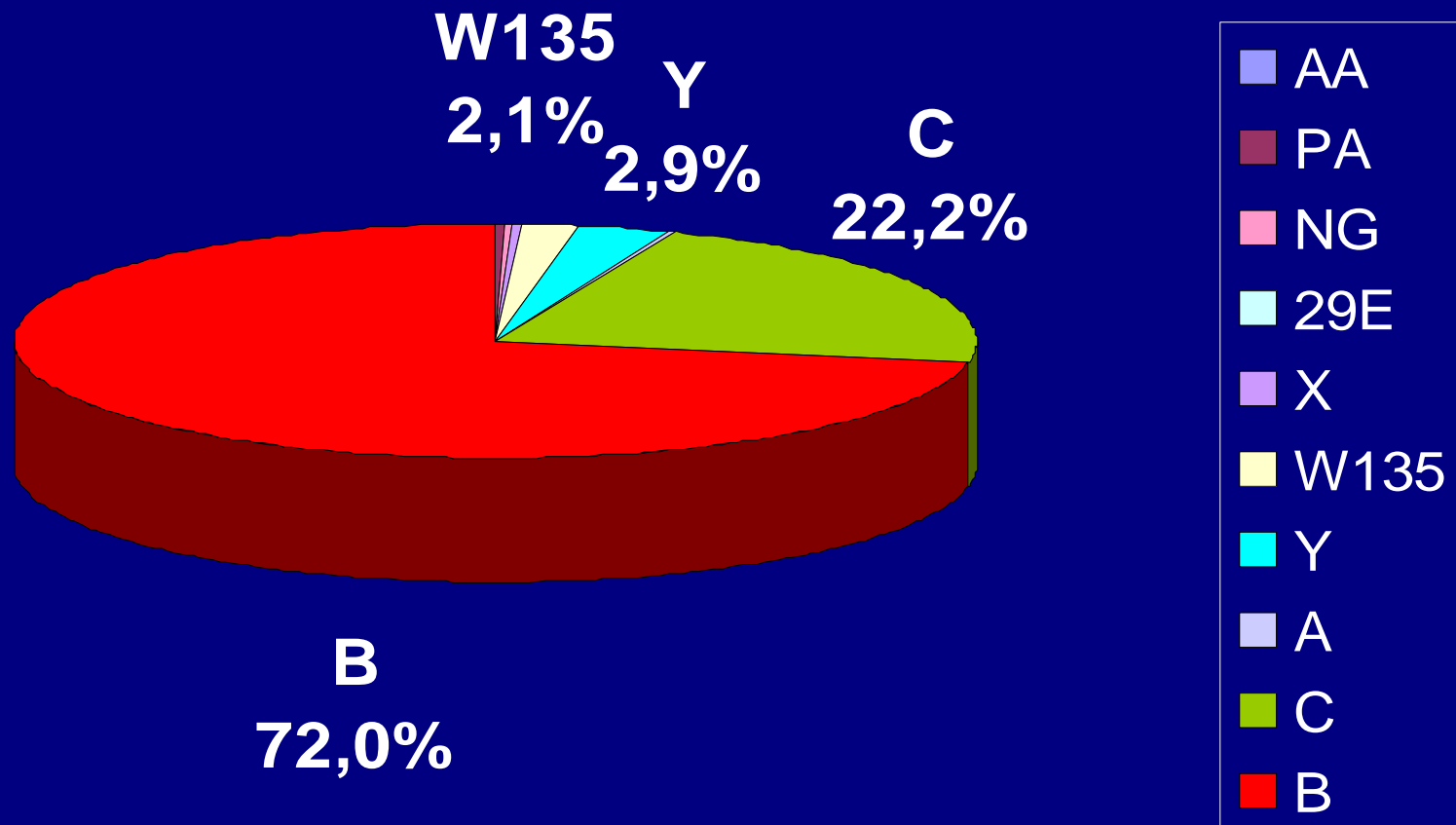
- Für Geschirr, Wäsche, Textilien, Matratzen, Kissen, Decken etc. Routine-Reinigungsverfahren (Standard-Hygiene) ausreichend
- Für die Schlußdesinfektion sind die Maßnahmen zur laufenden Desinfektion ausreichend
- Entsorgung erregerhaltigen Materials: AS 18 01 04, gemäß LAGA-Richtlinie vom 13.11.2002

In Deutschland zugelassene Meningokokken-Impfstoffe

Polysaccharid-Vakzine

- bestehen aus Kapsel-Polysacchariden
- bivalent: A+C (Meningokokken-Impfstoff A+C Mérieux[®])
- tetravalent: A+C+Y+W135 (Mencevax* ACWY)
- enthalten jeweils 50 µg der entsprechenden Polysaccharide
- subkutane Applikation

Serogruppen invasiver *N. meningitidis*-Isolate in Deutschland, 1993-2003



Probleme bei der Entwicklung eines Impfstoffes gegen Meningokokken Gruppe B

Polysaccharid-Impfstoffe

Impfstoffe auf der Basis der Kapselpolysaccharide gegen die Serogruppen A, C, Y und W135 vorhanden

Kohlenhydratstruktur der Serogruppe B-Kapsel auch in menschlichen Geweben vorhanden, z.B. embryonalen neuronalen Zellen (N-CAM)

- > fehlende Immunität des B-Polysaccharids aufgrund von Immuntoleranz
- > Induktion von Autoantikörpern nicht auszuschließen

In Deutschland zugelassene Meningokokken-Impfstoffe

Polysaccharid-Protein-Konjugat-Vakzine

- Kapselpolysaccharid ist an ein Trägerprotein gekoppelt
- Meningokokken-Konjugatimpfstoff Serogruppe C
 - Meningitec[®]: Trägerprotein CRM₁₉₇
 - NeisVac-C[™]: Trägerprotein Tetanustoxoid
 - Menjugate[®]: Trägerprotein CRM₁₉₇

Eigenschaften von Polysaccharid (PS)- und Polysaccharid (PS)-Protein-Konjugat-Impfstoffen

	PS-Vakzine	PS-Protein-Konjugat-Vakzine
Immunantwort	T-Zell-unabhängig reine B-Zellantwort vorwiegend IgM niedrigere Ak-Titer	T-Zell-abhängig T-Zellantwort IgG höhere Ak-Titer
Immunolog. Gedächtnis	wird nicht induziert	wird induziert
Schutzwirkung bei Kindern <2 J.	nicht vorhanden	vorhanden
Schutzdauer	kurzzeitig, ca. 3 Jahre	?
Keimträgereitum	wird nicht unterbunden	wird unterbunden

In Deutschland zugelassene Meningokokken-Impfstoffe

Polysaccharid (PS)-Protein-Konjugat-Vakzine

Impfschema:

- zugelassen ab 2 Monaten
- 2-12 Lebensmonate:
 - > 2-3 Impfdosen im Abstand von mindestens 4 Wo
- ab 12 Lebensmonaten:
 - > 1 Impfdosis

Art der Anwendung: intramuskulär

STIKO-Empfehlungen zur Meningokokken-Impfung (2003)

Indikationsimpfung

- Gesundheitlich gefährdete Personen mit angeborenen oder erworbenen **Immundefekten** mit T- und/oder B-zellulärer Restfunktion
 - insbes. Patienten mit - Komplement- und Properdindefekt
 - Hypogammaglobulinämie
 - Asplenie

STIKO-Empfehlungen zur Meningokokken-Impfung (2003)

Impfung aufgrund eines erhöhten beruflichen Risikos

- Gefährdetes **Laborpersonal**
(bei Arbeiten mit dem Risiko eines *N. meningitidis*-
Aerosols)

STIKO-Empfehlungen zur Meningokokken-Impfung (2003)

Reiseimpfung

- Bei Reisen in **epidemische/hyperendemische Länder**,
bes. bei engem Kontakt zur einheimischen Bevölkerung,
Entwicklungshelfer,
bei Aufenthalten in Regionen mit Krankheitsausbrüchen
und Impfempfehlung für die einheimische Bevölkerung

STIKO-Empfehlungen zur Meningokokken-Impfung (2003)

Reiseimpfung

- Vor **Pilgerreise** (Hadj)
- **Schüler/Studenten** vor **Langzeitaufenthalten** in Ländern mit empfohlener allgemeiner Impfung für Jugendliche oder selektiver Impfung für Schüler/Studenten

STIKO-Empfehlungen zur Meningokokken-Impfung (2003)

Indikationsimpfung / postexpositionelle Prophylaxe

- Bei gehäuftem Auftreten oder Ausbrüchen
von Meningokokken-Erkrankungen
auf Empfehlung der Gesundheitsbehörde

STIKO-Empfehlungen zur Meningokokken-Impfung (2003)

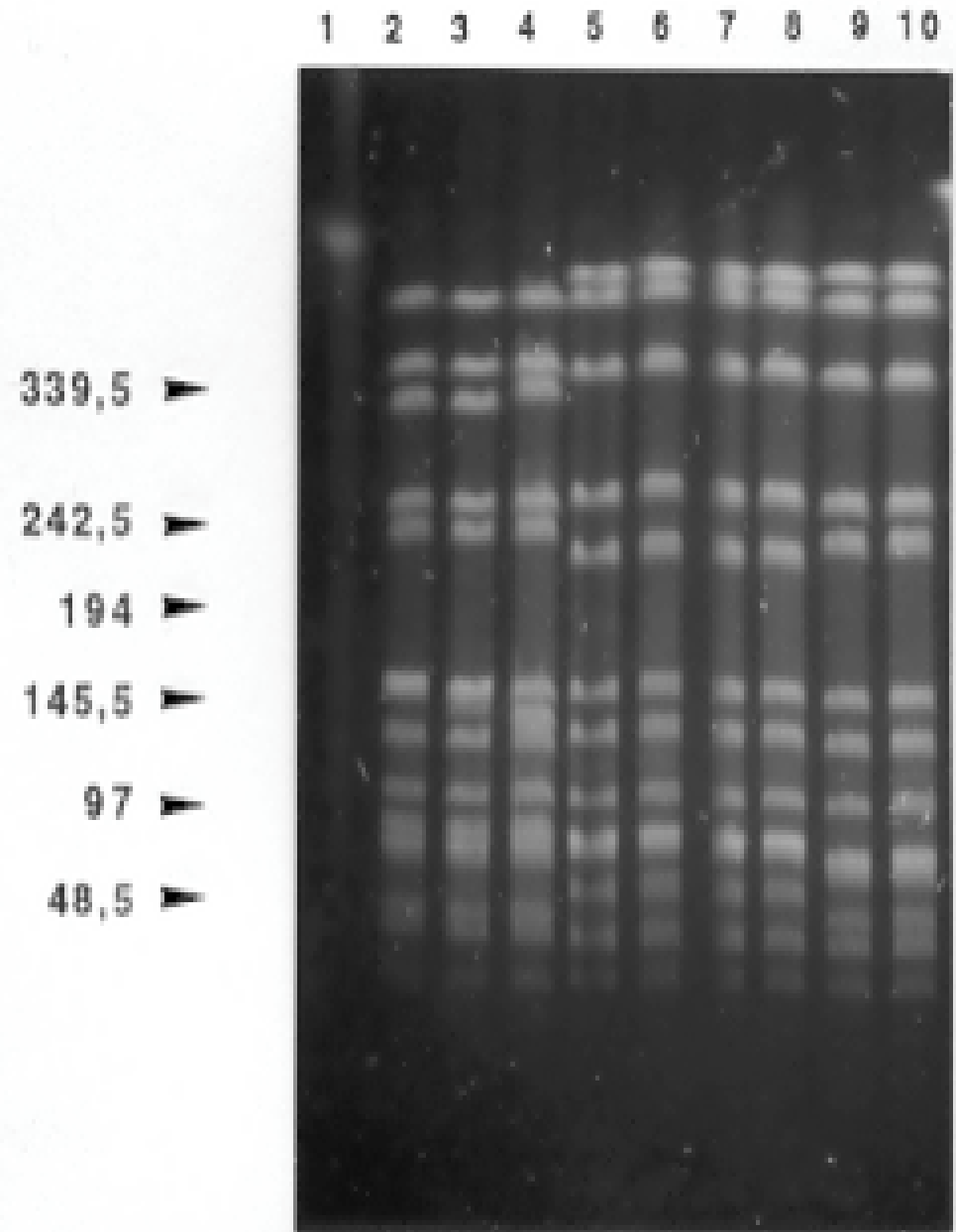
- Ausbruch:

2 oder mehr Erkrankungen der gleichen Serogruppe
binnen 4 Wochen in einer Kindereinrichtung,
Schulklasse, Spielgruppe, Gemeinschaftseinrichtung

Makrorestriktionsprofile (PFGE) von *N. meningitidis* Serogruppe C-Isolaten

Spuren 2-4: Schulcluster
Sigmaringen
(ET-37-Komplex)

Spuren 5-10: Karnevalscluster
Bayern
(ET-15-Klon)



Schulcluster in Sigmaringen

- keine direkten Verbindungen zwischen den 5 Fällen
 - einige Räume des Schulkomplexes wurden von allen Schülern benutzt
- Impfung von 1080 Schülern des Schulkomplexes mit Meningokokken- A/C-Vakzine im April 1997

STIKO-Empfehlungen zur Meningokokken-Impfung (2003)

- regional gehäuftes Auftreten:
 - 3 oder mehr Erkrankungen der gleichen Serogruppe binnen 3 Monaten
 - in einem begrenzten Alterssegment der Bevölkerung (z.B. Jugendliche eines Ortes) oder
 - in einer Region mit einer resultierenden Inzidenz von $\geq 10/100\ 000$ der jeweiligen Bevölkerung

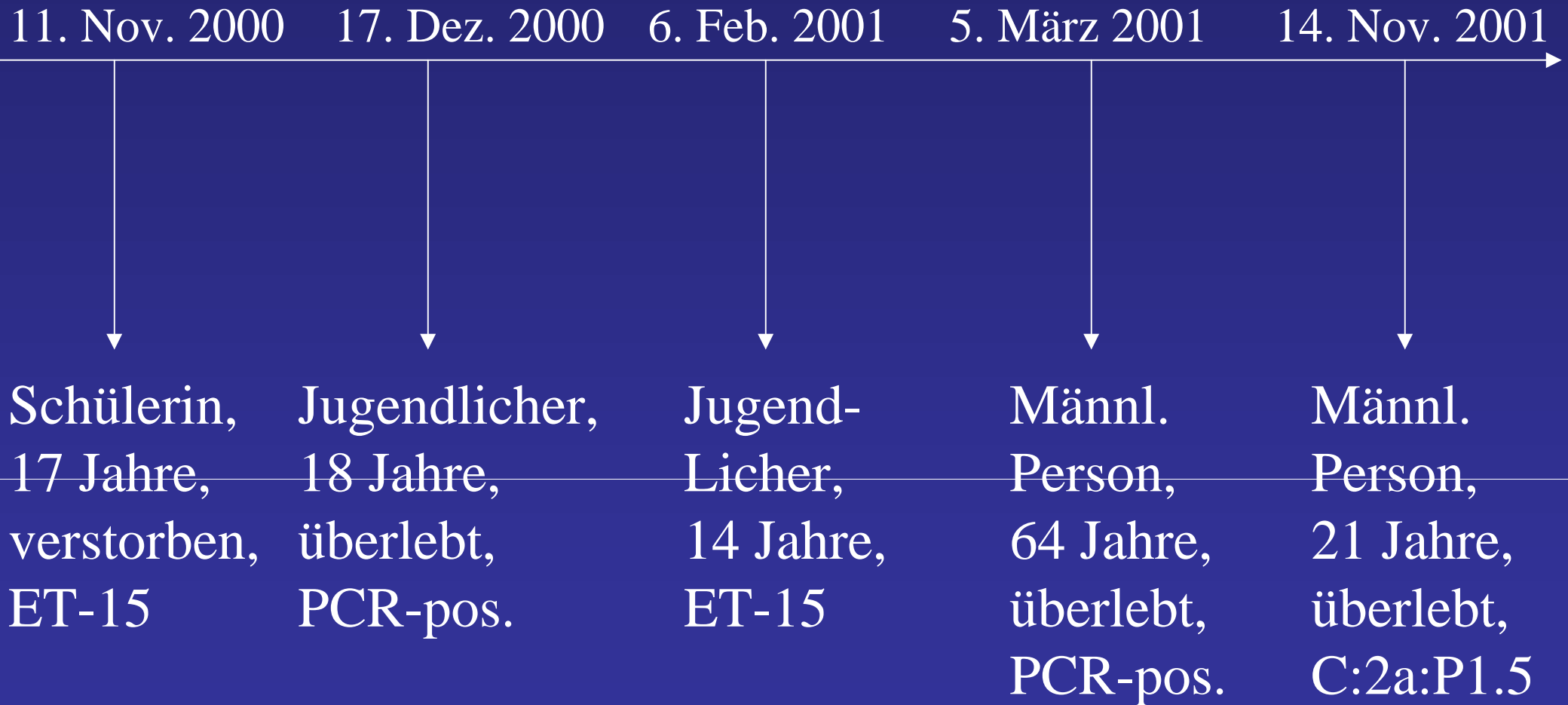
Cluster in Karlsruhe

ET-15 und nur PCR-positive Fälle in Karlsruhe



Cluster in Karlsruhe

ET-15 und nur PCR-positive Fälle in Karlsruhe

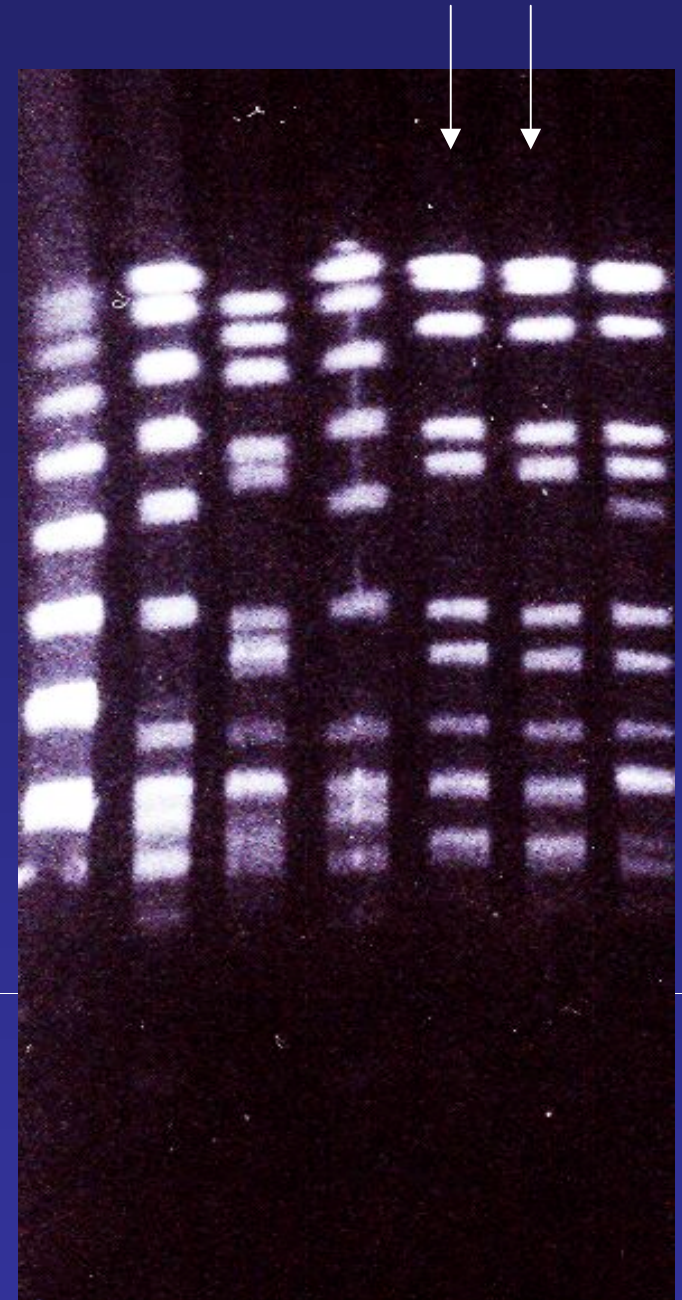


Cluster in Karlsruhe

↓ Spuren 5 und 6:

C:2a:P1.5-Isolate,

ET-15-Klon, Karlsruhe



SIKO-Empfehlungen zur Meningokokken-Impfung (2003)

Standardimpfung

- Alle Kinder und Jugendlichen ab 3. Lebensmonat bis zum vollendeten 18. Lebensjahr

SIKO-Empfehlungen zur Meningokokken-Impfung (2003)

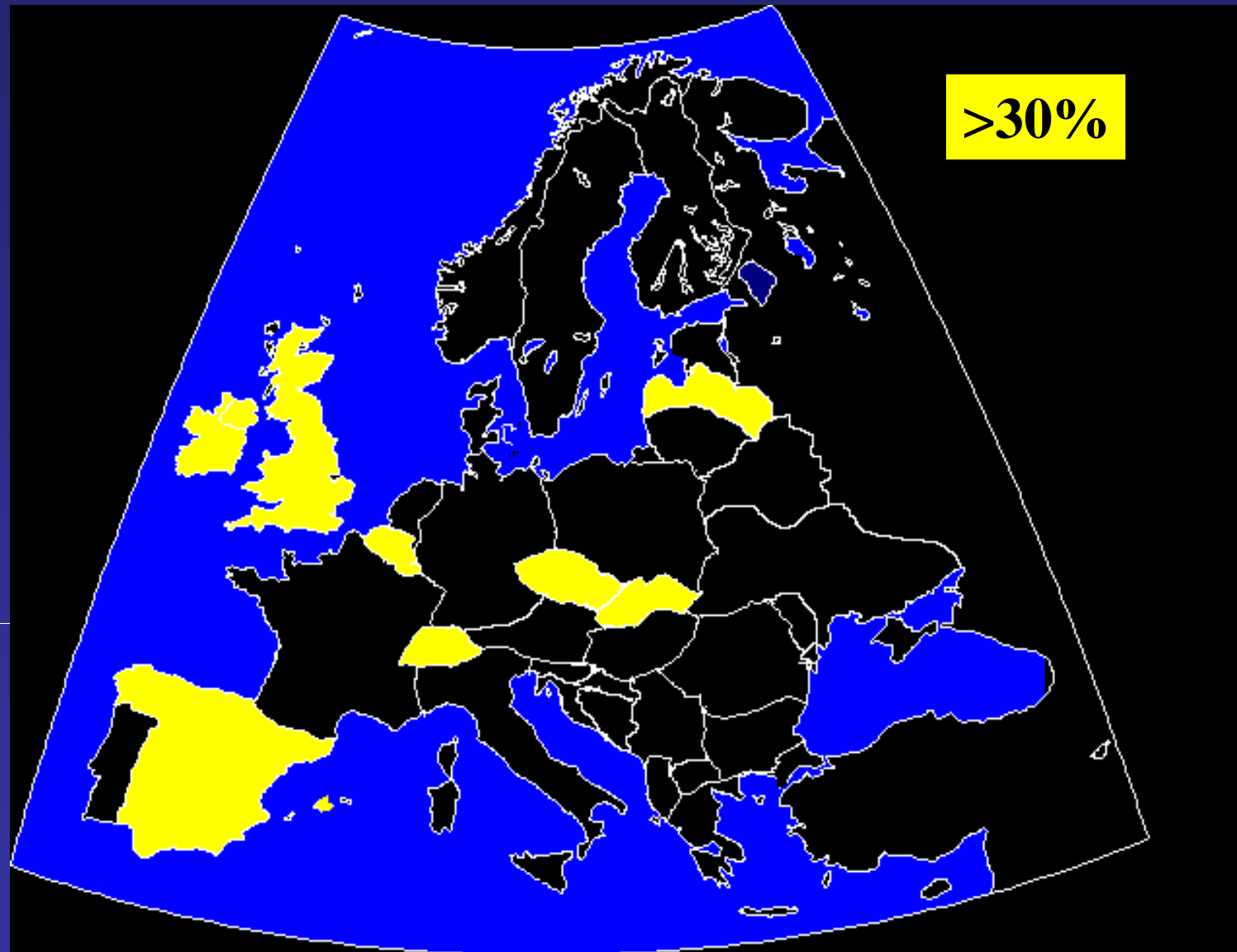
Indikationsimpfung / postexpositionelle Prophylaxe

- Enge Kontaktpersonen erhalten neben der Chemoprophylaxe eine Impfung mit konjugiertem Impfstoff (nur bei Serogruppe C)

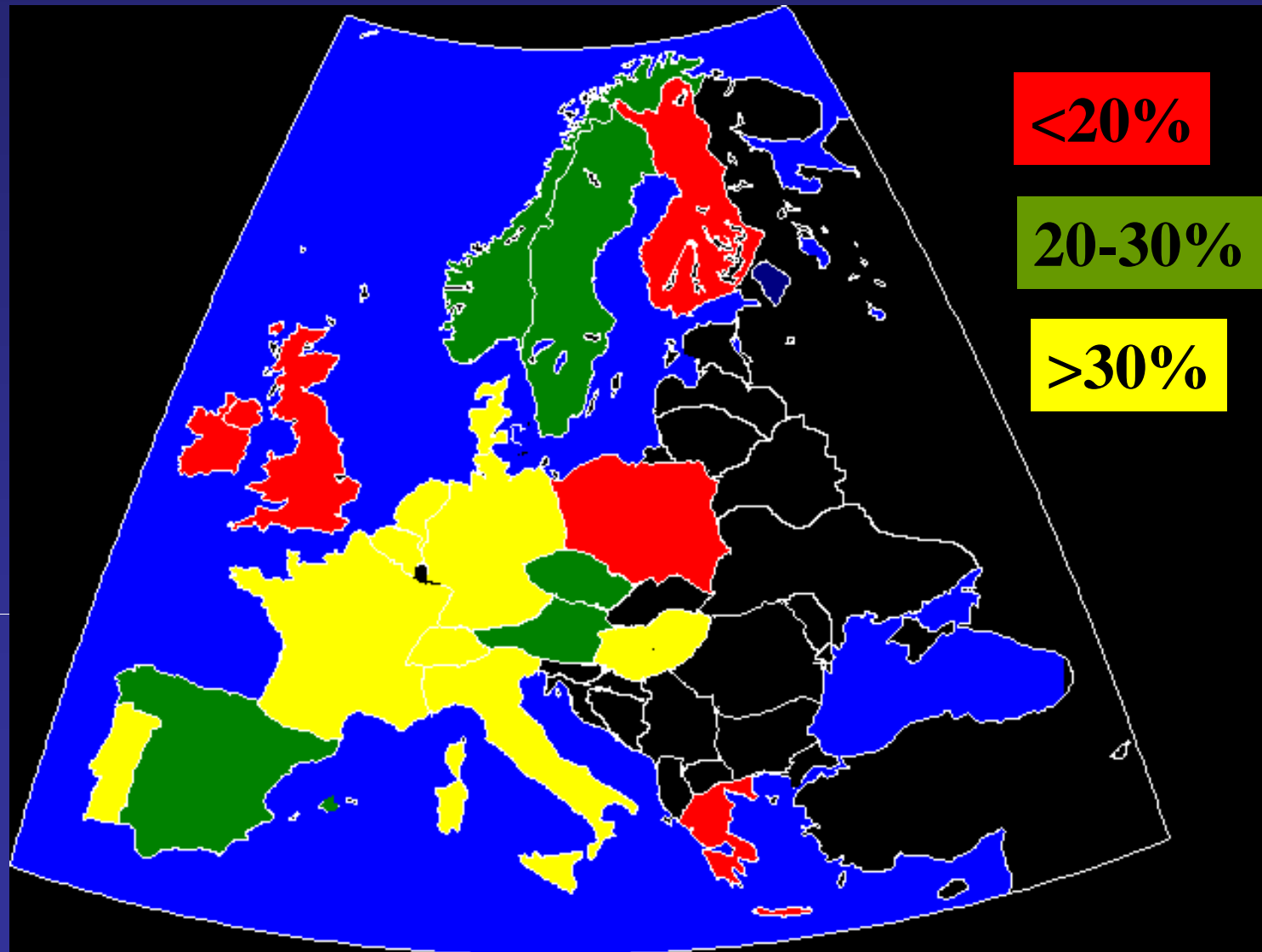
Länder, in denen eine A/C-Impfung für enge Kontaktpersonen eines Patienten empfohlen wird

- Dänemark
- England & Wales
- Frankreich
- Norwegen
- Österreich
- Schottland
- Spanien
- U.S.A

Länder mit überdurchschnittlichem Anteil von Serogruppe C-Erkrankungen in Europa, 1999-2000



N. meningitidis Serogruppe C-Erkrankungen
in Europa, 2002



Meningokokken-Gruppe C-Impfprogramme in der EU bis 2002

Land	Routine- Impfung	Jahr	Catch-up- Impfung	Jahr
Belgien	ja	2002	1-6 Jahre	2002
Wallonien	ja	2002	1-3 Jahre	2001
Flandern	ja	2002	1-6 u. 14-17 J.	2002
Griechenland	nein		0-6 Jahre 3-12 Monate	2001 2002
Island	ja	2002		
Irland	ja	2000	<23 Jahre	2000-2002
Luxemburg	nein		1-19 Jahre	2001-2002
Niederlande	ja	2002	1-19 Jahre	6-10/2002
Spanien	ja	2000	<6 Jahre	10/2000
England/Wales	ja	1999	<18 Jahre 19-25 Jahre	11/1999-2000 12/2001-2002

Meningokokken-Gruppe C-Impfprogramme in der EU: Inzidenz und Serogruppe C-Erkrankungen

Land	Inzidenz vor Impfung	Inzidenz nach Impfung	C-Anteil (%) vor Impfung	C-Anteil (%) nach Impfung
England/Wales	5,5** (1999)	3,4** (2002)	37 (1999)	13* (2002)
Irland	7,9** (1999)	6,6** (2002)	33 (1999)	6,1* (2002)
Spanien	2,4* (1999/2000)	1,4* (2002)	25 (1999)	18 (2002)
Niederlande	4,5* (2001)	4,0* (2002)	38 (2001)	36* (2002)
Belgien	3,7* (2001)	2,5* (2002)	49 (2001)	35* (2002)

*kultur-bestätigt

**labor-bestätigt

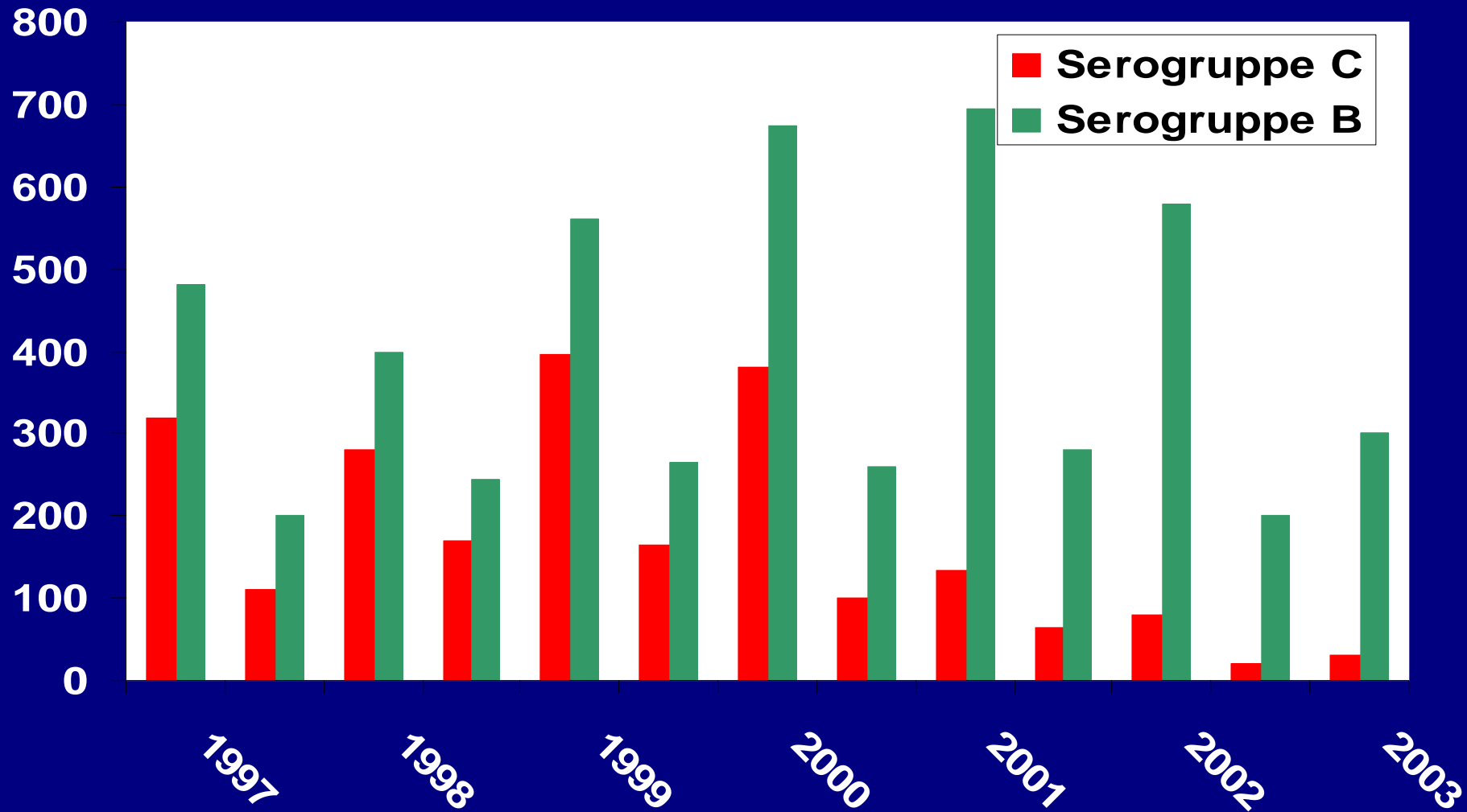
Nach: S. Handford, EU-IBIS; N. Noah, EMGM

Impfprogramm mit MenC-PS-Konjugat-Vakzine in England

Wirksamkeit der Vakzine

<u>Alter</u>	<u>Wirksamkeit</u>
• 2-4 Monate:	86,5%
• 12-23 Monate:	89,3%
• 11-14 Jahre:	94,9%
• 15-17 Jahre:	93,9%

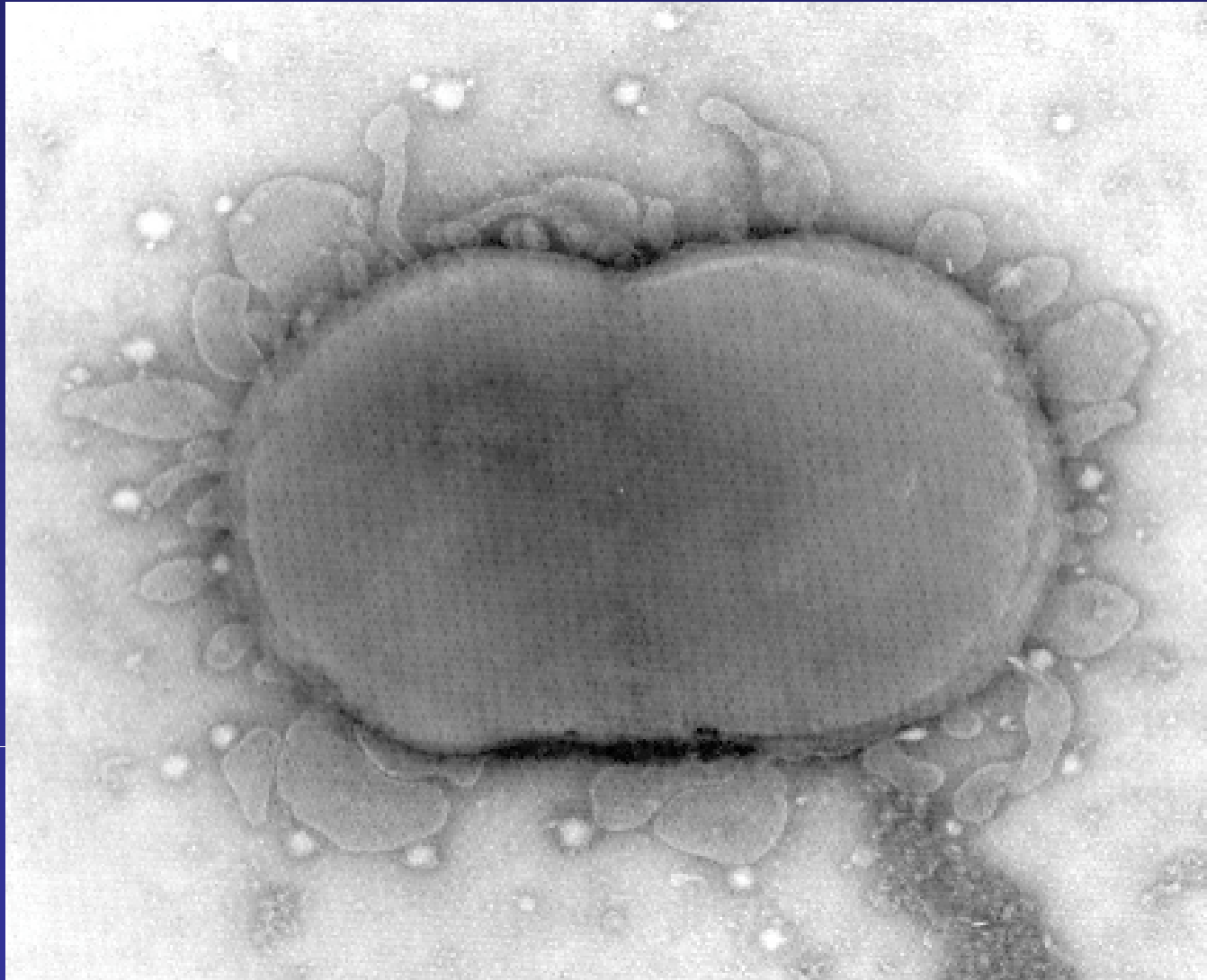
Meningokokkenerkrankungen in England (labor-bestätigt) 1997 - 2003



Mögliche Impfstoffkandidaten bzw. Impfstoffe gegen *N. meningitidis* Serogruppe B

- modifizierte Polysaccharide
- Äußere Membran-Vesikel (OMV)/Komplexe
- Proteine: TBP1, TBP2, NSPA
- konservierte Oberflächen-Antigene, identifiziert durch Sequenzierung

Meningokokken-Zelle mit Äußeren Membran-Vesikeln



Poolman et al., 1995

B-Meningokokken-Äußere Membran- Vesikel (OMV)/-Protein (OMP)-Vakzine

- Kuba: Finlay Institut --> B:4:P1.15
- USA: Walter Reed Army Institute --> B:15:P1.3
- Norwegen: NIPH --> B:15:P1.7,16
- Niederlande: RIVM --> HexaMen
hexavalente Vakzine mit den häufigsten Serosub-
typen: P1.7,16; P1.19,15; P1.5,2; P1.5c,10; P1.12,13;
P1.7h,4

Wirksamkeit (%) in Feldversuchen

Kuban. Vakzine	Kuba	Alter 10-14 Jahre	81%
	Brasilien	Alter 4-7 Jahre	74%
		Alter 2-4 Jahre	47%
		Alter <2 Jahre	0%
Norweg. Vakzine	Norwegen	Alter 13-21 Jahre	57%
Amerik. Vakzine	Chile	Alter 1-21 Jahre	51%
		Alter 5-21 Jahre	70%
		Alter 1-4 Jahre	0%

Genom-basierte (reverse) Impfstoffentwicklung



Sequenzierung des
Gesamtgenoms von MenB



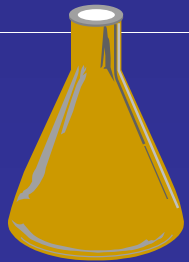
Immunisierung von
Mäusen mit den
rekombinanten Proteinen



Identifizierung von Genen, die
potentiell neue oberflächen-
exponierte oder exportierte
Proteine codieren



Nachweis bakterizider
Aktivität in den
Antiseren



Klonierung und Expression von
600 Kandidaten-Antigenen in
E. coli

Nachweis der entsprechenden
Proteine bei einem Set von
epidemiologisch wichtigen
Meningokokken Gruppe B-
Stämmen

--> Identifizierung von 29
Kandidaten-Antigenen