



# Nationale Referenzzentrale für Meningokokken

*Jahresbericht 2018*

## IMPRESSUM

**Medieninhaber und Herausgeber:** Bundesministerium für Arbeit, Soziales, Gesundheit und Konsumentenschutz, Stubenring 1, 1010 Wien ▪ **Ansprechpersonen:** Mag.<sup>a</sup> Claudia Mikula, PD Dr. Burkhard Springer, Dr. Christian Kornschober, PD Dr.<sup>in</sup> Daniela Schmid ▪ **Verlags- und Herstellungsort:** Wien ▪ **Titelbild:** © fotolia.com/goodluz ▪ **Stand:** März 2019

**Alle Rechte vorbehalten:** Jede Verwertung (auch auszugsweise) ist ohne schriftliche Zustimmung des Medieninhabers unzulässig. Dies gilt insbesondere für jede Art der Vervielfältigung, der Übersetzung, der Mikroverfilmung, der Wiedergabe in Fernsehen und Hörfunk, sowie für die Verbreitung und Einspeicherung in elektronische Medien wie z. B. Internet oder CD-Rom.

## **INHALTSVERZEICHNIS**

<b>Impressum</b> .....	<b>2</b>
<b>Inhaltsverzeichnis</b> .....	<b>3</b>
<b>Zusammenfassung</b> .....	<b>4</b>
<b>Summary</b> .....	<b>4</b>
<b>Einleitung</b> .....	<b>4</b>
<b>Methodik</b> .....	<b>5</b>
Fallklassifizierung und -definition einer invasiven Meningokokken-Erkrankung (IME).....	5
<b>Resultate</b> .....	<b>6</b>
Inzidenzen, Serogruppen und demographische Faktoren .....	6
Altersverteilung .....	6
Verteilung nach Bundesländern.....	9
Nachweismethoden und Resistenzverhalten .....	10
Molekularbiologische Genotypisierung .....	11
<b>Diskussion</b> .....	<b>12</b>
<b>Danksagung</b> .....	<b>12</b>
<b>Literatur</b> .....	<b>12</b>

## ZUSAMMENFASSUNG

Im Jahr 2018 wurden an der Nationalen Referenzzentrale für Meningokokken 30 laborbestätigte Fälle invasiver Meningokokken-Erkrankungen (davon 4 Todesfälle) registriert. Daraus resultiert eine Inzidenz von 0,34/100.000 Personen, eine Letalität von 13,3% und eine Mortalität von 0,05/100.000 Personen. In 24 Fällen konnte eine Serogruppen-Bestimmung durchgeführt werden. Serogruppe B wurde mit 62,5% am häufigsten nachgewiesen, gefolgt von Serogruppe C (12,5%), Serogruppe Y (8,3%) und Serogruppe W (8,3%). Eine Resistenztestung gegen Penicillin, Ceftriaxon, Rifampicin und Ciprofloxacin wurde an 15 invasiven Isolaten durchgeführt. Gemäß den Kriterien des European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) zeigten alle Isolate eine uneingeschränkte in vitro Empfindlichkeit gegenüber Ceftriaxon und Ciprofloxacin. Ein Isolat wurde als resistent gegenüber Rifampicin, und vier Isolate wurden als intermediär gegenüber Penicillin eingestuft.

## SUMMARY

A total of 30 cases of laboratory confirmed invasive meningococcal diseases was registered in 2018. The resulting incidence was 0.34/100,000 population. The reported case-fatality rate was 13.3% and the resulting mortality was 0.05/100,000 population. The most frequent serogroups were serogroup B (62.5%), serogroup C (12.5%), serogroup Y (8.3%) and serogroup W (8.3%). According to the criteria of the European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) all 15 isolates tested were sensitive to ceftriaxone and ciprofloxacin. One isolate was rifampicin resistant and four isolates were categorised as intermediate against penicillin.

## EINLEITUNG

Meningokokken sind gramnegative Bakterien, die bei engem Kontakt via nasopharyngealen Sekrettröpfchen von Person zu Person übertragen werden können. Im Falle einer Besiedlung des Nasopharynx kann es in wenigen Ausnahmefällen zu invasiven Erkrankungen wie Meningitis oder Sepsis kommen. Etwa 10% der gesunden Bevölkerung weisen eine Meningokokken-Besiedlung der Schleimhäute des Nasen-Rachen-Raums auf. Bei Präsenzdienern in Kasernen, BewohnerInnen von Studentenheimen und Jugendlichen im Teenager-Alter kann die Besiedlungsprävalenz 25% erreichen [1]. Durch Besiedelung wird die Bildung bakterizider Antikörper induziert, die dann sowohl vor einer erneuten Besiedelung als auch vor einer invasiven Erkrankung mit dem gleichen molekularbiologischen Genotyp schützen. Invasive Erkrankungen werden durch unspezifische Schädigungen der Nasen-Rachen-Schleimhäute, wie durch virale Infekte, trockene Luft oder Rauchen, begünstigt [2-4].

## METHODIK

Für die Datenanalyse wurde die Falldefinition gemäß dem Durchführungsbeschluss EU 2018/945 der Kommission vom 22. Juni 2018 herangezogen [5]. Im Vorfeld der Analysen erfolgte eine Harmonisierung des Datensatzes der Nationalen Referenzzentrale für Meningokokken mit den Daten des Epidemiologischen Meldesystems (EMS). Die Resistenztestung erfolgte gemäß Vorgaben des European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) [6].

## Fallklassifizierung und -definition einer invasiven Meningokokken-Erkrankung (IME)

*Klinische Kriterien:*

Jede Person mit mindestens einem der folgenden Symptome:

- meningeale Symptome;
- hämorrhagisches Exanthem;
- septischer Schock;
- septische Arthritis.

Laborkriterien:

*Mindestens eines der folgenden vier Labortestergebnisse:*

- Isolierung von *Neisseria meningitidis* aus einer normalerweise sterilen Probe oder aus Hautblutungen;
- Nachweis von *Neisseria-meningitidis*-Nukleinsäure aus einer normalerweise sterilen Probe oder aus Hautblutungen;
- Nachweis des *Neisseria-meningitidis*-Antigens im Liquor;
- Nachweis von gramnegativ-gefärbten Diplokokken im Liquor.

*Epidemiologische Kriterien:*

Epidemiologischer Zusammenhang mit Übertragung von Mensch zu Mensch.

### Fallklassifizierung

A. Möglicher Fall: Jede Person, die die klinischen Kriterien erfüllt.

B. Wahrscheinlicher Fall: Jede Person, die die klinischen Kriterien erfüllt und einen epidemiologischen Zusammenhang aufweist.

C. Bestätigter Fall: Jede Person, die die Laborkriterien erfüllt.

## RESULTATE

### Inzidenzen, Serogruppen und demographische Faktoren

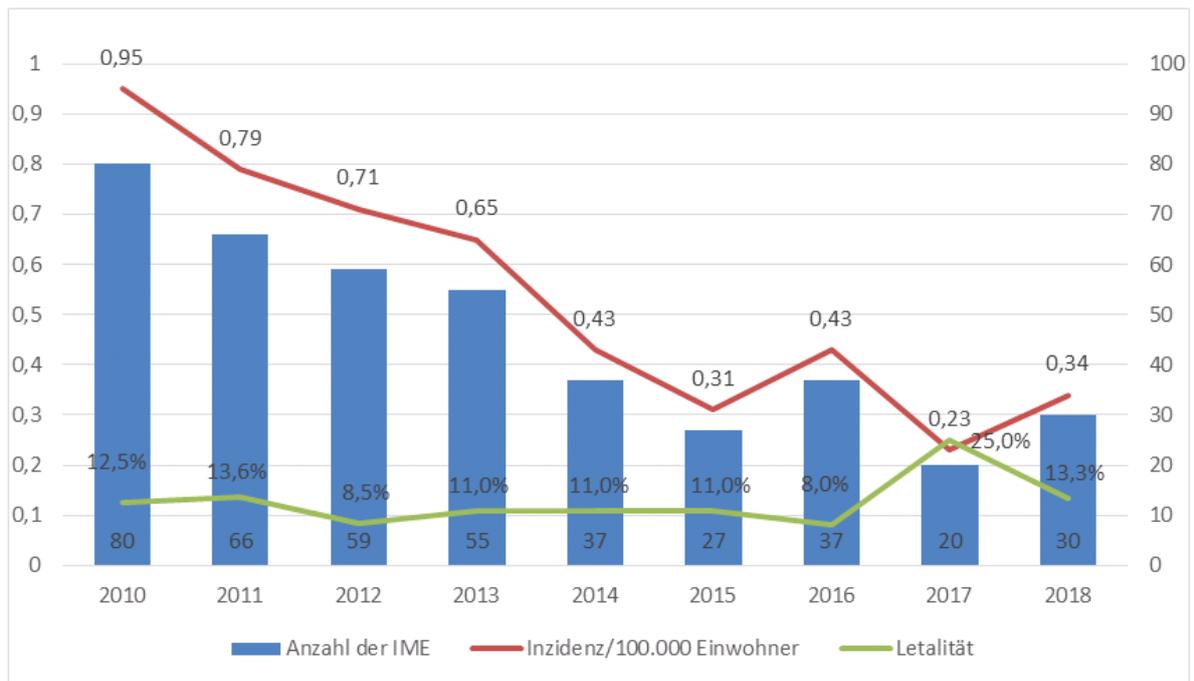
Im Jahr 2018 wurden 30 Fälle einer laborbestätigten invasiven Meningokokken-Erkrankung registriert (Tabelle 1). Die daraus resultierende Jahresinzidenz von 0,34 Fällen/100.000 Personen liegt über der Jahresinzidenz der Vorjahre (Abbildung 1, Tabelle 2). Abbildung 1 zeigt die Jahresinzidenzen, Letalitäten sowie die Anzahl der registrierten Fälle von IME für den Zeitraum 2010 bis 2018. Mit vier Todesfällen betrug die Mortalität 0,05/100.000 Personen und die Letalität 13,3% (1x Serogruppe B und 2 mit unbekannter Serogruppe in der Altersgruppe 25-44 Jahre, 1x Serogruppe W in der Altersgruppe 65+ Jahre) (Abbildung 1). Von den 30 registrierten Fällen einer IME konnte in 24 Fällen (80%) eine serologische oder molekularbiologische Serogruppen-Bestimmung durchgeführt werden (15 Isolate, 9 Nukleinsäuren). Von den 24 Fällen wurden 15 durch *N. meningitidis* der Serogruppe B (15/24; 62,5%), drei durch *N. meningitidis* der Serogruppe C (3/24; 12,5%), zwei durch *N. meningitidis* der Serogruppe Y (2/24; 8,3%) und zwei Fälle durch *N. meningitidis* der Serogruppe W (2/24; 8,3%) verursacht (Abbildung 2). In zwei Fällen konnten molekularbiologisch die Serogruppen B und C ausgeschlossen werden (2/24; 8,3%). Tabellen 1, 2 und 3 fassen die Verteilung der registrierten Fälle invasiver Meningokokken-Erkrankungen und die daraus resultierenden Inzidenzen nach Geschlecht, Altersgruppe und Serogruppe zusammen.

### Altersverteilung

Die Altersverteilung zeigt, wie in den Jahren zuvor, die höchste Inzidenz bei den <1-Jährigen (2,3/100.000 Personen). Von den zwei Fällen in dieser Altersgruppe wurden ein Fall durch Meningokokken der Serogruppe B und ein Fall durch Meningokokken der Serogruppe Y verursacht.

Die zweithöchste altersspezifische Inzidenz wurde in der Altersgruppe der 1-4-Jährigen (1,2 /100.000 Personen) beobachtet. Die dritthöchste Inzidenz wurde in der Altersgruppe 15-19 Jahre beobachtet (0,9/100.000 Personen). Die Serogruppenverteilung entsprechend der Altersgruppen ist in Tabelle 4 dargestellt. Abbildung 3 zeigt die altersspezifische Inzidenzrate der von 1995 bis einschließlich 2018 in Österreich registrierten Fälle an invasiven Erkrankungen nach Serogruppen (B, C und andere). Das Risiko einer invasiven Erkrankung durch Meningokokken der Serogruppe B lag in diesem Zeitraum mit 10,3 Fällen per 100.000 Personenjahre in der Altersgruppe <1 Jahr am höchsten und in der Altersgruppe 1-4 Jahre am zweithöchsten (Inzidenzrate: 3,32/100.000 Personenjahre).

**Abbildung 1: Jährliche Inzidenz, Letalität und Anzahl der registrierten Fälle laborbestätigter invasiver Meningokokken-Erkrankungen, 2010-2018.**



Quelle: Österreichische Agentur für Gesundheit und Ernährungssicherheit (AGES)

**Tabelle 1: Fälle laborbestätigter invasiver Meningokokken-Erkrankungen nach Geschlecht, 2018, N=30.**

Geschlecht	Anzahl der Fälle	%	Inzidenz/100.000 Personen
Weiblich	15	50	0,33
Männlich	15	50	0,35

Quelle: Österreichische Agentur für Gesundheit und Ernährungssicherheit (AGES)

**Tabelle 2: Fälle laborbestätigter invasiver Meningokokken-Erkrankungen nach Alter, 2018, N=30**

Alter	Anzahl der Fälle	%	Inzidenz/100.000 Personen
<1	2	6,7	2,31
1-4	4	13,3	1,16
5-9	2	6,7	0,48
10-14	1	3,3	0,24
15-19	4	13,3	0,90
20-24	-	-	-
25-44	9	30	0,38
45-64	6	20	0,24
65+	2	6,7	0,12

Quelle: Österreichische Agentur für Gesundheit und Ernährungssicherheit (AGES)

**Tabelle 3: Fälle laborbestätigter invasiver Meningokokken-Erkrankungen nach Serogruppe, 2018, N=24**

Serogruppe	Anzahl der Fälle	%
B	15	62,5
C	3	12,5
W	2	8,3
Y	2	8,3
non B, non C	2	8,3

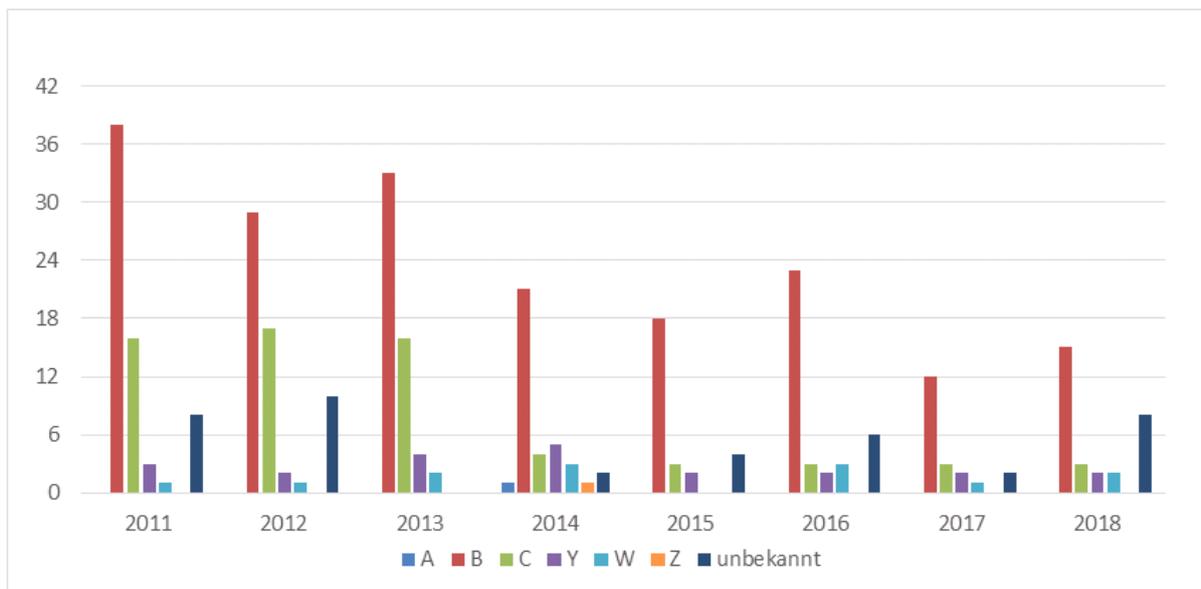
Quelle: Österreichische Agentur für Gesundheit und Ernährungssicherheit (AGES)

**Tabelle 4: Fälle laborbestätigter invasiver Meningokokken-Erkrankungen nach Serogruppe und Alter, 2018, N=30**

Altersgruppe	B	C	W	Y	non B, non C	unbekannt
<1	1	-	-	1	-	-
1-4	2	-	-	-	2	-
5-9	2	-	-	-	-	-
10-14	-	-	-	-	-	1
15-19	3	-	-	-	-	1
20-24	-	-	-	-	-	-
25-44	2	3	1	-	-	3
45-64	5	-	-	-	-	1
65+	-	-	1	1	-	-

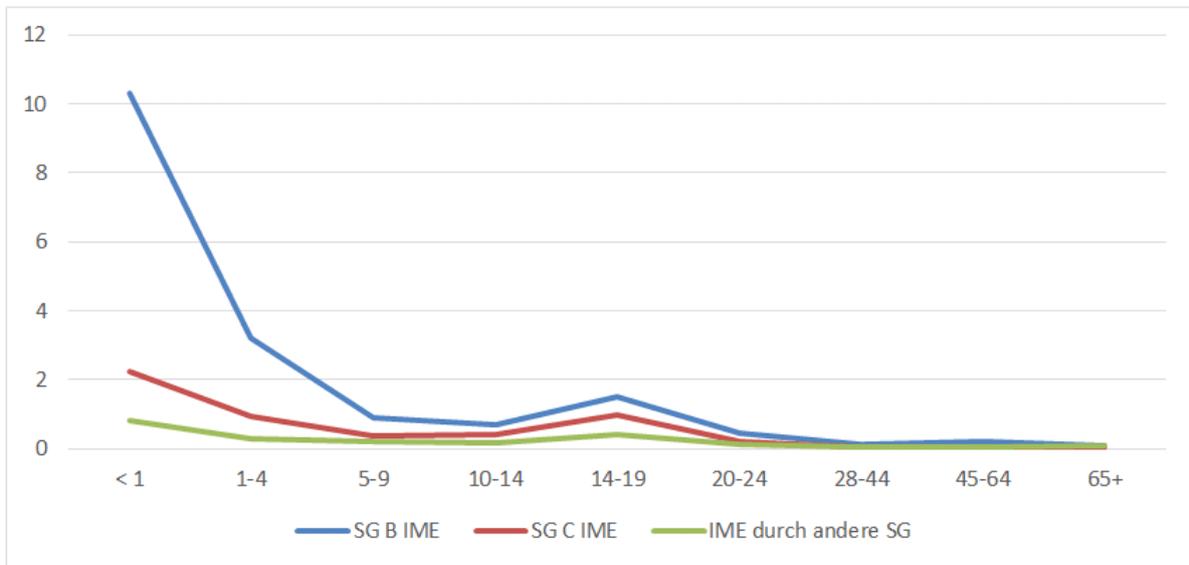
Quelle: Österreichische Agentur für Gesundheit und Ernährungssicherheit (AGES)

**Abbildung 2: Jährliche Anzahl der Fälle laborbestätigter invasiver Meningokokken-Erkrankungen nach Serogruppen, 2011-2018.**



Quelle: Österreichische Agentur für Gesundheit und Ernährungssicherheit (AGES)

**Abbildung 3: Mittlere jährliche altersspezifische Inzidenzrate nach Serogruppe für 1995-2018.**



Quelle: Österreichische Agentur für Gesundheit und Ernährungssicherheit (AGES)

### Verteilung nach Bundesländern

Das Bundesland Salzburg verzeichnete mit zwei Erkrankungen durch Serogruppe B, eine durch Serogruppe C und eine weitere durch Serogruppe Y im Jahr 2018 mit 0,7 Fällen/100.000 Personen die höchste Inzidenz invasiver Meningokokken-Erkrankungen, gefolgt von Tirol mit einer Inzidenz von 0,5/100.000 (je eine Erkrankung durch Serogruppe B, Serogruppe W, und Serogruppe Y sowie eine Erkrankung mit unbekannter Serogruppe). In Wien wurden 2018 acht invasive Meningokokken-Erkrankungen gemeldet (0,4/100.000 Personen, drei Erkrankungen durch Serogruppe B, eine durch Serogruppe C, eine Serogruppe W Erkrankung sowie drei Erkrankungen mit unbekannter Serogruppe). Auch in der Steiermark lag die Inzidenz bei 0,4/100.000 Personen (dreimal Serogruppe B und zwei Erkrankungen unbekannter Serogruppe). Die restlichen Bundesländer lagen unter dem Bundesdurchschnitt (Tabelle 5).

**Tabelle 5: Fälle laborbestätigter invasiver Meningokokken-Erkrankungen nach Bundesland, 2018, N=30.**

Bundesland	Anzahl der Fälle	%	Inzidenz/100.000 Personen
Burgenland	-	-	-
Kärnten	1	3,3	0,18
Niederösterreich	3	10,0	0,18
Vorarlberg	1	3,3	0,26
Oberösterreich	4	13,3	0,27
<i>Österreich</i>	<i>30</i>	<i>-</i>	<i>0,34</i>
Steiermark	5	16,7	0,40
Wien	8	26,7	0,42
Tirol	4	13,3	0,53
Salzburg	4	13,3	0,72

Quelle: Österreichische Agentur für Gesundheit und Ernährungssicherheit (AGES)

## Nachweismethoden und Resitzenzverhalten

In 24 Fällen wurden Isolate oder üblicherweise steriles klinisches Material an die Referenzzentrale gesandt: 15 Fälle (15/24; 62,5%) konnten kulturell und 9 Fälle (9/24; 37,5%) molekularbiologisch bestätigt werden.

Zur Bestimmung der minimalen Hemmkonzentrationen (MHK) wurde der Epsilon-Test eingesetzt und anhand der Grenzwerte des European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) [6] ausgewertet.

Im Jahr 2018 wurden bei 15 invasiven Isolaten Resistenztestungen gegenüber Penicillin, Ceftriaxon, Rifampicin und Ciprofloxacin durchgeführt. Von den getesteten *N. meningitidis* Isolaten wurden vier Isolate (26,7%) gemäß EUCAST Grenzwert als intermediär empfindlich gegen Penicillin klassifiziert (ein Isolat der Serogruppe B, eines der Serogruppe C, ein Serogruppe W Isolat und eines der Serogruppe Y). Gegen Rifampicin war ein getestetes Serogruppe W Isolat resistent.

Gegen Ceftriaxon und Ciprofloxacin wurden keine Resistenzen festgestellt (Tabelle 6).

**Tabelle 6: Jährlicher Anteil (n, %) der Meningokokken-Isolate mit Resistenz gegen Penicillin und Rifampicin in den Jahren 2011-2018 (MHK = Minimale Hemm-Konzentration; R = Unempfindlich; I = Intermediär; S = Empfindlich).**

Empfindlichkeit Nach EUCAST	Penicillin					Rifampicin				
	R	I	S	R%	total	R	I	S	R%	total
	>0,25		≤0,06			>0,25		≤0,25		
<b>MHK (mg/L)</b>										
<b>2011</b>	0	5	30	0	35	0	0	35	0	35
<b>2012</b>	0	1	32	0	33	1	0	32	3	33
<b>2013</b>	2	14	23	5	39	0	0	39	0	39
<b>2014</b>	2	8	16	8	26	0	0	26	0	26
<b>2015</b>	1	7	8	6	16	0	0	16	0	16
<b>2016</b>	0	10	12	0	22	0	0	22	0	22
<b>2017</b>	2	5	6	15	13	0	0	13	0	13
<b>2018</b>	0	4	11	0	15	1	0	14	0	15

Quelle: Österreichische Agentur für Gesundheit und Ernährungssicherheit (AGES)

## Molekularbiologische Genotypisierung

Die Genotypisierung von 13 Isolaten wurde mittels Next-Generation-Sequencing (NGS) durchgeführt. Die Datenanalyse erfolgte auf der Neisseria Multi Locus Sequence Typing Website (<https://pubmlst.org/neisseria/>) der University of Oxford (Jolley et al. Wellcome Open Res 2018, 3:124 [version 1; referees: 2 approved]) [7]. Die Varianten der äußeren Membranproteine PorA, FetA, die Sequenztypen und klonalen Komplexe sind in Tabelle 7 aufgelistet.

**Tabelle 7: Verteilung der Sequenztypen und klonalen Komplexe 2018.**

Serogruppe	PorA VR1	PorA VR2	PorA VR3	FetA	Sequenztyp (ST)	Klonaler Komplex (CC)
B	18-1	14	36	F1-5	280	ST-41/44 complex
B	18-1	14	36	F1-5	280	ST-41/44 complex
B	22	9	25-1	F5-12	1161	ST-269 complex
B	22-1	14	38	F4-1	35	ST-35 complex
B	22	14	36	F5-5	3122	ST-213 complex
B	7	16	35	F3-3	32	ST-32 complex
B	19	15-1	36	F3-3	32	ST-32 complex
B	21-7	16	37-1	F1-5	*	*
C	-	-	-	F3-9	1031	ST-334 complex
W	5-2	10-1	36-2	F5-8	*	*
W	5-2	10-1	36-2	F5-8	9316	*
Y	5-1	10-4	36-2	F3-4	11846	ST-103 complex
Y	5-2	10-1	36-2	F4-1	23	ST-23 complex

\* noch nicht definiert/ Quelle: Österreichische Agentur für Gesundheit und Ernährungssicherheit (AGES)

## DISKUSSION

Die Gesamtinzidenz der durch das nationale Surveillancesystem und der Nationalen Referenzzentrale für Meningokokken registrierten, laborbestätigten Fälle von invasiver Meningokokken-Erkrankung lag im Jahr 2018 bei 0,34 Fällen/100.000 Personen, die Letalität betrug 13%.

Wie in den Jahren zuvor wurden auch 2018 die meisten invasiven Erkrankungen durch Meningokokken der Serogruppe B verursacht. Derzeit stehen in Österreich Impfungen gegen Meningokokken der Serogruppe B, der Serogruppe C und eine kombinierte Impfung gegen Meningokokken der Gruppen A, C, W und Y zur Verfügung (österreichischer Impfplan, <https://www.sozialministerium.at>, Liste der zugelassenen Impfstoffe, [www.basg.at](http://www.basg.at)).

Die Erfassung der epidemiologischen Entwicklung der IME inkludiert die Entwicklung der Serogruppenverteilung und der antimikrobiellen Empfindlichkeit der invasiven Isolate und ist für die Bewertung von Präventions- und Kontrollmaßnahmen wie Impfprogrammen unerlässlich. In diesem Zusammenhang wird gebeten bei Meningokokken-Verdacht Isolate oder DNA zur weiteren Analyse an die Nationale Referenzzentrale für Meningokokken zu senden. Das einsendende Labor erhält einen Bericht aller Untersuchungsergebnisse; relevante Ergebnisse werden zudem, entsprechend der gesetzlichen Labormeldepflicht direkt in das epidemiologische Meldesystem für Infektionskrankheiten eingepflegt.

## DANKSAGUNG

Wir bedanken uns bei allen einsendenden Laboratorien, involvierten Krankenhäusern und Gesundheitsbehörden.

## LITERATUR

- [1] Stephens DS, Greenwood B, Brandtzaeg P (2007) Epidemic meningitis, meningococcaemia, and Neisseria meningitidis. Lancet 369:2196-2210
- [2] Tuite AR, Kinlin LM, Kuster SP et al. (2010) Respiratory virus infection and risk of invasive meningococcal disease in central Ontario, Canada. PLoS ONE 5:e15493
- [3] Coen PG, Tully J, Stuart JM, et al. (2006) Is it exposure to cigarette smoke or to smokers which increases the risk of meningococcal disease in Teenagers? Int J Epidemiol 35:330-336
- [4] McCall BJ, Neill AS, Young MM (2004) Risk Factors for invasive meningococcal disease in southern Queensland, 2000-2001. Intern Med J 34:464-468
- [5] Durchführungsbeschluss (EU) 2018/945 der Kommission vom 22. Juni 2018 über die durch epidemiologische Überwachung zu erfassenden übertragbaren Krankheiten und damit zusammenhängenden besonderen Gesundheitsrisiken sowie über die entsprechenden Falldefinitionen; verfügbar unter: <https://eur-lex.europa.eu>

[6] European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST),  
<http://www.eucast.org>

[7] [www.pubmlst.org/neisseria](http://www.pubmlst.org/neisseria)

[8] Bundesministerium für Arbeit, Soziales, Gesundheit und Konsumentenschutz,  
<https://www.sozialministerium.at>