



# Epidemiologisches Bulletin

31. Oktober 2016 / Nr. 43

AKTUELLE DATEN UND INFORMATIONEN ZU INFEKTIONSKRANKHEITEN UND PUBLIC HEALTH

## Zur Situation bei ausgewählten Infektionskrankheiten in Deutschland Invasive Meningokokken-Erkrankungen 2012–2015

DOI 10.17886/EPIBULL-2016-064

### Zusammenfassung

Dieser Bericht beschreibt die Epidemiologie der invasiven Meningokokken-Erkrankungen (IME) in Deutschland seit 2001, mit Schwerpunkt auf den Zeitraum 2012–2015. Ausgewertet wurden die nach Infektionsschutz (IfSG) gemeldeten Erkrankungsdaten sowie die Daten des Nationalen Referenzzentrums für Meningokokken und *Haemophilus influenzae* (NRZMHi).

Seit dem letzten Berichtszeitraum 2009–2011 hat die jährliche Inzidenz der IME in Deutschland weiter leicht abgenommen von 0,51 auf 0,40 Erkrankungen (Erkr.)/100.000 Einwohner (Einw.). Die jährliche Inzidenz war bei Säuglingen (6,1 Erkr./100.000 Einw.) gefolgt von Kleinkindern am höchsten, mit einem zweiten, niedrigeren Inzidenzgipfel bei Jugendlichen (0,9 Erkr./100.000 Einw.). Am häufigsten traten Erkrankungen durch die Serogruppe B (MenB) auf (jährlich 0,27 Erkr./100.000 Einw.), gefolgt von MenC (0,08), MenW (0,02) und MenY (0,03).

Im Vergleich zu MenB-Erkrankungen traten MenW- und MenY- sowie zunehmend MenC-Erkrankungen häufiger bei Erwachsenen auf. Die Gesamtleitfähigkeit lag 2012–2015 bei 9,6%, mit einer höheren Letalität für MenC-Erkrankungen (13,6%) als für MenB-Erkrankungen (9,4%). Bei knapp der Hälfte der erfassten Fälle (46%) wurde eine alleinige Meningitis angegeben, die mit einer günstigeren Prognose einhergeht (Letalität: 2,1%) während bei 54% eine Sepsis angegeben wurde (Letalität: 18%).

Seit 2006, als die Ständige Impfkommission (STIKO) die MenC-Impfung für Kinder im 2. Lebensjahr mit individueller Nachholung bis zum Alter von 17 Jahren in ihre Empfehlungen aufnahm, sind die MenC-Impfquoten bei Kindern zum Zeitpunkt der Einschulung auf 89% angestiegen, mit niedrigeren Impfquoten bei älteren Kindern. Ein signifikanter Rückgang an gemeldeten MenC-Fällen konnte seitdem in allen Altersgruppen < 19 Jahren beobachtet werden.

Vorrangig verantwortlich für den Rückgang der IME-Inzidenz ist jedoch die starke Abnahme von Erkrankungen durch die häufigste Serogruppe B, die in allen Altersgruppen < 50 Jahren signifikant war. Vor dem Hintergrund der niedrigen Krankheitslast und noch offenen Fragen bezüglich des 2013 zugelassenen MenB-Impfstoffs hat die STIKO noch keine Empfehlung für eine Routineimpfung gegen MenB ausgesprochen. Bei 1- bis 19-jährigen Personen war der Rückgang der MenC-Inzidenz signifikant stärker als der der MenB-Inzidenz. Dies spricht für einen Impact der Impfung in den geimpften Altersgruppen; ein ausgeprägter Herdeneffekt wurde jedoch bislang nicht beobachtet. Hierfür wären höhere Impfquoten bei Jugendlichen notwendig. Mit dem Rückgang der IME-Inzidenz sind im Berichtszeitraum früher beobachtete

Diese Woche 43/2016

Invasive Meningokokken-  
Erkrankungen 2012–2015

Hygiene-Preis der Rudolf Schülke  
Stiftung

Aktuelle Statistik meldepflichtiger  
Infektionskrankheiten  
40. Woche 2016

Zur Situation von Influenza-  
Erkrankungen für die  
42. Kalenderwoche 2016



regionale Inzidenzunterschiede außer bei der MenY-Inzidenz verschwunden. Die MenY-Inzidenz war signifikant höher in südlichen Bundesländern, allerdings auf niedrigem Niveau (0,04 Erkr./100.000 Einw./Jahr), jedoch einhergehend mit einem höheren Anteil der Erkrankungen bei Jugendlichen. Die verfügbaren Daten bieten eine gute Grundlage die epidemiologische Situation sorgfältig zu überwachen und Impfeempfehlungen zu evaluieren und gegebenenfalls anzupassen.

### Hintergrund

Meningokokken sind gramnegative Bakterien der Art *Neisseria meningitidis*. Sie werden in 12 Serogruppen unterteilt, von denen in Deutschland bei invasiven Infektionen seit Jahren vorrangig die Serogruppen B (gut zwei Drittel aller Fälle) und C (knapp ein Viertel aller Fälle) vorkommen. Meningokokken werden als Tröpfcheninfektion z. B. beim Husten oder Niesen auf andere Personen übertragen. Screening-Untersuchungen zeigen bei ca. 10 % gesunder Personen eine Besiedlung der Schleimhäute im Nasen-Rachenraum mit Meningokokken; bei Jugendlichen sogar bei ca. 20 %. Eine Besiedlung mit Meningokokken führt nur in Ausnahmefällen zu einer invasiven Erkrankung.

Die Meningokokken-Stämme, die in Besiedlungsstudien von gesunden Personen isoliert wurden, waren häufiger weniger virulent wie jene von erkrankten Personen.<sup>1</sup> Die Besiedlung mit Meningokokken induziert bakterizide Antikörper, die sowohl vor erneuter Besiedlung mit dem gleichen molekulargenetischen Typ als auch vor invasiver Erkrankung schützen können. Dringen die Erreger durch die Schleimhautbarriere, kann es bei Fehlen einer typspezifischen Immunität zu einer invasiven Meningokokken-Erkrankung (IME) kommen. Dies wird begünstigt durch unspezifische Schädigung der Schleimhäute (z. B. durch virale Infektionen, trockene Luft oder Rauchen).<sup>2-6</sup> Personen mit bestimmten Immundefekten, z. B. Defekten im Komplementsystem oder Asplenie, haben ein erhöhtes Erkrankungsrisiko.<sup>7,8</sup> Die Erkrankung äußert sich klinisch meist in Form einer Meningokokken-Meningitis oder einer Meningokokken-Sepsis (ggf. mit einer Meningitis). Das Krankheitsspektrum erstreckt sich von vorübergehenden asymptomatischen Bakteriämien bis hin zu foudroyanten septischen Verläufen, die innerhalb weniger Stunden zum Tode führen können (Purpura fulminans [PF], Waterhouse-Friderichsen-Syndrom [WFS]).

Seit Juli 2006 empfiehlt die Ständige Impfkommission (STIKO) am Robert Koch-Institut (RKI) eine Impfung mit einem konjugierten Meningokokken-C-Impfstoff für alle Kinder ab dem Alter von 12 Monaten. In Deutschland stehen weiterhin für die Impfung von gesundheitlich Gefährdeten, insbesondere Personen mit Asplenie oder Komplementdefekten, Reisenden in Endemiegebiete oder gefährdetem Laborpersonal tetravalente Konjugatimpfstoffe gegen Meningokokken der Serogruppen A, C, W, und Y sowie – seit Ende 2013 – ein auf Oberflächenproteinen basierender Impfstoff für die Impfung gegen einen Großteil

der Meningokokken-Stämme der Serogruppe B zur Verfügung. Eine Entscheidung über eine mögliche Empfehlung zur routinemäßigen Meningokokken-B-Impfung bei Säuglingen und Kleinkindern bzw. Jugendlichen wird die STIKO erst treffen, wenn bessere Daten zur Impfeffektivität, zur Schutzdauer sowie zu einem möglichen Effekt auf das Meningokokken-Trägertum vorliegen.<sup>9</sup>

IME sind seit 2001 nach dem Infektionsschutzgesetz (IfSG) meldepflichtig. Zusammen mit Daten des Nationalen Referenzentrums für Meningokokken und *Haemophilus influenzae* (NRZMHi) bilden die Meldedaten die Basis für eine umfassende Bewertung der epidemiologischen Situation. In diesem Bericht werden saisonale, demografische und klinische Aspekte von IME in Deutschland beschrieben. Ferner werden die Ergebnisse von zeitlichen und räumlichen Serogruppen-spezifischer Analysen dargestellt, bei denen auch die Auswirkungen der Meningokokken-C-Impfung untersucht wurden.

### Datenbasis und Methoden

Für die Jahre 2012–2015 wurden 1.294 Fälle von IME nach IfSG an das RKI übermittelt (Datenstand: 22.6.2016), davon entsprachen 1.266 der Referenzdefinition. Es erfolgte eine Verknüpfung der IfSG-Fälle mit den Ergebnissen zur molekulargenetischen Feintypisierung und Antibiotika-Resistenzen der am NRZMHi untersuchten Fälle (s. Literaturstelle<sup>10</sup> und [www.nrzmhi.de](http://www.nrzmhi.de)). Der Feintyp eines Meningokokken-Stamms besteht aus seiner Serogruppe, 2 variablen Regionen (VR) des Membranproteins PorA sowie einer VR des Membranproteins FetA in der Formel: Serogruppe: PorAVR1, PorAVR2:FetAVR. Zusätzlich führt das NRZMHi eine Multilocus-Sequenztypisierung (MLST) durch, um Stämme in genetisch verwandte Sequenztypen (ST) bzw. klonale Komplexe (cc) zu unterteilen. Bei der MLST werden 7 hochkonservierte Loci aus dem bakteriellen Genom, die am zentralen Stoffwechsel beteiligt sind, amplifiziert und deren Sequenzen ermittelt.<sup>50</sup>

Dieser Bericht bezieht sich auf alle Fälle, die die Referenzdefinition des RKI<sup>11</sup> erfüllten (1.266) oder die diagnostisch am NRZ bestätigt wurden (im Berichtszeitraum waren dies 17 der 28 nach IfSG übermittelten Fälle, die die Referenzdefinition nicht erfüllten), insgesamt also 1.283 Fälle. Diese 17 Fälle würden die aktuelle Referenzdefinition erfüllen, da für diese der Nachweis aus sterilem Material ausreicht.

Angaben zu den Nachweismethoden lagen im Zeitraum 2012–2015 für 98 % der übermittelten Fälle vor. Bei 75,4 % dieser 1.257 Fälle wurde die Diagnose durch kulturelle Erregerisolierung sichergestellt und bei 19,8 % durch eine PCR (in 5,2 % mit beiden Methoden). Somit lag für 90,1 % ein direkter Erregernachweis vor. Bei 9,9 % der Fälle wurde als labordiagnostischer Nachweis nur ein Antigennachweis oder ein mikroskopischer Nachweis erbracht. Da diese Methoden keine Serogruppenbestimmung ermöglichen, ist es in derartigen Fällen besonders wichtig, zusätzlich Probenmaterial an das NRZ zu schicken (s. Kasten, S. 475).

## Übermittelte invasive Meningokokken-Erkrankungen

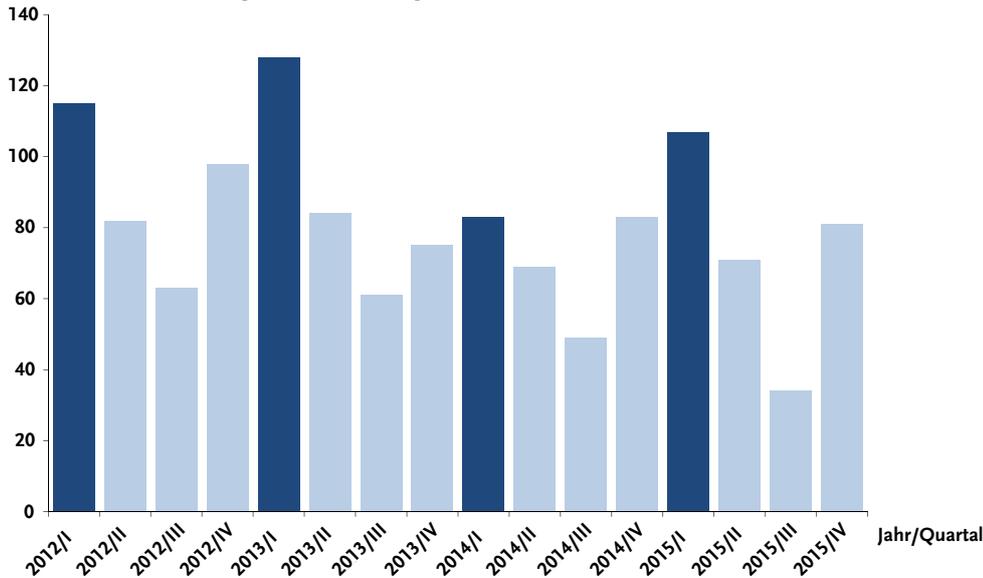


Abb. 1: Invasive Meningokokken-Erkrankungen nach Quartalen (I-IV), IfSG-Meldedaten Deutschland 2012–2015 (n = 1.283)

Zudem lag bei 49 der 184 Fälle (26,6%), die mittels PCR ohne kulturellen Nachweis diagnostiziert wurden, keine Serogruppe vor. Bei Fällen mit kulturellem Nachweis fehlte die Serogruppe dagegen nur in 9,6%, bzw. 7,4% nach Verlinkung mit den NRZMHi-Ergebnissen.

Die Klassifizierung der klinischen Manifestation in die Kategorien Meningitis, Sepsis, WFS oder PF sowie Pneumonie wurde anhand der entsprechenden Angaben der SurvNet-Meldungen vorgenommen. Bei Fehlen der diesbezüglichen Daten wurde eine alleinige Meningitis angenommen, wenn folgende Kriterien angegeben waren: Nackensteife, aufgetriebene Fontanelle oder andere Hirndruckzeichen ohne Vorliegen von Petechien oder Ekchymosen bei Nachweis aus Liquor und nicht aus Blut. Eine Sepsis ohne Meningitis wurde angenommen bei Vorliegen von Petechien oder Ekchymosen und dem Fehlen einer Nackensteife, aufgetriebenen Fontanelle oder anderen Hirndruckzeichen und einem Nachweis aus Blut aber nicht aus Liquor; eine Sepsis mit Meningitis bei Vorliegen mindestens jeweils eines der Symptome für Meningitis und Sepsis sowie einem Nachweis aus Blut UND Liquor.

Auswertungen wurden mittels STATA/SE14.1 für Windows und Microsoft Excel 10 vorgenommen. Proportionen wurden mittels des Chi-Quadrat-Tests oder des Fischer's Exact Tests verglichen. Zur Beschreibung von zeitlichen Trends wurde die negative binomiale Regression für die Berechnung von Inzidenz-Raten-Ratios (IRR) angewendet.

#### Jahreszeitlicher Verlauf

Wie in den Vorjahren traten IME mit einer deutlichen Saisonalität auf (s. Abb. 1): Der Anteil der im Zeitraum 2012–2015 übermittelten Fälle war im 1. Quartal (33,7% der Fälle) und 4. Quartal (26,3%) – also in den kälteren Jahreszeiten – am höchsten und meistens im 2. (23,9%) und insbesondere im 3. (16,1%) Quartal niedriger.

#### Alters- und Geschlechterverteilung

Invasive Meningokokken-Erkrankungen traten im Zeitraum 2012–2015 ähnlich wie in den Vorjahren am häufigsten bei Kindern unter 5 Jahren auf (29,9% der Fälle), vor allem bei Kindern unter einem Jahr (12,9%; mittlere jährliche Inzidenz 6,1 Erkr./100.000 Einw.) sowie bei 1-jährigen Kindern (7,1%; mittlere jährliche Inzidenz 3,4). Ab dem Alter von 2 Jahren (Inzidenz 2,0) nahm die Inzidenz mit dem Alter deutlich ab, auf 0,3 bei 5- bis 14-jährigen Kindern. Von den Betroffenen waren 37,2% jünger als 15 Jahre. Ein zweiter, jedoch niedrigerer Erkrankungsgipfel, wurde bei älteren Teenagern (15–19 Jahre) beobachtet (14,3% aller Fälle, jährliche Inzidenz 0,9 Erkr./100.000 Einw.). Bei 20- bis 24-Jährigen lag die Inzidenz noch bei 0,6 und bei älteren Erwachsenen bei 0,2. Allerdings unterschied sich die Altersverteilung je nach Serogruppe; vor allem Erkrankungen durch die Serogruppe W (MenW) und Y (MenY), aber zunehmend auch C (MenC) traten bei Kindern und Jugendlichen im Vergleich zu Erwachsenen seltener auf als MenB-Erkrankungen (s. Abb. 2). Das männliche Geschlecht war mit 52,5% aller 1.282 (1 Fall ohne Angabe) Erkrankungsfälle geringfügig häufiger betroffen als das weibliche Geschlecht ( $p = 0,21$ ). Nur bei Betroffenen im Alter von  $\geq 50$  Jahren ( $n = 309$ ) waren Frauen im Verhältnis deutlich häufiger (61,8%) betroffen als Männer ( $p = 0,004$  für Chi-Quadrat-Test unter Berücksichtigung der Geschlechterverteilung in der Bevölkerung).

#### Zu Klinikaufenthalten und zum Krankheitsverlauf

Ein Klinikaufenthalt wurde für 98,4% (1.242/1.263; 20 Fälle ohne Angabe) der Erkrankungsfälle übermittelt. Ausreichende Angaben zur Einordnung des klinischen Krankheitsbildes lagen für 1.047 (81,6%) der 1.283 Erkrankungen im Zeitraum 2012–2015 vor. Eine alleinige Meningitis hatten 481 (45,9%) und eine Sepsis 563 (53,8%). Von letzteren hatten 148 (26,3%) auch eine Meningitis und 138 (24,5%) ein WFS oder eine PF. Generell ist der klinische Verlauf einer Meningokokken-Sepsis schwerer als der einer

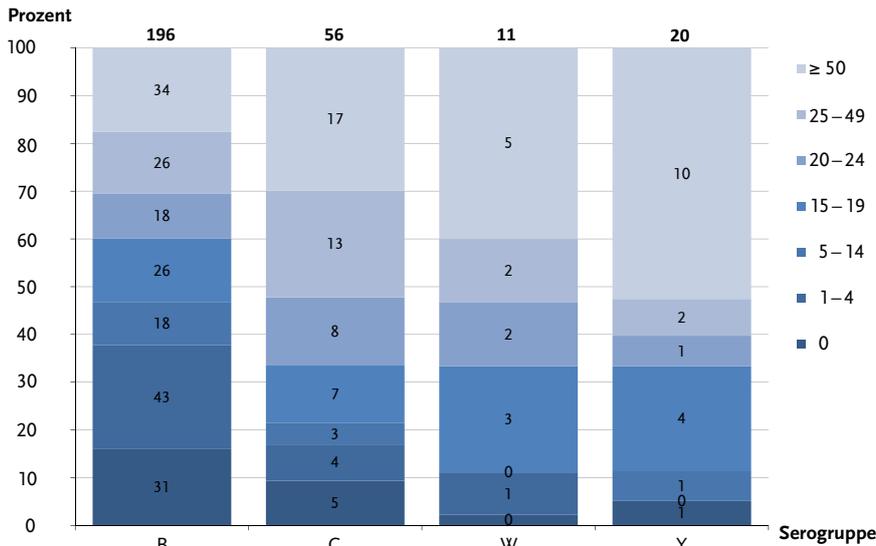


Abb. 2: Invasive Meningokokken-Erkrankungen der häufigsten Serogruppen B, C, W und Y, nach Altersgruppe, Deutschland 2012–2015 (n = 1.129; Zahlen in den Balken: durchschnittliche Fallzahl pro Jahr und Altersgruppe; Zahlen über den Balken: durchschnittliche Gesamtzahl pro Jahr)

isolierten Meningokokken-Meningitis. Septische Verläufe traten am häufigsten bei Personen  $\geq 50$  Jahre (65,1% der Fälle) und Säuglingen (62,4%) auf und am seltensten bei Kindern im Alter von 5–14 Jahren (40,4%). Unterschiede im Anteil septischer Verläufe nach Serogruppe waren nicht signifikant (MenB: 53,0%; MenC: 56,5%; MenW: 57,6% und MenY: 61,9%). Pneumonien, die erst seit Anfang 2015 als Ausprägung in die Falldefinition aufgenommen wurden, wurden bei 3 Fällen als alleinige Ausprägung berichtet (0,3%), jeweils einmal im Zusammenhang mit MenC und MenY; einmal fehlte die Serogruppe.

**Letalität**

Im Zeitraum 2012–2015 wurde bei insgesamt 122 der 1.267 Personen mit Angabe zum Vitalstatus übermittelt, dass sie krankheitsbedingt gestorben waren (9,6%). Dies liegt etwas über dem Durchschnitt der Vorjahre 2001–2011 von 8,4%;

jedoch zeigte sich mittels binomialer Regressionsanalyse kein signifikanter Trend über die Zeit (IRR = 1,01, 95% Konfidenzintervall (KI): 0,99–1,03, p = 0,36). Die Letalität war bei Vorliegen einer alleinigen Meningitis am niedrigsten (2,1%), lag bei Fällen mit septischen Verläufen bei 18% und bei Fällen mit WFS am höchsten (38,0%). Die Letalität bei unter 5-jährigen Kindern lag bei 9,5% und bei 5- bis 14-Jährigen bei 3,1%. Sie stieg dann von 5,5% bei 15- bis 19-Jährigen auf 12,3% bei Personen im Alter von 50 Jahren und mehr an.

Wie auch in früheren Jahren lag die Letalität bei Erkrankungen durch die Serogruppe C (13,6%) höher als bei Erkrankungen durch die Serogruppe B (9,4%). Abbildung 3 zeigt die Letalität aller in den Jahren 2001–2015 übermittelten Serogruppe-B- und Serogruppe-C-Erkrankungen nach Altersgruppen. Die Letalität der Serogruppe-C-Erkrankten lag in allen Altersgruppen über der der Serogruppe-B-

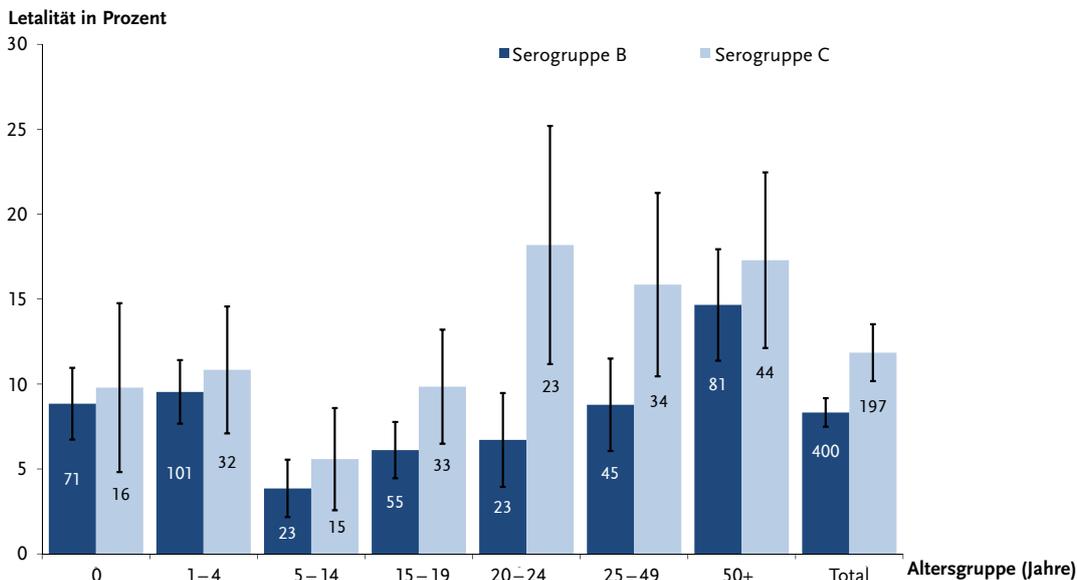


Abb. 3: Letalität invasiver Meningokokken-Erkrankungen der Serogruppen B und C nach Altersgruppe, IfSG-Meldedaten Deutschland 2001–2015. Die Fehlerindikatoren stellen die 95% Konfidenzintervalle dar. Die Zahlen in den Balken stellen die hochgerechnete (s. Abschnitt: Krankheitslast nach Serogruppen) Gesamtzahl der Todesfälle in der jeweiligen Alters- und Serogruppe in diesem Zeitraum dar.

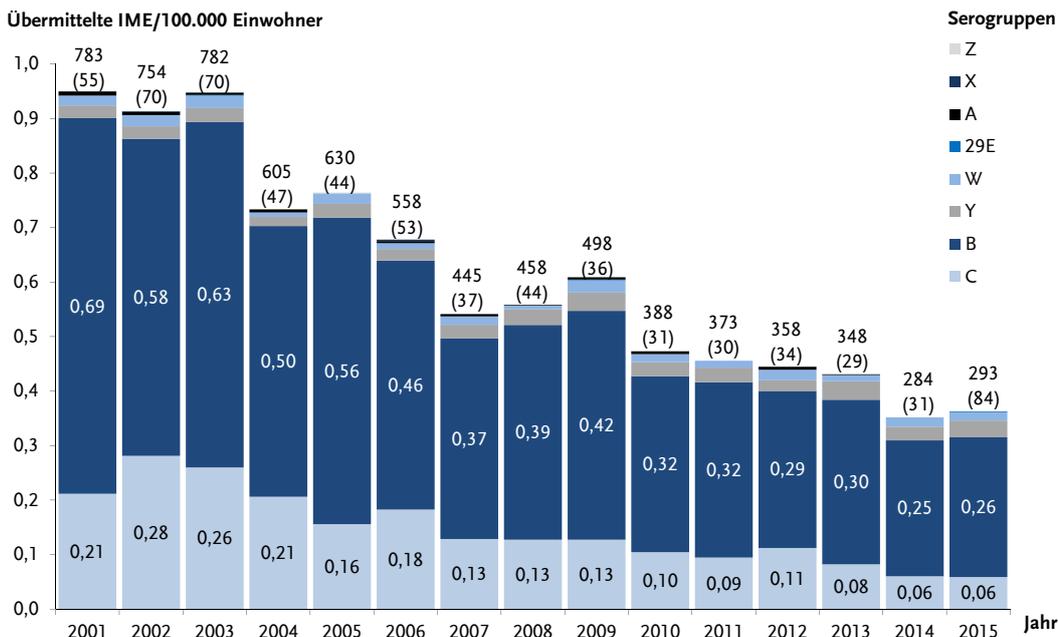


Abb. 4: Inzidenz invasiver Meningokokken-Erkrankungen nach Serogruppen (hochgerechnet), IfSG-Melddaten, Deutschland 2001–2015 (n = 7.557). (Jährliche Zahl aller IME über den Balken, Todesfälle in Klammern)

Erkrankten. Die kleinen Fallzahlen der selteneren Serogruppen W und Y erlauben keine zuverlässigen altersspezifischen Aussagen zur Letalität in diesem Zeitraum (16 bzw. 20 Todesfälle). Im Zeitraum 2001–2015 lag die Letalität der Serogruppe-W-Erkrankungen bei 9,9% (95% KI: 5,2–14,7%) und die der Serogruppe-Y-Erkrankungen bei 7,4% (95% KI: 4,2–10,6%).

#### Krankheitslast nach Serogruppen

Die Gesamtinzidenz der IME in den Jahren 2012–2015 lag bei 0,44, 0,43, 0,35, bzw. 0,36 Erkr./100.000 Einw., womit sich der seit 2004 zu beobachtende abfallende Trend fortsetzte (s. Abb. 4).

#### Hinweis auf kostenloses Untersuchungsangebot des NRZMHi

Das NRZ für Meningokokken und *Haemophilus influenzae* (NRZMHi) bietet die kostenlose Untersuchung aller von primär diagnostizierenden Laboratorien gewonnenen Stämme oder Proben von Patienten mit invasiven Meningokokken-Erkrankungen an. Dort wird an allen Proben eine Feintypisierung durchgeführt, welche für die Aufdeckung von Krankheitshäufungen und die Ausbreitung spezifischer Klone unabdingbar ist. Weiterhin kann das NRZMHi an Proben (Blut, Liquor oder anderes steriles Material), bei denen aufgrund einer bereits begonnenen antibiotischen Therapie die Kultur nicht gelingt, eine PCR-Diagnostik durchführen, die in der Regel auch eine Feintypisierung ermöglicht. Am NRZMHi wurde im Zeitraum 2012–2015 für insgesamt 154 der 1.100 (14%) untersuchten Proben von Patienten mit IME die Diagnose ausschließlich mit Kultur-unabhängigen molekularen Methoden gesichert. Das NRZMHi verfolgt darüber hinaus die Entwicklung der Antibiotikaresistenz bei Meningokokken und fasst diese für den Resistenzatlas GERMAP regelmäßig zusammen. Es untersucht die geografische Verbreitung von Erregervarianten, inklusive zeitlicher und räumlicher Häufungen und meldet diese an Landesstellen und Gesundheitsämter. Die Jahresberichte des NRZMHi und Informationen zum Versand und zur kostenlosen Diagnostik von Untersuchungsmaterial können auf der Internetseite des NRZMHi unter [www.nrzmhi.de](http://www.nrzmhi.de), Rubrik „Versand“, und [www.episcangis.org](http://www.episcangis.org) abgerufen werden. **Die Gesundheitsämter sollten jede Gelegenheit nutzen, die meldenden Laboratorien auf dieses Angebot aufmerksam zu machen.**

Die Verteilung der verursachenden Serogruppen bei IME ist in Anbetracht der Verfügbarkeit von Impfstoffen für die Entwicklung von Präventionsstrategien und Impfpfehlungen von besonderer Bedeutung. In den Jahren 2012–2015 lag für 88,4% der erfassten IME eine Angabe zur Serogruppe vor, was im Schwankungsbereich der Vorjahre lag. Ohne Verknüpfung mit den NRZMHi-Daten lag dieser Anteil etwas niedriger bei 86,1%. In diesem Zusammenhang wird nochmals auf das Angebot des NRZMHi hingewiesen, Isolate oder Probenmaterial kostenlos zu untersuchen (s. Kasten). Nur dort kann eine umfassende Feintypisierung vorgenommen werden, die für die Bewertung der epidemiologischen Situation und die Evaluation der Impfung unerlässlich ist. Die Befunde des NRZMHi werden sowohl an das einsendende Labor als auch direkt an die Gesundheitsämter weitergeleitet und tragen zur Sicherung der Datenqualität im Meldewesen und zur Abschätzung des Effekts der Impfpflicht bei.

Im Zeitraum 2012–2015 war die Serogruppenverteilung der erfassten IME mit diesbezüglichen Angaben (n = 1.141) wie folgt: MenB: 68,9%; MenC: 19,7%; MenW: 3,5% und MenY: 6,9%. Zur Berechnung der serogruppenspezifischen Inzidenzen wurde die Annahme gemacht, dass diese Serogruppenverteilung bei Fällen mit fehlender Serogruppe ebenfalls zutrifft. Abbildung 4 zeigt die serogruppenspezifische Inzidenz der IME in den Jahren 2001–2015 in Deutschland.

Die Inzidenz der **MenB-Erkrankungen** fiel von 0,29 bzw. 0,30 Erkr./100.000 Einw. in den Jahren 2012 und 2013 auf 0,25 bzw. 0,26 in den beiden Folgejahren 2014 und 2015. Der Rückgang der Serogruppe-B-Inzidenz von 0,63 Erkr./100.000 Einw. seit 2003 (s. Abb. 4) erklärt sich vor allem durch eine Abnahme der Fallzahlen bei Kindern und

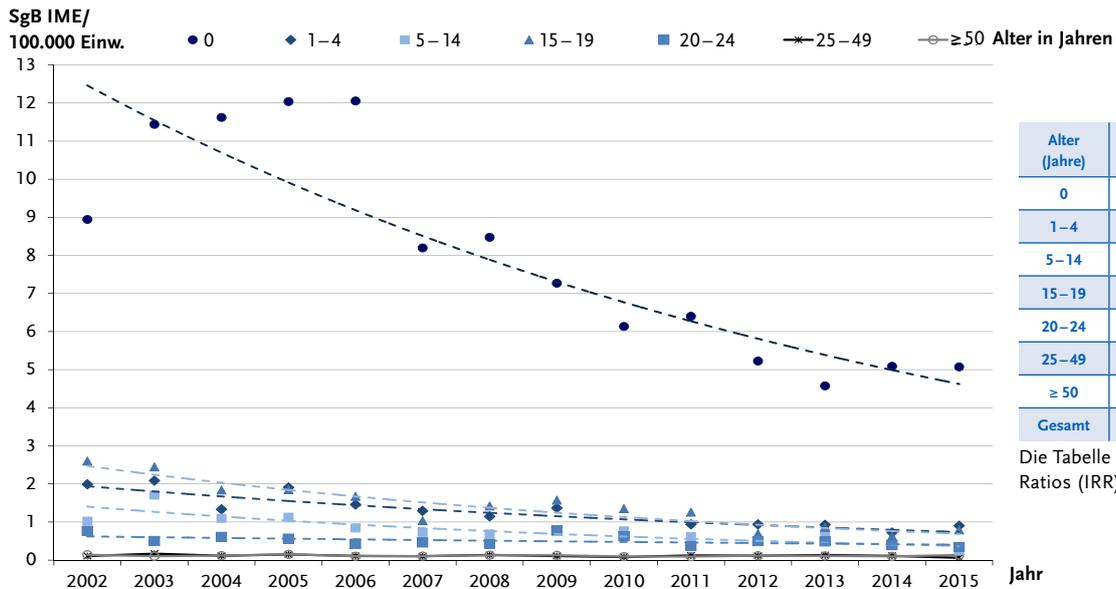


Abb. 5a: Inzidenz invasiver Erkrankungen durch Meningokokken der Serogruppe B nach Altersgruppe, Deutschland 2002–2015

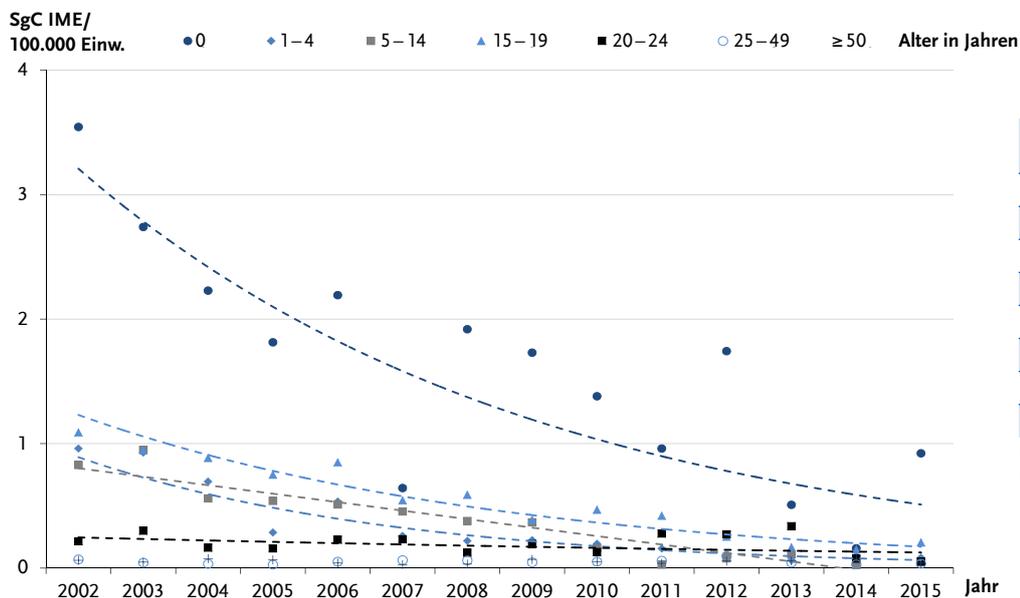


Abb. 5b: Inzidenz invasiver Erkrankungen durch Meningokokken der Serogruppe C nach Altersgruppe, Deutschland 2002–2015

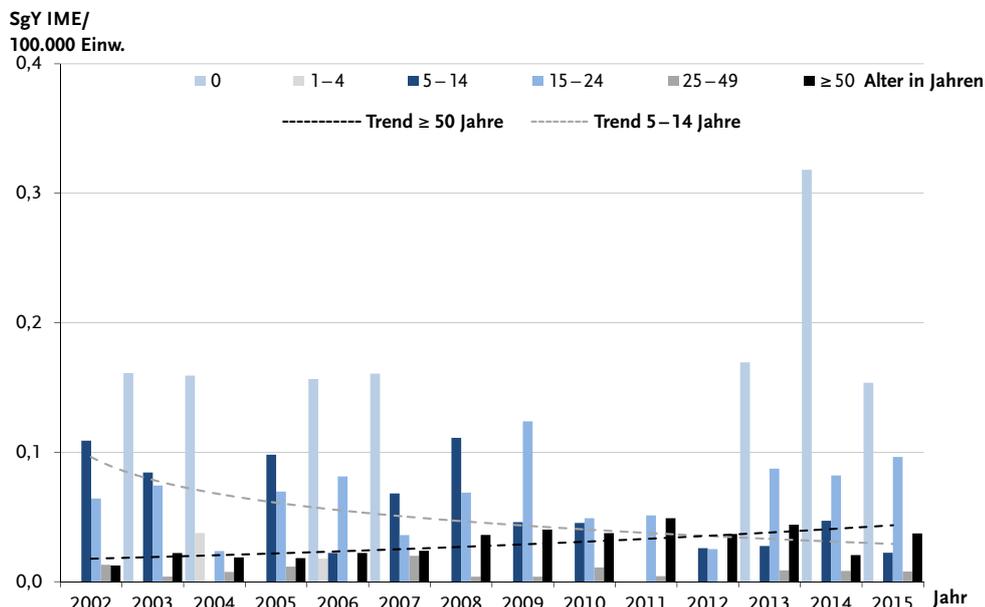


Abb. 5c: Inzidenz invasiver Erkrankungen durch Meningokokken der Serogruppe Y nach Altersgruppe, Deutschland 2002–2015. Die Linien zeigen die signifikanten Trends für die Altersgruppen 5–14 und ≥ 50 Jahre

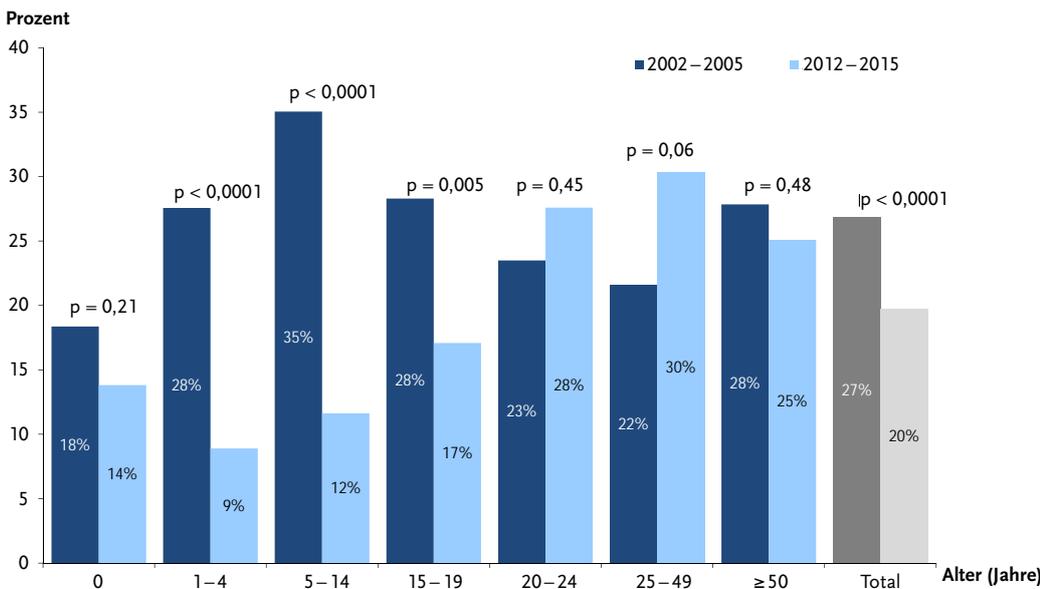


Abb. 6: Prozent der invasiven Meningokokken-Erkrankungen in Deutschland durch die Serogruppe C nach Altersgruppe 2002–2005 (dunkle Balken) im Vergleich zu 2012–2015 (helle Balken).

Jugendlichen (s. Abb. 5a, Seite 476): In den Altersgruppen bis 19 Jahren nahm die Inzidenz am deutlichsten ab; bei den 20- bis 49-Jährigen war der Rückgang weniger stark, jedoch immer noch statistisch signifikant, während bei älteren Personen  $\geq 50$  Jahre kein Rückgang zu verzeichnen war (s. Abb. 5a, Seite 476).

Auch die Inzidenz der **MenC-Erkrankungen** fiel weiter von 0,11 Erkr./100.000 Einw. im Jahr 2012 auf 0,06 im Jahr 2015. Dieser Rückgang erklärt sich durch die Abnahme der Inzidenz in den Altersgruppen 0–19 Jahre (s. Abb. 5b, Seite 476); bei älteren Personen  $\geq 20$  Jahre war kein Rückgang zu verzeichnen. Die Abnahme der MenC-Inzidenz war ausgeprägter als die der MenB-Inzidenz in den Altersgruppen < 1 Jahr ( $p = 0,08$ ), 1–4 Jahre ( $p < 0,0001$ ), 5–14 Jahre ( $p < 0,0001$ ) und 15–19 Jahre ( $p = 0,02$ ). Ein ähnliches Bild zeigt der Vergleich des Anteils der MenC-Erkrankungen an allen IME in den verschiedenen Altersgruppen: Im Vergleich zu 2002–2005 nahm dieser Anteil nur in den Altersgruppen zwischen 1 und 19 Jahren signifikant ab (s. Abb. 6).

Die **MenY-Inzidenz** lag in den Jahren 2012–2015 zwischen 0,02 und 0,03 (16–27 Fälle/Jahr). Es zeigt sich seit 2002 ein signifikant ansteigender Trend bei Personen im Alter von 50 Jahren und älter, der sich 2014–2015 aber zumindest nicht weiter fortsetzte (s. Abb. 5c, S. 476). Die Inzidenz bei 5- bis 14-jährigen Kindern nahm signifikant ab (s. Abb. 5c, S. 476).

Die **MenW-Inzidenz** lag 2012–2015 zwischen 0,01 und 0,02 (9–16 Fälle pro Jahr) und zeigte bis Ende 2015 keine besonderen Trends. Allerdings traten ab Mai 2015 erstmalig 4 MenW-Fälle mit dem Feintyp W:P1.5.2:F1-1 auf. In den Vorjahren seit 2004 trat dieser Feintyp nur vereinzelt mit 0–2 Fällen pro Jahr auf. Dieser Feintyp wird für eine steigende MenW-Inzidenz in allen Altersgruppen in Großbritannien verantwortlich gemacht.<sup>12,13</sup>

#### Erreichte Impfquoten und Impfstatus der Erkrankten

Die STIKO empfiehlt seit Juli 2006 eine Impfung gegen Meningokokken der Serogruppe C mit einem Konjugatimpfstoff für alle Kinder im 2. Lebensjahr. Die Impfung soll bei älteren Kindern und Jugendlichen individuell nachgeholt werden. Die Impfquoten sind bei Schulanfängern von 53,1% im Jahr 2008 (Daten aus 10 Bundesländern)<sup>14</sup> auf 88,6% im Jahr 2014 angestiegen;<sup>15</sup> liegen jedoch nach Schätzungen aus der KV-Impfsurveillance bei Jugendlichen noch deutlich niedriger. Daten zur Inanspruchnahme einer Impfung mit dem seit Mitte Dezember 2013 verfügbaren MenB-Impfstoff, die bislang von der STIKO nur für Risikogruppen empfohlen ist, aber von der Sächsischen Impfkommision (SIKO) in Sachsen für alle Kinder unter 18 Jahren empfohlen wird und von einigen Krankenkassen bereits erstattet wird, liegen bislang nicht vor.

Die Meldedaten ermöglichen eine Überwachung von möglichen Impfdurchbrüchen. Bei keiner der 361 seit 2014 erfassten MenB-Erkrankungen wurde eine MenB-Impfung angegeben. Von den 1.105 im Zeitraum 2006–2015 erfassten IME durch die impfpräventablen Serogruppen A (19), C (785), W (105) und Y (196) wurden 973 (88,1%) als nicht geimpft übermittelt; bei 118 (10,7%) fehlte eine Angabe zum Impfstatus und bei 14 (1,3%: 11 MenC, 1 MenW/Y und 2 MenY) wurde eine Impfung angegeben. In Tabelle 1 (s. Seite 478) sind die Einzelheiten dieser Fälle dargestellt. Demnach wurden lediglich 11 MenC-Erkrankungen nach einer erfolgten MenC-Impfung beobachtet, mit einem Impfabstand zur Erkrankung von 10 Monaten bis knapp 8 Jahren. Bei längeren Impfabständen, insbesondere wenn im Kleinkindalter, aber auch vor dem Alter von 10 Jahren, geimpft wurde, kann nicht mehr von einem sicheren Immunschutz ausgegangen werden (s. u.). Von den 5 Erkrankten mit kurzen Impfabständen  $\leq 20$  Monaten waren 4 im Kleinkindalter und einer im Alter von 9 Jahren geimpft worden. Einer der Erkrankten verstarb. MenC-Erkrankungen kamen

Meldejahr	Serogruppe	Alter	Impfabstand	Impfstoff	Impfdurchbruch
2008	C	3	15 Monate	Meningitec®	Ja
2009	C	2	16 Monate	Meningitec®	Ja
2009	C	5	20 Monate	Mencevax®	Ja
2009	C	5	10 Monate	Menjugate® Kit	Ja
2012	C	16	6 Jahre	Menjugate® Kit	Ja
2012	C	16	4 Jahre	Menjugate® Kit	Ja
2013	C	10	7 Monate	Meningitec®	Ja
2013	C	13	5,7 Jahre	NeisVac-C®	Ja
2015	C	5	2,9 Jahre	NeisVac-C®	Ja
2015	C	11	7,8 Jahre	NeisVac-C®	Ja
2015	C	17	7,8 Jahre	Menjugate® Kit	Ja
2015	W/Y*	16	k. A.	MenC-Konjugatimpfstoff	Nein
2008	Y	14	2,5 Monate	MenC-Konjugatimpfstoff	Nein
2014	Y	19	5,5 Jahre	Nicht ermittelbar	Nicht ermittelbar

Tab. 1: Erfasste Meningokokken-Erkrankungen der Serogruppen A, C, W, und Y, Deutschland, 2006–2015 mit Angabe einer Meningokokken-Impfung

\*Molekulargenetische Typisierung ließ keine Unterscheidung zwischen der Serogruppe W und Y zu; k. A.: keine Angabe

nach Impfung mit allen drei verfügbaren monovalenten MenC-Impfstoffen vor. Ob bei den betroffenen Patienten ein Immundefekt vorlag, ist nicht bekannt. Die Zahl der Impfdurchbrüche ist in Anbetracht der extrem hohen Zahl geimpfter Kinder in Deutschland als sehr gering einzuschätzen. Die große Mehrzahl der an MenC-Erkrankten (98,6%) war ungeimpft.

**Regionale Verteilung**

Unterteilt man die Bundesrepublik in vier Regionen wie in Abbildung 7 beschrieben, wurde in den beiden Zeiträumen 2002–2005 und 2006–2011 noch eine deutlich höhere Inzidenz in den westlichen und östlichen im Vergleich zu den restlichen Bundesländern beobachtet ( $p < 0,0001$  bzw.  $p = 0,001$ , Chi-Quadrat mittels negativer binomialer

Regression); dieser Unterschied lag vor allem an der dort höheren Inzidenz der MenB-Erkrankungen ( $p < 0,0001$  in beiden Zeiträumen). Dagegen war die Inzidenz der IME im Zeitraum 2012–2015 regional sehr homogen verteilt; nur die Inzidenz der MenY-Erkrankungen zeigte wie in den Vorjahren regionale Unterschiede ( $p < 0,0001$ ), mit der höchsten Inzidenz in den südlichen und der niedrigsten Inzidenz in den östlichen Bundesländern. Hier fällt auf, dass in den südlichen Bundesländern 33,3% der insgesamt 33 MenY-Erkrankungen bei Jugendlichen im Alter von 15–19 Jahren auftraten, während dies in den drei anderen Regionen nur bei 13,3% der 45 MenY-Erkrankungen der Fall war ( $p = 0,035$ ). Leichte regionale Unterschiede in der Inzidenz der MenC-Erkrankungen waren in keinem der Zeiträume signifikant.

Invasive Meningokokken-Erkrankungen/100.000 Einw.

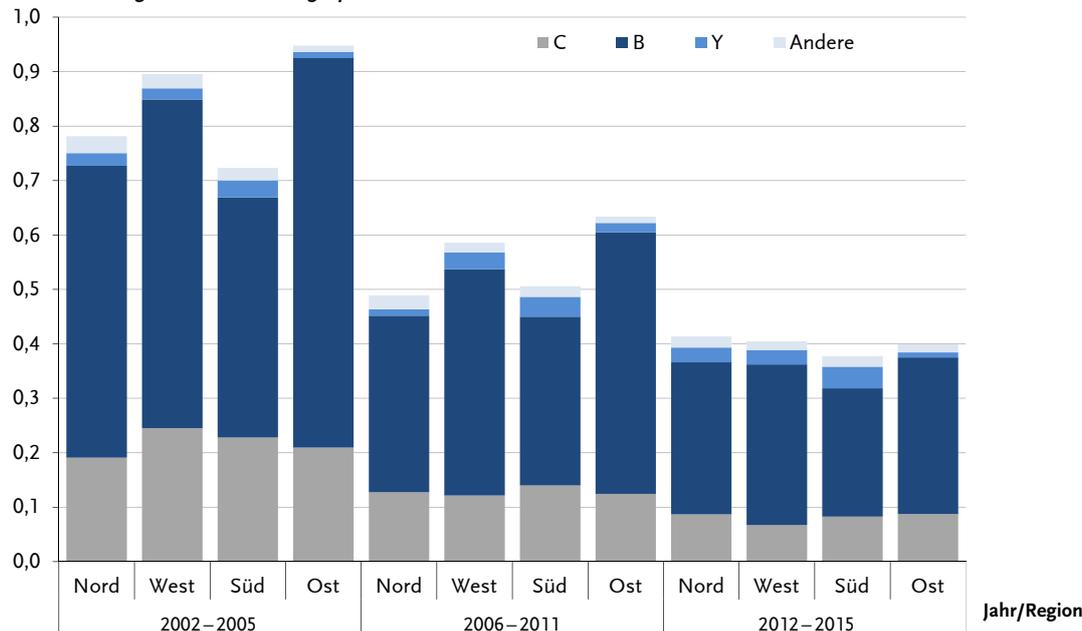


Abb. 7: Mittlere jährliche Inzidenz invasiver Meningokokken-Erkrankungen nach Region und Serogruppe 2002–2005, 2006–2011 und 2012–2015

Nord: Schleswig-Holstein, Hamburg, Niedersachsen, Bremen; West: Hessen, Nordrhein-Westfalen, Rheinland-Pfalz, Saarland; Süd: Baden-Württemberg, Bayern; Ost: Berlin, Brandenburg, Mecklenburg-Vorpommern, Sachsen, Sachsen-Anhalt, Thüringen

Von den 1.283 im Zeitraum 2012–2015 übermittelten Fällen hatten 1.036 Angaben zum Infektionsland (80,7%). Von diesen wurde bei 993 (95,8%) ausschließlich Deutschland genannt. Bei 43 Fällen (4,2%) wurde die Erkrankung als im Ausland erworben angegeben, davon wurde bei 4 Deutschland als zusätzliches Infektionsland genannt. Als Infektionsland wurden in 32 Fällen europäische Länder angegeben, 4-mal die Türkei, 2-mal Äthiopien und jeweils 1-mal China, Kuba, Irak, Syrien und die Arabischen Emirate.

### Erkrankungshäufungen und molekulare Surveillance

Von 2012–2015 wurden insgesamt 10 Häufungen mit 2–4 Erkrankungen übermittelt, die in epidemiologischem Zusammenhang standen (jeweils 3 in den Jahren 2012, 2013 und 2015 und eine im Jahr 2014). Bei 9 der 10 Häufungen wurde die Serogruppe B diagnostiziert; bei einer die Serogruppe C. Bei 2 Häufungen handelte es sich jeweils um Geschwister im Kleinkindalter, die innerhalb von 1–2 Tagen erkrankten. Bei 6 weiteren Häufungen waren Jugendliche im Alter von 15–21 Jahren betroffen, die Kontakt auf gemeinsamen sozialen Veranstaltungen (Partys, Jahrmarkt, Schule) hatten oder befreundet waren, bei der einzigen MenC-Häufung handelte es sich um 2 Fälle bei Männern, die Sex mit Männern haben (MSM), die Teil einer bundesweiten Häufung bei MSM in den Jahren 2012–2013 waren,<sup>16</sup> und schließlich erkrankten 4 Personen im Umfeld einer Großfamilie. Bei dieser letzten Häufung waren nach der Erkrankung eines Säuglings 3 weitere Personen erkrankt, von denen 2 eine Chemoprophylaxe mit Rifampicin erhalten hatten. Während der Stamm des Indexfalls gegen Rifampicin sensibel war, waren die vom 2. und 3. Fall isolierten Stämme Rifampicin-resistent (beim 4. Fall konnte wegen Nichtverfügbarkeit eines Isolats die Rifampicin-Sensibilität nicht getestet werden). Es bestanden Zweifel, ob die Chemoprophylaxe wegen Nichtverfügbarkeit eines Isolats vollständig eingenommen worden war; dies könnte die Entwicklung der Resistenz begünstigt haben. Keiner der Fälle verstarb. Obwohl Sekundärfälle trotz Rifampicin-Prophylaxe gelegentlich beschrieben wurden<sup>17–21</sup> und auch in Eradikationsstudien bei 10–27% der Probanden Rifampicin-resistente Stämme nachgewiesen wurden,<sup>22–24</sup> bleibt die Rifampicin-Resistenz in Deutschland sehr selten (s. u.). Dies liegt möglicherweise u. a. daran, dass die für die Resistenz verantwortliche Mutation für die Meningokokken mit einem Virulenz-Verlust einhergeht.<sup>25</sup> In 7 der nach IfSG übermittelten Häufungen hatten alle Betroffenen jeweils den gleichen Feintyp; in 3 Häufungen lag der Feintyp nur für eine betroffene erkrankte Person vor.

Mittels des öffentlich zugänglichen geografischen Informationssystems EpiScanGIS werden seit Sommer 2006 am NRZMHi computergestützte Analysen unter Verwendung der von Kulldorff et al.<sup>26</sup> entwickelten Software SaTScan<sup>TM</sup> durchgeführt, um – unabhängig von einem möglicherweise vorliegenden epidemiologischen Zusammenhang – feintypspezifische zeitliche und räumliche Cluster zu identifizieren.<sup>27</sup> SaTScan<sup>TM</sup>-Analysen werden am NRZMHi wöchentlich durchgeführt. Die Ergebnisse werden umgehend den

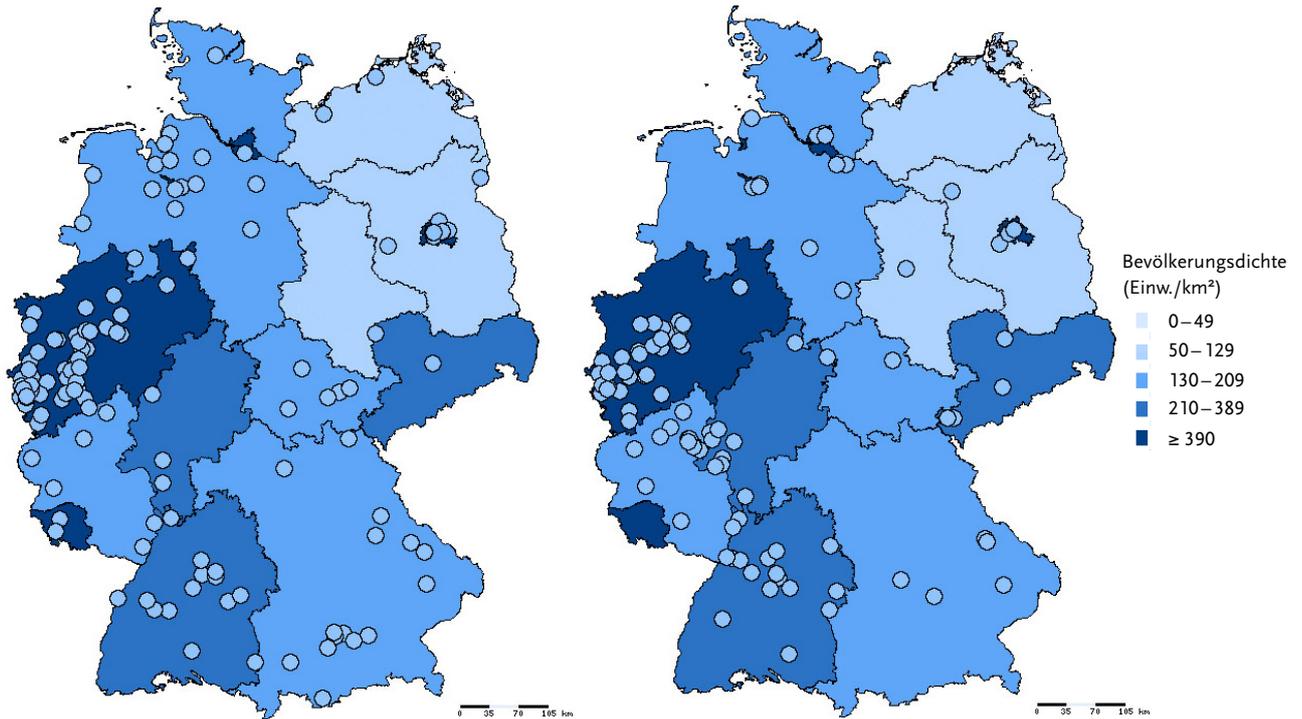
zuständigen Gesundheitsämtern, den Landesbehörden und dem RKI mitgeteilt. Auf diese Weise können mögliche epidemiologische Zusammenhänge zwischen Erkrankungsfällen, die z. B. auch aus verschiedenen Kreisen stammen können, zeitnah recherchiert werden. In 7 der oben beschriebenen nach IfSG übermittelten Häufungen hatten alle Betroffene jeweils den gleichen Feintyp; in 3 Häufungen lag der Feintyp nur für eine betroffene erkrankte Person vor. Eine detaillierte vergleichende Auswertung von den nach IfSG und am NRZMHi erfassten Häufungen wird derzeit durchgeführt und gesondert veröffentlicht.

Darüber hinaus geben die Ergebnisse der SaTScan<sup>TM</sup>-Analysen Einblick in regionale Transmissionsmuster. Die jährliche Inzidenz durch den häufigsten Feintyp B:P1.7-2,4:F1-5 nahm von 0,06 im Zeitraum 2009–2011 auf 0,04 Erkr./100.000 Einw. im Zeitraum 2012–2015 ab. Wie in den Vorjahren, in denen der Feintyp im Aachener Raum zu einem starken Anstieg der MenB-Inzidenz geführt hatte,<sup>28</sup> lag die jährliche Inzidenz in Nordrhein-Westfalen im Zeitraum 2009–2011 mit 0,10 noch deutlich über dem Bundesdurchschnitt von 0,06; ging aber 2012–2015 auf 0,06 zurück; dafür fand nun eine Ausbreitung ins benachbarte Rheinland-Pfalz statt (Inzidenz: 0,13, s. Abb. 8a, S. 480).

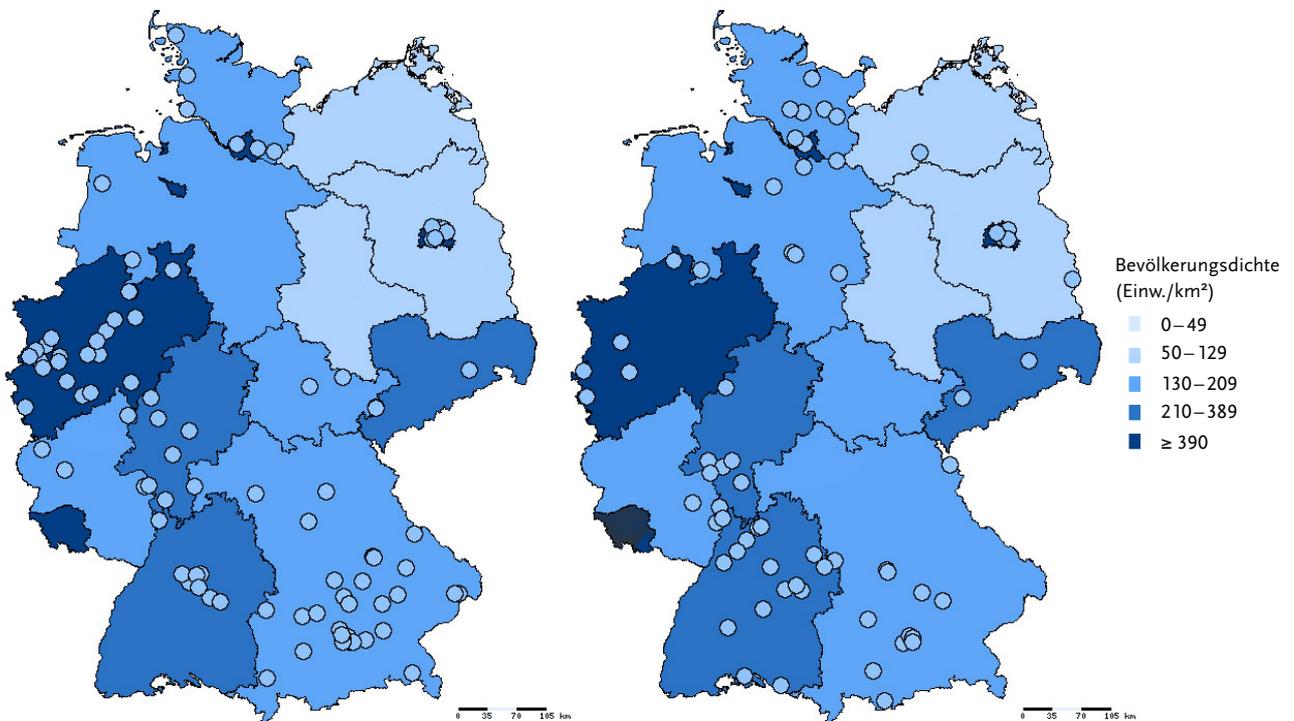
Die jährliche Inzidenz durch den nächsthäufigsten Feintyp C:P1.5,2:F3-3 nahm leicht von 0,04 auf 0,03 Erkr./100.000 Einw. ab. Im Zeitraum 2009–2011 lag die Inzidenz dieses Feintyps in Bayern (0,09), Berlin (0,08) und Thüringen (0,06) über dem Bundesdurchschnitt und 2012–2015 in Schleswig-Holstein (0,08), Baden-Württemberg (0,05) und Bayern (0,04), s. Abb. 8b (Seite 480).

Abbildung 8c (s. Seite 481) zeigt die Verbreitung des zweithäufigsten MenC-Feintyps, C:P1.5,1,10-8:F3-6, der 2012–2013 für eine bundeslandübergreifende Häufung von IME bei MSM verantwortlich war.<sup>16,29</sup> Wie bereits beschrieben, führt dieser Feintyp vor allem bei jungen Erwachsenen und häufiger bei Männern als bei Frauen zu IME.<sup>29</sup> Die geografische Verteilung der Erkrankungen mit diesem Feintyp (s. Abb. 8c) verdeutlicht, dass Transmissionen häufig in Großstädten stattfanden.

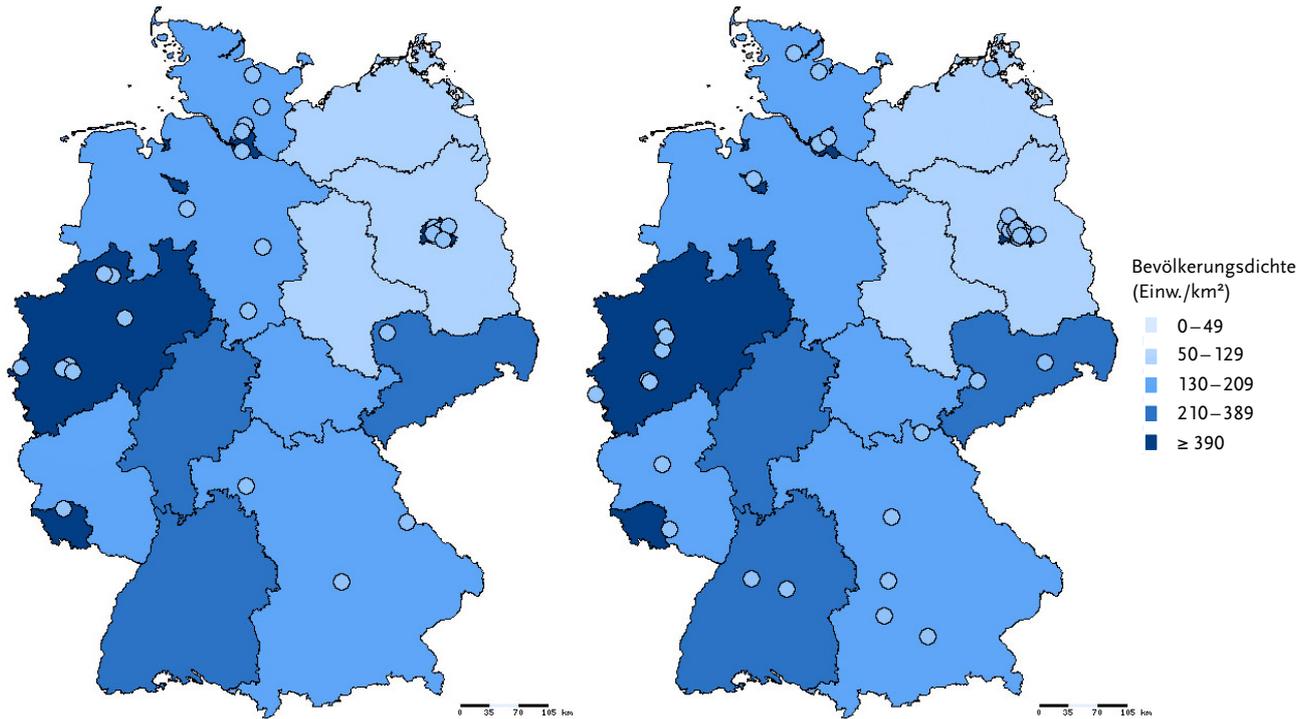
Der seltenere Feintyp B:P1.22,14:F5-1 trat 2014–2015 wiederholt häufiger als erwartet bei MenB-Fällen in Rheinland-Pfalz auf. Dieser Feintyp war in den Jahren 2002–2009 lediglich 1- bis 2-mal pro Jahr in Deutschland identifiziert worden und wurde in Rheinland-Pfalz erstmals 2010 und 2011 bei 3 bzw. 1 IME identifiziert. Von 2012–2015 wurde dieser Feintyp dann bei 35 Erkrankten isoliert (s. Abb. 8d, S. 481); davon waren 25 aus verschiedenen Kreisen in Rheinland-Pfalz, was dort zu einer feintypspezifischen Inzidenz von 0,16/100.000 Einw. führte (bundesweite Inzidenz: 0,04). Von den Erkrankten war ein höherer Anteil im Alter von 15–24 Jahren (42,9% der Fälle) als bei MenB-Erkrankungen insgesamt (22,6%,  $p = 0,006$ ), während Kinder < 15 Jahren seltener betroffen waren (20,0% vs. 37,7%,  $p = 0,03$ ). Es konnten keine



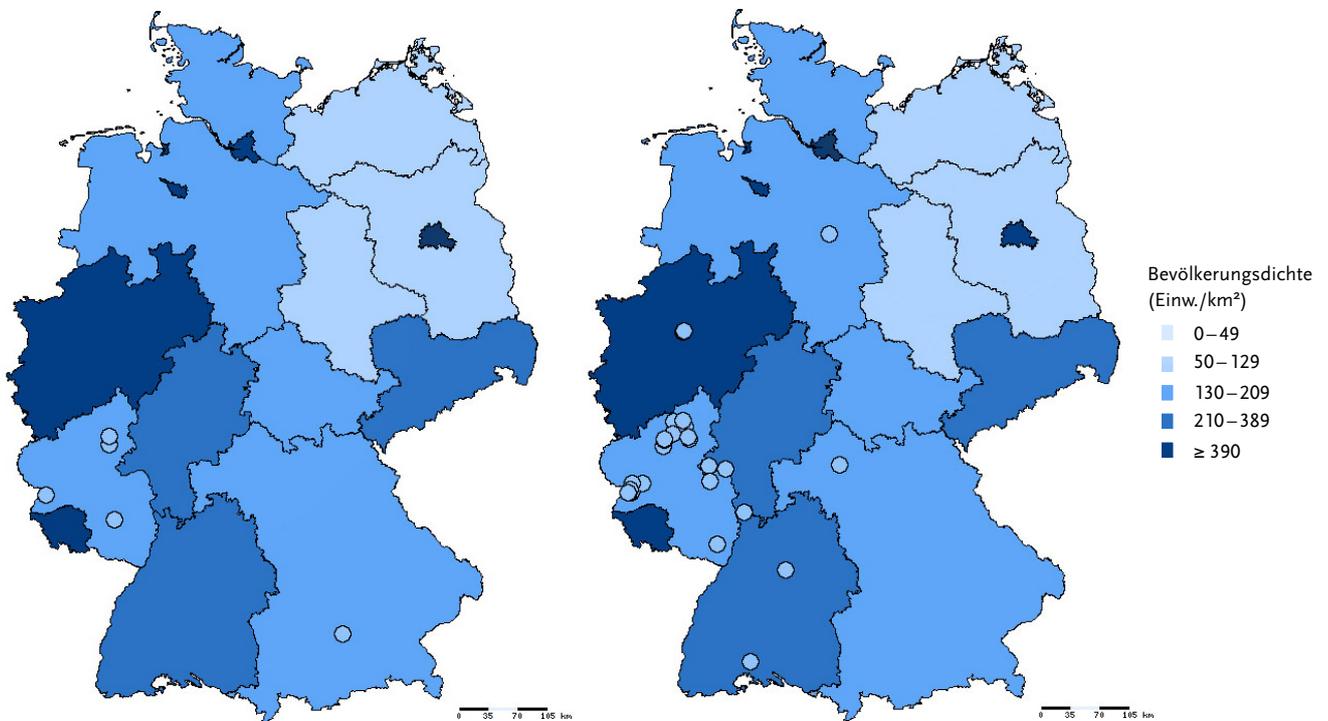
**Abb. 8a:** Geografische Verteilung der invasiven Meningokokken-Erkrankungen durch den häufigsten Feintyp, B:P1.7-2,4:F1-5 in Deutschland, 2009–2011 (linke Abbildung, n = 137) und 2012–2015 (rechte Abbildung, n = 97).



**Abb. 8b:** Geografische Verteilung der invasiven Meningokokken-Erkrankungen durch den zweithäufigsten Feintyp, C:P1.5,2:F3-3 in Deutschland, 2009–2011 (linke Abbildung, n = 100) und 2012–2015 (rechte Abbildung, n = 71).



**Abb. 8c:** Geografische Verteilung der invasiven Meningokokken-Erkrankungen durch den Feintyp C:P1.5,1,10-8:F3-6 in Deutschland, 2009–2011 (linke Abbildung, n = 31) und 2012–2015 (rechte Abbildung, n = 45).



**Abb. 8d:** Geografische Verteilung der invasiven Meningokokken-Erkrankungen durch den Feintyp B:P1.22,14:F5-1 in Deutschland, 2009–2011 (linke Abbildung, n = 5) und 2012–2015 (rechte Abbildung, n = 35).

direkten Kontakte zwischen betroffenen Fällen ermittelt werden, so dass von einer Ausbreitung über vorrangig asymptomatische Übertragungen ausgegangen werden muss. Laboruntersuchungen konnten bisher noch nicht zweifelsfrei klären, ob der Stamm durch Antikörper, die durch Bexsero® induziert werden, abgedeckt wird. Die diesbezügliche epidemiologische Situation wird weiterhin sorgfältig überwacht.

Mittels *Multi-locus sequence typing* (MLST) konnten im Zeitraum 2012–2015 1.105 der 1.283 IME (44 %) einem klonalen Komplex (cc) zugeordnet werden. Am häufigsten (30,4 %) gehörten die Stämme dem cc41/44/Lineage 3 an, assoziiert mit MenB, gefolgt vom cc11/ET-37 (16,9 %), assoziiert mit MenC. Weiteren 5 mit MenB assoziierten cc, dem cc32/ET 5, dem cc269, cc213, cc103 bzw. cc60 gehörten 15,8 %, 8,3 %, 7,0 %, 3,0 % bzw. 1,9 % der Stämme an. Dem mit MenY assoziierten cc23/Cluster A3 gehörten 6,2 % der Stämme an und dem mit MenW assoziierten cc22 4,7 %. Weitere cc kamen nur vereinzelt vor. Die 3 häufigsten klonalen Komplexe cc ST-41/44cc/Lineage 3, ST-32cc/ET-5 und ST-11cc/ET-37 kommen in anderen europäischen Ländern ebenfalls am häufigsten vor; allerdings gehören ein höherer Anteil der deutschen Stämme ST-41/44cc/Lineage 3 als in anderen europäischen Ländern (17,2 %).<sup>30</sup>

#### Antibiotikasensibilität

Das NRZ untersucht die eingehenden Meningokokken-Isolate auf Antibiotikasensibilität nach EUCAST-Kriterien ([www.eucast.org/clinical\\_breakpoints/](http://www.eucast.org/clinical_breakpoints/)). Die Penicillinsensibilität lag in den Jahren 2012–2015 (n = 911) bei 72,1 %, 59,5 %, 77,9 % bzw. 86,2 %. Der Großteil der nicht sensiblen Isolate zeigte eine intermediäre Sensibilität; Resistent waren in den Jahren 2012–2014 nur 2,3–2,9 % der Isolate, mit einem Rückgang auf 1,0 % im Jahr 2015. Dieser Wert lag jedoch immer noch über dem Durchschnittswert der Vorjahre 2003–2011 von 0,1 %. Die Sensibilität hatte in diesen Jahren zwischen 81,2 % und 90,4 % geschwankt.

Von den im Zeitraum 2012–2015 getesteten 911 Isolaten hatten 2 eine Rifampicin-Resistenz (s. oben) und 1 eine intermediäre Sensibilität. Alle Isolate waren Ciprofloxacin- und Cefotaxim-sensibel.

#### Zusammenfassende Einschätzung und Ausblick

Die Meldedaten zusammen mit den Daten des NRZMHi sind eine hervorragende Grundlage für die Überwachung der Meningokokken-Epidemiologie in Deutschland, einschließlich der Evaluierung der Auswirkungen der empfohlenen Impfungen. Dennoch könnte die Datenqualität durch eine Zunahme von Angaben insbesondere bei der klinischen Ausprägung, Serogruppe und zum Impfstatus weiter verbessert werden. Eine weitere Steigerung der Einsendungen von Stämmen oder Serum- oder Liquorproben von IME-Patienten an das NRZMHi sollte angestrebt werden. Der geringfügige Anstieg der Letalität könnte auch ein Hinweis auf eine mögliche Untererfassung leichterer Fälle sein.

Die Anzahl der IME in Deutschland hat im Zeitraum 2012–2015 vor allem bei Kindern und Jugendlichen weiter leicht abgenommen. Dies war auch in anderen europäischen Ländern zu beobachten.<sup>30</sup> Während MenB-Erkrankungen in allen Altersgruppen < 50 Jahren signifikant abnahmen, war dies bei MenC-Erkrankungen nur bei Personen < 20 Jahren der Fall. Bei Personen im Alter zwischen 1–19 Jahren haben seit 2002 MenC-Erkrankungen deutlich stärker abgenommen als MenB-Erkrankungen, was für einen Effekt der im Jahr 2006 eingeführten MenC-Impfung spricht. Bei den Säuglingen deutet sich ein möglicher Herdeneffekt an in Form eines etwas stärkeren Rückgangs der MenC-Inzidenz im Vergleich zur MenB-Inzidenz, der sich dem Signifikanzniveau von 0,05 annähert. Ein derartiger Effekt ist bei Erwachsenen ab 20 Jahre jedoch nicht zu erkennen. Insgesamt sprechen diese Ergebnisse weiterhin vor allem für einen direkten Schutzeffekt der Impfung in den Altersgruppen mit hohen MenC-Impfquoten, aber noch nicht für einen ausgeprägten Herdenschutz.

Dies ist vermutlich auch die Erklärung für das schwächere Ausfallen der Effekte der MenC-Impfung in Deutschland als in europäischen Ländern, in denen eine gezielte *catch-up* Impfkampagne bei Kindern und Jugendlichen durchgeführt wurde.<sup>10,31</sup> Allerdings lag die MenC-Inzidenz in diesen Ländern zu Beginn ihrer Impfprogramme auch deutlich höher als in Deutschland. So ging z. B. der Anteil der MenC-Erkrankungen in europäischen Ländern, in denen Impfkampagnen für alle Kinder und Jugendlichen bis mindestens 18 Jahre durchgeführt wurden, auf Werte zwischen 0 und 5 % zurück;<sup>32,33</sup> in Deutschland liegt er immer noch bei knapp 20 %. Im Vereinigten Königreich konnte gezeigt werden, dass die *catch-up* Kampagne auch zu einer Reduzierung des nasopharyngealen Trägertums von MenC um 75 % bei Jugendlichen (mit einer MenC-Impfquote von > 90 %) führte,<sup>34</sup> einhergehend mit einem ausgeprägten Herdeneffekt bei Nichtgeimpften durch verminderte Transmission.<sup>35</sup> Dieser Effekt wird dafür verantwortlich gemacht, dass es trotz der in verschiedenen Studien beobachteten abnehmenden Impfeffektivität<sup>36</sup> bzw. abfallenden bakteriziden Antikörpertiter,<sup>37–41</sup> insbesondere bei Säuglingen und Kleinkindern in den ersten Jahren nach der Impfung nicht zu einem Anstieg der Erkrankungszahlen gekommen ist.<sup>35,42</sup> Dennoch empfahl die britische Impfkommision 2014 eine MenC-Boosterimpfung für Jugendliche, um die Herdenimmunität aufrecht zu erhalten.<sup>43</sup>

Aktuell werden auch in Deutschland nur sehr vereinzelt MenC-Impfdurchbrüche beobachtet. In Anbetracht des Fehlens ausgeprägter Herdenimmunität sollte die Situation diesbezüglich jedoch weiterhin sorgfältig überwacht werden, um gegebenenfalls eine Auffrischimpfung für Jugendliche rechtzeitig zu empfehlen. Diese könnte auch zu einem nachhaltigeren Schutz im jungen Erwachsenenalter sowie zu einem besseren Herdenschutz führen. Allerdings ist die Krankheitslast aktuell sehr niedrig.

Der genaue Grund für die starke Abnahme der MenB-Erkrankungen, die vorrangig verantwortlich ist für die Abnahme der Gesamtinzidenz und die auch in anderen europäischen Ländern beobachtet wird,<sup>30</sup> ist unklar. Die wahrscheinlichste Erklärung derzeit ist eine angenommene hohe Immunität der Bevölkerung gegen die aktuell zirkulierenden Meningokokken-Stämme, die über die Zeit durch das Meningokokken-Trägertum zustande gekommen ist. Zu einem erneuten Anstieg kann es durch das Auftreten von veränderteren Stämmen (z. B. durch Einschleppung neuer Stämme oder Veränderung von zirkulierenden Stämmen durch genetischen Austausch und Mutation) kommen, das in der Vergangenheit wiederholt beobachtet wurde. Jedoch könnten auch andere Faktoren beim Rückgang der IME eine Rolle spielen, wie z. B. die Abnahme des Rauchens in der Bevölkerung seit 2003.<sup>44,45</sup> Vor dem Hintergrund der abnehmenden MenB-Inzidenz und der Ergebnisse von mathematischen Modellierungen, die zeigen, dass eine Impfung von Säuglingen mit dem neuen MenB-Impfstoff Bexsero<sup>®</sup> in Deutschland nur einen sehr kleinen Anteil aller MenB-Erkrankungen verhindern könnte, hat die STIKO entschieden, vor einer möglichen Empfehlung für eine Routineimpfung mit dem neuen MenB-Impfstoff Bexsero<sup>®</sup> Ergebnisse zu klinischen Effektivität und zur Schutzdauer abzuwarten.<sup>9,46,47</sup>

Der bereits erwähnte Anstieg von MenW-Erkrankungen in England ist ein gutes Beispiel für die Ausbreitung eines neuen Klons. Der verantwortliche MenW-Stamm W:P1.5,2:F1-1 unterscheidet sich von dem Stamm des gleichen Feintyps aus den Jahren 2000–2002, der im Zusammenhang mit dem Hadj 2000 weltweit IME verursacht hatte und stammt mit hoher Wahrscheinlichkeit aus Südamerika.<sup>48</sup> Wegen des starken Anstiegs der MenW-Erkrankungen hat die britische Impfkommision ihre Empfehlung für die MenC-Auffrischung im Jugendalter durch eine Empfehlung zur Auffrischung mit einem ACWY-Impfstoff ersetzt.<sup>49</sup> Ein Anstieg der MenW-Erkrankungen in Deutschland auf sehr niedrigem Niveau wurde erstmals 2016 beobachtet und wird engmaschig überwacht.

Der in den letzten Jahren beobachtete ansteigende Trend der MenY-Inzidenz bei älteren Erwachsenen hat sich in den Jahren 2014–2015 nicht weiter fortgesetzt. MenY-Erkrankungen waren im Gegensatz zu anderen Serogruppen noch regional unterschiedlich verteilt. Sie traten in den beiden südlichen Bundesländern Baden-Württemberg und Bayern am häufigsten auf, hier mit einem hohen Anteil bei Jugendlichen.

Die verfügbaren Daten bilden somit eine gute Grundlage, um die epidemiologische Situation sorgfältig zu überwachen und Impfeempfehlungen zu evaluieren und gegebenenfalls anzupassen.

## Literatur

1. Yazdankhah SP, Kriz P, Tzanakaki G, et al.: Distribution of Serogroups and Genotypes among Disease-Associated and Carried Isolates of *Neisseria meningitidis* from the Czech Republic, Greece, and Norway. *J Clin Microbiol* 2004;42:5146–53
2. Tuite AR, Kinlin LM, Kuster SP, et al.: Respiratory Virus Infection and Risk of Invasive Meningococcal Disease in Central Ontario, Canada. *PLoS ONE* 2010;5:e15493
3. Moore PS: Meningococcal meningitis in sub-Saharan Africa: a model for the epidemic process. *Clin Infect Dis* 1992;14:515–25
4. Coen PG, Tully J, Stuart JM, Ashby D, Viner RM, Booy R: Is it exposure to cigarette smoke or to smokers which increases the risk of meningococcal disease in teenagers? *Int J Epidemiol* 2006;35:330–6
5. McCall BJ, Neill AS, Young MM: Risk factors for invasive meningococcal disease in southern Queensland 2000–2001. *Intern Med J* 2004;34:464–8
6. Nelson SJ, Charlett A, Orr HJ, et al.: Risk factors for meningococcal disease in university halls of residence. *Epidemiol Infect* 2001;126:211–7
7. Figueroa J, Andreoni J, Densen P: Complement deficiency states and meningococcal disease. *Immunol Res* 1993;12:295–311
8. Fijen CAP, Kuijper EJ, te Bulte MT, Daha MR, Dankert J: Assessment of Complement Deficiency in Patients with Meningococcal Disease in the Netherlands. *Clin Infect Dis* 1999;28:98–105
9. STIKO. Aktualisierte Stellungnahme der Ständigen Impfkommision (STIKO) am Robert Koch-Institut (RKI): Stand der Bewertung des neuen Meningokokken-B-Impfstoffs Bexsero<sup>®</sup> (Stand August 2014). *Epid Bull* 2014:356–60
10. Hellenbrand W, Elias J, Wichmann O, Frosch M, Vogel U: Epidemiology of invasive meningococcal disease and impact of vaccination with meningococcal C conjugate vaccine in Germany 2002–2010. *J Infect* 2012;66:48–56
11. Robert Koch-Institut: Falldefinitionen des Robert Koch-Instituts zur Übermittlung von Erkrankungs- oder Todesfällen und Nachweisen von Krankheitserregern Berlin: Elbe Druckerei Wittenberg GmbH, Wittenberg 2015
12. Campbell H, Parikh SR, Borrow R, Kaczmarski E, Ramsay ME, Ladhani SN: Presentation with gastrointestinal symptoms and high case fatality associated with group W meningococcal disease (MenW) in teenagers, England, July 2015 to January 2016. *Euro surveillance: bulletin European sur les maladies transmissibles = European communicable disease bulletin* 2016;21
13. Ladhani SN, Beebejaun K, Lucidarme J, et al.: Increase in endemic *Neisseria meningitidis* capsular group W ST-11 complex associated with severe invasive disease in England and Wales. *Clin Infect Dis* 2014
14. Robert Koch-Institut: Impfquoten bei der Schuleingangsuntersuchung in Deutschland 2008. *Epid Bull* 2010;16:137–40
15. Robert Koch-Institut: Impfquoten bei der Schuleingangsuntersuchung in Deutschland 2014. *Epid Bull* 2016;16:129–33. DOI 10.17886/Epi-Bull-2016-024
16. Marcus U, Vogel U, Schubert A, et al.: A cluster of invasive meningococcal disease in young men who have sex with men in Berlin, October 2012 to May 2013. *Eurosurveillance* 2013;18:pil=20523
17. Almog R, Gdalevich M, Lev B, Wiener M, Ashkenazi S, Block C: First recorded outbreaks of meningococcal disease in the Israel Defence Force: Three clusters due to serogroup C and the emergence of resistance to rifampicin. *Infection* 1994;22:69–71
18. Cooke RP, Riordan T, Jones DM, Painter MJ: Secondary cases of meningococcal infection among close family and household contacts in England and Wales, 1984–7. *Br Med J* 1989;298:555–8
19. Cooper ER, Ellison RT, Iii, Smith GS, Blaser MJ, Reller LB, Paisley JW: Rifampin-resistant meningococcal disease in a contact patient given prophylactic rifampin. *J Pediatr* 1986;108:93–6
20. Dawson SJ, Fey RE, McNulty CA: Meningococcal disease in siblings caused by rifampicin sensitive and rifampicin resistant strains. *Communicable disease and public health/PHLS* 1999;2:215–6

21. Rainbow J, Cebelin E, Bartkus J, Glennen A, Boxrud D, Lynfield R: Rifampin-resistant meningococcal disease. *Emerg Infect Dis* 2005;11:977–9
  22. Blakebrough IS, Gilles HM: The effect of rifampicin on meningococcal carriage in family contacts in northern Nigeria. *J Infect* 1980;2:137–43
  23. Guttler RB, Counts GW, Avent KC, Beaty HN: Rifampin and Minocycline on Meningococcal Carrier Rates. *J Infect Dis* 1971;124:199–205
  24. Munford RS, de Vasconcelos ZJS, Phillips CJ, et al.: Eradication of Carriage of *Neisseria meningitidis* in Families: A Study in Brazil. *J Infect Dis* 1974;129:644–9
  25. Taha M-K, Zarantonelli ML, Ruckley C, Giorgini D, Alonso JM: Rifampin-resistant *Neisseria meningitidis*. *Emerg Infect Dis* 2006;12:859–60
  26. Kulldorff M: A spatial scan statistic. *Communications in Statistics: Theory and Methods* 1997;26:1481–96
  27. Reinhardt M, Elias J, Albert J, Frosch M, Harmsen D, Vogel U: EpiScan-GIS: an online geographic surveillance system for meningococcal disease. *International journal of health geographics* 2008;7:33
  28. Schröter M, Elias J, Hellenbrand W, Ziemer B, Baumeister H, Vogel U: Die Epidemiologie von *Neisseria meningitidis* in Nordrhein-Westfalen. *Rheinisches Ärzteblatt* 2006;60:19–21
  29. Hellenbrand W, Claus H, Schink S, Marcus U, Wichmann O, Vogel U: Risk of Invasive Meningococcal Disease in Men Who Have Sex with Men: Lessons Learned from an Outbreak in Germany 2012–2013. *PLoS ONE* 2016;11:e0160126
  30. European Centre for Disease Prevention and Control: Surveillance of invasive bacterial diseases in Europe 2012. Stockholm 2015 [http://ecdc.europa.eu/en/publications/\\_layouts/forms/Publication\\_DispForm.aspx?List=4f55ad51-4aed-4d32-b960-af70113dbb90&ID=1261](http://ecdc.europa.eu/en/publications/_layouts/forms/Publication_DispForm.aspx?List=4f55ad51-4aed-4d32-b960-af70113dbb90&ID=1261)
  31. Robert Koch-Institut: Zur Situation bei ausgewählten Infektionskrankheiten in Deutschland. Invasive Meningokokken-Erkrankungen, 2009 – 2011. *Epid Bull* 2012;39:389–97
  32. European Centre for Disease Prevention and Control: Surveillance of invasive bacterial diseases in Europe 2008/2009. Stockholm 2011 2011. Report No.: [http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/1107\\_SUR\\_IBD\\_2008-09.pdf](http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/1107_SUR_IBD_2008-09.pdf)
  33. Trotter CL, Ramsay ME: Vaccination against meningococcal disease in Europe: review and recommendations for the use of conjugate vaccines. *FEMS Microbiol Rev* 2007;31:101–7
  34. Maiden MC, Ibarz-Pavon A, Urwin R, et al.: Impact of Meningococcal Serogroup C Conjugate Vaccines on Carriage and Herd Immunity. *The Journal of Infectious Diseases* 2008;197:737–43
  35. Campbell H, Andrews N, Borrow R, Trotter C, Miller E: Updated post-licensure surveillance of meningococcal C conjugate vaccine in England and Wales: effectiveness, validation of serological correlate of protection and modelling predictions of the duration of herd immunity. *Clin Vacc Immunol* 2010;17:840–47
  36. Campbell H, Borrow R, Salisbury D, Miller E: Meningococcal C conjugate vaccine: The experience in England and Wales. *Vaccine* 2009;27:B20–B9
  37. Borrow R, Andrews N, Findlow H, et al.: Kinetics of Antibody Persistence following Administration of a Combination Meningococcal Serogroup C and *Haemophilus influenzae* Type b Conjugate Vaccine in Healthy Infants in the United Kingdom Primed with a Monovalent Meningococcal Serogroup C Vaccine. *Clin Vacc Immunol* 2010;17:154–9
  38. Kitchin N, Southern J, Morris R, et al.: Antibody persistence in UK pre-school children following primary series with an acellular pertussis-containing pentavalent vaccine given concomitantly with meningococcal group C conjugate vaccine, and response to a booster dose of an acellular pertussis-containing quadrivalent vaccine. *Vaccine* 2009;27:5096–102
  39. Perrett KP, Winter AP, Kibwana E, et al.: Antibody Persistence after Serogroup C Meningococcal Conjugate Immunization of United Kingdom Primary-School Children in 1999-2000 and Response to a Booster: A Phase 4 Clinical Trial. *Clin Infect Dis* 2010;50:1601–10
  40. Snape MD, Kelly DF, Lewis S, et al.: Seroprotection against serogroup C meningococcal disease in adolescents in the United Kingdom: observational study. *BMJ* 2008;336:1487–91
  41. de Voer RM, Mollema L, Schepp RM, et al.: Immunity against *Neisseria meningitidis* Serogroup C in the Dutch Population before and after Introduction of the Meningococcal C Conjugate Vaccine. *PLoS ONE* 2010;5:e12144
  42. Bijlsma MW, Brouwer MC, Spanjaard L, van de Beek D, van der Ende A: A Decade of Herd Protection after Introduction of Meningococcal Serogroup C Conjugate Vaccination. *Clin Infect Dis* 2014;59:1216–21
  43. Joint Committee for Vaccination and Immunisation: Meningococcal C conjugate vaccine: advice for healthcare practitioners. [www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment\\_data/file/336171/MenC\\_information\\_for\\_healthcare\\_professionals\\_V7.pdf](http://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/336171/MenC_information_for_healthcare_professionals_V7.pdf). PHE publications gateway number: 2013458 V62014
  44. Lampert T: Zahlen und Trends aus der Gesundheitsberichterstattung des Bundes: Rauchen – Aktuelle Entwicklungen bei Erwachsenen. *GBE kompakt* 2011;03
  45. Orth B, Töppich J.: Rauchen bei Jugendlichen und jungen Erwachsenen in Deutschland 2014. Köln: Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung; 2015
  46. Christensen H, Irving T, Koch J, et al.: Epidemiological impact and cost-effectiveness of universal vaccination with Bexsero((R)) to reduce meningococcal group B disease in Germany. *Vaccine* 2016;34:3412–9
  47. STIKO – Wissenschaftliche Begründung: Aktualisierung der Meningokokken-Impfempfehlung: Anwendung des Meningokokken-B-Impfstoffs bei Personen mit erhöhtem Risiko für Meningokokken-Erkrankungen. *Epid Bull* 2015;37:393–410. DOI 10.17886/EpiBull-2015-008
  48. Lucidarme J, Hill DM, Bratcher HB, et al.: Genomic resolution of an aggressive, widespread, diverse and expanding meningococcal serogroup B, C and W lineage. *J Infect* 2015;71:544–52
  49. Joint Committee for Vaccination and Immunisation: Meningococcal ACWY Immunisation Programme for Adolescents Information for healthcare professionals. PHE publications gateway number: 2016155: [www.gov.uk/government/publications/menacwy-programme-information-for-healthcare-professionals](http://www.gov.uk/government/publications/menacwy-programme-information-for-healthcare-professionals); 2016
  50. Maiden MCJ, Bygraves JA, Feil E, et al.: Multilocus sequence typing: A portable approach to the identification of clones within populations of pathogenic microorganisms. *PNAS* 1998;95:3140–5
- Ein Bericht des Fachgebiets 33 der Abteilung für Infektionsepidemiologie des Robert Koch-Instituts. Er wurde verfasst unter der Federführung von Dr. Wiebke Hellenbrand, außerhalb des RKI waren an der Erarbeitung Prof. Dr. Ulrich Vogel und PD Dr. Heike Claus, NRZ Meningokokken und *Haemophilus influenzae* (NRZMHi), Institut für Hygiene und Mikrobiologie, Universität Würzburg beteiligt. Als **Ansprechpartnerin** steht Dr. Hellenbrand (E-Mail: [HellenbrandW@RKI.de](mailto:HellenbrandW@RKI.de)) zur Verfügung.
- Dank gilt allen Mitarbeitern der Gesundheitsbehörden sowie den meldenden Laboratorien und behandelnden Ärzten, die durch Daten und Befunde zur Surveillance der Meningokokken-Erkrankungen beigetragen haben