

Infektionskontrolle bei Meningokokkenerkrankungen

Isoliert septische Formen können im Extremfall mit hoher Letalität verbunden sein.

Invasive Meningokokkeninfektionen (invasive meningococcal disease = IMD) manifestieren sich meist als bakterielle Meningitis mit oder ohne begleitende Septikämie. Bei etwa jeder fünften IMD fehlen allerdings meningeale Zeichen, und gerade diese isoliert septischen Formen können einen rasch progredienten, häufig therapierefraktären Verlauf nehmen, der sich im Extremfall unter dem klinischen Bild eines Waterhouse-Friedrichsen-Syndroms mit hoher Letalität präsentiert. Die Lipooligosaccharide der gramnegativen Diplokokken sind hochpotente Endotoxine, die eine disseminierte intravasale Gerinnung auslösen können, woraus sich in der Folge durch die aktivierte Fibrinolyse eine Verbrauchskoagulopathie mit Einblutungen in Haut, Schleimhaut und innere Organe entwickelt.



Photo: Autoren

Abb. 1: Wasserglasprobe (positiver Tumbler Test): nicht wegdrückbare Hauteffloreszenzen.

Hinweise für eine Meningokokkensepsis sind neben den charakteristischen Sepsiszeichen (Fieber, Tachypnoe, Tachykardie, Myalgien, Arthralgien, ev. Bewusstseinsstörungen) das Auftreten eines unter Druck nicht verblassenden makulopapulösen Exanthems (Abb. 1), von petechialen Haut- und Schleimhautblutungen oder Ekchymosen. Die Letalität von IMD beträgt etwa zwölf Prozent, bei Überleben der Infektion ist in 20 Prozent der Fälle mit bleibenden Schäden (neurologische Defizite, Hörminderung, Amputationen an Gliedmaßen) zu rechnen.

Gelegentlich manifestieren sich Meningokokkenerkrankungen auch als lokalisierte Infektionen wie z. B. eitrige Konjunktivitis, Pneumonie, Sinusitis, Arthritis und Urethritis. Eine eitrige Meningokokkenkonjunktivitis kann bei fehlender systemischer Antibiotikatherapie in bis zu 17 Prozent der Fälle von einer systemischen Infektion gefolgt sein (1).

Die Inzidenz invasiver Meningokokkenerkrankungen hat sich in Österreich in

den vergangenen Jahren bei durchschnittlich 1 pro 100.000 Einwohner jährlich eingependelt. Von der Erkrankung sind bevorzugt Kleinkinder und Jugendliche betroffen (Abb. 2), die im Allgemeinen aus voller Gesundheit heraus erkranken.

Die Erkrankungen treten zumeist als sporadische Fälle auf – gelegentlich werden

allerdings auch zeitliche und lokale Häufungen (Cluster) beobachtet. In Österreich ist der überwiegende Teil der Erkrankungen auf Meningokokken der Serogruppen B und C zurückzuführen. Der Langzeittrend über die vergangenen 15 Jahre weist dabei einen tendenziellen Rückgang der Infektionen durch Serogruppe B bei einer Zu-

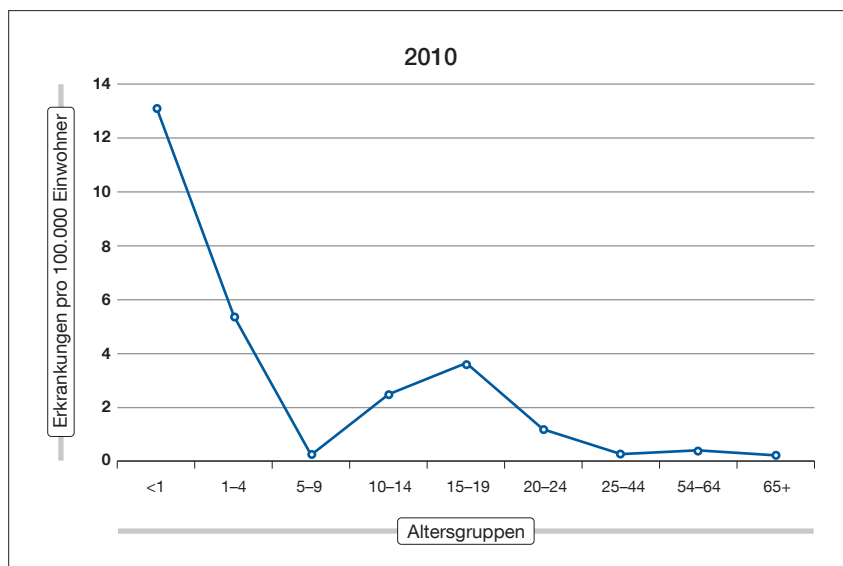


Abb. 2: Altersbezogene Inzidenz von invasiven Meningokokkenerkrankungen in Österreich 2010. (aus: Meningokokken Jahresbericht 2010 – Institut für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene Graz, Nationale Referenzzentrale für Meningokokken)

¹ Dr. Angelika Eigentler, Mikrobiologisches Labor Doz. Möst, Innsbruck

² Dr. Sigrid Heuberger, Nationale Referenzzentrale für Meningokokken an der Österreichischen Agentur für Gesundheit und Ernährungssicherheit Bereich Humanmedizin, Institut für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene Graz

nahme der Infektionen durch Serogruppe C auf. Andere Serogruppen (W135, Y) sind weiterhin nur für einzelne Erkrankungsfälle verantwortlich (Abb. 3)

Das einzige Erregerreservoir für Meningokokken (*Neisseria meningitidis*) ist der Mensch – die Bakterien besiedeln den Nasen-Rachenraum und werden bei engem Kontakt durch Tröpfcheninfektion übertragen. Die Rate asymptomatischer Keimträger ist altersabhängig (gering im Kleinkindesalter, bis 25 % bei jungen Erwachsenen) (2). Die Erreger besitzen eine ausgeprägte genetische Variabilität, wobei einzelne Klone eine erhöhte Virulenz aufweisen (sog. hypervirulente Klone) (3).

Das Risiko für eine Meningokokkenerkrankung bei Kolonisierung mit einem hypervirulenten Stamm beträgt weniger als ein Prozent und ist in den ersten Tagen nach dem Erregerkontakt am größten. Als Prädispositionsfaktoren werden mangelhafte Immunität gegen die Erreger, Koinfektionen mit Viren (z. B. Influenza-, Adenoviren) und/oder Mykoplasmen diskutiert, als gesicherte Risikofaktoren gelten angeborene oder erworbene Defekte des Komplementsystems und anatomische oder funktionelle Asplenie.

Im Zusammenhang mit dem Auftreten von systemischen Meningokokkenerkrankungen werden verständlicherweise immer wieder Fragen betreffend das Risiko der Infektionsausbreitung und betreffend sinnvolle Prophylaxemaßnahmen diskutiert. 2007 wurde im Auftrag des „European Union Invasive Bacterial Infections Network (EU-IBIS)“ die Daten der einzelnen Länder der Europäischen Union über die jeweiligen nationalen Empfehlungen für Infektionskontrollmaßnahmen bei Meningokokkenerkrankungen zusammengeführt (4). Die Ergebnisse wurden nunmehr in Richtlinien des European

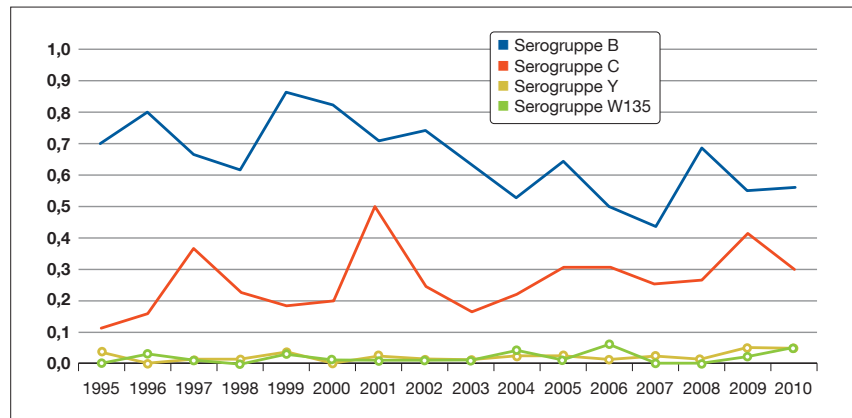


Abb. 3: Inzidenz invasiver Meningokokkenerkrankungen in Österreich 1995–2010 nach Serogruppen. (aus: Meningokokken Jahresbericht 2010 – Institut für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene Graz, Nationale Referenzzentrale für Meningokokken)

Centre of Prevention and Disease Control (ECDC) zusammengefasst (5).

Die empfohlenen Infektionskontrollmaßnahmen sollen bei Fällen sporadischer Meningokokkenerkrankungen das Risiko für das Auftreten von Zweiterkrankungen möglichst minimieren.

Die empfohlenen Infektionskontrollmaßnahmen sollen bei Fällen sporadischer Meningokokkenerkrankungen das Risiko für das Auftreten von Zweiterkrankungen möglichst minimieren.

Diagnosesicherung – epidemiologische Überwachung

Eine mikrobiologische Diagnosesicherung bei einem Verdacht auf eine Meningokokkenerkrankung sollte in allen Fällen angestrebt werden, da dadurch wichtige Informationen über die Häufigkeiten von jeweiligen Serogruppen, PorA und Feta Genotypen, Sequenztypen und Antibiotika Resistenzdaten zur Verfügung stehen, woraus sich Implikationen für Empfehlungen zur Immunprophylaxe und Thera-

pie ergeben. Als Gold-Standard der mikrobiologischen Diagnosebestätigung gelten der kulturelle Nachweis von *Neisseria meningitidis* oder der Nachweis von *Neisseria meningitidis* spezifischer Nucleinsäure aus normalerweise sterilen Körperflüssigkeiten (Blut, Liquor cerebrospi-

nalis) und Hautbiopsien (aus petechialen Läsionen). Molekularbiologische Verfahren (PCR) sind der Kultur hinsichtlich Sensitivität überlegen (Tab. 1). Bei Probenentnahme nach Beginn einer Antibiotikatherapie gelingt der kulturelle Nachweis der Erreger aus Blutkultur und Liquor im Allgemeinen nicht mehr, in Hautbiopsien sind die Erreger bis zu 13 Stunden nach Therapiebeginn kultivierbar, mittels PCR bis vier Tage nach Therapiebeginn nachweisbar (6). Auch Liquor cerebrospinalis, EDTA- und Citratplasma sowie Autopsiematerialien sind für den molekularbiologischen Nachweis von Meningokokken-DNA geeignet. Die höchste diagnostische Sensitivität wird dabei erreicht, wenn die Proben innerhalb der ersten 24 Stunden nach Therapiebeginn gewonnen werden (11).

Der molekularbiologische Nachweis aus klinischen Proben, die Serotypisierung sowie genotypische Analysen von Meningokokken wird in Österreich an der Nationalen Referenzzentrale für Meningokokken an der Österreichischen Agentur für Gesundheit und Ernährungssicherheit Bereich Humanmedizin (Institut für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene Graz) durchgeführt.

Verfahren	Geeignetes Untersuchungsmaterial	Spezifität	Sensitivität
Kultur	Blutkultur	100 %	17 %–97 %
	Liquor cerebrospinalis		
	Hautbiopsat/-aspirat		
PCR	EDTA-Blut, Citratplasma	99 %–100 %	73 %–100 %
	Liquor cerebrospinalis		
	Hautbiopsat		
	Autopsie-Material		
Gramfärbung	Liquor cerebrospinalis Hautbiopsat		64 %–68 %
Antigennachweis	Liquor cerebrospinalis	82 %	14 %–61 %

Chemoprophylaxe für Kontaktpersonen

Bei sporadischen IMD ist für Menschen, die in engem Kontakt zu dem Erkrankten stehen, das Risiko einer (Zweit-)Erkrankung signifikant erhöht (7), weshalb für bestimmte Kontaktpersonen eine Chemoprophylaxe indiziert ist, die zur Eliminierung der kolonisierenden Erreger aus der Nasopharyngealschleimhaut führen soll. Dies dient nicht nur zum persönlichen Schutz der Kontaktperson, sondern auch der Verhinderung der Weiterverbreitung der virulenten Erreger auf empfängliche Personen. Da das Erkrankungsrisiko in den ersten Tagen nach Kolonisierung am größten ist, sollte die Chemoprophylaxe so rasch wie möglich (vorzugsweise innerhalb von 24 Stunden nach Diagnose des Indexfalles) und bei allen Familien- bzw. Gruppenmitgliedern möglichst gleichzeitig erfolgen. Umgebungsuntersuchungen als Entscheidungsgrundlage für/ gegen eine Chemoprophylaxe sind nicht indiziert (Zeitverzögerung, mangelnde Sensitivität und Spezifität). Die Indikation für eine Chemoprophylaxe erstreckt sich neben den Fällen von systemischen Me-

Die Indikation für eine Chemoprophylaxe erstreckt sich neben den Fällen von systemischen Meningokokkeninfektionen auch auf Fälle einer eitrigen Konjunktivitis und Pneumonien durch *Neisseria meningitidis*.

ningokokkeninfektionen (*Meningitis, Sepsis*) auch auf Fälle einer eitrigen Konjunktivitis und Pneumonien (insbesondere mit produktivem Husten) durch *Neisseria meningitidis*.

Unbestritten ist die Empfehlung zur Chemoprophylaxe für alle Personen, die mit dem Erkrankten im gemeinsamen Haushalt leben bzw. Kontakte (innerhalb der letzten sieben Tage vor Auftreten der Erkrankung) zu dem Betroffenen hatten, die dem vergleichbar sind wie z.B. Freund/Freundin bei Jugendlichen (sog. Mouth kissing contacts) oder Tagesmütter bei Kleinkindern.

Keine einheitlichen Empfehlungen innerhalb verschiedener europäischer Länder gibt es für die Chemoprophylaxe für Kontaktpersonen in Betreuungseinrichtungen für Kinder im Vorschulalter, in Schulen und Studieneinrichtungen. Insbesondere bei den Kleinkinderbetreuungseinrichtungen dürfte dies auch auf die in den einzelnen Ländern doch recht unterschiedliche Form dieser Einrich-

TABELLE 2
Dosierungsschema für Chemoprophylaxe bei Meningokokken-erkrankungen

Chemoprophylaxe	Dosierung/Erwachsene	Dosierung/Kinder
Rifampicin	2 x 600 mg tgl. p.o. über 2 Tage	> 1.Lm.-12.Lj: 2 x 10 mg/kg KG tgl. p.o. über 2Tage < 1.Lm.: 2 x 5 mg/kg KG tgl. p.o. über 2 Tage
Ciprofloxacin	500 mg p.o. einmalig	> 20 kg KG: 500 mg p.o. einmalig < 20 kg KG: 20–30 mg/kg KG in zwei Dosen über 1 Tag In Ausnahmefällen (wenn Rifampicin kontraindiziert)
Ceftriaxon	250 mg i.m. oder i.v. einmalig	< 12.Lj: 125 mg i.m. oder i.v. einmalig

tungen zurückzuführen sein. Die Entscheidung für oder gegen eine Empfehlung zur Chemoprophylaxe für Kinder und Betreuungspersonen in diesen Gruppen kann hier weiterhin von einer Risikoabschätzung abhängig gemacht werden (z.B. tägliche Aufenthaltsdauer, gemeinsames Essen und Schlafen). Bei Einzelfällen von IMD in Schulen wird im Allgemeinen keine Chemoprophylaxe für die gesamte Schulklasse empfohlen. Bei Ausbrüchen (Cluster) kann allerdings die

tion der Erreger aus dem Nasopharynx nicht in allen Fällen gegeben ist (5). Daraus ergibt sich die Indikation für eine Chemoprophylaxe auch für den Indexpatienten in den Fällen, wo die Therapie nicht mit einem Drittgenerations-Cephalosporin erfolgte.

Die Dosierung und Therapiedauer der geeigneten Antibiotika für die Chemoprophylaxe ist in *Tabelle 2* dargestellt. Rifampicin und Ciprofloxacin sind in der Schwangerschaft kontraindiziert, weitere Gegenanzeigen und Nebenwirkungen sind zu beachten. Neben den derzeit empfohlenen Antibiotika konnte eine Effizienz in der Eradikation von *Neisseria meningitidis* auch für Azithromycin (500 mg po einmalig) und Cefixim (1 x 400 mg/d po über 2 Tage) gezeigt werden (9, 10).

Empfehlung für eine derartige Chemoprophylaxe von der Gesundheitsbehörde auf einen größeren Personenkreis (z.B. Schulklasse, Sportgruppe etc.) ausgeht werden

Ein erhöhtes Risiko für Medizinisches Personal, das in die Behandlung und Betreuung von Patienten mit IMD involviert ist, besteht in den Fällen, wo es zu einer ungeschützten (fehlende Gesichtsmaske!) Exposition gegenüber Nasopharyngealsekretan gekommen ist: Die Situationen umfassen endotracheale Intubation oder Absaugung, Beatmung des Patienten mit Sauerstoffmaske, oropharyngeale Untersuchung, direkte Exposition gegenüber hustenden, niesenden Patienten, Mund zu Mund/Nasen-Beatmung. Das erhöhte Risiko besteht bei Expositionen bis zu 24 Stunden ab Beginn einer effektiven Antibiotikatherapie (8).

Untersuchungen weisen darauf hin, dass nach Therapie einer IMD mit bestimmten Antibiotika (Penicillin G, Ampicillin, Chloramphenicol) eine Eradika-

Information von Kontaktpersonen

Zweiterkrankungen sind trotz adäquater Chemoprophylaxe möglich (z.B. durch Induktion einer Rifampicin Resistenz), weshalb Kontaktpersonen darüber informiert werden sollen. Insbesondere sind sie über mögliche Frühsymptome (Fieber, Kopfschmerzen, Nackensteifigkeit, Exanthem) aufzuklären, damit sie sich bei Auftreten derartiger Krankheitszeichen unverzüglich in ärztliche Behandlung begeben. Eine entsprechende Informationsschrift des Nationalen Referenzzentrums Meningokokken für Patienten und deren Angehörige ist unter www.ages.at abrufbar.

Immunophylaxe

Für die aktive Immunisierung gegen Meningokokken stehen derzeit monovalente Konjugatimpfstoffe gegen Serogruppe C (ab dem vollendeten 2. Lebensmonat), ein tetravalenter Konjugatimpfstoff gegen Se-

TABELLE 3
Meningokokken-Impfschema in Abhängigkeit vom Alter bei
Erstimpfung (aus: Österreichischer Impfplan 2011)

Erstimpfung	1. Lj.	2. Lj.	11.–13. Lj
	2 x MEC (im Abstand von 8 Wochen)	1 x MEC	1 x MEC4
		1 x MEC	1 x MEC4
			1 x MEC4

MEC = monovalenter Konjugatimpfstoff (Gruppe C), MEC4 = tetravalenter Konjugatimpfstoff (Gruppen A,C,W135,Y)

rogruppe A, C, W135,Y (ab dem 11. Lebensjahr) sowie ein nicht konjugierter tetravalenter Polysaccharidimpfstoff (A,C,W135,Y – ab dem vollendeten 2. Lebensjahr) zur Verfügung. Die Konjugatimpfstoffe sollten bevorzugt werden, da sie eine bessere Immunogenität aufweisen und einen Langzeitschutz induzieren. Außerdem kann bei entsprechend hoher Durchimpfungsrate mit Konjugatimpfstoffen eine Herdenimmunität induziert werden.

Gegen die immer noch häufigsten Meningokokken der Serogruppe B gibt es nach wie vor keinen (allgemein) zugelassenen wirksamen Polysaccharid- bzw. Konjugatimpfstoff.

Bei sporadischen Erkrankungsfällen durch Meningokokken der Gruppen C, A, W135 und Y ist eine Impfung für noch nicht immunisierte enge Kontaktpersonen zusätzlich zur Chemoprophylaxe indiziert, bei gehäuften Fällen von IMD durch impfpräventable Stämme, kann von den Gesundheitsbehörden eine Risikogruppe definiert werden, für die die Impfung besonders empfohlen wird.

Neben diesen Indikationen ist die aktive Immunisierung entsprechend dem Österreichischen Impfplan mittlerweile generell für alle Kinder und Jugendliche

(insbesondere für Jugendliche vor Eintritt in Gemeinschaftseinrichtungen oder vor Schulveranstaltungen in Ländern mit erhöhtem Infektionsrisiko), für exponiertes medizinisches Personal (Labor, Intensivstationen, Pädiatrie), für gesundheitlich gefährdete Personen (Immundefekte, vor allem Komplement-,/Properdindefekte, Hypogammaglobulinämie, Asplenie, Splenektomie) und als Reiseimpfung für Reisen in Endemiegebiete und bei Reisen in Länder mit hoher Inzidenz empfohlen.

Unterschiedliche Impfschemata ergeben sich entsprechend dem Alter bei Erstimpfung (Tab. 3).

Krankenhaushygienische Maßnahmen

Entsprechend den Empfehlungen der American Public Health Organization ist bei stationärer Behandlung von Patienten mit IMD eine respiratorische Quellenisolierung in den ersten 24 Stunden ab Beginn der antibiotischen Therapie zweckmäßig. Dies umfasst die Unterbringung des Patienten in einem Einzelzimmer, konsequente Händedesinfektion nach jedem Kontakt mit dem Patienten bzw. Gegenständen, die mit Nasopharyngealsekreten des Patienten kontaminiert

sind, das Tragen von Gesichtsmasken von Personal und Besuchern bei Patientenkontakt und vom Patienten bei Transporten innerhalb des Krankenhauses. Dringend anzuraten ist auch die Verwendung von Gesichtsmasken für das Personal bei der Erstversorgung eines Patienten, wenn der klinische Verdacht auf eine invasive Meningokokkenkrankung besteht, insbesondere bei Maßnahmen wie Intubation oder pharyngeale Absaugungen. Auch die Verwendung von Sauerstoffmasken ist mit einem Risiko der Aerosolbildung (v.a. bei $V > 61/min$) mit einer Reichweite von etwa einem halben Meter verbunden.

Da die Erreger sehr empfindlich gegenüber Austrocknung und Kälte sind, ist die laufende Desinfektion patientennaher Flächen und die Desinfektion von Gegenständen, die mit Nasopharyngealsekreten des Patienten kontaminiert sind, entsprechend den jeweils gültigen Desinfektionsplänen der Einrichtung ausreichend, es besteht keine Indikation für eine Raumluftdesinfektion nach Entlassung, Verlegung oder Tod des Patienten. ■

Korrespondenz:
 Dr. Angelika Eigentler
 Mikrobiologisches Labor Doz. Möst
 Franz Fischerstr. 7b
 6020 Innsbruck
 E-Mail: eigentleran@mb-lab.com

Dr. Sigrid Heuberger
 Nationale Referenzzentrale für Meningokokken an der
 Österreichischen Agentur für Gesundheit und Ernährungssi-
 cherheit Bereich Humanmedizin
 Institut für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene Graz
 8010, Beethovenstrasse 6
 E-Mail: sigrid.heuberger@ages.at

SpringerMedizin.at

Weitere Informationen unter:
www.SpringerMedizin.at

LITERATUR

1 Barquet N, Gasser I, Domingo P, Moraga FA, Macaya A, Elcuaz R. Primary Meningococcal Conjunctivitis: report of 21 Patients and Review. *Clin Infect Dis.* 1990; 12(5): 838–847.
 2 Yazdankhah SP, Caugant DA. Neisseria meningitidis: an overview of the carriage state. *J Med Microbiol.* 2004; 53: 821–32
 3 Achtman M. Global epidemiology of Meningococcal Disease. In K. Cartwright ed., *Meningococcal Disease.* John Wiley & Sons, Ltd. Chichester, England. 1995: 159–75
 4 Hoek M, Hanquet G, Heuberger S, Stefanoff P, Zucs P, Ramsey M, Stuart J on behalf of the European Union Invasive Bacterial Infections Network EU-IBIS. An European Survey on Public Health Policies for Managing Cases of Meningococcal Disease and their Contacts. *Eurosurveillance* Vol 13, Issues 1–3, Jan–Mar 2008
 5 European Centre for Prevention and Con-

trol. Public health management of sporadic cases of invasive meningococcal disease and their contacts. Stockholm: ECDC; 2010
 6 Staquet P, Lemee L, Verdier E, Bonmarchand G, Laudenbach V, Michel C, Lemeland JF, Marret S, Blanc T. Detection of Neisseria meningitidis DNA from skin lesions biopsy using real-time PCR: usefulness in the aetiological diagnosis of purpura fulminans. *Intensive Care Med.* 2007 Jul; 33(7): 1168–72
 7 De Wals P, Hertoghe L, Borlée-Grimée I, De Maeyer-Cleempoel S, Reginster-Haneuse G, Dachy A, Bouckaert A, Lechat MF. Meningococcal disease in Belgium. Secondary attack rate among household, day-care nursery and pre-elementary school contacts *J Infect.* 1981 Vol 3 Suppl. 1, 53–61
 8 Stuart JM, Gilmore AB, Ross A, Patterson W, Kroll JS, Kaczmarek EB, Mac Queen S,

Keady P, Monk P. Preventing secondary meningococcal disease in health care workers: recommendations of a working group of the PHLS Meningococcus Forum. *Commun Dis Public Health* 2001; 4:102–5
 9 Girgis N, Sultan Y, Frenck, El-Gendy A, Farid Z, Mateczun A. Azithromycin compared with rifampin for eradication of nasopharyngeal colonization by Neisseria meningitidis. *Pediatr Infect Dis J.* 1998 Sep; 17(9): 816–9
 10 Podgore JK, Girgis N, El-Refai M, Abdel-Moneim A. A double-blind randomized trial of cefixime compared to rifampin in the eradication of meningococcal pharyngeal carriage in a closed population. *J of Trop Med.* 1993; 25: 41–5
 11 Taha MK, Fox A. Quality assessed nonculture techniques for detection and typing of meningococci. *FEMS Microbiology Reviews* 2007; 31(1): 37–42