

Meningokokkenmeningitis: Impfen?

U. Flückiger

Allgemeines

Invasive *Neisseria-meningitidis*-Infektionen kommen auf der ganzen Welt vor, jedoch ist die Häufigkeit regional sehr verschieden. Der klassische subtropische Meningitisgürtel in Afrika erstreckt sich von den Ländern der Westküste wie Senegal und Guinea über Äthiopien an die Ostküste des Kontinents. In dieser Region treten alljährliche Epidemien von Meningitiden (v.a. Serogruppe A) während der Trockenzeit von Dezember bis Juni auf. In den letzten Jahren traten auch immer wieder Epidemien in Saudi-Arabien anlässlich der Pilgerreisen nach Mekka auf [1]. In gemässigten Klimazonen findet man die höchste Meningitisinzidenz Ende Winter und zu Beginn des Frühlings.

N. meningitidis sind gram-negative Diplokokken, die aufgrund ihrer Polysaccharid-Kapsel in verschiedene Serogruppen eingeteilt werden [2]. Mehr als 13 Serogruppen sind bekannt. Weltweit kommen die Serogruppen A, B und C am häufigsten vor. Serogruppen W-135 und Y werden selten isoliert und sind eher mit Pneumonien assoziiert [3]. In der Schweiz spielen vor allem die Serogruppe B und C eine Rolle. Das natürliche Reservoir von *N. meningitidis* ist der menschliche Nasenrachenraum. Ungefähr 5–10% der gesunden Bevölkerung sind Träger dieses Keimes. Bei wenigen dieser Trägern überwinden die Bakterien die Schleimhautbarriere und verursachen über den Blutweg eine Meningitis. Eine Übertragung findet durch Tröpfchen statt. Die Verbreitung beschränkt sich auf einen Umkreis von ein bis zwei Metern. Eine Ansteckung kommt somit nur bei nahem Kontakt wie Küssen oder bei beengten Raumverhältnissen vor. In freier Umgebung sterben die Bakterien innerhalb von zwei Stunden ab. Die Inkubationszeit beträgt 3 bis 4 Tage (im Extremfall 2–10 Tage).

Risikogruppen

Das Risiko an einer Meningokokkenmeningitis zu erkranken ist stark vom Alter abhängig. Das höchste Risiko haben Kinder bis 4 Jahre, insbesondere Säuglinge unter 1 Jahr, gefolgt von den 15- bis 19jährigen. Gemäss den Daten des BAG (www.admin.ch/bag/inreporting/tab/

TY04.htm) waren im Jahre 2000 acht der Erkrankten unter 1 Jahr alt, 37 zwischen 1–4 Jahre und 46 zwischen 15–19 Jahre. Bei der Altersgruppe der 20–29jährigen erkrankten noch 29 Patienten. Danach findet man etwa 6–8 Erkrankungen pro Jahrzehnt. Vor allem seit der Einführung der *Haemophilus-influenzae-B*-Impfung sind die Meningokokken die häufigsten Meningitiserreger bei Kindern geworden. Die Letalität der Erkrankung liegt in der Größenordnung von 10%, 8–20% der Überlebenden weisen bleibende Schäden auf.

Die Situation in der Schweiz

Im BAG-Bulletin vom Februar 2001 wird eingehend auf die Tendenzen der invasiven Meningokokkenerkrankungen in der Schweiz eingegangen. Entsprechend dieser Angaben ist die Anzahl der Erkrankungen zwischen Juli 1998 bis Juni 1999 und Juli 1999 bis Juni 2000 von 143 Fällen auf 179 leicht angestiegen. Die Inzidenz stieg von 2 auf 2,5/100 000 Einwohner. Interessanterweise hat der Serotyp C von 36% auf 58% zugenommen und verursachte prozentual zum ersten Mal in der Schweiz mehr Erkrankungen als der Serotyp B. Seit 1996 nimmt die Anzahl der Meldungen von invasiven Meningokokkenerkrankungen in der Schweiz zu. Dies ist vor allem auf die Serogruppe C zurückzuführen. Andere Länder Europas beobachten ähnliche Tendenzen mit einem Anstieg der Erkrankungen mit dem Serotyp C [4, 5].

Impfungen

Der Meningokokken-Polysaccharidimpfstoff gegen die Serotypen A + C ist in der Schweiz seit vielen Jahren auf dem Markt. Polysaccharidimpfstoffe wirken jedoch erst ab einem Alter von 2–4 Jahren. Zudem dauert die Schutzwirkung nur etwa 3–5 Jahre. Da dieser Impfstoff nicht gegen den bis vor einem Jahr vorherrschenden Serotyp B wirkt und ebensowenig bei Kindern unter 2 Jahren angewendet werden kann, wird dieser Impfstoff in der Schweiz vor allem bei Reisen in Epidemiegebiete eingesetzt. Die Entwicklung eines Polysaccharidimpfstoff-

Hilfreiche Internetadressen:
www.admin.ch/bag/infreportin/f104.htm
www.doh.gov.uk/meningitis-vaccine
www.cdc.gov/mmwr

Korrespondenz:
PD Dr. med. Ursula Flückiger
Abteilung für Infektiologie
Kantonsspital Basel
CH-4031 Basel

uflueckiger@uhbs.ch

fes gegen den Serotyp B ist schwierig, da dieses Kapselantigen wenig immunogen ist. Zudem sind Kreuzreaktionen mit Gewebepolysacchariden des Wirtes beschrieben, welche möglicherweise eine Autoimmunreaktion auslösen können. Neue Ansätze, einen Impfstoff gegen exprimierte Oberflächenproteine zu entwickeln, sind zur Zeit in Erprobung [6].

Von drei grossen Impfstoffherstellern wurde ein neuer konjugierter Impfstoff gegen den Serotyp C im Herbst 1999 in England eingeführt. Dieser schützt auch Kinder unter zwei Jahren. Analog zur *Haemophilus-influenzae-Vakzine* wird ein Trägerprotein (mutiertes, ungiftiges Diphtherietoxin oder ein Tetanustoxoid) an das immunogene Polysaccharid-Antigen der Bakterienkapsel gekoppelt. Die Konjugatimpfstoffe bewirken bereits bei Kindern unter einem Jahr eine starke, von T-Zellen abhängige Immunantwort. Da die Meningokokken im Nasenrachenraum die Schleimhaut kolonisieren, sollte ein Impfstoff nicht nur gegen invasive Infektionen durch protektive IgG schützen, sondern auch vor einer Kolonisation mittels IgA. Im allgemeinen haben die konventionellen Polysaccharidimpfstoffe keinen Einfluss auf das Trägertum. Jedoch konnte gezeigt werden, dass Soldaten, die mit dem seit Jahren erhältlichen Polysaccharidimpfstoff geimpft waren, weniger häufig Träger wurden als ungeimpfte [2]. Der konjugierte *Haemophilus-influenza-type-B*-(Hib)Impfstoff induziert eine schleimhautassoziierte Immunität und vermindert die Kolonisationsrate [7, 8]. In Analogie zeigten Studien an gesunden Probanden, dass auch mit dem neuen konjugierten Meningokokken-C-Impfstoff das Trägertum reduziert werden kann [9].

Der konjugierte Meningokokken-C-Impfstoff ist ein Totimpfstoff und kann auch mit anderen Impfungen – jedoch auf der kontralateralen Seite – gegeben werden. Die Zahl der benötigten Injektionen hängt vom Alter ab. Bei Säuglingen unter 6 Monaten werden drei Impfdosen im Alter von 2, 4, und 6 Monaten sowie ein Booster empfohlen. Bei 6- bis 12monatigen Säuglingen sind zwei Dosen und ein Booster nötig. Ab dem Alter von 1 Jahr genügt dagegen eine einzige Dosis.

Wirkung, Nebenwirkungen und Vorsichtsmassnahmen

In einer randomisierten Doppelblindstudie wurde die Sicherheit und Immunogenität des konjugierten Impfstoffes bei 180 Kindern geprüft. Verglichen wurde der Meningokokkenimpfstoff mit dem Hepatitis-B-Impfstoff. Kein Unterschied bei lokalen oder systemischen Nebenwirkungen wurde gefunden. Die vierte Dosis bei 12monatigen Kindern als Booster

wurde ebenfalls gut toleriert. Alle Kinder hatten protektive Antikörper nach 3 Dosen. Jedoch ist nicht klar, wie hoch der Antikörpertiter sein soll und was ein fallender Titer bedeutet [10]. Seit der Zulassung des Konjugatimpfstoffes in England und nach der ersten Impfkampagne im Herbst 1999, beruhen fast alle Aussagen auf publizierten Daten aus Grossbritannien. Im allgemeinen wird die Impfung gut toleriert. Lokale Rötung, Fieber, Irritabilität und Kopfschmerzen sind die häufigsten beobachteten Nebenwirkungen. Eine Kombination mit anderen Impfstoffen, wie DTP/Hib, oraler Polioimpfung, DT/Td und MMR ist möglich. Hingegen ist nicht klar, ob auch die intravenöse Polioimpfung gleichzeitig gegeben werden darf. Kontraindiziert ist die Impfung bei Personen, die eine bekannte Hypersensitivität gegen das Diphtherietoxoid (mutiertes Diphtherietoxin CRM197) oder das Tetanustoxoid haben. Wie bei allen Impfungen, sollten Patienten, die hohes Fieber haben, nicht geimpft werden.

Impfkampagne in England 1999

Die Inzidenz einer Meningokokkenmeningitis ist in England fast doppelt so hoch wie in der Schweiz. Ebenfalls hat in England der Serotyp C prozentual zugenommen. Das Department of Health in the United Kingdom hat deshalb zusammen mit mehreren Firmen die Entwicklung eines Impfstoffes gefördert. Die erste grosse Impfkampagne wurde dann im November 1999 lanciert mit dem Ziel, ungefähr 15 Millionen Kinder und Jugendliche zu impfen. Da die höchste Inzidenz bei Adoleszenten lag, wurden im November und Dezember 1999 zuerst die 15–17jährigen geimpft. Zwischen Januar und April dann die Kinder unter einem Jahr als zusätzliche Impfung zum üblichen Impfprogramm. Anschliessend wurden die anderen Kinder im Laufe des Jahres 2000 geimpft. Die Inzidenz der Erkrankung fiel zeitgleich mit der Durchimpfung der entsprechenden Altersklassen auf fast Null innerhalb einiger Wochen.

Meningitis-C-Impfung in der Schweiz?

Zur Zeit ist in der Schweiz der Polysaccharidimpfstoff gegen die Serogruppen A und C registriert und erhältlich. Drei verschiedene Firmen (Lederle, Abbott und Chiron) stellen den konjugierten Impfstoff gegen den Serotyp C her. Der Impfstoff der Firma Lederle, Meningotec®, ist kürzlich registriert worden, die anderen werden in nächster Zeit folgen. Jedoch muss beachtet werden, dass die Erfahrung mit dieser Impfung nach wie vor limitiert ist. Der Impfstoff wird aufgrund der Daten über die Immu-

nogenität und über die Sicherheit registriert werden und nicht über Wirksamkeitsstudien. Ob das Bundesamt für Gesundheit (BAG) diese Impfung routinemässig empfehlen wird, ist noch nicht sicher. Es ist möglich, dass in einem ersten Schritt die Rekruten geimpft werden. Zu beachten ist, dass der Serotyp B nicht mit-erfasst wird und somit 40–50% der Meningokokkenmeningitiden nicht zu verhindern sind. Zudem ist die Inzidenz in der Schweiz relativ

gering. Von einer Epidemie kann höchsten in einzelnen Regionen, z.B. in Greyerz gesprochen werden. Die aktuellen Daten können im Internet abgerufen werden (www.admin.ch/bag/infreporting/f104.htm). Die Empfehlungen für oder gegen eine Impfung werden kantonal verschieden sein. Aufgrund der gegenwärtigen Datenlage ist eine allgemeine Impfempfehlung schwierig. Der Entscheid liegt vorerst bei den Ärzten und Eltern.

Literatur

- 1 Popovic T, Sacchi CT, Reeves MW, Whitney AM, Mayer LW, Noble CA, et al. *Neisseria meningitidis* serogroup W135 isolates associated with the ET-37 complex. *Emerg Infect Dis* 2000;6:428–9.
- 2 Gotschlich EC, Goldschneider I, Artenstein MS. Human immunity to the meningococcus. V. The effect of immunization with meningococcal group C polysaccharide on the carrier state. *J Exp Med* 1969;129:1385–95.
- 3 Rosenstein NE, Perkins BA, Stephens DS, Popovic T, Hughes JM. Meningococcal disease. *N Engl J Med* 2001;344:1378–88.
- 4 Connolly M, Noah N. Is group C meningococcal disease increasing in Europe? A report of surveillance of meningococcal infection in Europe 1993–6. European Meningitis Surveillance Group. *Epidemiol Infect* 1999;122:41–9.
- 5 Olivares R, Hubert B. Clusters of meningococcal disease in France (1987–1988). *Eur J Epidemiol* 1992; 8:737–42.
- 6 Pizza M, Scarlato V, Maignani V, Giuliani MM, Arico B, Comanducci M, et al. Identification of vaccine candidates against serogroup B meningococcus by whole-genome sequencing. *Science* 2000;287:1816–20.
- 7 Takala AK, Eskola J, Leinonen M, Kayhty H, Nissinen A, Pekkanen E, et al. Reduction of oropharyngeal carriage of *Haemophilus influenzae* type b (Hib) in children immunized with an Hib conjugate vaccine. *J Infect Dis* 1991;164:982–6.
- 8 Kauppi-Korkeila M, van Alphen L, Madore D, Saarinen L, Kayhty H. Mechanism of antibody-mediated reduction of nasopharyngeal colonization by *Haemophilus influenzae* type b studied in an infant rat model. *J Infect Dis* 1996;174:1337–40.
- 9 Zhang Q, Lakshman R, Burkinshaw R, Choo S, Everard J, Akhtar S, et al. Primary and booster mucosal immune responses to meningococcal group A and C conjugate and polysaccharide vaccines administered to university students in the United Kingdom. *Infect Immun* 2001;69:4337–41.
- 10 MacLennan JM, Shackley F, Heath PT, Deeks JJ, Flamank C, Herbert M, et al. Safety, immunogenicity, and induction of immunologic memory by a serogroup C meningococcal conjugate vaccine in infants: A randomized controlled trial. *JAMA* 2000;283:2795–801.