

Prävention von invasiven Meningokokkeninfektionen

Empfehlungen der Schweizerischen Kommission für Impffragen¹, der Arbeitsgruppe Meningokokken² und des Bundesamtes für Gesundheit

Zwischen Juli 2000 und Juni 2001 betrug die jährliche Inzidenz der gemeldeten invasiven Meningokokkenkrankungen 2,6 pro 100 000 Einwohner. 55 Prozent der untersuchten Stämme gehörten der Serogruppe C an. Die bis heute in der Schweiz geltenden Empfehlungen wurden unter Berücksichtigung des seit diesem Sommer erhältlichen konjugierten Impfstoffes neu beurteilt und vertieft. Die Impfung wird jetzt für enge Kontaktpersonen von Patienten empfohlen, wenn die Erkrankung auf Meningokokken der Serogruppe C oder einer unbekanntem Serogruppe zurückzuführen ist. Bei Fällen in Schulklassen wird die Chemoprophylaxe für alle Schülerinnen und Schüler der Klasse empfohlen.

höhten Inzidenzen bei Säuglingen (16,7/100 000 Einwohner/Jahr) und den Jugendlichen zwischen 15 und 19 Jahren (11,6/100 000), gefolgt von den Kindern der Altersgruppe 1 bis 4 Jahre (10,2/100 000). 24% der Fälle betrafen Kinder <5 Jahre und 66% Personen <20 Jahre. Die spezifische Inzidenzrate der IM der Serogruppe B war am höchsten bei Säuglingen (10,3/100 000) und diejenige der IM der Serogruppe C bei den Jugendlichen zwischen 15 und 19 Jahren (6,5/100 000) und Säuglingen (6,4/100 000) (Abbildungen 1 und 2). Die gemeldete Letalität lag bei 7,5%. Betrachtet man den Zeitraum 1998–2001, sind die Letalitäten der Serogruppen B und C ähnlich (Serogruppe B: 7,2%, Serogruppe C: 6,7%).

Ein Drittel der Meldungen erfolgte in den Monaten Februar und März. Neunzig (49%) der 184 Be-

1. EPIDEMIOLOGIE IN DER SCHWEIZ

Von Juli 2000 bis Juni 2001 (Saison 2000/2001) wurden 189 Fälle von invasiven Meningokokkenkrankungen (IM) gemeldet. Davon waren 159 sichere und 30 wahrscheinliche Fälle (Definitionen s. Tabelle 1, Charakteristika s. Tabelle 2). Dies entspricht einer Zunahme der Fälle gegenüber der Saison 1999/2000 um 7%. Vergleicht man diese Daten mit denjenigen des vorherigen Jahres, in dem eine Zunahme der Fälle gegenüber der Saison 1998–1999 um 23% registriert wurde, ist damit eine Abflachung dieser Zunahme festzustellen. Die neuesten Daten bestätigen diese Tendenz, indem die bis zur 32. Woche 2001 gemeldeten Fälle abgenommen haben (180 Fälle in den letzten 52 Wochen, gegenüber 186 Fällen für den gleichen Zeitraum bis zur 32. Woche des Vorjahres).

Das mediane Alter lag bei 17 Jahren (2 Monate bis 86 Jahre) mit er-

Tabelle 1
Invasive Meningokokkenkrankungen (IM): Falldefinitionen

Sicherer Fall	Wachstum von <i>N. meningitidis</i> in der Kultur aus Material, das normalerweise steril ist.
Wahrscheinlicher Fall	1. Mit IM vereinbare Klinik und indirekter Nachweis von <i>N. meningitidis</i> (Gram, PCR oder Immunagglutination). 2. Polynukleäre Meningitis mit Purpura 3. Waterhouse-Friderichsen-Syndrom
Verdachtsfall	Klinischer Verdacht auf IM ohne direkten oder indirekten Hinweis auf den Keim. Keine Hinweise auf einen Infekt, der durch Pneumokokken (HNO- oder Atemwegserkrankung) oder einen anderen Keim bedingt sein könnte.
Primärer Fall	IM ohne offensichtlichen Zusammenhang mit anderen Fällen.
Co-primärer Fall	Auftreten einer IM innert 24 Stunden nach Krankheitsbeginn des primären Falles bei einer Person, die mit diesem Fall in Kontakt war.
Sekundärer Fall	Auftreten einer IM zwischen 24 Stunden und 30 Tagen nach Krankheitsbeginn des primären Falles bei einer Person, die in Kontakt mit diesem Fall war.

Tabelle 2
Meldungen von Meningokokkenkrankungen an das BAG, Juli 1998 bis Juni 2001

	Juli 1998 bis Juni 1999	Juli 1999 bis Juni 2000	Juli 2000 bis Juni 2001 (provisorische Daten)
Total (sichere und wahrscheinliche Fälle)	143	176	189
Todesfälle (Letalitätsrate)	11 (7,7%)	13 (7,4%)	14 (7,4%)
Inzidenzrate/100 000	2,0	2,5	2,6
Geschlecht männlich/weiblich	73(51%)/70	80(45%)/96	109(58%)/80
<i>Mikrobiologische Analysen</i>			
Total positive Kulturen	125	148	159
Total typisierte Stämme	104 (100%)	137 (100%)	146 (100%)
Serogruppe B	59 (57%)	46 (33%)	51 (35%)
Serogruppe C	37 (35%)	82 (60%)	81 (55%)
Serogruppe W135	4 (4%)	5 (4%)	6 (4%)
Serogruppe Y	4 (4%)	3 (2%)	8 (6%)
Nicht typisierbar	–	1 (1%)	–

¹ Mitglieder der SKIF: G. Bachmann, Zürich; C. Bourquin, Bern; U. Candrian, Bern; D. Desgrandchamps, Baar; R. Gamp, Aarau; F. Gurtner, Bern; U. Hess, Bern; L. Matter, Basel; F. Méan, Lausanne; J. Roffler, Genf; HP. Roost, Bern; U. Schaad, Basel; R. Seger, Zürich; C-A. Siegrist, Genf; R. Steffen, Zürich; B. Vaudaux, Lausanne; HP. Zimmermann, Bern.

² Mitglieder der Arbeitsgruppe Meningokokken: H. Binz, Solothurn; H. Jaccard Ruedin, Bern; M. Lazzaro, Bellinzona; D. Nadal, Zürich; C-A. Siegrist, Genf; Ph. Sudre, Genf; HP. Zimmermann, Bern.

Abbildung 1
Inzidenzrate der IM der Serogruppe C (Juli 1998 bis Juni 2001)

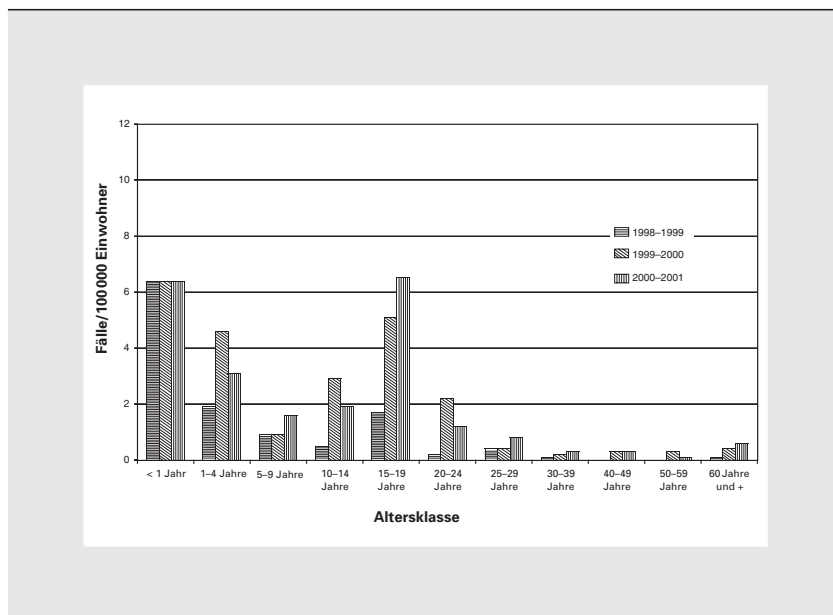
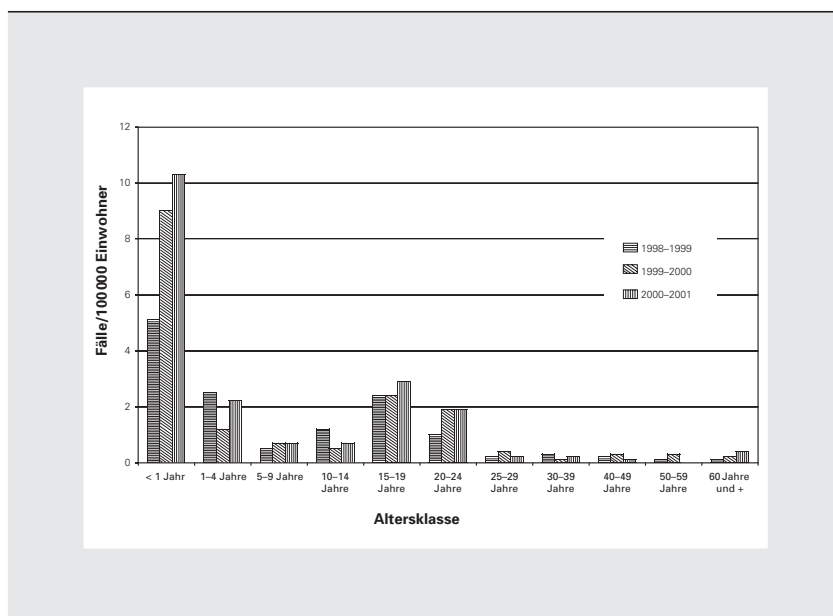


Abbildung 2
Inzidenzrate der IM der Serogruppe B (Juli 1998 bis Juni 2001)



In 159 Fällen (84%) waren die Kulturen positiv. Die Zusammenarbeit mit den Labors war ausgezeichnet: 146 Stämme (92%) wurden an das Referenzlabor geschickt. Von diesen gehörten 81 (55%) der Serogruppe C an. Dieser Anteil war in der Saison 1999/2000 ähnlich. Die Subtypen C:2b:P1.2,5 und C:2a:P1.2,5 sind nach wie vor vorherrschend (48% bzw. 20% der C-Stämme). Alle Stämme waren empfindlich auf Ceftriaxon, Ciprofloxacin, Cefuroxim und Chloramphenicol. Neun Stämme (6%) wiesen eine verminderte Penicillinempfindlichkeit auf (MHK > 0,125 mg/l). Der Stamm eines Patienten (0,5%), der Rifampicin als Prophylaxe eingenommen hatte, war Rifampicin-resistent (MHK > 32mg/l). Seit 1994 lässt sich in mehreren Ländern Europas eine Zunahme der Inzidenz von IM der Serogruppen B und/oder C beobachten, wobei die Anteile dieser Serogruppen von Land zu Land variieren. 1998/99 beispielsweise machte die Serogruppe C in Nordeuropa einschliesslich Deutschland und Frankreich weniger als 25%, in Spanien und in Grossbritannien ungefähr 40% und in Osteuropa mehr als 50% der Fälle aus [1].

2. EPIDEMIOLOGIE DER SEKUNDÄREN FÄLLE

Mit der Chemoprophylaxe und der Impfung sollen sekundäre Fälle verhindert und die Ausbreitung pathogener Stämme verringert werden. Die Anzahl sekundärer Fälle wird auf 0,5–5% aller Fälle geschätzt, wovon 75% innerhalb von 15 Tagen nach der Diagnose des primären Falles auftreten [2–5]. Verschiedene Studien haben gezeigt, dass das relative Risiko einer sekundären IM für die nahen Familienangehörigen im Vergleich zur Bevölkerung des glei-

zirke der Schweiz waren von mindestens einem Fall betroffen und 46 (25%) von mindestens einem Fall mit Serogruppe C (Tabelle 3). Die epidemische Schwelle (10 Fälle der Serogruppe C/100 000 Einwohner in ≤ 12 Wochen, siehe unten) wurde nur im Bezirk La Gruyère überschritten.

Tabelle 3
Meningokokkenerkrankungen nach Bezirken, Juli 2000 bis Juni 2001 (provisorische Daten)

Bezirke, die ≥ 3 Fälle gemeldet haben	21
Bezirke, die innerhalb von 12 Wochen ≥ 3 Fälle gemeldet haben	12
Bezirke, die innerhalb von 12 Wochen ≥ 3 Fälle der Serogruppe C gemeldet haben	4
Bezirke mit ≥ 3 Fällen der Serogruppe C innerhalb von 12 Wochen und einer Attackrate von ≥ 10 C-Fällen/100 000 Einwohner	1 (La Gruyère)

chen Alters bei 1200–2000 liegt [2, 4, 6]. Für Kinder in Krippen wurde das relative Risiko im Vergleich zu gleichaltrigen Kindern auf 80 geschätzt. Dies lässt sich mit dem engen Kontakt erklären, den Kinder in diesem Alter untereinander haben [2]. Die Schätzungen des relativen Risikos in den Schulen schwanken je nach Studie zwischen 1 und 200 [4–7]. Methodische Unterschiede erschweren den Vergleich dieser Studien. Eine andere Studie ergab, dass bei einer allgemein erhöhten Inzidenz von IM der Anteil der Erkrankungen bei Kindern über 4 Jahren (d. h. im Schulalter) im Vergleich zu den endemischen Phasen anstieg [8].

Die Empfehlungen des BAG für die Schweiz wurden unter Berücksichtigung der Marktzulassung konjugierter Impfstoffe neu beurteilt und in Zusammenarbeit mit der Schweizerischen Kommission für Impffragen und einer Arbeitsgruppe vertieft [9]. IM sind nach wie vor selten und die Durchführung kontrollierter randomisierter Studien, die beispielsweise die Wirkung der Chemoprophylaxe oder Impfung untersuchen würden, ist aus ethischen und praktischen Gründen schwierig. Die hier abgegebenen Empfehlungen, wie auch diejenigen anderer Länder (USA, UK usw.), basieren daher auf Expertenmeinungen und deskriptiven Studien mit einer begrenzten Anzahl Fälle, was einem Evidenzniveau von 3 bis 5 entspricht [10].

Die Ziele der hier beschriebenen Massnahmen sind es, das Risiko sekundärer IM zu reduzieren und der Angst in der Bevölkerung nach dem Auftreten von Fällen zu begegnen.

3. BETREUUNG DER BETROFFENEN PATIENTEN

Bei Verdacht auf eine IM sollte die Behandlung des Patienten/der Patientin innerhalb einer Stunde begonnen werden. Wenn der Transport ins Spital länger dauern könnte, muss nach Rücksprache mit dem zuständigen Spital noch vor dem Transport eine Therapie mit 4 g Ceftriaxon (Kinder: 100 mg/kg, max. 4 g) intravenös oder eventuell intramuskulär begonnen werden. Zur Identifikation des verantwortlichen Keims

sollten nach Möglichkeit vor Behandlungsbeginn Blut und/oder Liquor entnommen werden und eventuelle Blutungen in die Haut (Meningokokkämie) punktiert werden. Bei allen positiven Kulturen wird eine sofortige routinemässige Bestimmung der Serogruppe mittels Immunagglutination empfohlen. Eine Labormeldung ist für jedes Isolat erforderlich. Die Isolate sollen zusätzlich an das Referenzzentrum für Meningokokken (Laboratoire central de bactériologie, Hôpital Universitaire de Genève) zur Bestätigung und Durchführung weiterer Analysen geschickt werden. Der diagnostizierende Arzt muss den Fall innert 24 Stunden dem Kantonsarzt melden. Eine Ergänzungsmeldung wird nachher eingeholt.

4. CHEMOPROPHYLAXE

Durch Eradizieren der Stämme aus dem Nasopharynx soll die Chemoprophylaxe die Träger vor einer invasiven Erkrankung schützen und die Übertragung dieser Stämme verringern. Die Chemoprophylaxe soll auf Personen mit hohem Risiko begrenzt bleiben, um nicht durch eine zu breite Verwendung die Entstehung von Antibiotikaresistenzen zu fördern. Dieses Phänomen wurde bereits im Zusammenhang mit Rifampicin beobachtet [11–13]. Zudem soll verhindert werden, dass die endogene Flora unnötig vernichtet wird, die Keime wie *Neisseria lactamica* enthält, die beim Erwerb der natürlichen Immunität bei Kindern eine Rolle spielen könnten [14, 15]. Die Chemoprophylaxe sollte möglichst innerhalb von 48 Stunden (spätestens 10 Tagen) nach der Diagnose beim primären Fall verabreicht werden. Die betroffenen Per-

sonen sind dabei über die Erkrankung und ihre Übertragung zu informieren und müssen darauf aufmerksam gemacht werden, beim Auftreten von allfälligen Symptomen einer beginnenden IM unverzüglich einen Arzt aufzusuchen.

Ciprofloxacin ist ab 15 Jahren empfohlen. Eine Einzeldosis von 500 mg per os zeigte eine Wirksamkeit von 96–97%, die Keime aus dem Nasopharynx zu eradizieren. Zudem weist ihre Einnahme praktische Vorteile auf wie Verfügbarkeit, einmalige Einnahme und gute Verträglichkeit. 400 mg Norfloxacin haben sich ebenfalls als wirksam erwiesen [16–18]. Da experimentell bei jungen Tieren Arthropathien beobachtet wurden, sind Chinolone bei Kindern kontraindiziert. In der Schweiz sind sie zur Chemoprophylaxe bei Personen <15 Jahren nicht zugelassen. Eine Kommission der Internationalen Gesellschaft für Chemotherapie ist aufgrund der Publikationen zur Verwendung von Chinolonen in der Pädiatrie zum Schluss gekommen, dass dieses Antibiotikum bei Kindern angewendet werden kann, wenn keine Alternative besteht, da bei Kindern keine Gelenkläsionen beobachtet worden waren [19]. Eine andere Review-Arbeit sämtlicher vorhandener pädiatrischer Daten kam ebenfalls zum Schluss, dass die Beobachtungen bei jungen Tieren nicht mit denjenigen bei Kindern korrelieren [20]. Seither durchgeführte randomisierte Studien mit 201 und 75 Kindern haben nach 3 Wochen bzw. 6 Monaten keine Hinweise auf Gelenkprobleme ergeben [21, 22]. In Dänemark ist Ciprofloxacin als Chemoprophylaxe sogar für Kleinkinder empfohlen [23].

Rifampicin bleibt wirksam und ist das Antibiotika der ersten Wahl für

Tabelle 4
Chemoprophylaxe: Dosierung

Erwachsene	Ciprofloxacin 1 × 500 mg p.o. Rifampicin 600 mg p.o. alle 12 Stunden während 2 Tagen Ceftriaxon 1 × 250 mg i.m. oder Kurzinfusion i.v.
Kinder ≤14 Jahren	Rifampicin 10 mg/kg p.o. alle 12 Stunden während 2 Tagen Ceftriaxon 1 × 125 mg i.m. oder Kurzinfusion i.v. (falls > 50 kg: 1 × 250 mg) Wenn keine andere Möglichkeit: Ciprofloxacin 1 × 10 mg/kg
Säuglinge unter 1 Monat	Rifampicin 5 mg/kg p.o. alle 12 Stunden während 2 Tagen Ceftriaxon 1 × 125 mg i.m. oder Kurzinfusion i.v.
Schwangerschaft, Stillzeit	Ceftriaxon 1 × 250 mg i.m. oder Kurzinfusion i.v.

Kinder unter 15 Jahren. Die häufigsten Nebenwirkungen von Rifampicin sind Verfärbungen der Kontaktlinsen und Interaktion mit oralen Verhütungsmitteln. Ebenfalls wirksam ist Ceftriaxon, als Kurzinfusion oder intramuskuläre Injektion (i.m.), verdünnt in Lidocain 1% (Dosierungen s. Tabelle 4). Penizillin hat keine Wirkung auf das nasopharyngeale Trägertum und Makrolide sind wegen häufiger Resistenzen nicht indiziert.

Indikationen für die Chemoprophylaxe

- enge Kontaktpersonen von *Verdachtsfällen, wahrscheinlichen und sicheren Fällen* (Definitionen s. Tabelle 1)
- Kinder und Personal von Kinderkrippen oder Schüler und Lehrer von Schulklassen nach einem *wahrscheinlichen oder sicheren Fall*;
- *Verdachtsfälle, wahrscheinliche und sichere Fälle*, die mit Penizillin behandelt werden, da dieses Antibiotikum keine Wirkung auf die nasopharyngeale Kolonisation hat.

Als enge Kontaktpersonen von Fällen gelten Familienmitglieder und Personen, die während der 10 Tage vor der Diagnose und bis 24 Stunden nach Behandlungsbeginn (=Zeitraum der Ansteckung) im gleichen Haushalt gelebt haben, im gleichen Zimmer geschlafen haben oder Nasen- oder Rachensekret des Erkrankten direkt ausgesetzt waren (intime Küsse, Reanimation oder Intubation). Für diese Personen ist die Chemoprophylaxe nur indiziert, wenn sie innerhalb von 10 Tagen nach dem Kontakt begonnen werden kann (Tabelle 6). Diese Frist basiert auf Studien, wonach sich IM oft einige Tage nach Erwerb pathogener Stämme manifestieren und die Chemoprophylaxe nach dieser Frist vermutlich nicht mehr nützlich ist [24]. Die Indikation für eine Behandlung ist beim Pflegepersonal ausser nach einer Reanimation nicht gegeben [25]. Bei Personen mit weniger engem Kontakt zum Erkrankten (Arbeitskollegen, Babysitter, Teilnehmer an Veranstaltungen, nach gemeinsamem Gebrauch von Besteck oder Trinkgläsern oder nach einer gemeinsamen Autofahrt) wird sie nicht empfohlen, da die verfügbaren Daten nicht auf ein erhöhtes Risiko schliessen lassen.

5. IMPFUNG

Polysaccharidimpfstoffe

Polysaccharidimpfstoffe gegen Meningokokken enthalten entweder die Kapsel-Polysaccharide A und C oder dann A, C, W135 und Y [26–28]. Diese Impfstoffe sind seit rund 30 Jahren in Gebrauch, in erster Linie zur Kontrolle von Ausbrüchen, der Impfung von Rekruten und für Reisende in Endemiegebiete. Die Wirksamkeit ist deutlich altersabhängig und liegt bei älteren Kindern und Erwachsenen bei $\geq 85\%$ bezüglich der Serogruppen A und C. Die Impfung gegen die Serogruppen W135 und Y ist immunogen, klinische Studien zu Wirksamkeit liegen aber keine vor. Bei Kindern unter fünf Jahren ist die Wirksamkeit geringer (40–50%). Bei unter Zweijährigen ist die Impfung gegen Serogruppe C unwirksam [28]. Im Gegensatz dazu führen die Impfstoffe gegen Serogruppe A auch bei Kleinkindern ab drei Monaten zur Bildung von Antikörpern, allerdings in reduzierter Menge im Vergleich zu älteren Kindern und Erwachsenen. Die Dauer des Impfschutzes beträgt ca. 3–5 Jahre. Nach einer einzelnen Dosis der A/C-Impfung ist insbesondere bei Kleinkindern innerhalb von drei Jahren eine deutliche Abnahme der Antikörper und der Wirksamkeit festzustellen. Bei Erwachsenen können Antikörper bis 10 Jahre nach Impfung nachgewiesen werden. Die Polysaccharidimpfstoffe erzeugen kein immunologisches Gedächtnis und wiederholte Impfungen gegen die Serogruppe C können mit einer verminderten Immunantwort (immunologische Toleranz) einhergehen [29, 30]. Leichte bis mässige Lokalreaktionen während 1–2 Tagen treten bei bis zu 50% der Geimpften auf und Fieber kann bei bis zu 5% der Fälle beobachtet werden. In der Schweiz sind gegenwärtig ein bivalenter (Meningokokken-Impfstoff A+C Mériex[®]) und für spezielle Situationen ein quadrivalenter Impfstoff³ (Mencevax[®]) zugelassen. Die Impfungen gegen Meningokokken der Serogruppe B befinden sich noch im experimentellen Stadium und

³ Dieser Impfstoff kann zur Zeit direkt beim Hersteller bezogen werden (GlaxoSmith-Kline, Thörishaus)

werden in den nächsten Jahren nicht zur Verfügung stehen.

Konjugierte Impfstoffe

Entsprechend den konjugierten Impfstoffen gegen *Haemophilus influenzae* Typ b werden die Kapsel-Polysaccharide an ein Trägerprotein (nicht toxische Mutante des Diphtherietoxins oder Tetanustoxoid) gebunden und erzeugen eine T-Zell-abhängige Immunantwort auch bei Kleinkindern. Im Gegensatz zu den Polysaccharidimpfstoffen erzeugen die konjugierten Impfstoffe ein immunologisches Gedächtnis, das bei späterer Exposition gegenüber bakteriellen Polysacchariden reaktiviert wird. Es ist möglich, aber noch nicht bewiesen, dass diese Impfstoffe zu einer Reduktion der Trägerrate der Stämme der Serogruppe C führen könnten [31–36].

In England wurden seit Ende 1999 drei konjugierte Impfstoffe gegen Meningokokken der Serogruppe C zugelassen. Im Rahmen einer nationalen Impfkampagne konnte seither eine starke Reduktion der Erkrankungen durch die Serogruppe C erreicht werden. Bei einer Durchimpfung von 78% bei den <5-Jährigen und von 85% bei den 5–17-Jährigen konnten die Serogruppe C-Erkrankungen bei den <2-Jährigen um 78% reduziert werden (574 Fälle 1999/00, 127 Fälle 2000/01).

Wirksamkeit: Eine Abschätzung aufgrund der Krankheitshäufigkeit bei Geimpften und Ungeimpften ergab nach neun Monaten eine Wirksamkeit der Impfung (eine Dosis) von 92% (95%-CI: 65–98%) bei Einjährigen und von 97% (77–99%) bei 15–17-Jährigen [37]. Nach 18 Monaten wurde die Wirksamkeit auf 89% (72–96%) für Einjährige und auf 93% (79–96%) für die 15–17-Jährigen geschätzt [38].

Nebenwirkungen: Lokalreaktionen, meist leichter Art, wurden nach den einzelnen Dosen bei bis zu 30% der Kinder beobachtet [39–41]. Fieber $\geq 38^\circ\text{C}$ konnte bei 9–37% der <2-jährigen Kinder beobachtet werden, Fieber $\geq 39^\circ\text{C}$ bei 0,3 bis 4,4%. Die in verschiedenen Studien beobachteten systemischen Symptome sind in Tabelle 5 zusammengestellt [Goldblatt P. Clinical expert report. Institute of Child Health, University College, London, 1999]. Bei Säuglingen wurden am häufigsten ver-

Tabelle 5
Systemische Reaktionen 2–3 Tage nach der Impfung mit konjugiertem Meningokokken-Impfstoff (nach Goldblatt P. Clinical expert report, London 1999)

Symptome	Säuglinge (%)	Einjährige (%)
Ungewöhnliches Weinen	70	1
Reizbarkeit	63	53
Schläfrigkeit	36	20
Schlafstörungen	23	25
Appetitlosigkeit	22	23
Erbrechen	14	6
Durchfall	10	11
Schrilles Schreien	2	
Urtikaria	1,2	1
Anhaltendes Weinen	0,9	0,3
Atemnot	0,3	0,1
Lethargie	0,1	0
Muskelkrämpfe	0,1	0,1
Bläuliche Hautverfärbung	0,05	0
Konvulsionen	0,01	0

stärkstes Schreien (70%), Reizbarkeit (63%) und Schläfrigkeit (36%) beobachtet. Eine Urtikaria wurde bei 1,2%, Konvulsionen bei 0,01% der Säuglinge festgestellt. Im Rahmen einer intensiven «post marketing surveillance» wurden in England vor allem Übelkeit, Kopfschmerzen, Schwindel, Lokalreaktionen und Fieber gemeldet (8–15 Meldungen pro 100 000 vertriebene Dosen). Konvulsionen, inklusive synkopale Ereignisse und febrile Konvulsionen wurden mit einer Häufigkeit von 0,2/100 000 Dosen gemeldet, ohne dass ein kausaler Zusammenhang nachgewiesen oder eine Zunahme der Hintergrundrate beobachtet werden konnte. Meldungen von Anaphylaxie erfolgten mit einer Häufigkeit von 1/330 000 Dosen. 21 Todesfälle wurden im Rahmen dieser Surveillance gemeldet, sie wurden jedoch von unabhängigen Experten als «nicht durch die Impfung bedingt» beurteilt.

In der Schweiz ist seit kurzem ein konjugierter Impfstoff gegen Meningokokken der Serogruppe C (Meningitec®) zugelassen. Das Trägerprotein ist die nicht toxische Mutante des Diphtherietoxins (CRM₁₂₇). Weitere konjugierte Impfstoffe gegen die Serogruppe C sollten in der nächsten Zeit erhältlich sein.

Impfschema: Wenn es sich um die Prävention der IM der Serogruppe C handelt, wird in erster Linie die Anwendung des konjugierten Impfstoffes empfohlen, dessen Wirksamkeit höher als diejenige

des Polysaccharidimpfstoffes ist.
 – Säuglinge (ab 2 Monaten): 3 Dosen i.m. im Abstand von 1–2 Monaten
 – Kinder ab 1 Jahr und Erwachsene: 1 Dosis i.m.

Die Impfung kann gleichzeitig mit der DTPa-Hib- oder MMR-Impfung an unterschiedlichen Stellen verabreicht werden. Hingegen ist im jetzigen Zeitpunkt eine gleichzeitige Verabreichung mit der inaktivierten Poliomyelitisimpfung (IPV) nicht möglich, da Interaktionen nicht ausgeschlossen werden konnten.

Die allfällige Notwendigkeit einer Boosterdosis kann im jetzigen Zeitpunkt noch nicht abschliessend beurteilt werden. Vorläufig sollten nur Personen mit einer medizinischen Indikation eine Auffrischimpfung erhalten. Diese erfolgt im Alter von 24 Monaten, respektive 6–12 Monate nach erster Dosis bei ≥2-jährigen Kindern und Erwachsenen.

Indikationen für die Impfung

Die SKIF und das BAG haben kürzlich die Gründe publiziert, warum eine generelle Impfung zurzeit nicht empfohlen ist [42]. Um das Risiko einer IM auf das Minimum zu senken, ist die Impfung bei nachfolgend aufgeführten Gegebenheiten indiziert. Die betroffene Personen müssen gleichzeitig darüber informiert werden, dass die Immunitätsentwicklung 15 Tage benötigt und dass kein Schutz gegen IM der Serogruppe B oder durch andere Keime bedingte Meningitiden besteht (Tabelle 6).

a. Impfung unabhängig

vom Auftreten eines Falles

– *Medizinische Indikationen:* Personen mit Immunstörungen, wie mangelnde Immunantwort auf Polysaccharide, Defekte bei der Komplementaktivierung des alternativen Wegs, Defizite der Terminalfaktoren des Komplementsystems, Koagulopathien (Protein-S- und -C-Defizit) und anatomische oder funktionelle Asplenie [29, 43].

– *Berufliche Indikationen:* Das Personal der Mikrobiologielabors, wenn ein Risiko für eine Meningokokkenexposition vorliegt. Die Impfung ist kein Ersatz für die übrigen Sicherheitsmassnahmen (Hygiene, *laminar flow* usw.). Eine Impfung des Pflegepersonals und der Lehrpersonen ist nicht indiziert [25, 44–46].

– *Andere Indikationen:*

– *Rekruten:* Ein Vergleich der Inzidenz von IM bei Rekruten mit jener bei Zivilpersonen des gleichen Alters (19–21 Jahre) ergibt für die Zeit von 1998–2001, ohne Berücksichtigung der Rekrutenschule des Sommers 2001, ein relatives Risiko von 17,6 (95% CI: 8,7–35,6). Dieses erhöhte Risiko lässt sich teilweise dadurch erklären, dass Personen aus unterschiedlichen Gebieten zusammengeführt werden, die dann während längerer Zeit eng aufeinander leben [29]. Dieser Umstand rechtfertigt die Impfung der Rekruten. Für Jugendlager von kürzerer Dauer und Internate, wo weniger Personen im gleichen Zimmer schlafen, ist sie hingegen nicht empfohlen. Was die Gefängnisse anbelangt, so gibt es nicht genügend Hinweise für ein erhöhtes Risiko bei Insassen.

– *Bei Reisen* von länger als einem Monat in Endemiegebieten oder bei Kurzaufenthalten in Epidemiegebieten ist eine Impfung mit Polysaccharidimpfstoffen indiziert, wenn engere Kontakte mit der Bevölkerung voraussehbar sind. Dabei handelt es sich beispielsweise um Saudi-Arabien (Serogruppe W135, A) und Länder Afrikas südlich der Sahara (Serogruppe A). Genaue Auskünfte sind bei reisemedizinischen Beratungsstellen oder über Webseiten wie www.safe-travel.ch erhältlich.

b. Impfung in Ergänzung zur Chemoprophylaxe

Einige Länder wie Grossbritannien und Frankreich empfehlen die Impfung zur Verhinderung der sekundären Fälle, die mehr als 15 Tage nach dem primären Fall auftreten würden [47, 48]. Länder, die diese Impfung nicht empfehlen, begründen dies damit, dass drei Viertel der sekundären Fälle auftreten, bevor sich eine Immunantwort gebildet hat [43, 49, 50]. Da aber die konjugierten Impfstoffe vermutlich mehrere Jahre schützen, schützt diese Impfung auch vor späteren Reinfektionen durch die Serogruppe C. Dieser anhaltende Schutz rechtfertigt somit die Impfung. Sie entspricht oft auch einem Bedürfnis der Eltern. Die Impfung kann also für folgende Personen, darunter insbesondere diejenigen <20 Jahren, empfohlen werden:

- Enge Kontaktpersonen von *wahrscheinlichen und sicheren* Fällen, die durch Meningokokken der Serogruppe C oder einer unbekannteren Serogruppe verursacht wurden (gleiche Definition für die engen Kontaktpersonen wie bei der Chemoprophylaxe).

Gewisse familiäre Proteindefizite, welche klinisch stumm bleiben, können die Anfälligkeit auf IM erhöhen. Aus diesem Grund ist eine Impfung auch ohne Chemoprophylaxe bei <20-jährigen Angehörigen ersten Grades eines Falles empfohlen, auch wenn sie die Kriterien eines engen Kontakts nicht erfüllen.

- Kinder und Personal von Kinderkrippen sowie Schüler und Lehrer von Schulklassen beim Auftreten von zwei *wahrscheinlichen oder sicheren* Fällen innerhalb von 12 Wochen, wobei einer der Fälle durch Meningokokken der Serogruppe C und der andere durch Meningokokken der Serogruppe C oder einer unbekannteren Serogruppe bedingt ist.

Damit sich die Immunantwort rasch entwickeln kann, soll die Impfung möglichst früh stattfinden, am besten gleichzeitig mit der Chemoprophylaxe. Sollten die Serotypisierungsergebnisse nicht rechtzeitig erhältlich sein, kann die Impfung sofort vorgeschlagen werden.

Durch Serogruppen A, W135 oder Y bedingte IM: Die Impfung der en-

gen Kontaktpersonen wird hier nicht empfohlen, wegen der verminderten Immunantwort gegenüber der Serogruppe C, welche die Polysaccharidimpfstoffe bei wiederholter Gabe verursachen.

c. Indikation für die generelle Impfung einer Region

Die von den Centers for Disease Control festgelegte Schwelle für den Entscheid, ob eine Impfung erfolgen soll oder nicht, wird zurzeit von den meisten europäischen Ländern verwendet. Sie hat sich als hilfreich erwiesen bei der Entscheidung, im Bezirk Gruyère im Februar 2001 eine Impfkampagne durchzuführen [43]. Die Schwelle gilt als erste Orientierung, so dass immer die Gesamtsituation in Betracht gezogen werden muss, um über eine Intervention zu entscheiden:

- ≥ 3 *sichere oder wahrscheinliche* primäre Fälle von IM der Serogruppe C innerhalb von 12 Wochen, wenn diese Fälle einer Attackrate von mindestens 10 Fällen/100 000 Einwohner entsprechen.

Die betreffende Region, zum Beispiel ein Bezirk, sollte eine Bevölkerung zwischen 30 000 und 100 000 Einwohnern aufweisen (wenn ein Bezirk mehr als 100 000 Einwohner hat, wird die Region in Gruppen von Gemeinden oder in Quartiere unterteilt). Die Attackrate wird mit der Gesamtpopulation dieser Region als Nenner berechnet. Bei IM-Fällen mit unbekannter Serogruppe wird die Anzahl der C-Stämme geschätzt, indem vom prozentualen Anteil der C-Stämme in dieser Region in den vorausgegangenen Monaten ausgegangen wird (eventuell vom prozentualen Anteil des Kantons oder der Schweiz).

Beispiel: Sechs primäre Fälle, wovon 2 der Serogruppe C und 4 unbekannter Serogruppe, treten innerhalb von 12 Wochen in einem Bezirk mit 50 000 Einwohnern auf. Während der vorausgegangenen Monate entfielen 50% der Stämme, die in dieser Region isoliert und typisiert wurden, auf die Serogruppe C. Die Gesamtzahl der Fälle, die nun auf die Serogruppe C zurückzuführen ist, beträgt 2 sichere und 2 geschätzte Fälle (50% der 4 Fälle unbekannter Serogruppe). Man erhält eine Attackrate von 4 Fällen/50 000 Einwohner, also 8 Fälle/100 000 Ein-

wohner. Die epidemische Schwelle wurde in diesem Fall nicht überschritten, und es besteht kein Anlass, eine generelle Impfkampagne in Betracht zu ziehen.

Bei gegebener Indikation wird die Impfung wahrscheinlich allen Personen im Alter von 2 Monaten bis 20 Jahren empfohlen werden. Die Zielgruppe könnte aber erweitert werden, wenn die Hauptbetroffenen anderen Altersgruppen angehören.

6. INFORMATION

Die Kommunikation und der Dialog zwischen den Gesundheitsverantwortlichen und der Öffentlichkeit sind unentbehrlich, um die durch IM hervorgerufene Angst zu verstehen und zu mildern. Mehrere Publikationen beschreiben spezifisch die logistischen Aspekte des Umgangs mit gehäuften Fällen. Es herrscht Einigkeit darüber, dass eine rasche Verbreitung von detaillierten Informationen auf den Ablauf der Intervention positive Auswirkungen hat [51–53]. Die Autoren liefern praktische Ratschläge, etwa für die Einrichtung von Hotlines, die Teamorganisation und den Einbezug der Medien bei der Informationsvermittlung (siehe beispielsweise www.health.gov.au). ■

Bundesamt für Gesundheit
Abteilung Epidemiologie und Infektionskrankheiten
Sektion Bakterielle und parasitäre Krankheiten

Weitere Informationen

Sektion Impfprogramme
Telefon 031 323 87 06
Fax 031 323 87 95
E-Mail: epi@bag.admin.ch
Internet:
www.bag.admin.ch/infekt/d/index.htm

Tabelle 6
Zusammenfassung der Empfehlungen

	Interventionsschwelle	Intervention	Zielgruppe
Einzelfälle	Verdachtsfall	Chemoprophylaxe*	Familienmitglieder, die im gleichen Haushalt wie der Verdachtsfall, der mögliche oder der sichere Fall leben;
	Sicherer oder wahrscheinlicher Fall	Chemoprophylaxe* + Impfung** (bei Fällen der Serogruppe C oder unbekannter Serogruppe)	Personen, die im gleichen Zimmer geschlafen haben oder Nasen- oder Rachensekreten des Erkrankten direkt ausgesetzt waren (intime Küsse, Reanimation oder Intubation). Der Kontakt muss während der 10 Tage vor Diagnosestellung oder bis 24 Stunden nach Behandlungsbeginn stattgefunden haben.
Fälle in Krippen, Schulen oder anderen Organisationen mit engen Sozialkontakten	<i>Kindertkrippen:</i> 1 Verdachtsfall	Keine Massnahme auf institutioneller Ebene	Enge Kontaktpersonen (wie für Einzelfälle)
	1 sicherer oder wahrscheinlicher Fall	Chemoprophylaxe*	Kinder der Krippe, Personal und enge Kontakte
	2 sichere oder wahrscheinliche Fälle innerhalb von 12 Wochen	Chemoprophylaxe* + Impfung** (wenn 1 Fall = Serogruppe C und 1 Fall = Serogruppe C oder unbekannte Serogruppe)	Idem
	<i>Kindergarten, Schule:</i> 1 Verdachtsfall	Keine Massnahme auf institutioneller Ebene	Enge Kontaktpersonen (wie für Einzelfälle)
	1 sicherer oder wahrscheinlicher Fall	Chemoprophylaxe*	Kinder der Klasse, Lehrpersonen und enge Kontakte
	2 sichere oder wahrscheinliche Fälle innerhalb von 12 Wochen	Chemoprophylaxe* + Impfung** (wenn 1 Fall = Serogruppe C und 1 Fall = Serogruppe C oder unbekannte Serogruppe)	Idem
Zunahme der Anzahl Fälle in einer Gemeinschaft	3 primäre Fälle der Serogruppe C innerhalb von 12 Wochen und Attackrate von 10 Fällen/100 000 Einwohner	Impfung	Abhängig von den betroffenen Altersgruppen, im Allgemeinen die Altersgruppen von 2 Monaten bis 20 Jahren.
Risikogruppen		Impfung	<i>Medizinische Indikationen:</i> Defekte der Terminalfaktoren des Komplementsystems Defekte der Faktoren des alternativen Weges des Komplementsystems Defizit an Protein-S und -C Funktionelle oder anatomische Asplenie Fehlende Immunantwort auf Polysaccharide <i>Berufliche Indikationen:</i> Personal in Mikrobiologielabors <i>Andere Indikationen:</i> Rekruten Reisen über 4 Wochen in Gebieten mit hoher Endemie.

* nach Möglichkeit innerhalb von 48 Stunden nach Diagnosestellung und spätestens 10 Tage nach stattgefundenem Kontakt zu verabreichen.

** so früh als möglich, am besten gleichzeitig mit der Chemoprophylaxe

Literatur

1. Noah N, Henderson B. Surveillance of meningitis in Europe 1998/99. PHLS. CDSC European Bacterial Meningitis Surveillance Project, London, 2000.
2. De Wals P, Hertoghe L, Borlee-Grimee I, et al. Meningococcal disease in Belgium. Secondary attack rate among household, day-care nursery and pre-elementary school contacts. *J Infect* 1981; 3 (Suppl 1): 53–61.
3. Cooke RP, Riordan T, Jones DM, et al. Secondary cases of meningococcal infection among close family and household contacts in England and Wales, 1984-7. *BMJ* 1989; 298: 555–558.
4. Olivares R, Hubert B. Clusters of meningococcal disease in France (1987–1988). *Eur J Epidemiol* 1992; 8: 737–742.
5. Zangwill KM, Schuchat A, Riedo FX, et al. School-based clusters of meningococcal disease in the United States. Descriptive epidemiology and a case-control analysis. *JAMA* 1997; 277: 389–395.
6. Hastings L, Stuart J, Andrews N, et al. A retrospective survey of clusters of meningococcal disease in England and Wales, 1993 to 1995: estimated risks of further cases in household and educational settings. *Commun Dis Rep CDR Rev* 1997; 7: R195–200.
7. Jacobson JA, Camargos PA, Ferreira JT, McCormick JB. The risk of meningitis among classroom contacts during an epidemic of meningococcal disease. *Am J Epidemiol* 1976; 104: 552–555.
8. Peltola H, Kataja JM, Makela PH. Shift in the age-distribution of meningococcal disease as predictor of an epidemic? *Lancet* 1982; 2: 595–597.
9. Bundesamt für Gesundheit. Invasive Meningokokkenkrankungen in der Schweiz. Tendenzen 1998-2000. *Bull BAG* 2001; 7: 156–161.
10. Sackett DL, Straus SE, Richardson WS, Rosenberg W, Haynes RB, eds. Evidence-Based Medicine. 2nd Edition. Churchill Livingstone, Edinburgh, 2000: 169–182.
11. Schubiger G, Munzinger J, Dudli C, et al. Meningokokken-Epidemie in einer Internatsschule: Sekundärerkrankung mit rifampicin-resistentem Erreger unter Chemoprophylaxe. *Schweiz Med Wschr* 1986; 116: 1172–1175.
12. Cooper ER, Ellison RT, III, Smith GS, et al. Rifampin-resistant meningococcal disease in a contact patient given prophylactic rifampin. *J Pediatr* 1986; 108: 93–96.
13. Chemoprophylaxis fails to prevent a second case of meningococcal disease in a day nursery. *Commun Dis Rep Rev* 1995; 5: R199
14. Pollard AJ, Frasch C. Development of natural immunity to *Neisseria meningitidis*. *Vaccine* 2001; 19: 1327–1346.
15. Gold R, Goldschneider I, Lepow ML, et al. Carriage of *Neisseria meningitidis* and *Neisseria lactamica* in infants and children. *J Infect Dis* 1978; 137: 112–121.
16. Dworzack DL, Sanders CC, Horowitz EA, et al. Evaluation of single-dose ciprofloxacin in the eradication of *Neisseria meningitidis* from nasopharyngeal carriers. *Antimicrob Agents Chemother* 1988; 32: 1740–1741.
17. Halstensen A, Gilja OH, Digranes A, et al. Single dose ofloxacin in the eradication of pharyngeal carriage of *Neisseria meningitidis*. *Drugs* 1995; 49 (Suppl 2): 399–400.
18. Pugsley MP, Dworzack DL, Horowitz EA, et al. Efficacy of ciprofloxacin in the treatment of nasopharyngeal carriers of *Neisseria meningitidis*. *J Infect Dis* 1987; 156: 211–213.
19. Schaad UB, Abdus SM, Aujard Y, et al. Use of fluoroquinolones in pediatrics: consensus report of an International Society of Chemotherapy commission. *Pediatr Infect Dis J* 1995; 14: 1–9.
20. Burkhardt JE, Walterspiel JN, Schaad UB. Quinolone Arthropathy in Animals Versus Children. *Clin Infect Dis* 1997; 25: 1196–1204.
21. Leibovitz E, Janco J, Piglansky L, et al. Oral ciprofloxacin vs. intramuscular ceftriaxone as empiric treatment of acute invasive diarrhea in children. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19: 1060–1067.
22. Doherty CP, Saha SK, Cutting WA. Typhoid fever, ciprofloxacin and growth in young children. *Ann Trop Paediatr* 2000; 20: 297–303.
23. Samuelsson S, Hansen ET, Osler M, et al. Prevention of secondary cases of meningococcal disease in Denmark. *Epidemiol Infect* 2000; 124: 433–440.
24. Edwards EA, Devine LF, Sengbusch GH, et al. Immunological investigations of meningococcal disease. III. Brevity of group C acquisition prior to disease occurrence. *Scand J Infect Dis* 1977; 9: 105–110
25. Stuart JM, Gilmore AB, Ross A, et al. Preventing secondary meningococcal disease in health care workers: recommendations of a working group of the PHLS Meningococcus Forum. *Communicable Disease and Public Health* 2001; 4: 102–105.
26. Lepow ML, Perkins BA, Hughes PA, et al. Meningococcal vaccines. In: Plotkin SA, Orenstein WA. Eds. *Vaccines*. W.B. Saunders Company, Philadelphia 1999
27. Centers for Disease Control and Prevention. Prevention and control of meningococcal disease and Meningococcal disease and college students: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 2000; 49: 1–20.
28. De Wals P, De Serres G, Niyonsenga T. Effectiveness of a mass immunization campaign against serogroup C meningococcal disease in Quebec. *JAMA* 2001; 285: 177–181.
29. Rosenstein NE, Perkins BA, Stephens DS, et al. Meningococcal disease. *NEJM* 2001; 344: 1378–1388
30. Granoff DM, Gupta RK, Belshe RB, et al. Induction of immunologic refractoriness in adults by meningococcal C polysaccharide vaccination. *J Infect Dis* 1998; 178: 870–874.
31. MacLennan J, Obaro S, Deeks J et al. Immunologic memory five years after meningococcal A/C conjugate vaccination in infancy. *J Infect Dis* 2000; 183: 97–104.
32. Borrow R, Fox AJ, Richmond PC et al. Induction of immunological memory in UK infants by a meningococcal A/C conjugate vaccine. *Epidemiol Infect* 2000; 124: 427–432.
33. MacLennan J. Meningococcal group C conjugate vaccines. *Arch Dis Child* 2001; 84: 383–386.
34. Richmond P, Borrow R, Miller E et al. Meningococcal serogroup C conjugate vaccine is immunogenic in infancy and primes for memory. *J Infect Dis* 1999; 179: 1569–1572.
35. Richmond P, Borrow R, Goldblatt D et al. Ability of 3 different meningococcal C conjugate vaccines to induce immunologic memory after a single dose in UK toddlers. *J Infect Dis* 2001; 183: 160–163.
36. MacLennan JM, Shackley F, Heath PT et al. Safety, immunogenicity, and induction of immunologic memory by a serogroup C meningococcal conjugate vaccine. A randomized controlled trial. *JAMA* 2000; 283: 2795–2801.
37. Ramsay ME, Andrews N, Kaczmarek EB, et al. Efficacy of meningococcal serogroup C conjugate vaccine in teenagers and toddlers in England. *Lancet* 2001; 357: 195–196.
38. Surveillance report, Public Health Laboratory Service (PHLS), London, 31 July 2001.
39. Black S, Shinefield H, Fireman B et al. Efficacy, safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19: 187–195.
40. Rennels MB, Edwards KM, Keyserling HL et al. Safety and immunogenicity of four doses of *Neisseria meningitidis* group C vaccine conjugated to CRM 197 in United States infants. *Pediatr Infect Dis J* 2001; 20: 153–159.
41. Choo S, Zuckerman J, Goilav C, et al. Immunogenicity and reactogenicity of a group C meningococcal conjugate vaccine compared with a group A+C meningococcal polysaccharide vaccine in adolescents in a randomised observer-blind controlled trial. *Vaccine* 2000; 18: 2686–2692.
42. Bundesamt für Gesundheit. Impfung gegen Meningokokken der Gruppe C. *Bull BAG* 2001; 37: 676–677.
43. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Control and prevention of serogroup C meningococcal disease: evaluation and management of suspected outbreaks.

- Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 1997; 46 (RR-5): 1–22.
44. Pollard AJ, Begg N. Meningococcal disease and healthcare workers. *BMJ* 1999; 319: 1147–1148.
 45. Woodhouse S, Hunter PR. Risk of Invasive Meningococcal Disease among School Workers in Cheshire, United Kingdom. *Clin Infect Dis* 2001; 32: 1795–1797.
 46. Boutet R, Stuart JM, Jones DM, et al. Prevention of meningococcal infection in laboratory workers – an audit of practice in England and Wales. *Commun Dis Public Health* 2001; 4: 130–132.
 47. Public Health Laboratory Service (PHLS). Control of meningococcal disease: guidance for consultants in communicable disease control. *Commun Dis Rep Rev* 1995; 5: R189–198.
 48. Institut de veille sanitaire. Prophylaxie des infections à méningocoques. *BEH* 1990; 7: 25–27.
 49. Lignes directrices pour la lutte contre les atteintes méningococciques. *J Assoc Med Can* 1994; 150: 1833–1839.
 50. National Health and Medical Research Council. Guidelines for the control of meningococcal disease in Australia. Australian Government Publishing Service, Canberra, 1996.
 51. Singleton CD, Fey R, Appleby C. Media management of a community outbreak of meningococcal meningitis. *Commun Dis Public Health* 2000; 3: 267–270.
 52. Perrett K, Al-Wali W, Read C, et al. Outbreak of meningococcal disease in Rotherham illustrates the value of coordination, communication and collaboration in management. *Communicable Disease and Public Health* 2000; 3: 168–171.
 53. Barker RM, Shakespeare RM, Mortimore AJ. Practical guidelines for responding to an outbreak of meningococcal disease among university students based on experience in Southampton. *Communicable Disease and Public Health* 1999; 2:168–173.