



# Prophylaxe nach invasivem Meningokokkeninfekt

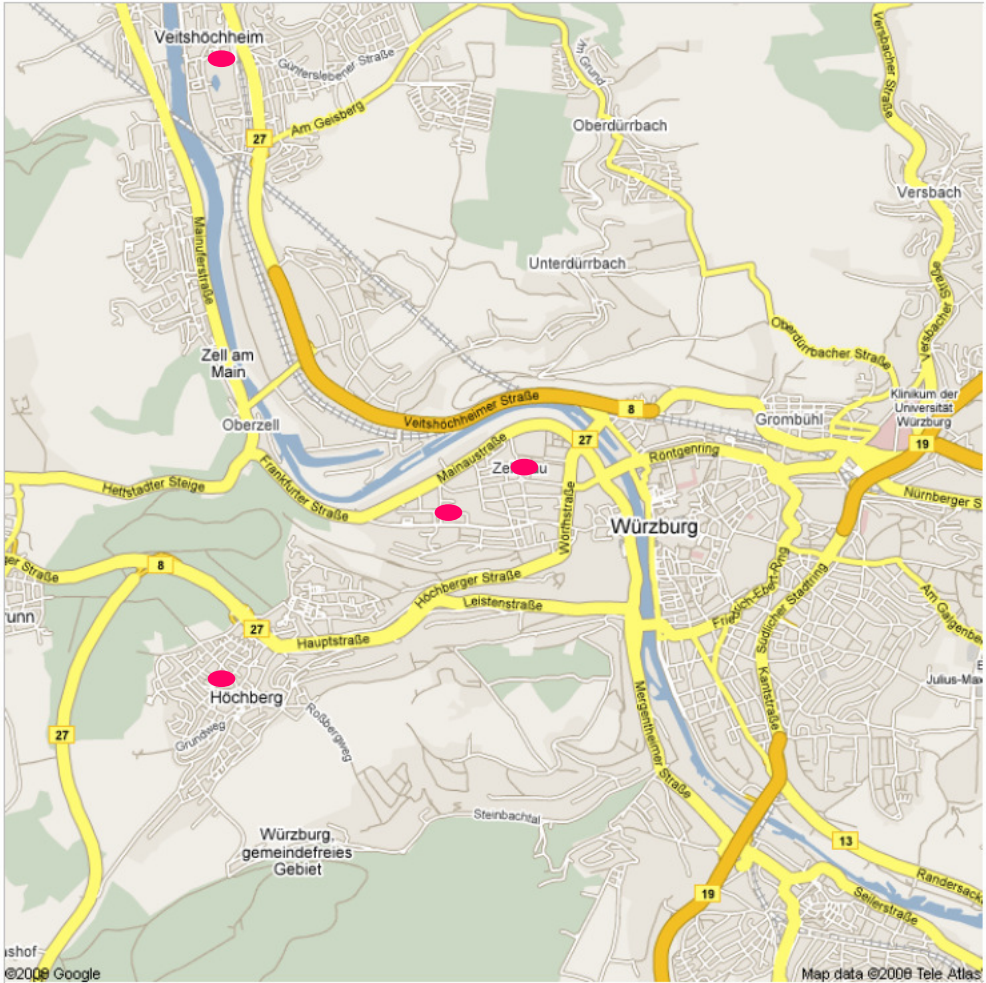
*Johannes Elias*

*Nationales Referenzzentrum für Meningokokken*





# Häufung Würzburg 2008



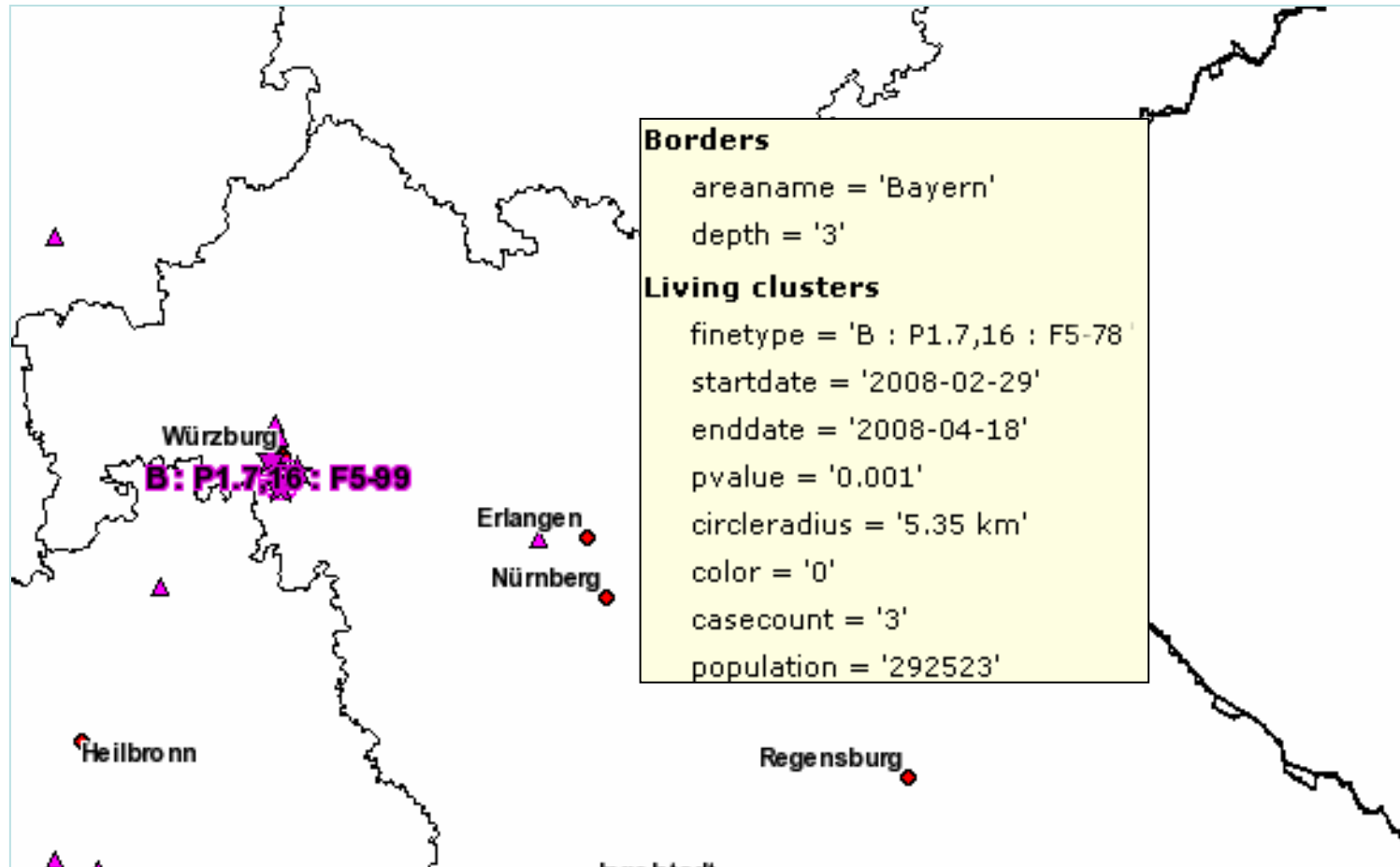
- Gleiche Altersgruppe: 14-17 Jahre
- Gleiches Geschlecht: m
- Zeitraum: 7 Wochen
- 4 unterschiedliche Schulen
- Kein direkter Kontakt zwischen Fällen ermittelbar
- Glücklicherweise kein Todesfall

*Wie könnte man diese Häufung kategorisieren?*

Danke an: Dr. Löw und Dr. Kläß, GA Würzburg

# Sicht des Referenzzentrums

NRZM



[www.EpiScanGIS.org](http://www.EpiScanGIS.org)





## Erregerherd führt zum Ausbruch von Hirn-Erkrankung

**Meningokokken:** Nach vier Fällen im Raum Würzburg schließen Experten Übertragung in das Umland nicht aus

## Meningitis: Experten sprechen von Epidemie

*Vier Fälle mit dem gleichen Erregertyp*

## Hirnhautentzündung in Würzburg nach Bakterien-Infektion

**Meningokokken:** Vier Jugendliche wieder wohlauf

## Fragen zu Meningitis?

*Experten am Telefon*

## Keine Panik wegen Meningitis

*Geringe Beteiligung an Telefonaktion*

## Weitere Meningitisfälle zu erwarten

*Gesundheitsamt setzt auf Aufklärung der Bevölkerung*



## Fall 3

NRZM

- 16 Jahre, männlich, Schüler
- Kein direkter Kontakt zu Fall 1 oder 2
- Wer soll eine Prophylaxe bekommen?

Risiko

- Eltern?
- Bruder?
- eine Familie, die zu Besuch war?
- Handballmannschaft? (Mitglieder tranken aus derselben Flasche wie der Erkrankte)
- Gäste auf einem Partyschiff, auf welchem der Patient vor seiner Erkrankung gefeiert hatte?



# Europäische Vielfalt



Umfrage\* unter 22 EU Ländern ergibt Unterschiede in der Definition der engen Kontaktpersonen und der Wahl der Chemoprophylaxe.

Definitions of close contacts. European survey on public health policies for managing cases of meningococcal disease and their contacts, 2007 (n=23)

Criteria for close contacts	Number of countries (% of total)
People sharing the same household	23 (100%)
People with equivalent level of close contact	22 (96%)
People sharing cups or glasses	9 (39%)
Kissing on mouth	10 (43%)
Kissing on cheek	3 (13%)

Antibiotics recommended in chemoprophylaxis by age and in stage of pregnancy. European survey on public health policies for managing cases of meningococcal disease and their contacts, 2007 (n=23)

	Adults (18+)	Children (<18)	Pregnancy (1 <sup>st</sup> trimester)	Pregnancy (2 <sup>nd</sup> & 3 <sup>rd</sup> trimester)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Rifampicin	14 (61%)	16 (70%)	4 (17%)	5 (22%)
Ciprofloxacin	20 (87%)	6 (26%)	0	0
Ceftriaxone	13 (57%)	7 (30%)	12 (52%)	11 (48%)
Azithromycin	1 (4%)	3 (13%)	2 (9%)	1 (4%)

\* Hoek, M. u. a., 2008. A European survey on public health policies for managing cases of meningococcal disease and their contacts. *Euro Surveillance*, 13(10).



## **Gründe für europäische Diversität (laut Hoek et al.)**



- Mangel an Evidenz für die optimale Prävention und Strategiewahl bei Vergabe der Chemoprophylaxe
- Unsicherheit über die Wirksamkeit einzelner Maßnahmen
- Unsicherheit über die Definition der Kontaktpersonen, besonders bei temporären Kontakten, wie Flug-, Zug- oder Busreisen. (vgl. Vortrag K. Schubert)
- Ineffiziente Kommunikation von Änderungen der nationalen Richtlinien an Verantwortliche im ÖGD

## **Weitere mögliche Unsicherheitsquellen (in Deutschland)**



- Mehrere Ärztegruppen neben dem Gesundheitsamt fühlen sich zur Aussprache einer Empfehlung berufen (z.B. behandelnde Ärzte)
- Seltenheit der Erkrankung
- Handlungsdruck durch Medienaktivitäten
- Scheinbar unberechenbares Auftreten in der Gemeinschaft
- Nationale Richtlinien für das Vorgehen des ÖGD sind nicht umfassend



# STIKO Definition „enge Kontaktperson“



Wie definiert man „gute Gruppentrennung“?

- alle Haushaltsmitglieder
- Personen, bei denen der begründete Verdacht besteht, dass sie mit oropharyngealen Sekreten des Patienten in Berührung gekommen sind,
  - ← Alle?
  - ← Berührung welcher Art?
  - z.B. Intimpartner, enge Freunde, evtl. Banknachbarn in der Schule, medizinisches Personal, z.B. bei Mund-zu-Mund-Beatmung, Intubation und Absaugen des Patienten ohne Atemschutz und ohne geschlossene Absaugsysteme,
- Kontaktpersonen in Kindereinrichtungen mit Kindern unter 6 Jahren
  - bei guter Gruppentrennung nur die betroffene Gruppe
- enge Kontaktpersonen in sonstigen Gemeinschaftseinrichtungen mit haushaltsähnlichem Charakter, z. B. Internaten, Wohnheimen sowie Kasernen.

Wer bekommt nun **keine** Prophylaxe?

Quelle: Meningokokken-Erkrankungen RKI-Ratgeber Infektionskrankheiten – Merkblätter für Ärzte, Stand: 28.11.2007

# „Pizza con Meningite“



Wie viele / welche Personen erhalten eine Chemoprophylaxe nach **Einzelfall**?

Quelle: [www.hr-online.de](http://www.hr-online.de)



Nach dem Meningitis-Fall ist das Restaurant "Amore" weiter geschlossen.

Meningitis-Alarm

26.05.2008

## Antibiotika für 100 Restaurant-Gäste

Nach dem Meningitis-Alarm in dem Kasseler Restaurant "Amore" haben sich inzwischen mehr als 200 Menschen beim Gesundheitsamt gemeldet. 100 von ihnen wurden vorsorglich behandelt.

- 03.12.07, **200** Dosen, Aue-Schwarzenberg, [www.freiepresse.de](http://www.freiepresse.de)
- 12.09.07, **150** Dosen, Reinickendorf, [www.berlinonline.de](http://www.berlinonline.de)
- 25.05.07, **102** Dosen, Köln, [www.ad-hoc-news.de](http://www.ad-hoc-news.de)
- 24.04.07, **80** Dosen, Saalfeld, [www.otz.de](http://www.otz.de)
- 23.02.07, **70** Dosen, Würselen, [www.az-web.de](http://www.az-web.de)
- 07.12.06, **60** Dosen, Eschweiler, [www.az-web.de](http://www.az-web.de)
- 21.08.06, **50** Dosen, Moorenweis, [www.br-online.de](http://www.br-online.de)
- 14.08.06, **67** Dosen, Zwota, [www.sz-online.de](http://www.sz-online.de)
- 22.05.06, **120** Dosen, Stolberg, [www.brf.de](http://www.brf.de)

# Risiko für Folgefälle nach Einzelfall

The logo for NRZM (National Reference Center for Meningococci) is located in the top right corner. It consists of two overlapping red circles with the letters 'NRZM' in white text inside the right circle.

Relatives Risiko für das Auftreten von Folgefällen bei Cluster in unterschiedlichen Gemeinschaften \*

45 Cluster zwischen 1993 und 95 wurden untersucht.

	0 bis 6d	7 bis 30d	31 bis 365d
Haushalt	<b>1200</b>	150	8
Kindergarten	0	0	2,0
Grundschule	60	13	0,9
Höhere Schule	160	7	1,4
Universität	1,8 (n.s.)	1,5 (n.s.)	0,1

Weitere interessante Erkenntnis: Letalität d. Indexfalles erhöht 18% vs. 4%

\* Hastings, L. u. a., 1997. 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. *Communicable Disease Report. CDR Review*, 7(13), R195-200.

# Risiko für Folgefälle nach Einzelfall

The logo for NRZM (National Reference Center for Meningococci) is located in the top right corner. It consists of the letters 'NRZM' in white, set against a red background that is shaped like two overlapping hearts. The entire logo is enclosed within a thin, light-colored circular border.

## Situation Schule

RR eines Folgefalles innerhalb 4 Wo (Davison et al. 2003 )

- Vorsschule: 27,6
- Grundschule: 5,4
- Höhere Schule: 3,6

RR eines Folgefalles innerhalb v. 30 Tagen (Zangwill et al. 1997)

- Gesamt RR bei Schülern zw. 5-18. Lj: 2,3

## Situation Gesundheitseinrichtung

- Risiko weniger gut erforscht
- Fallberichte bekannt: Cluster Patient-Patient (Cohen et al., 1979), Cluster Pat. und Personal (Riewerts et al., 1989)
- Sehr wahrscheinliche Übertragung von IMD durch Meningokokken eines seltenen Klones im Rahmen einer retrospektiven Analyse aufgespürt (Elias et al., JCM, 2006)
- Risikoeinschätzung innerhalb der ersten 10d nach Aufnahme RR=25 (Gilmore et al., 2000)



# Wirksamkeit der Chemoprophylaxe

NRZM

- In Deutschland zugelassen: Rifampicin, Ciprofloxacin, Ceftriaxon
- Keine randomisierten Studien mit Vergleich mehrerer Antibiotika mit Ausblick auf Erkrankungsrate
- Keine Plazebo-kontrollierten Studien

## Review Krankheitsverhinderung bei Haushaltskontakten (Purcell, 2004)

- Zusammenfassung mehrerer Studien, welche Anwendung der Chemoprophylaxe bei Haushaltsangehörigen untersuchen (MDSG, 1976, Scholten 1993, Samuelsson 2000)
- RR der behandelten Kontaktpersonen in Vergleich mit Unbehandelten 0,11 (d.h. **89% Risikoreduktion**) (AR Unbehandelte: 0,004 bis 0,027)
- Absolute Risikoreduktion ~5/1000 (NNT~200)

# Wirksamkeit der Chemoprophylaxe

NRZM

## Review randomisierter Studien mit Hinblick auf Eradikationsrate \*

Vergleich mit Placebo:

- Ciprofloxacin, Rifampicin, Minocyclin, Ampicillin, Penicillin eradizieren Trägertum bei Kontrolle nach einer Woche (verglichen mit Placebo)
- Nach einer Woche bleibt dieser Effekt nur für **Ciprofloxacin** (RR 0,03) und **Rifampicin** (RR 0,20) nachweisbar
- Keine Vergleiche von Ceftriaxon mit Placebo

Vergleich unterschiedlicher Antibiotika miteinander:

- Rifampicin weniger wirksam als **Ceftriaxon** bei Eradikation bei Kontrolle 1-2 Wochen nach Beginn (RR 5,93, Schwarz 1988)
- Rifampicin tendentiell besser als Ciprofloxacin nach 1 Wo, 1-2 Wo (n.s.)

Weitere Erkenntnisse

- Resistenzen gegen Antibiotika unter Chemoprophylaxe (nur) bei Rifampicin aufgedeckt

\* Fraser, A. u. a., 2006. Antibiotics for preventing meningococcal infections. *Cochrane Database of Systematic Reviews (Online)*, (4), CD004785.



# Alternativen in Sicht?



NRZM

## Azithromycin

- Kein Unterschied in der Eradikationswirkung von Rifampicin vs. Azithromycin nach 1 u. 2 Wochen gefunden (Girgis, 1998)
- Eradikationsrate 93% nach 1 u. 2 Wo.
- In einigen EU-Ländern bei Schwangeren eingesetzt

## Ciprofloxacin im Kindesalter

- Z.B. in England ab 2. LJ eingesetzt
- Gelenk- oder Knorpelschädigung trotz extensivem Gebrauch nicht beobachtet

## Oralcephalosporine der 3. Generation

- Eradikations- und andere Wirksamkeitsstudien stehen aus
- Wirkungsspektrum vergleichbar mit i.v. Cephalosporinen der 3. Gen. (wie z.B. Ceftriaxon)
- Beispiele: Cefixim (Cephoral®), Cefpodoxim (Orelox®)
- Möglicher Einsatz in der Schwangerschaft (?)

# Mögliche Nachteile der Chemoprophylaxe

NRZM

- **Resistenzentwicklung** für Rifampicin während Chemoprophylaxe beschrieben; eine einzige Punktmutation im Gen *rpoB* (kodiert für  $\beta$ -Untereinheit der DNA-abhängigen RNA-Polymerase) ist ausreichend
- Mutation und Folgeerkrankung bei Versorgung mit Rifampicin von Haushaltskontakten beschrieben (Dawson, 1999; Rainbow, 2005)
- **Nebenwirkungen** der Antibiotika (z.B. Gesichtssödem bei Ciprofloxacin; Hautreaktionen u.a.; insges. selten)
- **Wechselwirkungen** (z.B. Rifampicin mit Antikonvulsiva oder oralen Kontrazeptiva)
- Eradikation von potentiell kreuzimmunisierenden apathogenen ***Neisseria lactamica*** Stämmen bei Kindern (hohes Trägertum)



# Wann erfolgt eine Chemoprophylaxe?



- Nach bestätigten Fällen von invasiver Meningokokkenkrankung (Meningitis, Sepsis, WFS,...)
- Bestätigung erfolgt kulturell, mikroskopisch (z.B. gramneg. Diplokokken im Liquor) oder molekularbiologisch (PCR)
- Nach Meningokokkenkonjunktivitis
- Nach wahrscheinlichen Fällen (IMD wahrscheinlichste Diagnose mehrerer Ärzte)

## Wann nicht?

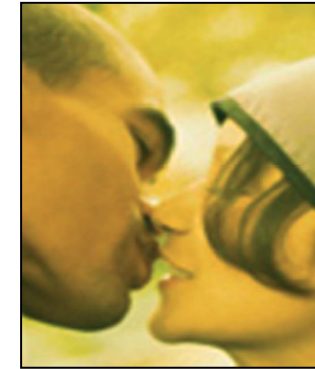
- Nach möglichen Fällen (andere Diagnosen, z.B. Pneumokokkenmeningitis, mindestens ebenso wahrscheinlich)
- Infektion nicht steriler Orte (Nachweis im Nasopharyngealraum)  
**AUSNAHME: Konjunktivitis**

\* nach: Health Protection Agency Meningococcus Forum, 2006. Guidance for public health management of meningococcal disease in the UK.

# Wer bekommt eine Chemoprophylaxe (nach Einzelfall) \*



- Personen im selben Haushalt (Familie, WG;  
Kriterium: Küche oder Wohnzimmer wird geteilt)
- Sexualpartner
- Erkrankte Person (nicht notwendig, wenn mit Ceftriaxon i.v. behandelt wurde)
- Schutzlos Exponierte: Tropfen, Aerosol, Sekrete aus Nasen-Rachenraum (ohne Gesichtsmaske bei Intubation, zahnärztl. Behandlung) Kriterium: Wahrnehmung von Tröpfchen im Gesicht



## Wer bekommt keine Prophylaxe (außer sie gehören zu engen Kontaktpersonen)?:

- Arbeitskollegen
- Freunde
- Enge Kontakte von Kontaktpersonen

- **RKI definiert zusätzlich als enge Kontaktperson:**
  - Kontaktpersonen in Kindereinrichtungen mit Kindern unter 6 Jahren
    - siehe hierzu Vergleich der Wirksamkeit der unterschiedlichen Präventionsstrategien in EU Boccia et al. 2006
  - Bzgl. Schulkollegen: verhaltensabhängig (z.B. turbulentes Pausenverhalten)

\* nach: Health Protection Agency Meningococcus Forum, 2006. Guidance for public health management of meningococcal disease in the UK.

# Wann soll die Chemoprophylaxe gegeben werden?



- Zeitfenster vor Erkrankung: Kontakt bis max **7 Tage** vor Erkrankung erfolgt
- Wenn möglich **innerhalb der ersten 24h** (~30% der Folgefälle ereignen sich innerhalb von 48h, wahrscheinlich nicht präventabel\*); Bakterielle Bestätigung bei *wahrscheinlichem Fall*\*\* nicht abwarten!
- Sinnvoll bis **10 Tage** nach Kontakt (nach 28 Tagen sinkt das Risiko von Folgefällen auf Normalniveau)

\* Zangwill, K.M. u. a., 1997. School-based clusters of meningococcal disease in the United States. Descriptive epidemiology and a case-control analysis. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*, 277(5), 389-95.

\*\* *wahrscheinlicher Fall*: mehrere Ärzte (z.B. FA für Mikrobiologie und FA für Kinderheilkunde) halten nach klinischem Erscheinungsbild das Vorliegen eines invasiven Meningokokkeninfektes für die wahrscheinlichste Diagnose

# Welche Antibiotika werden empfohlen?

- Rifampicin ← Rifampicin am WE oft nicht verfügbar
  - Neugeborene: 10mg/kg/d in 2 ED für 2d
  - Säuglinge, Kinder bis 60kg: 20mg/kg/d in 2 ED für 2d (max. ED 600mg)
  - Jugendliche, Erwachsene ab 60kg: 600mg x 2/d für 2d
- Ciprofloxacin (in D nur für Personen über 18)
  - Einmal 500mg p.o.
- Ceftriaxon ← Ceftriaxon mit Lidocainbeimischung in der Schwangerschaft laut Rote Liste kontraindiziert! I.v. Gabe möglich?
  - Bis 12. Lj. 125mg i.m. einmalig
  - Ab 12. Lj. 250 mg i.m. einmalig

(RKI, Epid Bull Nr. 30, 2006)



# Das stand so aber nicht im Buch...

## November 2007 \*



- Ein agitierter, vigilanzeingeschränkter Patient mit V.a. Meningokokkenmeningitis wird mit einem Krankenwagen in die Klinik transportiert
- Eine Sanitäterin (ohne Mundschutz) betreut den Patienten während der Fahrt (Dauer: 40 min), welcher wiederholt versucht, die Sauerstoffmaske zu entfernen
- Der Patient hustete und spuckte nicht, es wurde nicht abgesaugt; keine Intubation
- Würden Sie eine Prophylaxe für die Sanitäterin empfehlen?
- Laut Brit. Empfehlung wird keine Prophylaxe empfohlen.
- Sanitäterin erkrankt vier Tage nach dem Transport
- Mögliche Ursache: Aerosolbildung durch Sauerstoffmaske, die nicht als streng geschlossen angesehen werden kann (besonders bei Flussrate > 6l/min)
- Interessant: beschriebene Sekundärfälle bei Krankenhauspersonal hatten folgende Gemeinsamkeiten \*\*:
  - > 30 min Kontakt
  - enger Raum (Ambulanzwagen, Wiederbelebungsraum, Notaufnahme)

\* Petsas, A. u. a., 2008. A secondary case of meningococcal disease in an ambulance worker, Berkshire, November 2007. *Euro Surveillance*, 13(4).

\*\* Gilmore, A., Stuart, J. & Andrews, N., 2000. Risk of secondary meningococcal disease in health-care workers. *Lancet*, 356(9242), 1654-5.

# Zusammenfassung



- Folgeerkrankungen nach einem Einzelfall von invasiver Meningokokkenenerkrankung selten (<5%)
- Druck der Öffentlichkeit und der Medien verursacht häufig eine Abgabe von Antibiotika in höherem Ausmaß als durch Evidenz belegbar (Pearson et al. 1995)
- Enge Kontaktpersonen, Haushaltskontakte profitieren am meisten von einer Chemoprophylaxe
- STIKO-Definition der Prophylaxeempfänger könnte verbessert werden
- i.m. Gabe von Ceftriaxon sollte überprüft werden
- In vielen Regionen ist Rifampicinausgabe insbesondere an Wochenenden ein ungelöstes Problem



- Dr. Kläβ, Dr. Löw, GA Würzburg
- Univ. Kinderklinik Würzburg