

# Das Meningokokken-Netz

## mit ersten Ergebnissen aus 2007

C. Müller<sup>1</sup>, U. Vogel<sup>2</sup>, B. Rippberger<sup>1</sup>, J. Seyfarth<sup>1</sup>, M. Frosch<sup>2</sup>, R. Berner<sup>1</sup>  
für das Meningokokken-Netz

<sup>1</sup> Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin, Universitätsklinikum Freiburg

<sup>2</sup> Institut für Hygiene und Mikrobiologie, Universität Würzburg





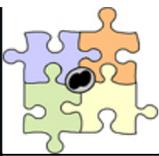
# Aktueller Fall

- 17-jähriger Patient
- seit dem Morgen schlapp, am Vorabend noch mit Freunden unterwegs
- seit wenigen Stunden Fieber
- zuhause kollabiert
- Verständigung des Notarztes



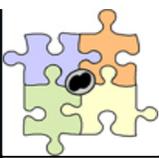
# Aktueller Fall

- Patient ansprechbar
- hypoton (RR systolisch 66 mmHg), stabilisiert nach Volumengabe (200 ml Bolus)
- einzelne winzige „Pünktchen“ auf der Haut
- Mit Sondersignal in die Kinderklinik



# Aktueller Fall

- Während des Transportes Blutdruck immer niedrig
- Hauteinblutungen nehmen etwas zu
- Vitalparameter:
  - RR syst. 55 mmHg
  - SaO<sub>2</sub> 100%
  - Temp. 39°C
- Patient schläfrig, aber ansprechbar



# Aktueller Fall

- Sofortige Lumbalpunktion (5 Zellen/ $\mu$ l)
- Gabe von Dexamethason und Cefotaxim i.v.
- Gleichzeitig Volumengabe
- Start Dobutamin über peripheren Venenkatheter
- Intubation und ZVK-Anlage



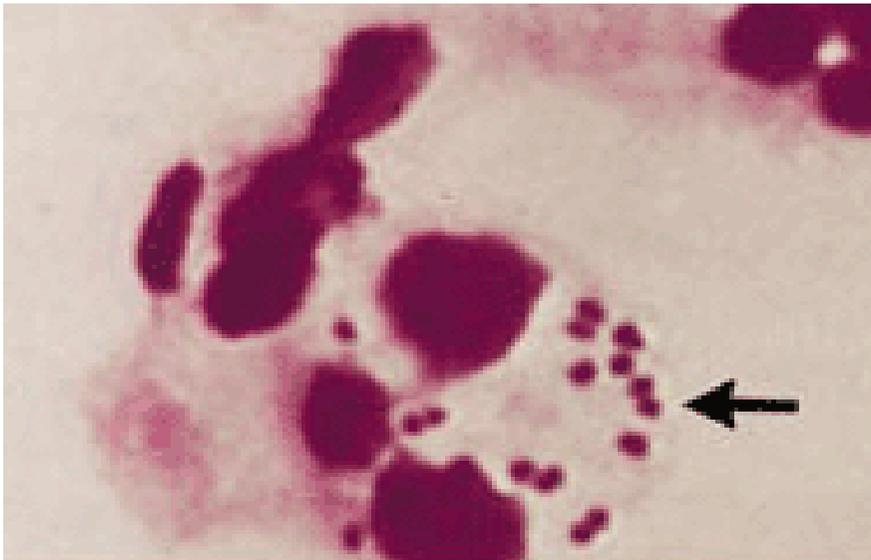


- Kreislaufinsuffizienz (Suprarenin, Arterenol, Vasopressin, Dobutamin)
- Azidose (NaBic-Gabe)
- DIC (3 FFP, 2 TK)
- Gabe von aktiviertem Protein C
- Lungenödem



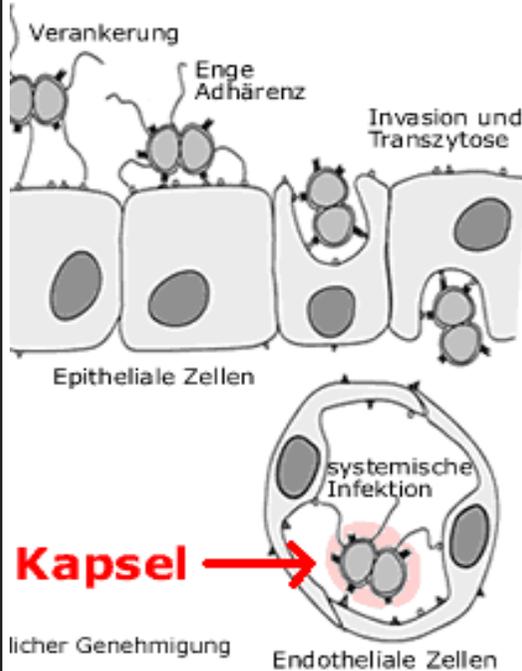
# Aktueller Fall

- Exitus letalis nach 8 h Behandlung / 24 h Erkrankung
- Im Liquor *Neisseria meningitidis* Gruppe C





# Meningokokken-Infektion: 4 Variablen



Exposition gegenüber Meningokokken

Besiedelung der naso-oropharyngealen Schleimhaut

Penetration der naso-oropharyngealen Schleimhaut

Meningokokken überleben im Blutstrom

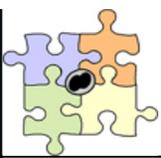
Generalisierter Endothelschaden  
→ Multiorganversagen

1. Epidemiologische Faktoren

2. Virulenzfaktoren

3. Wirtsfaktoren

4. Schwere der Erkrankung



# Das Meningokokken-Netz

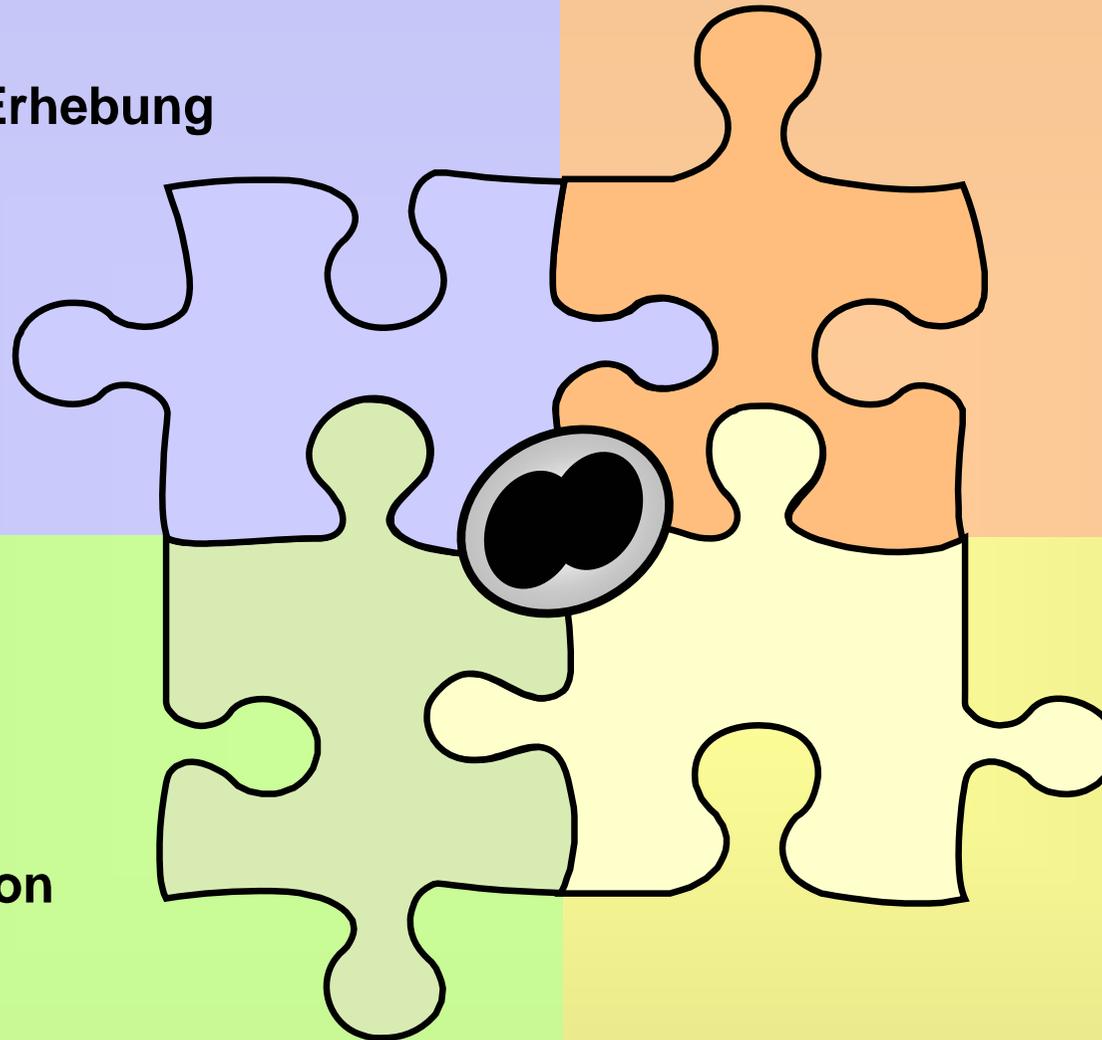


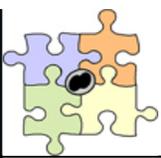
**Systematische Erhebung  
der Schwere der  
Erkrankung**

**Untersuchung von  
Virulenzfaktoren**

**Untersuchung von  
Wirtsfaktoren**

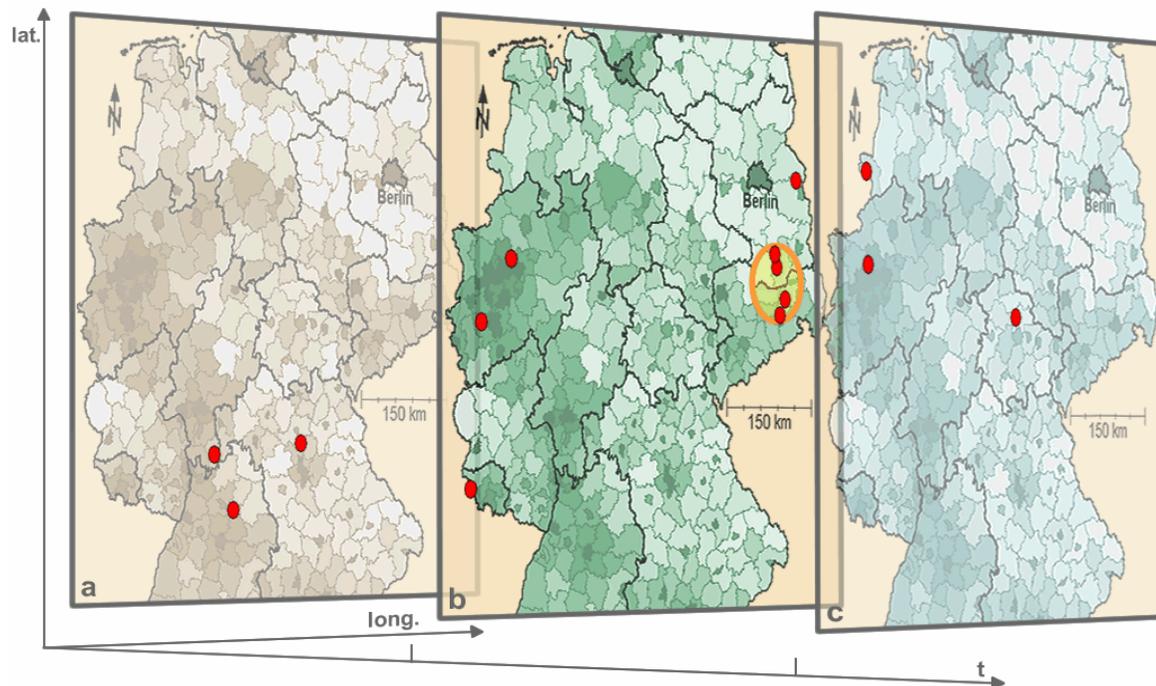
**Epidemiologische  
Analyse**

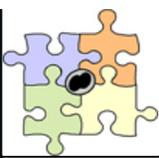




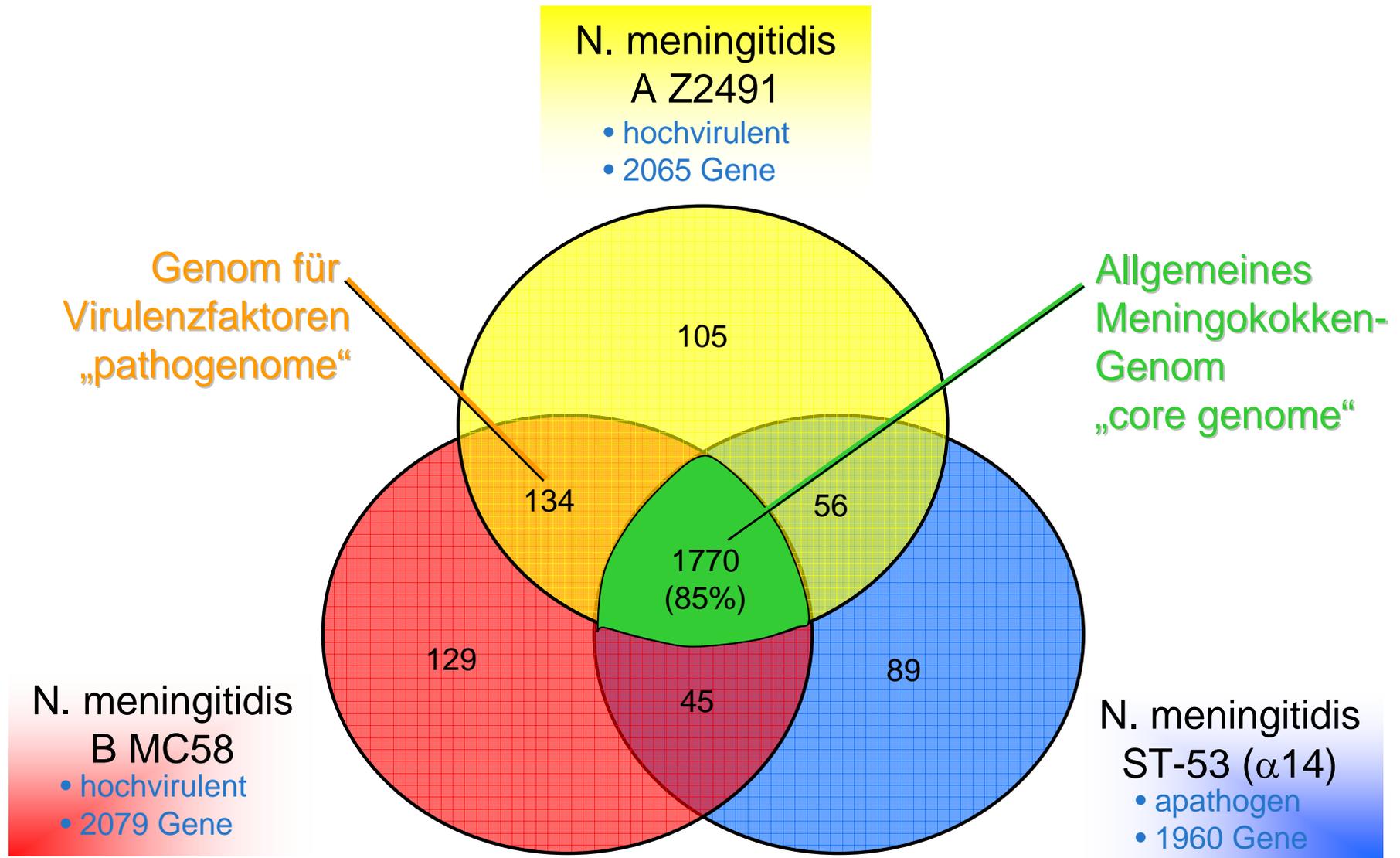
# 1. Epidemiologie

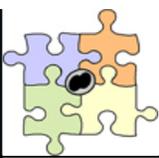
- Surveillance durch das Nationale Referenzzentrum für Meningokokken (NRZM) in Würzburg
  - im Auftrag des RKI
- Clusteranalyse
  - Ausbreitung hochvirulenter Stämme



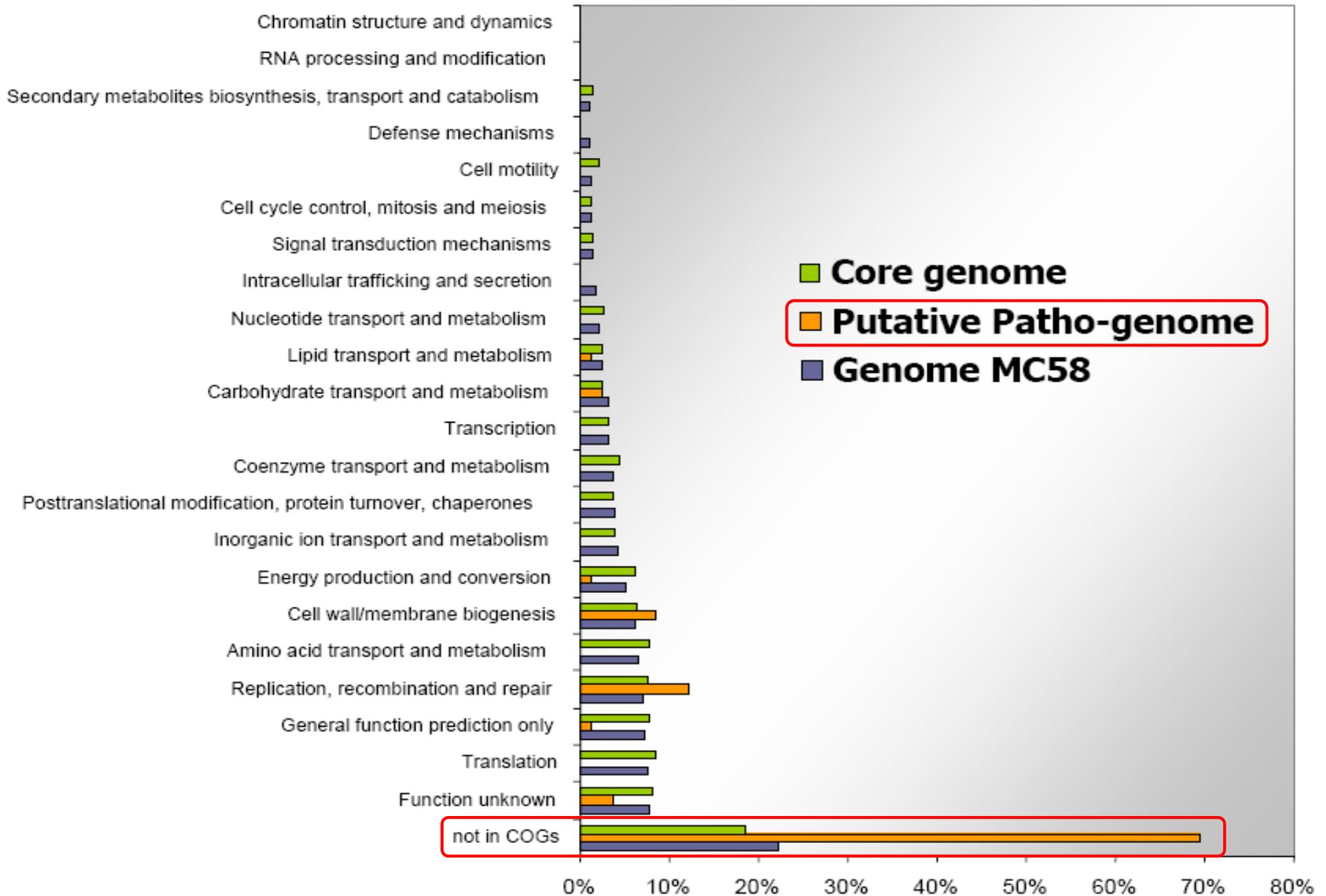


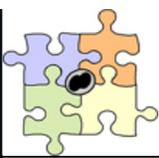
## 2. Virulenz-Faktoren





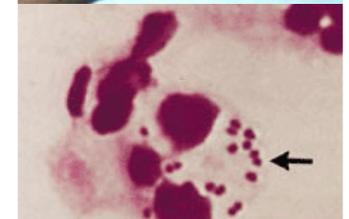
# 2. Virulenz-Faktoren





# 3. Wirtsfaktoren

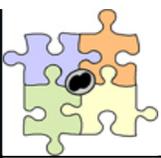
- Inzidenz invasiver Meningokokkeninfektionen bei Geschwistern *versus* Inzidenz in der Normalbevölkerung
  - 1/3 des relativen Risikos durch genetische Wirtsfaktoren <sup>6</sup>
- Entwicklung spezifischer Antikörper ist der wichtigste schützende Immunmechanismus <sup>7</sup>
  - Säuglinge mit abgeklungener Leihimmunität besonders empfänglich
  - Mit zunehmendem Alter Entwicklung schützender Antikörper, u.a. anhand von Besiedlung apathogener Meningokokkenstämme <sup>8</sup>
  - Impfungen erfolgreich
- Bildung spezifischer Antikörper etwa eine Woche nach Besiedelung
  - Die *initiale* Abwehr ist angewiesen auf Mechanismen der unspezifischen Immunität



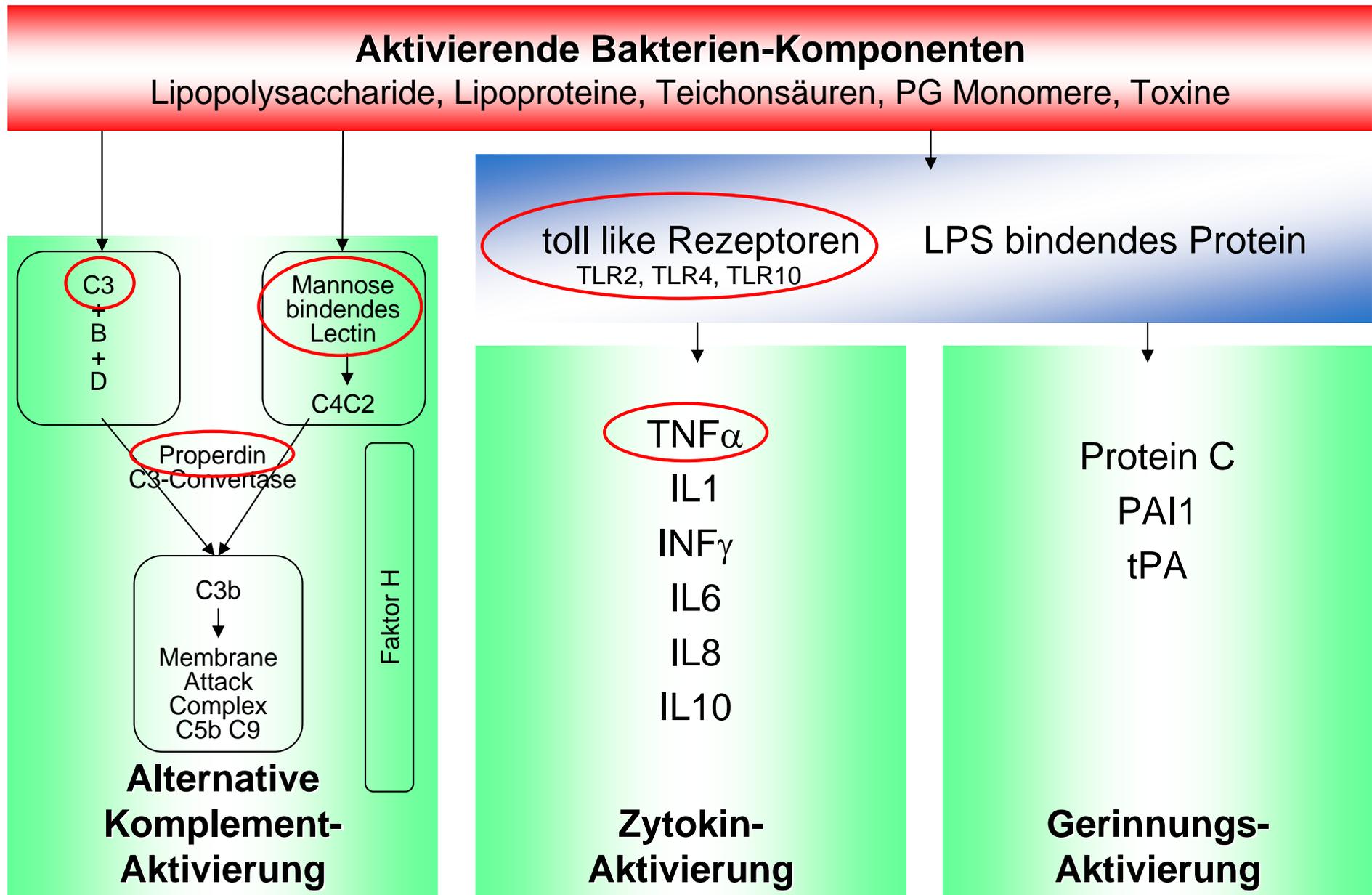
<sup>6</sup> Haralambous, Epidemiol Infect 2004

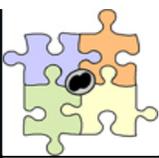
<sup>7</sup> Pathan, Arch Dis Child 2003

<sup>8</sup> Goldschneider, J Exp Med 1969



# 3. Wirtsfaktoren





# 4. Schwere der Erkrankung

- Erfassung mittels eines einseitigen, Score-basierten Fragebogens
  - Für 2007 retrospektiv an alle Kinderkliniken in Deutschland

Patientendaten	
Nachname	
Vorname	
Geburtsdatum	
Geschlecht	
Postleitzahl Wohnort	
Datum Aufnahme in die aktuelle Klinik	
Datum Blutentnahme	
Relevante Vorerkrankungen	
Klinik	
schlechtester Wert in den ersten 48 h	
Temperatur	max. ____ °C, min. ____ °C
Nackensteife	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein
typische Hauterscheinungen	<input type="checkbox"/> Keine <input type="checkbox"/> flehstichartig <input type="checkbox"/> flächenhaft
Prodromalsymptome (gripplal) vor Aufnahme	<input type="checkbox"/> Tag -3 <input type="checkbox"/> Tag -2 <input type="checkbox"/> Tag -1 <input type="checkbox"/> Aufnahmetag
Labor	
schlechtester Wert in den ersten 72 h	
CRP	g/dl
ITQ (Ultrazelle zu alle Granulozyten)	0, _____
Thrombozyten	G/l
Leukozyten	G/l
Hb	g/l
BE	minus _____ mmol/l
Lactat	mmol/l
Quick	%
PTT	Sec
Fibrinogen	mg/dl
D-Dimere	µg/l
Kalium	mmol/l
Kreatinin	mg/dl
Harnstoff	mg/dl
Bakteriologische Befunde	
Blutkultur	
Liquorkultur	
Liquor-Zellzahl	Zellen/µl
Nichtkultureller Nachweis von Meningokokken	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja, mittels _____
Therapie	
Volumentherapie 1. Tag	Kristallin _____ ml/kg/d Kolloidal _____ ml/kg/d
Steroide	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein
Beatmung	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> < 2 Tage <input type="checkbox"/> 2-5 Tage <input type="checkbox"/> > 5 Tage
Pat. auf Intensivstation?	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein
Präklinisch Antibiotika?	_____ Tage
Katecholamine in den ersten 72 h:	
Noradrenalin	max. _____ µg/kg/min
Adrenalin	max. _____ µg/kg/min
Dopamin	max. _____ µg/kg/min
Dobutamin	max. _____ µg/kg/min
Vasopressin	max. _____ IE/kg/min
Organersatzverfahren:	
Peritonealdialyse	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein
CVVH	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein
Plasmapherese	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein
ECMO	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein

### Meningokokken-Netz Patienten-Fragebogen

**Ansprechpartner:**  
Dr. Christoph Müller  
Dr. Julia Schäffel  
Prof. Dr. Reinhard Berner  
Zentrum für Kinderheilkunde und Jugendmedizin Freiburg  
christoph.mueller@uniklinik-freiburg.de  
www.meningokokken-netz.de  
Telefon 07 61 / 2 70 - 430 1

**Einsendende Klinik:**  
(Bitte incl. Name und Telefonnummer des Ansprechpartners)

**Organdysfunktionskriterien** in den ersten 72 h

**Kardiovaskulär:**  
 BE schlechter als -5 mmol/l?  
 Lactat > 2fach über dem Normwert?

**Respiratorisch:**  
 FiO<sub>2</sub> > 50% für SO<sub>2</sub> > 91%?  
 PaCO<sub>2</sub> > 65 mmHg?  
 PaCO<sub>2</sub>-Anstieg > 20 mmHg seit Aufnahme?  
 Nicht-elektive mechanische Beatmung nötig?

**Neurologisch (Glasgow coma scale):**  
 GCS < 12?  
 GCS-Abfall um > 3 Punkte nach Aufnahme?

**Hämatologisch:**  
 Thrombozyten < 80 G/l?  
 Thrombozytenabfall um mehr als 50% des Aufnahmewertes in den ersten 3 Tagen?  
 INR > 2?

**Renal:**  
 Kreatinin > 2facher Normwert?  
 Kreatinin-Anstieg > 2facher Aufnahmewert?  
 Diurese < 0,5 ml/kg/h

**Hepatisch:**  
 Gesamt-Bilirubin > 4 mg/dl?  
 GOT > 2facher Normwert?

**Klassifikation**  
 nicht systemisch und nicht meningitisch (z.B. septische Arthritis)  
 meningitisch, aber nicht septisch  
 septisch (mit oder ohne Meningitis)  
 fulminant (mit Multiorganversagen u./o. Verbrauchskoagulopathie; Waterhouse Friderichsen-Syndrom)

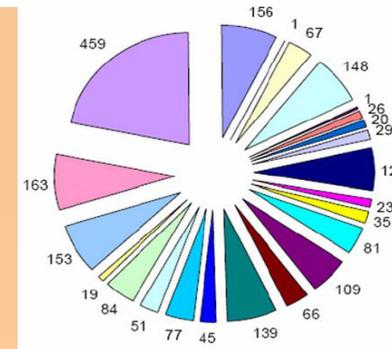
**Outcome**  
 verstorben  
 überlebt – keine Residuen  
 überlebt – mit Folgeschäden: \_\_\_\_\_



# Das Meningokokken-Netz

## Schwere der Erkrankung

Strukturierter,  
scorebasierter  
Fragebogen

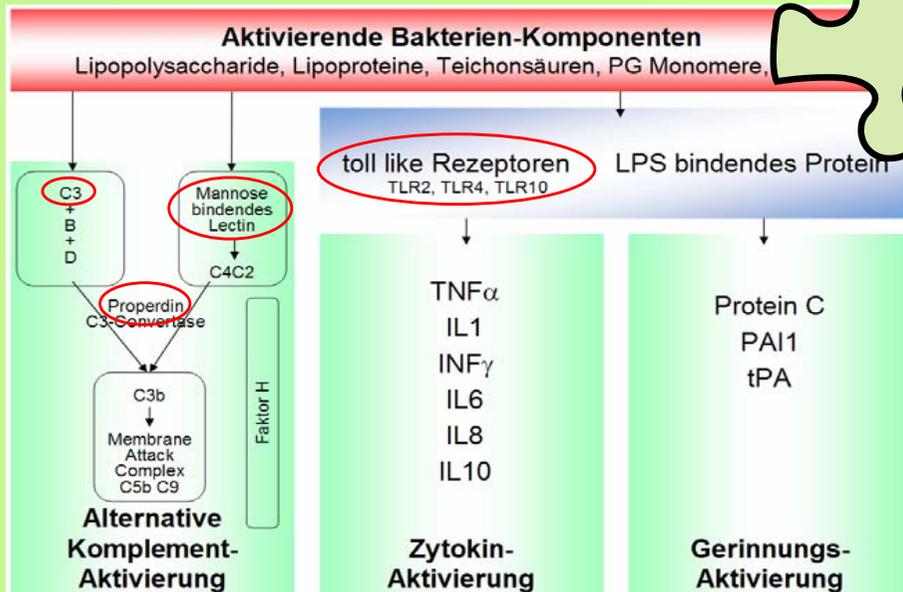


## Untersuchung von Virulenzfaktoren

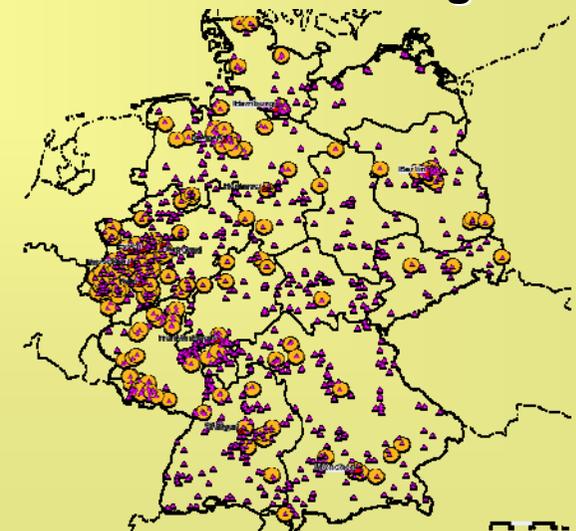
Microarray-Analyse

Vergleichende  
Untersuchung des Genoms  
aller eingesandten Stämme  
unter in vivo - Bedingungen

## Untersuchung von Wirtsfaktoren



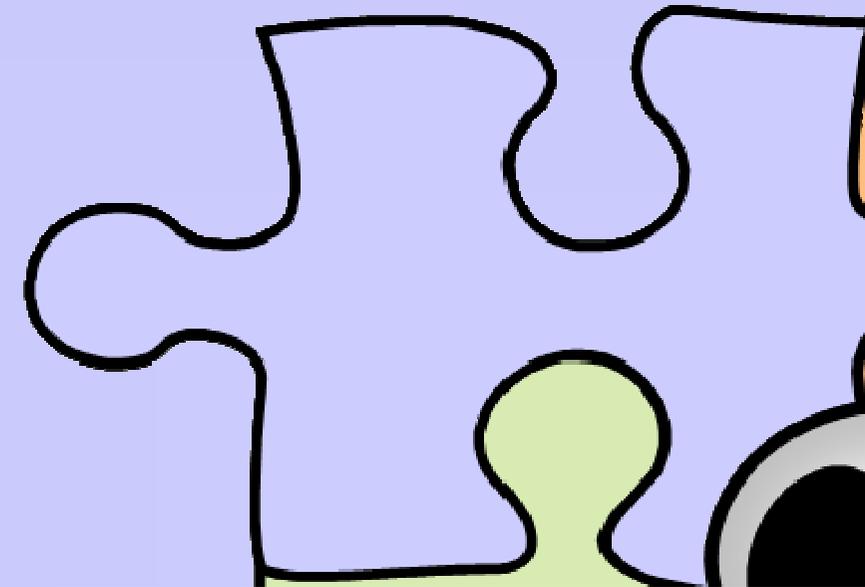
## Surveillance des Nationalen Referenzzentrums für Meningokokken

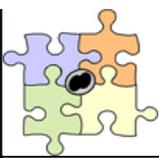




## Schwere der Erkrankung

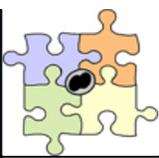
Strukturierter,  
scorebasierter  
Fragebogen



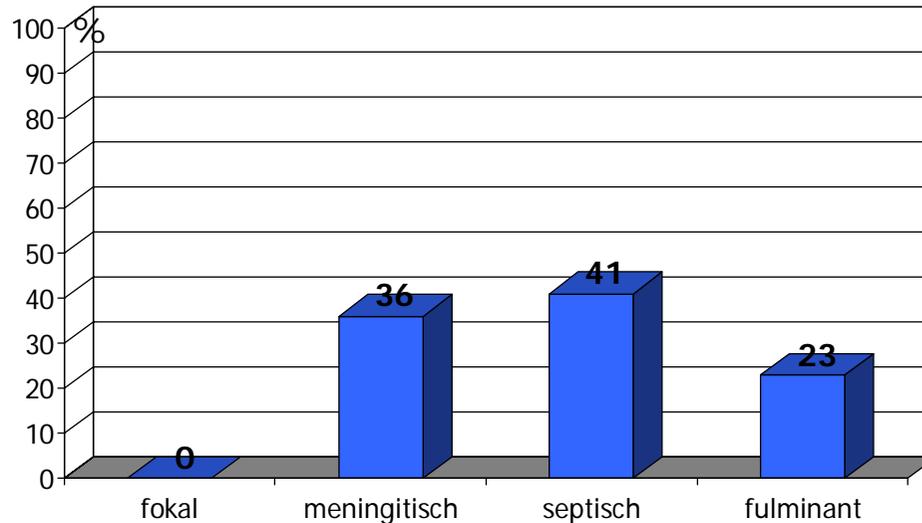


# Ergebnisse 2007

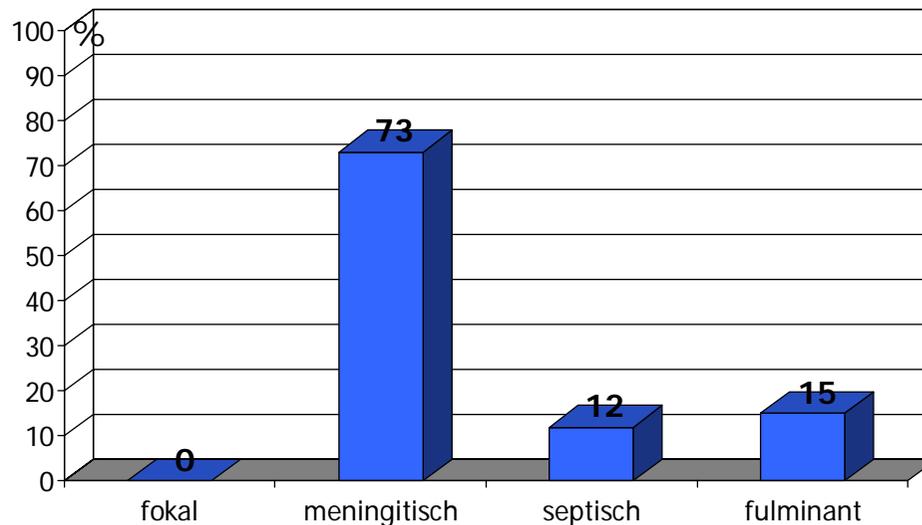
- 436 Meldungen an das RKI
- 388 Meldungen an das NRZM
  - NRZM-Melderate von 80%
  - 199 Fälle < 18 Jahre
- geschätzt 224 Fälle < 18 Jahre
- 96 Meldungen an das Meningokokken-Netz
  - Schriftlicher und ggf. telefonischer Kontakt zu allen pädiatrischen Abteilungen in Deutschland
- Melderate von 43%
  - innerhalb der pädiatrischen Subpopulation



- Klassifikation durch die behandelnden Ärzte:



- Klassifikation anhand klinischer Angaben:



#### Fokal:

ohne Meningitis, ohne Sepsis, z.B. als eitrige Arthritis

#### Meningitisch:

Meningitis mit Liquorpleozytose

#### Septisch:

Sepsis ohne Liquorpleozytose und ohne Multiorganversagen

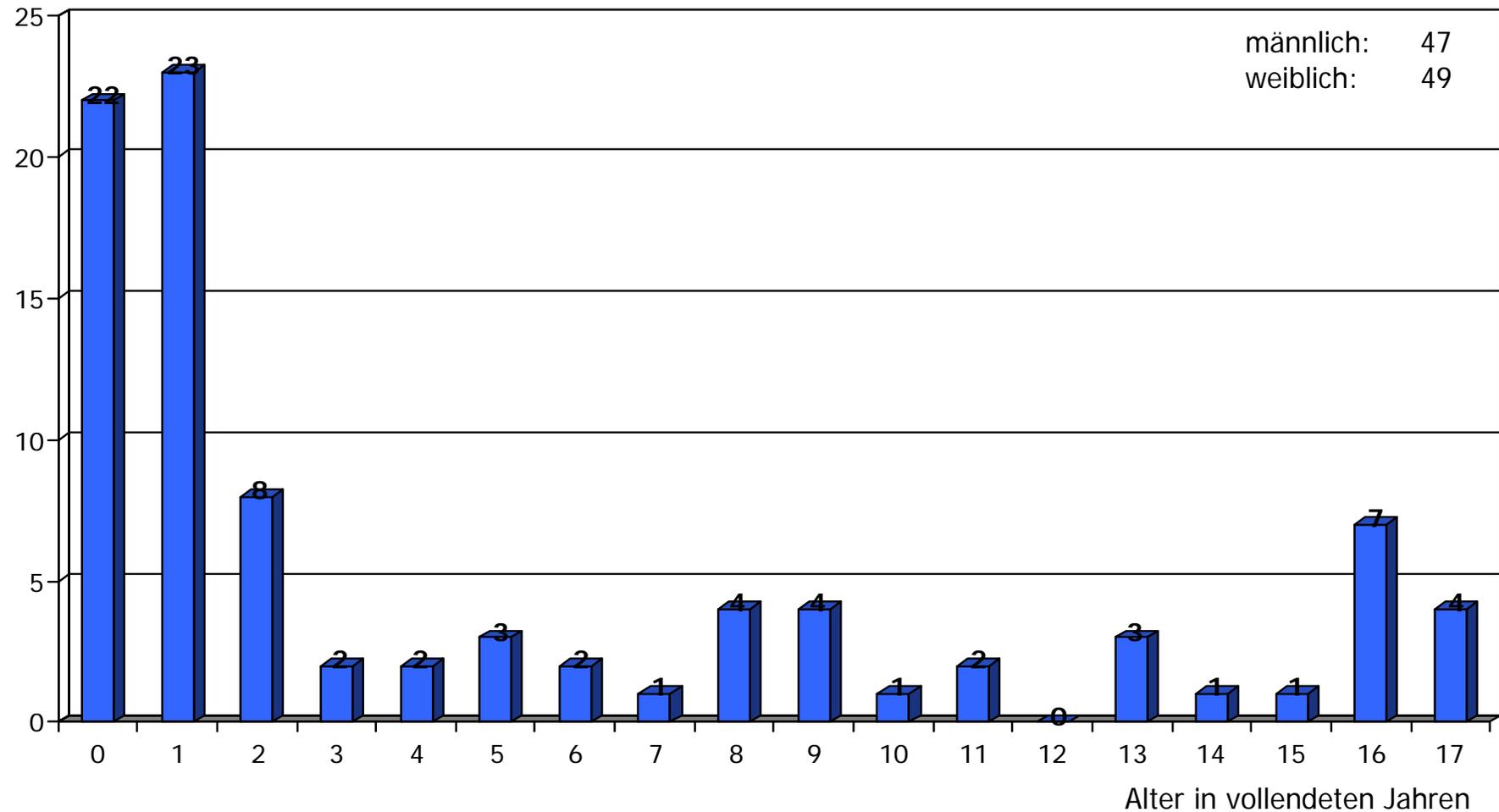
#### Fulminant:

schwere Sepsis mit Multiorganversagen (mind. kardiorespiratorisches Versagen)



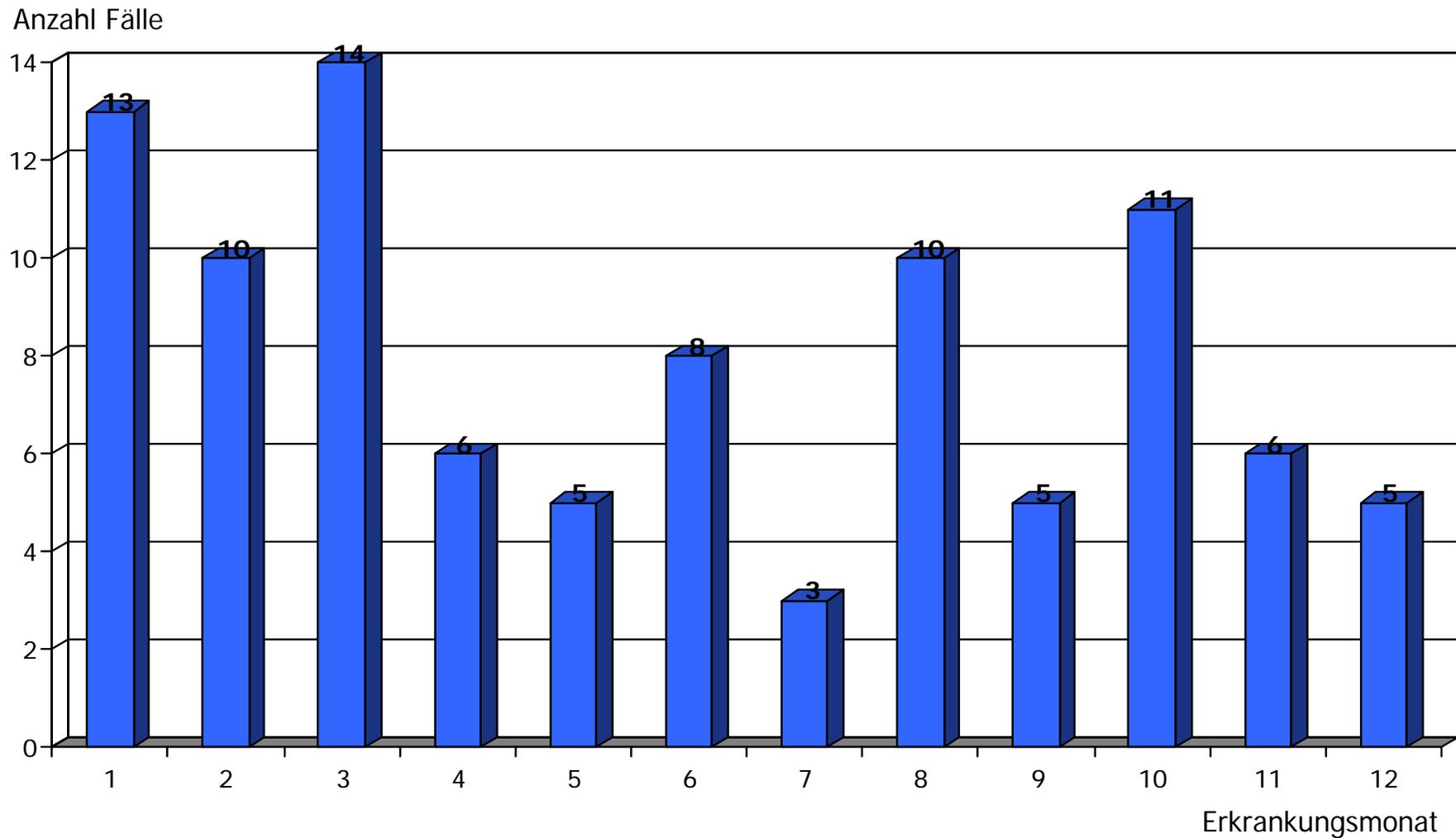
- Häufigkeitsgipfel im Säuglings- und Kleinkindalter

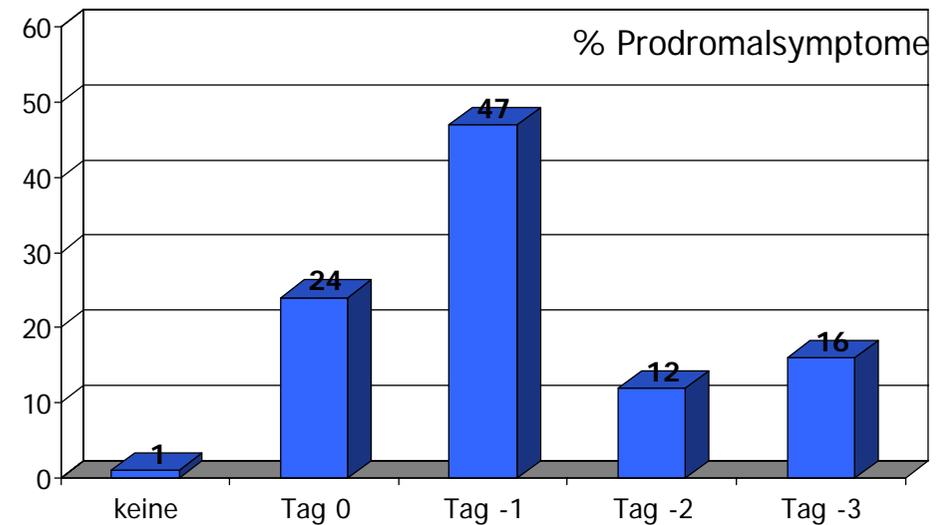
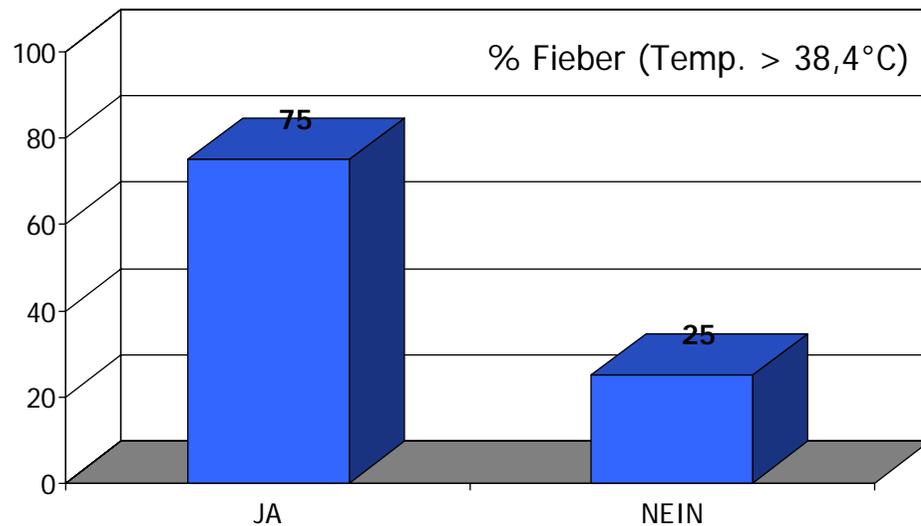
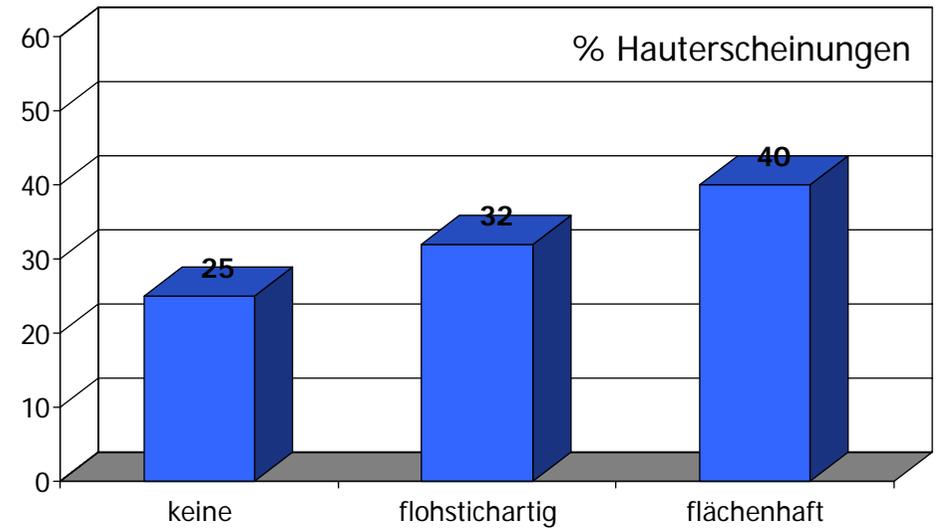
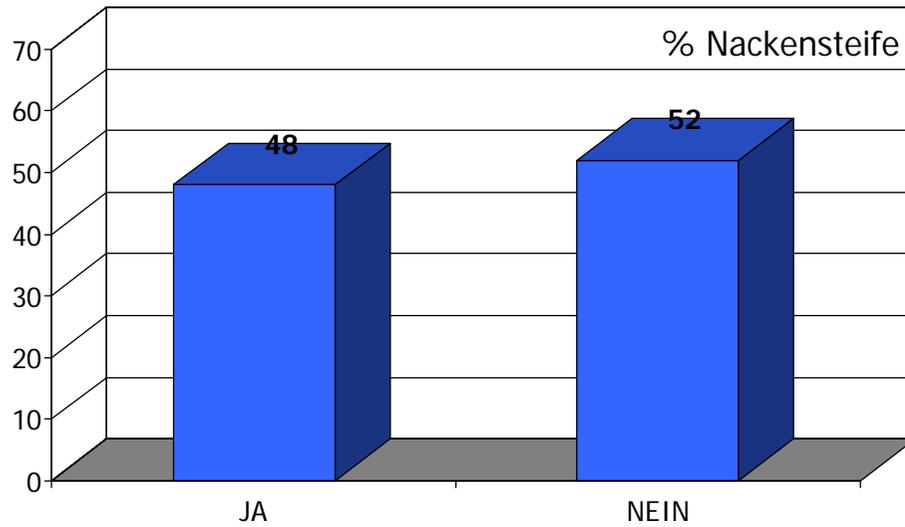
Anzahl Fälle





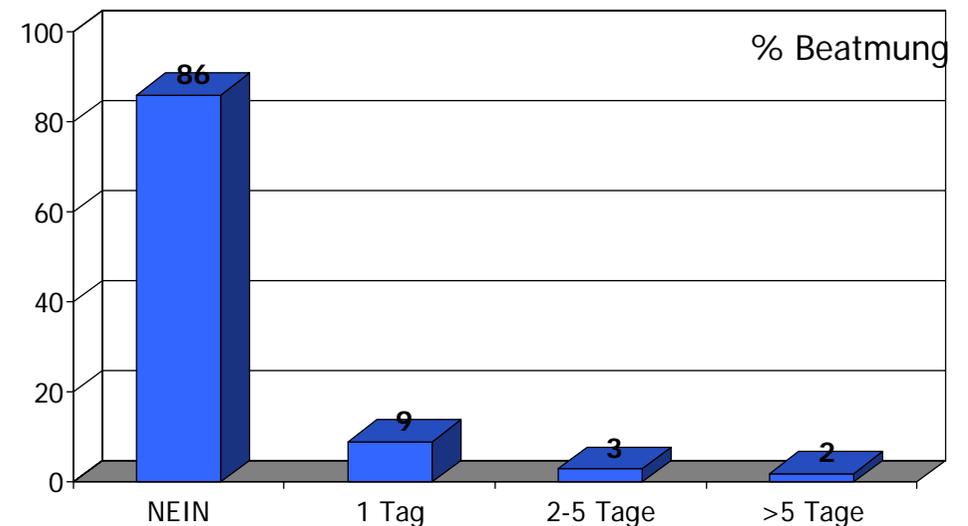
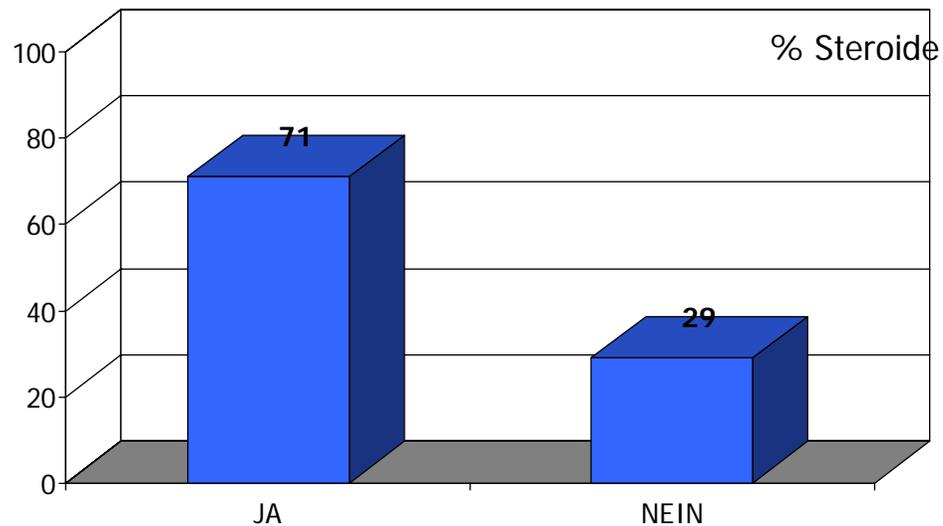
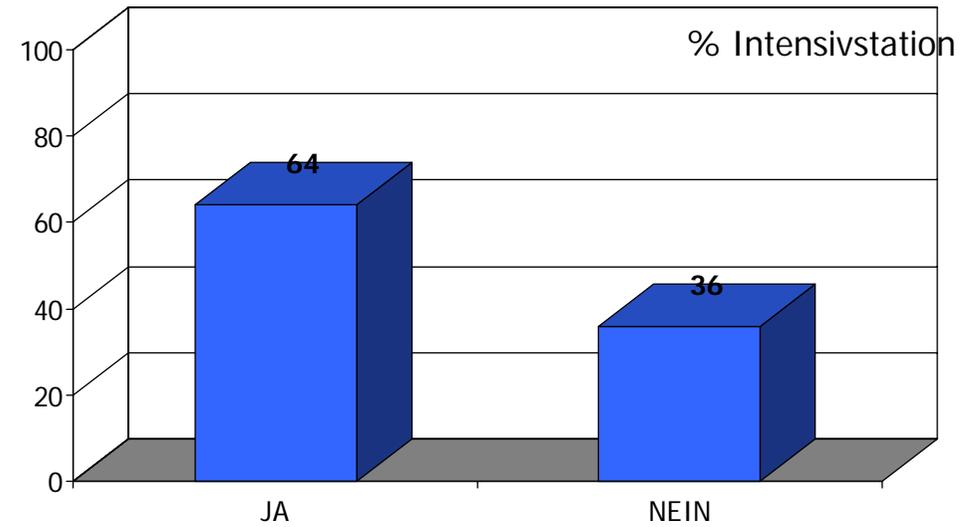
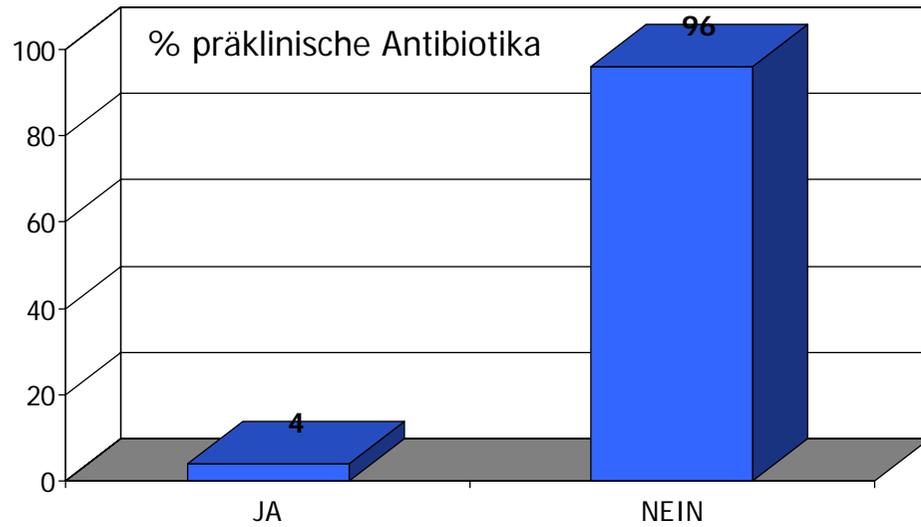
- Häufigkeitsgipfel im ersten Quartal

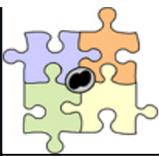




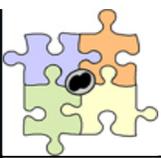


# Therapie

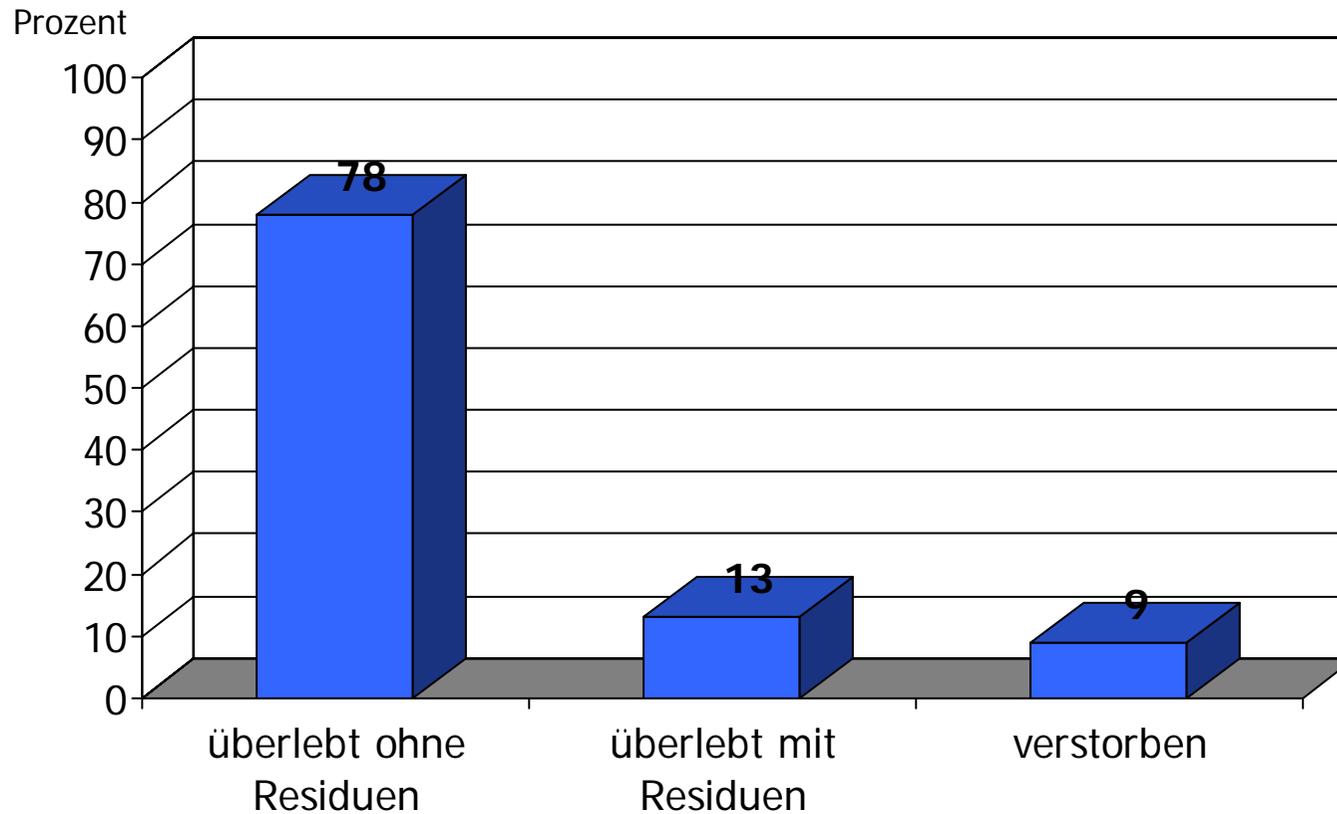




- Katecholamine:
  - bei 16%
    - 4% Noradrenalin
    - 3% Adrenalin
    - 11% Dopamin
    - 9% Dobutamin
    - einmal Vasopressin
  
- Organersatzverfahren:
  - einmal Plasmapherese
  - einmal CVVH



# Outcome

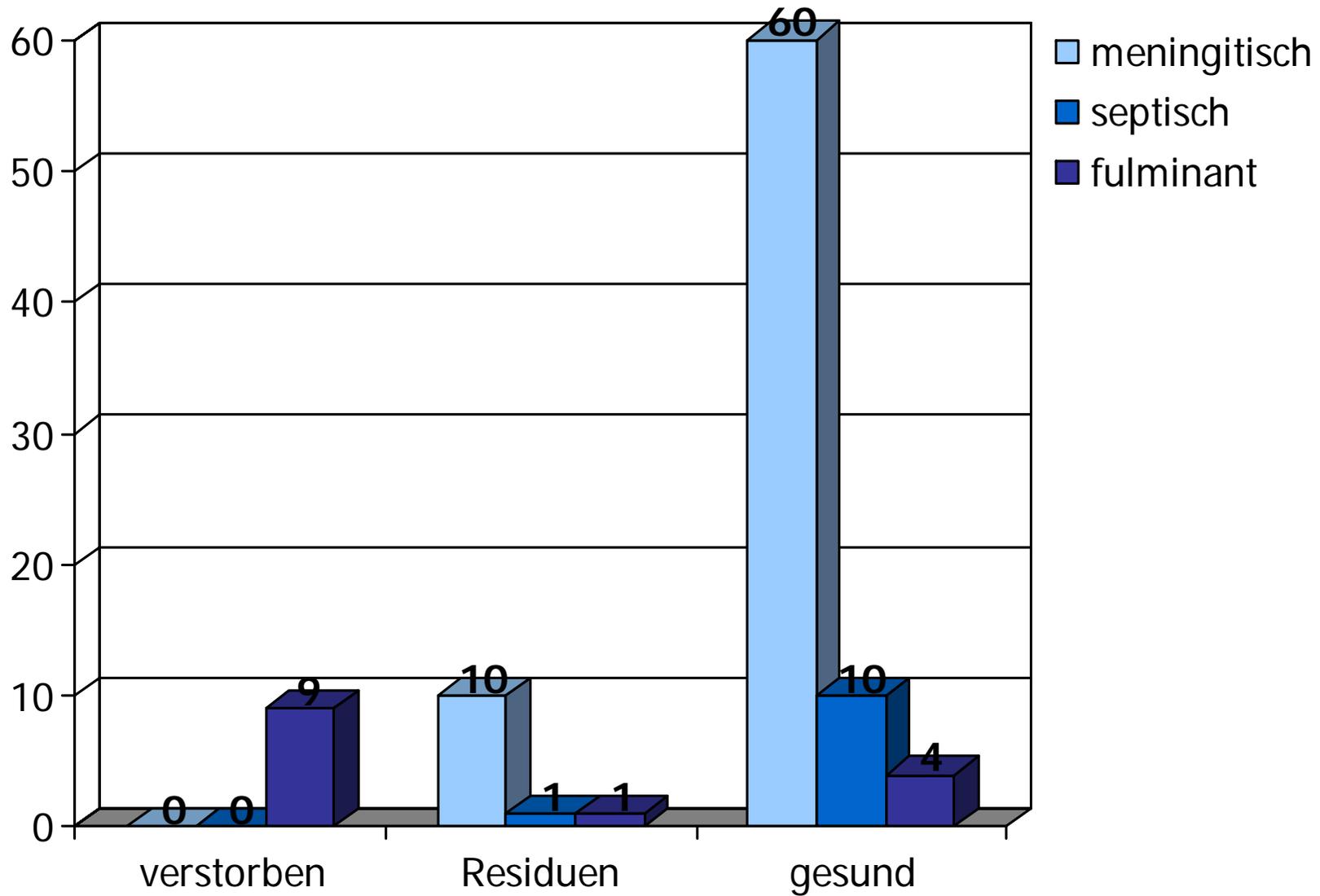


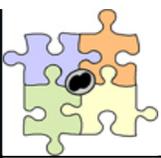
- Residuen:

Hautnekrosen	4	(4%)
Hörschädigung	3	(3%)
Neurolog. Probleme	2	(2%)
Arthritis	1	(1%)
Fragliche Residuen	2	(2%)



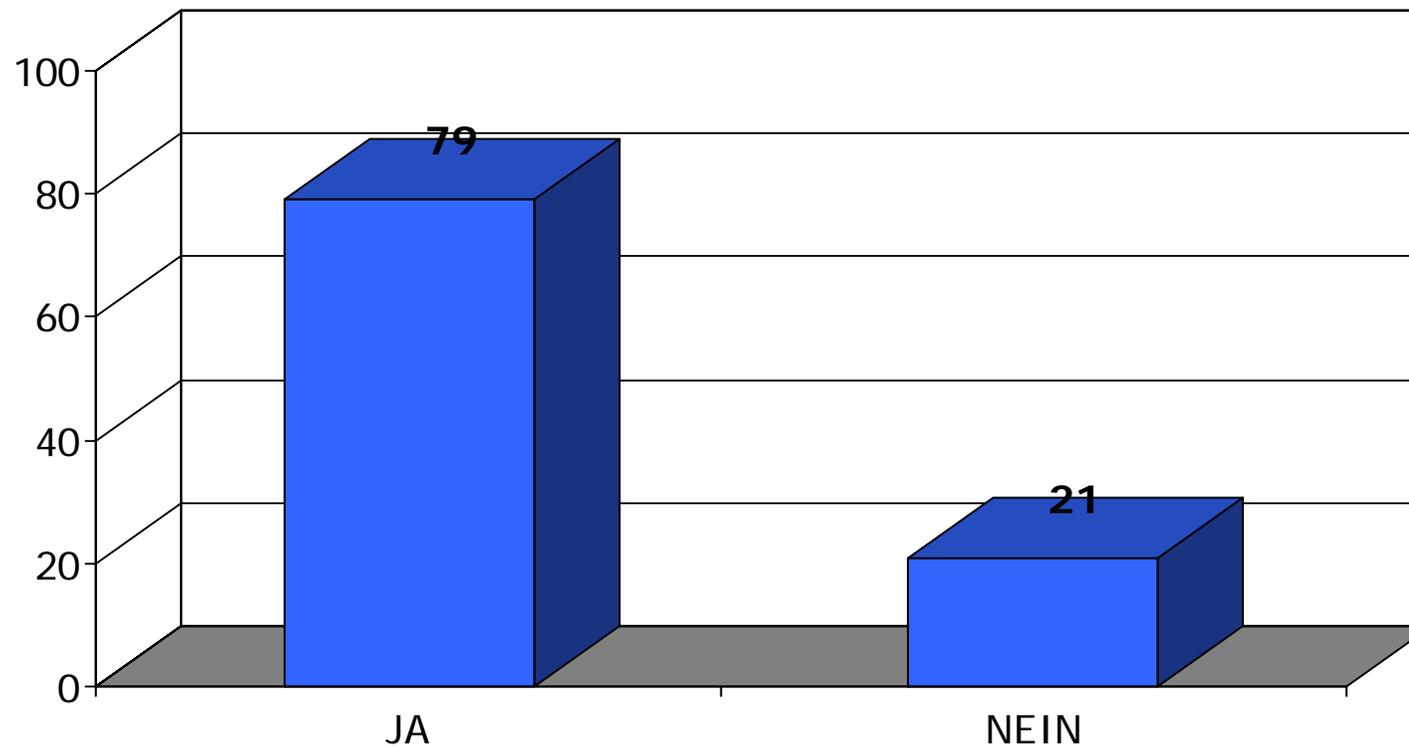
# Outcome

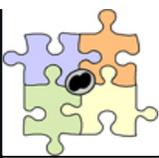




# Matching mit den NRZM-Meldungen

- Matching in 79%
  - von NRZM- und Meningokokken-Netz-Fällen





- Bisher einmalige Verbindung von Aussagen über den Erreger mit Aussagen über den klinischen Schweregrad der Erkrankung
- Zuverlässige Matchingrate von 79%
- Hohe Rücklaufquote von 43% für 2007
- Aussagefähige klinisch-epidemiologische Beschreibung des Patientenkollektives im retrospektiven Teil der Studie
- Seit 2008 prospektive Erfassung inklusive genetisch-immunologischer Untersuchung der Patienten



# Mitmachen – Danke !!!

- Bei jedem Patienten mit invasiver Meningokokken-Infektion  
Meningitis – Sepsis – Waterhouse-Friderichsen-Syndrom



[www.meningokokken-netz.de](http://www.meningokokken-netz.de)

download



Patienten-Fragebogen



Aufklärungsformular



Einverständniserklärung



Bundesministerium  
für Bildung  
und Forschung



ERA-NET  
PathoGenoMics