

Das Meningokokken-Netz

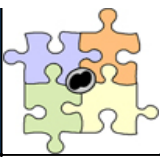
mit ersten Ergebnissen aus 2007

C. Müller¹, U. Vogel², B. Rippberger¹, J. Seyfarth¹, M. Frosch², R. Berner¹
für das Meningokokken-Netz

¹ Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin, Universitätsklinikum Freiburg

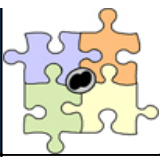
² Institut für Hygiene und Mikrobiologie, Universität Würzburg





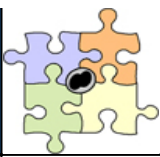
Aktueller Fall

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



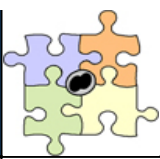
Aktueller Fall

- 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

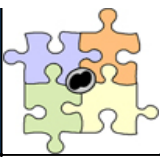
- Während des Transportes Blutdruck immer niedrig
- Hauteinblutungen nehmen etwas zu
- Vitalparameter:
 - RR syst. 55 mmHg
 - SaO₂ 100%
 - Temp. 39°C
- Patient schläfrig, aber ansprechbar



Aktueller Fall

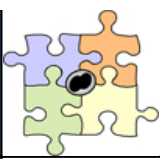
- Sofortige Lumbalpunktion (5 Zellen/ μ l)
- Gabe von Dexamethason und Cefotaxim i.v.
- Gleichzeitig Volumengabe
- Start Dobutamin über peripheren Venenkatheter
- Intubation und ZVK-Anlage





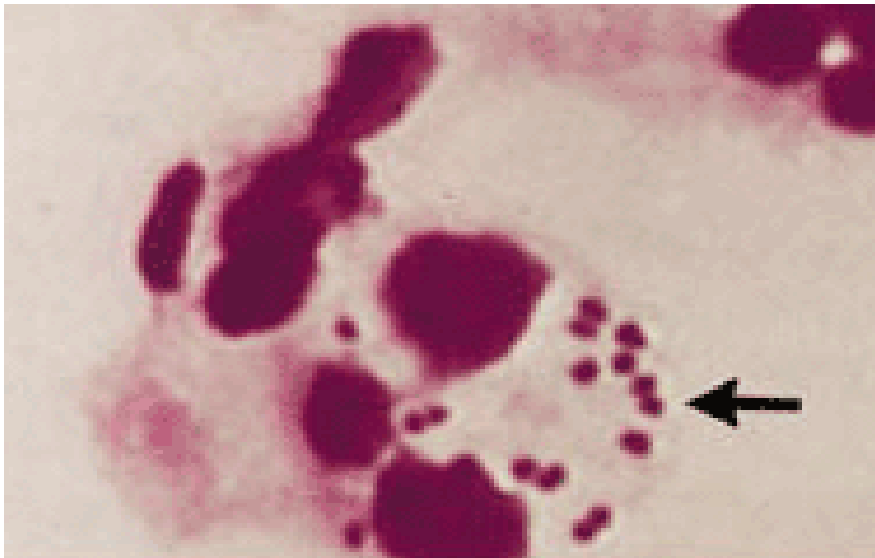
Aktueller Fall

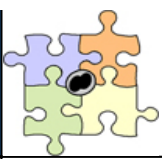
- Kreislaufinsuffizienz (Suprarenin, Arterenol, Vasopressin, Dobutamin)
- Azidose (NaBic-Gabe)
- DIC (3 FFP, 2 TK)
- Gabe von aktiviertem Protein C
- Lungenödem



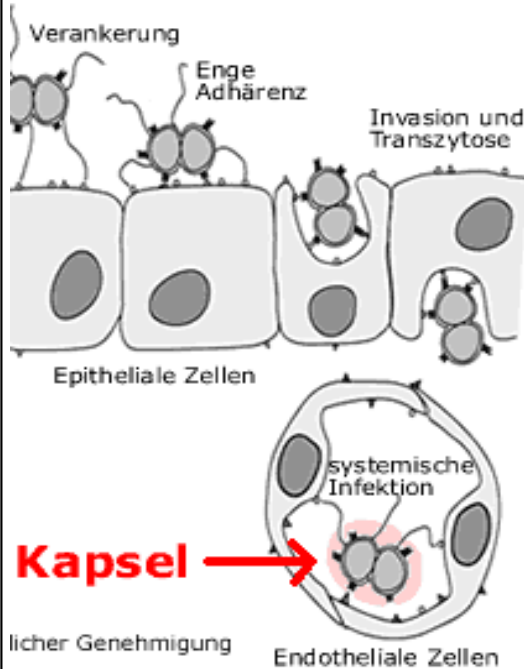
Aktueller Fall

- 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

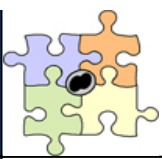
**Generalisierter Endothelschaden
→ Multiorganversagen**

1. Epidemiologische Faktoren

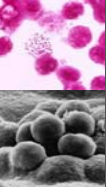
2. Virulenzfaktoren

3. Wirtsfaktoren

4. Schwere der Erkrankung



Das Meningokokken-Netz

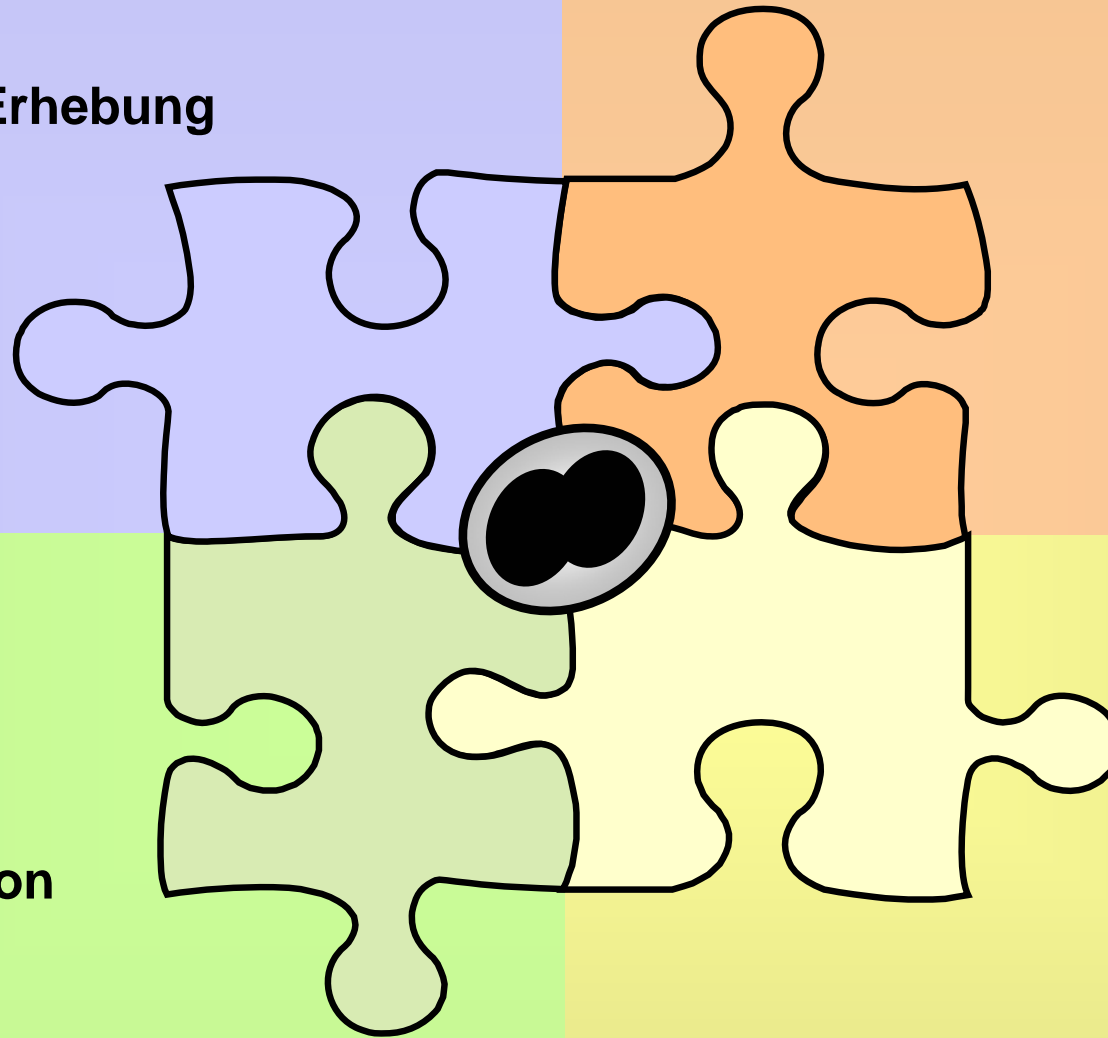


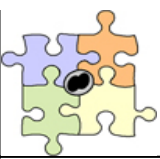
**Systematische Erhebung
der Schwere der
Erkrankung**

**Untersuchung von
Virulenzfaktoren**

**Untersuchung von
Wirtsfaktoren**

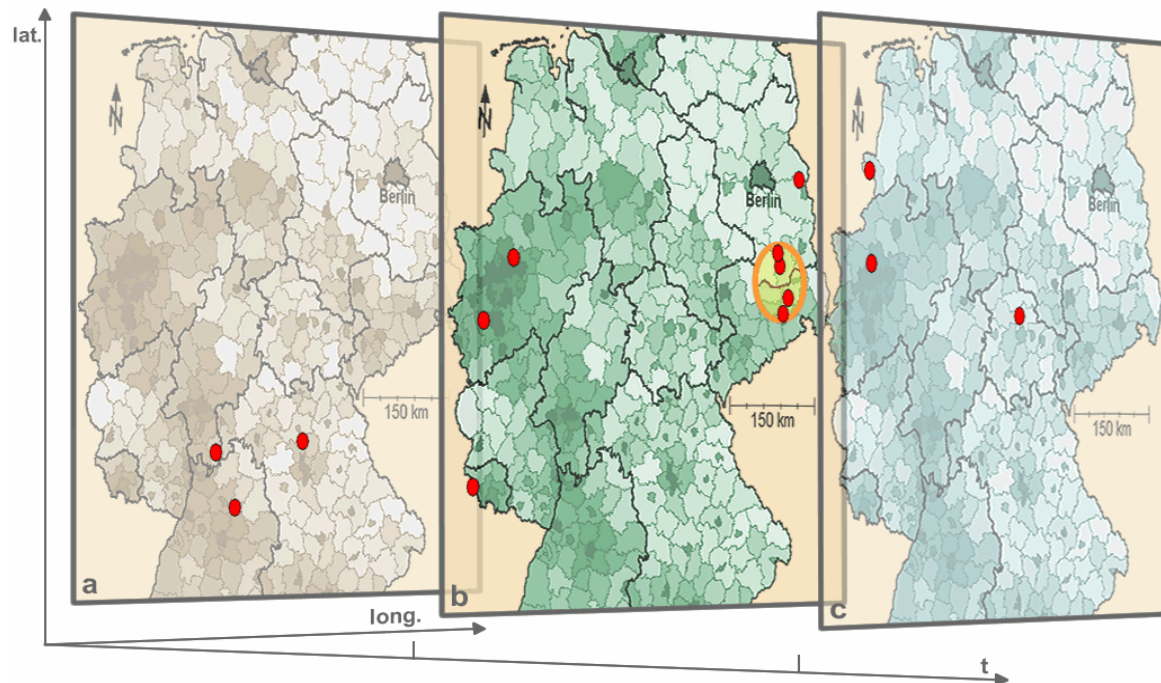
**Epidemiologische
Analyse**

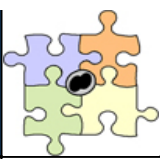




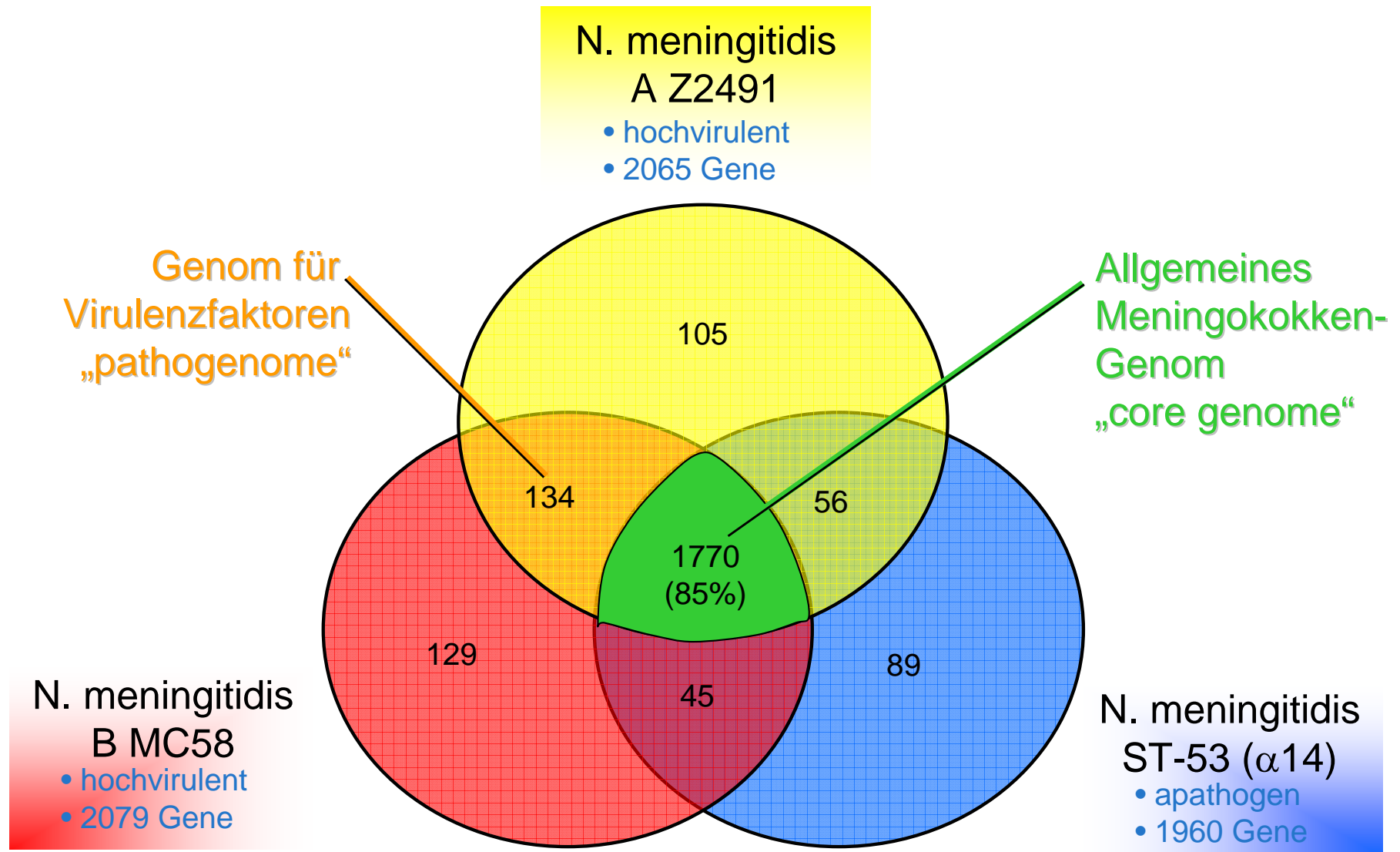
1. Epidemiologie

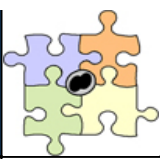
- Surveillance durch das Nationale Referenzzentrum für Meningokokken (NRZM) in Würzburg
 - im Auftrag des RKI
- Clusteranalyse
 - Ausbreitung hochvirulenter Stämme



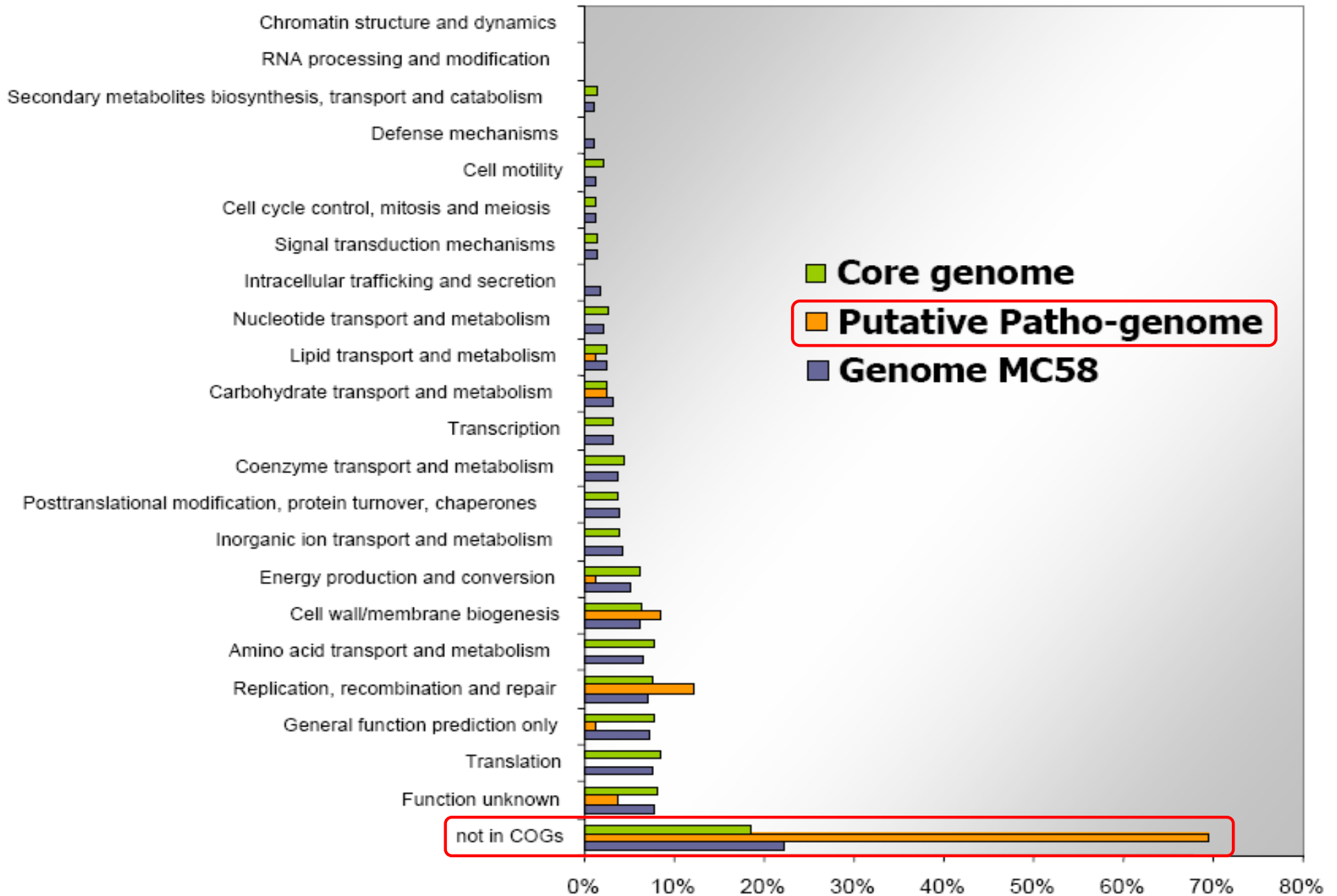


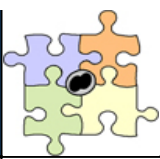
2. Virulenz-Faktoren





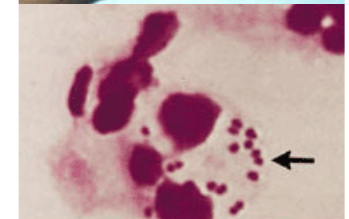
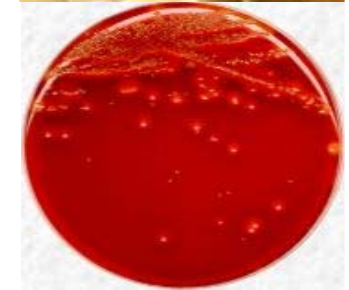
2. Virulenz-Faktoren





3. Wirtsfaktoren

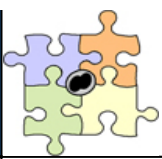
- Inzidenz invasiver Meningokokkeninfektionen bei Geschwistern *versus* Inzidenz in der Normalbevölkerung
 - 1/3 des relativen Risikos durch genetische Wirtsfaktoren ⁶
- Entwicklung spezifischer Antikörper ist der wichtigste schützende Immunmechanismus ⁷
 - Säuglinge mit abgeklungener Leihimmunität besonders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



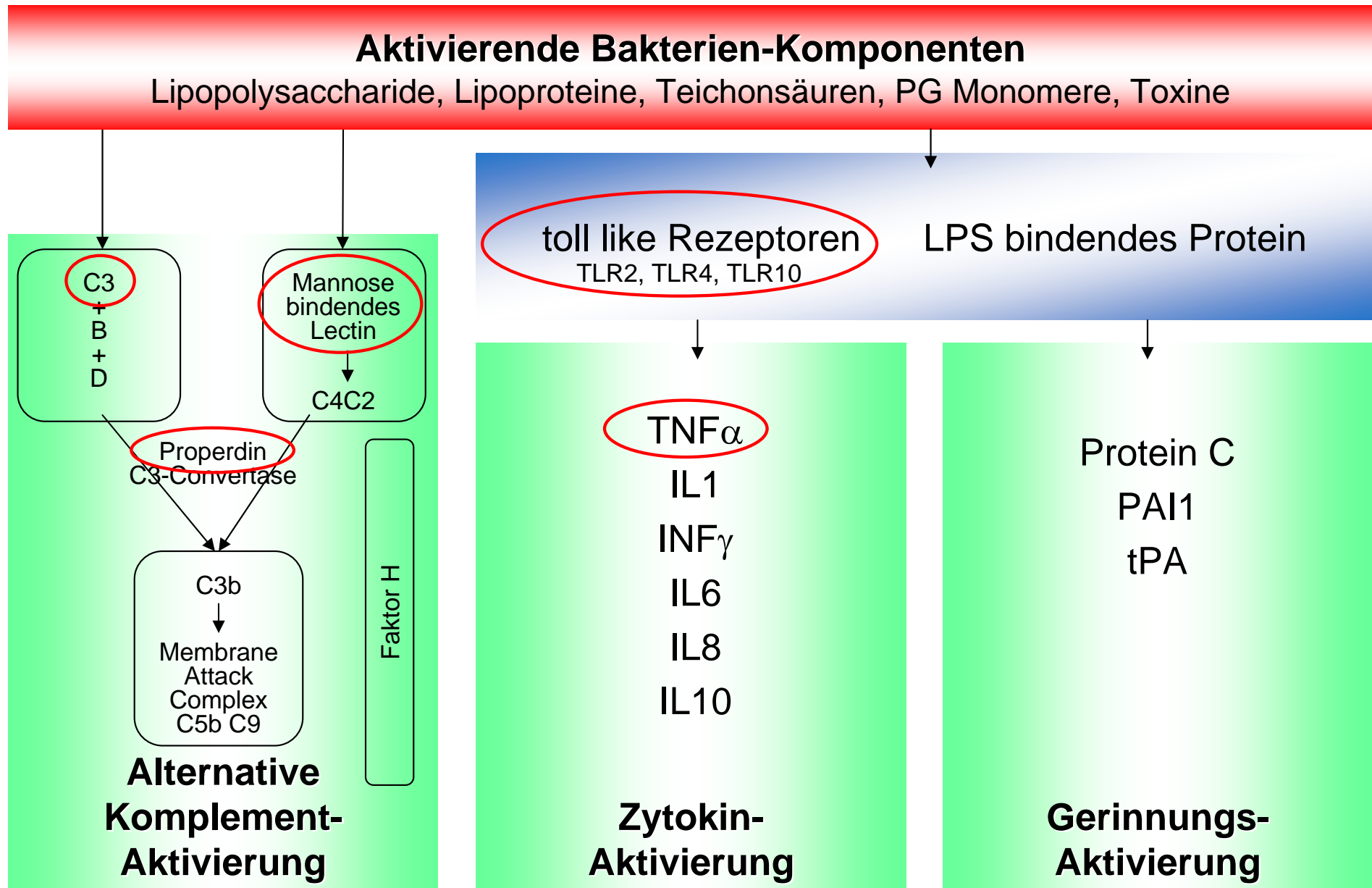
⁶ Haralambous, Epidemiol Infect 2004

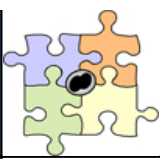
⁷ Pathan, Arch Dis Child 2003

⁸ 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 | |
| Temperatur | schlechtester Wert in den ersten 48 h 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 | |
| CRP | schlechtester Wert in den ersten 72 h 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:
 FiO₂ > 50% für SO₂ > 91%?
 PaCO₂ > 65 mmHg?
 PaCO₂-Anstieg > 20 mmHg seit Aufnahme?
 Nicht-elektive mechanische Beatmung nötig?

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

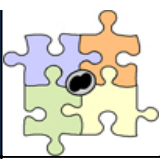
Hämatologisch:
 Thrombozyten < 80 G/l?
 Thrombozytenabfall um mehr als 50% des Aufnahmewertes in den ersten 3 Tagen?
 INR > 2?

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

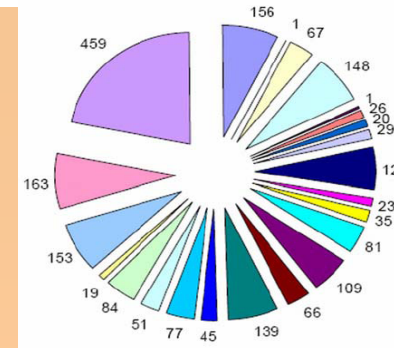
Strukturierter,
scorebasierter
Fragebogen



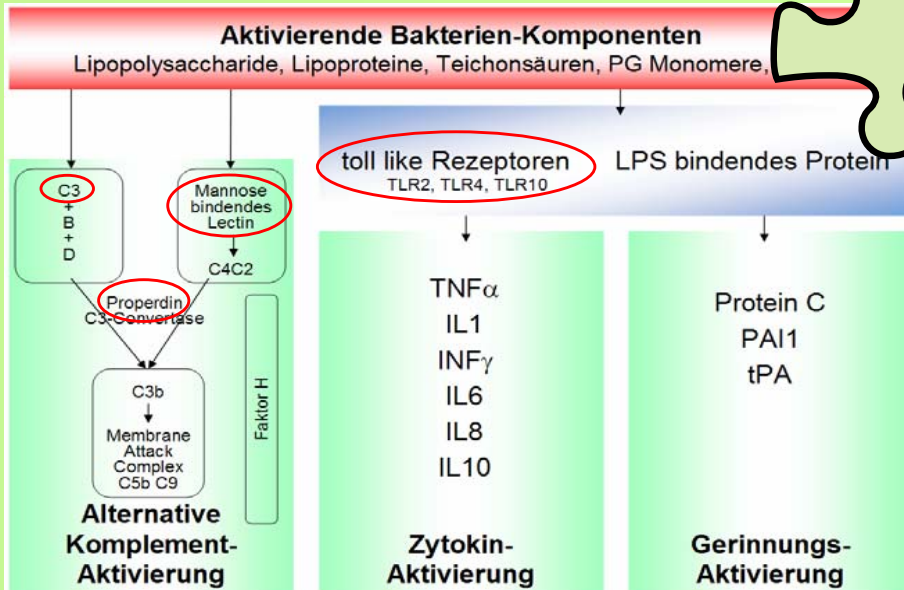
Untersuchung von Virulenzfaktoren

Microarray-Analyse

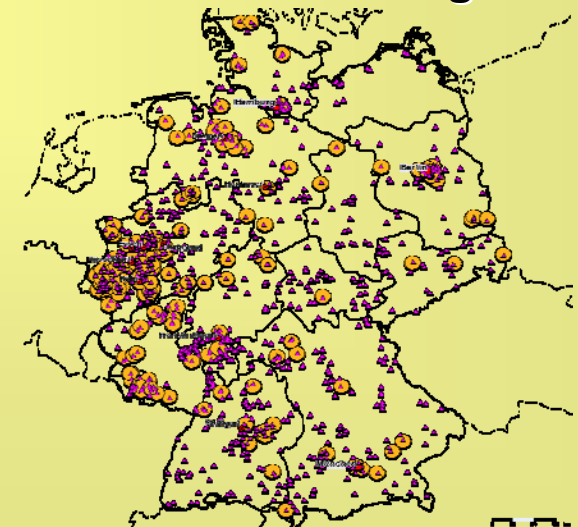
Vergleichende
Untersuchung des Genoms
aller eingesandten Stämme
unter in vivo - Bedingungen

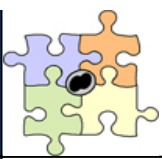


Untersuchung von Wirtsfaktoren



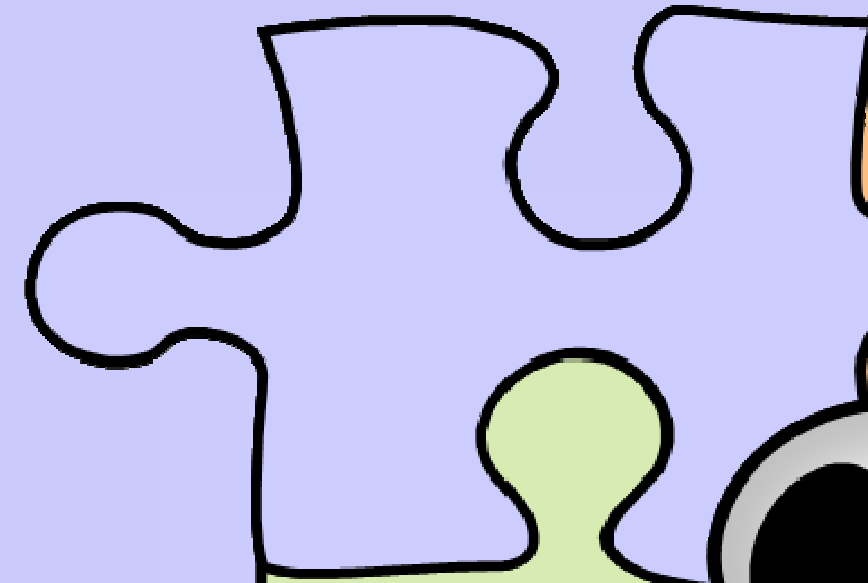
Surveillance des Nationalen Referenzzentrums für Meningokokken

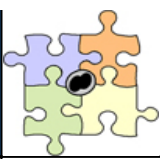




Schwere der Erkrankung

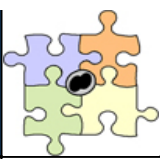
Strukturierter,
scorebasierter
Fragebogen



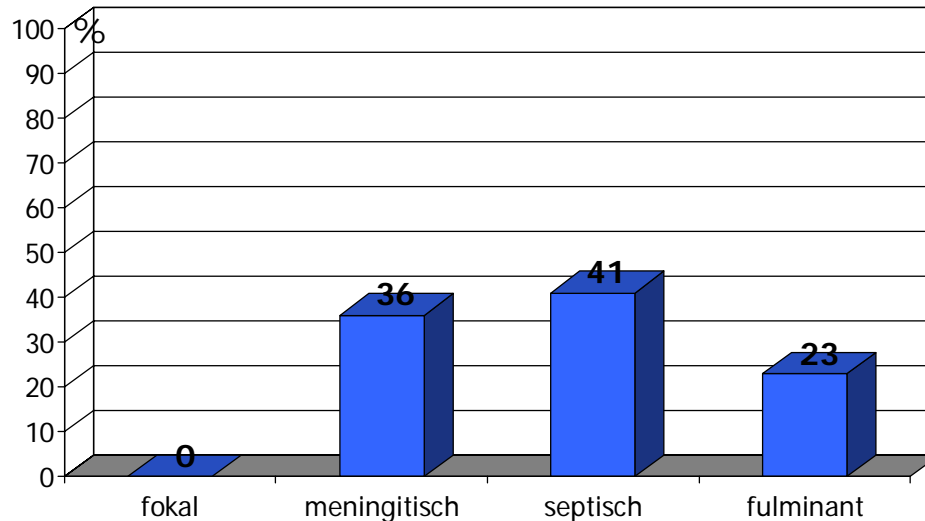


Ergebnisse 2007

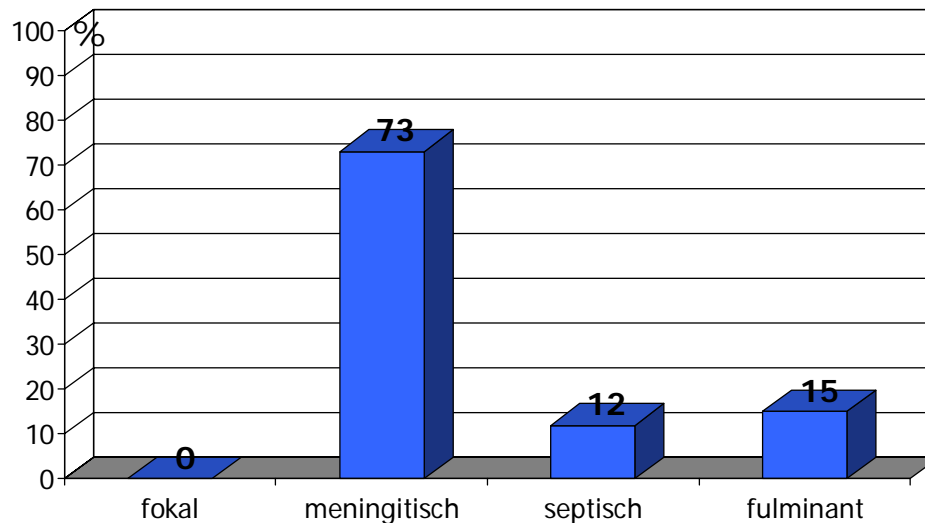
- 436 Meldungen an das RKI
- 388 Meldungen an das NRZM
 - NRZM-Melderate von 80%
 - 199 Fälle < 18 Jahre
- geschätzt 224 Fälle < 18 Jahre
- 96 Meldungen an das Meningokokken-Netz
 - Schriftlicher und ggf. telefonischer Kontakt zu allen pädiatrischen Abteilungen in Deutschland
- Melderate von 43%
 - innerhalb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



- Klassifikation durch die behandelnden Ärzte:



- Klassifikation anhand klinischer Angaben:



Fokal:

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

Meningitisch:

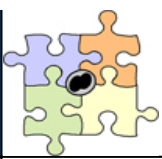
Meningitis mit Liquorpleozytose

Septisch:

Sepsis ohne Liquorpleozytose und ohne Multiorganversagen

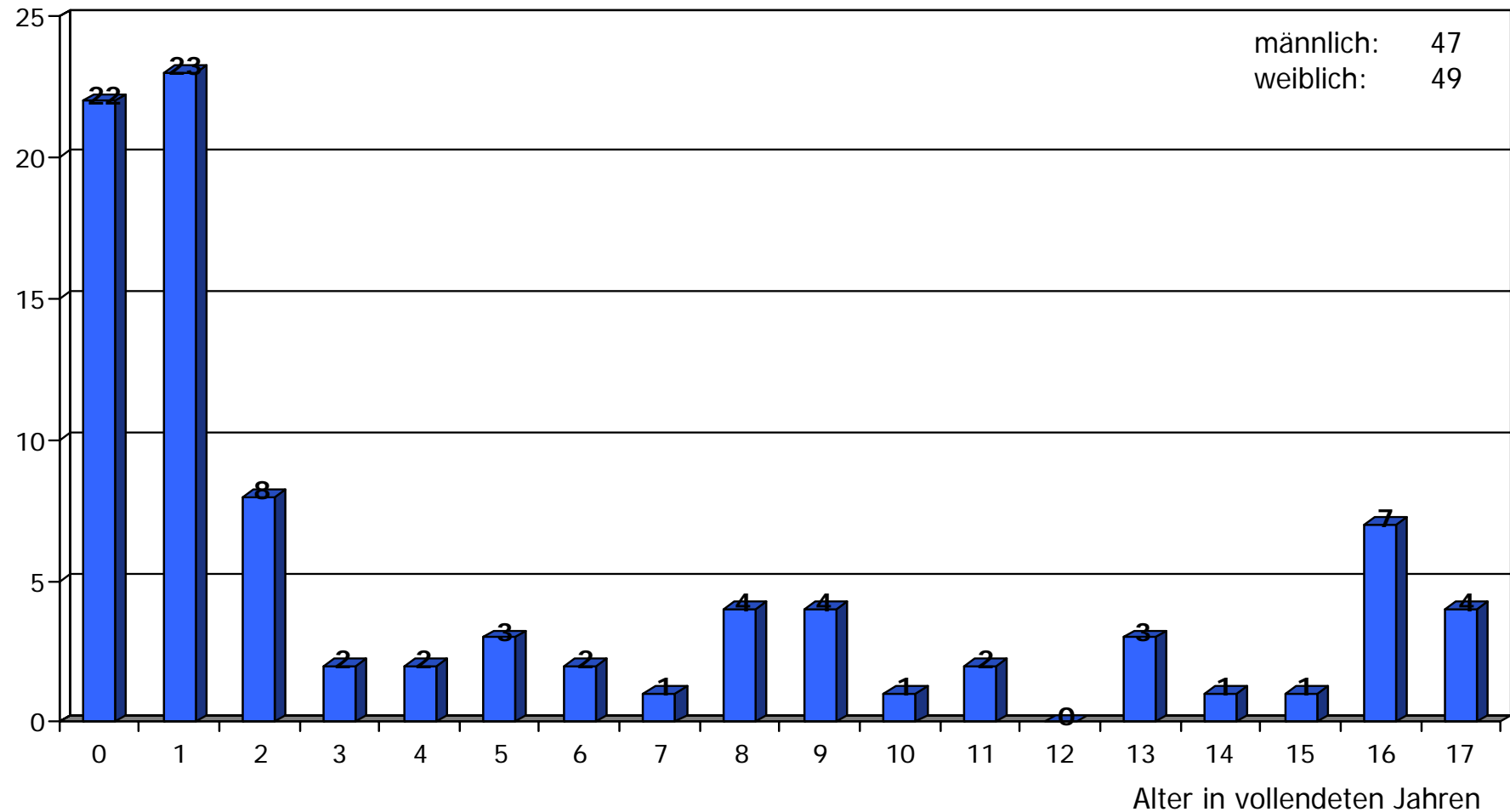
Fulminant:

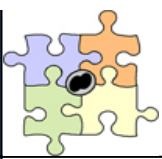
schwere Sepsis mit Multiorganversagen (mind. kardiorespiratorisches Versagen)



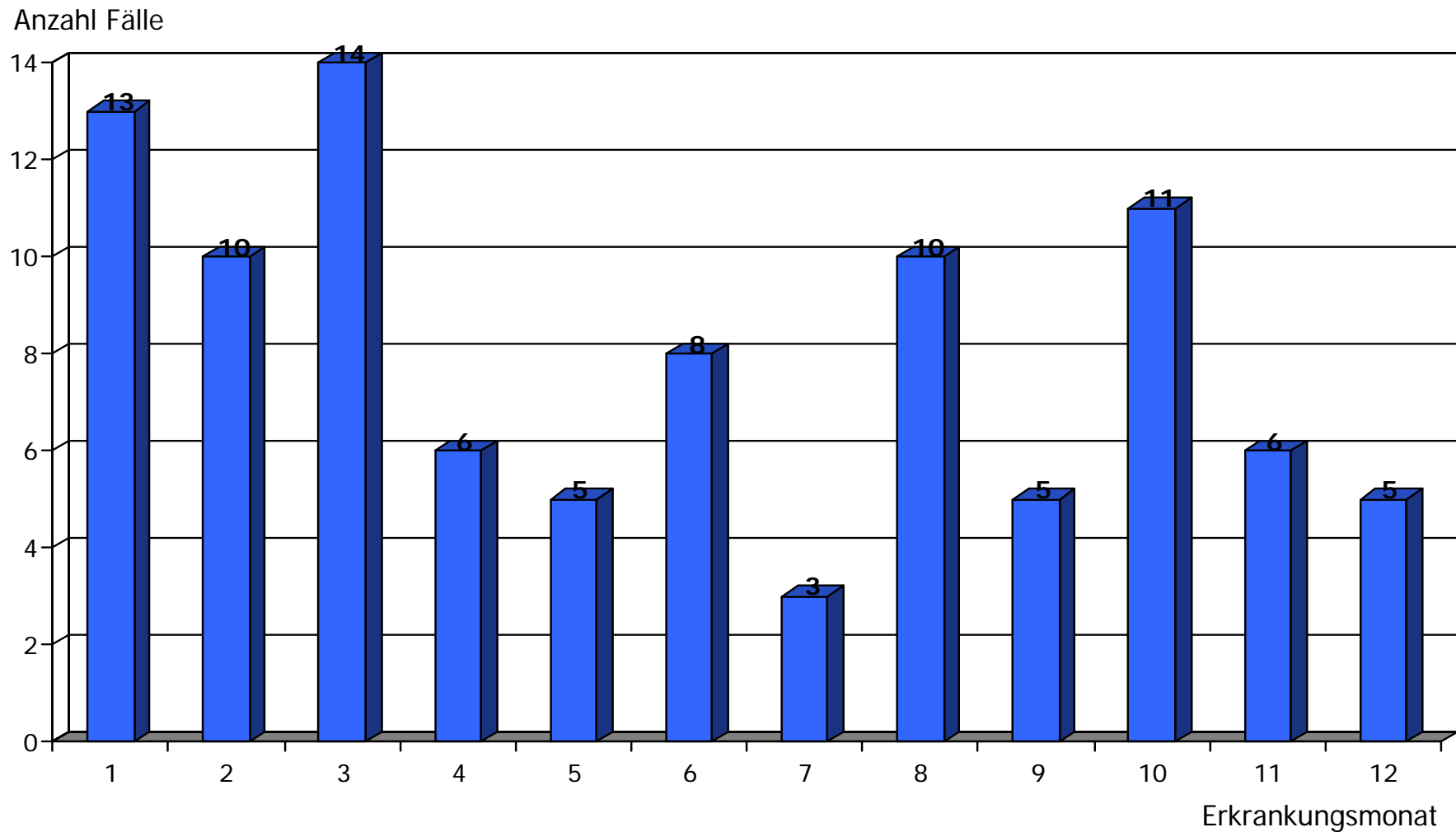
- Häufigkeitsgipfel im Säuglings- und Kleinkindalter

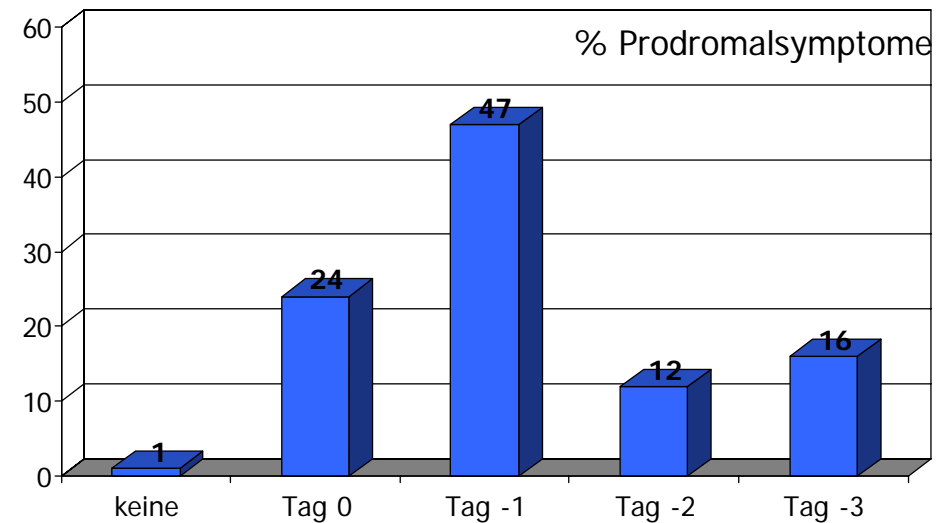
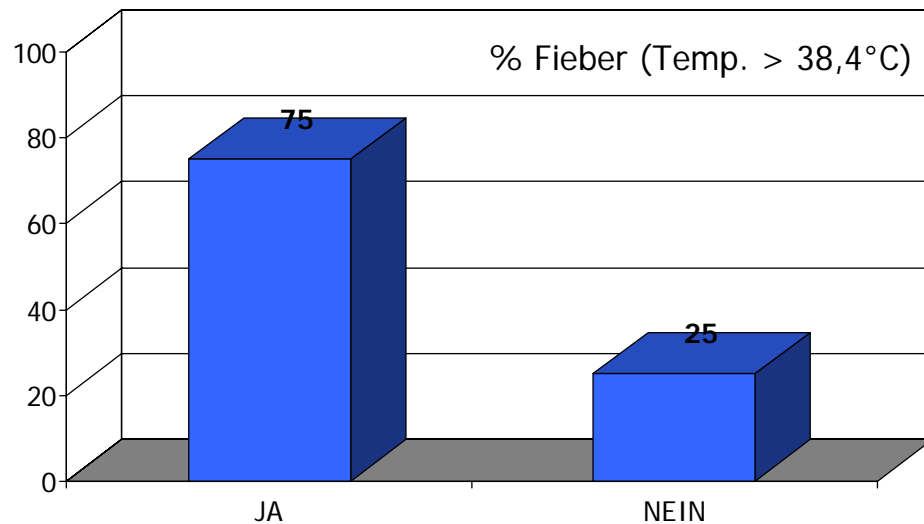
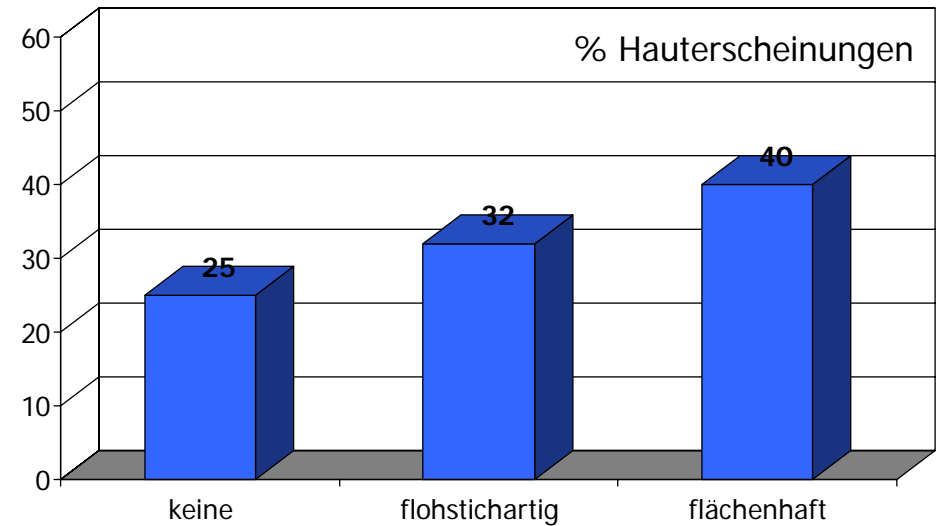
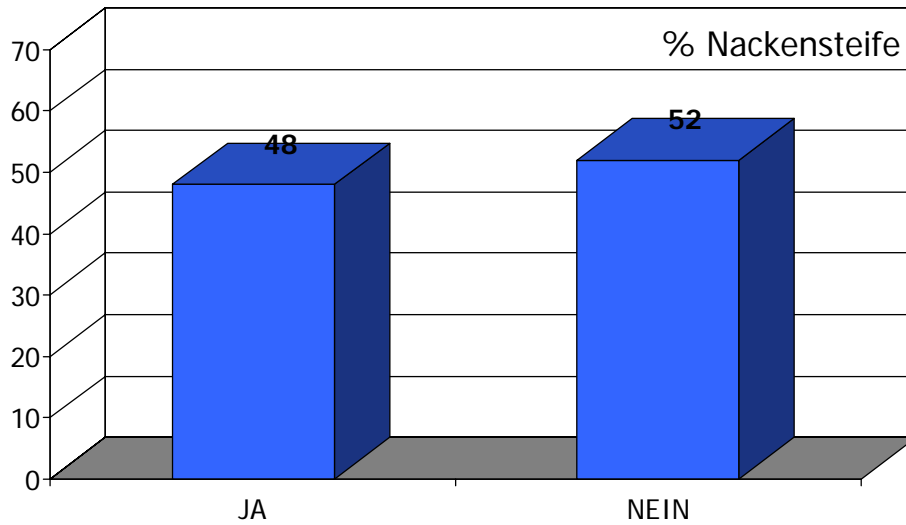
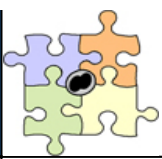
Anzahl Fälle

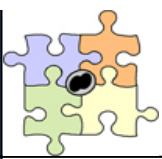




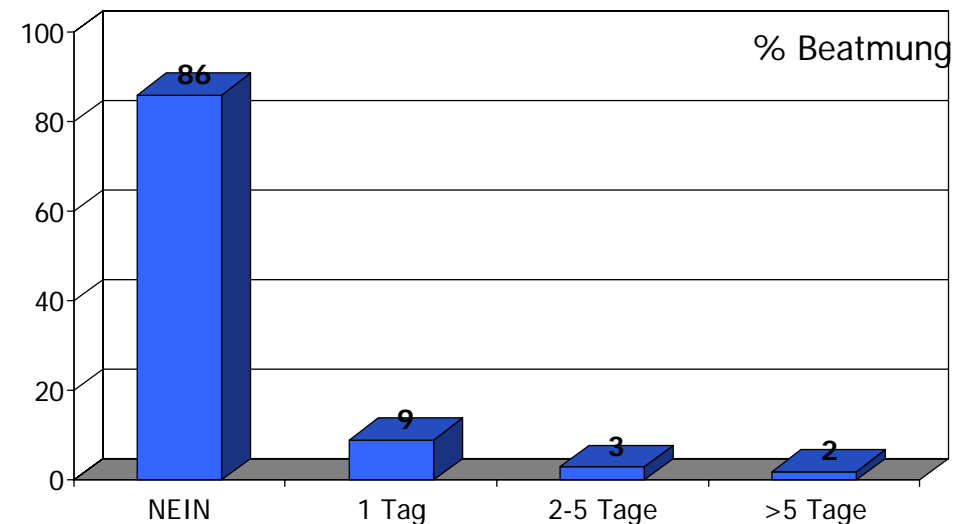
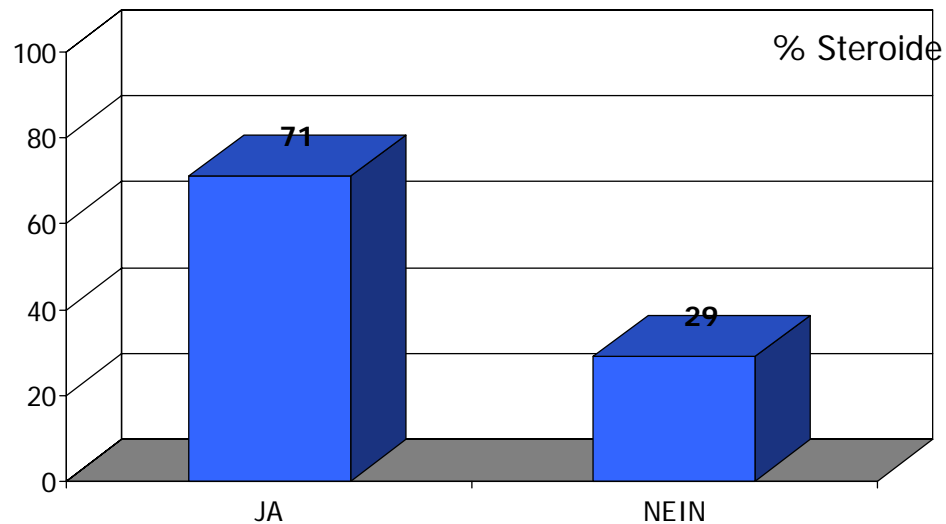
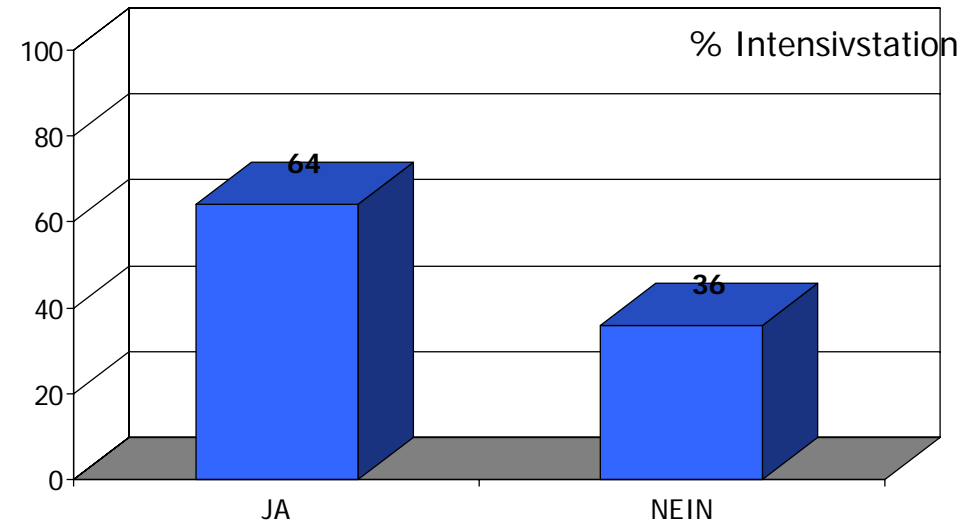
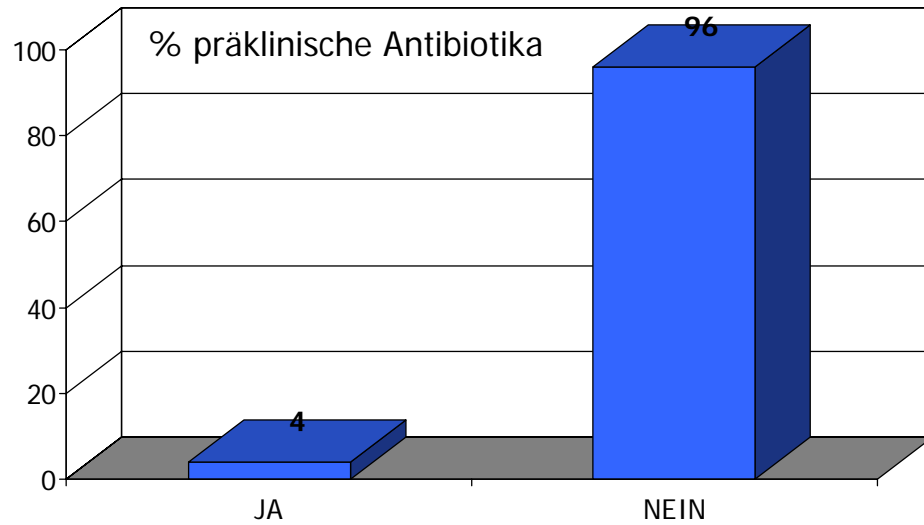
- Häufigkeitsgipfel im ersten Quartal

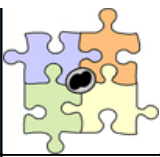






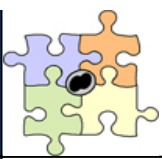
Therapie



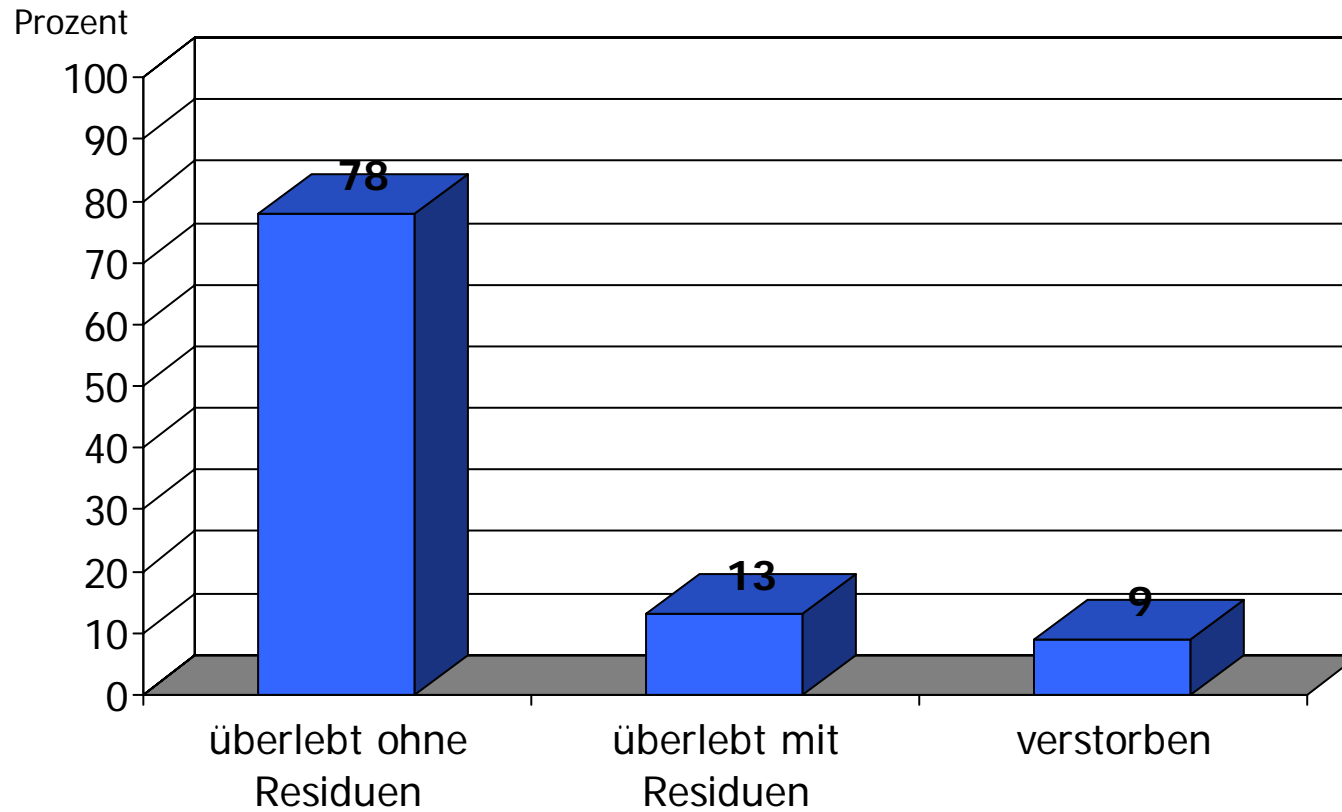


- Katecholamine:
 - bei 16%
 - 4% Noradrenalin
 - 3% Adrenalin
 - 11% Dopamin
 - 9% Dobutamin
 - einmal Vasopressin

- Organersatzverfahren:
 - einmal Plasmapherese
 - einmal CVVH

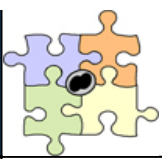


Outcome

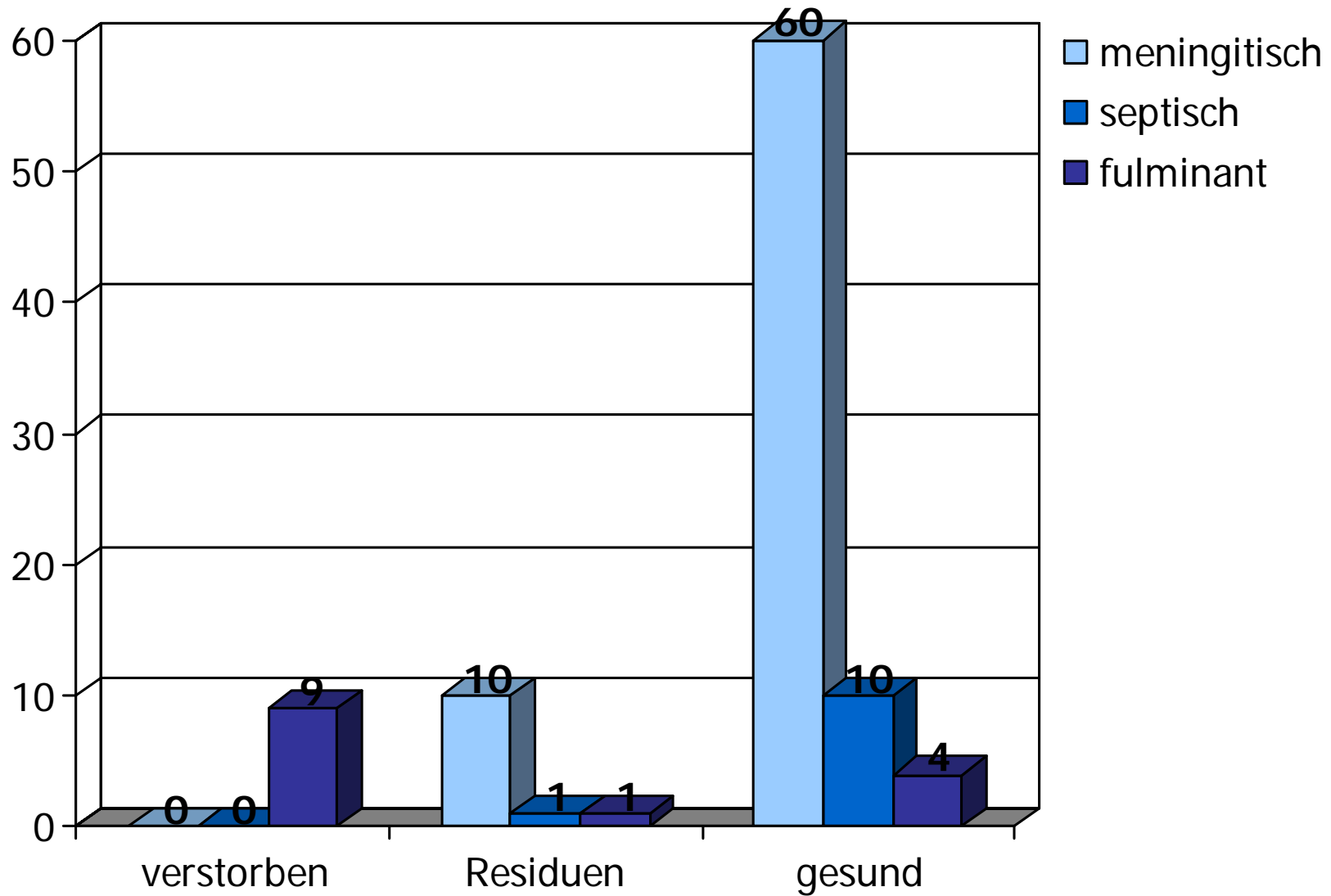


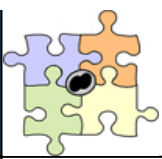
- Residuen:

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



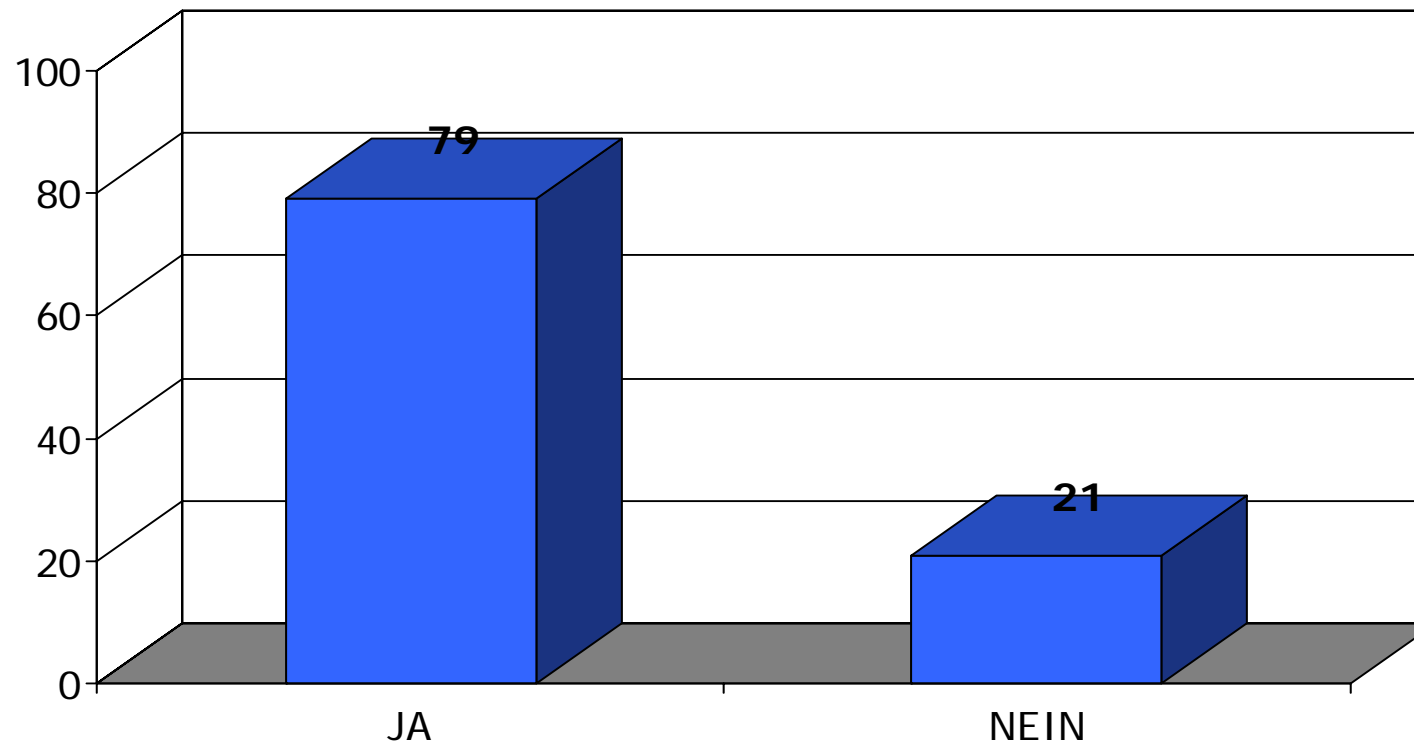
Outcome

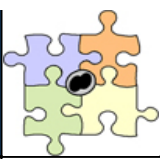




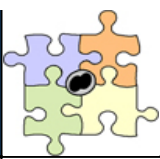
Matching mit den NRZM-Meldungen

- 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

download



Patienten-Fragebogen



Aufklärungsformular



Einverständniserklärung



Bundesministerium
für Bildung
und Forschung



ERA-NET
PathoGenoMics