

Entwicklung der Antibiotikaresistenzen bei Pneumokokken in Europa

Matthias Imöhl

Nationales Referenzzentrum für Streptokokken (NRZS)

www.nrz-streptococcus.de

www.pneumococcus.de



Entwicklung der Antibiotikaresistenzen bei Pneumokokken (in Europa) - Themen des Vortrags -

- Neue Penicillin-Breakpoints für Pneumokokken
 - Seit wann?
 - Warum?
 - Auswirkungen?
- Penicillinresistenz von Pneumokokken
 - in Deutschland
 - in Europa
- Makrolidresistenz von Pneumokokken
 - in Deutschland
 - in Europa



Contents lists available at ScienceDirect

International Journal of Antimicrobial Agents

journal homepage: <http://www.elsevier.com/locate/ijantimicag>



Short communication

New penicillin susceptibility breakpoints for *Streptococcus pneumoniae* and their effects on susceptibility categorisation in Germany (1992–2008)

Matthias Imöhl^{a,*}, Ralf René Reinert^b, Mark van der Linden^a

^a Institute of Medical Microbiology, National Reference Center for Streptococci, University Hospital (RWTH), Pauwelsstr. 30, Aachen, Germany

^b Wyeth Vaccines Research, Paris La Défense, Paris, France

ARTICLE INFO

Article history:

Received 27 January 2009

Accepted 31 March 2009

Keywords:

Streptococcus pneumoniae

Penicillin susceptibility

New breakpoints

Invasive disease

Germany

ABSTRACT

Continuous nationwide surveillance of invasive pneumococcal disease (IPD) has been conducted in Germany. From 1992 to 2008, 12 137 IPD isolates were collected, including 2201 isolates (18.1%) from patients with meningitis and 9936 isolates (81.9%) from non-meningitis cases. Data on penicillin susceptibility were available for 11 814 invasive isolates. Categorisation of penicillin susceptibility according to the former Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) guidelines resulted in 4.3% intermediate and 1.2% resistant isolates. When the new CLSI 2008 guidelines are applied, considerably higher resistance rates are observed in the meningitis group (6.5% resistant) than among the non-meningitis cases (0.0% resistant, 0.3% intermediate).

© 2009 Elsevier B.V. and the International Society of Chemotherapy. All rights reserved.

Neue und alte Penicillin-Breakpoints: Vergleich der CLSI-Guidelines

Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) breakpoints for *Streptococcus pneumoniae*.

	Susceptible (µg/mL)	Intermediate (µg/mL)	Resistant (µg/mL)
Pre-2008 penicillin interpretations for <i>S. pneumoniae</i>	≤0.06	0.12–1 ^a	≥2
2008 and 2009 penicillin interpretations for <i>S. pneumoniae</i>			
Parenteral, non-meningitis	≤2	4	≥8
Parenteral, meningitis	≤0.06	–	≥0.12
Oral	≤0.06	0.12–1	≥2

^a High doses of intravenous penicillin (e.g. ≥2 million units every 4 h in adults with normal renal function) are effective in treating pneumococcal pneumonia due to strains in the intermediate category.

Änderungen durch Anwendung der neuen CLSI-Leitlinien:

- Differenzierung nach Art der Medikamentenapplikation (oral vs. parenteral)
- Differenzierung in Meningitis- und Nicht-Meningitis-Fälle bei parenteraler Antibiotika-Gabe
- Wegfall der Beurteilung als intermediär bei Meningitis
- Deutlich höhere Breakpoints bei Nicht-Meningitis-Fällen

Auswirkungen auf die Interpretation von Resistenzen

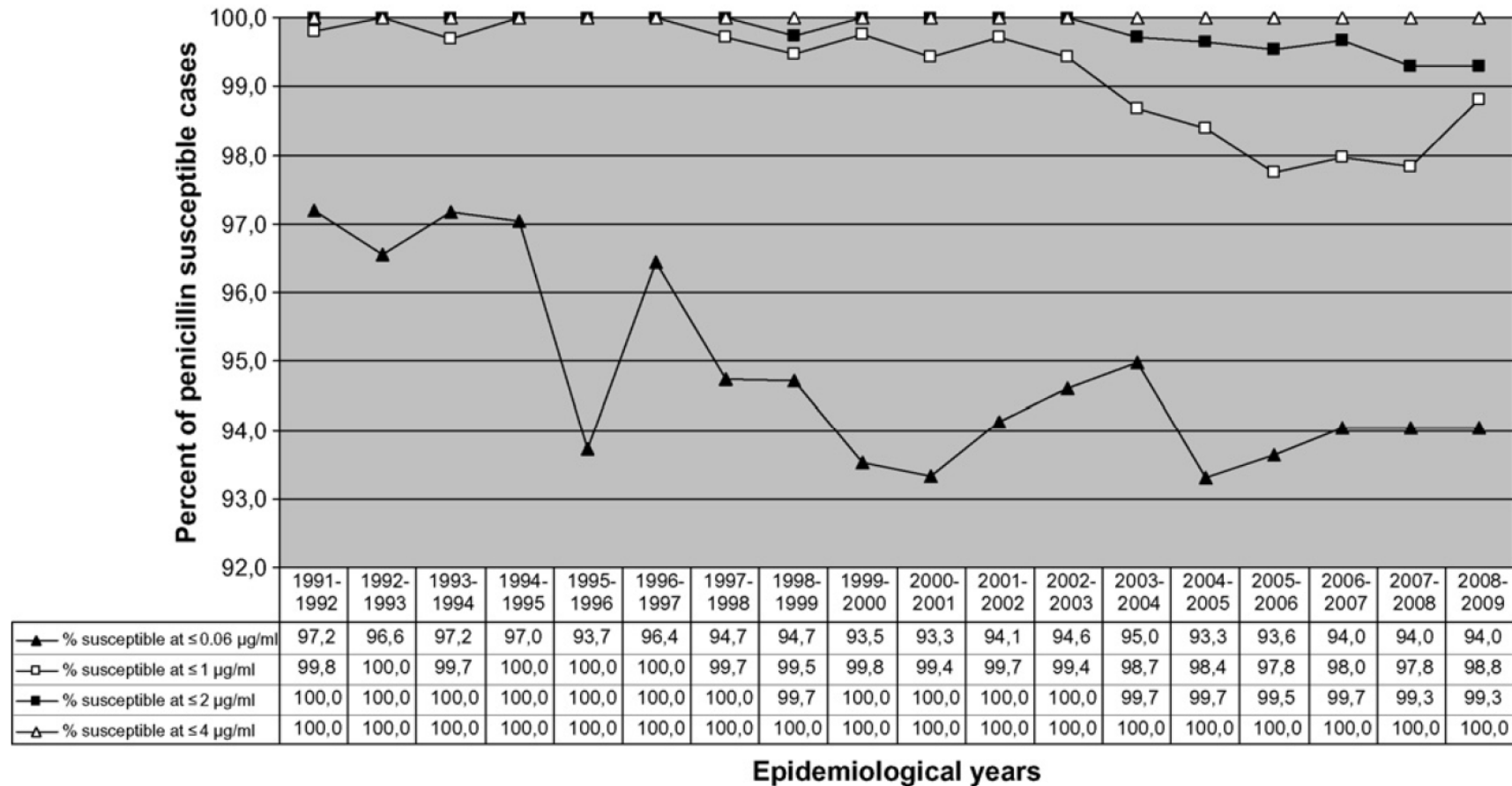
Prä-2008 CLSI		Seit 2008 CLSI		
Intermediär	4.3 %	Intermediär	0.2 %	Resistenzrate gesunken*
Resistent	1.2 %	Resistent	1.2 %	
Meningitis, Intermediär	5.5 %	Meningitis, Intermediär	0.0 %	Resistenzrate gestiegen 15-20% d.F.
Meningitis, Resistent	1.0 %	Meningitis, Resistent	6.5 %	
Nicht-Meningitis, Intermediär	4.1 %	Nicht-Meningitis, Intermediär	0.3 %	Resistenzrate gesunken 80-85% d.F.
Nicht-Meningitis, Resistent	1.2 %	Nicht-Meningitis, Resistent	0.0 %	

*Pneumokokken insgesamt durch CLSI 2008ff deutlich weniger resistent!

*Vorsicht beim Vergleich mit anderen Surveillance-Studien in der Literatur!

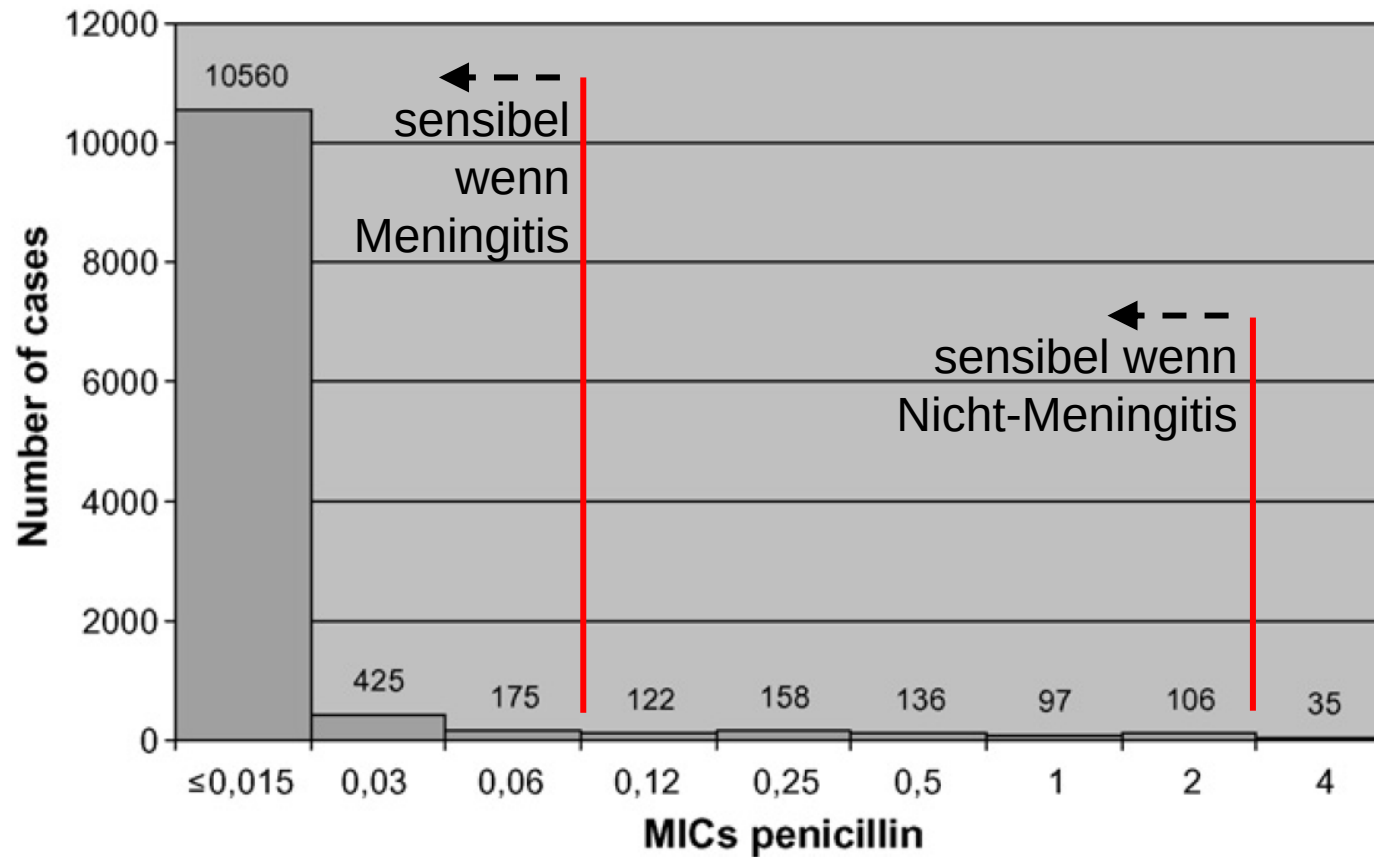
Penicillin-Resistenz

MHK-Entwicklung von 1992-2008



Percentage of isolates susceptible at 0.06, 1, 2 and 4 µg/mL of all invasive isolates, 1992–2008 ($n = 11\,814$).

Penicillin-Resistenz MHK von 1992-2008



Minimum inhibitory concentrations (MICs) of all invasive isolates, 1992-2008 ($n = 11\,814$).



Contents lists available at ScienceDirect

International Journal of Medical Microbiology

journal homepage: www.elsevier.de/ijmm



Serotype-specific penicillin resistance of *Streptococcus pneumoniae* in Germany from 1992 to 2008

Matthias Imöhl ^{a,*}, Ralf René Reinert ^{a,b}, Mark van der Linden ^a

^a Institute of Medical Microbiology, National Reference Center for Streptococci, University Hospital (RWTH), Pauwelsstr. 30, 52074 Aachen, Germany

^b Employee of Wyeth Vaccines Research, Paris La Défense, Paris, France, since 2007

ARTICLE INFO

Article history:

Received 30 September 2009

Received in revised form

25 November 2009

Accepted 28 November 2009

Keywords:

Streptococcus pneumoniae

Invasive disease

Serotype-specific penicillin resistance

Germany

ABSTRACT

A total of 12,137 isolates from invasive pneumococcal disease was collected between January 1, 1992, and December 31, 2008, by the German National Reference Center for Streptococci (NRCS). Data on penicillin susceptibility were available for 11,814 isolates, whereat 8837 isolates (74.8%) were from adults, and 2977 isolates (25.2%) originated from children. Overall, the leading serotypes were serotypes 14 (16.5% of serotyped isolates), 3 (8.1%), 7F (7.7%), 1 (7.4%), and 23F (6.0%). The overall nonsusceptibility rate of all isolates adds up to 5.5% (intermediate, 4.3%; resistant, 1.2%) when the CLSI 2006 guidelines were applied, and to 1.4% (intermediate, 0.2%; resistant, 1.2%) when using the CLSI 2009 guidelines. Generally, slightly higher resistance rates were observed among children than among adults. Serotypes contributing considerably to pneumococcal penicillin nonsusceptibility by a combination of frequency among invasive isolates and relatively high penicillin nonsusceptibility are 19A, 9V, 6B, 19F, 23F, and 14. While the nonsusceptibility among serotype 19A isolates increased considerably over the years, the development of nonsusceptibility rates among the other serotypes is less and more ambiguous.

Serotyp-spezifische Penicillin-Resistenz

Serotype-specific penicillin susceptibilities of IPD isolates in Germany from 1992 to 2008 according to the current CLSI guidelines (Clinical Laboratory Standards Institute, 2009) (altogether n=11,814; 8837 adults and 2977 children).

Serotype	Children				Adults				Overall				
	I%	R%	S%	Total (n)	I%	R%	S%	Total (n)	I%	R%	S%	Total (n)	Total (%)
14	0.0	2.4	97.6	664	1.6	0.7	97.7	885	0.9	1.4	97.7	1549	16.5
3	0.0	0.0	100.0	96	0.0	0.0	100.0	663	0.0	0.0	100.0	759	8.1
7F	0.0	0.0	100.0	203	0.0	0.2	99.8	515	0.0	0.1	99.9	718	7.7
1	0.0	0.0	100.0	233	0.0	0.0	100.0	457	0.0	0.0	100.0	690	7.4
23F	0.0	4.0	96.0	202	0.3	3.4	96.3	356	0.2	3.6	96.2	558	6.0
4	0.0	0.0	100.0	102	0.0	0.0	100.0	409	0.0	0.0	100.0	511	5.5
19F	1.4	5.2	93.4	212	0.4	3.4	96.2	236	0.9	4.2	94.9	448	4.8
6B	0.9	6.0	93.0	215	0.0	1.3	98.7	232	0.4	3.6	96.0	447	4.8
6A	0.0	2.3	97.7	128	0.0	1.8	98.2	277	0.0	2.0	98.0	405	4.3
9V	0.0	0.9	99.1	106	1.7	3.0	95.3	297	1.2	2.5	96.3	403	4.3
18C	0.0	0.6	99.4	181	0.0	0.0	100.0	145	0.0	0.3	99.7	326	3.5
19A	1.1	11.1	87.8	90	0.4	4.3	95.2	230	0.6	6.3	93.1	320	3.4
8	0.0	0.0	100.0	18	0.0	0.0	100.0	190	0.0	0.0	100.0	208	2.2
22F	0.0	0.0	100.0	20	0.0	0.5	99.5	186	0.0	0.5	99.5	206	2.2
10A	0.0	0.0	100.0	50	0.0	0.0	100.0	122	0.0	0.0	100.0	172	1.8
9N	0.0	0.0	100.0	25	0.0	0.0	100.0	145	0.0	0.0	100.0	170	1.8
11A	0.0	0.0	100.0	15	0.0	0.7	99.3	135	0.0	0.7	99.3	150	1.6
12F	0.0	0.0	100.0	16	0.0	0.0	100.0	105	0.0	0.0	100.0	121	1.3
24F	0.0	2.3	97.7	44	0.0	1.4	98.6	72	0.0	1.7	98.3	116	1.2
23A	0.0	0.0	100.0	14	0.0	0.0	100.0	74	0.0	0.0	100.0	88	0.9
15B	0.0	0.0	100.0	26	0.0	0.0	100.0	57	0.0	0.0	100.0	83	0.9
35F	0.0	0.0	100.0	10	0.0	0.0	100.0	64	0.0	0.0	100.0	74	0.8
33F	0.0	0.0	100.0	17	0.0	3.9	96.1	51	0.0	2.9	97.1	68	0.7
38	0.0	0.0	100.0	23	0.0	0.0	100.0	38	0.0	0.0	100.0	61	0.7
5	0.0	0.0	100.0	19	0.0	0.0	100.0	37	0.0	0.0	100.0	56	0.6
15C	0.0	0.0	100.0	26	0.0	3.7	96.3	27	0.0	1.9	98.1	53	0.6
15A	0.0	9.5	90.5	21	0.0	7.4	92.6	27	0.0	8.3	91.7	48	0.5
9A	0.0	4.8	95.2	21	0.0	0.0	100.0	26	0.0	2.1	97.9	47	0.5
20	0.0	0.0	100.0	5	0.0	0.0	100.0	38	0.0	0.0	100.0	43	0.5
17F	0.0	0.0	100.0	8	0.0	3.2	96.8	31	0.0	2.6	97.4	39	0.4
NT	0.0	0.0	100.0	10	0.0	0.0	100.0	29	0.0	0.0	100.0	39	0.4
16F	0.0	0.0	100.0	7	0.0	0.0	100.0	27	0.0	0.0	100.0	34	0.4
33A	0.0	0.0	100.0	9	0.0	0.0	100.0	21	0.0	0.0	100.0	30	0.3
31	0.0	0.0	100.0	1	0.0	0.0	100.0	25	0.0	0.0	100.0	26	0.3
18A	0.0	0.0	100.0	10	0.0	0.0	100.0	12	0.0	0.0	100.0	22	0.2
34	0.0	16.7	83.3	6	0.0	6.7	93.3	15	0.0	9.5	90.5	21	0.2
Rough	0.0	0.0	100.0	8	0.0	0.0	100.0	10	0.0	0.0	100.0	18	0.2
23B	0.0	0.0	100.0	6	0.0	9.1	90.9	11	0.0	5.9	94.1	17	0.2
9L	0.0	0.0	100.0	5	0.0	0.0	100.0	12	0.0	0.0	100.0	17	0.2
13	0.0	0.0	100.0	3	0.0	0.0	100.0	12	0.0	0.0	100.0	15	0.2
18F	0.0	0.0	100.0	5	0.0	0.0	100.0	10	0.0	0.0	100.0	15	0.2
12A	0.0	0.0	100.0	3	0.0	0.0	100.0	9	0.0	0.0	100.0	12	0.1
2	0.0	0.0	100.0	1	0.0	0.0	100.0	11	0.0	0.0	100.0	12	0.1
28A	0.0	0.0	100.0	4	0.0	0.0	100.0	8	0.0	0.0	100.0	12	0.1
35B	0.0	0.0	100.0	3	0.0	0.0	100.0	8	0.0	0.0	100.0	11	0.1
Others ^a	0.0	2.4	97.6	41	0.0	2.1	97.9	96	0.0	2.2	97.8	137	1.5
Not serotyped	0.0	2.2	97.8	45	0.0	0.1	99.8	2394	0.0	0.2	99.8	2439	-
Total (%)	0.2	2.4	97.4	-	0.3	0.8	98.9	-	0.2	1.2	98.6	-	100.0
Total (n)	6	70	2901	2977	23	70	8744	8837	29	140	11645	11814	9375

I%, percentage of intermediate isolates; R%, percentage of resistant isolates; S%, percentage of susceptible isolates; n, number of isolates tested. Total (%) represents the serotype distribution in percent in relation to the number of 9375 IPD isolates serotyped.

^a includes the serotypes (number of isolates, overall): 10B (10), 15F (9), 18B (9), 12B (8), 7C (8), 33B (7), 10F (6), 11B (6), 11F (6), 35A (6), 19C (5), 29 (5), 21 (4), 24A (4), 28F (4), 35C (4), 37 (4), 19B (3), 22A (3), 36 (3), 45 (3), 7A (3), 24B (2), 25F (2), 39 (2), 48 (2), 6 (2), 7B (2), 17A (1), 18 (1), 19 (1), 35 (1), 9 (1).

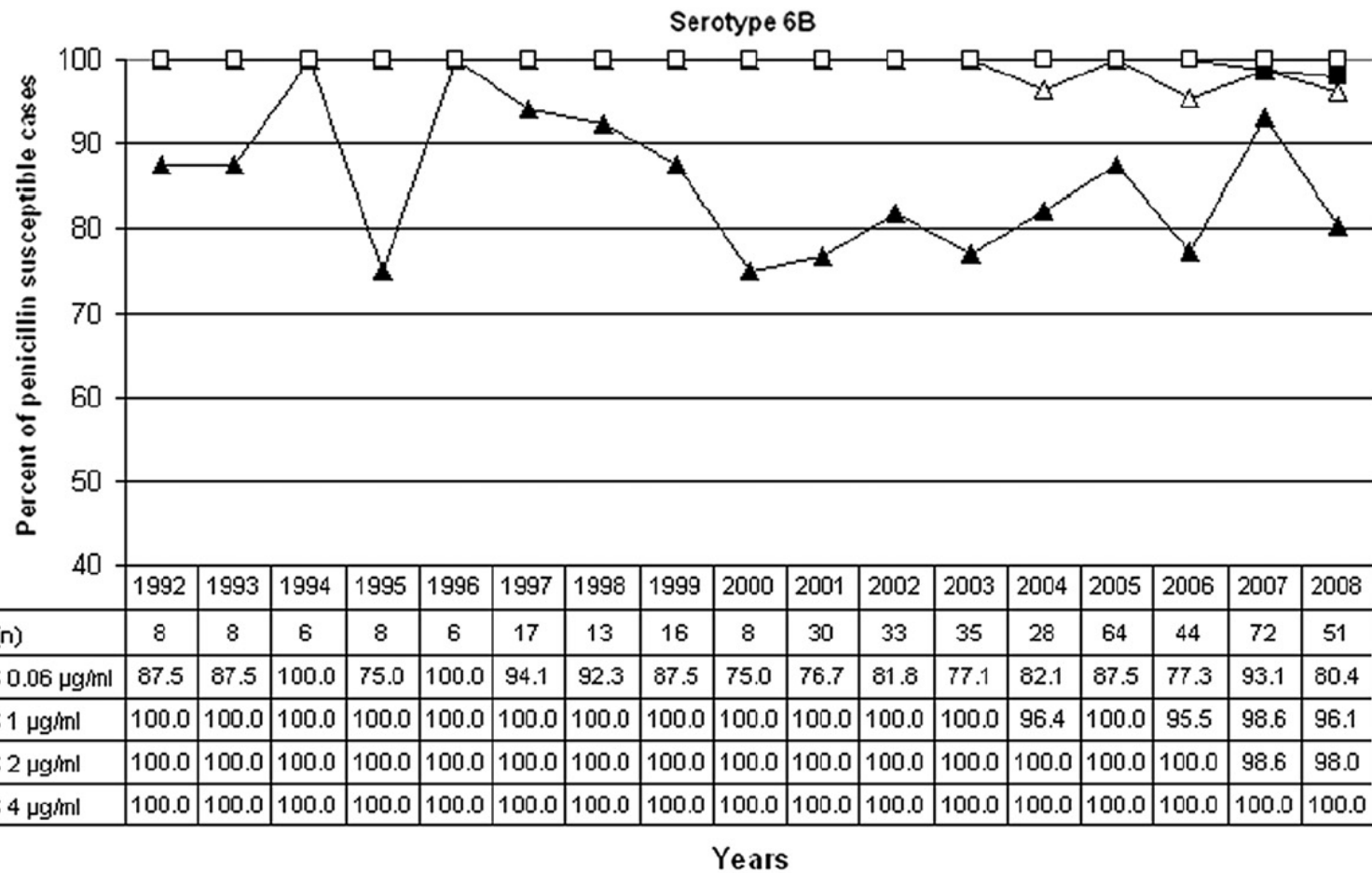
Hitliste der resistantesten Serotypen

Ranking of serotype-specific penicillin nonsusceptibility among IPD isolates in Germany from 1992 to 2008 according to the current CLSI guidelines (Clinical Laboratory Standards Institute, 2009) (n=11,814)

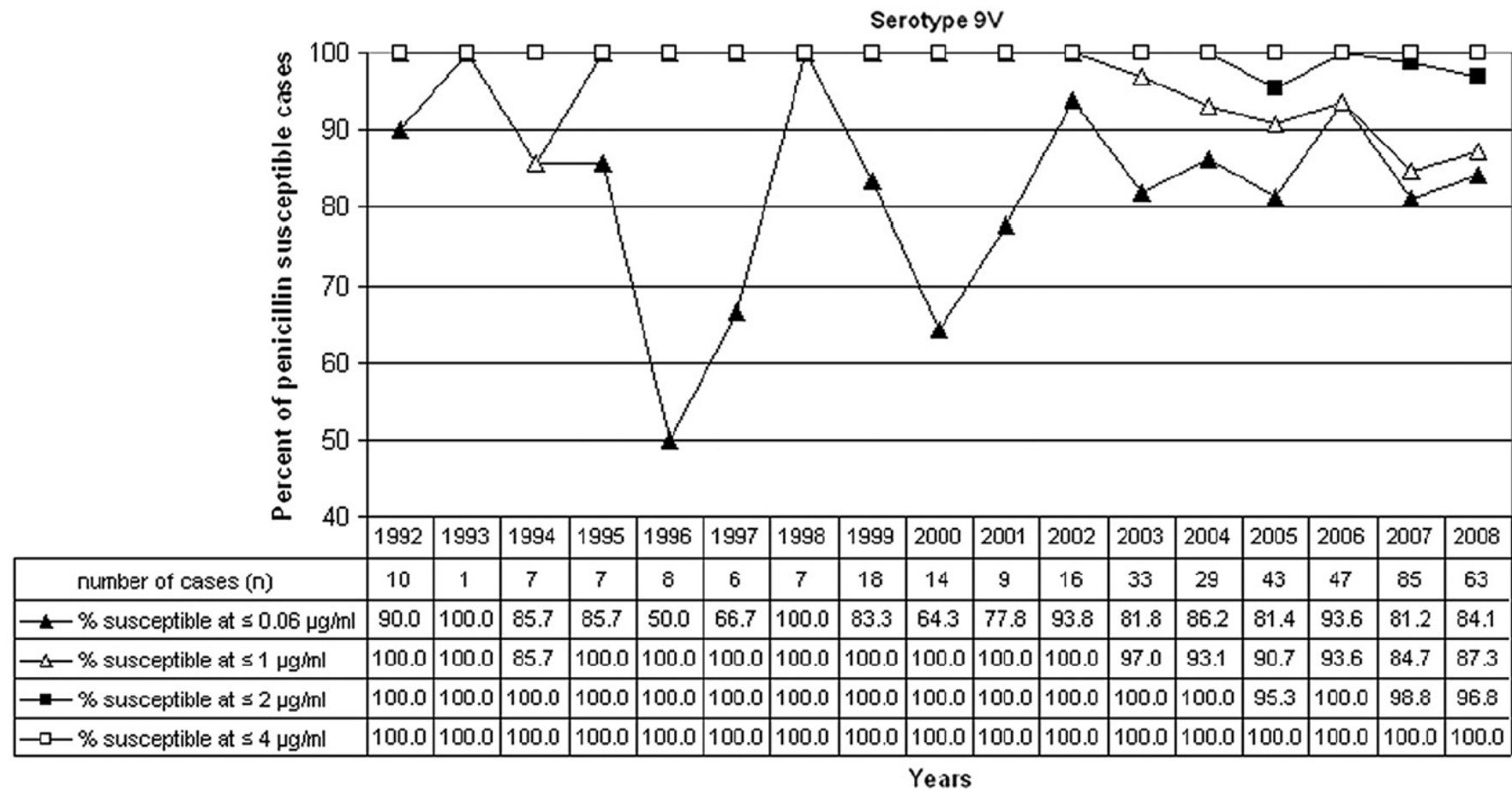
Serotype	I%	R%	I+R%	Total (n)
15F	0.0	22.2	22.2	9
29	0.0	20.0	20.0	5
34	0.0	9.5	9.5	21
15A	0.0	8.3	8.3	48
19A	0.6	6.3	6.9	320
23B	0.0	5.9	5.9	17
19F	0.9	4.2	5.1	448
6B	0.4	3.6	4.0	447
23F	0.2	3.6	3.8	558
9V	1.2	2.5	3.7	403
33F	0.0	2.9	2.9	68
17F	0.0	2.6	2.6	39
14	0.9	1.4	2.3	1549
9A	0.0	2.1	2.1	47
6A	0.0	2.0	2.0	405
15C	0.0	1.9	1.9	53
24F	0.0	1.7	1.7	116
11A	0.0	0.7	0.7	150
22F	0.0	0.5	0.5	206
18C	0.0	0.3	0.3	326
Not serotyped	0.0	0.2	0.2	2439
7F	0.0	0.1	0.1	718

I%, percentage of intermediate isolates; R%, percentage of resistant isolates; I+R%, percentage of intermediate and resistant isolates; n, number of isolates tested.

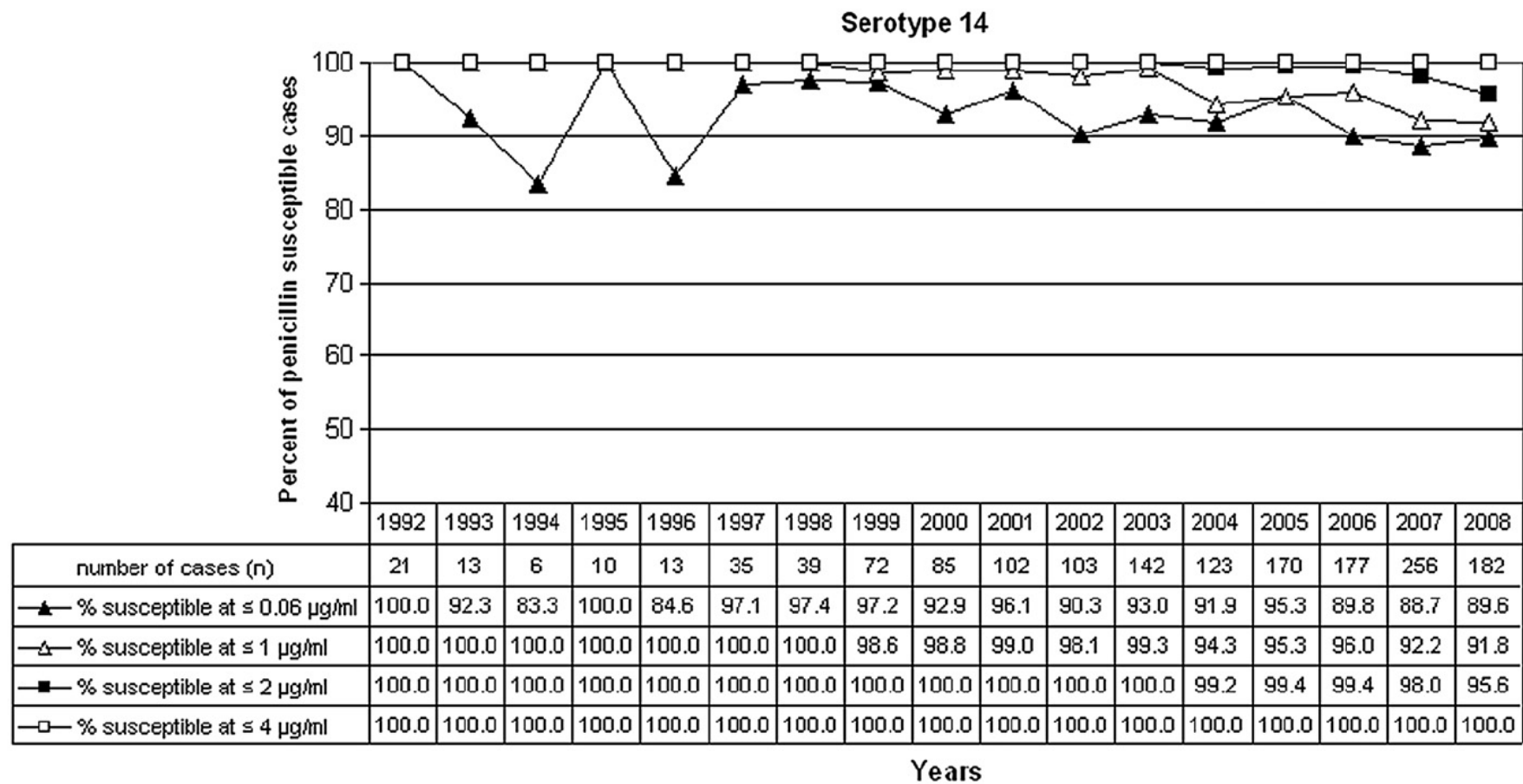
Penicillin-Resistenz Serotyp 6B



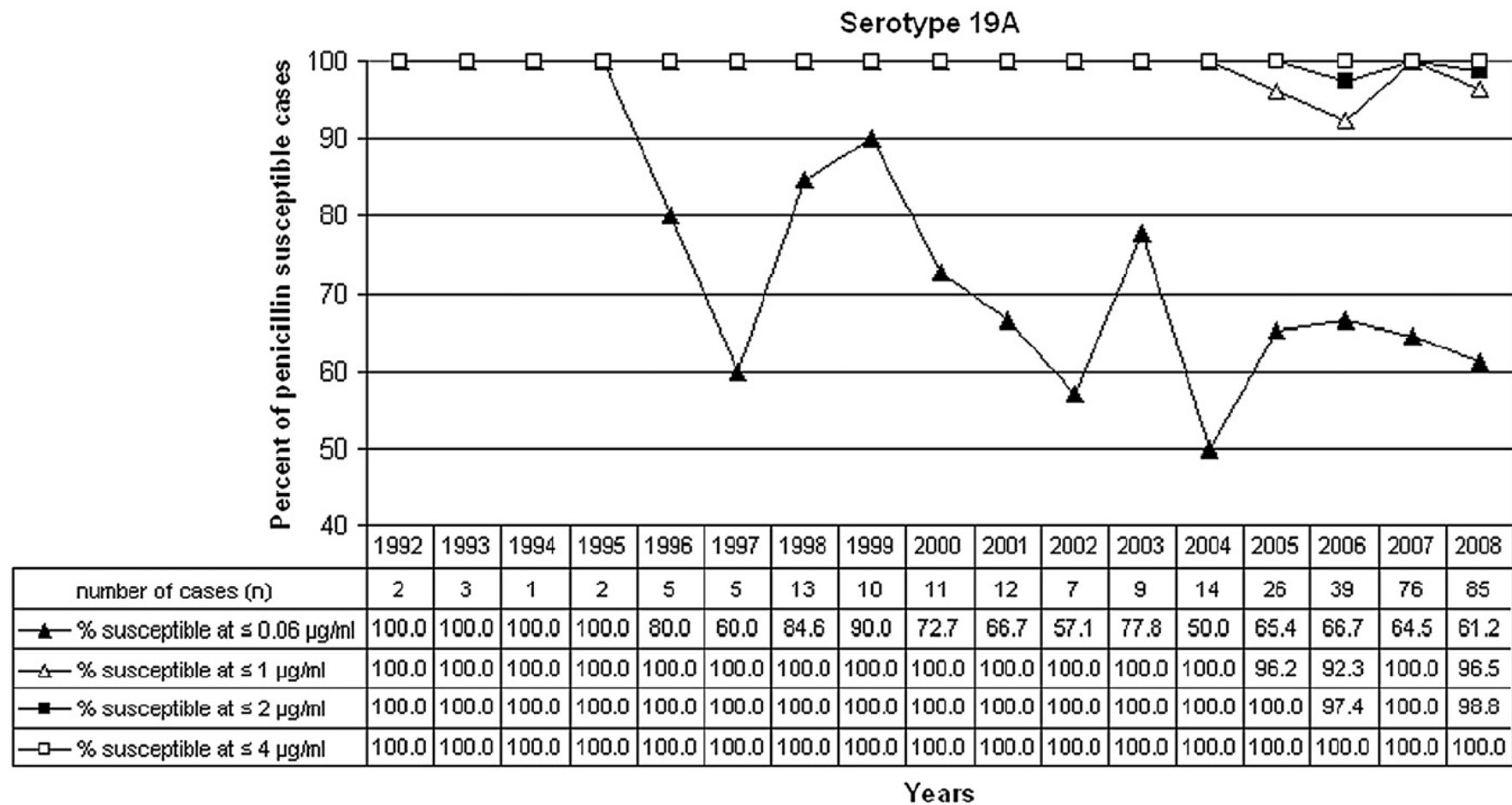
Penicillin-Resistenz Serotyp 9V



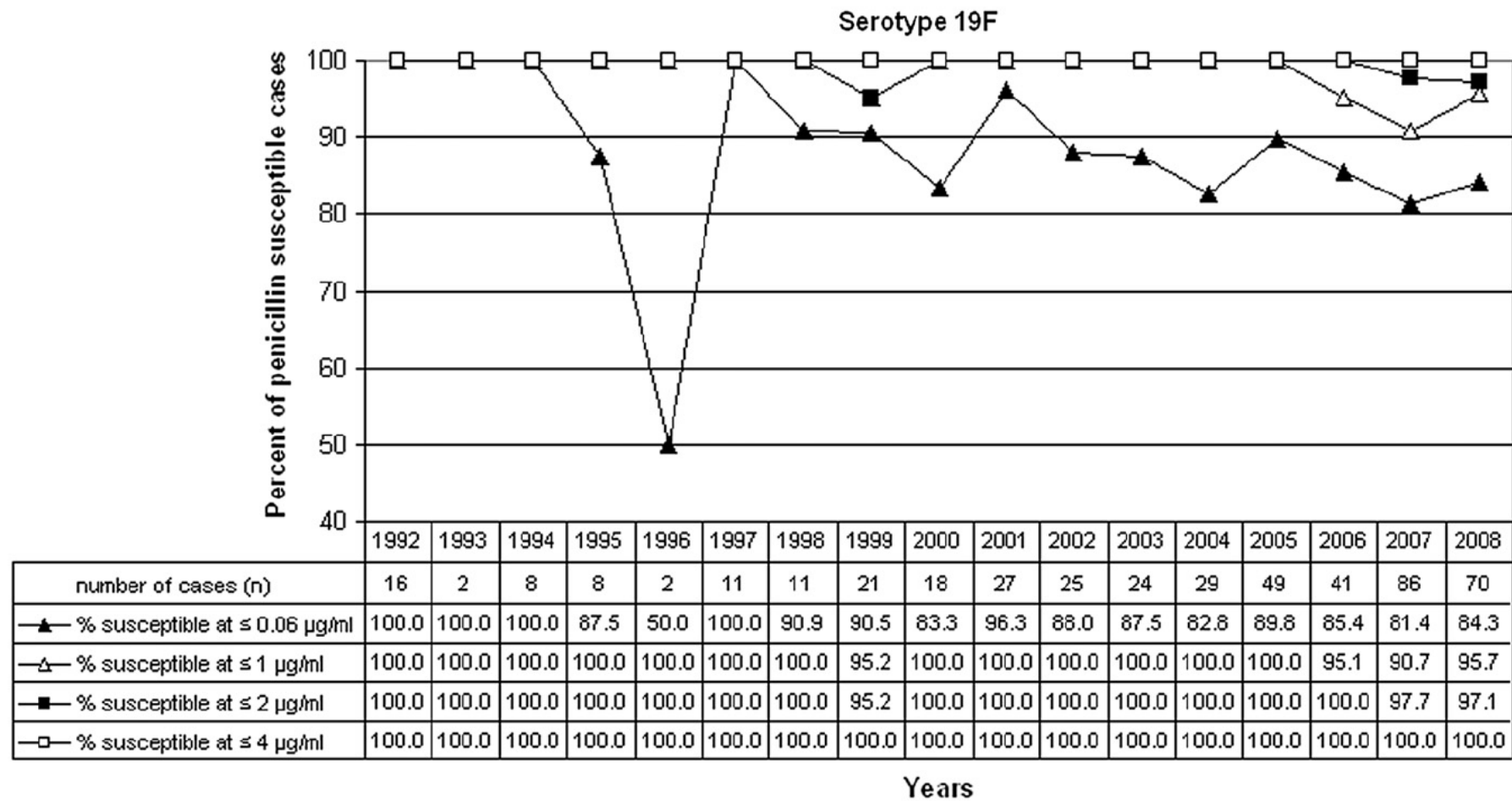
Penicillin-Resistenz Serotyp 14



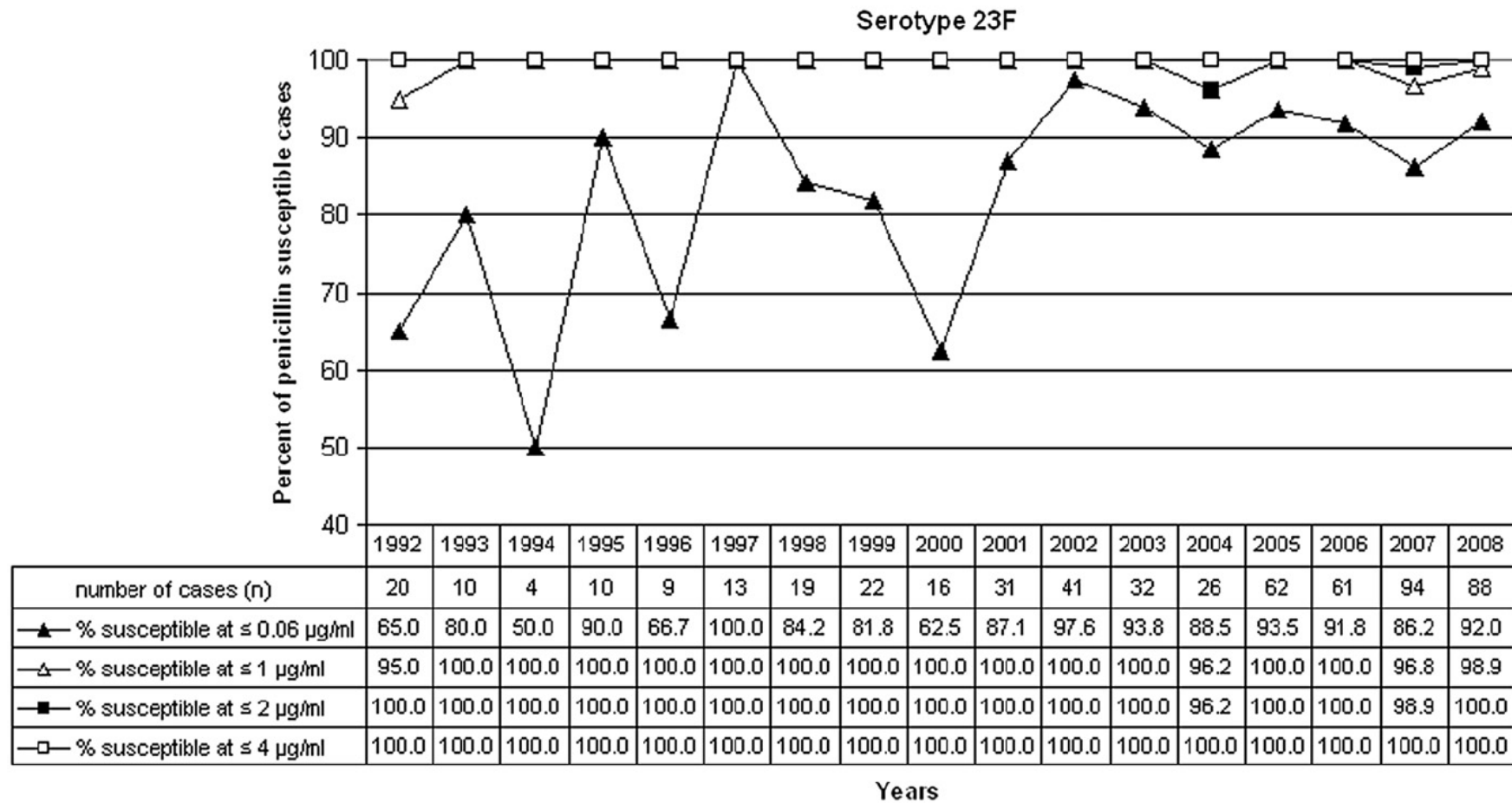
Penicillin-Resistenz Serotyp 19A



Penicillin-Resistenz Serotyp 19F



Penicillin-Resistenz Serotyp 23F



Veränderung der Serotypverteilung durch die Impfung mit PCV 7

Distribution of IPD serotypes included in the 7-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV7) in Germany (1992–2008, n=12,137)

Serotype	1992 (%)	1993 (%)	1994 (%)	1995 (%)	1996 (%)	1997 (%)	1998 (%)	1999 (%)	2000 (%)	2001 (%)	2002 (%)	2003 (%)	2004 (%)	2005 (%)	2006 (%)	2007 (%)	2008 (%)	Total (%)	Total (n)
14	8.8	12.6	7.4	8.5	13.5	16.5	17.5	26.2	33.5	25.2	21.3	22.8	23.0	18.8	19.3	13.3	8.9	16.4	1551
23F	8.3	9.7	6.2	8.5	9.4	6.1	8.5	8.0	6.3	7.7	8.5	5.1	4.9	6.9	6.8	4.9	4.3	5.9	560
4	7.5	11.7	4.9	5.1	2.1	5.2	7.2	4.4	3.9	3.5	4.3	7.5	4.9	6.0	6.2	5.6	4.6	5.4	511
19F	6.7	1.9	9.9	6.8	3.1	5.2	4.9	7.6	7.1	6.9	5.2	3.8	5.4	5.4	4.5	4.5	3.4	4.8	450
6B	3.3	7.8	7.4	6.8	6.3	8.0	5.8	5.8	3.1	7.7	6.8	5.7	5.2	7.1	4.8	3.7	2.5	4.8	449
9V	4.2	1.0	8.6	6.0	8.3	2.8	3.1	6.5	5.5	2.2	3.3	5.3	5.6	4.8	5.1	5.1	3.6	4.5	428
18C	4.6	4.9	6.2	1.7	1.0	6.6	6.7	3.6	7.5	4.5	4.3	2.9	3.6	3.4	3.6	2.3	3.0	3.5	327
Total PCV7 serotypes (%)	43.3	49.5	50.6	43.6	43.8	50.5	53.8	62.2	66.9	57.7	53.8	53.0	52.5	52.3	50.4	39.3	30.4	45.3	4276
Total IPD cases serotyped (n)	240	103	81	117	96	212	223	275	254	404	483	628	535	904	915	1927	2037	–	9434
Not serotyped (%)	52.5	77.8	76.0	67.0	67.7	40.8	40.5	34.4	38.2	39.4	29.9	21.5	19.1	1.5	0.0	0.1	0.0	22.3	2703

Änderungen nach PCV7:

- Deutlicher Rückgang der PCV7-Serotypen nach Einführung der Impfung
- Folge: Deutliche Abnahme der Penicillin-Resistenz

Penicillin-Resistenz

 Bundesamt für
Verbraucherschutz und
Lebensmittelsicherheit

Ihr Suchbegriff

Veranstaltungen Seitenübersicht English Glossar Kontakt Hinweise und Beschwerden Suchmaschine Clewva Allergieportal

Lebensmittel Futtermittel Bedarfs-
gegenstände Pflanzen-
schutzmittel Tierarznei-
mittel Gentechnik Laboratorien Verbraucher-
schutz Das
Bundesamt Presse/
Infothek

► Startseite ► Presse/Infothek

Presse- und
Hintergrundinformationen
Presseinformationen des BVL
abonnieren
Ansprechpartner für
Journalisten
Pressebilder
Journal für Verbraucherschutz
und Lebensmittelsicherheit
Informationsmaterial
Glossar
Links



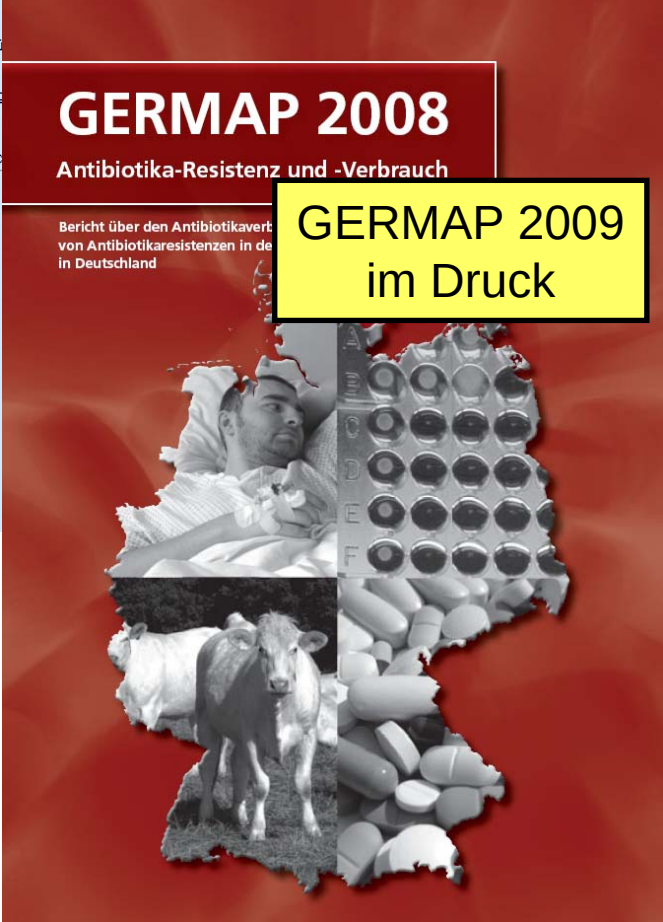
Antibiotika-Resistenzatlas "GERMAP 2008"

Bericht über den Antibiotikaverbrauch
in Human- und Veterinärmedizin
in Deutschland

GERMAP 2008
Antibiotika-Resistenz und -Verbrauch

Bericht über den Antibiotikaverbrauch
von Antibiotikaresistenzen in der
Human- und Veterinärmedizin
in Deutschland

**GERMAP 2009
im Druck**

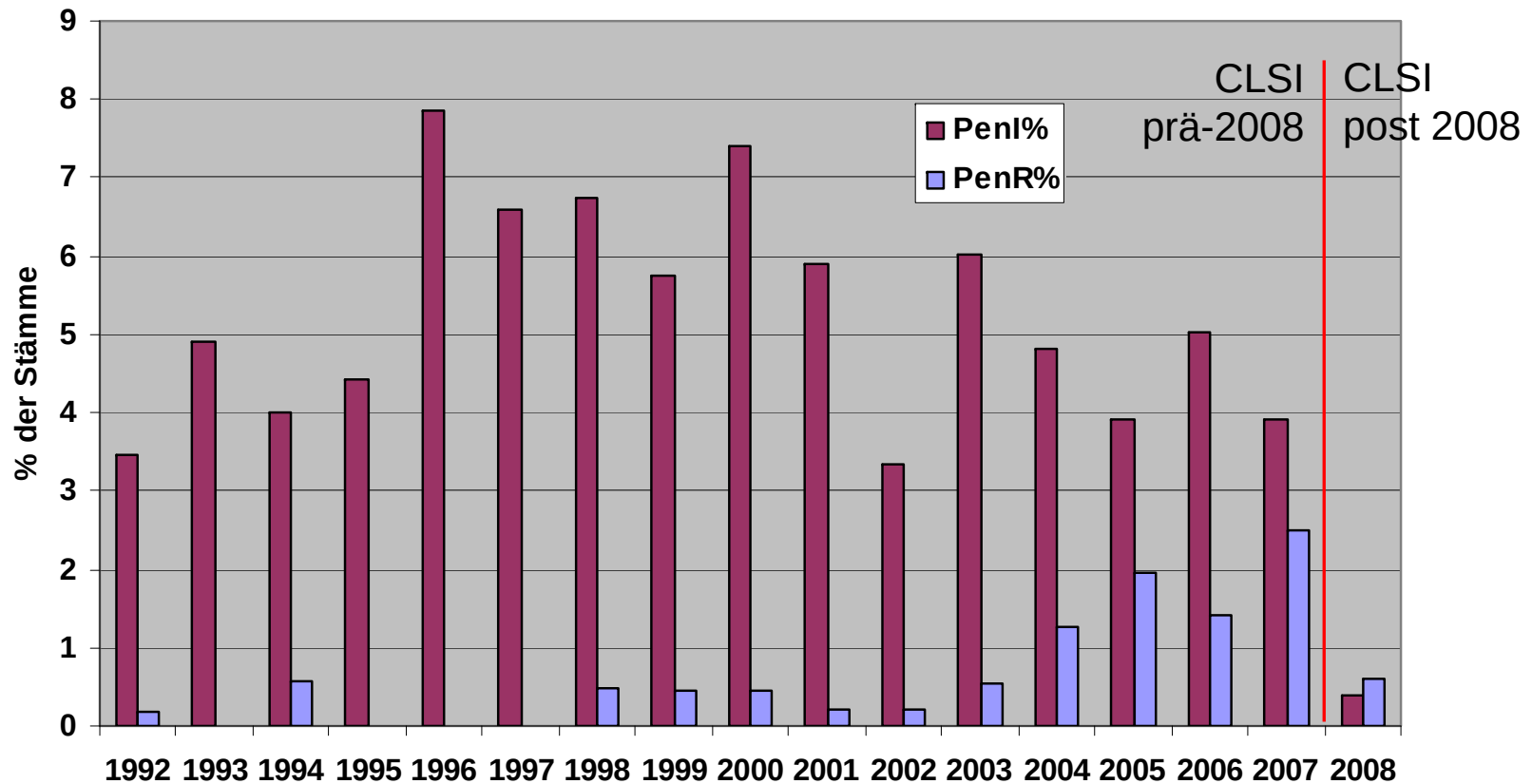


RSS-Newsfeed
→ [Presseinformationen des BVL
als RSS-Feed](#)

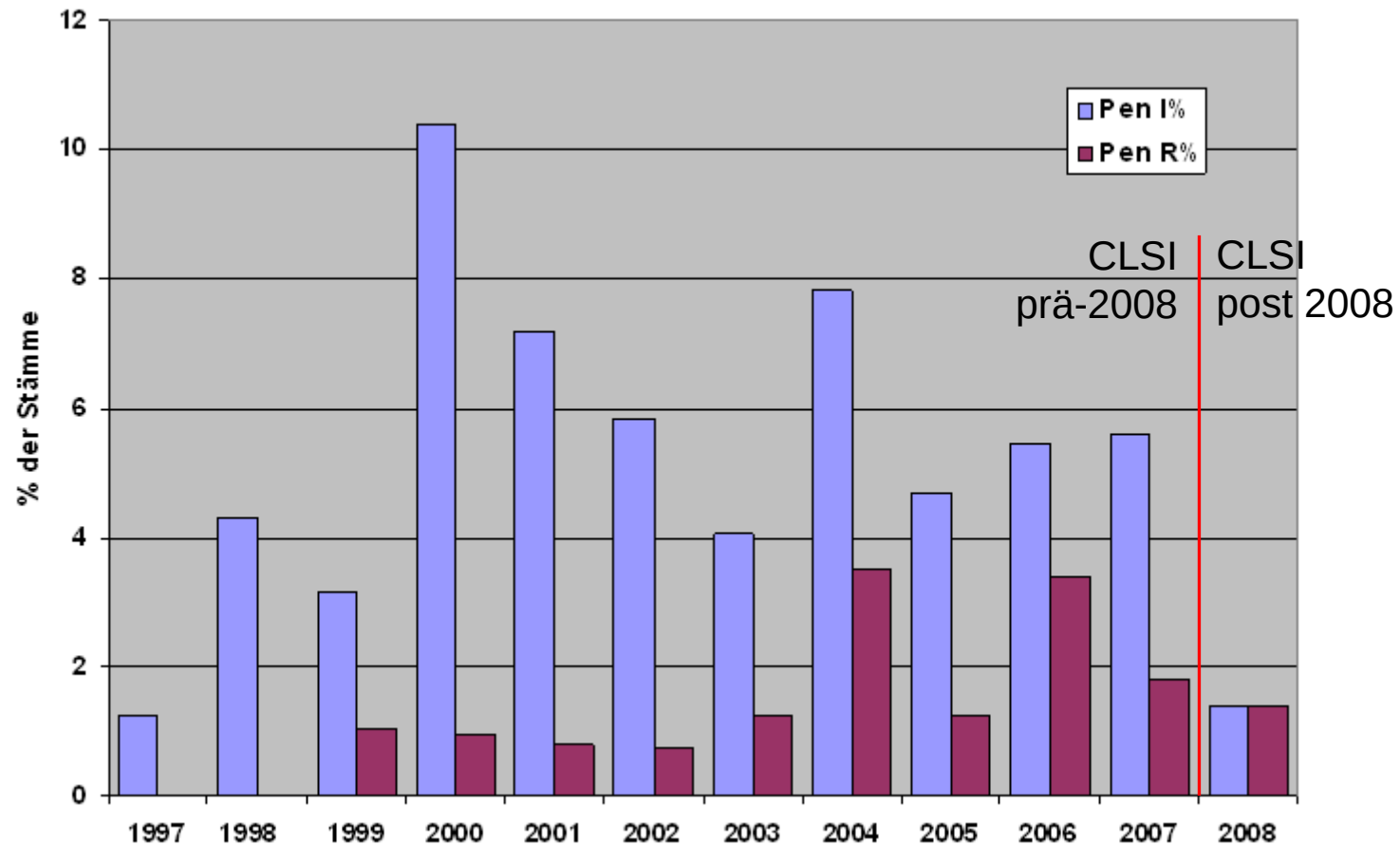
**Presseinformationen
weiterer Behörden**
→ [Bundesministerium für
Ernährung, Landwirtschaft
und Verbraucherschutz
\(BMELV\)](#)
→ [Bundesinstitut für
Risikobewertung \(BfR\)](#)
→ [Europäische Behörde für
Lebensmittelsicherheit
\(EFSA\)](#)
→ [Generaldirektion Gesundheit
und Verbraucherschutz der
Europäischen Kommission
\(DG SANCO\)](#)

Bibliothek des BVL
→ [Online-Bibliothekskatalog
\(OPAC\)](#)

Penicillinresistenz von Pneumokokken in Deutschland (1992-2008), Erwachsene



Penicillinresistenz von Pneumokokken in Deutschland (1998-2008), Kinder



Penicillinresistenz von Pneumokokken global

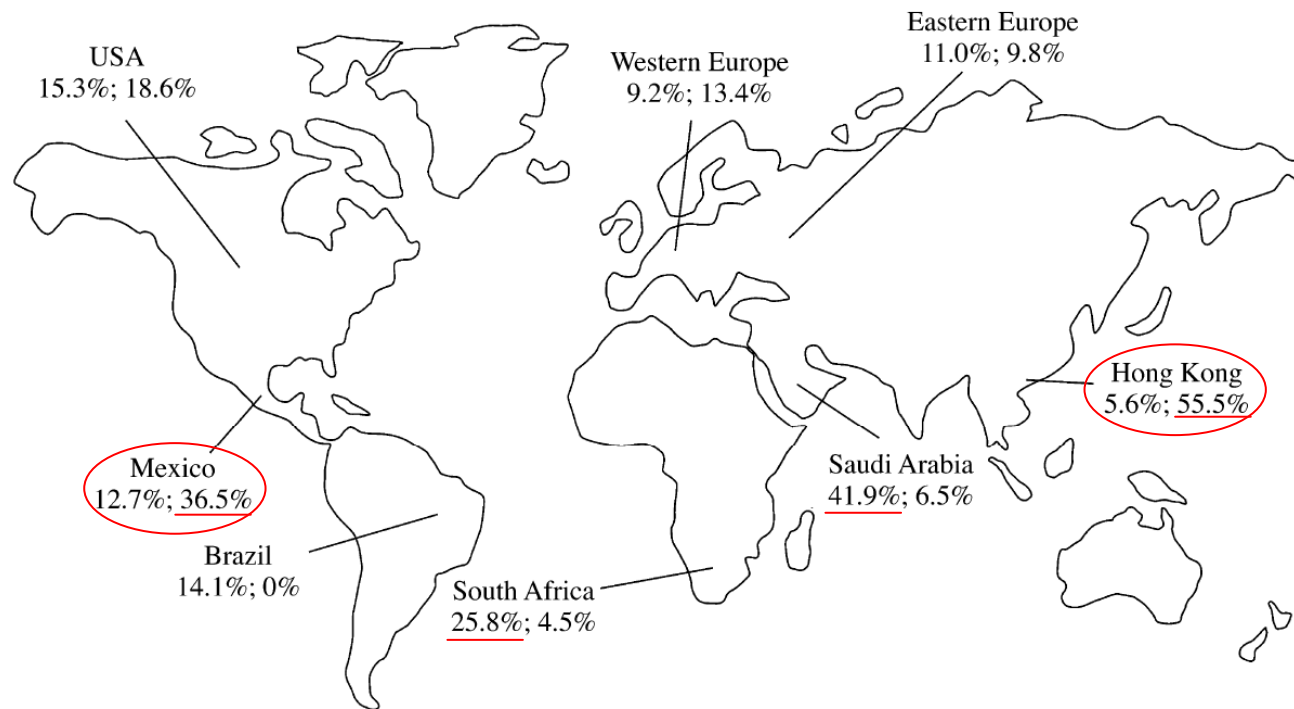


Figure 1. Global data from the Alexander Project (1997) for resistance to penicillin in *S. pneumoniae*. First values, intermediate isolates (MIC 0.12–1 mg/L); second values, resistant isolates (MIC ≥ 2 mg/L). Data for Eastern Europe were collected from the Czech Republic, Slovakia, Hungary (only 1996 data available) and Poland. No Scandinavian countries were included in Western Europe.

Penicillinresistenz von Pneumokokken in Europa

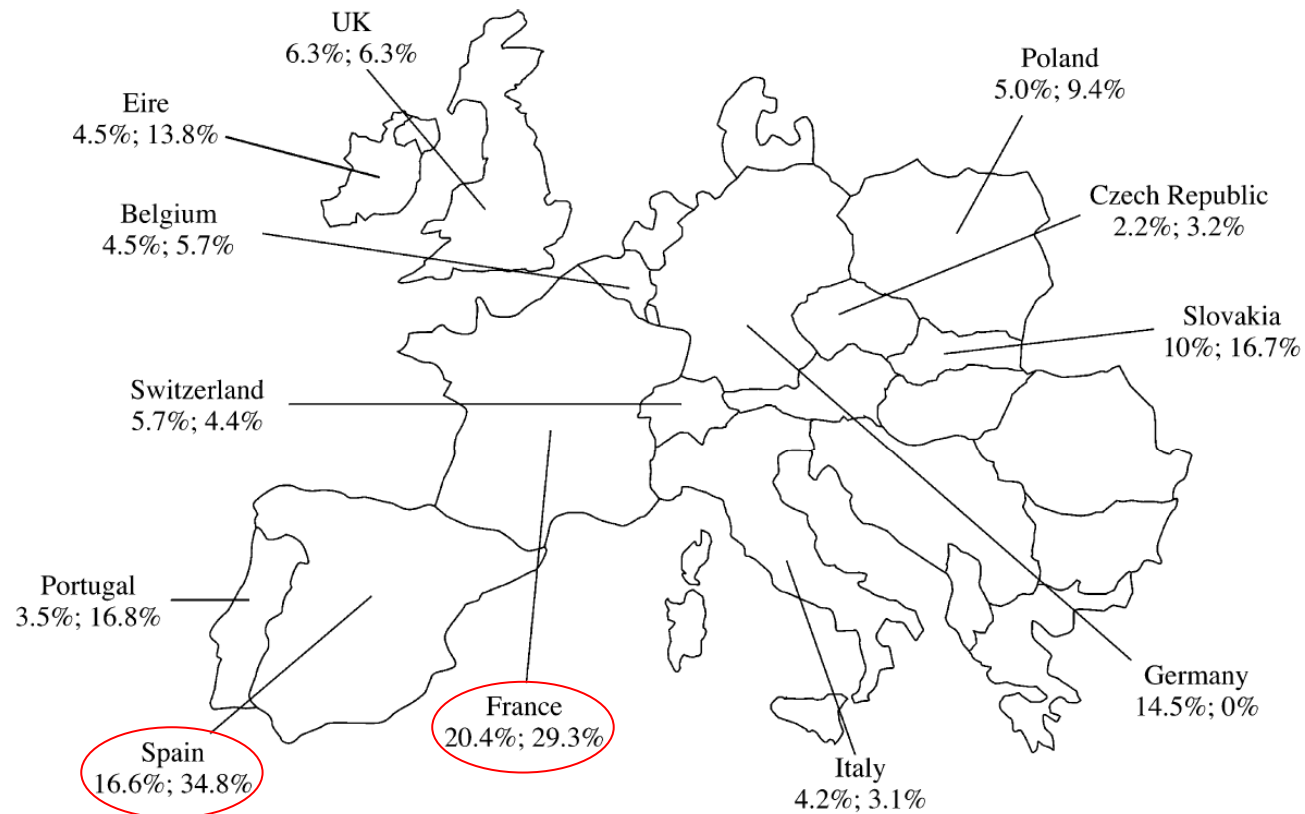


Figure 2. European data from the Alexander Project (1997) for resistance to penicillin in *S. pneumoniae*. First values, intermediate isolates (MIC 0.12–1 mg/L); second values, resistant isolates (MIC ≥ 2 mg/L).

Penicillinresistenz von Pneumokokken in Europa

- Spanien
 - Frankreich
 - Griechenland
 - Israel
- } **25-50%**
- Italien
- 5-10%**
-
- Portugal
 - Irland
 - Finnland
 - Türkei
- } **10-25%**
- UK
 - Österreich
 - Norwegen
 - Schweden
- } **1-5%**
-
- Deutschland CLSI prä-2008: **5.5 %** (I 4.3%, R 1.2%)
 - Deutschland CLSI seit 2008: **1.4 %** (I 0.2%, R 1.2%)

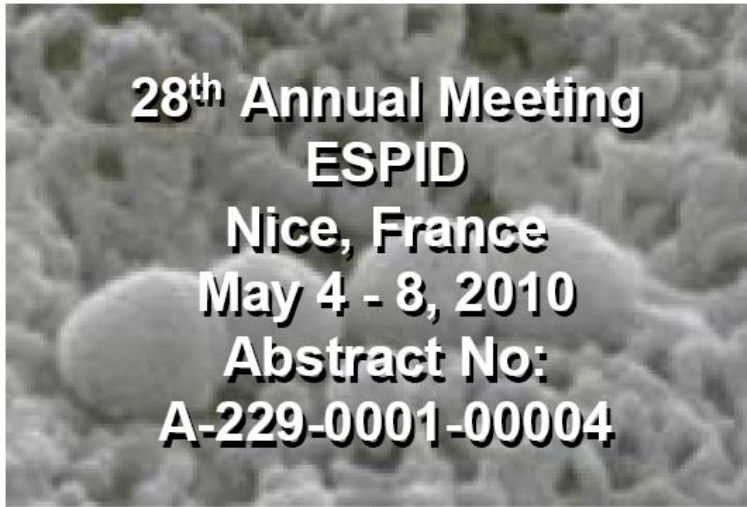
Makrolid-Resistenz

Macrolide susceptibility of *Streptococcus pneumoniae* in Germany (1992-2008)

M. Imöhl¹, R.R. Reinert², and M. van der Linden¹

¹*National Reference Center for Streptococci and Institute of Medical Microbiology, RWTH Aachen, Germany*

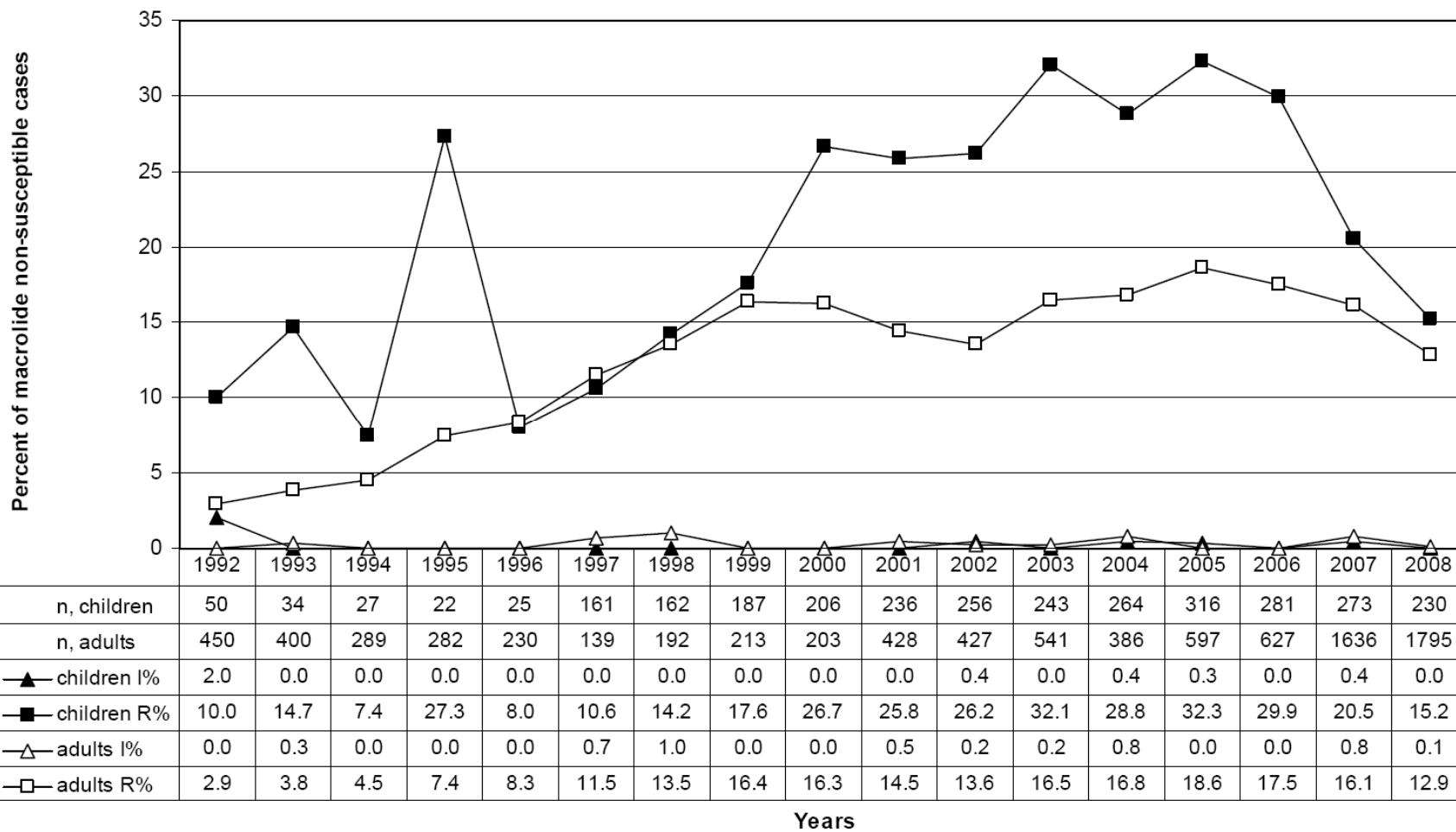
²*Wyeth Vaccines Research, Paris la Défense, France*

A scanning electron micrograph (SEM) showing a cluster of spherical bacteria, likely Streptococcus pneumoniae, with a rough, textured surface. The bacteria are arranged in a chain-like structure.

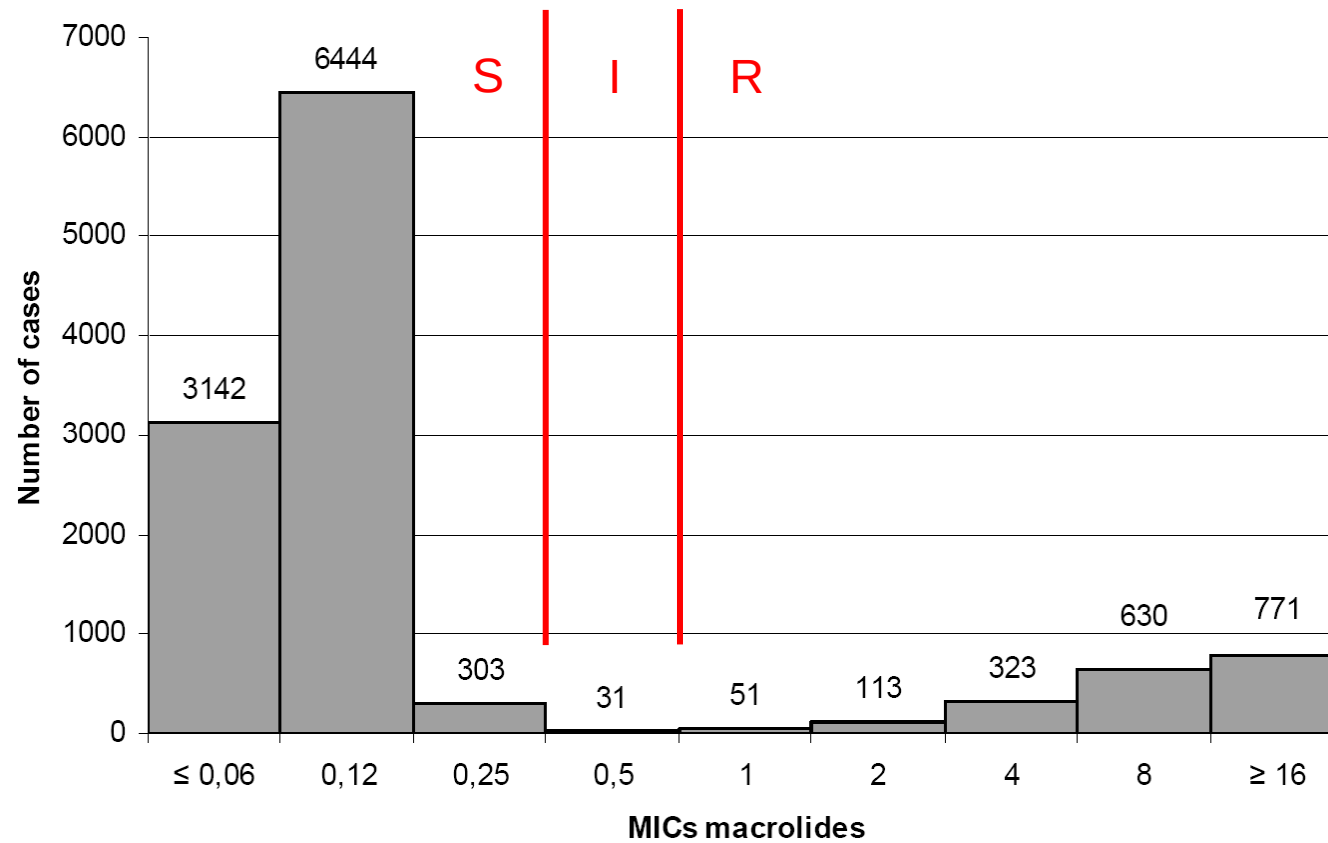
**28th Annual Meeting
ESPID
Nice, France
May 4 - 8, 2010
Abstract No:
A-229-0001-00004**

Serotyp-spezifische Makrolid-Resistenz

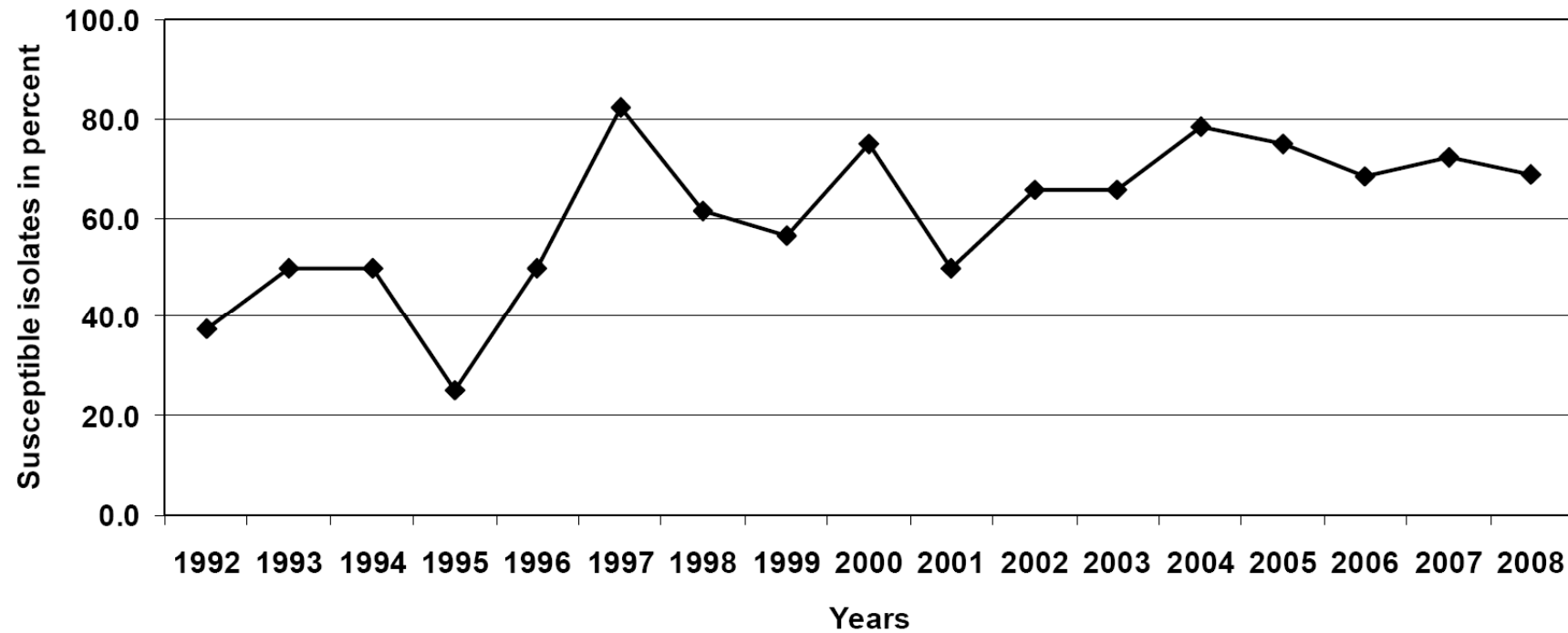
Sero type	children				adults				overall				
	I%	R%	S%	total (n)	I%	R%	S%	total (n)	I%	R%	S%	total [†] (n)	total [‡] (%)
14	0,0	67,4	32,6	663	0,2	71,2	28,6	881	0,1	69,6	30,3	1544	16,6
15A	4,8	28,6	66,7	21	0,0	33,3	66,7	27	2,1	31,3	66,7	48	0,5
rough	0,0	25,0	75,0	8	0,0	40,0	60,0	10	0,0	33,3	66,7	18	0,2
19B	0,0	0,0	100,0	1	0,0	50,0	50,0	2	0,0	33,3	66,7	3	0,0
45	-	-	-	-	0,0	33,3	66,7	3	0,0	33,3	66,7	3	0,0
6B	0,0	29,4	70,6	214	0,4	36,2	63,4	232	0,2	33,0	66,8	446	4,8
19F	0,0	24,5	75,5	212	0,4	27,9	71,7	233	0,2	26,3	73,5	445	4,8
19A	0,0	24,4	75,6	90	1,3	25,4	73,2	228	0,9	25,2	73,9	318	3,4
10B	-	-	-	-	0,0	20,0	80,0	10	0,0	20,0	80,0	10	0,1
19C	0,0	0,0	100,0	2	0,0	33,3	66,7	3	0,0	20,0	80,0	5	0,1
9V	0,9	13,2	85,8	106	1,4	20,4	78,2	294	1,3	18,5	80,3	400	4,3
23F	0,5	20,4	79,1	201	0,6	18,3	81,1	355	0,5	19,1	80,4	556	6,0
15B	0,0	23,1	76,9	26	0,0	17,5	82,5	57	0,0	19,3	80,7	83	0,9
NT	0,0	10,0	90,0	10	0,0	20,7	79,3	29	0,0	17,9	82,1	39	0,4
11F	-	-	-	-	0,0	16,7	83,3	6	0,0	16,7	83,3	6	0,1
15C	0,0	15,4	84,6	26	0,0	14,8	85,2	27	0,0	15,1	84,9	53	0,6
9A	0,0	9,5	90,5	21	0,0	19,2	80,8	26	0,0	14,9	85,1	47	0,5
33B	0,0	0,0	100,0	3	0,0	25,0	75,0	4	0,0	14,3	85,7	7	0,1
33A	0,0	11,1	88,9	9	0,0	14,3	85,7	21	0,0	13,3	86,7	30	0,3
33F	0,0	0,0	100,0	17	0,0	17,6	82,4	51	0,0	13,2	86,8	68	0,7
12B	0,0	0,0	100,0	3	0,0	20,0	80,0	5	0,0	12,5	87,5	8	0,1
16F	0,0	0,0	100,0	7	3,7	7,4	88,9	27	2,9	5,9	91,2	34	0,4
6A	0,0	5,5	94,5	128	0,4	10,0	89,7	271	0,3	8,5	91,2	399	4,3
28A	0,0	0,0	100,0	4	0,0	12,5	87,5	8	0,0	8,3	91,7	12	0,1
35F	0,0	10,0	90,0	10	0,0	7,8	92,2	64	0,0	8,1	91,9	74	0,8
Others*	0,0	0,0	100,0	32	0,0	0,0	100,0	63	0,0	0,0	100,0	95	1,0
Not serotyped	0,0	4,4	95,6	45	0,2	1,3	98,5	2434	0,2	1,3	98,5	2479	-
Total (%)	0,2	23,8	76,1	-	0,3	13,4	86,3	-	0,3	16,0	83,7	-	100,0
Total (n)	5	707	2261	2973	26	1181	7628	8835	31	1888	9889	11808	9329



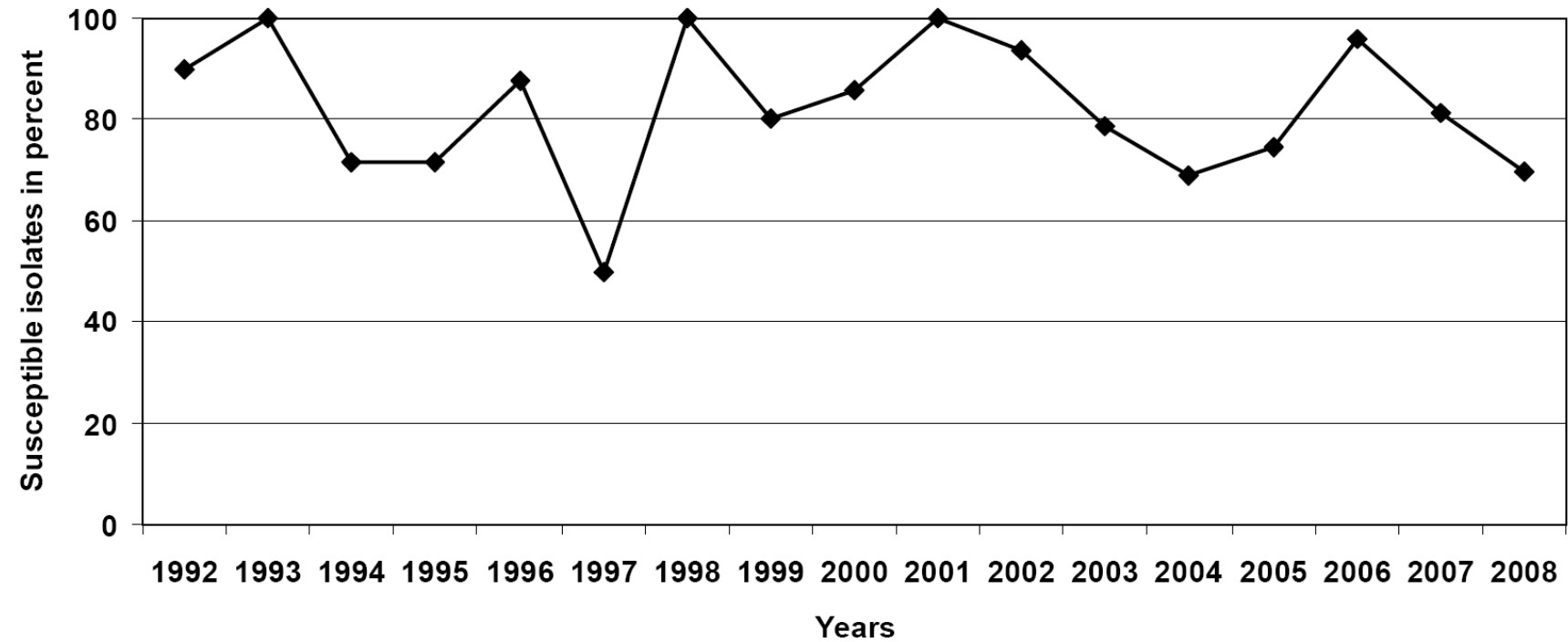
Makrolid-Resistenz MHK von 1992-2008



Makrolid-Resistenz Serotyp 6B

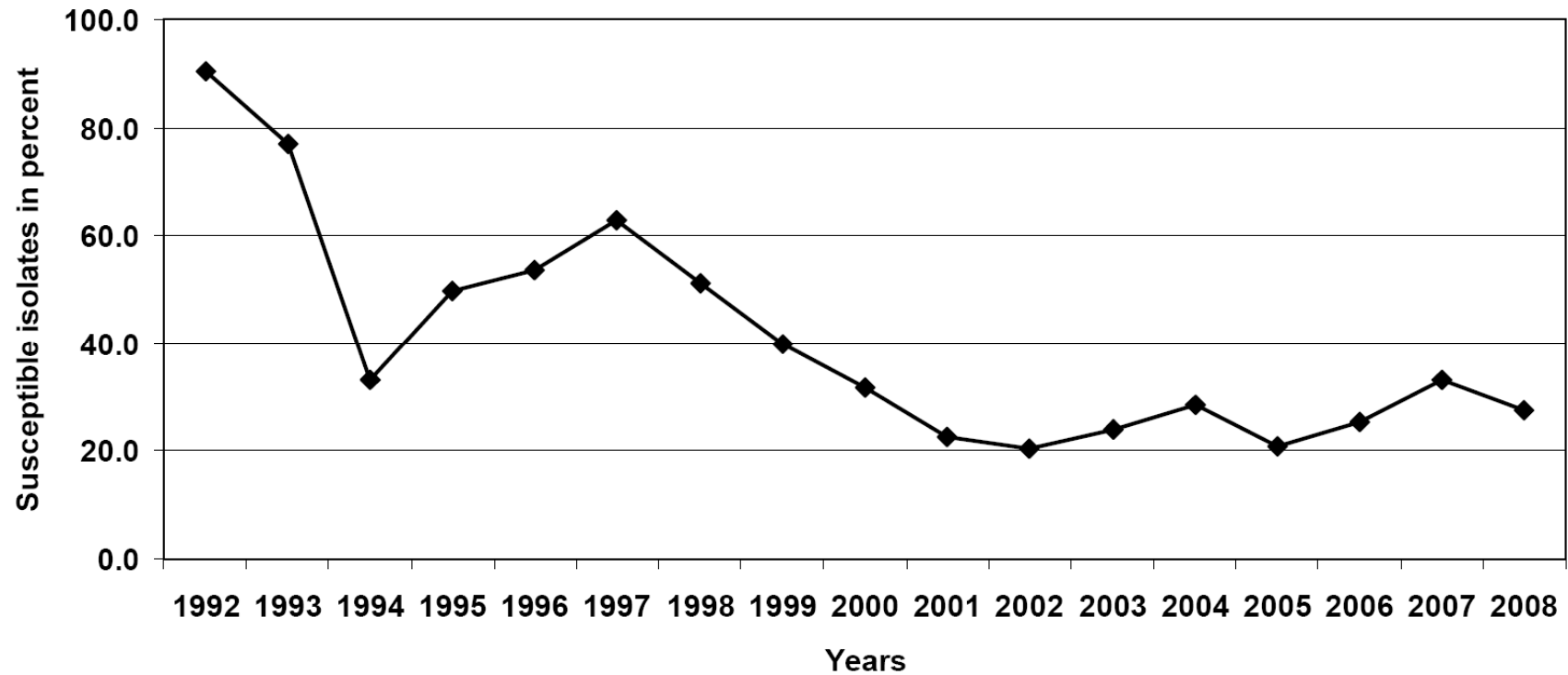


Makrolid-Resistenz Serotyp 9V



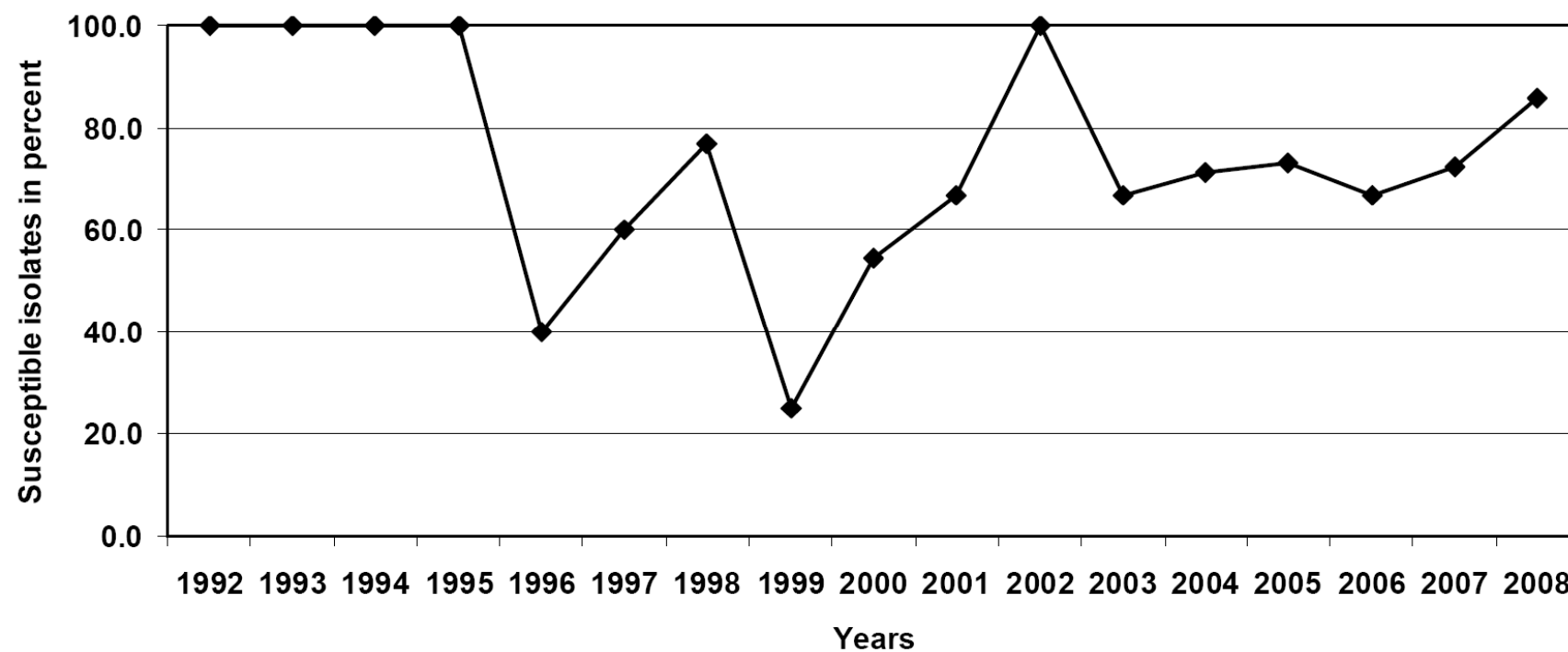
Makrolid-Resistenz

Serotyp 14

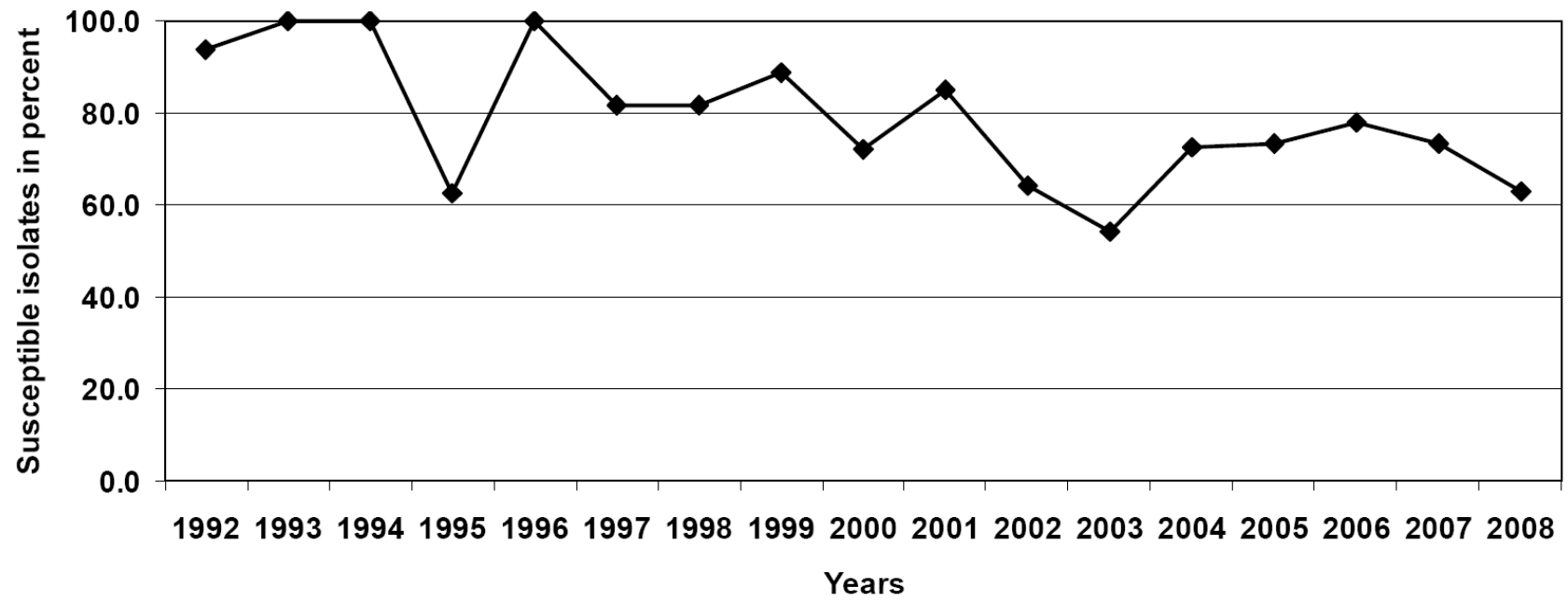


Makrolid-Resistenz

Serotyp 19A

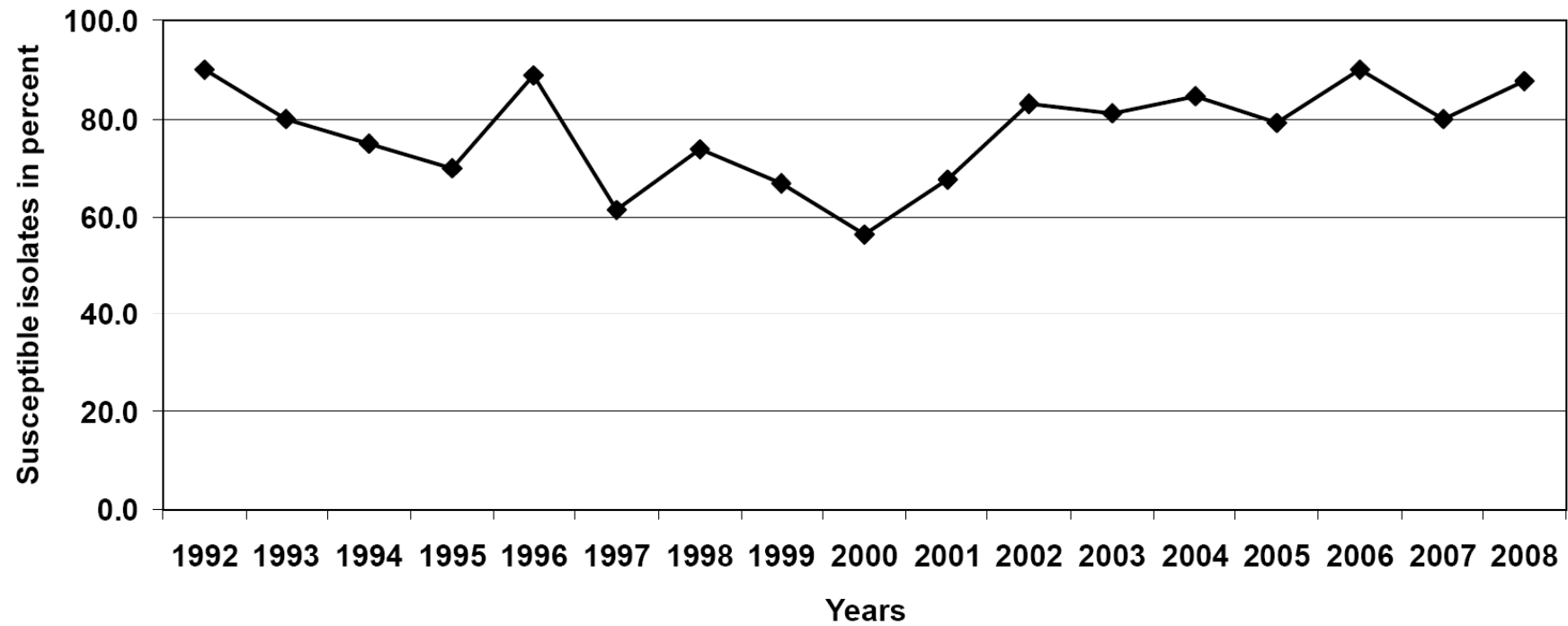


Makrolid-Resistenz Serotyp 19F

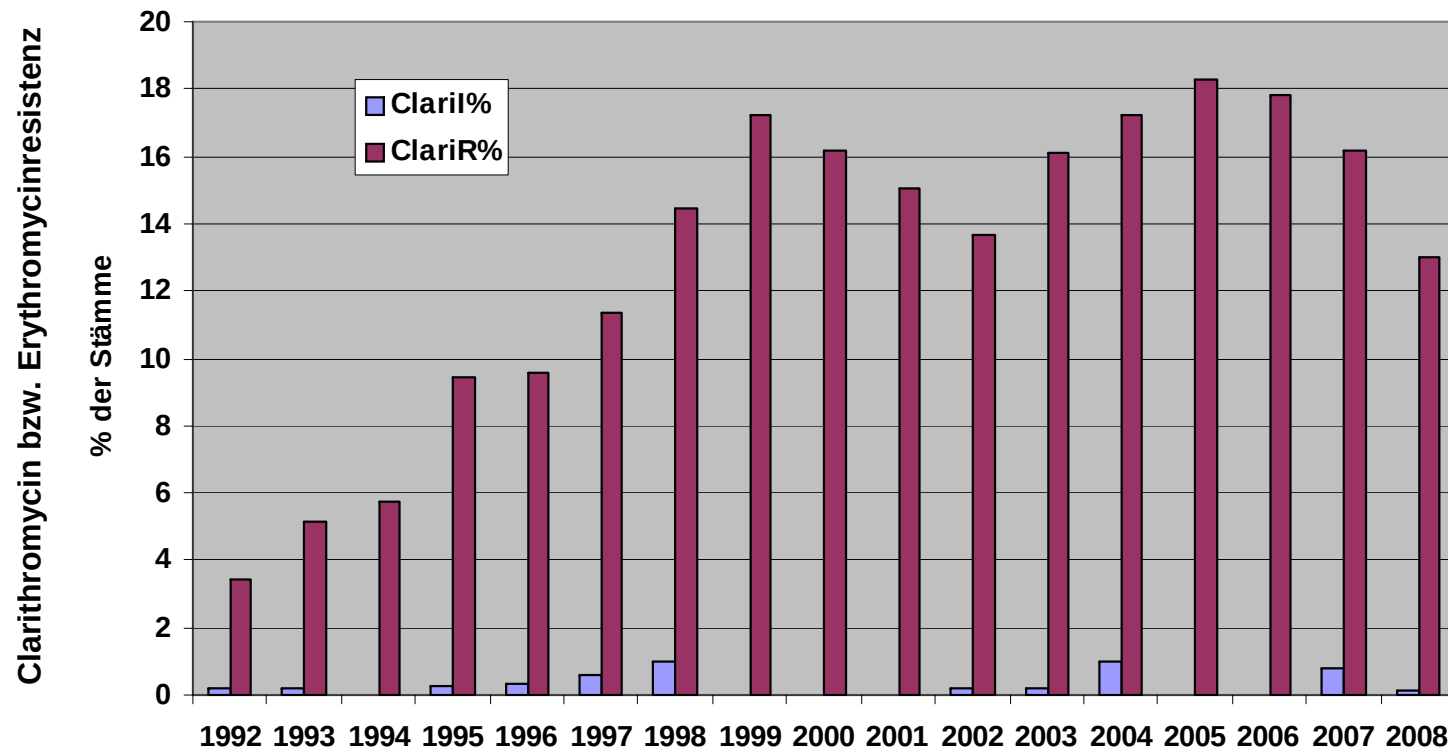


Makrolid-Resistenz

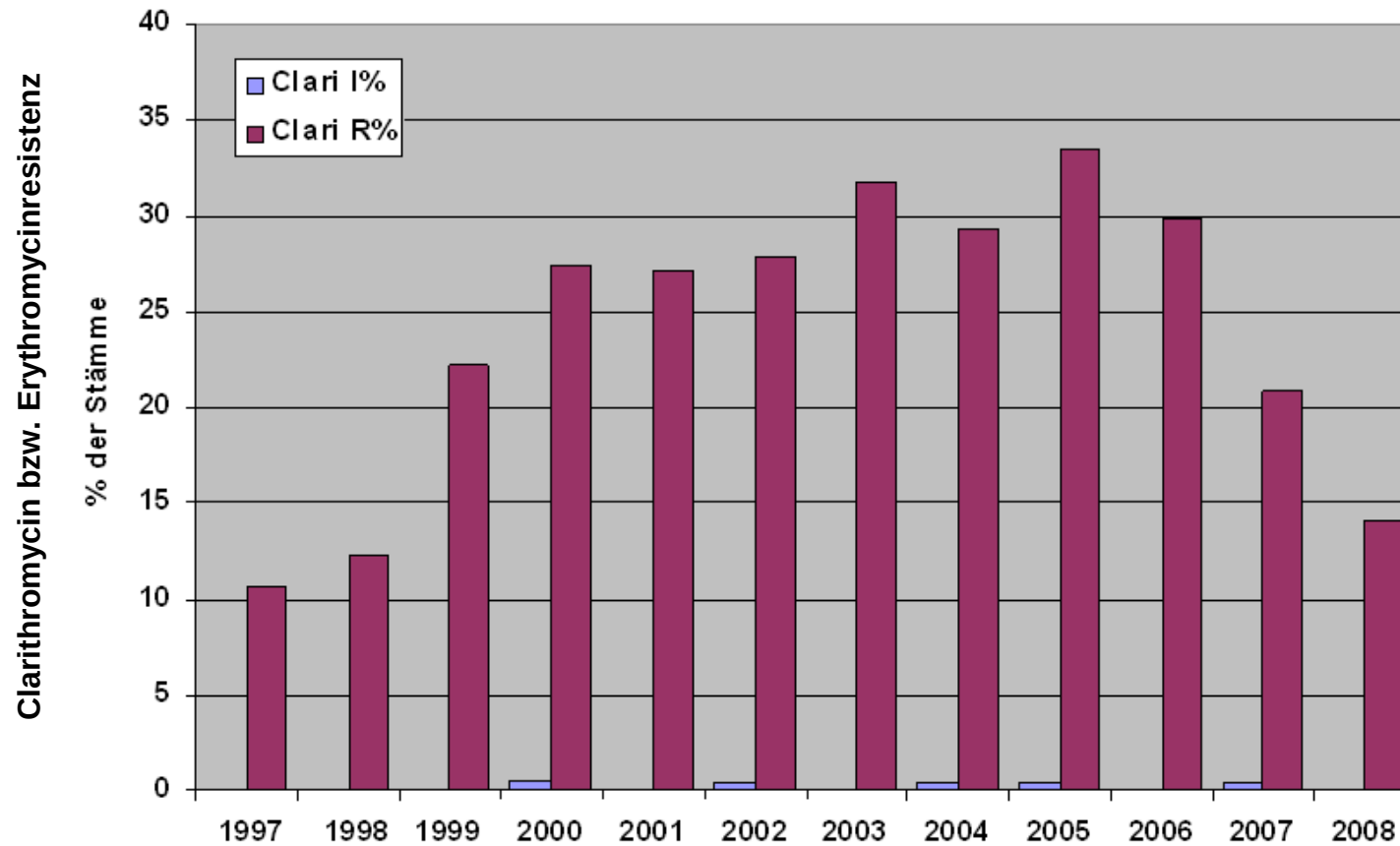
Serotyp 23F



Makrolidresistenz von Pneumokokken in Deutschland (1992-2008), Erwachsene



Makrolidresistenz von Pneumokokken in Deutschland (1998-2008), Kinder



Makrolidresistenz von Pneumokokken global

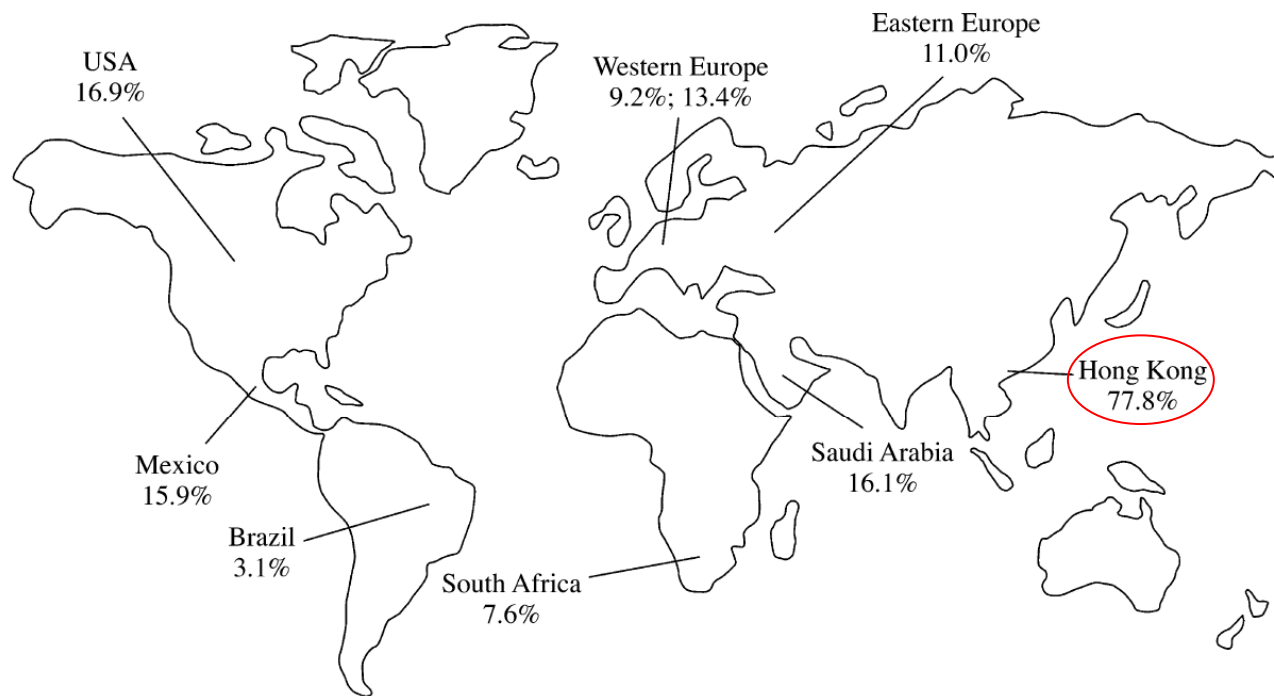


Figure 3. Global data from the Alexander Project (1997) for resistance to macrolides in all isolates of *S. pneumoniae*. Resistance is taken as erythromycin MIC ≥ 0.5 mg/L. Data for Eastern Europe were collected from the Czech Republic, Slovakia, Hungary (only 1996 data available) and Poland. No Scandinavian countries were included in Western Europe.

Makrolidresistenz von Pneumokokken in Europa

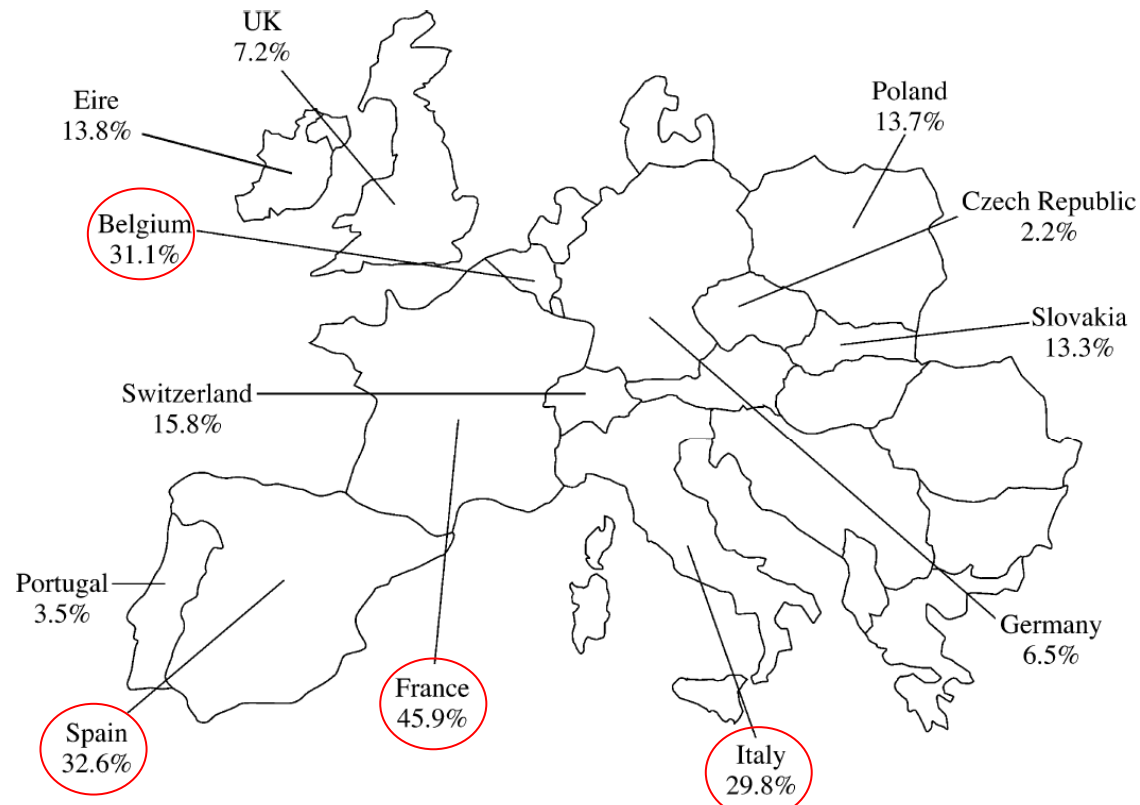


Figure 4. European data from the Alexander Project (1997) for resistance to macrolides in all isolates of *S. pneumoniae*. Resistance is taken as erythromycin MIC ≥ 0.5 mg/L.

Makrolidresistenz von Pneumokokken in Europa, aktuelle Entwicklungen

- Rückläufige Makrolidgabe
 - U.a. berichtet aus: Spanien, Portugal, Belgien, Slowenien, Taiwan

Auswirkungen auf die Resistenzentwicklung gegen Makrolide

- Insbesondere bei Kindern Rückgang der Makrolidresistenz
- Effekt konnte nicht in allen Studien/Ländern bestätigt werden



Vermehrter Einsatz langwirksamer Makrolide (Azithromycin)

- Begünstigt wiederum die Resistenzentwicklung



- Pneumokokken-Konjugatimpfung
 - Vermindertes Auftreten der resistenten Serotypen



- Serotyp 19A
 - Im 7- und 10-valenten Konjugat-Impfstoff noch nicht enthalten
 - Relativ resistent, zunehmende Verbreitung in vielen Ländern



Bericht aus dem Konsiliarlabor Diphtherie



PD Dr. Dr. Andreas Sing

Bayerisches Landesamt für
Gesundheit und Lebensmittelsicherheit

Diphtherie - Der Würgeengel der Kinder

Deutschland 19. Jhd.: 60.000 Todesfälle/a
häufigste Todesursache der 3-5-J.
1 % aller Fachartikel (2005: 0,05 %)

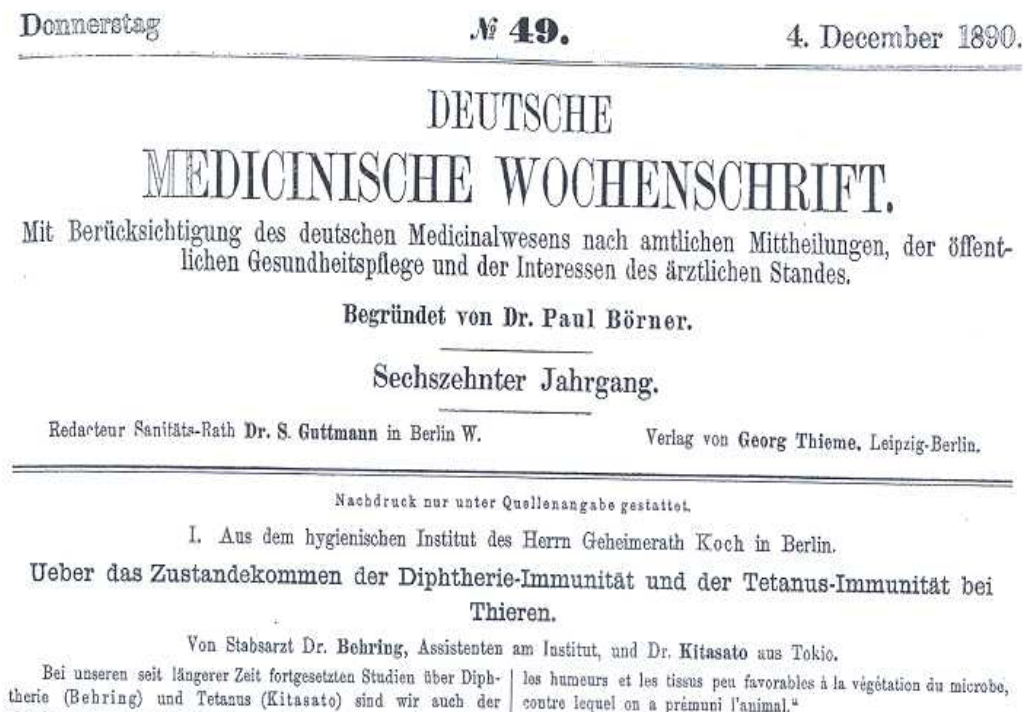
München 1880-1885: 2096 Todesfälle
4 % aller Todesfälle

Europa WW2 (1939 und 1943):

D:	143.585	bzw.	238.409	+ 66 %
F:	14.019	bzw.	46.539	+ 232 %
NL:	1.273	bzw.	56.790	+ 446 %
N:	71	bzw.	22.878	+ 3222 %

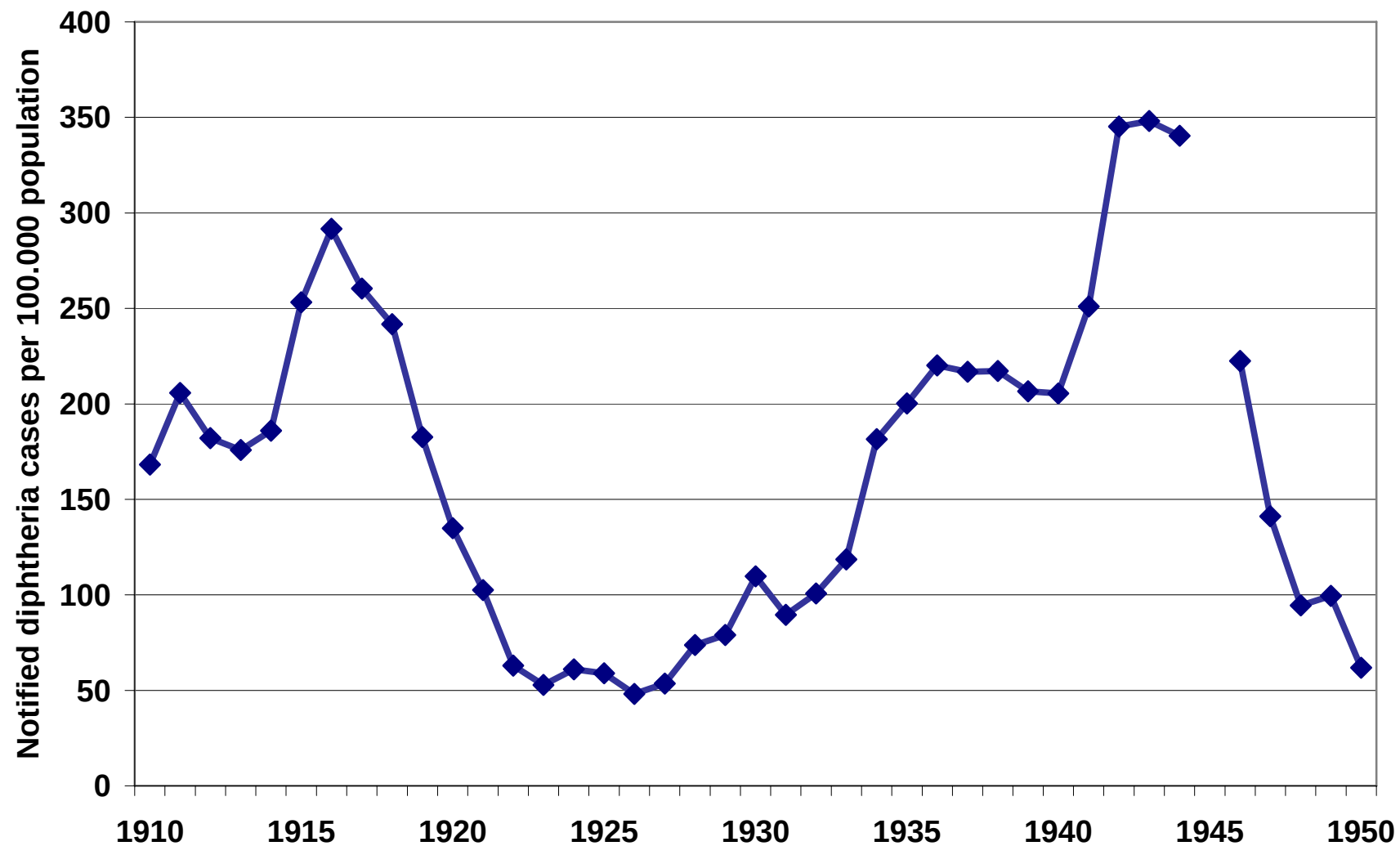
Diphtherie - Der Würgeengel der Kinder

- 1884 **Loeffler** entdeckt *C. diphtheriae*
gesunde Keimträger, Toxin?
- 1888 Nachweis des Toxins durch **Yersin** und **Roux**
- 1890 **Behring** und **Kitasato** beschreiben das Antitoxin



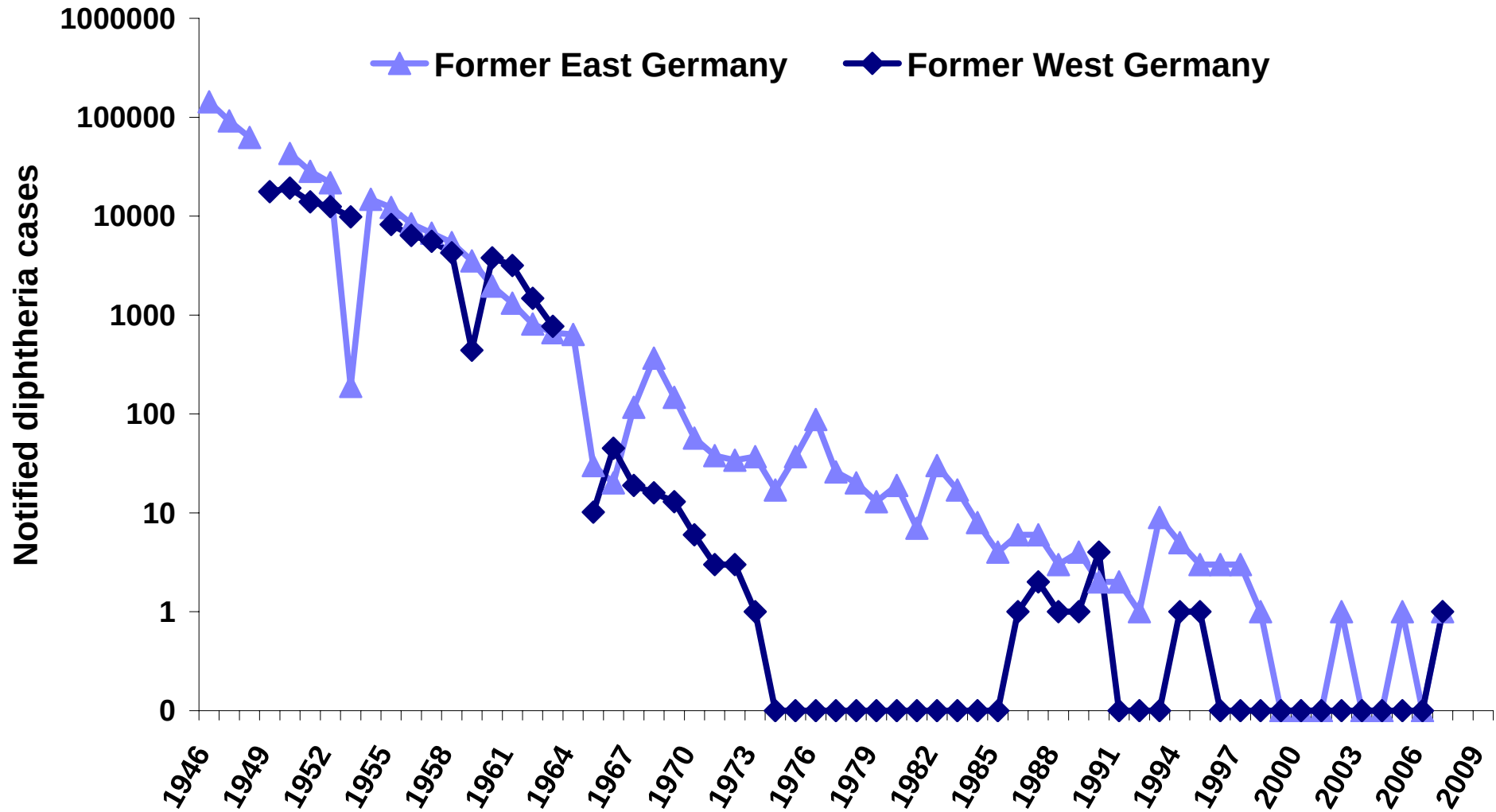
- 1901 1. Nobelpreis für Medizin an **Emil v. Behring**

Diphtherie-Meldungen, Deutschland, 1910-1950



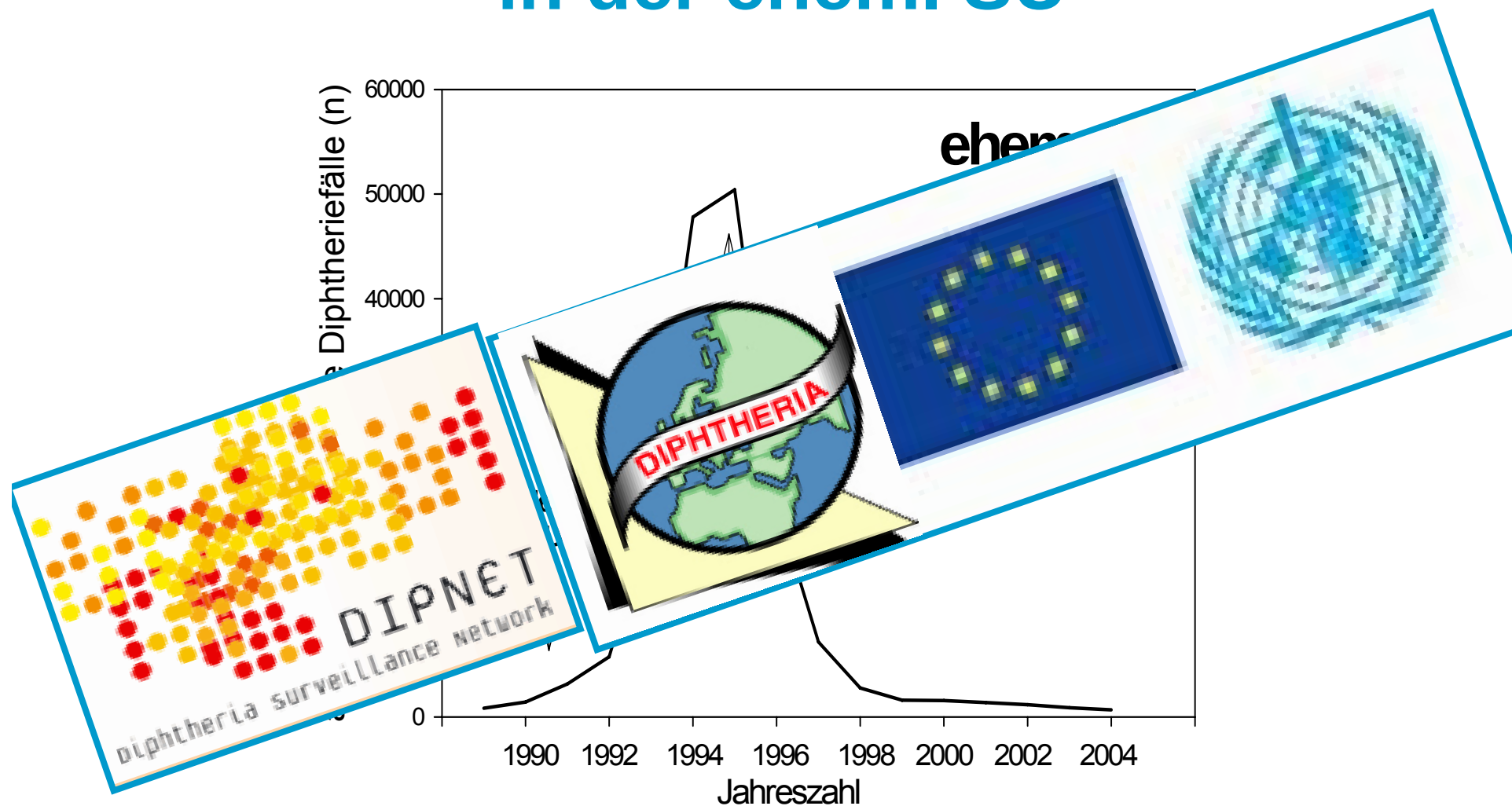
c/o Dr. Hellenbrand, RKI

Diphtherie-Meldungen, Deutschland, 1946-2009



c/o Dr. Hellenbrand, RKI

An die WHO gemeldete Diphtheriefälle in der ehem. SU



Diphtheria „hotspots“ 1997-2006



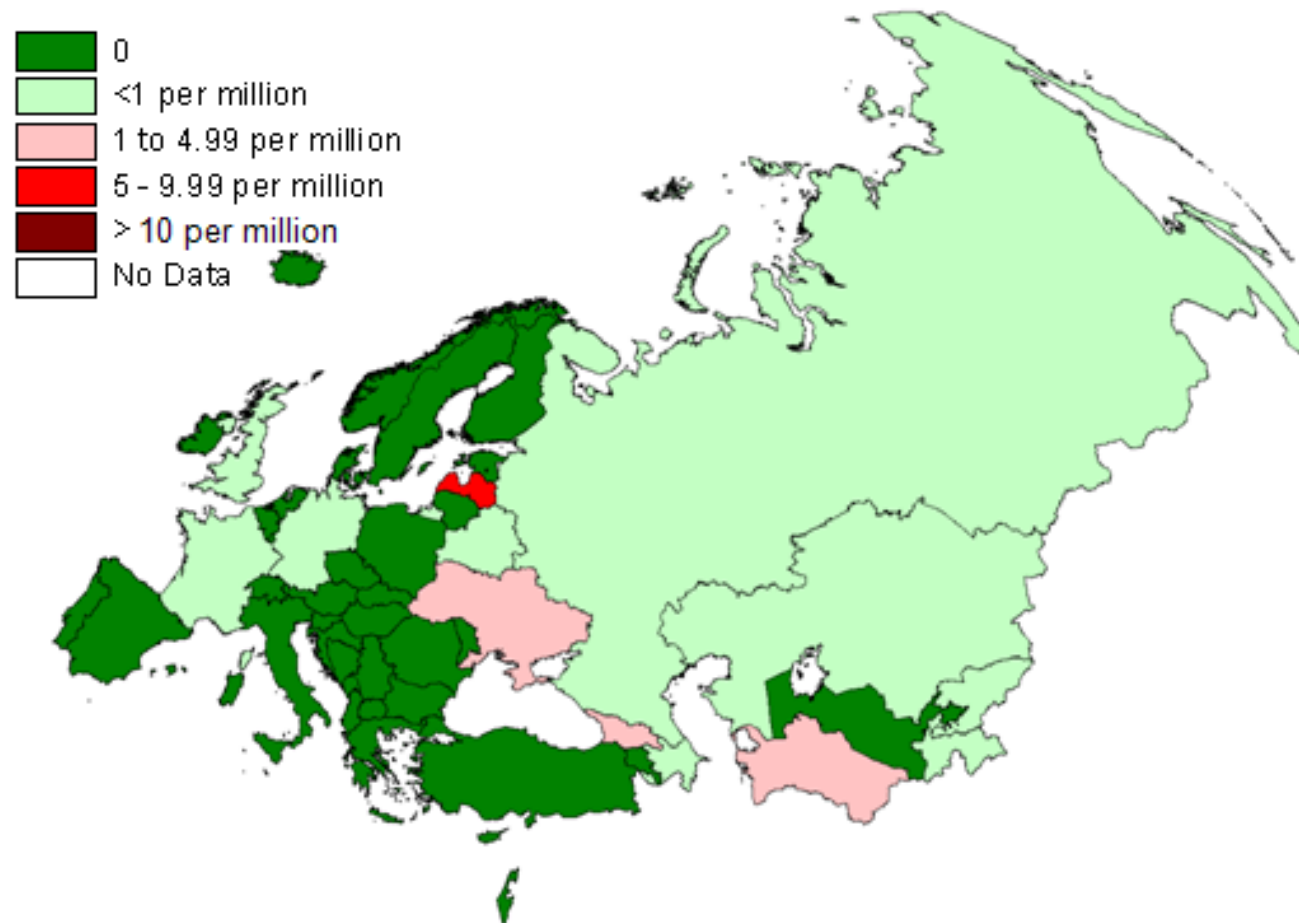
WHO-Daten 2008

insg. 7088

Indien	6081	Brasilien	85
Indonesien	219	Angola	69
Nepal	149	Philippinen	65
		Ukraine	61

(Source: WHO)

Diphtherie: Inzidenz in Europa, 2007



Source: WHO/UNICEF Joint Reporting Form

Einsendungen an das Konsiliarlabor Diphtherie 1997-3/2010

Einsendungen insg.	154
<i>C. diphtheriae</i> insg.	99
andere Coryneforme	44
andere Genera	8

Einsendungen an das Konsiliarlabor Diphtherie 1997-3/2010

Einsendungen insg.	154
--------------------	-----

<i>C. diphtheriae</i> insg.	99
-----------------------------	----

andere Coryneforme	44
--------------------	----

andere Genera	8
---------------	---

Übereinstimmung mit Einsendebefund	64 %
------------------------------------	------

falsch positiv <i>C. diphtheriae</i>	23
--------------------------------------	----

falsch negativ:	3
-----------------	---

Toxinogene Stämme (1997-2010)

<i>C. diphtheriae</i> (pharyngeal)	3
<i>C. diphtheriae</i> (Haut)	9
<i>C. ulcerans</i> (pharyngeal)	7
<i>C. ulcerans</i> (Haut)	4

Vermutlich im Ausland erworben

<i>C. diphtheriae</i>	10/10 (100 %)
(Russland, Indonesien, Thailand, Kenia, Irak, Angola, Indien)	
<i>C. ulcerans</i>	0/11 (0 %)

Tierkontakt +/- Veterinärisolat

<i>C. diphtheriae</i>	0/11 (0 %)
<i>C. ulcerans</i>	4/8 (50 %)

Diphtherie: Klinik

- Übertragung: Tröpfcheninfektion
- Inkubationszeit: 2 -5 d
- Krankheitsbilder durch **DT**, nicht durch Bakterium
- **lokal**: entzündete Schleimhäute (Tonsillen)
 - weißlich-bräunliche Belege (Pseudomembranen)
 - Hautnekrosen
 - „Bull neck“-Lymphknotenschwellung, Cäsarenhals
- **systemisch**: Kreislaufprobleme
 - Herz- und Nervenschädigung

Haut-Diphtherie

- Risiko:
IVDA
tropische Länder
- häufig Mischinfektionen
- heute in D häufiger
als Rachendiphtherie

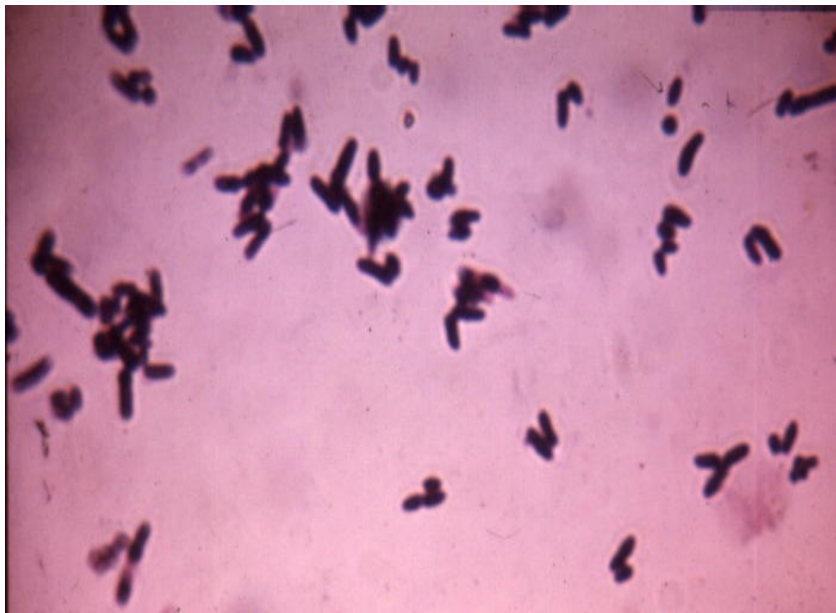
Diphtherie - Erreger

toxinogene *Corynebacterium* spp. (beta-Phage)

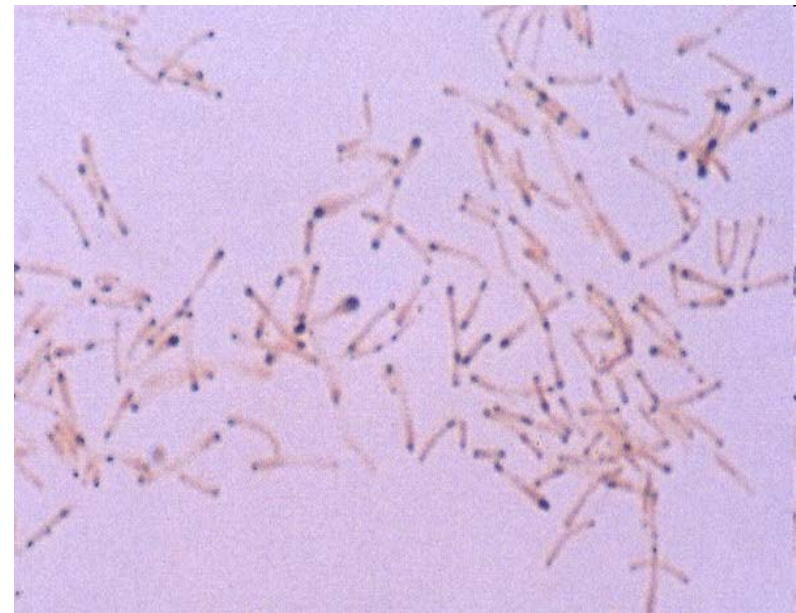
Corynebacterium **diphtheriae**

Corynebacterium **ulcerans**

Corynebacterium **pseudotuberculosis**



Gram-positive Stäbchen
keulenförmig
chinesische Schriftzeichen



Neisser:
Polkörperchen

Diphtherie: Pathogenese

Pathogenese: „lokale Intoxikation“

Adhäsion

Toxinwirkung:

Zellnekrose → Pseudo-
membranen



temperente Bakteriophagen

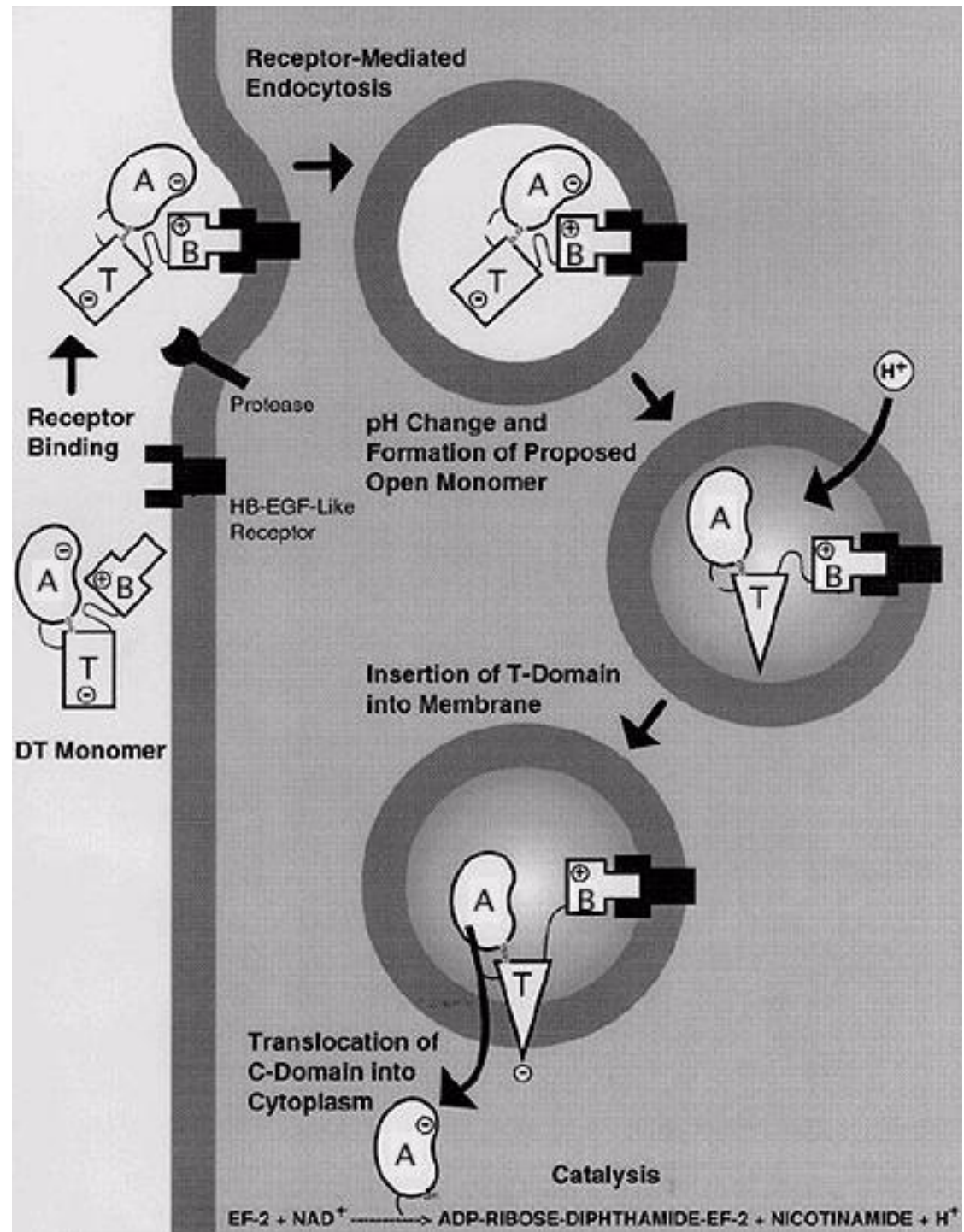
Diphtherie: Pathogenese

AB-Toxin

Abbruch
der
Proteinbiosynthese



ADP-Ribosylierung des
Elongationsfaktors EF-2



Diphtherie: Therapie

1. sofortige **Antitoxin**-Gabe
2. unterstützende **Antibiose**
3. **aktive Immunisierung** in der Rekonvaleszenz
(da Erkrankung keine sichere Immunität bewirkt)

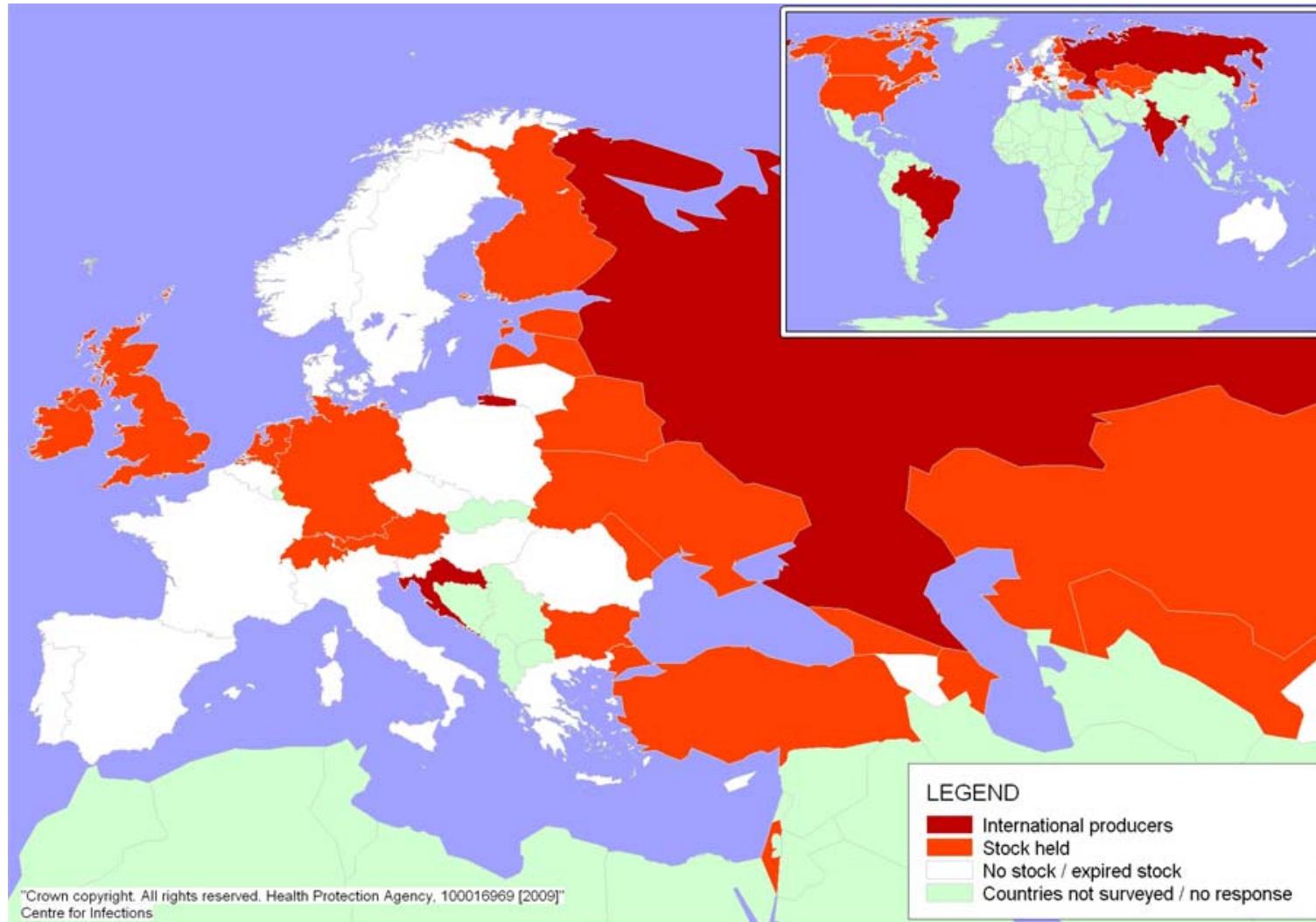
Diphtherie: Antitoxin-Gabe

cave: bindet nur ungebundenes Toxin

cave: Allergische Reaktion (Pferdeserum)

Type of diphtheria	Dosage (units)	Route
Nasal	10 000 - 20 000	Intramuscular (IM)
Tonsillar	15 000 - 25 000	IM or intravenous (IV)
Pharyngeal or laryngeal	20 000 - 40 000	IM/IV
Combined types or delayed diagnosis	40 000 - 60 000	IV
Severe diphtheria – for example, with extensive membrane and/or severe oedema (bull-neck diphtheria)	40 000 - 100 000	IV or part IV and part IM

Diphtherie: Antitoxin-Versorgung



(KS Wagner 2010: Vaccine 28: 14-20)

Diphtherie: Antibiose

- **nur unterstützend !**
- Penicillin oder Erythromycin für 14 d

ggf. Wiederholung mit Erythromycin, 10 d

Parenteral erythromycin

40-50mg/kg/day (maximum 2g/day) until the patient can swallow comfortably, when erythromycin in four divided doses (or alternative macrolide) or oral penicillin (125mg-250mg four times daily) may be substituted

Benzympenicillin

Children IM 25000-50000 units/kg/day in two divided doses

Adults IM 1.2 million units/day in two divided doses

- Antibiogramm
- Therapiekontrolle

Diphtherie: Impfprophylaxe

STIKO-Empfehlung

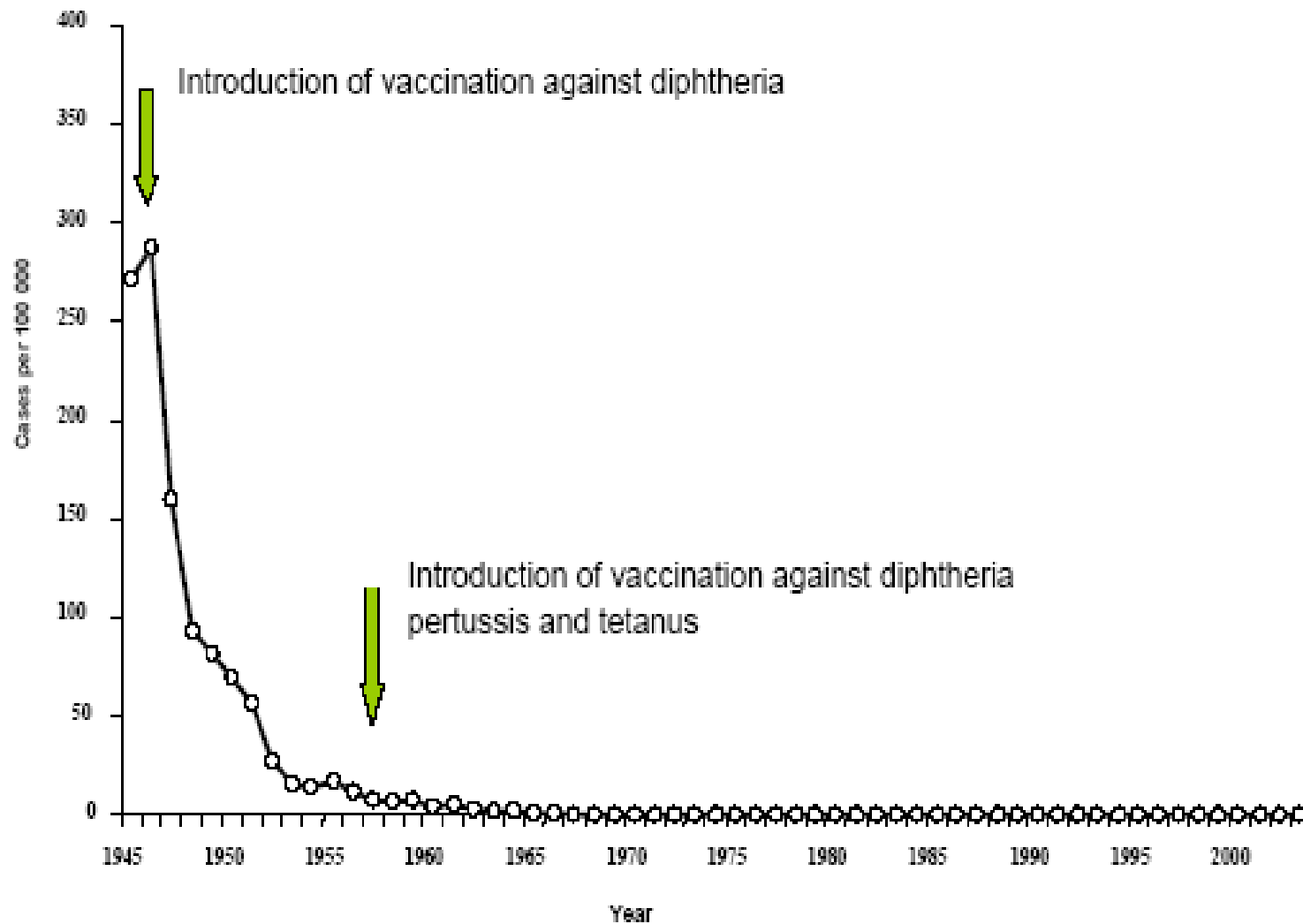
DTP (Monat: 2./3./4./11.-14.)

Auffrischung: dT (5.-6.; 9-17. LJ;
dann alle 10 Jahre)

cave:

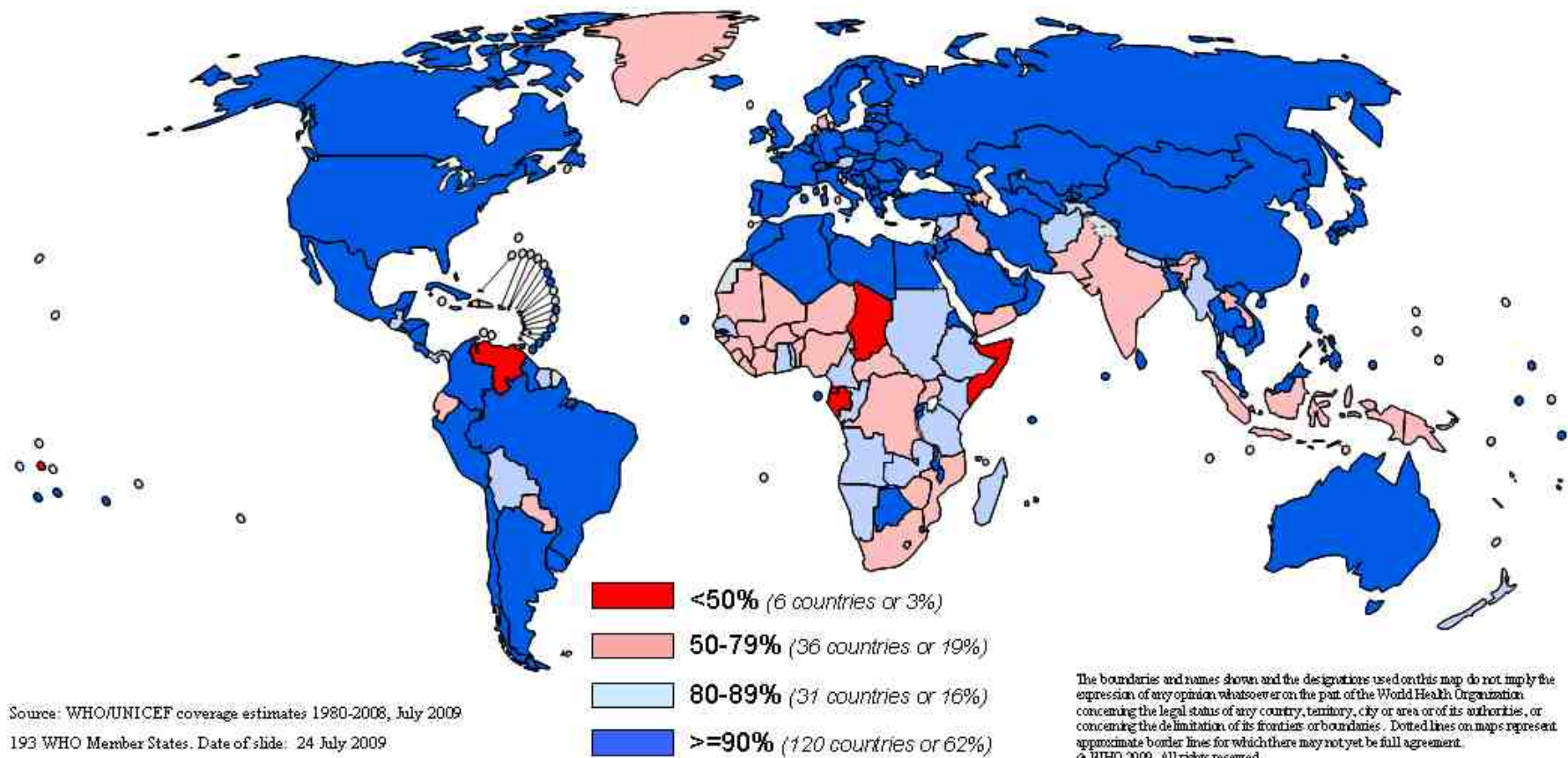
- Antitoxische Immunität verhindert Erkrankung, aber nicht Infektion/Kolonisation
- Erkrankung bewirkt nur kurzzeitige Immunität

Diphtherie: Effekt der Impfung



(Quelle: WHO-Europa, Daten aus der Tschechischen Republik)

Immunization coverage with DTP3 vaccines in infants, 2008



Quelle: WHO

Maßnahmen: Indexpatient

- Stationäre Aufnahme und Isolation der Patienten
- Aufhebung: nach Ende der Therapie (>24 h)

und

3 im Abstand von 24 h entnommene Nasen-/Rachen-
abstriche negativ

weitere Kontrolle nach 2 Wochen

- Personal mit Impfschutz

Maßnahmen: Enge Kontaktpersonen (Haushalt etc.)

- Nasen-/Rachenabstriche
- 7 d Gesundheitskontrolle
- Überprüfung des Impfschutzes, ggf. Booster:
bei > 5 J.: RKI, CDC bei > 1 J.: WHO, HPA
- Präventive Therapie (Penicillin i.m.; Erythromycin, oral, 10 d)
 - auch für symptomlose Träger toxin-pos. Corynebakterien
(HPA: Maßnahmen wie Indexpatient, Isolation !!)

Maßnahmen: Enge Kontaktpersonen (Haushalt etc.)

Wiedenzulassung zu Gemeinschaftseinrichtungen:

- 3. Tag nach Beginn der Antibiose
- falls keine Antibiose:
3 Nasen-/Rachenabstriche negativ (24 h Abstand)
- falls Träger mit Antibiose:
nach Ende der Antibiose: 3 Nasen-/Rachenabstriche negativ
(24 h Abstand)
ggf. 7 d nach letztem Kontakt

Diphtherie: Meldepflicht

§6 IfSG	Diphtherie	Krankheitsverdacht Erkrankung Tod
§7 IfSG	Erreger	<i>C. diphtheriae</i> , toxinbildend
§12 IfSG	Meldeweg	unverzüglich GA – ob. LGB – RKI - WHO

Diagnostisches Ziel:

Schnellstmögliche Speziesidentifizierung:

C. diphtheriae

C. ulcerans

C. pseudotuberculosis

Schnellstmöglicher Toxin^{gen}-Nachweis:

real time PCR (^{cave}: tox-Gen nicht identisch)

Schneller Toxin-^{Produktions}-Nachweis:

Elek-Ouchterlony-Test

Diagnostik am Konsiliarlabor

Bakterium:

Färbungen

Kultur (Spezialnährböden, z.B. Clauberg II, Tellurit)

Biochemie (API Coryne)

Sequenzierung (16S rRNA, *rpoB*)

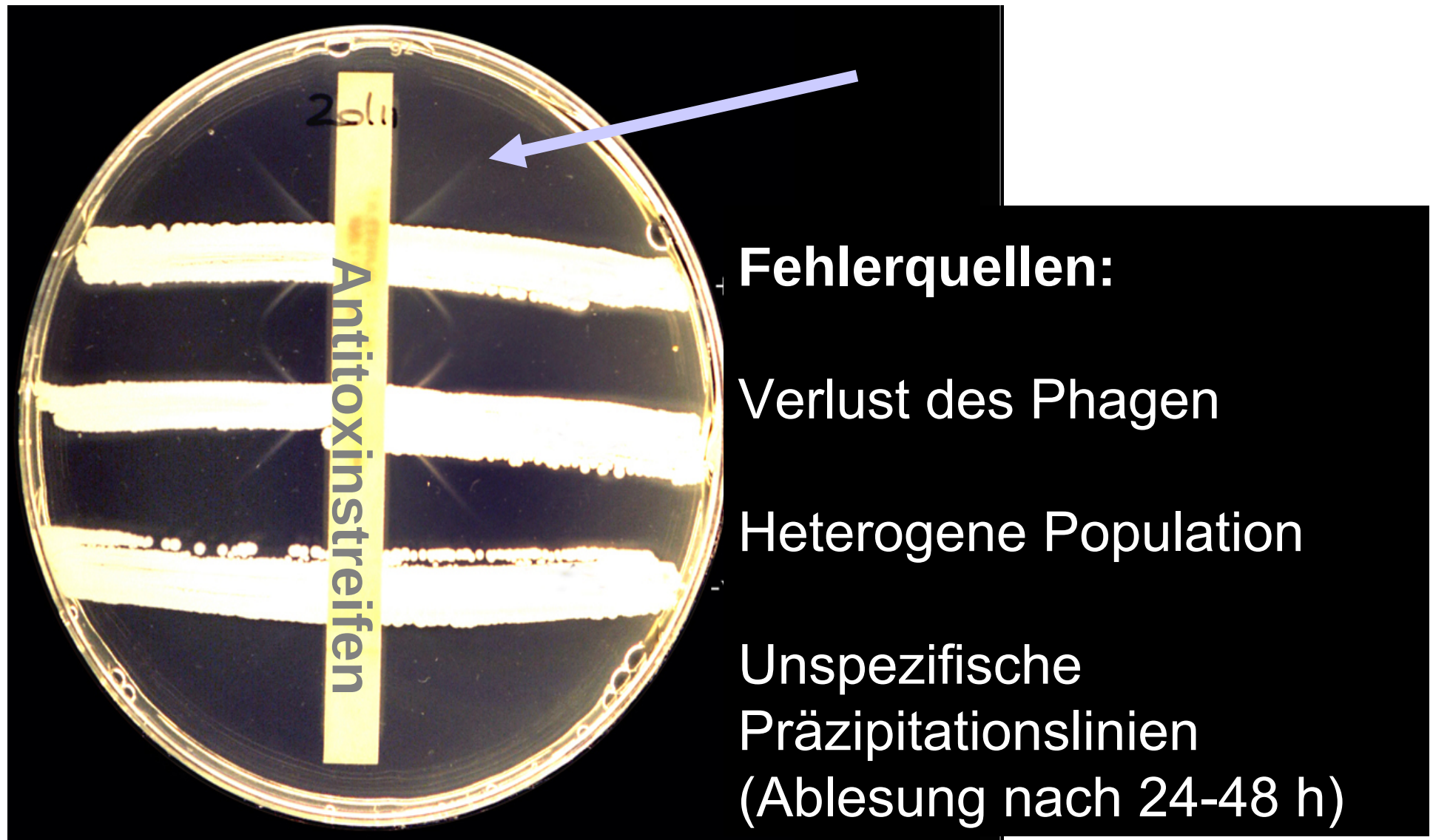
MALDI-TOF

Toxinnachweis:

Elek-Ouchterlony-Test (Immunpräzipitation/-diffusion)

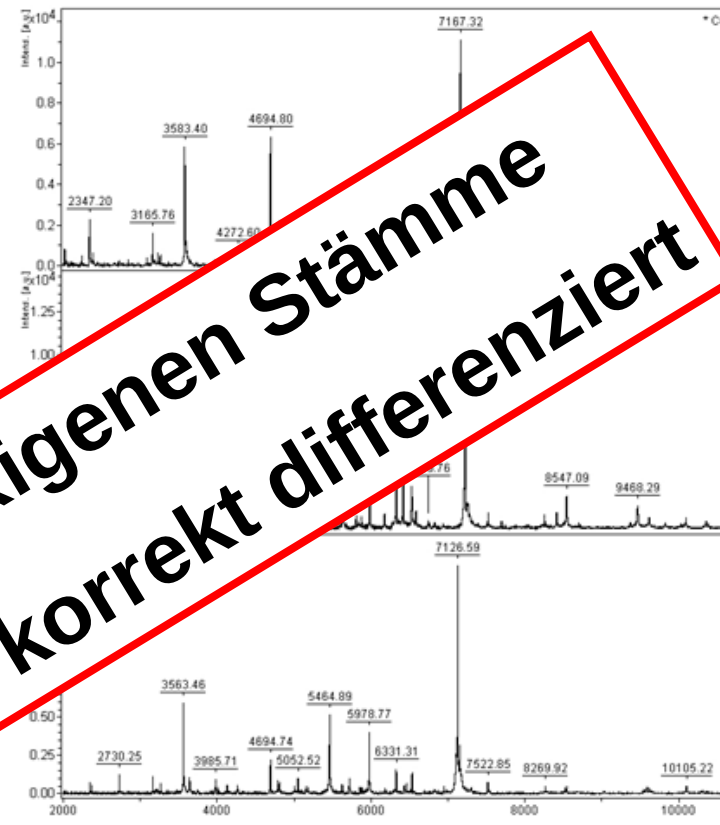
PCR: *tox*-Gen

Elek-Ouchterlony-Test



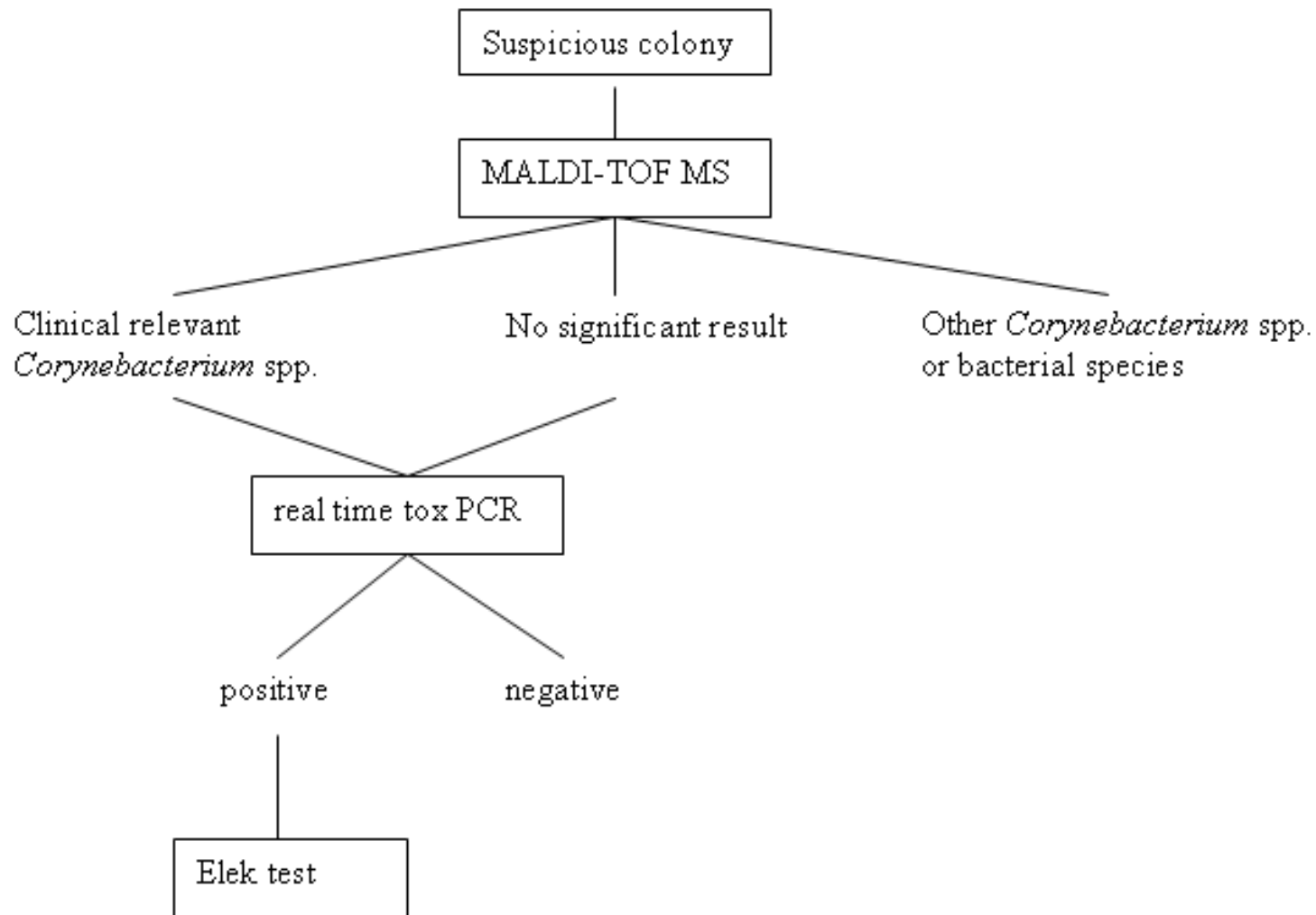
Präzipitation von Toxin-Antitoxin-Komplexen

MALDI-TOF zur Speziesdiagnostik



rib...eine (2 – 20 kDa) zur Speziesdiagnostik
ca. 1 sec. pro Probe

Algorithmus zur Diphtherie-Labordiagnostik



C. ulcerans:
Der “andere”
Diphtherie-Erreger

Fallbericht: Sinusitis durch *C. ulcerans*

77-j. Landwirt mit Myelodysplasie

eitriger Husten, Fieber,

Dysphagie

→ Sinusitis

Tx: Amox/Clav + Levofloxacin

Imipenem + Levofloxacin

SIRS, resp. Versagen, Tod

2 Wochen zuvor Tod einer Kuh

(Int. J. Med. Microbiol. 2002; 292: 59)

Fallbericht: Diphtherie durch *C. ulcerans*

47-j. Patientin

Immunsuppression

Rachendiphtherie mit PM

Tx: Antitoxin + Penicillin i.v.

Hund: Lippenulcus seit 3 J.

(J. Clin. Microbiol. 2005, 43: 999)

RFLP-identischer Stamm
von tox-pos. *C. ulcerans*

Toxigene *C. ulcerans* in Hauskatzen

2002 3 Hauskatzen mit „Schnupfen“ in UK

toxigene *C. ulcerans*

2003 Rachendiphtherie bei Japanerin mit 20 Hauskatzen

(eine hatte „Schnupfen“ und starb)

2005 7 toxigene *C. ulcerans*-Isolate in britischen Katzen

2007 Erstnachweis eines *tox* + *C. ulcerans* in einer Hauskatze
in Deutschland (mit P. Kutzer, Landeslabor Brandenburg)

Fallbericht: *C. ulcerans* Infektion

56 J. alte Landwirtin

akute Pharyngotonsillitis (HNO-Klinik)

Th: Antitoxin (30.000 IU)

Penicillin > Erythromycin > ~~Cl~~ > Ceftriaxon

d 23: schwere Polyneuropathie, Neuralgie (Arme)

Sinusbradykardie, AV Block Grad I

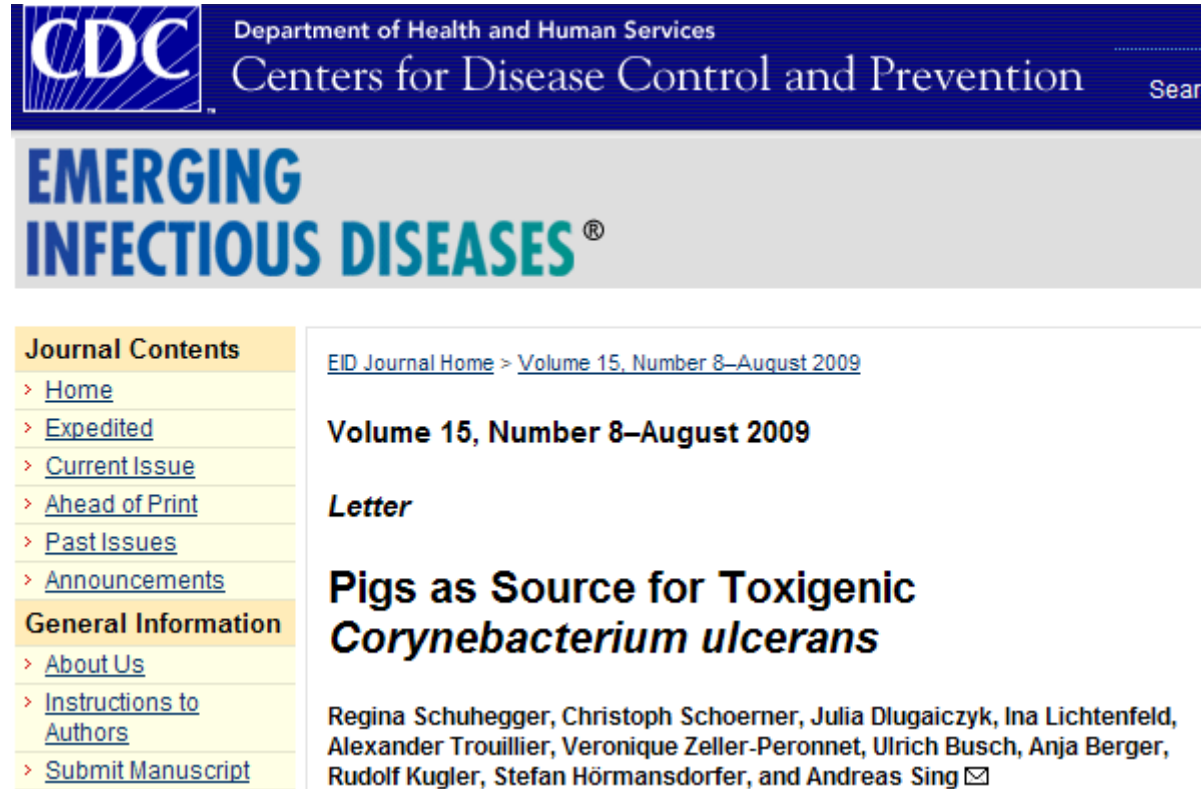
d 37: völlige Heilung

Quellensuche: gesamte Familie

Hofhund

... alle negativ

Fallbericht: *C. ulcerans* Infektion



The screenshot shows the CDC Emerging Infectious Diseases journal homepage. The header includes the CDC logo and the text 'Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention'. Below the header, the title 'EMERGING INFECTIOUS DISEASES®' is displayed. A sidebar on the left contains links for 'Journal Contents' (Home, Expedited, Current Issue, Ahead of Print, Past Issues, Announcements) and 'General Information' (About Us, Instructions to Authors, Submit Manuscript). The main content area shows the current issue: 'Volume 15, Number 8–August 2009'. Below this, a 'Letter' section highlights the article 'Pigs as Source for Toxigenic *Corynebacterium ulcerans*' by Regina Schuëgger, Christoph Schoerner, Julia Długaicz, Ina Lichtenfeld, Alexander Trouillier, Veronique Zeller-Peronnet, Ulrich Busch, Anja Berger, Rudolf Kugler, Stefan Hörmansdorfer, and Andreas Sing.

Journal Contents

- > [Home](#)
- > [Expedited](#)
- > [Current Issue](#)
- > [Ahead of Print](#)
- > [Past Issues](#)
- > [Announcements](#)

General Information

- > [About Us](#)
- > [Instructions to Authors](#)
- > [Submit Manuscript](#)

[EID Journal Home](#) > [Volume 15, Number 8–August 2009](#)

Volume 15, Number 8–August 2009

Letter

Pigs as Source for Toxigenic *Corynebacterium ulcerans*

Regina Schuëgger, Christoph Schoerner, Julia Długaicz, Ina Lichtenfeld, Alexander Trouillier, Veronique Zeller-Peronnet, Ulrich Busch, Anja Berger, Rudolf Kugler, Stefan Hörmansdorfer, and Andreas Sing ✉

1/19 asymptomatische Schweine: *C. ulcerans*
identische *rpoB* und *tox* Sequenz
identischer Ribotyp und MLST Typ

Studie: *C. ulcerans* in Schweinen

Untersuchte Betriebe: 40

Untersuchte Schweine: 400

Untersuchte Menschen: 30

Isolate: 2711

1832 *C. xerosis*

412 *C. sationis*

95 *C. confusum*

73 *C. ammoniagenes*

31 *Corynebacterium* spp.

29 *C. casei*

25 *C. camporealensis*

15 *C. striatum*

12 *C. propinquum*

11 *C. amycolatum*

9 *C. accolens*

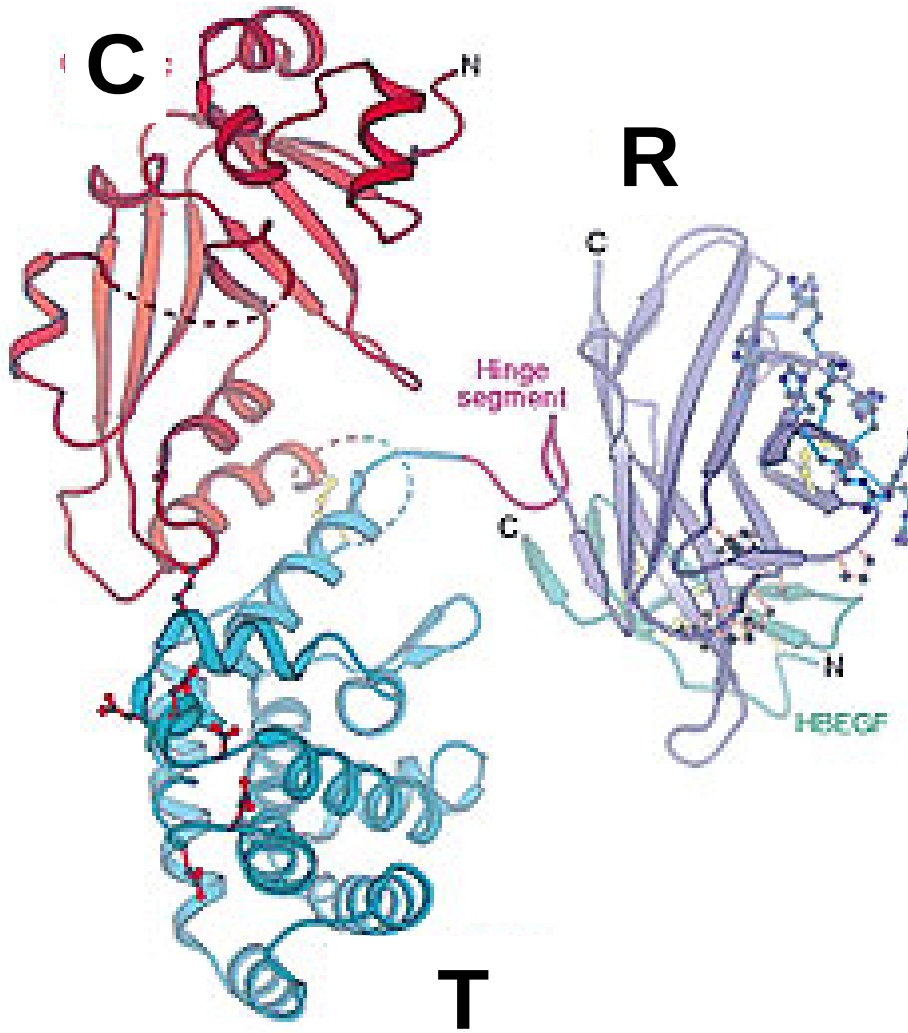
Studie: *C. ulcerans* in Schweinen

kein *C. ulcerans*

kein *C. diphtheriae*

kein *C. pseudotuberculosis*

Diphtherietoxin von *C. ulcerans*



- ca. 1000-fach weniger toxisch als DT von *C. diphtheriae*
 - 560 AS
 - 95 % Identität zu DT von *C. diph.*
 - 27 AS Differenz
- | | |
|----|----|
| T: | 7 |
| R: | 16 |
| C: | 3 |
| S: | 1 |
- heterogener als DT von *C. diph.*

(J. Clin. Microbiol. 2003,41:4848
Clin. Infect. Dis. 2005, 40: 325)

Real-time PCR für *C. ulcerans*-tox

Analysis of Toxigenic *Corynebacterium ulcerans* Strains Revealing Potential for False-Negative Real-Time PCR Results[▽]

Pamela K. Cassiday,^{1*} Lucia C. Pawloski,¹ Tejpratap Tiwari,²
Gary N. Sanden,¹ and Patricia P. Wilkins¹

National Center for Infectious Diseases,¹ and National Immunization Program,² Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Georgia

Received 21 June 2007/Returned for modification 31 August 2007/Accepted 28 October 2007

Diphtheria surveillance depends on the rapid and reliable recognition of the toxin gene in *Corynebacterium diphtheriae*. Real-time PCR is a rapid tool to confirm the presence of the diphtheria toxin gene (*tox*) in an isolate or specimen. We report that some toxigenic *Corynebacterium ulcerans* strains show atypical results in a real-time PCR for *tox*.

JCM 2008, 331-333

Letters to the Editor

Detection of Toxigenic *Corynebacterium diphtheriae* and *Corynebacterium ulcerans* Strains by a Novel Real-Time PCR[▽]

Diphtheria is caused by both toxigenic *Corynebacterium diphtheriae* and *Corynebacterium ulcerans* strains harboring ly-

CTC AAG TTC TAC GCT TAA C), and probe (RTDT_So, 6FAM-CGC GTG TAG TGC TCA GCC TTC CCT-BBQ,

JCM 2008, 2822-3

Diphtherie im Internet

www.lgl.bayern.de/gesundheit/diphtherie.htm

www.rki.de

www.hpa.org.uk

Einsendeschein

[www.lgl.bayern.de/gesundheit/
diphtherie_konsiliarlabor.htm](http://www.lgl.bayern.de/gesundheit/diphtherie_konsiliarlabor.htm)

Vielen Dank



Bayerisches Landesamt
für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit



Suse Bierschenk

Birgit Groß

Michael Hogardt

Jürgen Heesemann

Rudolf Kugler

Regina Konrad

Anja Berger

Ingrid Huber

Ulrich Busch

Stefan Hörmansdorfer

Verena Boschert

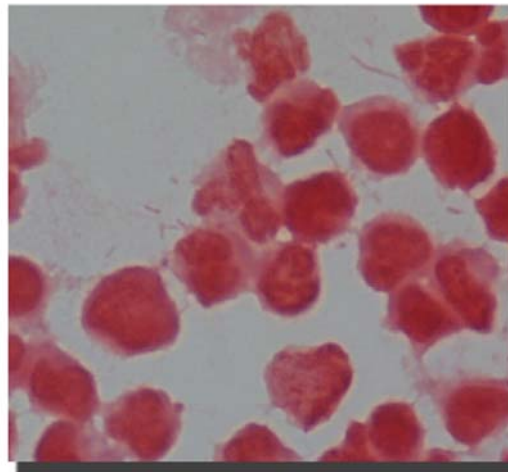
Grants



StMUG



Haemophilus influenzae: **Epidemiologie und Prävention**



Thiên-Trí Lâm
Konsiliarlabor *Haemophilus influenzae*
Institut für Hygiene und Mikrobiologie
Universität Würzburg
Josef-Schneider-Str. 2, Bau E1,
97080 Würzburg



Einführung

- Profil des KLHi
- Erregersteckbrief: *Haemophilus influenzae*

Epidemiologie

- Hi-Infektionen weltweit und Rolle der Hib Impfung
- Epidemiologischer Wandel in Europa und in Deutschland
- Ein regionales Beispiel: Baden-Württemberg 2009
- Neue Impfstrategien

Zusammenfassung



Das Konsiliarlabor für Hi (KLHi) in Würzburg



- Eingerichtet im Dezember 2007
- Transfer der gesamten Stammsammlung und Daten aus Mainz nach Würzburg
- Teilnahme am deutschen Referenznetzwerk IBI
- Teilnahme am europäischen Netzwerk IBD-LabNet
- 2009: Teilnahme am europaweiten Ringversuch von IBD-LabNet
- www.haemophilus-online.de



Aufgaben der Konsiliarlaboratorien

Beratungstätigkeit

(z. B. ÖGD, Laboratorien, niedergelassene Ärzte, Kliniken und Forschungsinstitute),

Durchführung von Arbeiten im Rahmen der Qualitätssicherung

(Teilnahme an Studien und Ringversuchen, z. B. in Zusammenarbeit mit INSTAND, WHO, EU, Fachgesellschaften, Weiterbildung),

Weiter- oder Neuentwicklung diagnostischer Verfahren für einzelne Erreger,

Mitwirkung und Beratung des Robert Koch-Instituts bei der Erarbeitung wissenschaftlicher Materialien (z. B. Ratgeber Infektionskrankheiten),

Mitwirkung bei der Bewertung der epidemiologischen Situation spezieller Erreger.





Prof. M. Frosch



Prof. U. Vogel



PD Dr. H. Claus



Dr. J. Elias



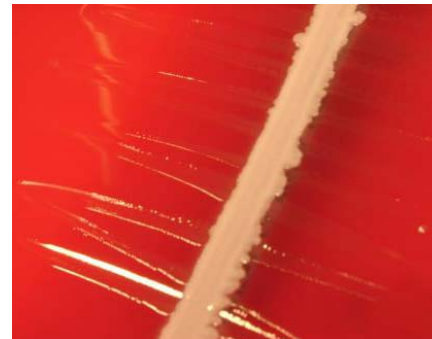
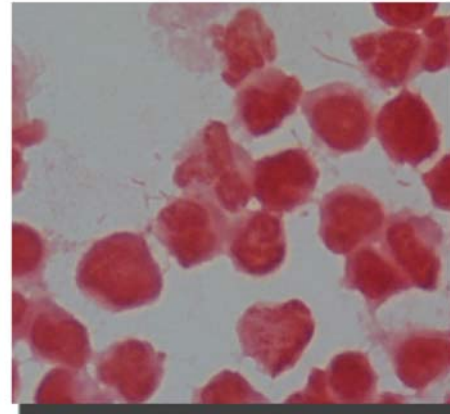
Dr. T.T. Lãm



C. Hautzel

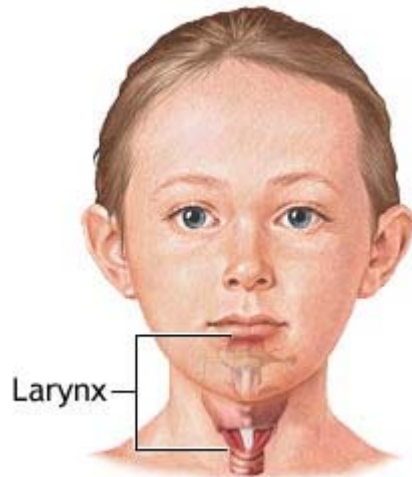


A. Kùlsheimer



- Pasteurellaceae
- Gram-negative pleomorphe Stäbchen
- Habitat: Rachen des Menschen
- Kapsel, Fimbrien, Adhesine

- Hämin- und NAD-Auxotrophie
 - kein Wachstum auf Blutagar
 - Wachstum auf Kochblutagar
 - Ammenphänomen



Klassische Infektionen: Kinder

- Epiglottitis, Atemwegsinfektionen
- Otitis media, Konjunktivitis,
- Meningitis
- Asplenie: OPSI



- Kapsel
 - Polysaccharide
 - 6 Serotypen: a, b, c, d, e, f
 - NTHi
- Impfung gegen Hib
- Säuglinge (≥ 3 Monate)
- asplenische Patienten
- In Deutschland seit 1990
→ epidemiologischer Wandel

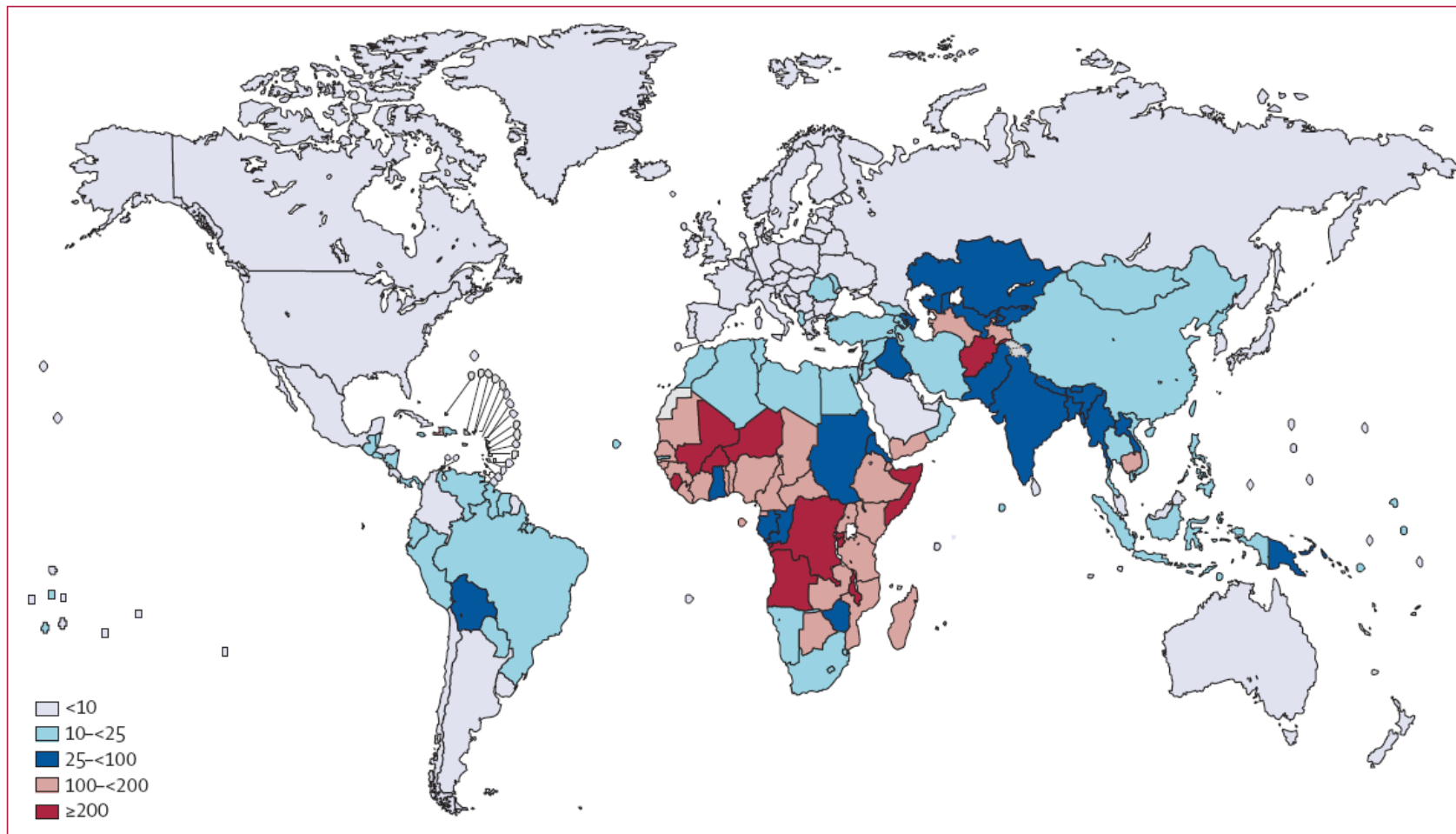


Figure 2: Hib mortality rate

Hib deaths in children aged 1-59 months per 100 000 children (HIV-negative Hib deaths only). The boundaries shown and the designations used on this map do not imply the expression of any opinion by WHO concerning the legal status of any country, territory, city, or area, or of its authorities, or concerning the delimitation of its frontiers or boundaries. Dotted lines on maps represent approximate border lines for which there may not yet be full agreement.

Table 2. Incidence of invasive Hib disease in children aged less than 5 years by country

Country	Treatment setting	Study design	Incidence (per 100,000)	Reference
Hong Kong	Urban	Retrospective	2.7	Lau 1995 (12)
Japan	Regional	Retrospective	4.3 - 56.8	Sakata 2007 (14)
South Korea	Regional	Prospective	6.8	Kim 2004 (9)
New Caledonia	Rural	Retrospective	54.6	Anglaret 1993 (13) ¹⁾
Philippines	Regional	Population-based	95	Limcangco 2000 (18)
Saudi Arabia	Regional	Prospective, population-based	17	Al-Mazrou 2004 (23)
Saudi Arabia	Urban, tertiary hospital	Retrospective	40	Almuneef 2001 (24)
Singapore	Urban, single center	Retrospective	4.4	Thoon 2007 (20)
Taiwan	Regional	Population-based	5.6 in 1997, 3.2 in 2000	Shao 2004 (21)
Thailand	Regional	Prospective	3.8	Rerks-Ngarm 2004 (10)
Vietnam	Regional	Population-based	12 ²⁾	Anh 2006 (22)
Indonesia	Rural	Prospective	67 - 158 (meningitis), 1,561 (pneumonia) ³⁾	Gessner 2005 (26)

Bröker, J. Infect. Dis 2009



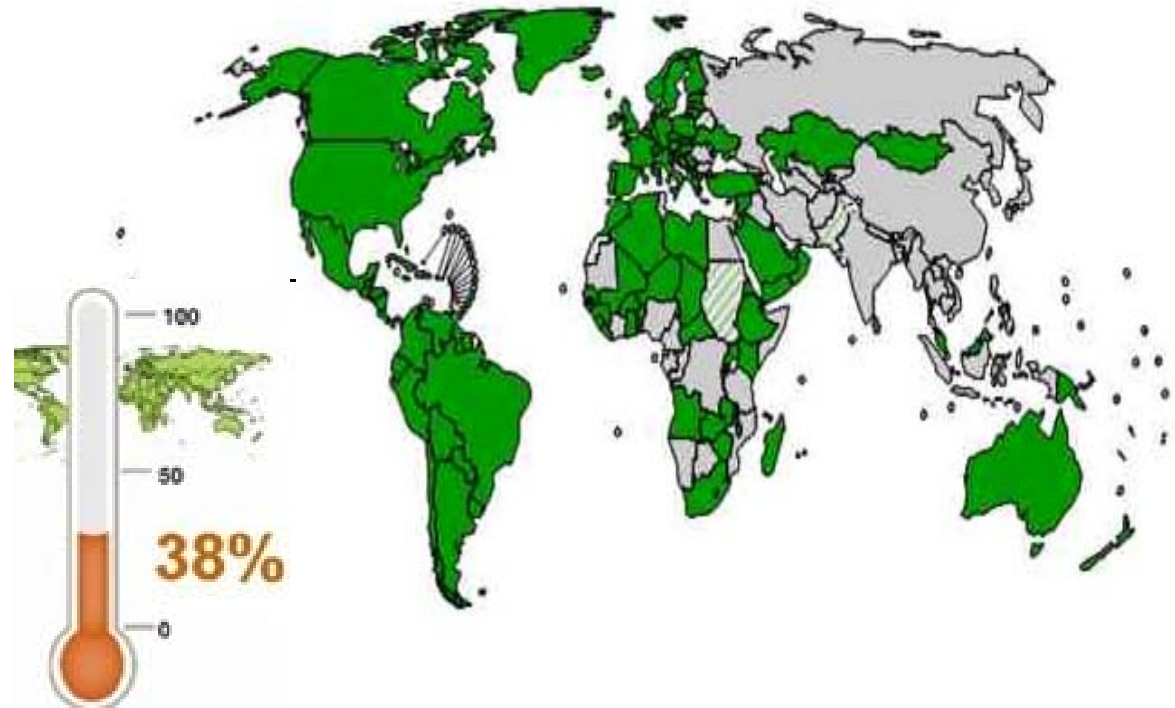
Einführung der Hib Impfung 1997 und 2008



2008

133 countries introduced

3 countries partially introduced



Source: WHO/UNICEF coverage estimates 1980-2008, July 2009

Date of slide: 27. July 2009

Table I. The impact of *Haemophilus influenzae* type b (Hib) conjugate vaccination on the incidence of Hib meningitis^[33,34]

Country of study	Year data published	Effectiveness of vaccine in reducing Hib meningitis
Finland ^[45]	2005	Only three cases of Hib meningitis in the Greater Helsinki area after 1991 (12-year data) compared with between 19 and 30 cases per year between 1979 and 1986
Denmark ^[40]	2004	99% effective after three doses in reducing Hib meningitis
Australia ^[46]	2004	35 cases from 1989–93. Only one case after the introduction of the vaccine
Cuba ^[35]	2001	Hib meningitis cases reduced from 1.3/100 000 (1998) to 0.6/100 000 (1999). Vaccine efficacy 99%
Uruguay ^[47]	1999	Hib meningitis cases reduced from 15.6/100 000 (1979–1994) to 0.03/100 000 (1996)
USA ^[48]	1999	Hib meningitis cases reduced from 73% of childhood cases (1981–1985) to 16% (1991–1995)
Sweden ^[49]	1996	92% reduction in cases of Hib meningitis 1 year after vaccine introduction
England/Wales ^[50]	1994	Hib meningitis cases reduced from 10/100 000 (August 1991–July 1992) to 0.6/100 000 (August 1993–July 1994)
Netherlands ^[51]	1994	Hib meningitis cases reduced from 40/100 000 (April 1992–April 1993) to 0.3/100 000 (April 1993–April 1994)
Germany ^[52]	1994	Hib meningitis cases reduced from 33/100 000 before vaccination to 6/100 000 over 4 years after introduction of Hib vaccine in 1990. Vaccine efficacy 94%
USA ^[7]	1993	82% decrease in Hib meningitis between 1985 and 1991

**Makwana
and Riordan, 2007**



Invasive *Haemophilus influenzae* Disease, Europe, 1996–2006

Shamez Ladhani, Mary P.E. Slack, Paul T. Heath, Anne von Gottberg, Manosree Chandra, Mary E. Ramsay, and European Union Invasive Bacterial Infection Surveillance participants¹

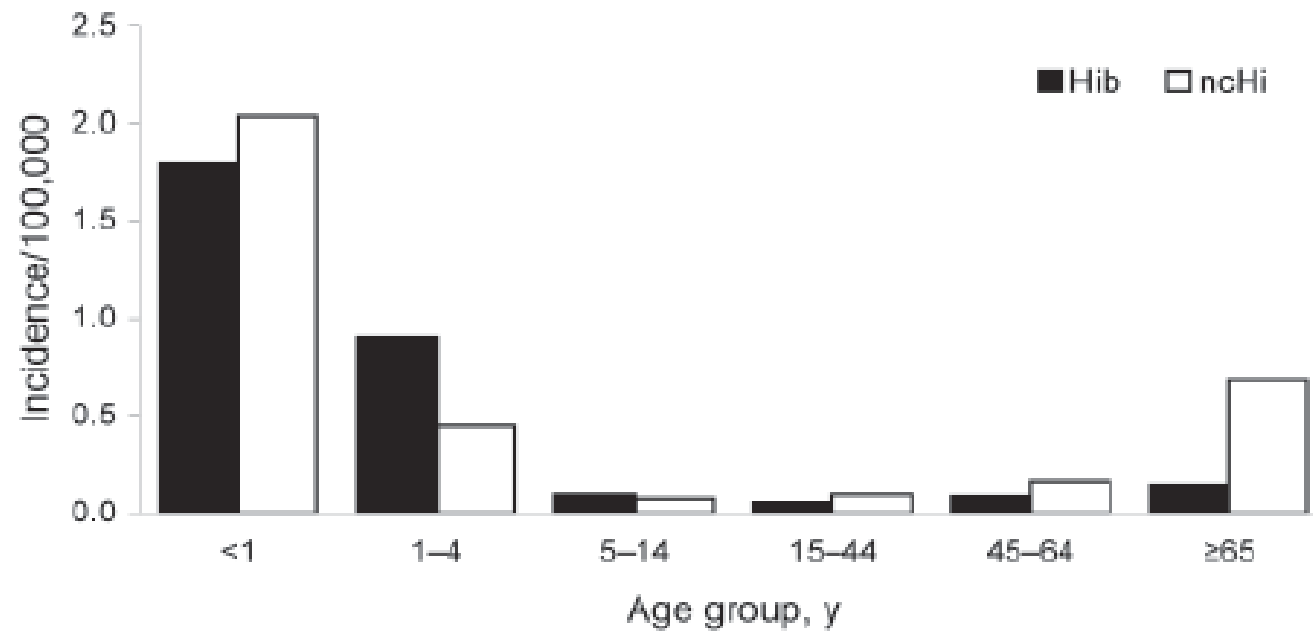


- Austria
- Belgium
- Czech Republic
- Denmark
- Estonia
- Finland
- France
- Germany
- Greece
- Hungary
- Iceland
- Ireland
- Italy
- Latvia
- Lithuania
- Luxembourg
- Malta
- Netherlands
- Norway
- Poland
- Portugal
- Slovak Republic
- Slovenia
- Spain
- Sweden
- Switzerland
- UK



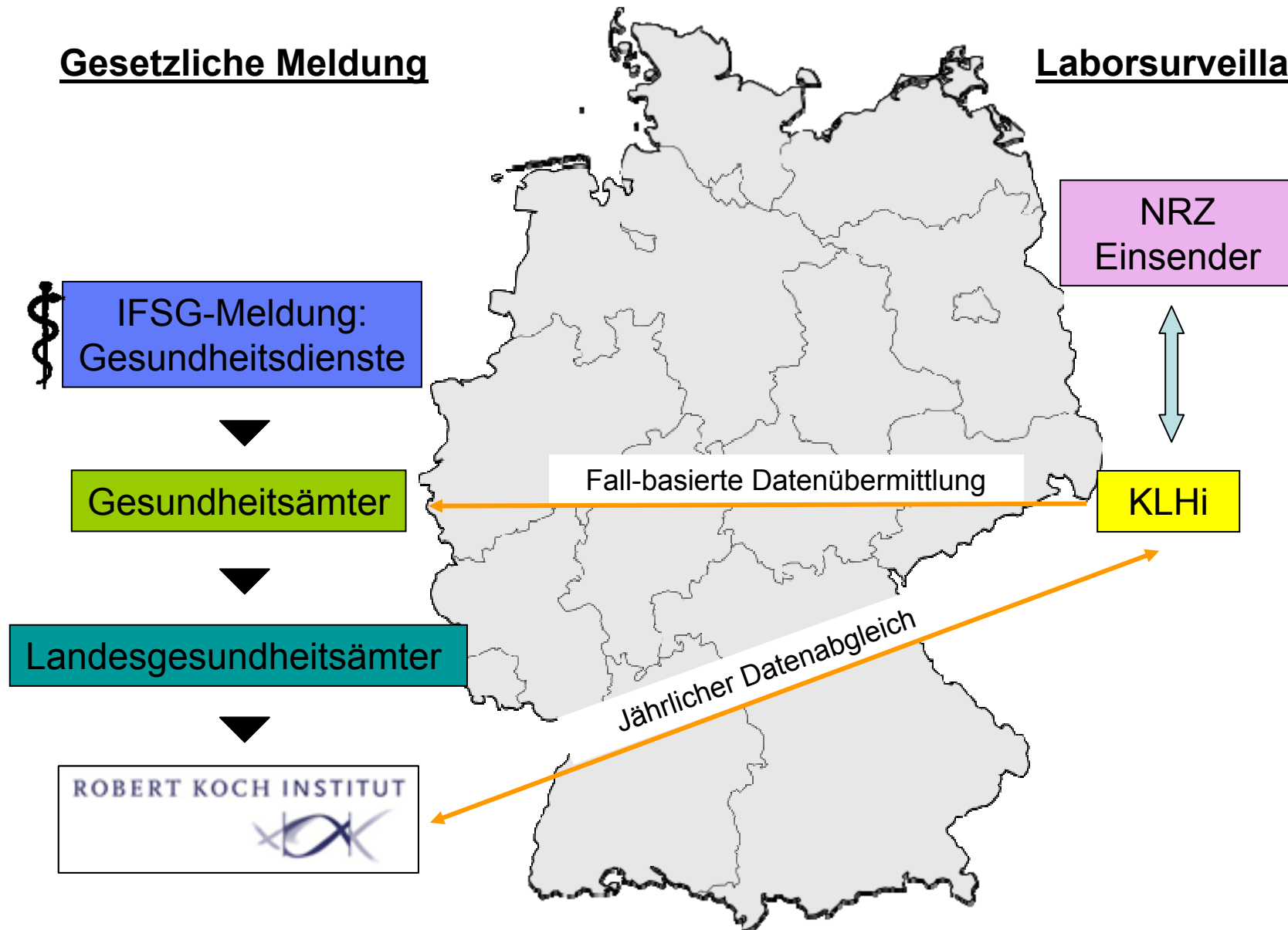


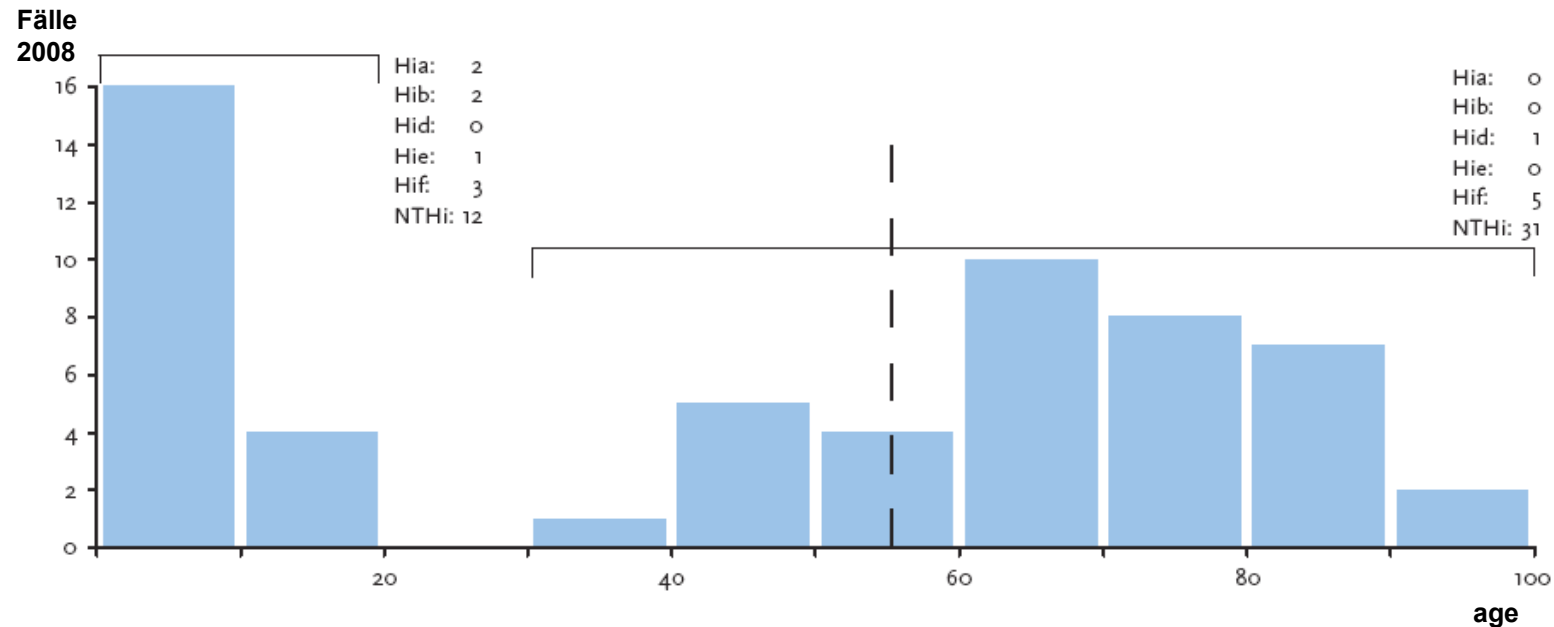
Vergleich Hib / NTHi Erkrankungen



Gesetzliche Meldung

Laborsurveillance

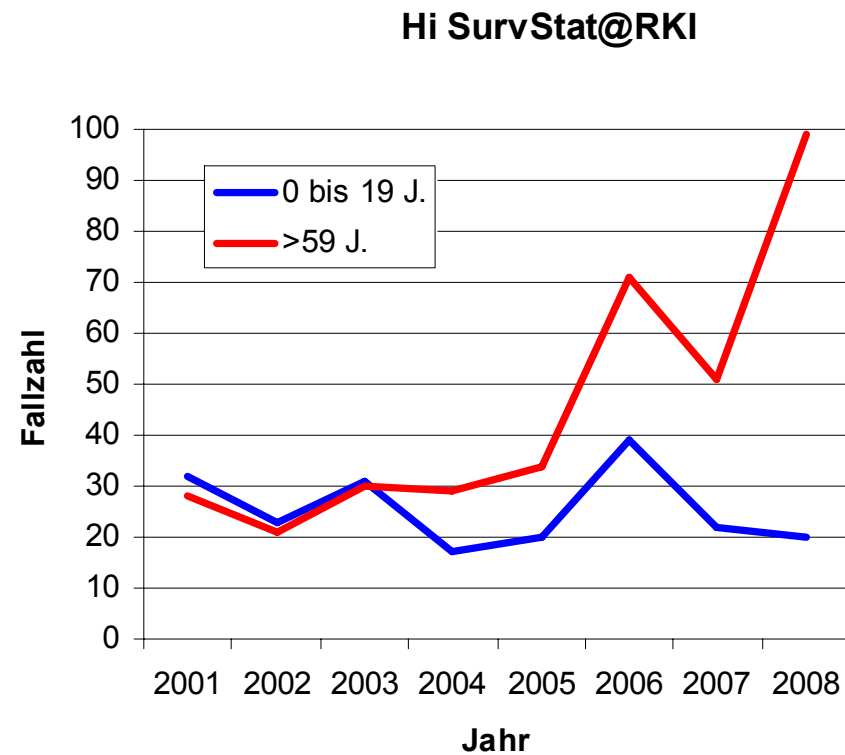
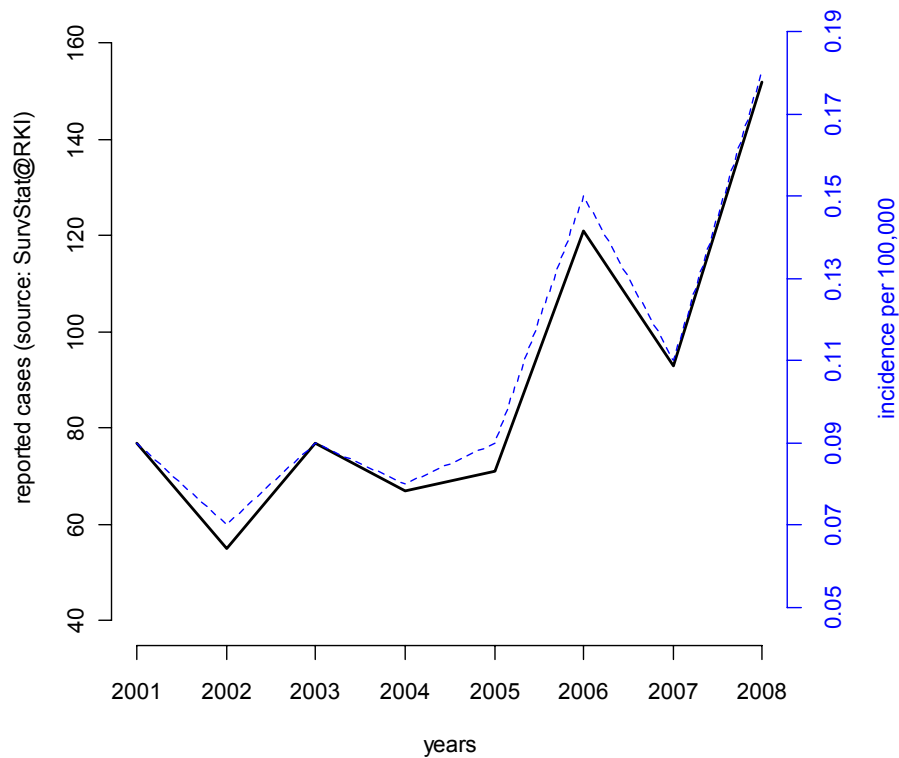


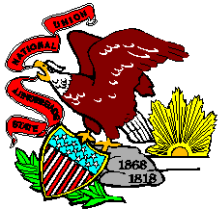


Veränderte epidemiologische Situation

- Weniger Hib Infektionen
- Hib Erkrankungen → Impfversager, ungenügende Immunisierung
- Altersverschiebung → ältere Patienten
- Größere Bedeutung von NTHi
- Problem: Nichtmeldungen Laborüberwachung und gesetzliche Meldepflicht

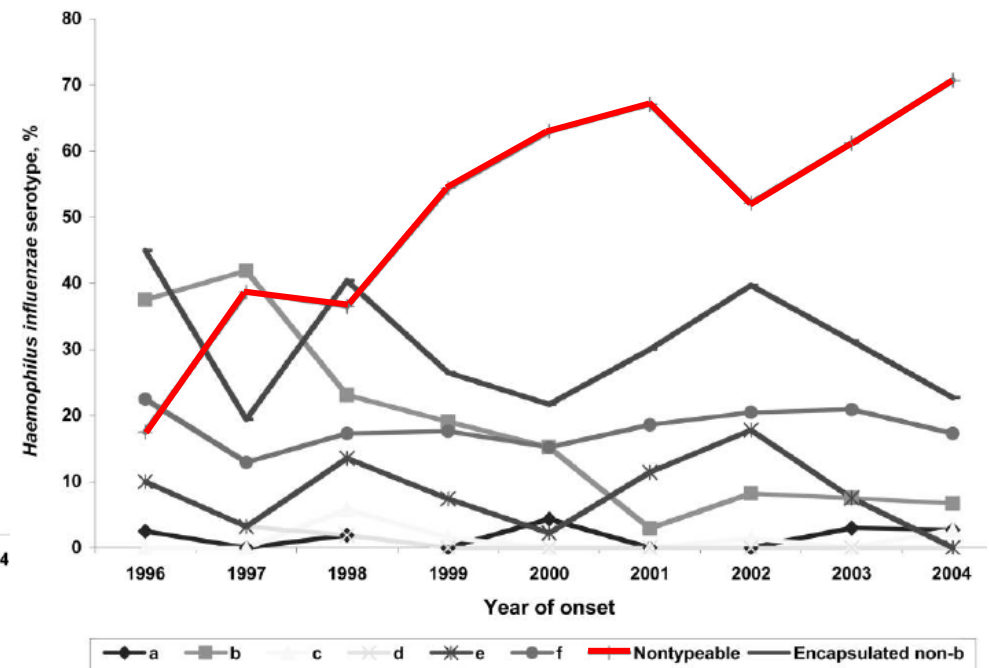
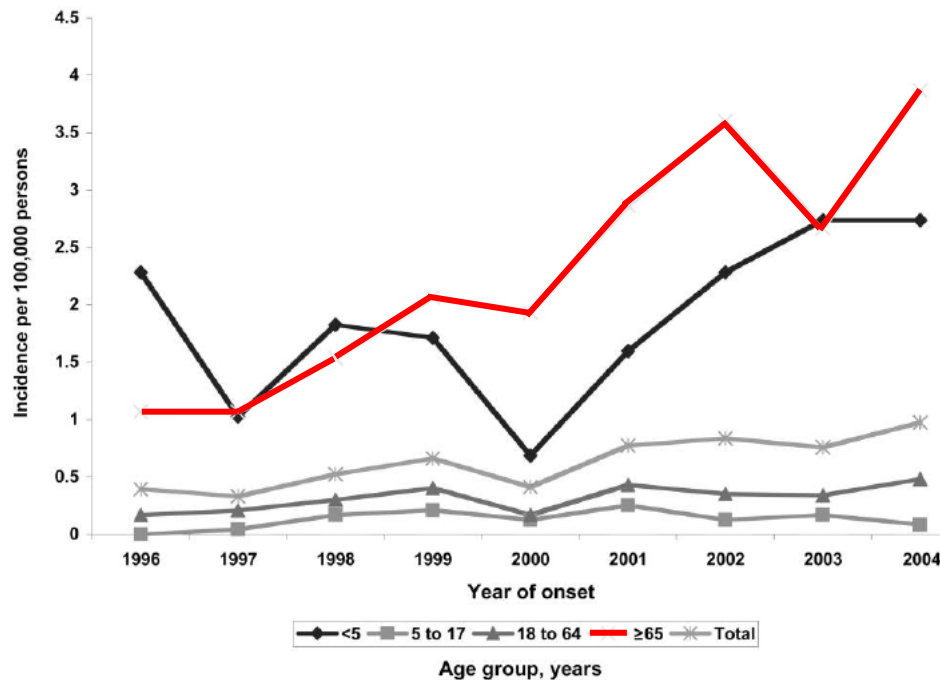
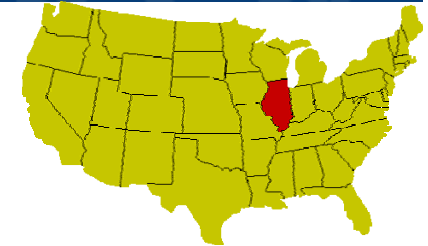
Epidemiologischer Wandel invasiver Hi-Infektionen





ILLINOIS

Illinois
1996-2004



Dworkin et al., Clin. Infect. Dis, 2007

Haemophilus influenzae-infektionen in Baden-Württemberg

ÖGD
Öffentlicher Gesundheitsdienst



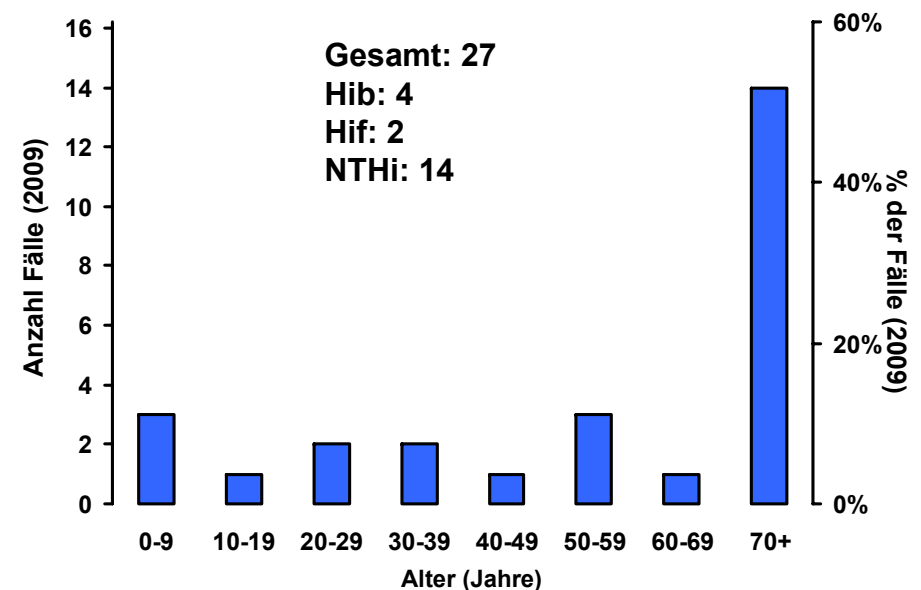
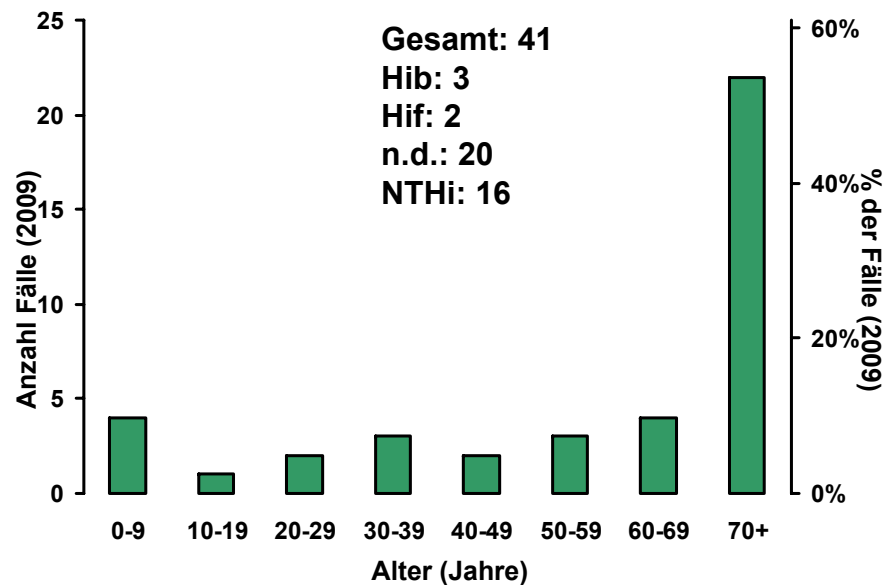

Baden-Württemberg



Ziele

- Zusammenführung der Daten aus gesetzlichem Meldesystem und Laborsurveillance
- Bewertung der Vollständigkeit der Laborsurveillance
- Serotyp-Verteilung
- Altersverteilung





- 27 Fälle von 41 gemeldeten Fällen (68,3 %)
- Serotyp-Verteilung: Trotz Meldung an die öffentlichen Gesundheitsdienste gab es Diskrepanzen bei Serotyp b (3 statt 4)

Schlussfolgerungen

- Fortsetzung für 2010
- Auswertung
- Einführung einer aktiven Komponente?
- Ausweitung auf andere Bundesländer

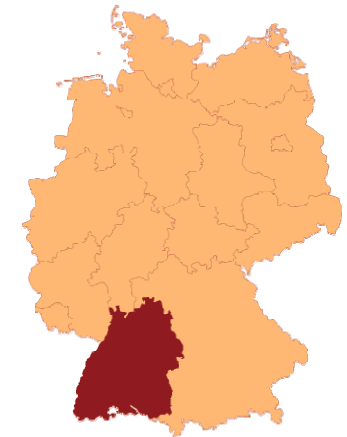
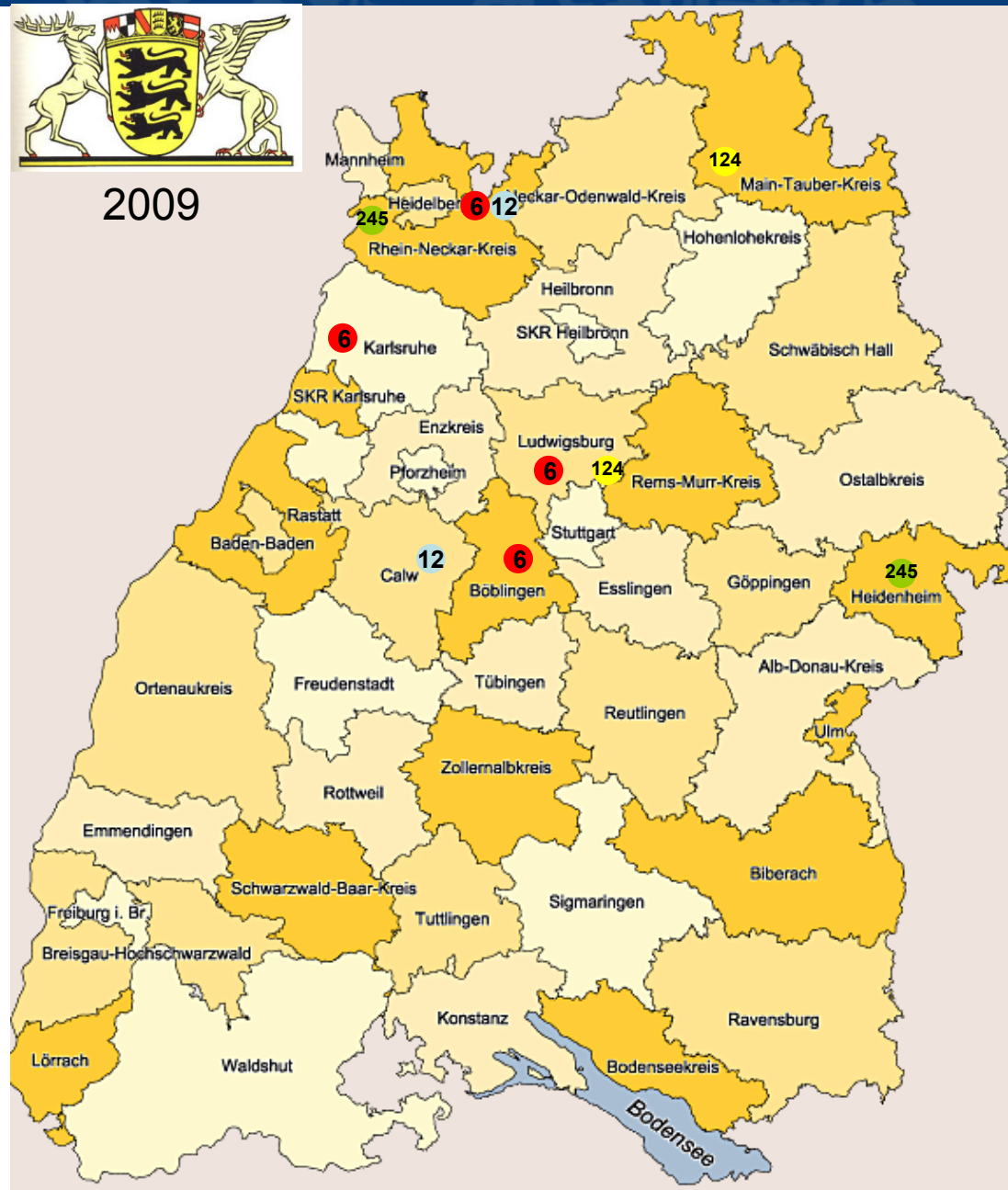


Geographische Verteilung der Sequenztypen (ST)

Isolate	ST
H552	3
H523	6
H561	6
H572	6
H583	6
H508	12
H558	12
H501	124
H614	124
H609	134
H565	159
H490	164
H551	201
H499	203
H500	208
H515	245
H560	245
H566	321
H605	367
H525	388
H529	409
H541	432
H510	524
H545	531
H493	690
H514	691
H592	692
H590	693



2009



- Aufbau
 - Außenmembranprotein
 - Gen: *hpd*
 - 42 kD; 364 AS
 - 1092 bp
 - ca. 2800 Residuen pro Organismus
- Funktion
 - Virulenzfaktor: Invasion von Bronchialepithel (?)
 - Glycerophosphodiester Phosphodiesterase-Aktivität
 - Beitrag zu Biofilmbildung?
 - hpd-negative H.: vermehrungsfähig, aber kaum pathogen (Tierversuch)
- Impfung
 - in allen *H. influenzae* enthalten
 - hochkonserviert
 - in Tierversuchen immunogen
 - mehrere klinische Studien (Phase II, Phase III)



Klinische Studien zur Protein D-Impfung

Phase	Personen	Dauer	Hauptziel
0	ca. 10–15	Wochen	Pharmakokinetik, Pharmakodynamik, subtherapeutische Dosen, z. B. Microdosing
I	ca. 20–80	Wochen	Pharmakokinetik, Pharmakodynamik, Verträglichkeit und Sicherheit des Medikaments („First in Man“/FIM)
II	ca. 50–200	Wochen bis Monate	Überprüfung des Therapiekonzepts (Proof of concept, Phase IIa), Findung der geeigneten Therapiedosis (Dose Finding, Phase IIb)
III	ca. 200–10.000	Monate bis Jahre	Signifikanter Wirkungsnachweis (Pivotal Study) und Marktzulassung der Therapie
IV	ab ca. 1000 bis Millionen	Jahre	zur Feststellung sehr seltener Nebenwirkungen häufig zu Marketingzwecken

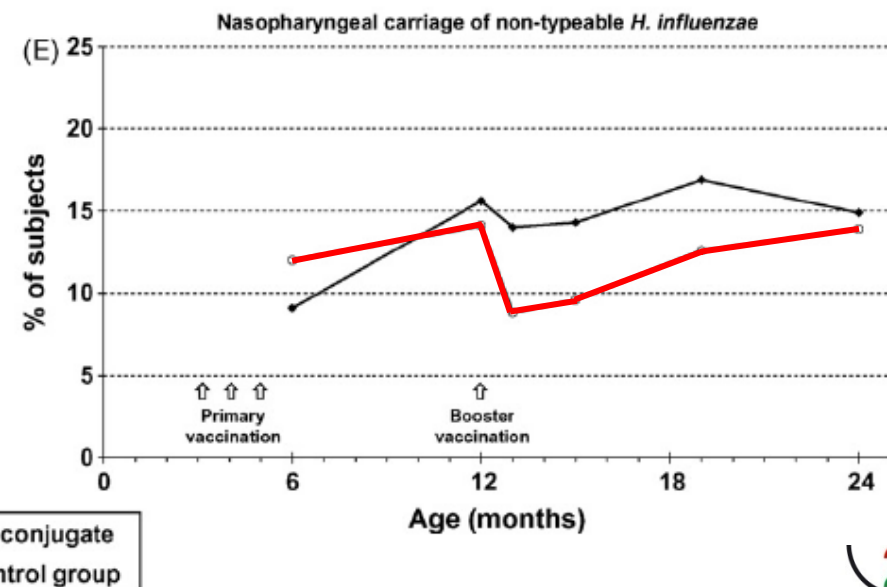
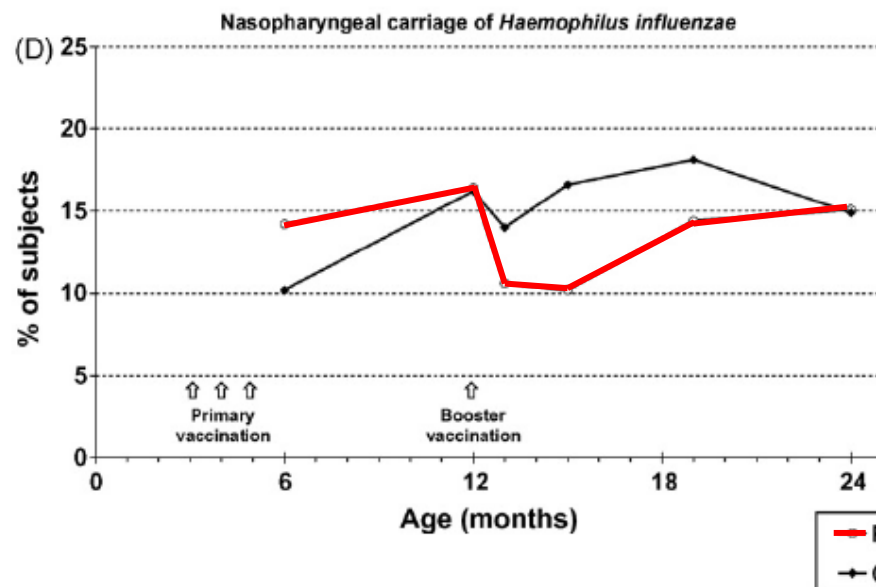
- Prymula et al. 2006, Prymula et al. 2008, Prymula et al. 2009: **11-valenter Konjugatimpfstoff** + HPD
4968 Kinder (Tschechien und Slowakien): Akute Otitis media↓ ; nasopharyngeales Trägertum↓;
keine unerwünschte Interaktion mit 6-fach Impfung
- Bernal et al. 2009: 10-valenter Konjugatimpfstoff + HPD (Synflorix®)
806 Kinder (Polen, Philippinen): AK-Titer ↑ keine unerwünschte Interaktion mit 6-fach Impfung
- Wysocki et al. 2009: 10-valenter Konjugatimpfstoff + HPD (Synflorix®)
1548 Kinder (Deutschland, Polen): AK-Titer ↑ keine unerwünschte Interaktion mit Meningokokken C-Impfungen
- Silfverdahl et al. 2009: 10-valenter Konjugatimpfstoff + HPD (Synflorix®); Vgl. 3+1 und 2+1 Dosen
351 Kinder (Dänemark, Norwegen, Slowakien&Schweden); AK-Titer ↑ nach Booster; Impfschemata gleichwertig
- Vesikari et al. 2009 und Vesikari 2010: 10-valenter Konjugatimpfstoff + HPD (Synflorix®) Vgl. 3+1 & 2+1 Dosen
1650 Kinder (Finnland, Frankreich, Polen): Gleichwertigkeit von 10- und 7-valentem Impfstoff;
keine unerwünschte Interaktion mit MMR-Impfung (Teilergebnis an 325 finnischen Kindern)
- seit 2009 in > 40 Ländern (auch D) Synflorix® zugelassen gegen
S. pneumoniae-verursachte akute Otitis media

Klinische Studien zur Protein D-Impfung

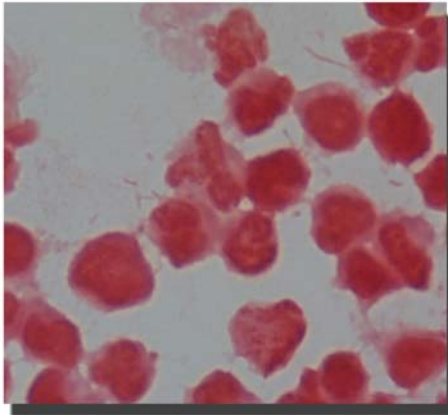
	Pneumococcal vaccine		Control vaccine		Vaccine efficacy* % (95% CI)
	Number of children	Incidence per 1000 person-years	Number of children	Incidence per 1000 person-years	
Per-protocol cohort	2455		2452		
Vaccine pneumococcal serotypes	57	14.4	118	30.4	52.6% (35.0 to 65.5)
Non-typable <i>H. influenzae</i>	39	9.8	56	14.2	31.1% (-3.7 to 54.2)
Intention-to-treat cohort	2489		2479		
Vaccine pneumococcal serotypes	64	14.2	132	29.8	52.6% (36.1 to 64.9)
Non-typable <i>H. influenzae</i>	43	9.5	63	14.0	32.7% (0.77 to 54.3)

Table 2: Protective efficacy of pneumococcal protein D conjugate vaccine for time to first occurrence of acute otitis media during per-protocol and intention-to-treat follow-up

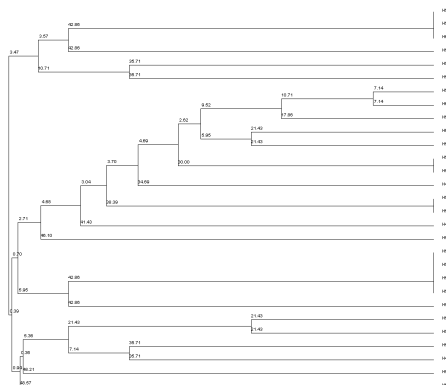
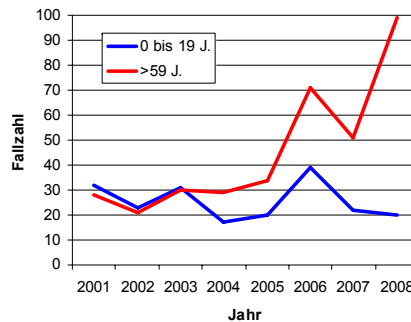
Prymula et al., Lancet 2006



Prymula et al., Vaccine 2008



Hi SurvStat@RKI



- Die ersten zwei Jahre des KLHi in Würzburg
 - Diagnostik eingerichtet und ausgebaut
 - Anschluss an deutsche und europäische Netzwerke
 - Teilnahme am europäischen Ringversuch
 - Epidemiologischer Wandel bei *H. influenzae*-Erkrankungen
 - Durch Hib Impfprogramm
 - NTHi häufiger
 - eher älteren Patienten (demographischer Wandel!)
 - Molekulare Epidemiologie in Baden-Württemberg spiegelt überregionale Tendenzen
 - Neue Impfstrategie: HPD-Impfung
- 



Invasive Meningokokken-Erkrankungen: Aktuelle epidemiologische Entwicklungen unter Berücksichtigung des Abgleichs der Daten aus dem gesetzlichen Meldesystem und der Laborsurveillance

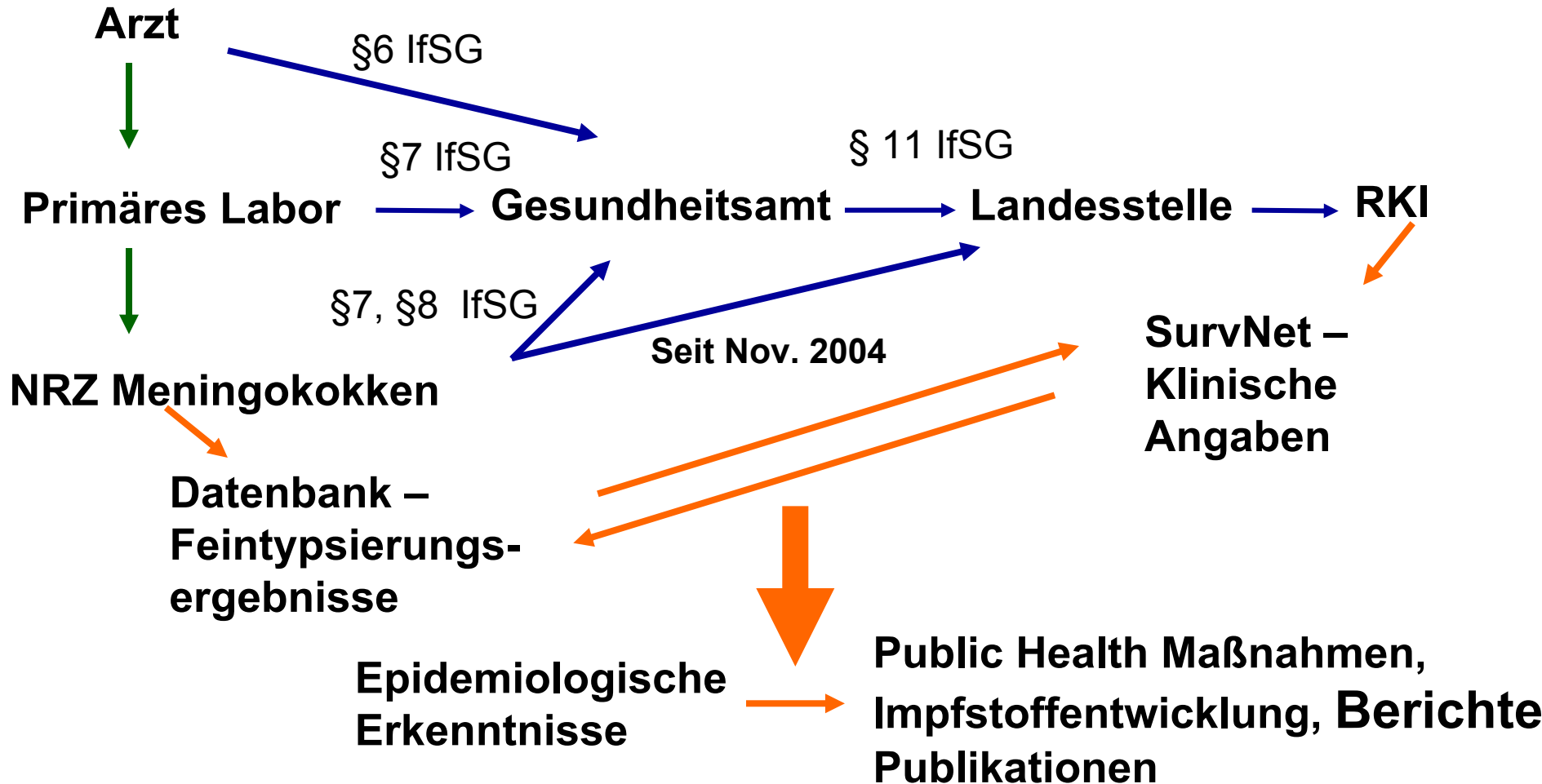
Wiebke Hellenbrand

5. Würzburger Meningokokken-Workshop

Überblick

- Datenbasis, Datenqualität
- Epidemiologie
 - Alter
 - Region
 - Serogruppen
 - Feintypen
 - Berücksichtigung der Meningokokken C-Impfung
 - Impfquoten
 - Klinische Ausprägung
 - Letalität
- Ausblick

Invasive Meningokokken-Erkrankungen: Erfassung nach IfSG und am NRZM (1)



Datenbasis

- Erfassung nach IfSG
 - 2001: 834 Fälle; 2002-2009: 4760 Fälle
 - Capture-recapture-Studie 2003*
 - ~11% Untererfassung von Meningokokken-Erkrankungen nach IfSG
 - ~10% der NRZM-Fälle nicht nach IfSG erfasst
 - Meningokokken-Verdachtsmeldungen (§6 IfSG)**
 - ~ 4-9% „wahrscheinliche“ Meningokokken-Fälle
 - Purpura fulminans oder Waterhouse-Friderichsen-Syndrom
 - Erfassung über das neue SurvNet geplant
- Erfassung am NRZM
 - 2002-2009: 3598 Fälle
 - 25% niedriger als nach IfSG
 - Abnehmende Differenz 2002: 33%, 2008: 15%, **aber 2009: 24,3%**
 - Pandemie?
 - Zunehmende PCR-Diagnostik in peripheren Labors?

*Schrauder, A et al. Capture-recapture analysis to estimate the incidence of invasive meningococcal disease in Germany, 2003. *Epidemiol.Infect.*:1-8, 2006. **Robert Koch-Institut. Invasive Meningokokken-Erkrankungen: Retrospektive Erhebung von Verdachtsmeldungen nach § 6 Abs. 1 IfSG Deutschland, 2001-2007. *Epid Bulletin* (8):69-75, 2009.

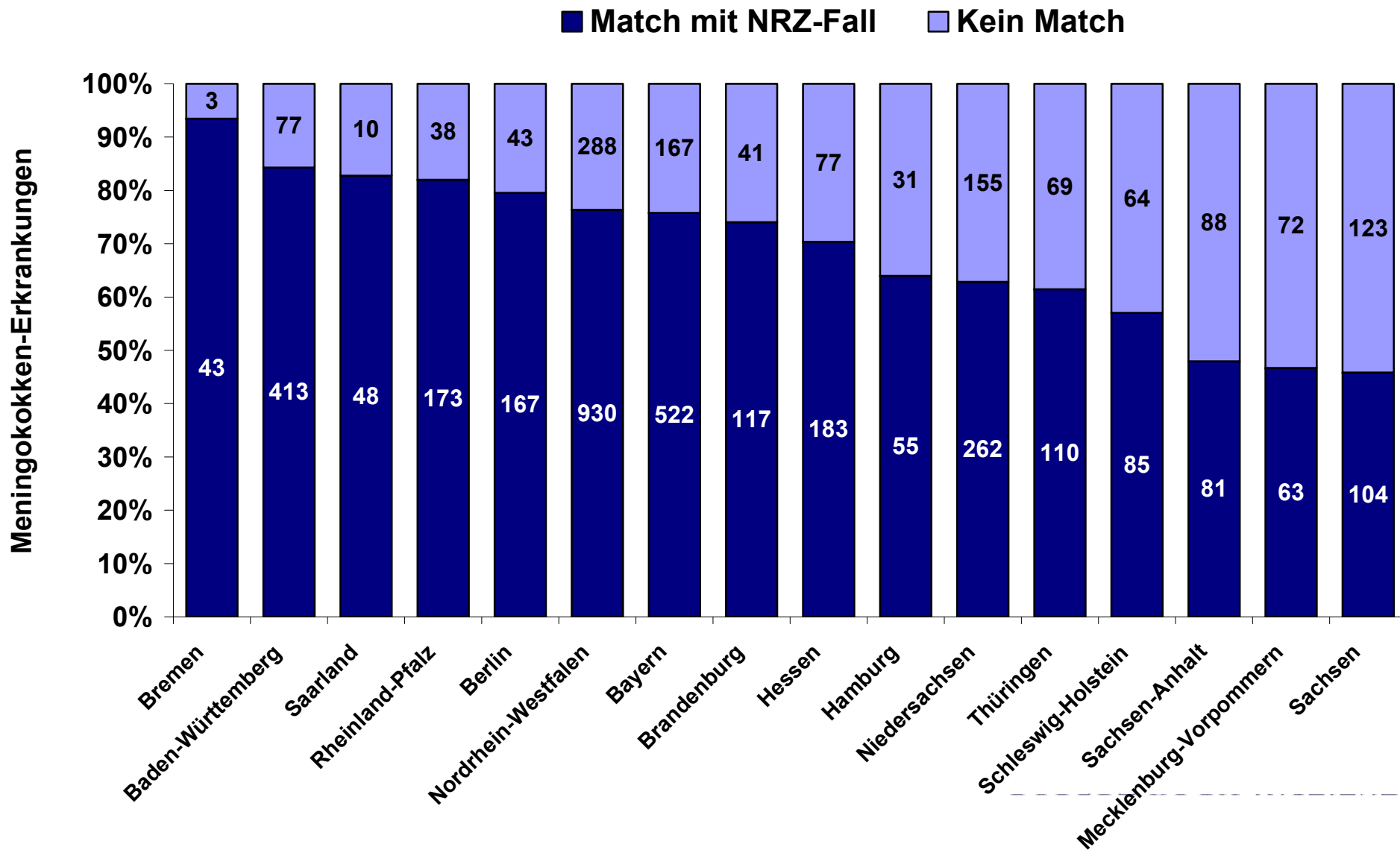
Verknüpfung der NRZM- und IfSG-Daten

- Ziele
 - Verbesserung der Datenqualität, z.B. fehlende falsche Sg
 - Untersuchung von Zusammenhängen zwischen Feintypen und demographischen sowie klinischen Faktoren
 - Relevant für Entwicklung von Impfstoffen und Evaluierung des Impferfolgs
- Verknüpfung mittels automatischen Algorithmus anhand
 - demographischer Merkmale
 - Erkrankungs-/Melde- bzw. Entnahme-/Eingangsdatumsangaben
 - Manuelle Prüfung nicht automatisch verknüpfter Fälle
 - Ggf. Abgleich zwischen NRZM und Gesundheitsamt
- Verknüpfung 2002-2008 abgeschlossen
 - Manuelle Prüfung für 2009 läuft noch

Verknüpfung der IfSG- und NRZM-Daten, 2002-2009

- 94% (3376) aller NRZM-Fälle wurden mit IfSG-Fällen verknüpft
 - 2002: 88%, 2008: 97%, 2009 noch nicht ganz abgeschlossen
- 72% aller IfSG-Fälle wurden mit NRZM-Fällen verknüpft
- IfSG-Fälle signifikant häufiger mit NRZ-Fällen verknüpft bei
 - Todesfällen (60% vs. 40%, $p \text{ Chi-2}=0,001$)
 - Schwere (septischen) Verläufe (76% vs. 70%, $p=0,004$)
 - Kindern ≤ 15 Jahre (74% vs. 69%, $p<0,0001$)
 - Fällen mit erfüllter RKI-Referenzdefinition (72% vs. 57%)
 - **Aber** 43 der 76 Fälle ohne erfüllter Referenzdefinition konnten gelinkt werden!
 - Fällen aus NRZM-näheren Bundesländern:

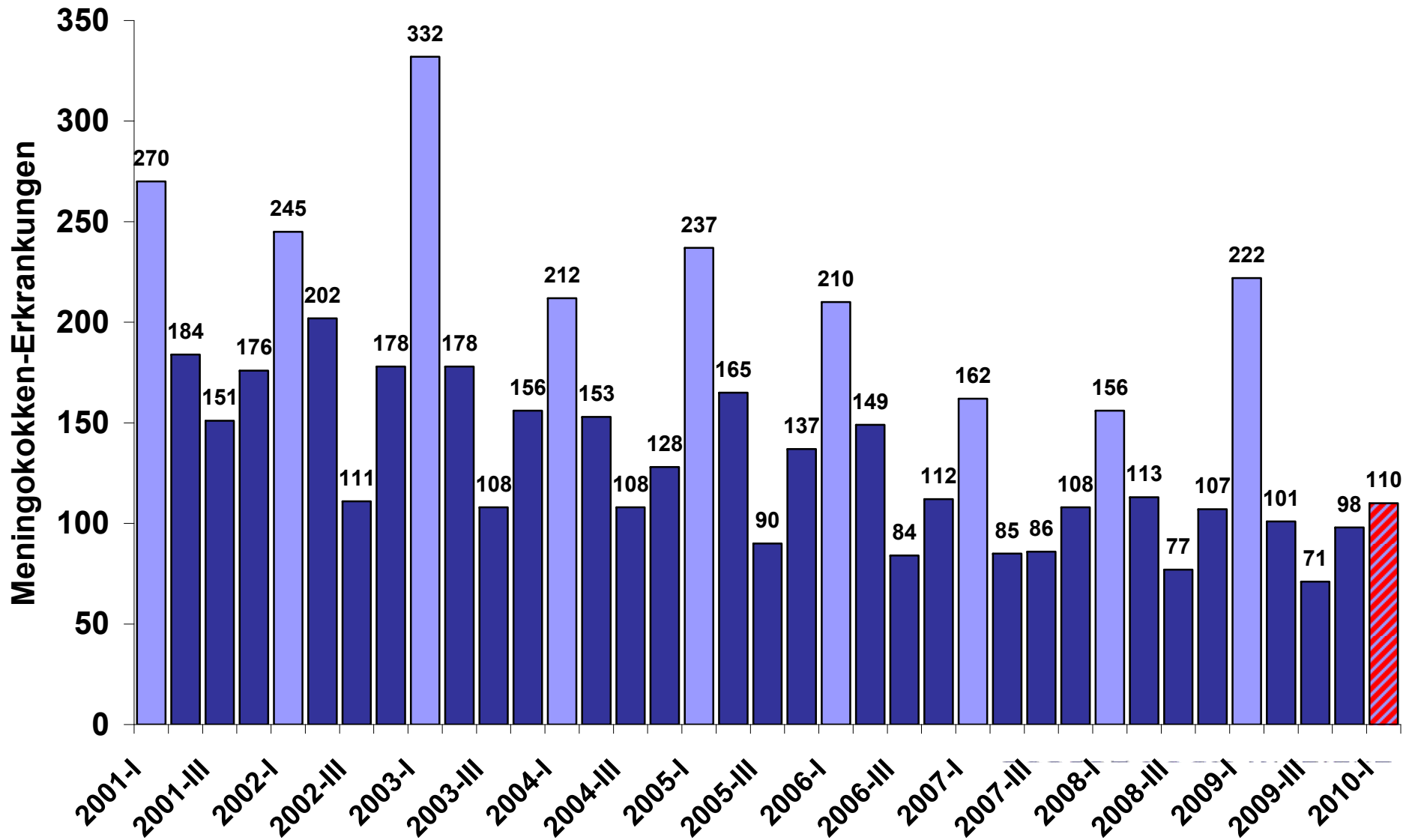
Prozent der dem RKI übermittelten Meningokokken-Erkrankungen, die mit NRZ-Isolaten verknüpft werden können



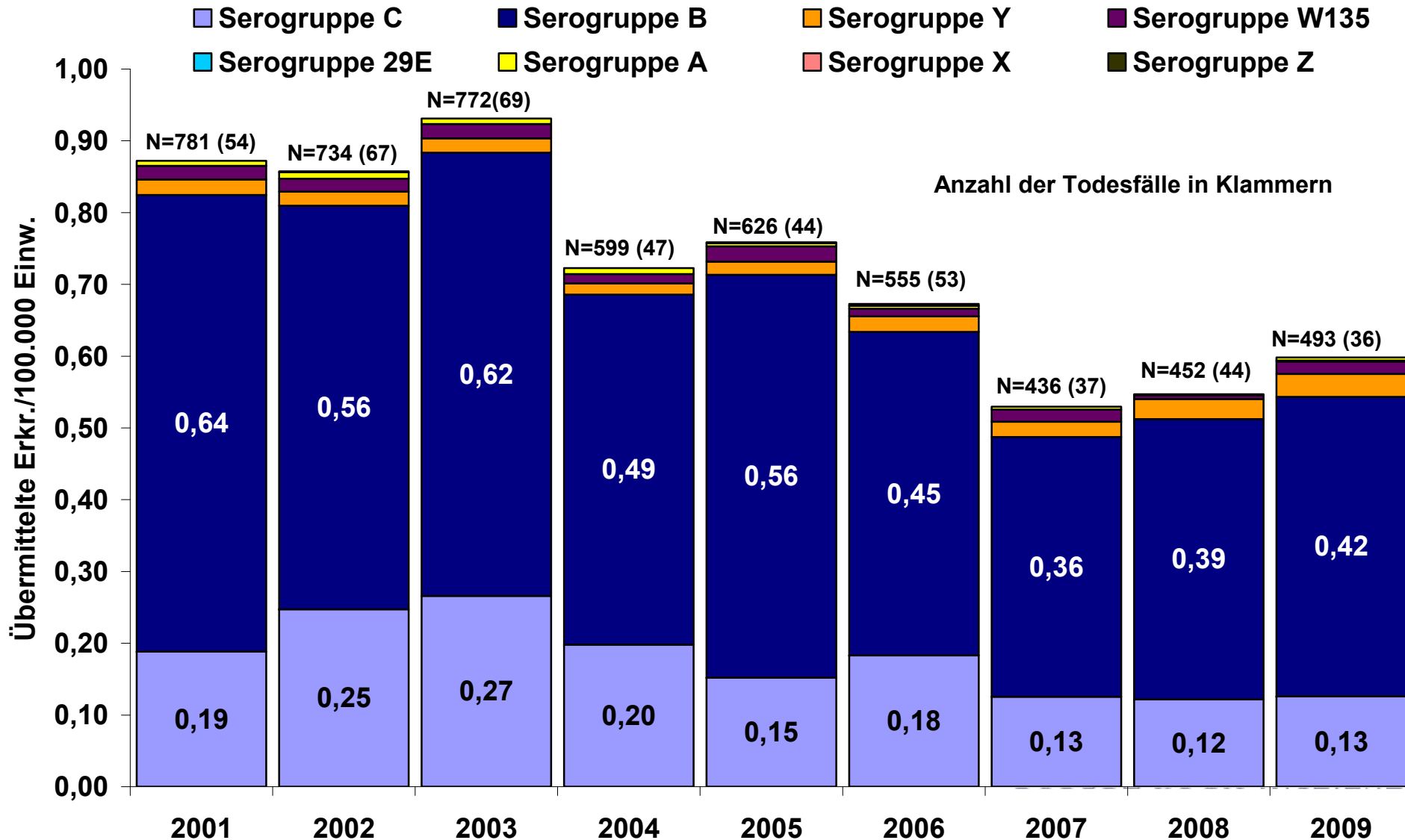
Analyse nach Feintypen

- Feintyp:
 - Serogruppe: PorA-VR1, PorAVR2: FetA
 - z.B. B:P1.7-2,4:F1-5
- MLST bei Unterstichprobe – Zuordnung zu Sequenztypen
- 677 verschiedene Feintypen 2002-2009

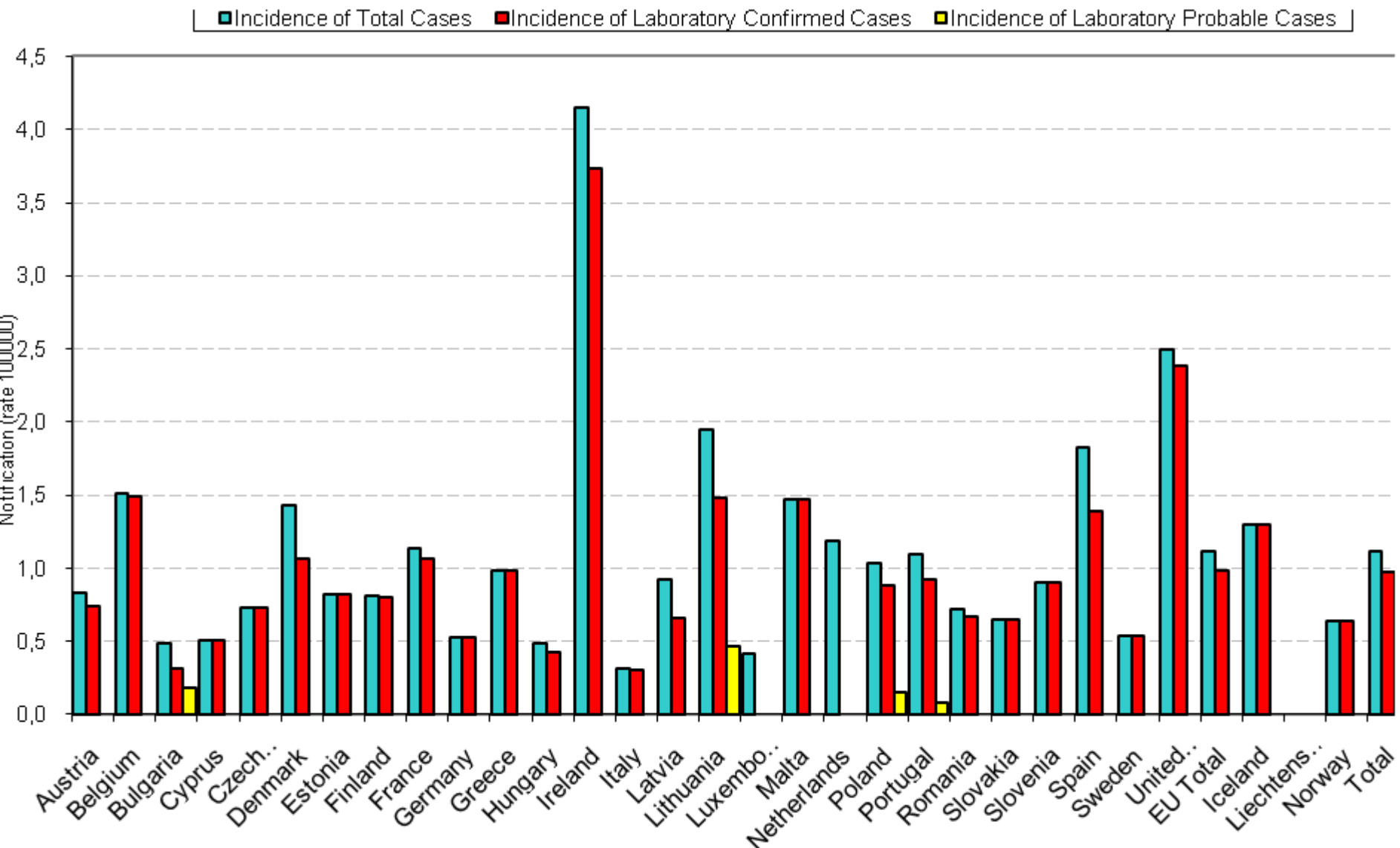
Übermittelte Meningokokken-Erkrankungen nach Quartal, 2001-2010 (Q1)



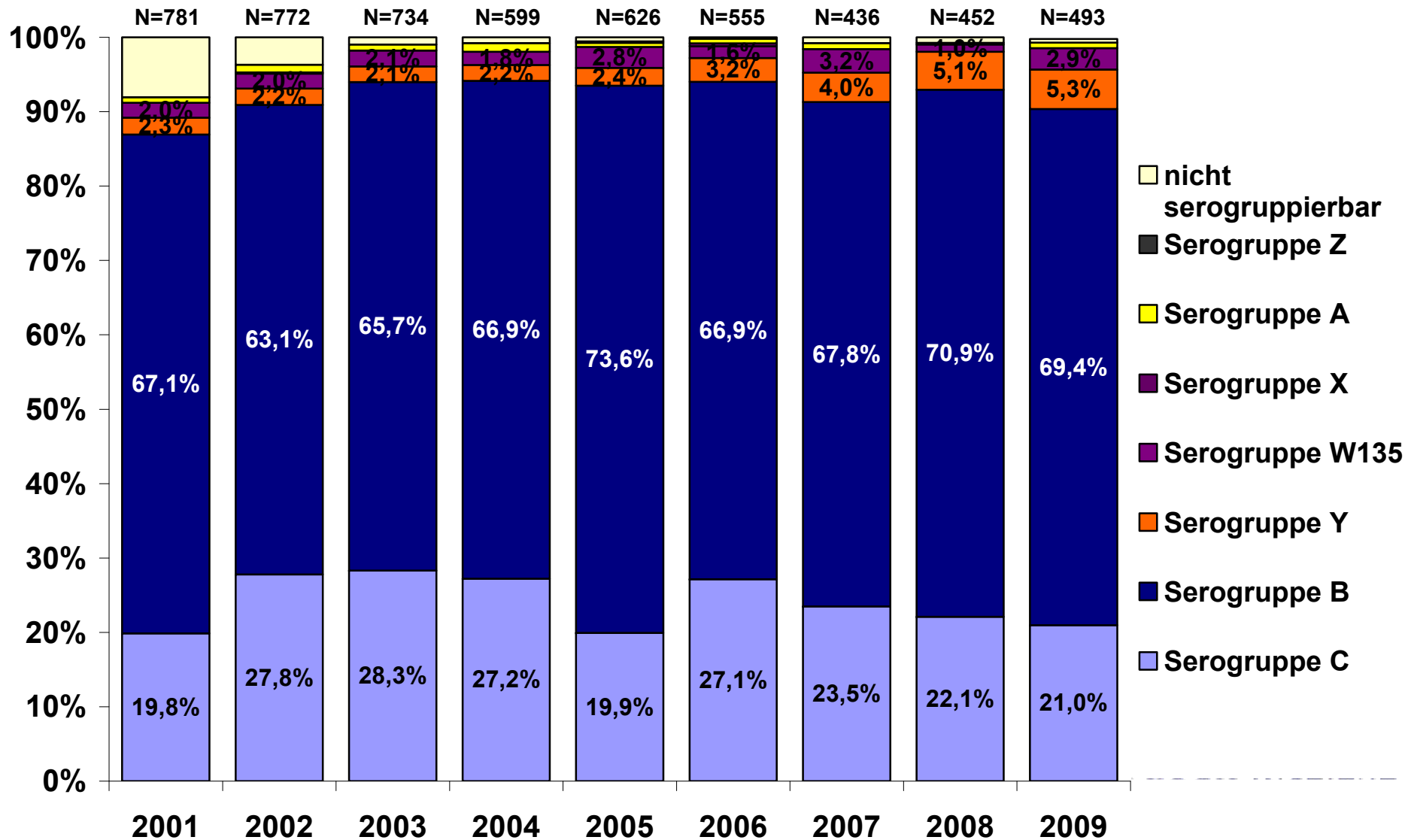
Inzidenz der nach IfSG übermittelten Meningokokken-Erkrankungen in Deutschland, 2001-2009



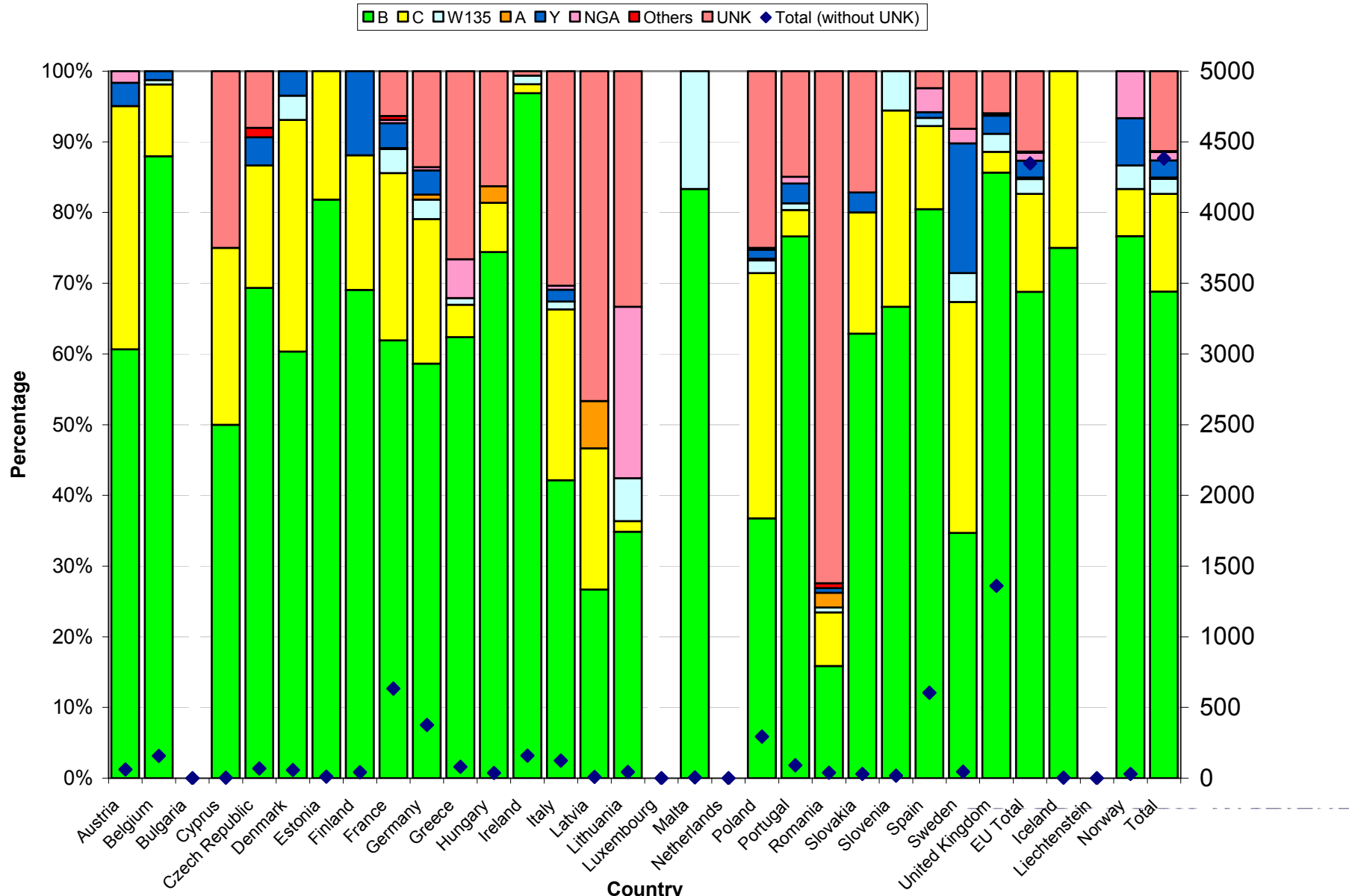
Inzidenz invasiver Meningokokken-Erkrankungen in Europa, 2007 (n=5583) (ECDC, IBD Report 2007)



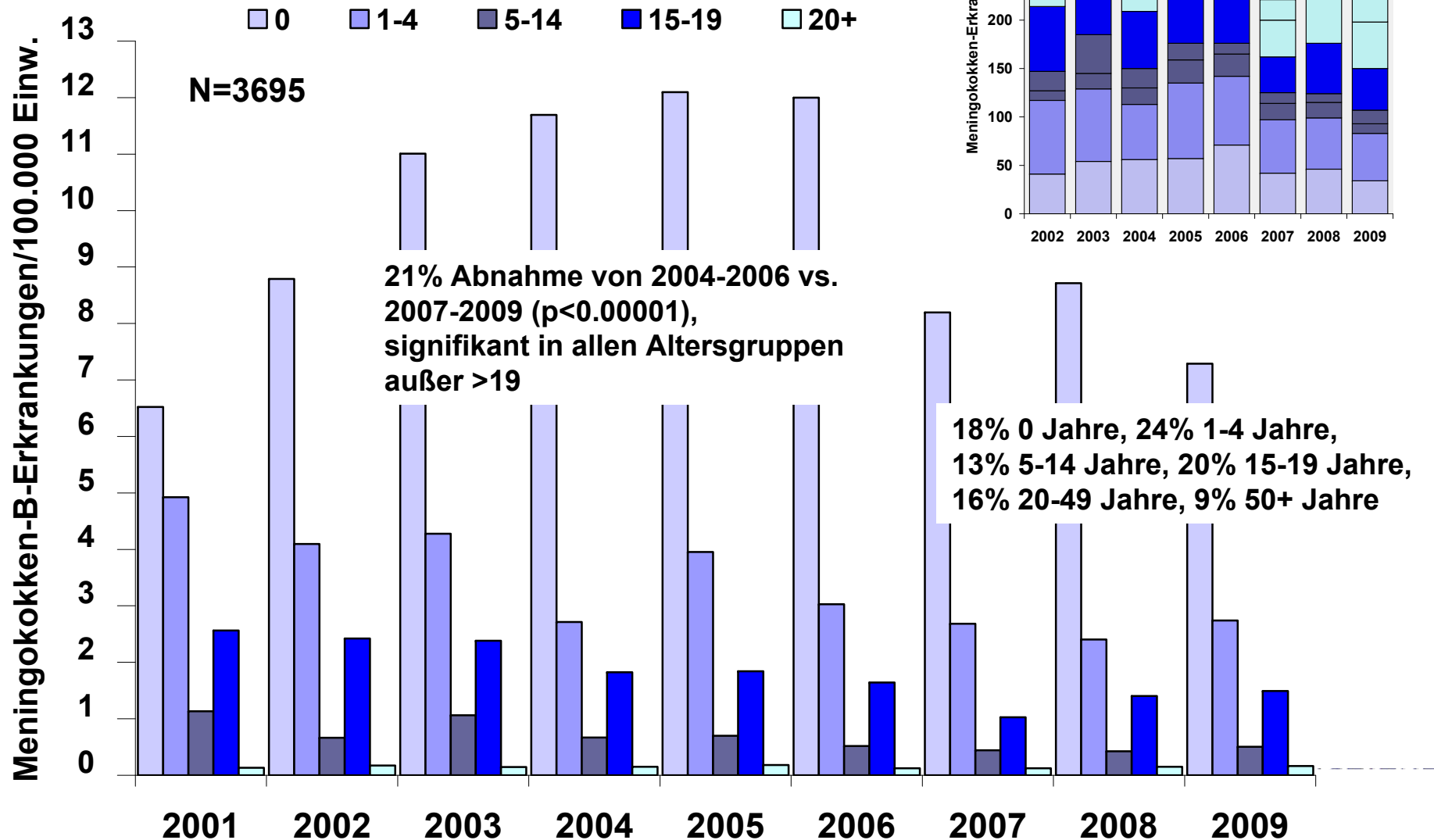
Serogruppenverteilung der nach IfSG übermittelten Meningokokken-Erkrankungen in Deutschland, 2001-2009



Serogruppen-Verteilung in europäischen Ländern, 2007 (n=4382) (ECDC, IBD Report 2007)

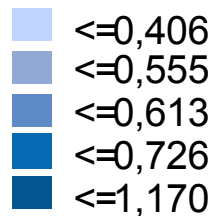


Alterspezifische Inzidenz der Serogruppe B-Erkrankungen, 2001-2009

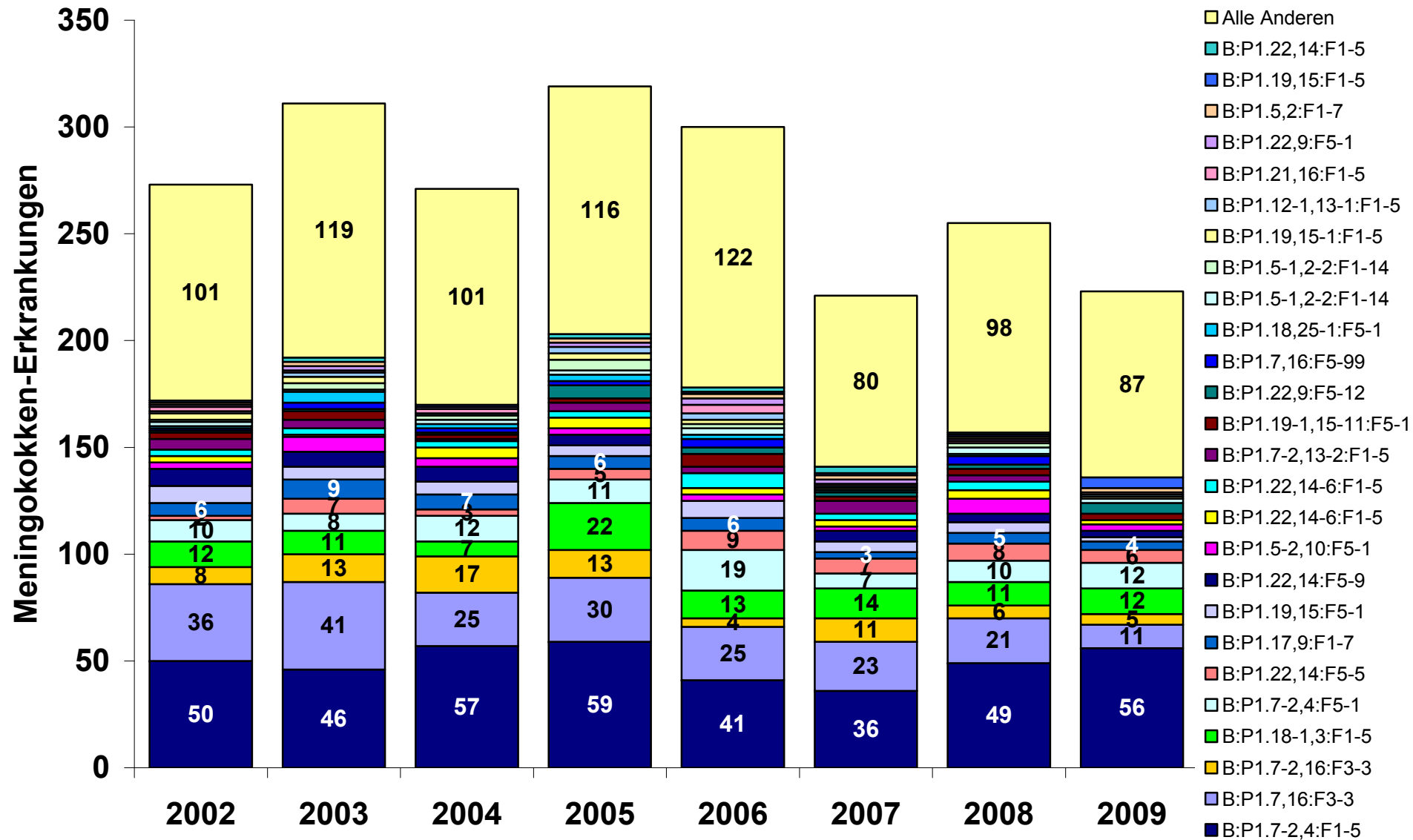


Regionale Verteilung Serogruppe Inzidenz, 2009

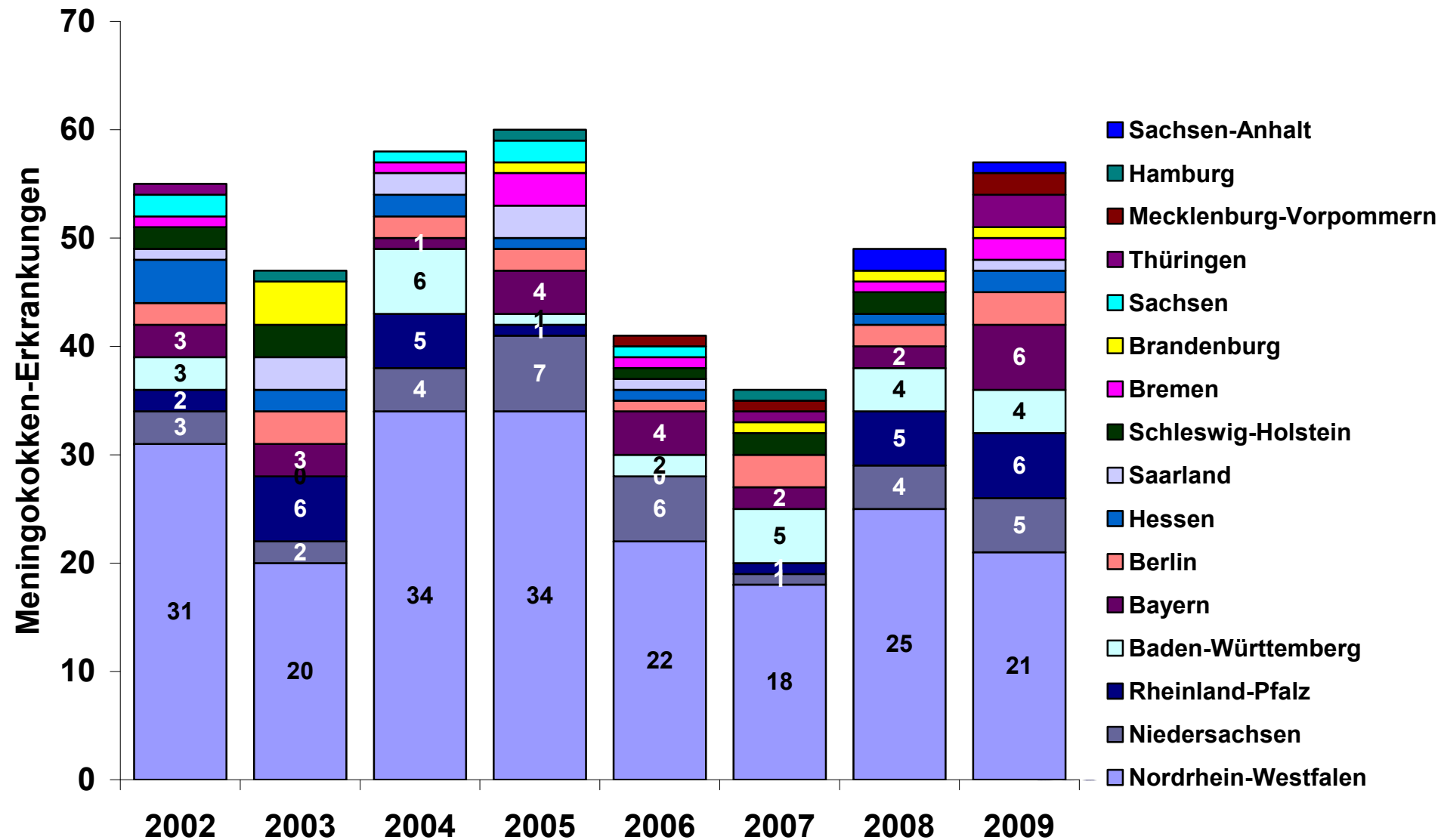
**Meningokokken C-
Erkrankungen/100.000 Einw.**



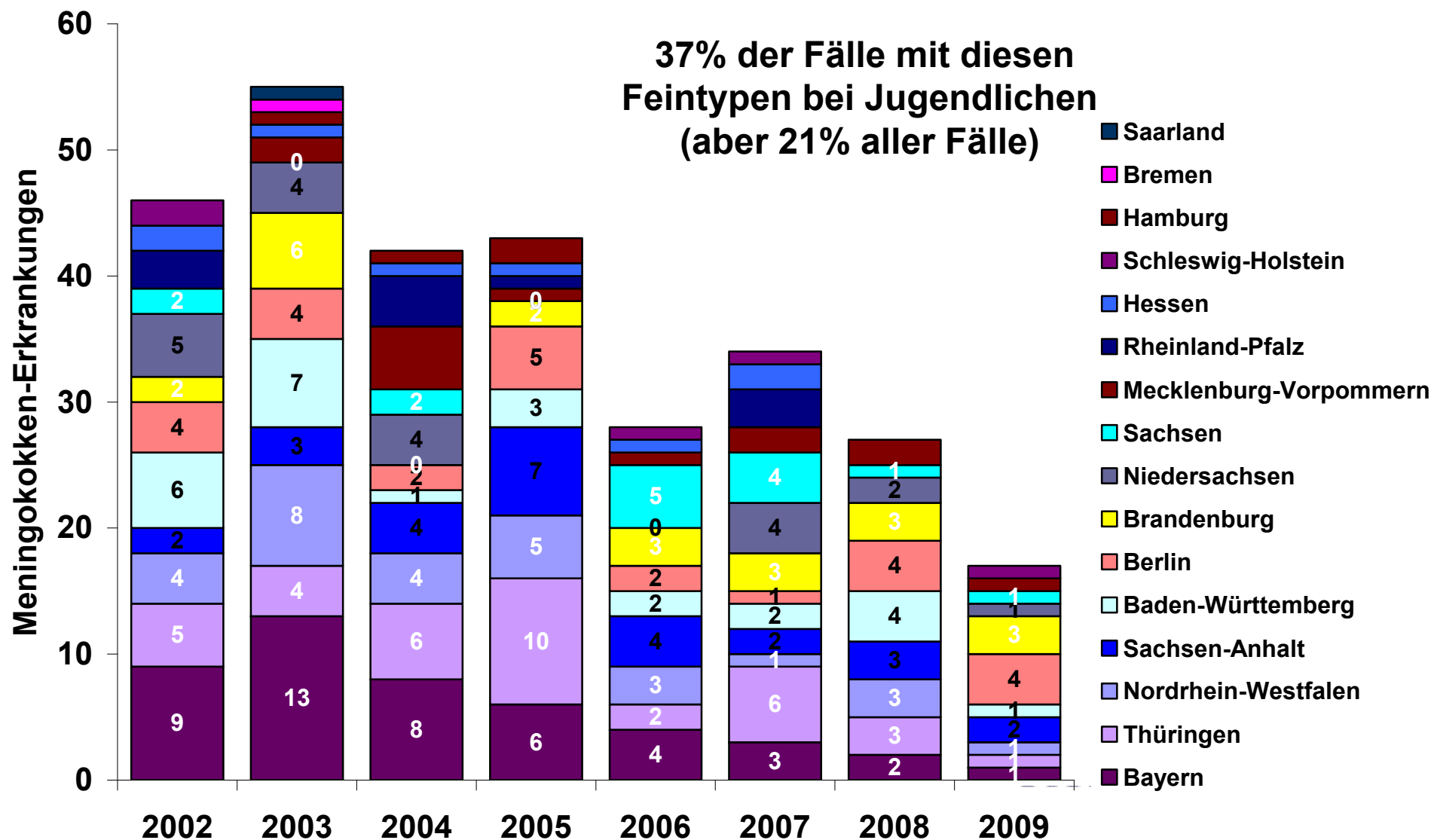
Feintypen der Serogruppe B (N=492)



„Aachener Klon“: B:P1.7-2,4:F1-5 (Klonaler Komplex 41/44) Regionale Verteilung 2002-2009



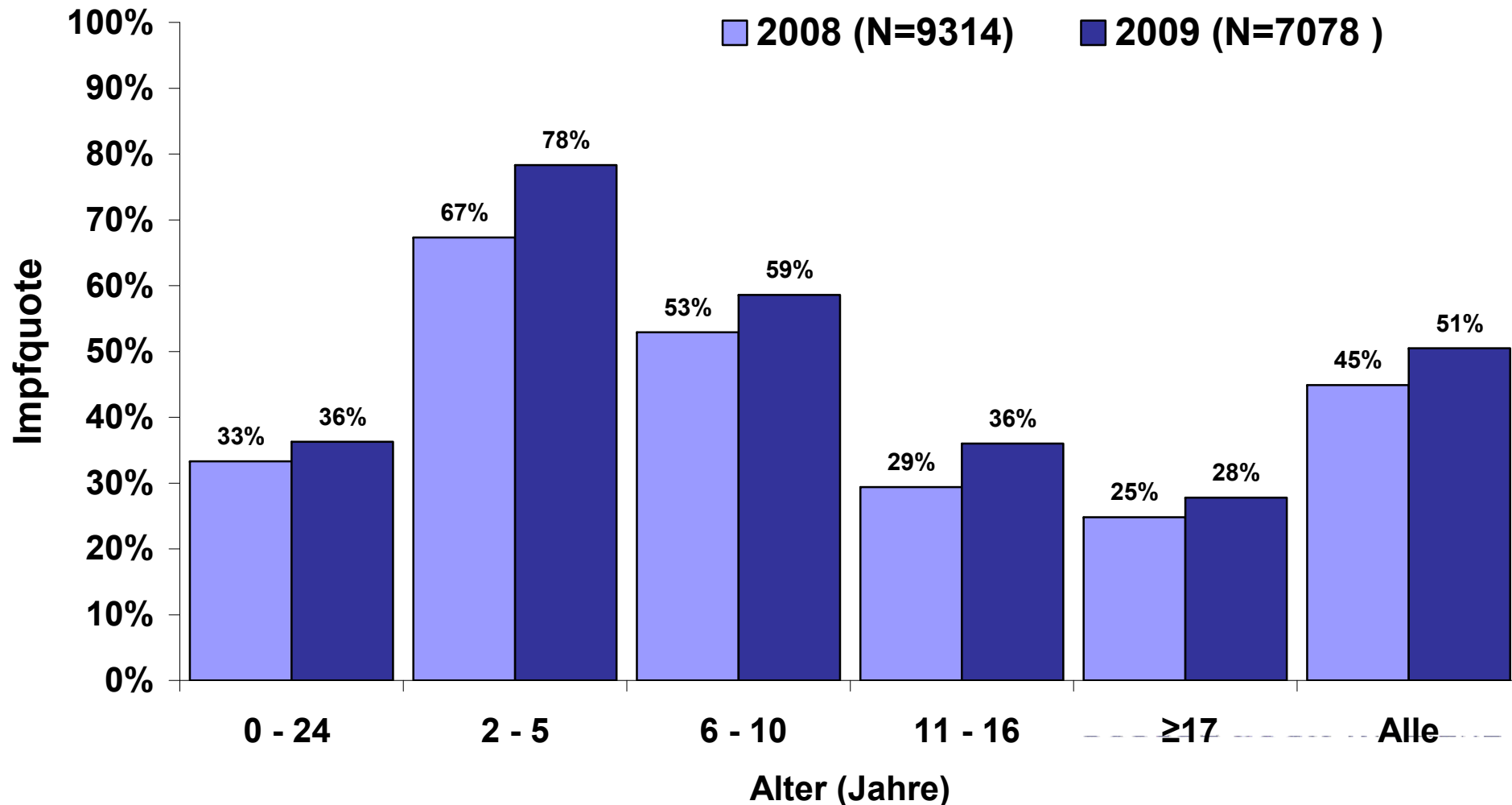
Feintypen B:P1.7,16:F3-3 und B:P1.7-2,16:F3-3 (ST-32) Regionale Verteilung 2002-2009



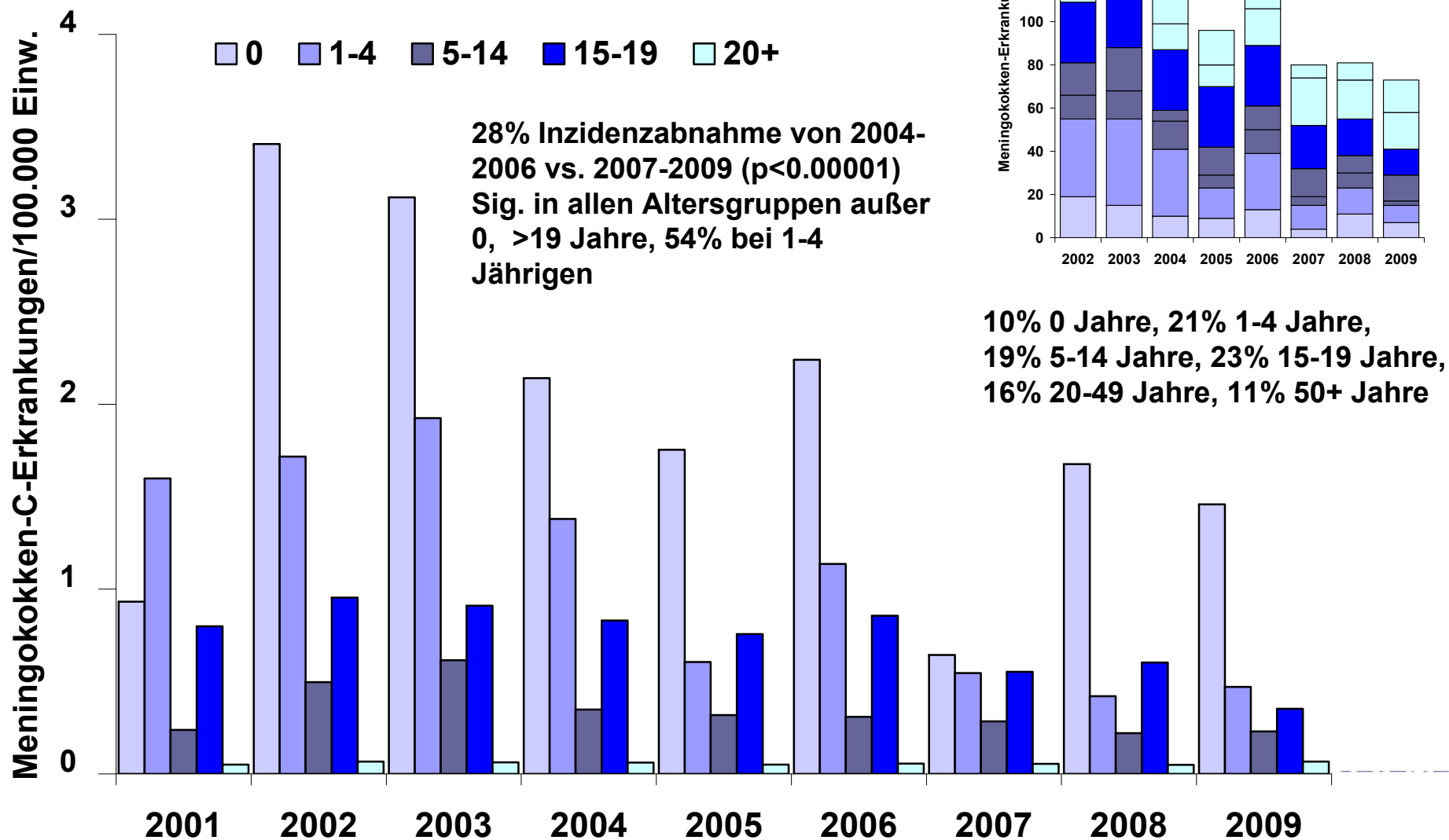
Zeitliche und regionale Entwicklung der Serogruppe C-Erkrankungen - Auswirkungen der Meningokokken C-Impfung erkennbar?

- Impfung mit Meningokokken C-Konjugat-Impfstoff für alle Kinder im 1. Lebensjahr seit Juli 2006 empfohlen
 - Individuelle Nachholung bei älteren Kindern
- Erhebung der Impfquoten bei Kindern bis 18 Jahren durch GfK im Auftrag von Baxter und Novartis
 - 2008: N=7078 Kinder
 - 2009: N=9314 Kinder

Meningokokken C-Impfquoten bei Kindern und Jugendlichen nach Altersgruppen, GfK Erhebung im Auftrag von Baxter und Novartis

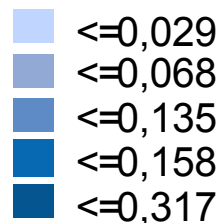


Altersspezifische Inzidenz der Serogruppe C-Erkrankungen, 2002-2009

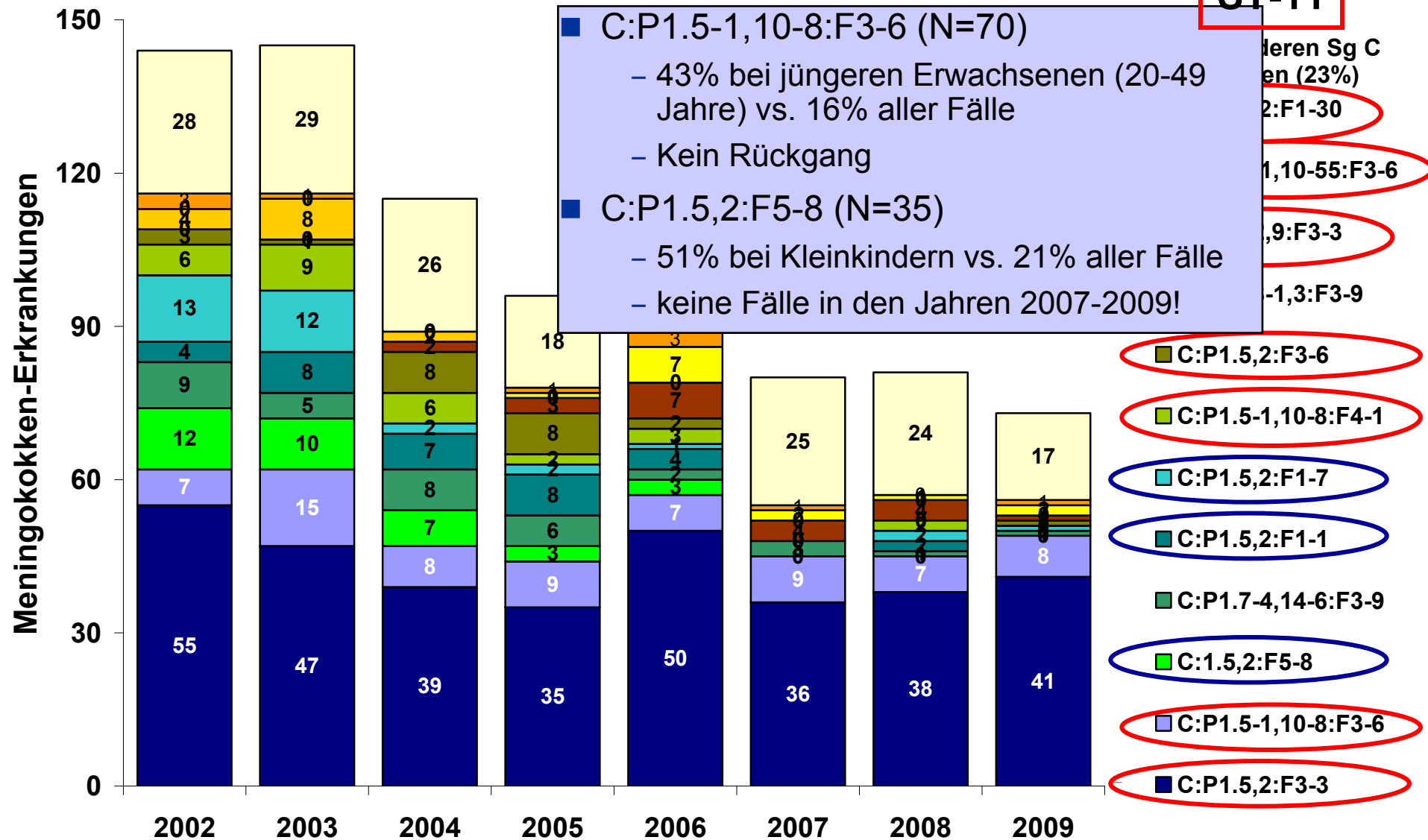


Regionale Verteilung Serogruppe C-Erkrankungen, 2009

Meningokokken C-Erkrankungen/100.000 Einw.

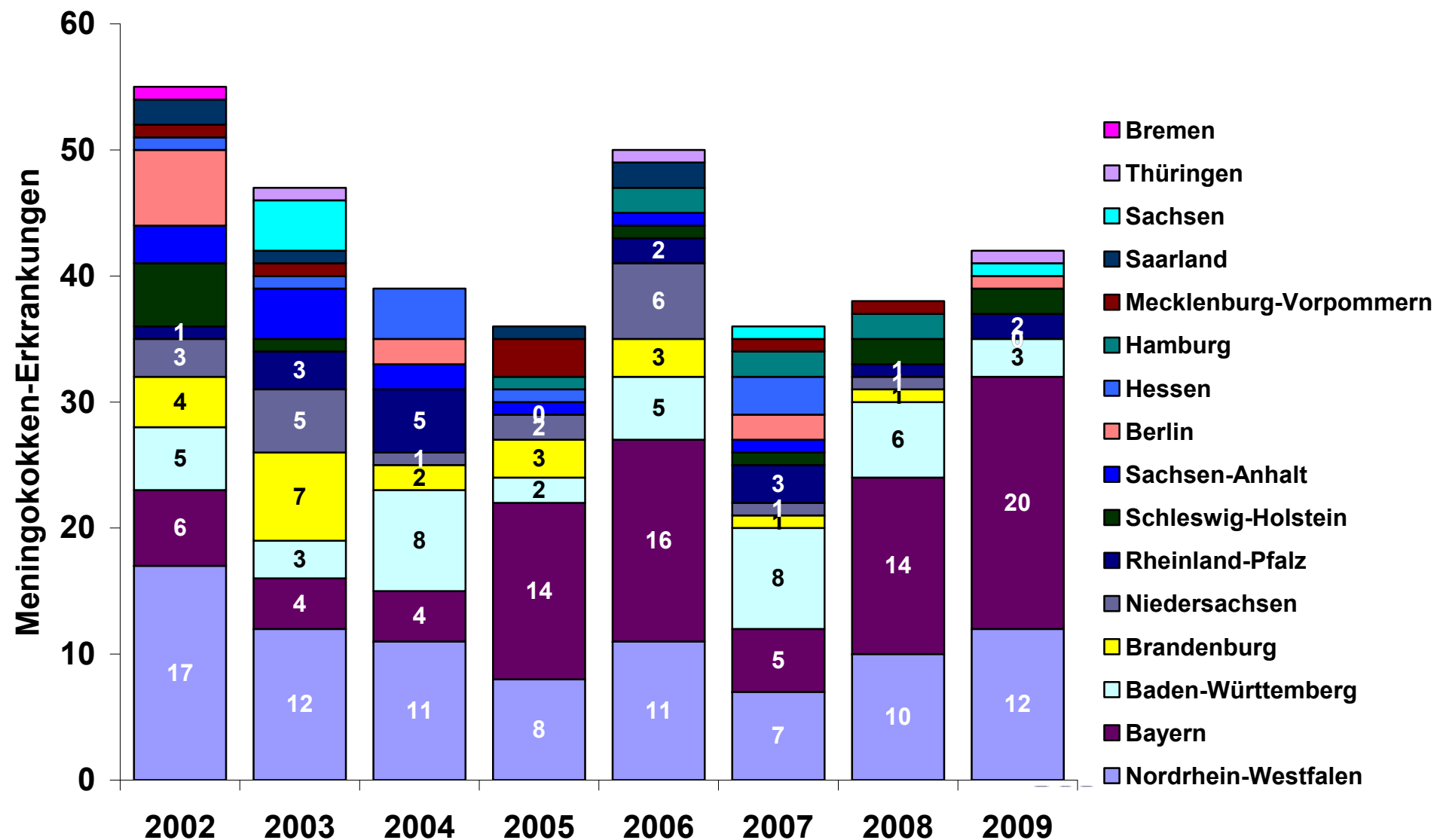


Zeitliche Entwicklung des Auftretens von Serogruppe C-Feintypen, 2001-2009 (N=120)

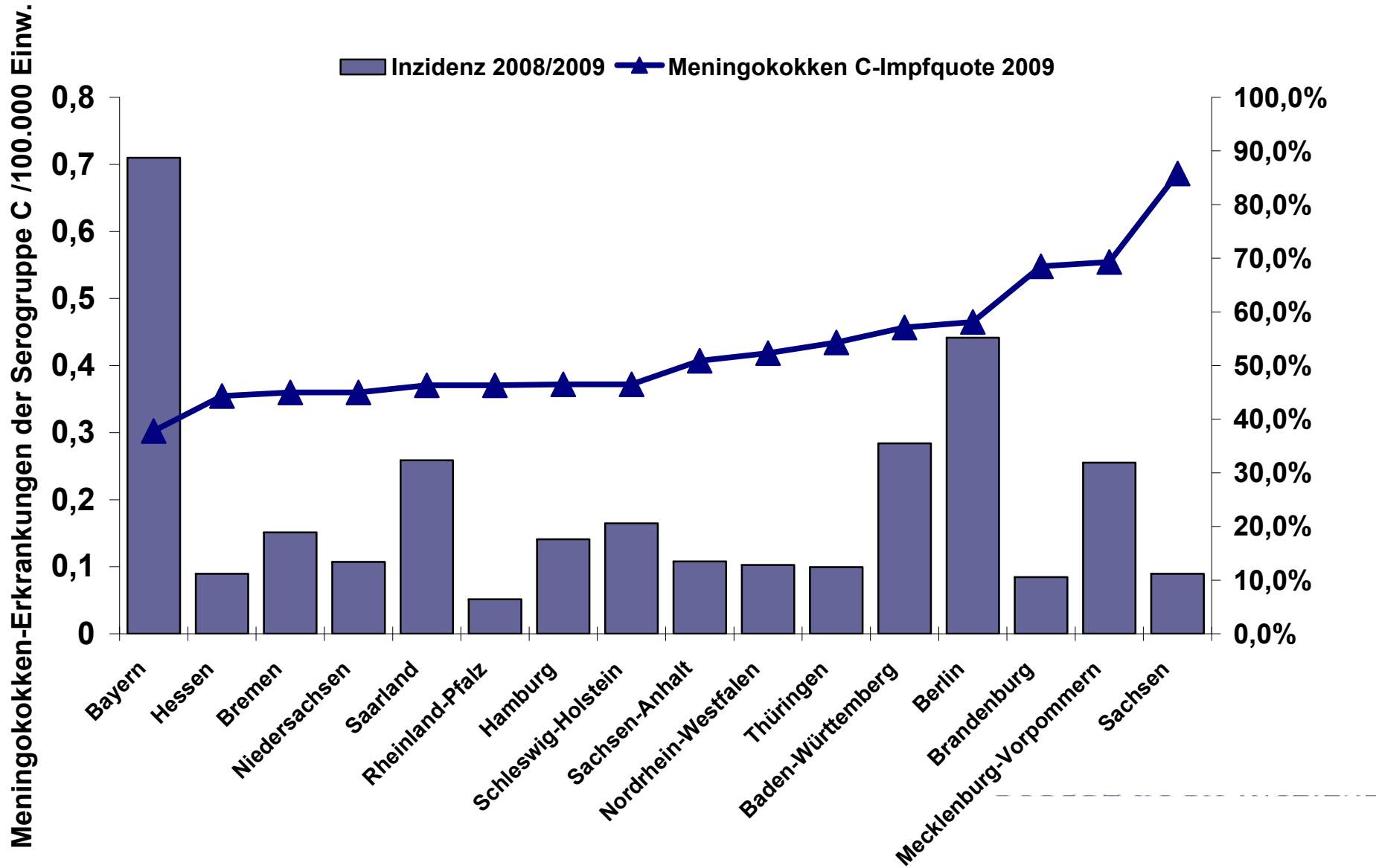


Feintyp C:P1.5,2:F3-3

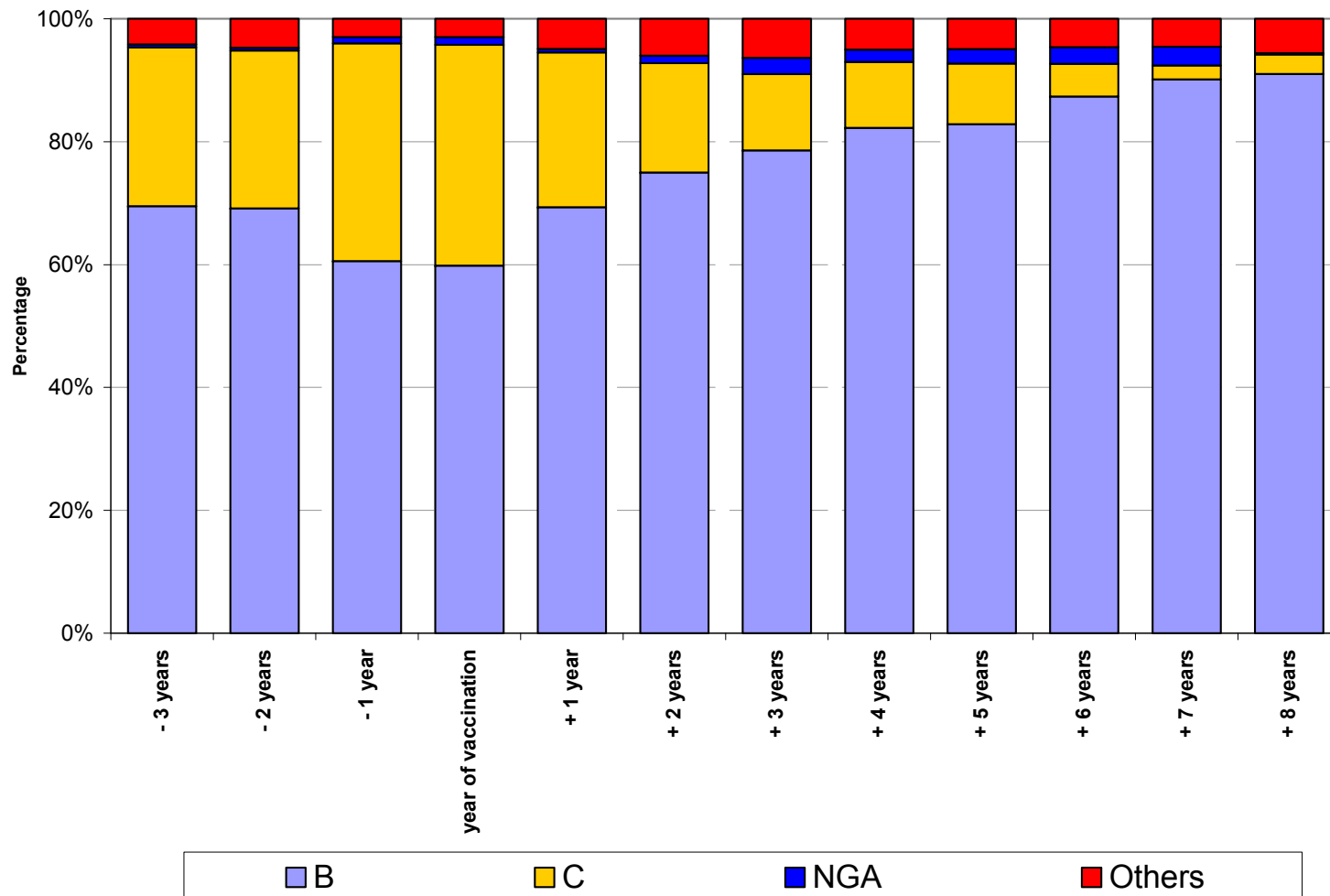
Regionale Verteilung 2002-2009



Meningokokken C-Inzidenz und -Impfquote bei 0- bis 18-Jährigen nach Bundesland

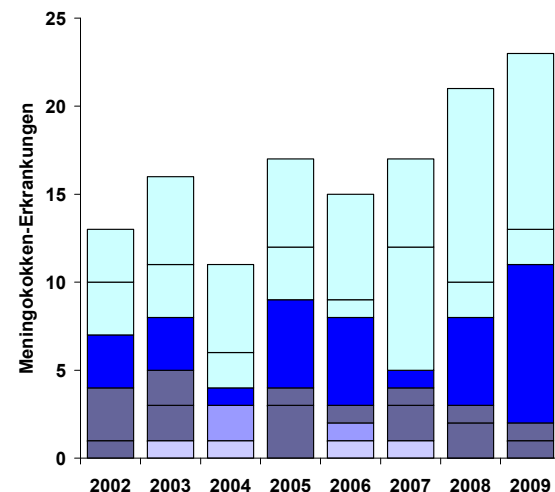
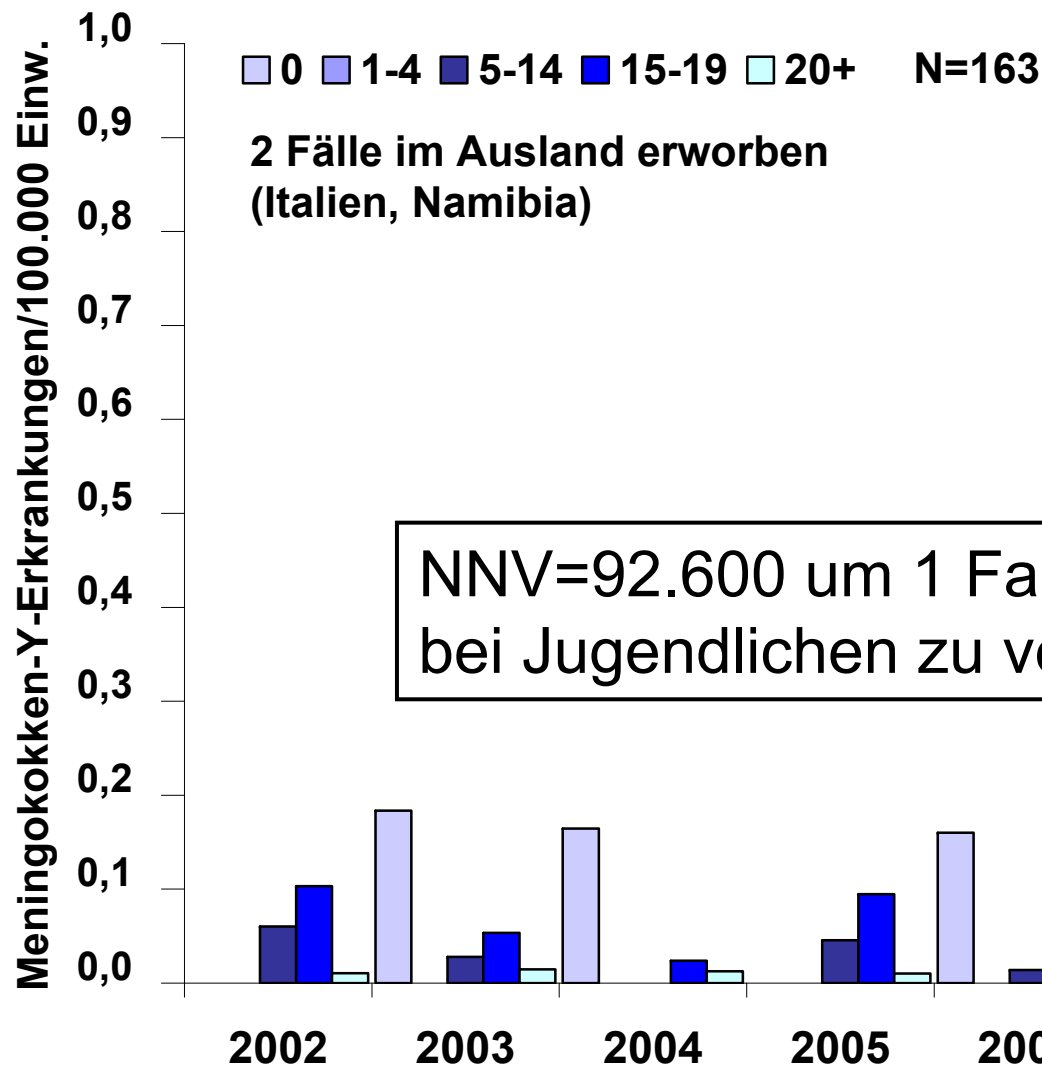


Entwicklung des Anteils der Serogruppe C- Erkrankungen vor und nach Implementierung der Serogruppe C-Impfung in europäischen Ländern*



*Belgium, Germany, Greece, Iceland, Italy, Ireland, Netherlands, Portugal, Spain, UK

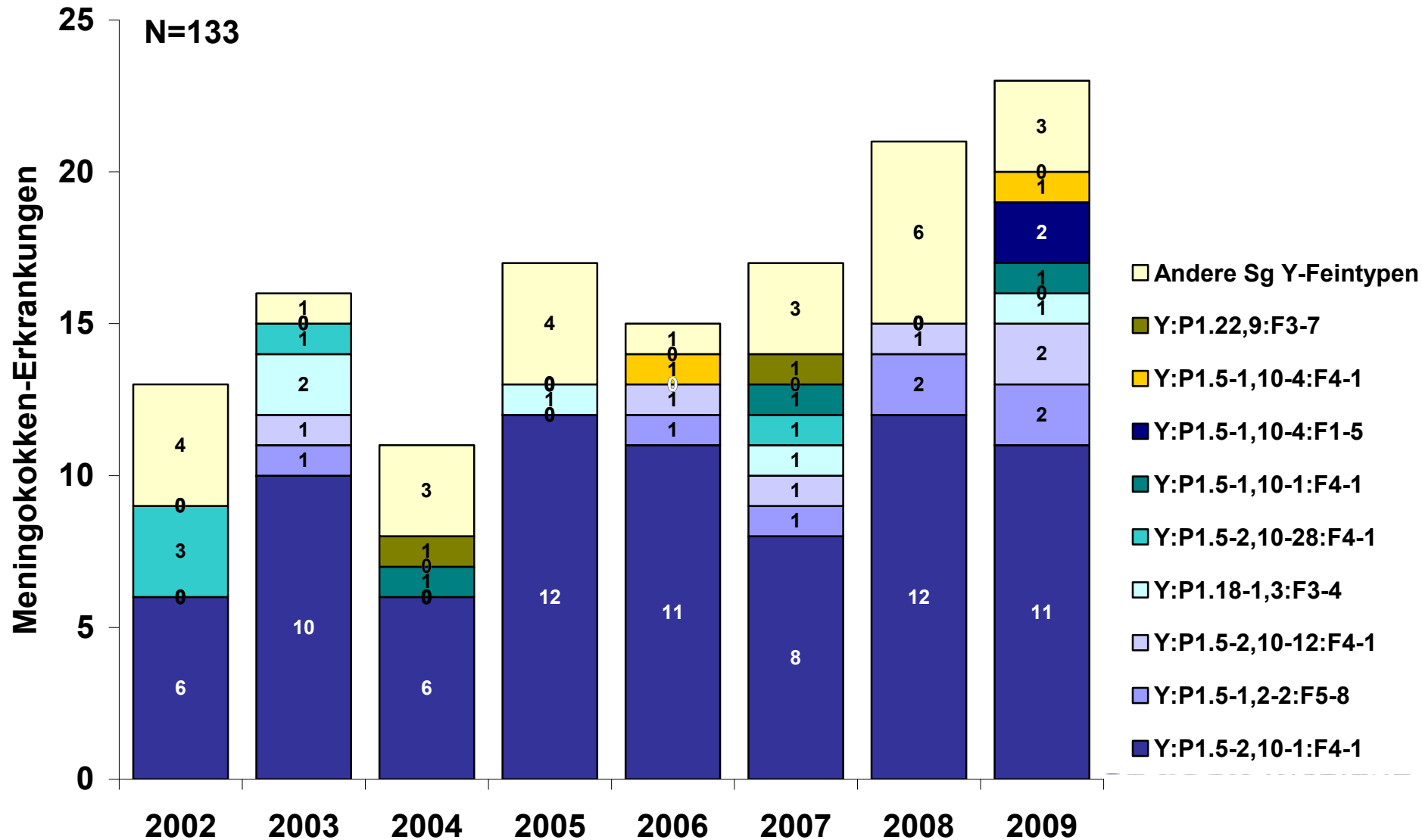
Alterspezifische Inzidenz der Serogruppe Y- Erkrankungen, 2002-2009



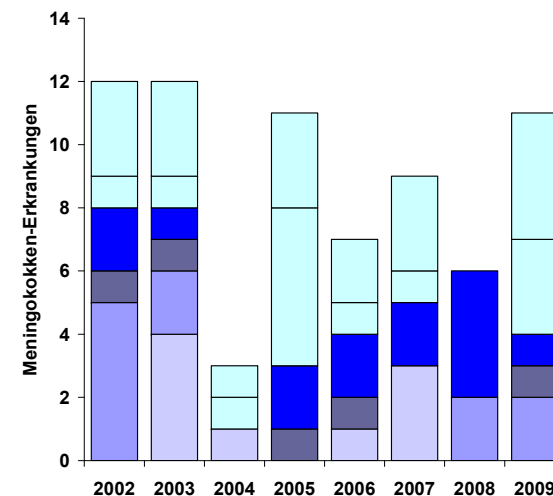
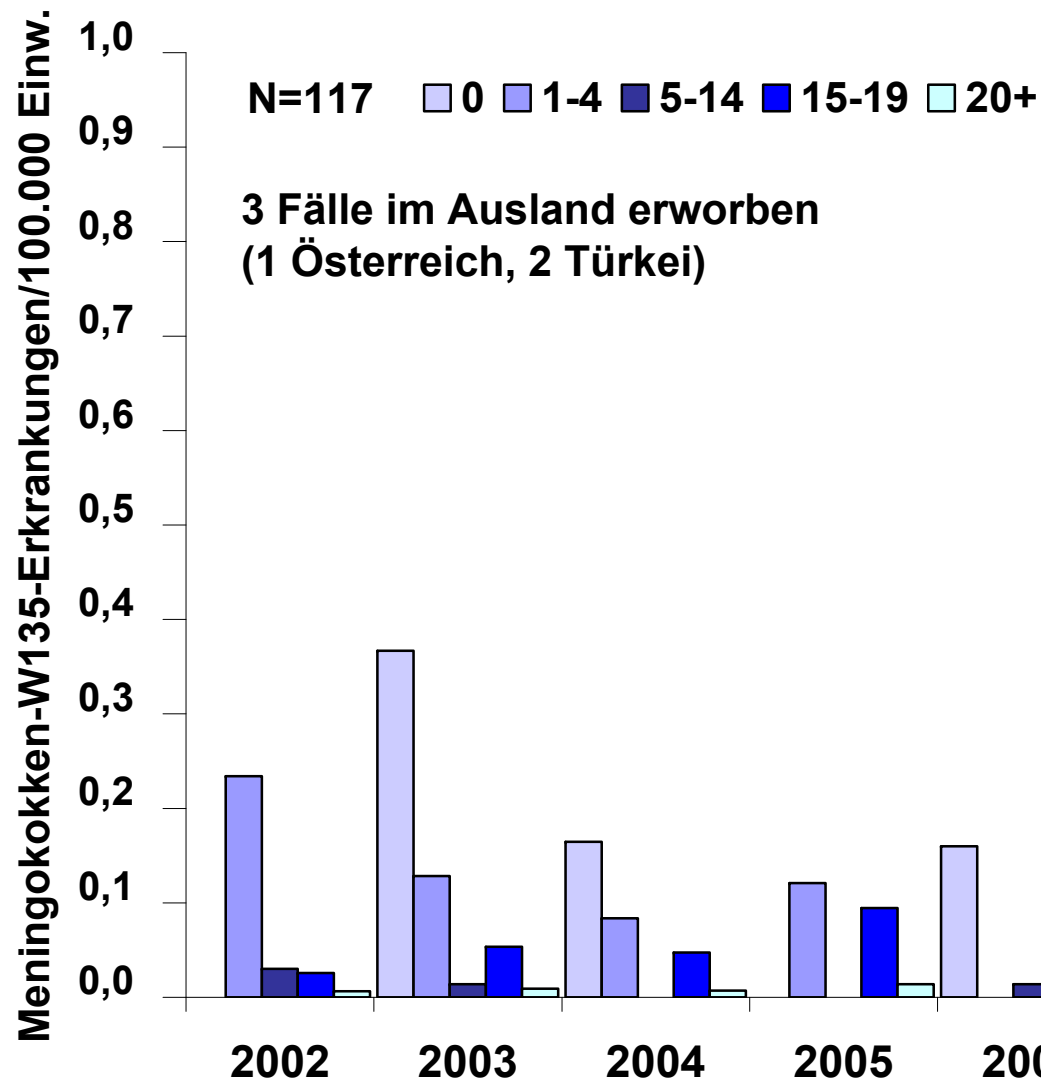
30% < 15Jahre, 25% 15-19 Jahre,
15% 20-49 Jahre, 30% 50+ Jahre

NNV=92.600 um 1 Fall/5 Jahre
bei Jugendlichen zu verhindern

Zeitliche Entwicklung des Auftretens von Serogruppe Y-Feintypen, 2001-2009 (N=33)



Altersspezifische Inzidenz der Serogruppe W-Erkrankungen, 2002-2009



**47% < 15Jahre, 20% 15-19 Jahre,
18% 20-49 Jahre, 27% 50+ Jahre**

Häufungen / Cluster 2008-2009 - IfSG

- 10 Häufungen mit 2 bis 4 Fällen nach IfSG übermittelt:
 - 2,7% aller übermittelten Fälle
 - In allen mindestens 1 Fall am NRZM typisiert
- 7 Herde mit Erkrankungen durch Serogruppe B
 - (1) 4 Fälle (B:P1.7,16:F5-99)
 - SK u. LK Würzburg; 2 Paare hatten getrennte epidemiologisches Links
 - (2) 4 Fälle (B:P1.7,16:F3-3)
 - - LK Mansfelder Südharz bzw. LK Coesfeld; Familienfeier
 - (3-5) 5 Herde mit je 2 Fällen, weitere Feintypen
 - 2 gleicher Haushalt, 1 gemeinsame Skireise, 1 gleiche Schule
 - 1 „nur“ gleicher Feintyp mit zeitlich/räumlichem Zusammenhang
- 3 Herde mit Erkrankungen durch Serogruppe C
 - (1) 2 Fälle - Skifreizeit (C:P1.5,2:F3-3)
 - (2) 2 Fälle - gleiche Disko (C:P1.5,2:F3-3)
 - (3) 2 Fälle – Geschwister (C:P1.5-1,10-8:F5-8)

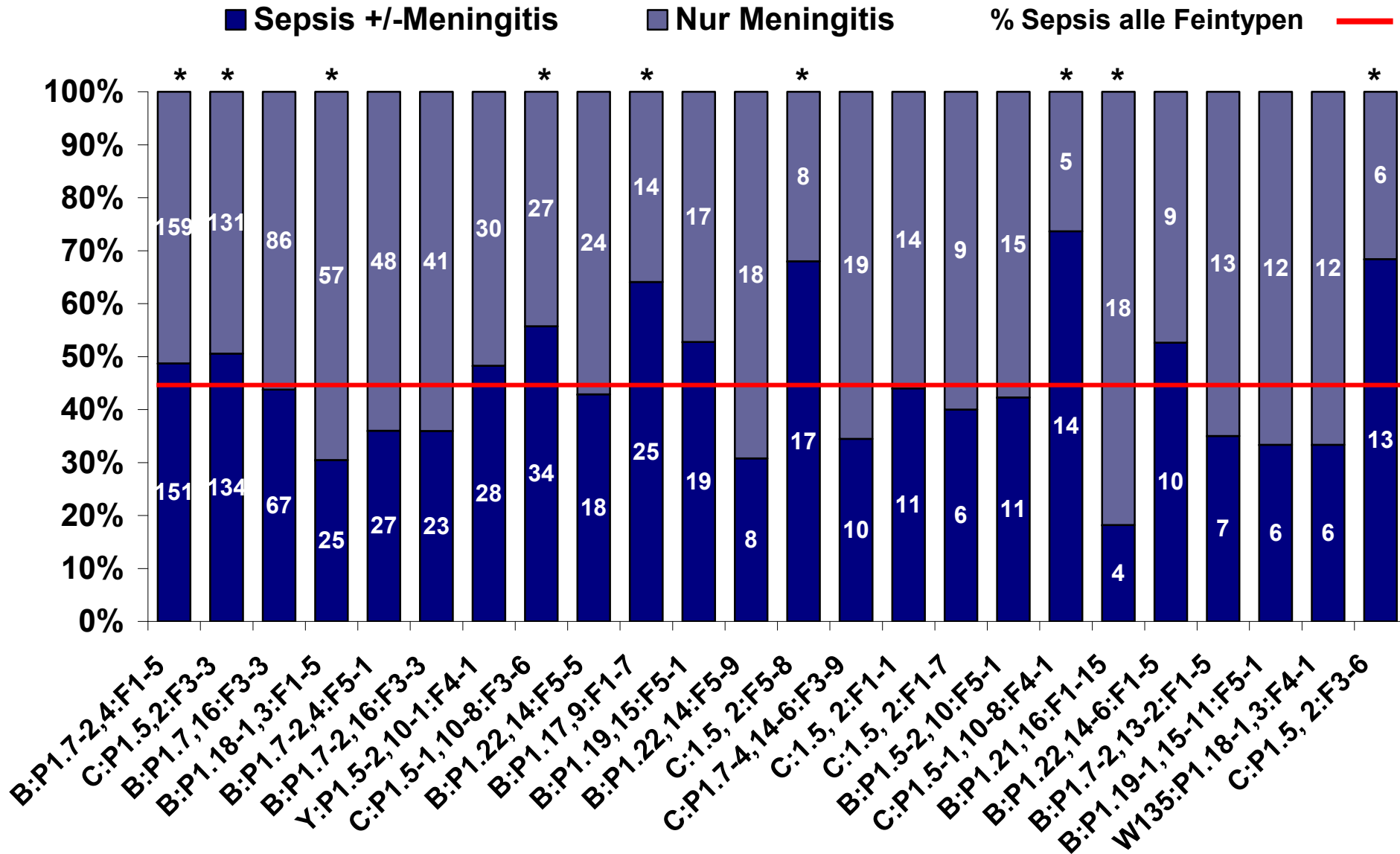
Häufungen/Cluster 2008/2009 - NRZM

- Erkennung von zeitlich räumlichen Häufungen von Fällen mit gleichem Feintyp am NRZM mittels SATScan
- 2008-2009: 26 zeitlich/räumliche Cluster mit 2 bis 11 Fällen
 - 10,7% aller NRZM-Fälle (N=82)
 - Jeweils 3 Cluster mit 3 häufigsten Feintypen (N=45)
 - B:P1.7-2,4:F1-5: N=17, alle NW
 - B:P1.1-7,16:F3-3: N=10, Berlin, Brandenburg und MV
 - C:P1.5,2:F3-3: N=18, 2 BY, 1 NW
 - 5 Cluster mindestens z. T. auch in SurvNet erfasst

Klinische Ausprägung

- **Sepsis (+/- Meningitis) als Indikator für schweren Verlauf**
 - 45,1% aller Erkrankungen (SgB: 42,3%, SgC: 51,6%, $p < 0,00001$)
 - Letalität bei Fällen mit vs. ohne Sepsis:
 - 20,9% vs. 2,7%
 - Signifikant ($p < 0,05$) erhöhtes Risiko für Sepsis bei Feintypen
 - C:P1.5,2:F3-3, C:P1.5-1,10-8:F3-6, C:P1.5-1,10-8:F4-1, C:1.5, 2:F5-8 (auch ↑ WHF), C:P1.5, 2:F3-6 (Alle ST-11)
 - B:P1.7-2,4:F1-5, B:P1.17, 9:F1-7
 - Signifikant ($p < 0,05$) niedrigeres Risiko bei Feintypen
 - B:P1.18-1,3:F1-5, B:P1.21,16:F1-15
 - **„WFS“ - Indikator für besonders schweren Verlauf**
 - 16,5% (SgB:16,4%, Sg C: 17,5%, $p=0,5$)
 - Letalität bei Fällen mit vs. ohne WFS
 - 39,2% vs. 4,7%
 - Assoziiert mit Feintypen
 - C:P1.5, 2:F3-6, B:P1.7,16:F3-3
-

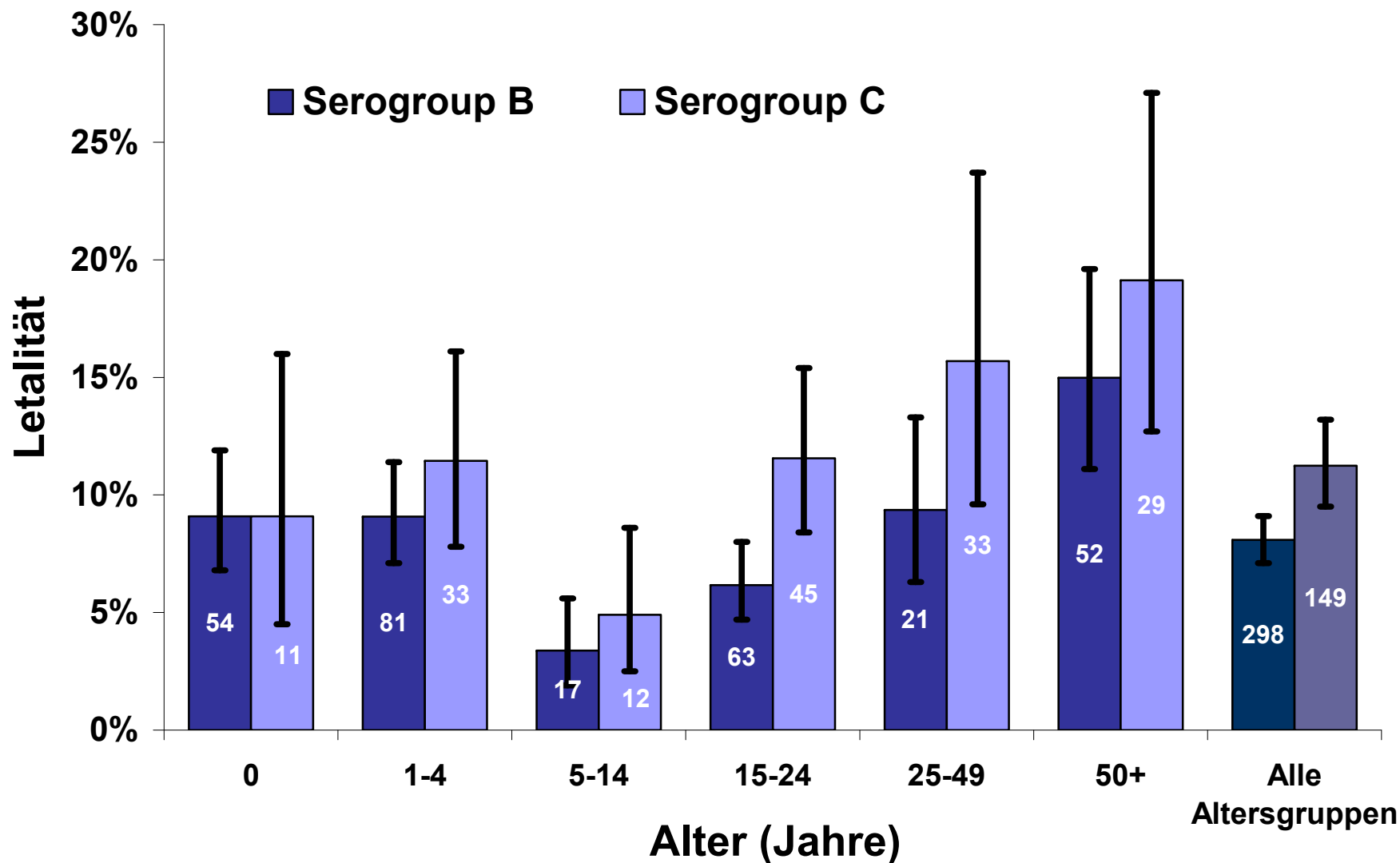
Sepsis (+/- Meningitis) vs. isolierter Meningitis nach Feintyp



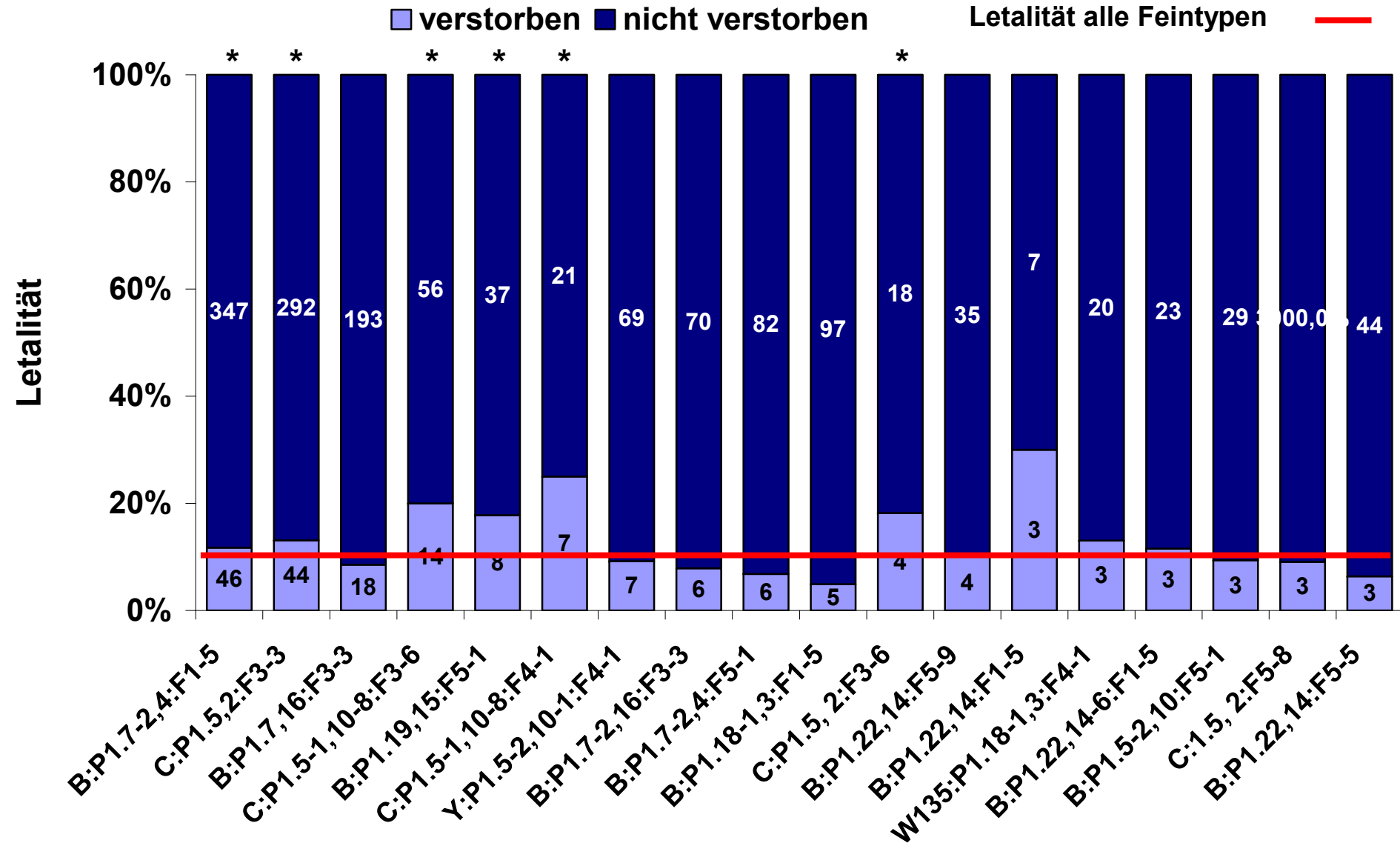
Letalität nach Serogruppe, Meldedaten, 2001-2009

Serogruppe	Todesfälle (n)	Letalität	95% KI (%)
B	298	8,1%	7,1- 9,1
C	149	11,2%	9,4-13,2
W135	12	10,8%	5,2-18,9
Y	11	6,9%	3,2-12,6
Alle	471	8,2%	7,5-9,0

Letalität nach Alter bei Erkrankungen durch die Serogruppen B und C, 2001-2009



Letalität nach Feintyp



Letalität (2)

- **144/296 (49%) Todesfälle durch 7 Feintypen (31% aller Fälle) mit ≥ 7 Todesfällen, 2002-2009:**

Feintyp	Todesfälle	Letalität	Klonale Zugehörigkeit	Besonderheit
B:P1.7-2,4:F1-5	46	11,7%	cc 41/43, ST-41 u. -42	Regionale Häufung im Westen Nordrhein-Westfalens* zunehmende Ausbreitung in andere BL; Epidemie in Neuseeland durch eng verwandten Feintyp mit niedrigerer Letalität (impfpräventabel)
C:P1.5,2:F3-3	44	13,1%	ST-11	Zweithäufigster Feintyp, hohe Letalität
B:P1.7,16:F3-3	18	7,6%	ST-32	Letalität niedrig aber Feintyp häufig, jedoch abnehmend Vor allem Jugendliche, Cluster,
C:P1.5-1, 10,8:F3-6	14	20%	ET-15, ST11	Vor allem jüngere Erwachsenen
B:P1.19, 15:F5-1	8	17,8%	-	
C:P1.5-1, 10-8:F4-1	7	25,9%	ET-15, ST11	
Y:P1.5-2,10-1:F4-1	7	9,2%	ST-23	Ältere Personen (40% > 50 J.)

Zusammenfassung

- Inzidenzabnahme der Meningokokken-Erkrankungen nicht auf wenige Feintypen zurückzuführen
 - Stärkster Rückgang der Serogruppe C-Erkrankungen in Altersgruppe mit höchster Impfquote
- Bestimmte Feintypen treten bevorzugt in bestimmten Regionen und Altersgruppen auf
- Bestimmte Feintypen sind mit Schweregrad und Letalität der Krankheit assoziiert
 - Wenige Feintypen führen zu hohem Anteil der Todesfälle
 - Zwei häufigste Feintypen mit hoher Letalität
 - Implikationen für Entwicklung Meningokokken B-Impfstoffe
- Verbesserte Datenqualität durch Verzahnung der IfSG- mit NRZM-Daten
 - Datenübertragung an ECDC in hoher Qualität und Vollständigkeit
 - IfSG-Herde und NRZM-Cluster komplementär

Ausblick

- Einzigartiger Datensatz - weitere Analysen geplant
 - Sequenztypen, klonaler Komplexe
 - Zeitreihenanalysen
 - Zusammenhang zwischen Auftreten von Influenza und Meningokokken
 - Feintypspezifische/regionale Analysen
 - Bewertungen im europäischen Kontext
- Weitere Beobachtung der epidemiologischen Situation
 - Serogruppen- und feintypspezifischen Entwicklungen
 - Meningokokken C-Impfung
 - Abdeckung mit den sich in Entwicklung befindender Meningokokken B-Impfstoffe
- Aufruf alle Labore zu motivieren, Isolate oder Nativmaterial ans NRZM zu schicken!

Danksagungen

- **NRZM**
 - Johannes Elias
 - Ulrich Vogel
 - Heike Claus
 - Matthias Frosch
- **Gesundheitsämter und Landesstellen**
- **FG31 RKI**
 - Eberhard Pape
 - Hermann Claus

Molekulare Epidemiologie der Meningokokkeninfektion in Rumänien: eine europäische Kooperation



Heike Claus

Nationales Referenzzentrum für Meningokokken
Institut für Hygiene und Mikrobiologie
Universität Würzburg



Meningokokken-Surveillance in Europa

- European Centre of Disease Control (ECDC)
- ECDC-Programm für impfpräventable Erkrankungen und invasive bakterielle Infektionen (Invasive **B**acterial Infections / **D**isease [IBI / IBD])
- The European Surveillance System (TESSy)
- IBD labnet
- Nationale Referenzzentren



European Centre of Disease Control (ECDC)

seit 2005



u. a. mit folgenden Aufgaben

- Entwicklung einer europaweiten Erkrankungsüberwachung
- Sammlung und Auswertung relevanter wissenschaftlicher und technischer Daten
- Bereitstellung wissenschaftlicher Bewertungen sowie wissenschaftlicher und technischer Hilfestellung einschließlich Schulungsmaßnahmen
- Koordination europäischer Netzwerke, die im Sinne des ECDC arbeiten



ECDC Programm für impfpräventable Erkrankungen und invasive bakterielle Infektionen

umfasst u.a.

- Unterstützung der Mitgliedsstaaten bei Vakzinierungsprogrammen
- Koordination and Leitung von wissenschaftlichen Arbeitsgruppen
- Sammlung von Surveillance-Daten, Datenanalyse und Berichte
- Zentralisierung der Datensammlung und –analyse:

führte 2007 zur Integration des europäischen Surveillance-Netzwerks für invasive bakterielle Erkrankungen (EU-IBIS)



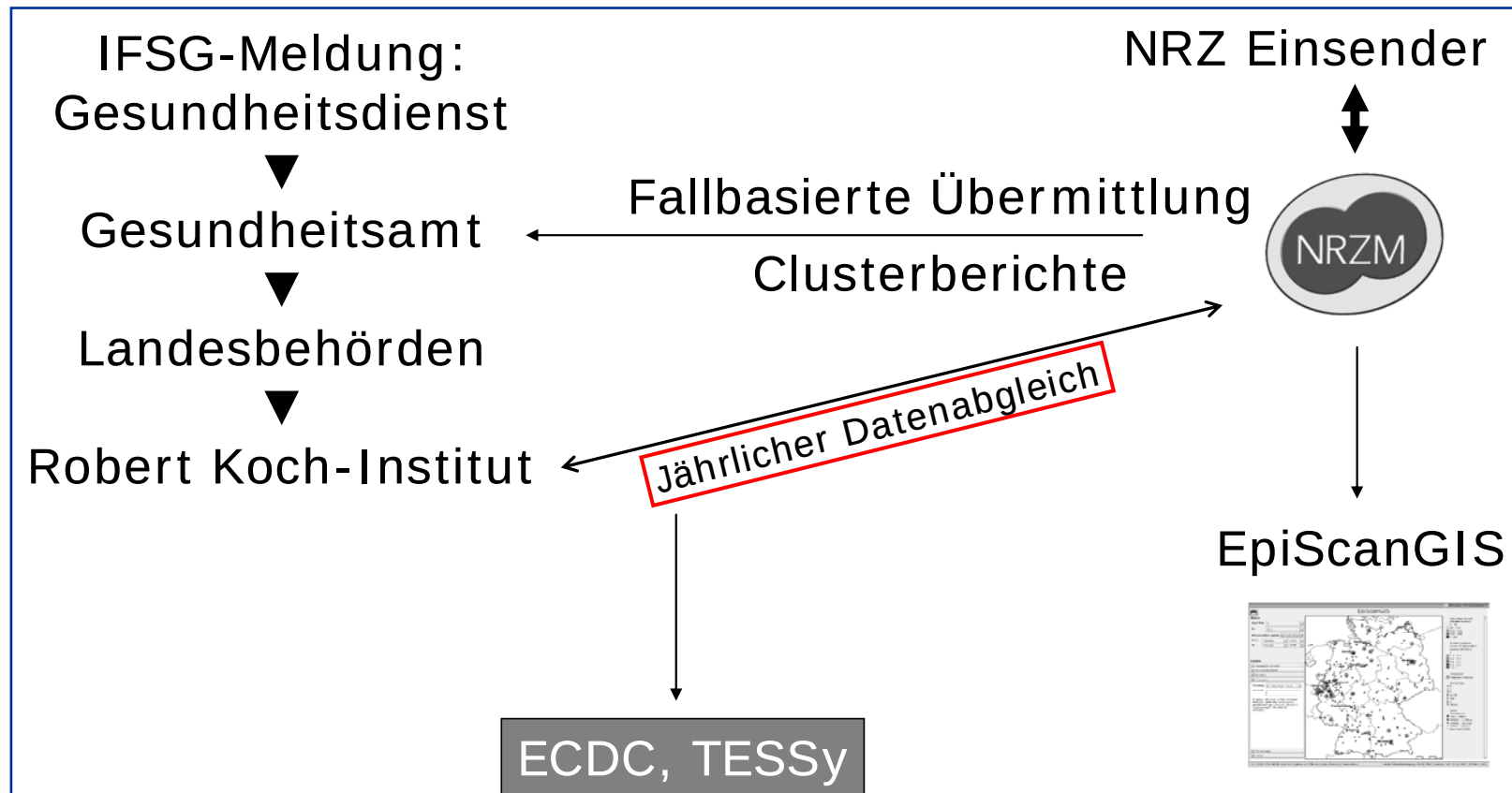
The European Surveillance System (TESSy)

- Bereitstellung der verfügbaren Daten zu übertragbaren Erkrankungen von allen EU-Mitgliedsstaaten (27) und EWR-Ländern (3)
- Nationale erkrankungsspezifische Surveillance-Kontaktpunkte (1 Mikrobiologe und 1 Epidemiologe) sind verantwortlich für den Datentransfer zur ECDC
- Definition einer Reihe allgemeiner Variablen für alle Erkrankungen
- Erweiterte Surveillance für ausgewählte Erkrankungen durch Erfassung zusätzliche Daten, die die Durchführung spezifischerer Analysen ermöglichen
- Datenanalyse und Bereitstellung der Ergebnisse für Maßnahmen im Gesundheitswesen

TESSy-Datenfelder für Meningokokkenerkrankungen

Meningococcal disease		
Age	Age	Age of patient as reported in the national system
AgeMonth	Age in months	Age of patient in months if less than 2 years of age
Classification	Case Classification	Case classification according to EU case definition
ClinicalCriteria	Clinical Criteria Met	The criteria for a clinical picture of the disease are met
ClinicalPresentation	Clinical presentation	Presentation of Disease symptoms
DateOfDiagnosis	Date of Diagnosis	First date of clinical or lab diagnosis. In case the Date of Onset is missing this timestamp is used.
DateOfNotification	Date of Notification	Date when the case report is notified the first time to the place of notification
DateOfOnset	Date of Onset of Disease	Date of onset of disease. Not applicable in asymptomatic cases. If not applicable, please use 'Unk'
EpiLinked	Epidemiological Link Criteria Met	The criteria for an epidemiological diagnosis of the disease are met
Gender	Gender	Gender of the infected person
Imported	Imported	Having been outside the country of notification during the incubation period of the reported disease
LaboratoryResult	Laboratory result	Laboratory criteria used to classify a case as confirmed or probable.
MIC_CHL	Susceptibility to Chloramphenicol in MIC	Susceptibility to Chloramphenicol in MIC
MIC_CIP	Susceptibility to ciprofloxacin in MIC	Susceptibility to ciprofloxacin in MIC
MIC_CTX	Susceptibility to Ceftriaxone/Cefotaxime in MIC	Susceptibility to Ceftriaxone/Cefotaxime in MIC
MIC_PEN	Susceptibility to penicillin in MIC	Susceptibility to penicillin in MIC
MIC_RIF	Susceptibility to rifampicin in MIC	Susceptibility to rifampicin in MIC
MIC_SSS	Susceptibility to sulphonamide in MIC	Susceptibility to sulphonamide in MIC
Outcome	Outcome	Information if the case is alive or deceased. The death should be due to the reported disease.
Pathogen	Pathogen	Species and genus of the pathogen which is the cause of the reported disease.
ProbableCountryOfInfection	Countries/Regions Visited	If Imported=Yes: One entry for each country/region visited during the incubation period of the disease should be provided. The list of countries/regions visited should be provided.
ResultMLST	Multilocus Sequence Typing clonal complex of strain	Multilocus Sequence Typing clonal complex of strain (see http://pubmlst.org/perl/mlstdbnet/mlstdbnet.pl?page=download_profiles)
ResultPorA1	Genotype Gene PorA variable region 1	Result of genotypical analysis of Gene PorA variable region 1 [Taken from http://neisseria.org/nm/typing/pora/vr1.shtml , retrieved 2010-01-20]
ResultPorA2	Genotype Gene PorA variable region 2	Result of genotypical analysis of Gene PorA variable region 2 [Taken from http://neisseria.org/nm/typing/pora/vr2.shtml , retrieved 2010-01-20]
ResultPorA3	Genotype Gene PorA variable region 3	Result of genotypical analysis of Gene PorA variable region 3 [Taken from http://www.smpnl.scot.nhs.uk/PorA_VR3.htm , retrieved 2010-01-20]
ResultSeqType	Sequencing type	Sequencing type
ResultVr1	Serotype Gene PorA variable region 1	Result of serological analysis of Gene PorA variable region 1
ResultVr2	Serotype Gene PorA variable region 2	Result of serological analysis of Gene PorA variable region 2
ResultVr3	Serotype Gene PorA variable region 3	Result of serological analysis of Gene PorA variable region 3
Serogroup	Serogroup	Serogroup of the pathogen which is the cause of the reported disease.
Serotype	Serotype	Serotype of the pathogen which is the cause of the reported disease.
SIR_CHL	Susceptibility to Chloramphenicol	Susceptibility to Chloramphenicol as the final interpretation based on one or more test results
SIR_CIP	Susceptibility to Ciprofloxacin	Susceptibility to Ciprofloxacin as the final interpretation based on one or more test results
SIR_CTX	Susceptibility to Cefotaxime	Susceptibility to Cefotaxime as the final interpretation based on one or more test results
SIR_PEN	Susceptibility to penicillin	Susceptibility to penicillin
SIR_RIF	Susceptibility to rifampicin	Susceptibility to rifampicin
SIR_SSS	Susceptibility to Sulphonamides	Susceptibility to Sulphonamides as the final interpretation based on one or more test results
Specimen1	Specimen 1	Main type of specimen with positive result to be reported (can include material and/or sampling method and/or site).
Specimen2	Specimen 2	Second type of specimen with positive result to be reported as optional (can include material and/or sampling method and/or site).
SpecLinkLab1	Specimen 1 linked to test method 1	Whether or not the lab test mentioned in TestM1 is known to have been carried out on the specimen referred to in Specimen1
TestMethod1	Test method 1	Laboratory method(s) used on Specimen1 for case confirmation and further characterisation of the disease. TestMeth1 can be repeated if specimen is available.
TestMethod2	Test method 2	Laboratory method(s) used on Specimen2 for diagnosis or further characterisation of the disease. TestMeth2 can be repeated if specimen is available.
VaccStatus	Vaccination status	Indicates the Vaccination status of the patient if known. Note: this variable will be further developed in forthcoming discussions.

Datenübermittlung eines Meningokokkenfalles





IBD labnet

Leitung: Matthias Frosch

- Koordination der Laborsurveillance von invasiven bakteriellen Erkrankungen
Europaweite Harmonisierung der Typisierungsdaten
Verknüpfung epidemiologischer und Labor-Daten
- Externe Qualitätssicherung für *N. meningitidis* und *H. influenzae*
Durchführung von Europa-weiten Ringversuchen
Durchführung von Laborworkshops zum Erlernen und Verbessern der Methoden
- Evaluierung der Typisierungsmethoden von *S. pneumoniae*
- Umsetzbarkeit und Bedeutung von molekularen Typisierungsmethoden für die Surveillance und den Nachweis von Ausbrüchen



Meningokokkentypisierung in Europa

- Übereinstimmung über **Sequenz-basierte molekulare Typisierung** (Maiden *et al.* FEMS Microbiol Rev 2007)
- Vorgegebenes Typisierungsschema, das in den Datensatz der erweiterten Labordaten von TESSy integriert ist

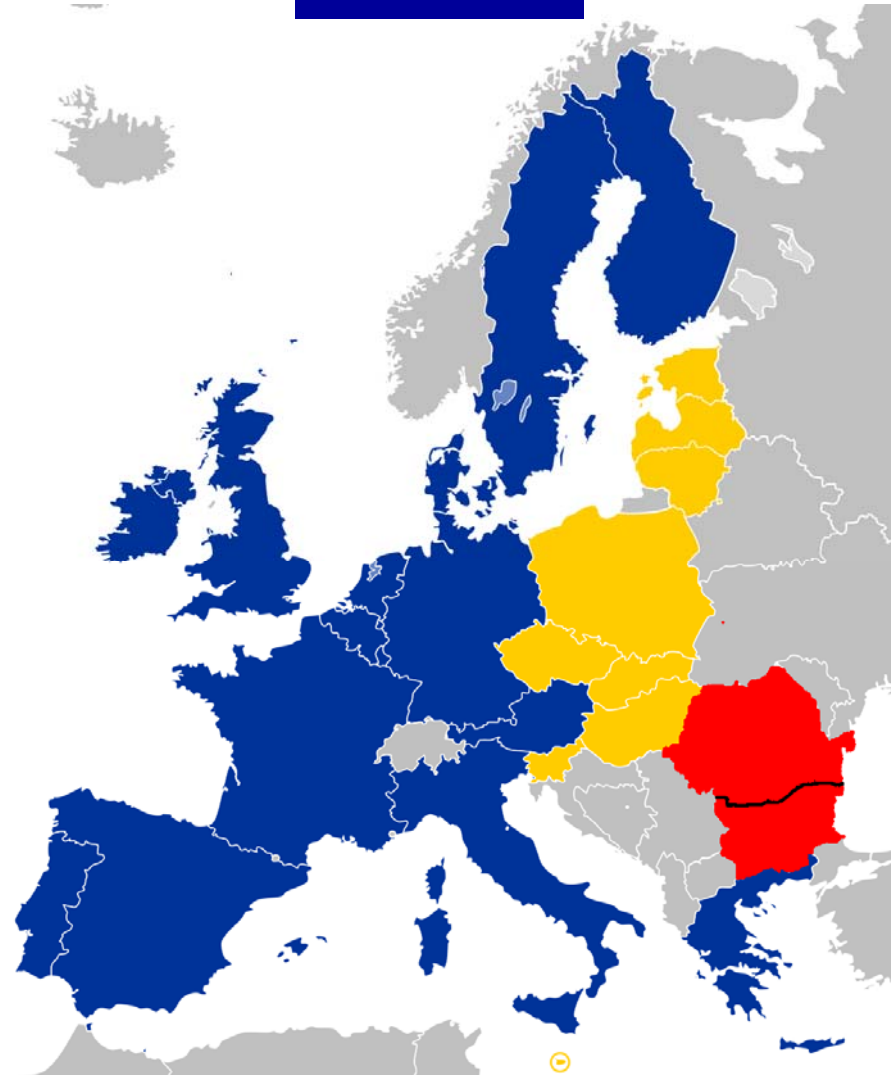
Serogruppe : PorA (VR1) : PorA (VR2) : FetA (VR) : klonaler Komplex (MLST)

Kapsel

Außenmembranproteine

Stoffwechselgene

Antibiotikaresistenztestung



2004

2007

EWR-Länder

Island
Liechtenstein
Norwegen



Europäische Partnerschaften

- Nicht alle europäischen Referenzlaboratorien haben die Möglichkeiten und Mittel, um eine umfassende Typisierung mit molekularen Methoden durchzuführen.
- Das IBD labnet fördert den **Wissens- und Methodentransfer** u. a. durch die Organisation von Praxiskursen.
Der nächste Kurs mit 51 Teilnehmern aus 27 Ländern findet im Ende Juni 2010 in Würzburg statt.
- Außerdem ermutigt das ECDC verstärkt die Bildung von **Partnerschaften** zwischen großen Ländern und solchen, die nur über begrenzte Mittel verfügen und nur niedrige Fallzahlen zu verzeichnen haben.
- Auf diesem Wege ist es zu einer Zusammenarbeit zwischen dem rumänischen und dem deutschen Referenzzentrum gekommen.





Meningokokken-Surveillance in Rumänien

- Fall-basierte Surveillance von Meningokokken-Erkrankungen wurde 2005 eingeführt.
- Durchschnittliche jährliche Inzidenz der Meningokokken-Erkrankung 1,1/100.000
- Bestimmung der Serogruppe und der Antibiotikaresistenz

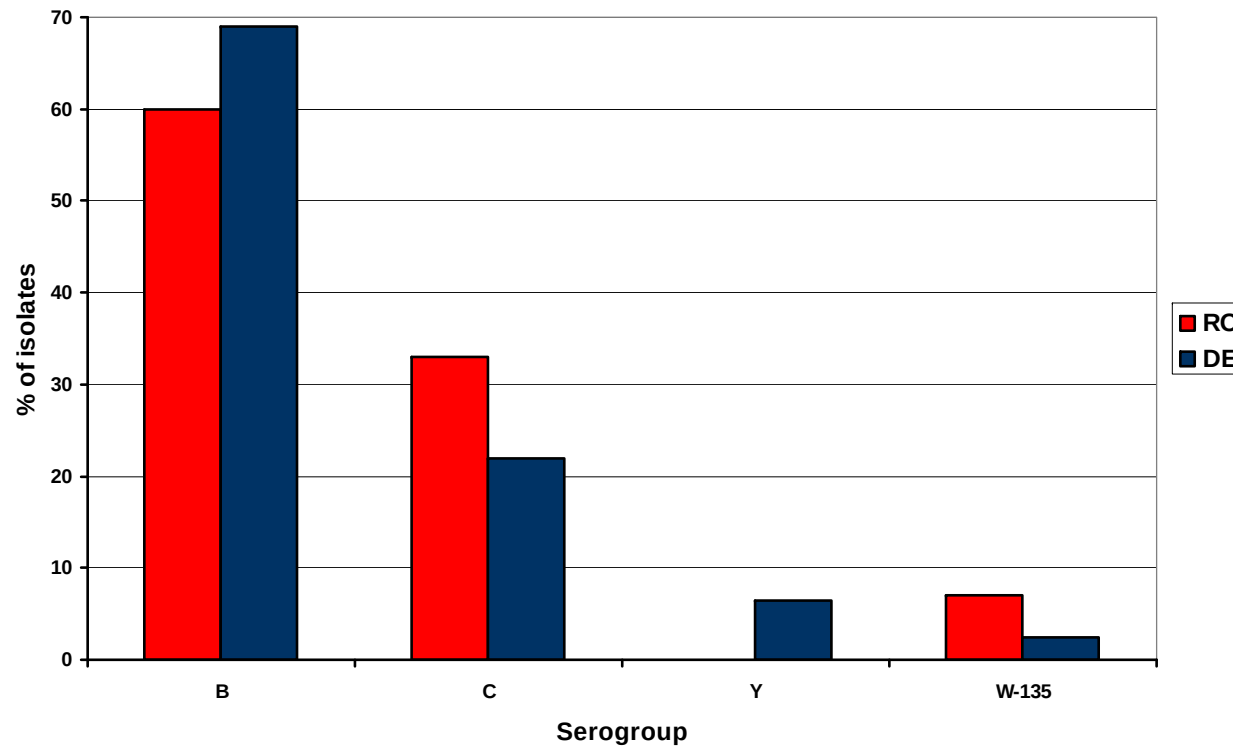
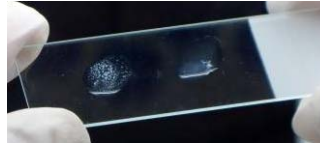
Herkunft der rumänischen Isolate



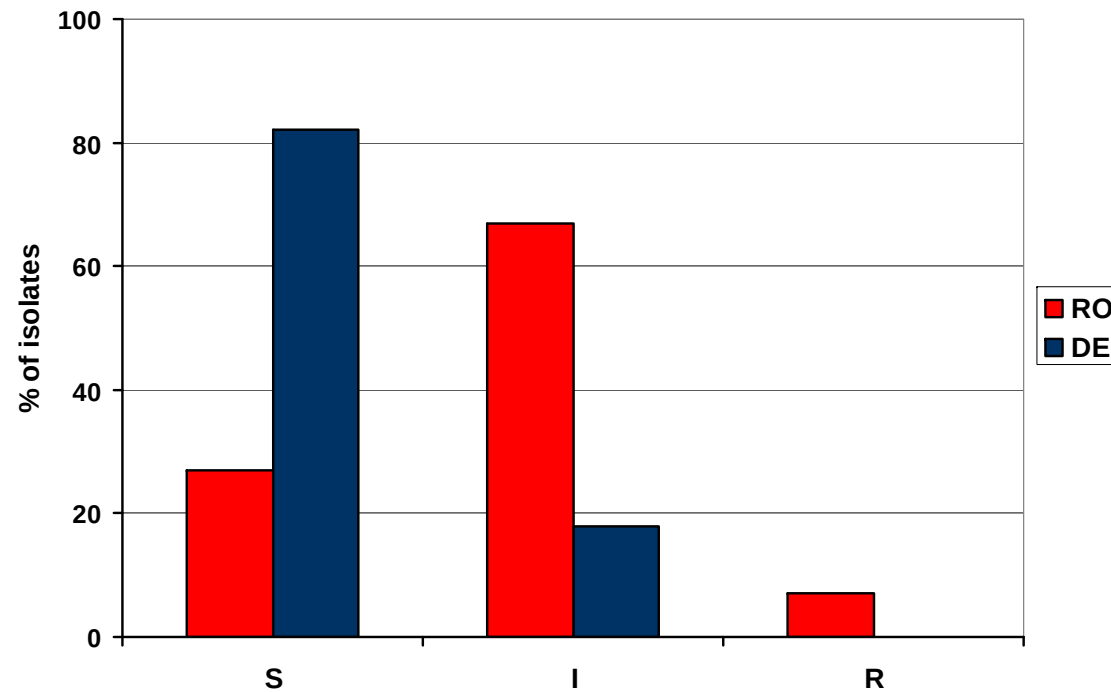
Bezirk	Anzahl der Isolate
Bihor	2
Brasov	1
Bukarest	11
Cluj	1
Covasna	8
Dolj	1
Galati	2
Ilfov	1
Maramure	1
Salaj	1
Valcea	1
30 2008/2009	

In den einbezogenen Bezirken leben 6.8 Mio Einwohner von insgesamt 21.5 Mio.

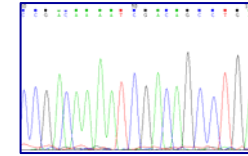
Bestimmung der Serogruppen



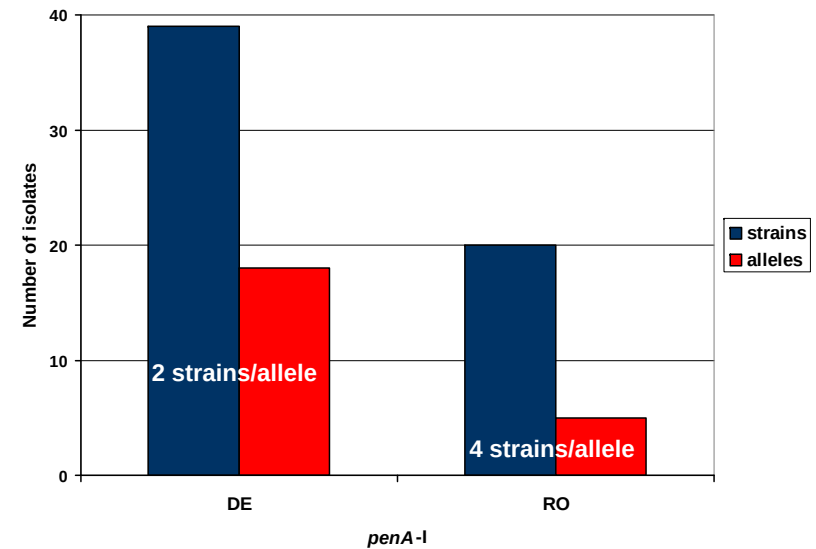
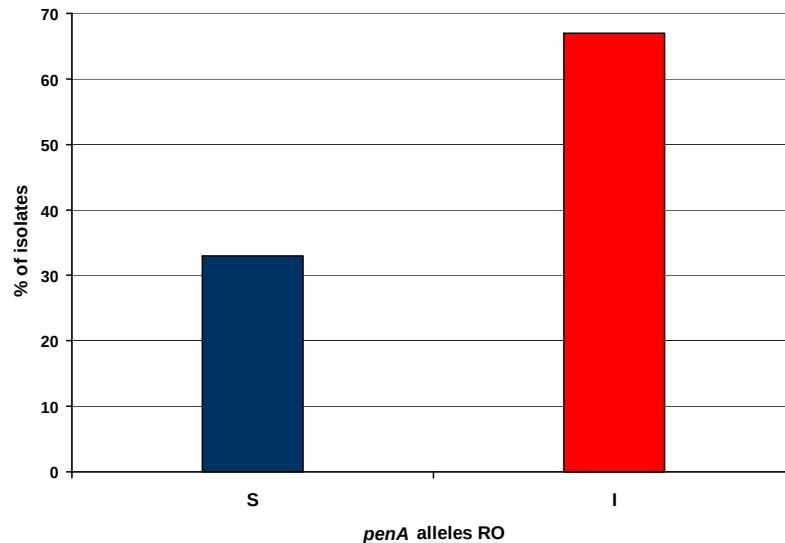
Bestimmung der Empfindlichkeit gegenüber Penicillin



penA-Typisierung



Auf molekularer Ebene sind 5 Veränderungen an spezifischen Positionen im Penicillin-Bindungsprotein mit einer intermediären Empfindlichkeit / Resistenz gegenüber Penicillin assoziiert.



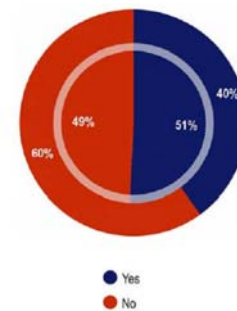
penA-30 wurde 13x nachgewiesen.

Antibiotikagebrauch in Rumänien

Umfrage November-Dezember 2009

- Antibiotikagebrauch innerhalb des letzten Jahres

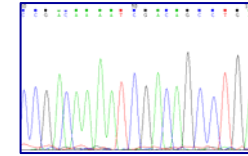
Europa	40 % der Befragten
Rumänien	51
Deutschland	28



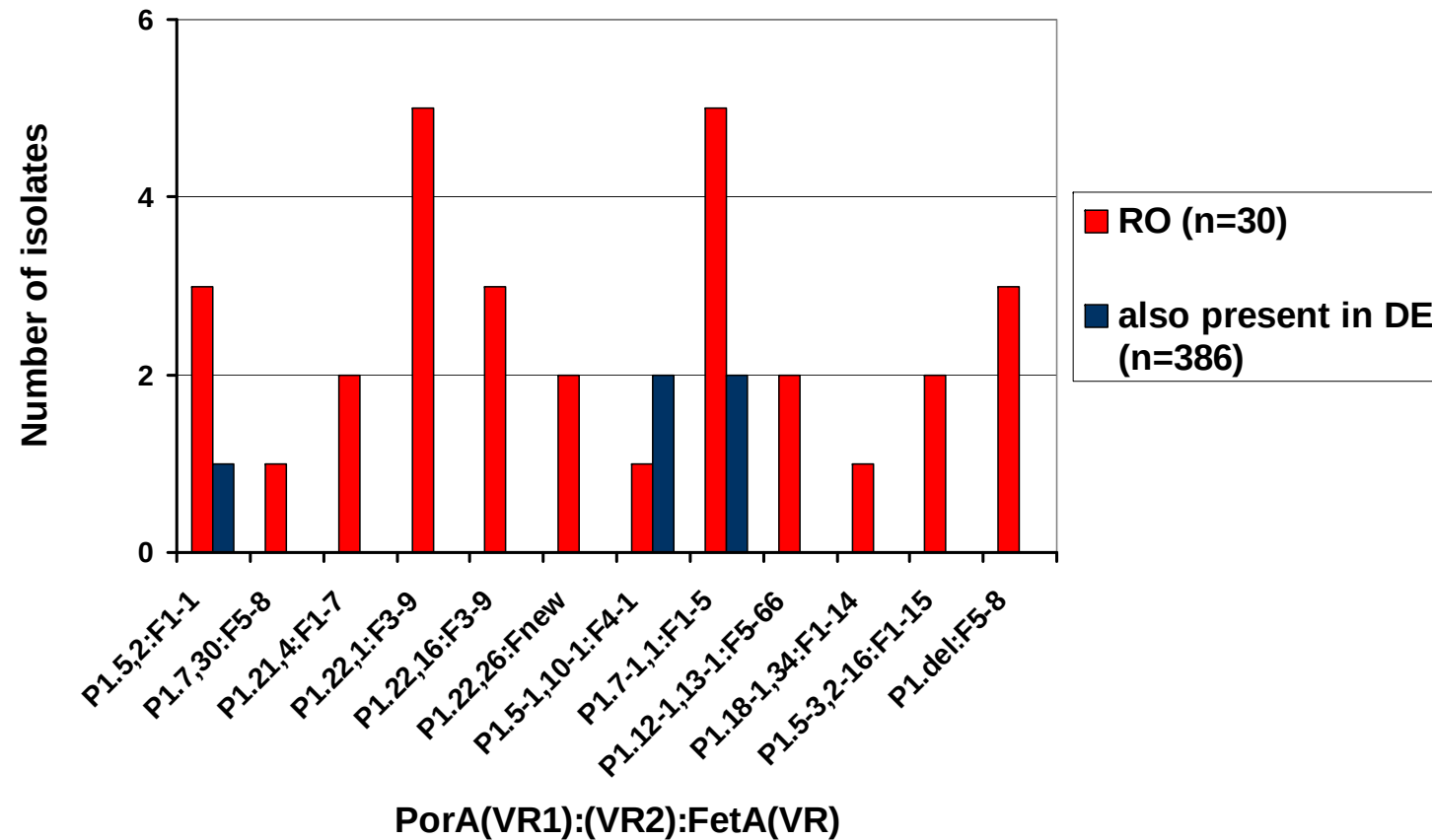
- Anteil der Befragten, die Antibiotika vom Arzt verschrieben bekommen haben

Europa	95 %
Rumänien	79%
Deutschland	98%





PorA-FetA-Kombinationen in Rumänien



12 PorA-FetA-Kombinationen

Gesamtübersicht der Typisierungsergebnisse

SG	PorA (vr1)	PorA (vr2)	FetA (vr)	ST	penA		<i>n</i>
C	5	2	1-1	11	1	S	3
B	7	30	5-8	8168	57	S	1
B	21	4	1-7	8166	21	I	2
B	22	1	3-9	8165	30	I	5
B	22	16	3-9	8165	30	I	3
B	22	26	2-28	8171	5	S	1
C	22	26	2-28	8171	5	S	1
W 135	5-1	10-1	4-1	8172	1	S	1
C	7-1	1	1-5	8171	30	I	5
B	12-1	13-1	5-66	960	298	I	2
C	18-1	34	1-14	8170	1	S	1
B	5-3	2-16	1-15		297	I	2
B	Deletion	deletion	5-8	8169	299	I	1
W 135	Deletion	Deletion	5-8	8167	57	S	1
B	Deletion	Deletion	5-8	8167	57	S	1

15 Varianten

Zusammenfassung der Typisierungsergebnisse

- Die molekulare Typisierung von 30 rumänischen Meningokokkenisolaten ergab eine große Diversität, die auf eine **nicht-epidemische Situation** schließen lässt.
- Die Daten weisen auf eine **geographische Separierung** der invasiven Meningokokken in Rumänien hin.
- Der Anteil **intermediär empfindlicher oder sogar resistenter Stämme gegenüber Penicillin** ist mehr als 3-fach höher als in Deutschland.
 - Ein *penA*-Allel ist dominant vorhanden und scheint mit bestimmten Sequenztypen verknüpft zu sein.



Ausblick

- Die Labor-Surveillance in Rumänien ist offensichtlich nicht repräsentativ.
- Da möglicherweise auch allgemeine Laborkapazität nicht flächendeckend verfügbar ist, ist von einer Unterschätzung der Inzidenz auszugehen.
- Die Kooperation verdeutlicht, dass Partnerschaften und Austauschprogramme ein ideales Mittel des Technologietransfers und der Harmonisierung der Meningokokkentypisierung darstellen. Diese sollten über das IBD labnet forciert werden.



in Zusammenarbeit mit

Marina Pana

Institutul Cantacuzino
Bukarest, Rumänien



Stand der Entwicklung von Meningokokkenimpfstoffen

Ulrich Vogel

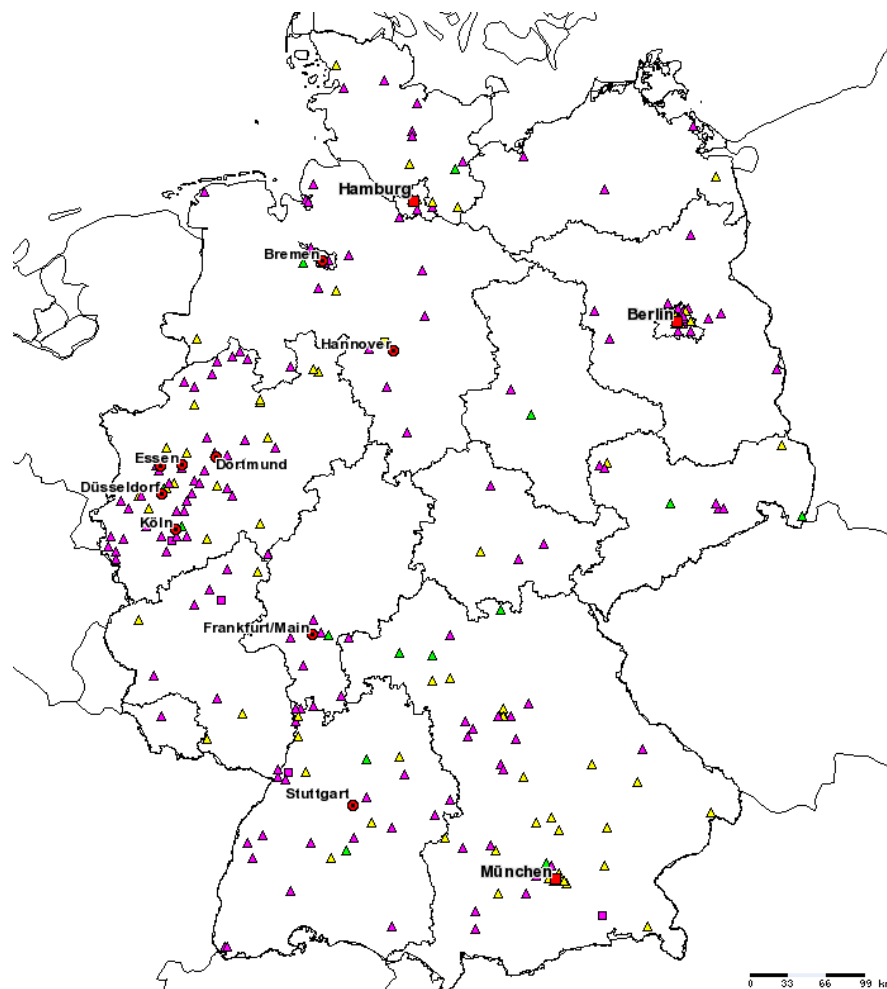
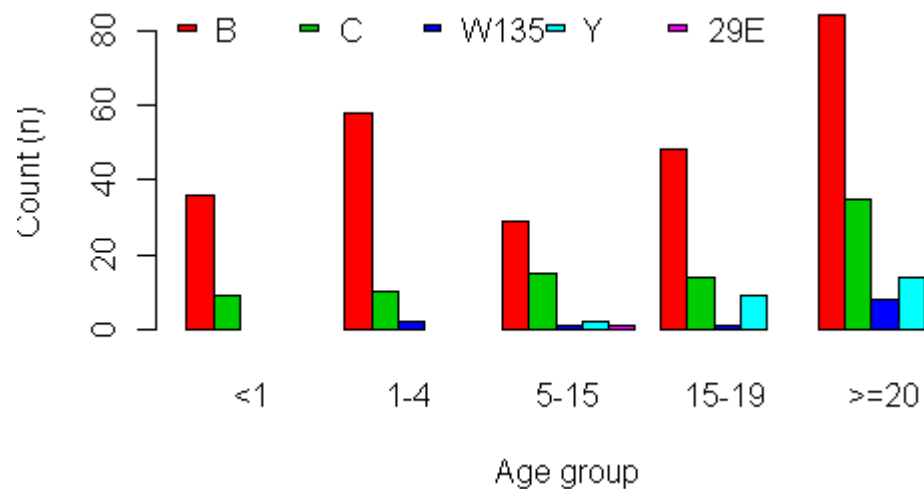
Nationales Referenzzentrum für Meningokokken
Institut für Hygiene und Mikrobiologie
der Universität Würzburg

www.meningococcus.de,
www.episcangis.org

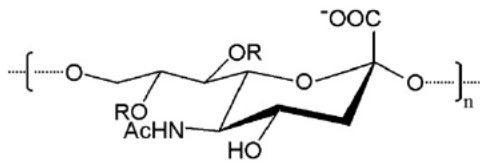


- Meningokokken C Konjugatvakzinen (MCC)
- ACWY Konjugat Vakzinen
- Outer membrane vesicle (OMV) Impfstoffe
- Protein-basierte Impfstoffe

- Eine universelle Meningokokken-Vakzine ist derzeit nicht auf dem Markt
 - Problem B Polysaccharid
 - Variabilität der Oberflächenantigene
 - Dynamik der Meningokokken-Linien (Bsp. ET-15, Serogruppe X)
- Aufgrund der niedrigen Inzidenz erfolgt die Lizenzierung auf der Basis von
 - Sicherheitsdaten
 - Serologischen Korrelaten der Protektion
 - Analyse repräsentativer Stammsammlungen (Antigenvariabilität, Proteinexpression, Serumbakterizidietest)
- Das Meningokokkenträgertum: ein zweiseitiges Schwert
 - Reduktion der Meningokokkenträgerrate führt zu Herdimmunität
 - Es reduziert aber auch das natürliche Boostern
 - Es kann zu antigenetischem Switch oder zu Replacement kommen.



Glycin52Glutaminsäure



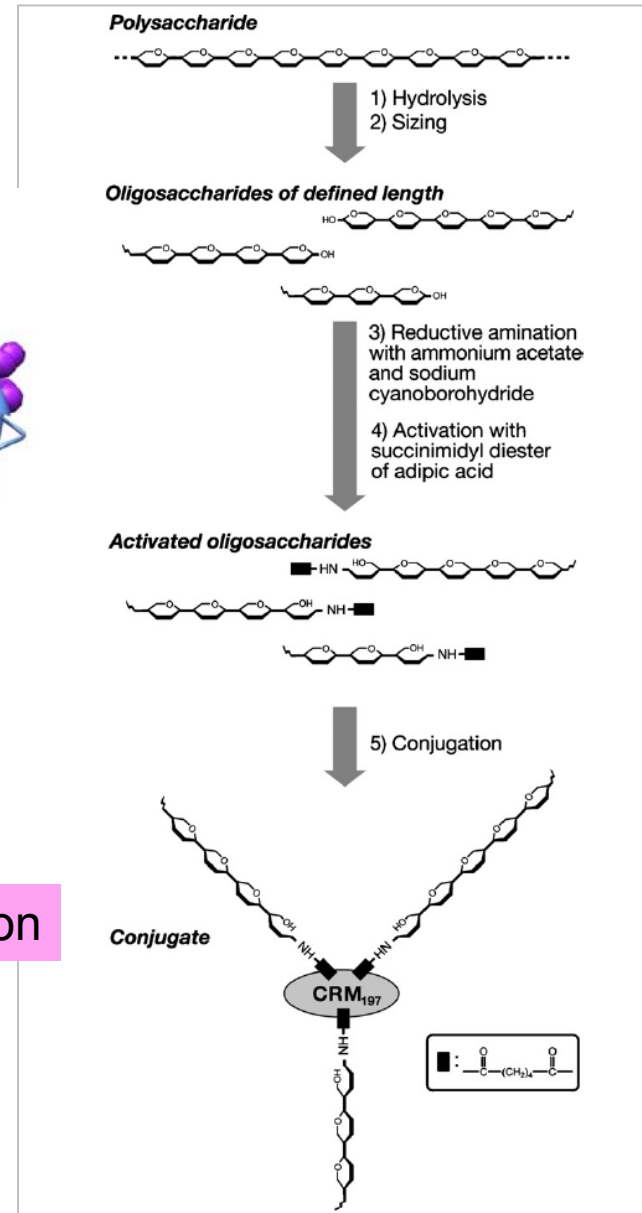
MenC
→9)-α-D-Neu5Ac(7/8OAc)-(2→

Lysinreste für Konjugation

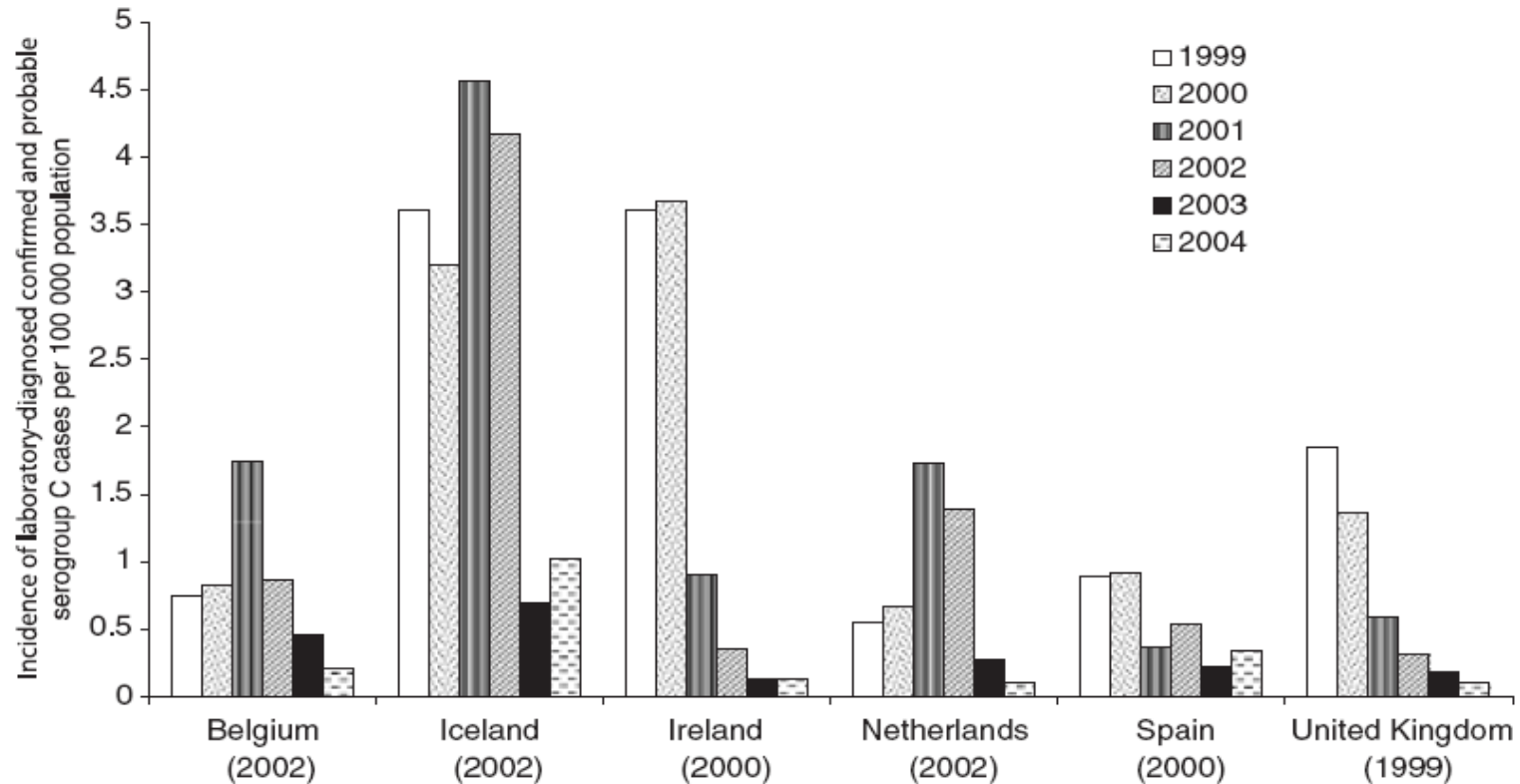
Bröker M, Dull PM, Rappuoli R, Costantino P. Chemistry of a new investigational quadrivalent meningococcal conjugate vaccine that is immunogenic at all ages. *Vaccine*. 2009 Sep 18;27(41):5574-80.

18. Juni 2010

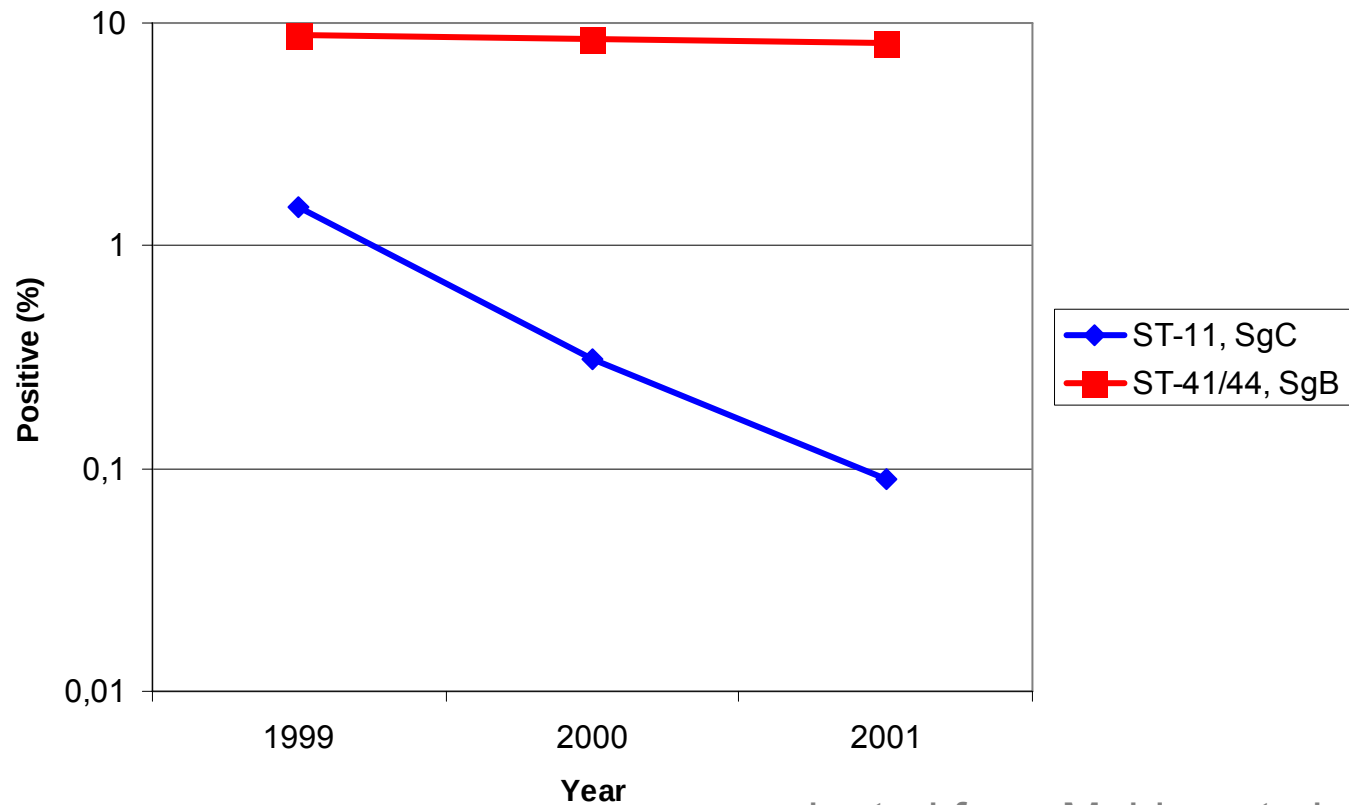
Vogel



Name	Hersteller	Antigen	Protein comp.	Adjuvant
Meningitec™	Wyeth	O-acetyliertes PS	CRM ₁₉₇	AlPO ₄
Menjugate™	Novartis	O-acetyliertes PS	CRM ₁₉₇	Al(OH) ₃
NeisVacC™	Baxter	De-O-acetyliertes PS	TT	Al(OH) ₃



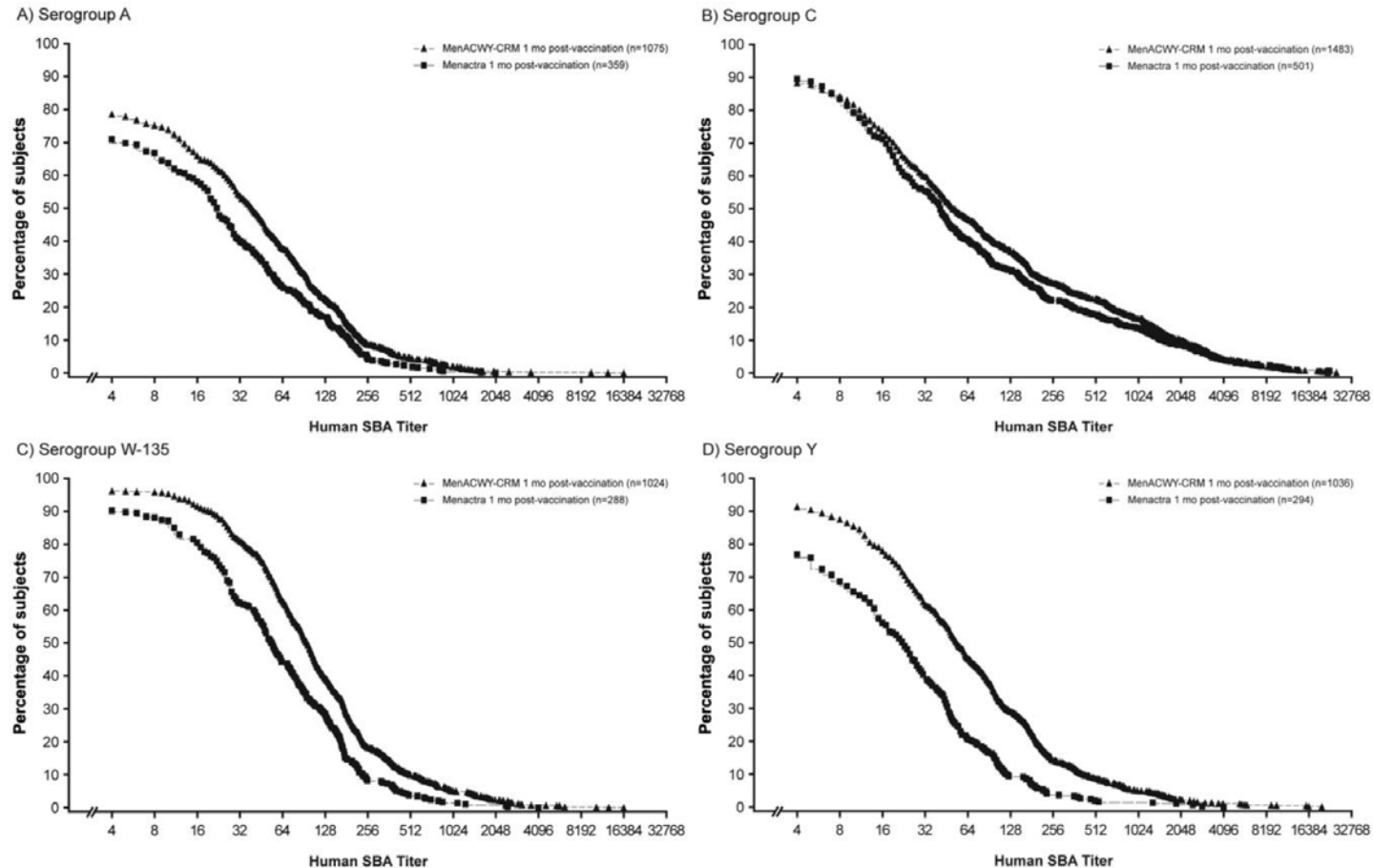
Trotter, Caroline L, und Mary E Ramsay. 2007. "Vaccination against meningococcal disease in Europe: review and recommendations for the use of conjugate vaccines." *FEMS Microbiology Reviews* 31(1):101-7.



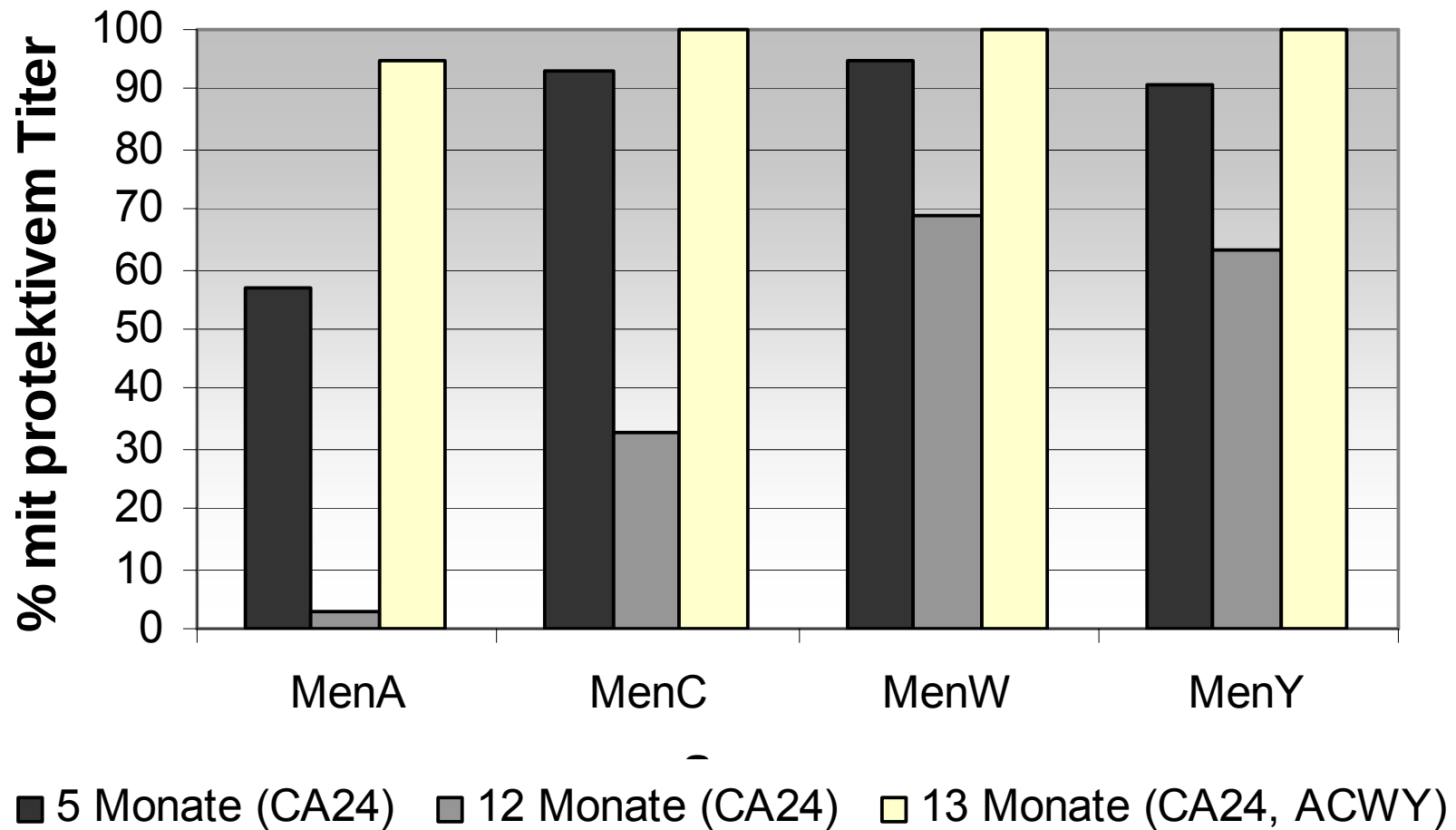
adapted from Maiden et al. JID 2008

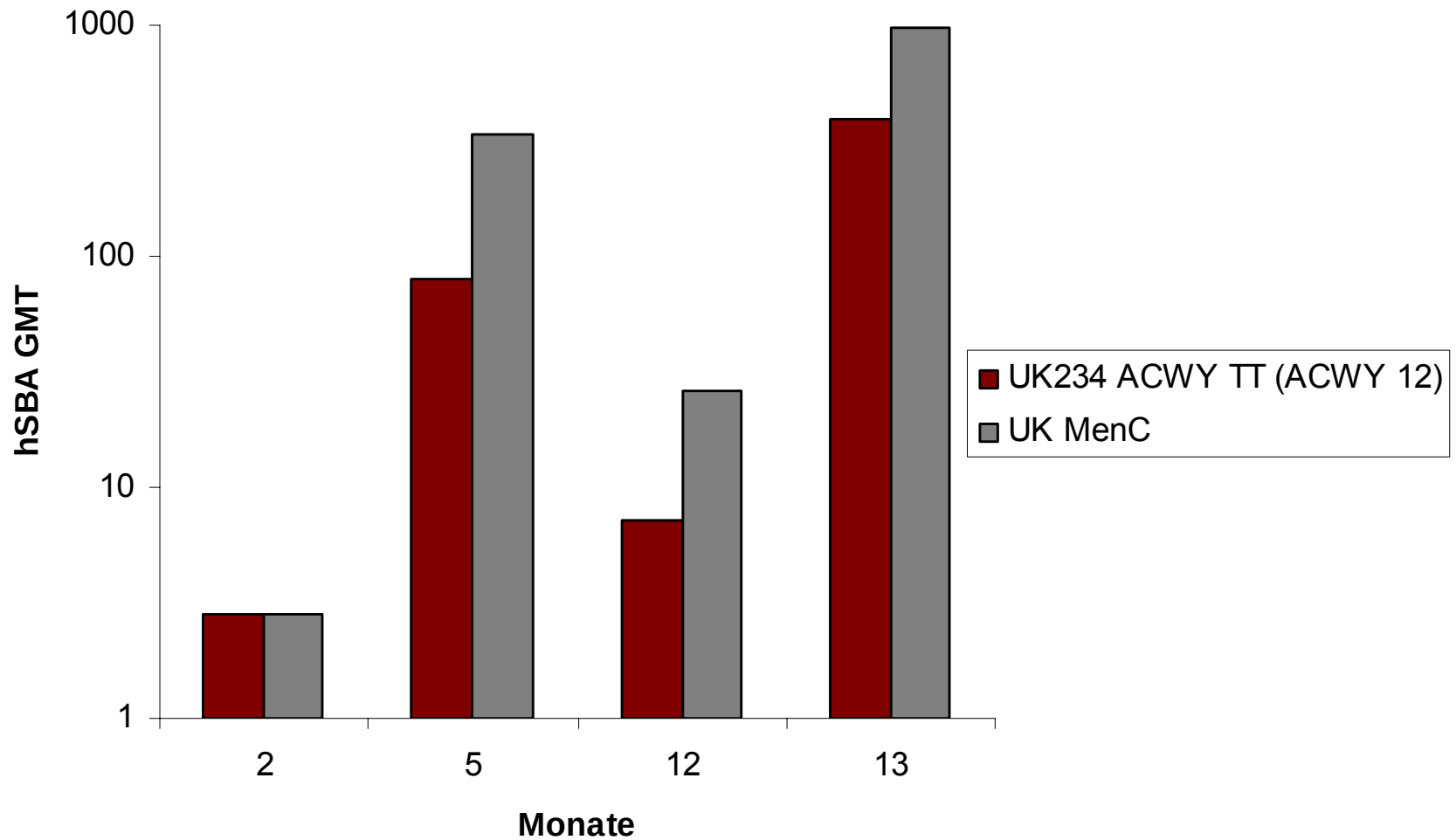
- Keine Serogruppen Wechsel
- Das initiale Säuglingsimpfprogramm (2, 4) musste durch Booster nachgebessert werden (Trotter et al. Lancet 2004)
- Immunität bei Impfung in der ersten Dekade geht schneller zurück als bei Impfung in der zweiten (Snape et al. Ped Infect Dis J 2005; Snape et al. BMJ 2008; Perrett et al. CID 2010)
- Impfversager wiesen Gedächtnisantwort auf – Protektion ist Frage der Titer (Auckland et al. JID 2006)
- Gedächtnisantwort braucht mehr als 5d nach Gabe von purem Polysaccharid (Snape et al. CID 2006)

- Menactra™ (Sanofi): ACWY - D
 - USA: 11-55-Jährige, seit 2005 auf der Basis von Non-Inferiority-Studien
 - Canada: seit 2007
- Menveo™ (Novartis): ACWY-CRM₁₉₇
 - Immunogen und gut verträglich in adjuvantierter Form in Säuglingen (Aluminium Phosphat, Snape et al. 2008. JAMA 299(2):173-84.)
 - Immunogen und gut verträglich in Säuglingen auch ohne Adjuvanz, Induktion einer Gedächtnisantwort (Perrett et al Ped Infect Dis J 2009)



Jackson LA, Baxter R, Reisinger K, Karsten A, Shah J, Bedell L, Dull PM; V59P13 Study Group. Phase III comparison of an investigational quadrivalent meningococcal conjugate vaccine with the licensed meningococcal ACWY conjugate vaccine in adolescents. Clin Infect Dis. 2009 Jul 1;49(1):e1-10.

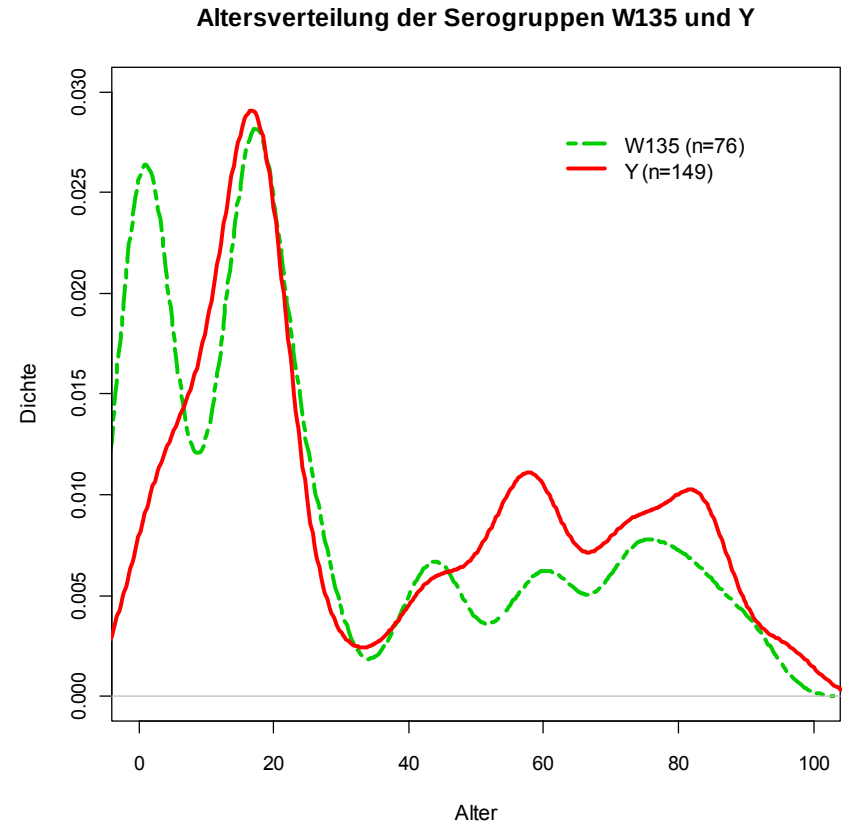




Snape et al. JAMA 2008

- Ersatz für Polysaccharid-impfstoffe
 - Reisende
 - Gesundheitlich Gefährdete
 - Labormitarbeiter
- Jugendimpfung?

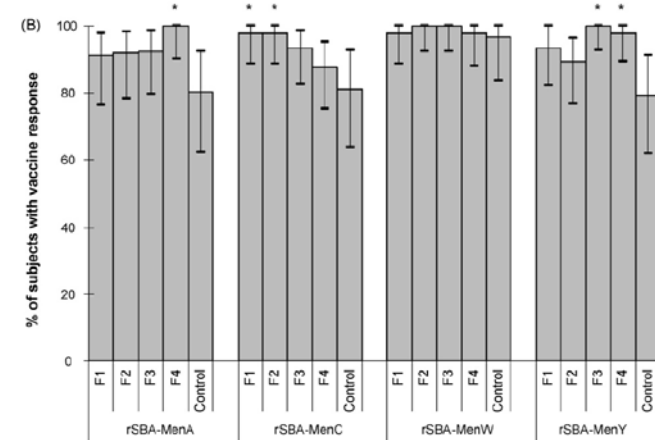
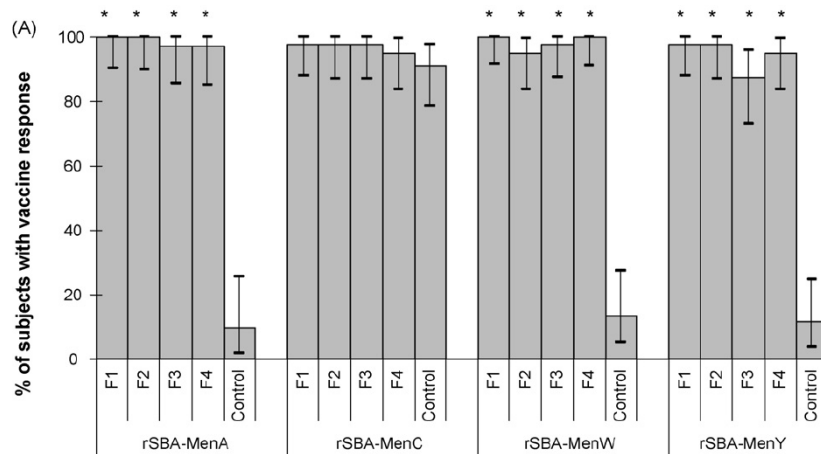
- 243 Fälle, Dez 2001 bis Mai 2010
- Inzidenz 0.035/100000/a
- 50% der W135 und 60% der Y Fälle > 18
- USA Typ Y:P1.5-2,10-1:F4-1:3-36 (Harrison et al., JID 2006) in Deutschland stark vertreten, ohne allerdings Altersverteilung und Inzidenzanstieg zu zeigen.
- 16% der Y Stämme haben Penicillin MICs >0.064 µg/ml, im Gegensatz zu 51% der W135 Stämme.



Vogel et al. KiPra 2010

- DTG: Update März 2010 enthält Hinweis auf ACWY CRM₁₉₇ Konjugat zur Anwendung ab 11 LJ
- Konsensus Papier: Burchard et al. 2010
 - Pflichtimpfung: Hajj, Umrah; ggf. Langzeitaufenthalte von Schülern
 - Empfehlung: Reisen in Gebiete mit Ausbrüchen
 - Zugehörigkeit zu Risikogruppe
 - Katastrophenhelfer
 - Militär
 - Medizinisches Personal
 - Reisen in erweiterten Meningitisgürtel bei Risikofaktoren
 - Reisen in erweiterten Meningitisgürtel bei engem Kontakt zur Bevölkerung

Group	Formulation	<i>N. meningitidis</i> Capsular polysaccharide (μg)				Total tetanus toxoid content (μg)
		A	C	W-135	Y	
F1	A ₅ C ₅ WY-TT	2.5	2.5	2.5	2.5	22.1
F2	A ₅ C ₅ WY-TT	5	5	2.5	2.5	37.1
F3	A ₅ C ₅ WY-TT	5	5	5	5	44
F4	A ₅ CWY-TT	5	5	5	5	34
Control 12–14 months	MenC-CRM197 conjugate vaccine	–	10	–	–	–
Control 3–5 years	MenACWY polysaccharide vaccine	50	50	50	50	–



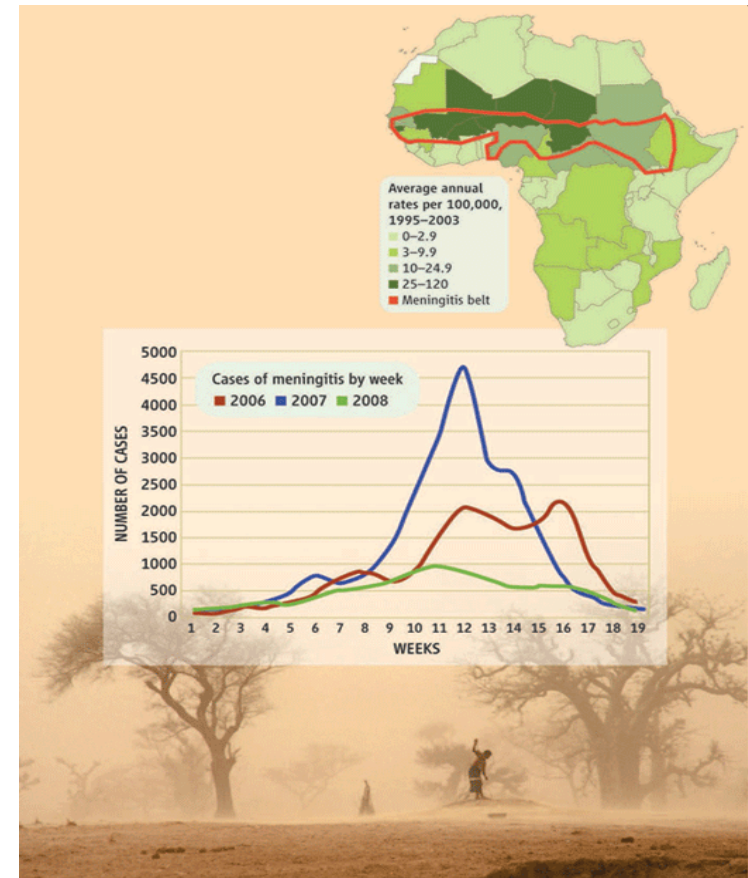
Knuf M, Kieninger-Baum D, Habermehl P, Muttonen P, Maurer H, Vink P, Poolman J, Boutriau D. A dose-range study assessing immunogenicity and safety of one dose of a new candidate meningococcal serogroups A, C, W-135, Y tetanus toxoid conjugate (MenACWY-TT) vaccine administered in the second year of life and in young children. *Vaccine*. 2010 Jan 8;28(3):744-53.

- Hib MenCY TT (GSK, Marshall et al. 2010)
- Hib MenC TT (GSK, lizenziert in UK)
- MenAfriVac™ (Meningitis Vaccine Project in Koop. mit dem Serum Institute of India)

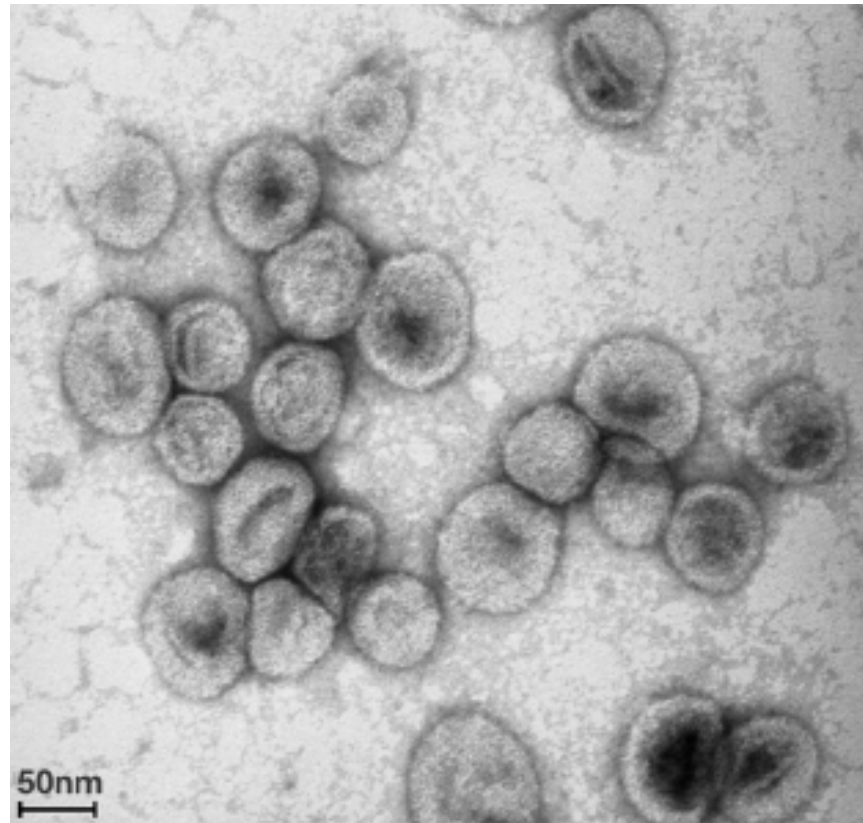
Meningitis
Vaccine
Project



Eliminating epidemic meningitis
as a public health problem
in sub-Saharan Africa.



JOSE AZEL/AURORA/GETTY IMAGES; SOURCE: © WHO 2004; MDSC/WHO



Ferrari et al., Proteomics, 2006

Table 1. Summary of Studies of Outer-Membrane-Vesicle Vaccines against *Neisseria meningitidis*.

Location	Study Period	Vaccine Name and Serologic Classification*	Age Group	Disease Incidence before Vaccination <i>no. of cases/100,000 population</i>	Study Design	No. of Doses	Control Vaccine or Placebo	No. of Persons Vaccinated	Vaccine Efficacy or Effectiveness† %
Iquique, Chile (Walter Reed Army Institute of Research) ³⁰	1987–1989	B:15:P1.3	1–21 yr	20	Prospective, randomized, double-blind	2	A, C, Y, and W135 polysaccharide vaccine	40,811	51
Cuba (Finlay Institute) ³¹	1987–1989	VA-MENCOG-BC B:4:P1.15	10–14 yr	14.4	Prospective, randomized, double-blind	2	Placebo	106,000	83
São Paulo, Brazil ³²	1989–1990	VA-MENCOG-BC B:4:P1.15	3 mo–6 yr	2.07 (1–6 yr)	Retrospective, case-control	2	Not applicable	2.4 million	47–74
Norway (Norwegian Institute of Public Health) ³³	1988–1991	MenBvac B:15:P1.7,16	13–21 yr	25 (13–21 yr)	Prospective, randomized, double-blind	2	Placebo	171,800	57.2
New Zealand (Novartis Vaccines and Norwegian Institute of Public Health) ³⁴	2004–2008	MeNZB B:4:P1.7–2,4	6 mo–19 yr	17	Vaccination campaign‡	3 (4 in infants after 2006)	Not applicable	1,032,239	73‡

Tan et al. NEJM 2010

MeNZB schützt gegen den Aachener Klon (Elias et al. EID 2009)

age band	subject	pre	post	4-fold rise	>=8 post
8-12 years	1	12	1727	←	←
	2	3	104	←	←
	3	189	406		←
	4	50	296	←	←
	5	229	729		←
	6	23	175	←	←
	7	9	84	←	←
	8	2	213	←	←
	9	2	77	←	←
	10	2	55	←	←
18-24 months	11	2	214	←	←
	12	4	45	←	←
	13	2	109	←	←
	14	7	92	←	←
	15	2	306	←	←
	16	6	431	←	←
	17	2	216	←	←
	18	3	44	←	←
	19	3	218	←	←
	20	2	171	←	←

Elias J, Schouls LM, van de Pol I, Keijzers WC, Martin DR, Glennie A, Oster P, Frosch M, Vogel U, van der Ende A. Vaccine preventability of meningococcal clone, Greater Aachen Region, Germany. Emerg Infect Dis. 2010 Mar;16(3):465-72.

Tan et al. NEJM 2010



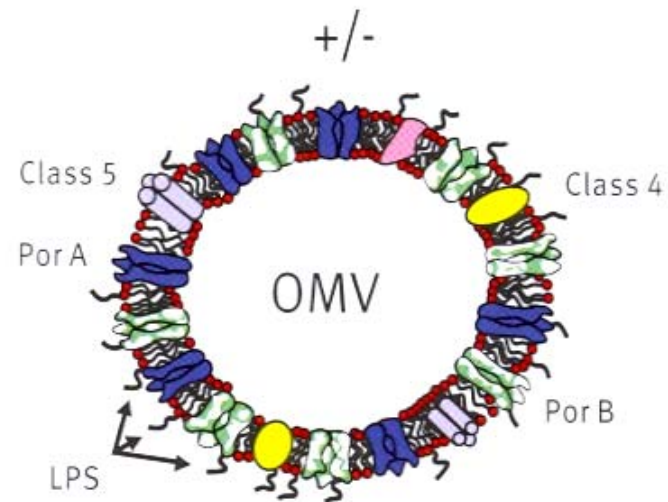
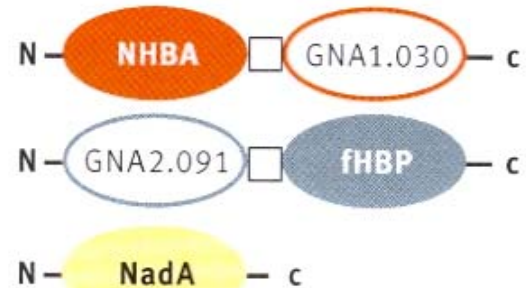
NHBA



NadA



fHBP 1.1



Goubeaud, Oster, Kinderärztliche Praxis 2010

O69

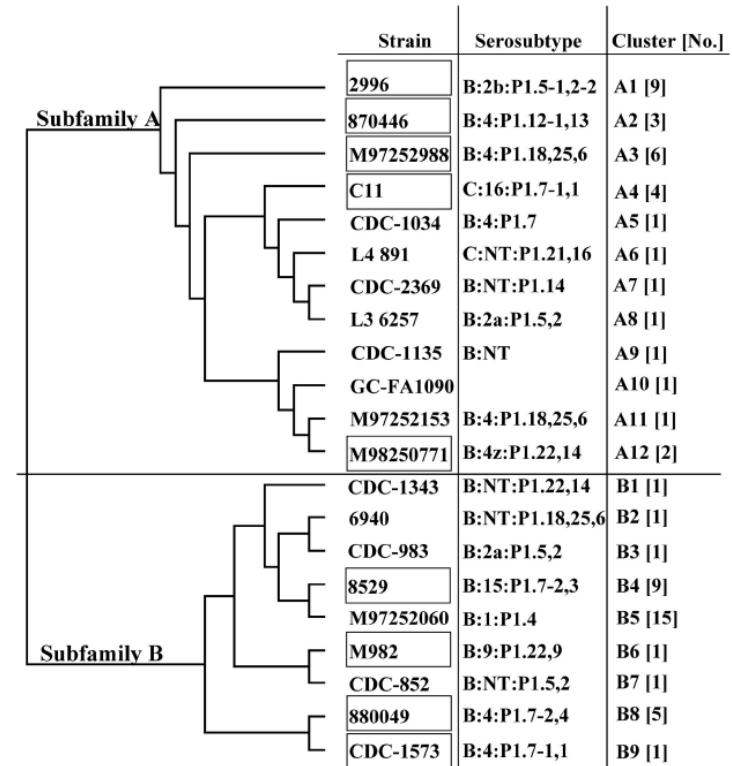
Immunogenicity and reactogenicity of a novel serogroup B *Neisseria meningitidis* vaccine administered from 6 months of age

M.D. Snape¹, T. Dawson¹, A. Morant¹, T. John¹, B. Ohene-Kena¹, R. Borrow², P. Oster³, A.J. Pollard¹

¹University of Oxford, Department of Paediatrics, Oxford, United Kingdom, ²Health Protection Agency, Meningococcal Reference Unit, Manchester, United Kingdom, ³Novartis Vaccines and Diagnostics, Siena, Italy

- Nach 2 und 3 Dosen von rMenB oder rMenB + OMV hatten Seren von Säuglingen hSBA Titer $\geq 1:4$ gegen die Stämme 5/99 und 44/76-SL.
- Nur 9% wiesen einen hSBA Titer $\geq 1:4$ gegen Stamm NZ98/254 nach 3 Dosen rMenB auf.
- Im Unterschied dazu: 95% (2 Dosen) und 96% (3 Dosen) der rMenB + OMV Empfänger.

- Expression des FHBP (LP 2086) als Lipoprotein in *E. coli*
- Verwendung zweier Antigenfamilien



Fletcher et al. IAI 2004, Pillai et al. Vaccine 2005

- Klinische Studien mit Surrogatparametern (SBA)
- Analyse der Antigenvariabilität in internationalen repräsentativen Stammsammlungen (Methode: DNA-Sequenzierung)
- Analyse der Antigenexpression in internationalen repräsentativen Stammsammlungen (Methode: ELISA, FACS)

- Einführung von MenB Proteinimpfstoffen wird eine Postlizensierungssurveillance erfordern:
 - Erfassung der Vakzineeffektivität
 - Erfassung von Immune Escape Varianten
 - Darstellung der Veränderung der Meningokokkenpopulation
 - Analyse der Entstehung einer Herdimmunität
- Für MenB und tetravalente Konjugatimpfstoffe sollte nach Einführung geklärt werden:
 - Dauer des Immunschutzes (in verschiedenen Altersgruppen)
 - Einfluss auf das Meningokokkenträgertum

- Erfolgte während des Vortrages

NRZM:

Matthias Frosch

Johannes Elias

Heike Claus

Christina Hautzel

Wiebke Hellenbrand, RKI

Förderung NRZM:

RKI

IMPFUNG GEGEN INVASIVE BAKTERIELLE INFEKTIONEN BEI KINDERN MIT IMMUNDEFEKTEN

Martina Prelog

Department für Pädiatrie

Medizinische Universität Innsbruck



MEDIZINISCHE UNIVERSITÄT
INNSBRUCK

IMPFUNGEN BEI IMMUNDEFEKT

- Meningokokken
- Pneumokokken
- Hämophilus infl.

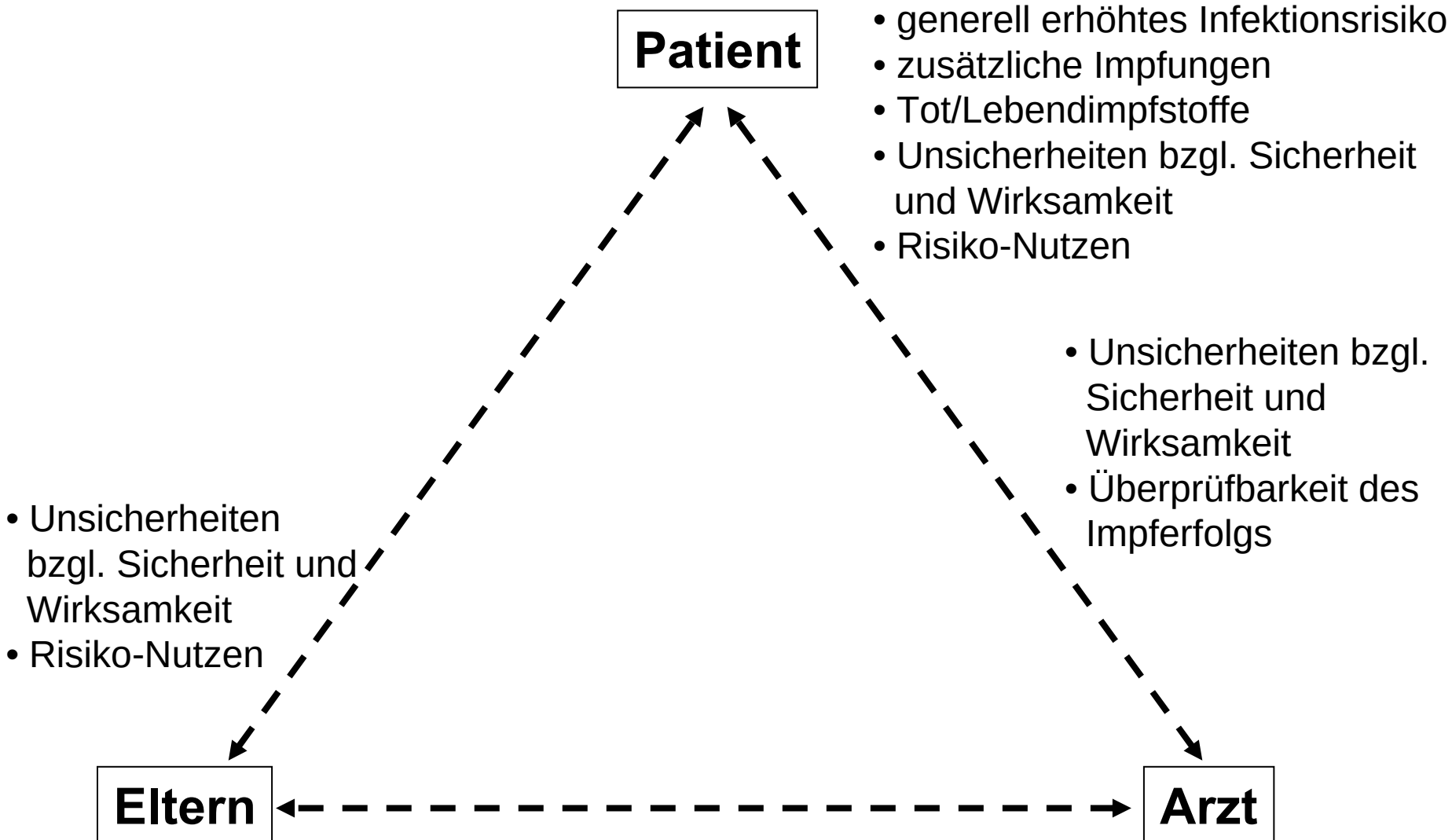
PRIMÄRE IMMUNDEFEKTE:

- Antikörpermangel im Vordergrund
- (Schwere) kombinierte ID, T-Zell-Defekte im Vordergrund
- Komplementdefekte
- Defekte der Granulozyten und Makrophagen

SEKUNDÄRE IMMUNDEFEKTE:

- HIV
- Thymektomie
- Anatomische oder funktionelle Asplenie/
Z.n. Splenektomie
- Onkologische Erkrankungen
- Pharmakologische Immunsuppression
- Transplantation (autologe und allogene
Stammzelltransplantation und allogene (solid)
Organtransplantation)

PROBLEMATIK



IMPFERFOLG

- Impfantikörper Surrogatmarker der immunologischen Funktion – bei manchen Immundefekten auch diagnostisch
- Impftiter erlaubt nicht immer Aussage über Protektion

Erkrankung	Methode	Akzeptierte Grenzwerte für positive Impfantwort	Kommentar
Hib	RABA	$\geq 0,15 \mu\text{g/ml}$ „Kurzzeitschutz“, $\geq 1\mu\text{g/ml}$ „Langzeitschutz“	Auch bei nicht nachweisbaren Titern können Gedächtniszellen induziert worden sein und eine Boosterreaktion ist möglich.
Pneumokokken (Konjugat-Impfstoff)	ELISA	$> 0,35 \mu\text{g/ml}$	Dieser Grenzwert bezieht sich auf einen ELISA ohne 22F-Präadsorption. ELISAs mit Präadsorption sind spezifischer. Hier ist von niedrigeren Grenzwerten auszugehen. [91]
Meningokokken	SBA	Nicht definiert $\geq 1:8$	Protektion ist für jeden Serotyp vom Vorhandensein von Antikörpern gegen die jeweiligen spezifischen Kapselantigene abhängig.

Mitteilung der Ständigen Impfkommission (STIKO) am Robert Koch-Institut:
Hinweise zu Impfungen für Patienten mit Immundefizienz
Stand: September 2005

IMPFERFOLG

- Impfantikörper Surrogatmarker der immunologischen Funktion – bei manchen Immundefekten auch diagnostisch
- Impftiter erlaubt nicht immer Aussage über Protektion
- Antikörperkonzentration versus Antikörperavidität
- Verfügbare serologische Tests nicht standardisiert
- Adäquate serologische Tests nicht routinemäßig
- Transfusionsbedingte Titer bei IgG Substitution
- Zelluläre Immunität

A-/HYPOGAMMAGLOBULINÄMIE

- Immunisierung mit Totimpfstoffen möglich
- unter Ig Substitution (IVIg) nicht nötig
- Applikation sicher
- Impfschutz unsicher
- u. U. positive T-Zell Immunantwort
- ggf. postexpositionelle IgG Gabe (bei Patienten ohne Ig Dauersubstitution)

SCID/T-ZELL-DEFEKTE

Kombinierte Defekte und T-Zell-Defekte:

- Immunisierung mit Totimpfstoffen möglich (immunologische Restfunktion)
- Applikation sicher
- Impfschutz unsicher: Kontrolle der Antikörperantwort
- Konjugat-Impfstoffe (Hib, Pneumok., Men C) indiziert, wenn immunologische Restfunktion

KOMPLEMENTDEFEKTE

- Tot- und Lebendimpfstoffe entsprechend Impfempfehlung
- kein besonderes Risiko
- Konjugat-Impfstoffe (Hib, Pneumok., Men C) indiziert

PHAGOZYTOSEDEFEKTE

- Bakterielle Lebenimpfstoffe kontraindiziert
- virale Impfstoffe als sicher
- Konjugat-Impfstoffe (Hib, Pneumok., Men C) indiziert

HIV

- sehr hohes Erkrankungsrisiko
- jedoch keine Risiko-Nutzen-Abschätzung
- frühzeitige Impfung empfohlen
- potentieller Schutz abhängig vom Krankheitsstadium
- Totimpfstoffe unbedenklich, Immunität unsicher
- Lebendimpfstoffe abhängig vom Immunstatus

HIV

- **Hib**: frühzeitige Impfung
- **Pneumokokken**: frühzeitig, da erhöhtes Erkrankungsrisiko
- Konjugat-Impfstoff verwenden: bessere Immunantwort, schlechter ab $CD4 < 500/\mu l$
- **Meningokokken**: wenige Daten, siehe oben

ASPLENIE/SPLENEKTOMIE

- sehr hohes Risiko für bekapselte Erreger (overwhelming postsplenectomy infection)
- Totimpfstoffe unbedenklich, Lebendimpfstoffe Studien fehlen, eher unbedenklich
- **Hib, Pneumok., Men C**: frühzeitig indiziert, wenn möglich Konjugatimpfstoff, evtl. Boosterung mit Polysaccharidimpfstoff >5 Jahre

TIMING DER IMPFUNG

- möglichst 2 Wochen vor Splenektomie
- nach Splenektomie Impfabstand mind. 10-14 Tage

ONKOLOGISCHE ERKRANKUNGEN

- zugelassene Impfstoffe mit nicht eingeschränkter Immunfunktion sicher - bei Immunsuppression: eingeschränkte/fehlende Immunantwort
- Totimpfstoffe unbedenklich, Immunantwort unsicher, besser 3 Monate nach Chemotherapie warten
- Kontrolle der Immunantwort
- **Hib**: Mb. Hodgkin und Leukämie (6x höheres Risiko) 10-14 Tage vor Therapiebeginn oder >3 Monate nach Therapieende
- **Pneumokokken**: vor Therapie, wenn später: eindeutige Immunantwort (Woche 4-6) bei 5 von 7 Antigenen Antikörper >1 µg/ml
- **Men C**: indiziert

IMMUNSUPPRESSION

- ausstehende Impfungen vor Immunsuppression komplettieren/auffrischen
- Totimpfstoffe unbedenklich, evtl. suboptimale Immunantwort (Boostern nach Therapieende)
- Lebendimpfstoffe bei relevanter Immunsuppression kontraindiziert

SZT und SOT

- Totimpfstoffe unbedenklich
- ggf. mehrfache Impfung mit Kontrolle des Impferfolgs
- Lebendimpfungen: frühestens nach 2 Jahre
- **Hib:** SZT: 3 Impfungen 1 Jahr nach SZT: Effekt 50%
SOT: empfohlen, bis zum 5. LJ engmaschige Kontrollen
- **Pneumokokken:** SZT: hohes Erkrankungsrisiko,
Konjugatimpfstoff bevorzugen
SOT: hohes Risiko 1. Jahr
- **Meningokokken:** Empfehlung

ZUSAMMENFASSUNG

- generell erhöhtes Risiko (insbesondere Pneumokokken, Hib, Influenza...)
- Totimpfstoffe kein besonderes Risiko
- Konjugatimpfstoffe empfehlenswert (Zulassungsproblem, z.B. Hib nach 5. LJ)
- Lebendimpfungen: abhängig von immunologischer Restfunktion
- Impferfolg kontrollieren (Avidität, zelluläre Immunität!), evtl. Booster
- Umgebungsprophylaxe, Expositionsprophylaxe und Postexpositionsprophylaxe
- Studienbedarf

ZUSAMMENFASSUNG

	DTPa-IPV- Hepatitis B	Hib	Pneumo- kokken	Meningo- kokken	MMR	VZV	Influenza	Evidenzniveau
Primäre Immundefekte								
Humorale Immundefekte	A	A/I	I °	I	E	E	I	III/IV
Kombinierte und T-Zell-Immundefekte	A °	A °/I °	I °	I °	K	K	I °	III/IV
Komplementdefekte	A	A/I	I	I	A	A	I	III
Gestörte Granulozytenfunktion	A	A/I	I	I	A	A	I	III/IV
Sekundäre Immundefekte								
HIV	A	A/I	I	I	A/I*	I*	I	II/III
Asplenie	A	A/I	I	I	A	A	I	II/IV
Onkolog. Erkrankungen #	I	I	I	I	K	K	I	III
Nach Abschluss der Therapie in Remission ##					I ##	I ##		
Funktionell relevante Pharmakologische Immunsuppression	A/I	I	I	I	K	K	I*	III/IV
Transplantation #								
Stammzelltransplantation#	I	I	I	I	(I#)	K	I	II/III
Transplantation # Organtransplantation	I	I	I	I	K	K	I	II/III
Umgebungskontakte	A/I	A/I	kD	kD	A/I	A/I	A/I	II/IV

- A Impfung entsprechend der Allgemeinen Impfpflichtung
 I Indiziert
 K Kontraindiziert
 E Einzelfallentscheidung in Absprache mit Zentrum mit (pädiatrischer) Immunologie
 kD Keine Daten
 * Nicht bei schwerer Immunsuppression
 # Zeitpunkt absolut entscheidend für Risiko und Nutzen
 ## Patienten nach Abschluss der Therapie einschließlich Dauertherapie in Remission (≥ 12 Monate)
 sowie Gesamtlymphozytenzahl ≥ 1.500/μl
 ° Falls immunologische Restfunktion vorhanden



Serologische Bestimmung von Antikörpern gegen Meningokokken

Dr. Johannes Elias
Nationales Referenzzentrum für Meningokokken
Institut für Hygiene und Mikrobiologie
Universität Würzburg

- Messung des Impferfolges oder der Suszeptibilität
- Für das individuelle Management oder für seroepidemiologische Studien
- Nicht geeignet für den Nachweis einer invasiven Erkrankung
 - Die Antikörperbildung ist zu langsam, um als Entscheidungshilfe bei der Behandlung zu dienen
 - Antikörper können auch durch Trägertum induziert werden

- Antikörpertiter
 - Quantitative Bestimmung der Antikörperkonzentration gegen Oberflächenantigene, z.B. gegen Kapselpolysaccharid der Serogruppen A, C, W135, Y
- Serumbakterizidie (SBA)
 - Funktionelle Bestimmung der Antikörperkonzentration; Antikörpervermittelte, komplementabhängige Abtötung
- Opsonophagozytose
 - Komplement- und antikörpervermittelte Phagozytose in C6-depletiertem Serum nach Zugabe von Granulozyten durch Opsonisierung der Meningokokken (Granoff, 2009)
- Vollblutbakterizidie
 - Zugabe von unbekanntem Serum zu Blut eines nichtimmunen Spenders (Plested, 2009)
- Passive Protektion im Tiermodell (Harris, 2003)

Granoff, D.M., 2009. Relative importance of complement-mediated bactericidal and opsonic activity for protection against meningococcal disease. *Vaccine*, 27 Suppl 2, B117-125.

Harris, S.L. et al., 2003. Age-related disparity in functional activities of human group C serum anticapsular antibodies elicited by meningococcal polysaccharide vaccine. *Infection and Immunity*, 71(1), 275-286.

Plested, J.S., Welsch, J.A. & Granoff, D.M., 2009. Ex vivo model of meningococcal bacteremia using human blood for measuring vaccine-induced serum passive protective activity. *Clinical and Vaccine Immunology: CVI*, 16(6), 785-791.

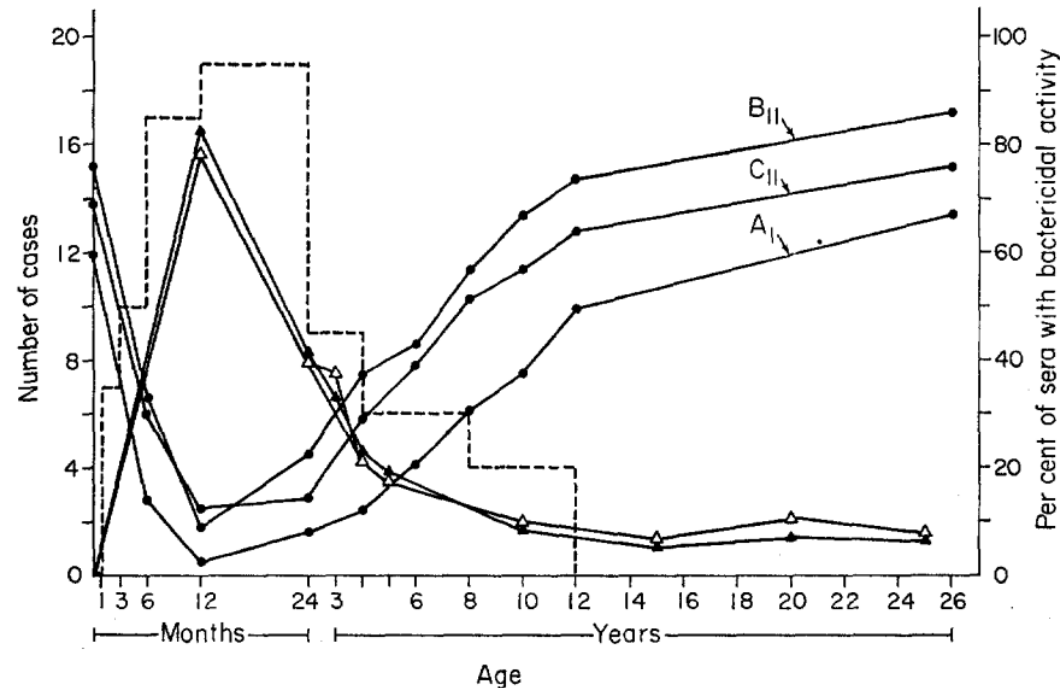


FIG. 1. Age-related incidence of meningococcal disease in the United States and prevalence of serum bactericidal activity against three pathogenic strains of *N. meningitidis*.

Goldschneider, I., Gotschlich, E.C. & Artenstein, M.S., 1969. Human immunity to the meningococcus. I. The role of humoral antibodies. *The Journal of Experimental Medicine*, 129(6), 1307-26.

TABLE II
Meningococccidal Activity of Base Line Sera from Prospective Cases of Meningococcal Disease*

Meningococci	Bactericidal titer 1:4 or greater		Statistical significance
	Base line sera from cases	Base line sera from controls	
	<i>No. positive/total (%)</i>		
Homologous strains†	3/54 (5.6)	444/540 (82.2)	$P < 0.001§$
Other pathogenic strains			
A1 (serogroup A)	4/23 (17.4)	166/230 (72.2)	$P < 0.001 $
B11 (serogroup B)	3/23 (13.0)	179/230 (77.8)	$P < 0.001 $
C11 (serogroup C)	2/23 (8.7)	154/230 (67.0)	$P < 0.001 $
Strain from carrier (G-2-81) (Serogroup Y)	21/23 (91.3)	221/230 (96.1)	$P > 0.750 $

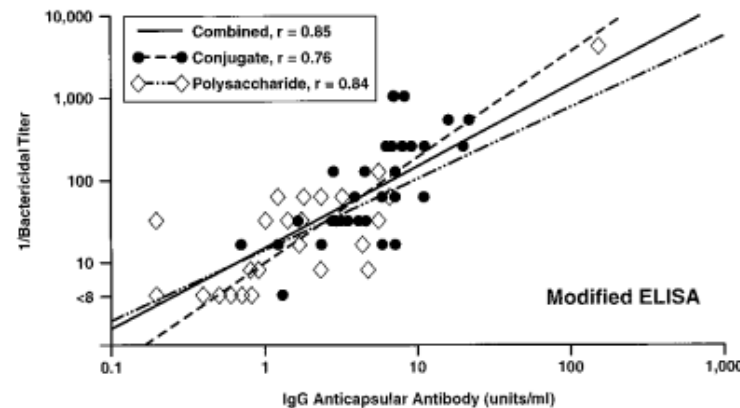
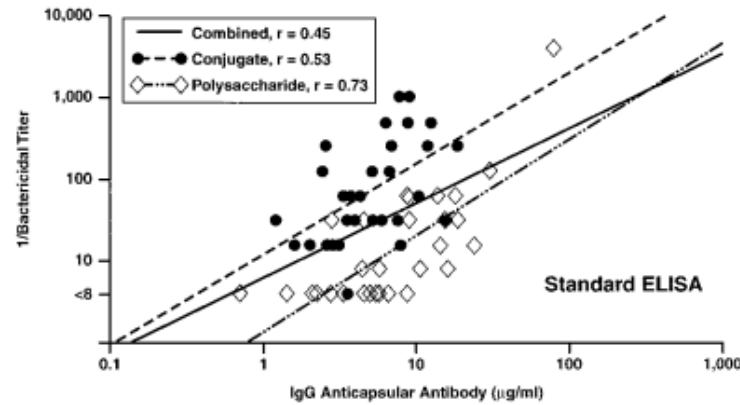
Verfolgung einer Kohorte über 14.000 Rekruten, von welchen 60 erkrankten.
Der Anteil mit SBA Titern 1:4 ist bei Erkrankten signifikant erniedrigt.

Goldschneider, I., Gotschlich, E.C. & Artenstein, M.S., 1969. Human immunity to the meningococcus. I. The role of humoral antibodies. *The Journal of Experimental Medicine*, 129(6), 1307-26.

- Antikörperkonzentrationen (ELISA) und SBA von 173 Kindern vor und nach ACWY Polysaccharidimpfung werden verglichen (Maslanka et al., 1998)
 - ELISA Daten (Kriterium $\geq 2\mu\text{g/ml}$) sprechen für Serokonversion von $\geq 84\%$ in allen Altersgruppen
 - SBA Daten (Kriterium 4-facher Anstieg) sprechen für altersabhängiger Serokonversion zwischen 18% für 1-Jährige, 32% bei 2-Jährigen,...,60% bei 5-Jährigen
 - 75% der Sera von 1 bis 2-Jährigen hatten ELISA Titer zwischen 2-20 $\mu\text{g/ml}$ ohne SBA
- Das Alter der Antikörperproduzenten bestimmt, ob Antikörper im Tiermodell protektiv wirken (Harris et al., 2003)
 - Trotz höherer eingesetzter Konzentration schützen Antikörper von Kindern mit mittlerem Alter 2,6 J nicht (protekt. SBA 13-47%) im Gegensatz zu Antikörper von Kindern mit mittlerem Alter 9,5J (protekt. SBA 75-88%)

Harris, S.L. et al., 2003. Age-related disparity in functional activities of human group C serum anticapsular antibodies elicited by meningococcal polysaccharide vaccine. *Infection and Immunity*, 71(1), 275-286.

Maslanka, S.E. et al., 1998. Age-dependent *Neisseria meningitidis* serogroup C class-specific antibody concentrations and bactericidal titers in sera from young children from Montana immunized with a licensed polysaccharide vaccine. *Infection and Immunity*, 66(6), 2453-2459.



Granoff, D.M. et al., 1998. A modified enzyme-linked immunosorbent assay for measurement of antibody responses to meningococcal C polysaccharide that correlate with bactericidal responses. *Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology*, 5(4), 479-485.

- Verfahren wie Opsonophagozytose- oder Vollblutbakterizidietests sind wenig standardisiert (bzw. standardisierbar)
- SBA gilt derzeit als bester Prädiktor für Impferfolg und wird als Surrogatmarker angesehen (Borrow, 2005).
- Lizenzierung des C-Konjugatimpfstoffes in UK wird ohne direkte Wirkungsdaten anhand des SBA-Wirkprofils durchgeführt (Miller et al., 2000)

Borrow, R., Balmer, P. & Miller, E., 2005. Meningococcal surrogates of protection--serum bactericidal antibody activity. *Vaccine*, 23(17-18), 2222-2227.

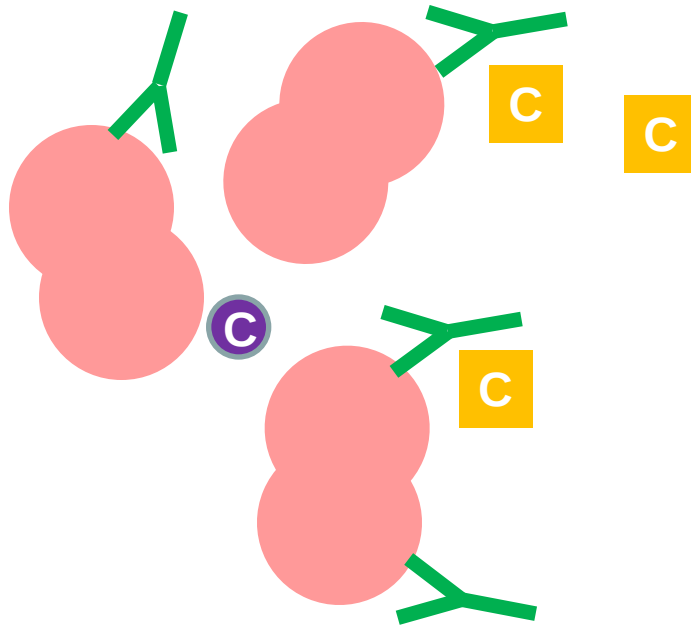
Miller, E., Salisbury, D. & Ramsay, M., 2001. Planning, registration, and implementation of an immunisation campaign against meningococcal serogroup C disease in the UK: a success story. *Vaccine*, 20 Suppl 1, S58-67.

- Goldschneider et al. (1969) beobachteten dass von 13 Rekruten ohne nachweisbaren Serumbakterizidietiter, die nachweislich einen epidemischen Serogruppe C-Stamm erwarben, nur 6 erkrankten → nicht jede Exposition bei offensichtlicher Suszeptibilität führt zu Erkrankung.
- Postlizenzierungsüberwachung in GB zeigt einen Abfall der SBA-Titer bei Kleinkindern nach einem Jahr (Campbell, 2010). Ein Erkrankungsanstieg bei Kleinkindern wird trotzdem nicht verzeichnet.
 - verminderte Exposition?
 - ausreichende Verdrängung durch *N. lactamica* in dieser Altersgruppe?
- SBA trifft eine robuste Aussage über Protektion, ist aber wenig sensitiv (Granoff, 2009)
 - d.h. protektive Titer treffen verlässliche Aussage über Impfschutz, nicht-protektive Titer müssen nicht notwendigerweise Suszeptibilität bedeuten

Campbell, H. et al., 2010. Updated postlicensure surveillance of the meningococcal C conjugate vaccine in England and Wales: effectiveness, validation of serological correlates of protection, and modeling predictions of the duration of herd immunity. *Clinical and Vaccine Immunology: CVI*, 17(5), 840-847.

Goldschneider, I., Gotschlich, E.C. & Artenstein, M.S., 1969. Human immunity to the meningococcus. I. The role of humoral antibodies. *The Journal of Experimental Medicine*, 129(6), 1307-26.

Granoff, D.M., 2009. Relative importance of complement-mediated bactericidal and opsonic activity for protection against meningococcal disease. *Vaccine*, 27 Suppl 2, B117-125.



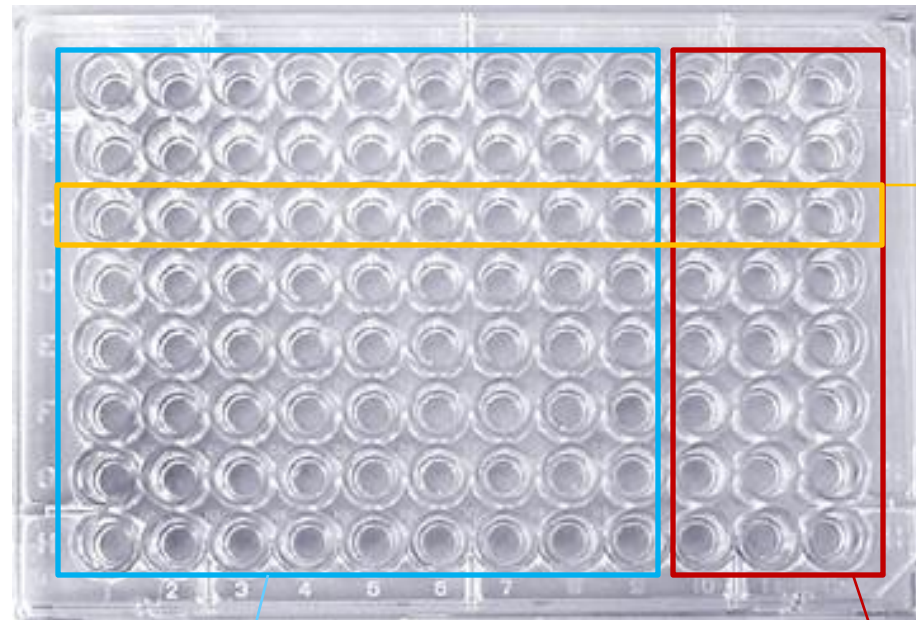
Antigen-Antikörper-Komplexe



Aktivierung der klassischen
Komplementkaskade



Ausbildung des Membran-
angriffskomplexes und Zerstörung
der Zielzelle



1 Zeile = 1 Serum

9 Serumverdünnungen
z.B. 1:4, 1:8, ..., 1:1024

Kontrollen

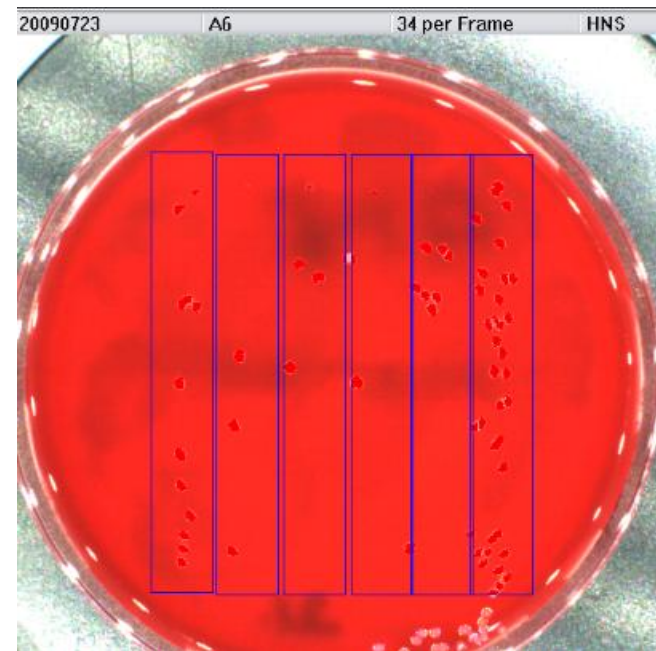
Ansatz einer Zeile (Angaben in μl)

		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Zutaten	Puffer	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	BZ Puffer: 10 Serum: 10 Hitzeinakt. Komplement: 10 Bakterien: 10
	Serum	9x zweifache Serumverdünnung									0	0	
	Komplement	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10*	
	Bakterien	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	
Gesamtvolumen		40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40
Reziproke Serumverd.		4	8	16	32	64	128	256	512	1024			



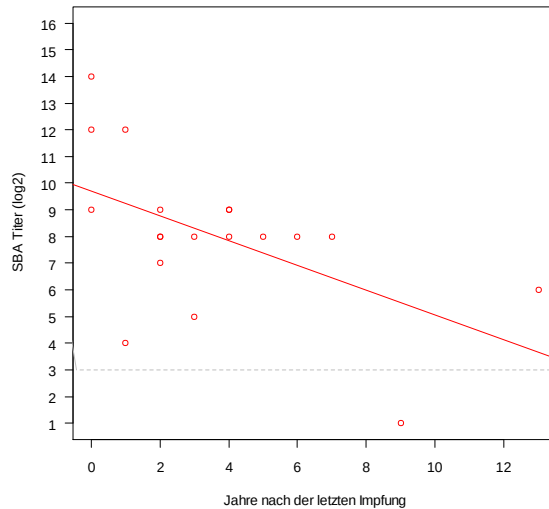
Nach 1 h Inkubation mit Serum:
Auftropfen auf Agarplatten

Auszählen der in Spurrinnen
gewachsenen Meningokokken
am nächsten Tag

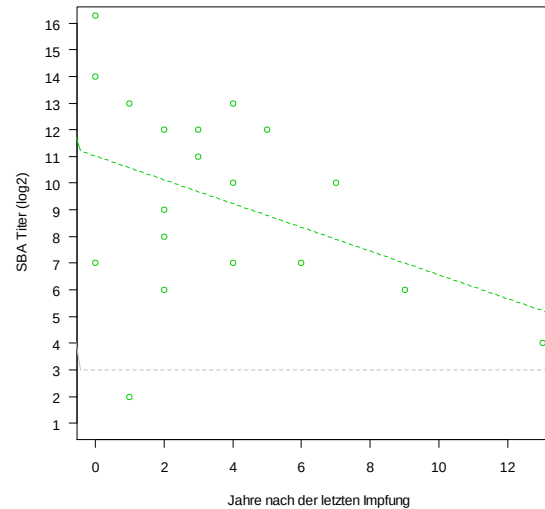


→ Der Titer entspricht der höchsten Serumverdünnung, bei der >50% der Bakterien abgetötet wurden.

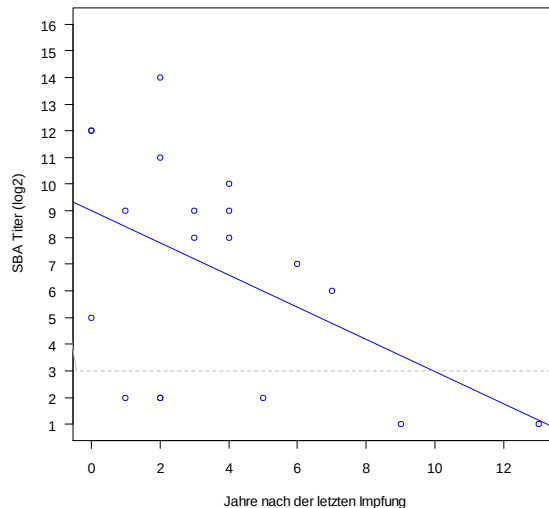
Abnahme des SBA-Titers gegen Serogruppe A



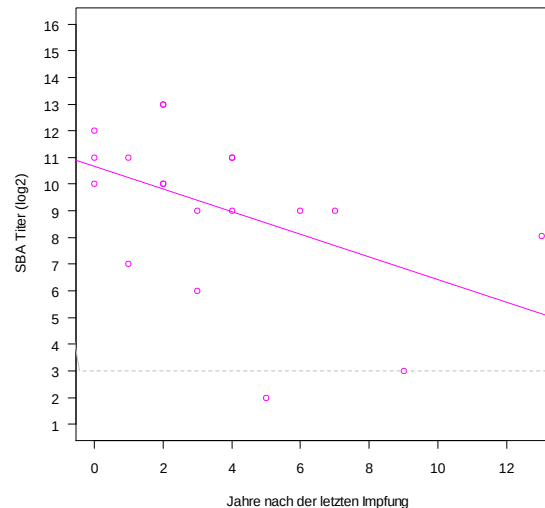
Abnahme des SBA-Titers gegen Serogruppe C



Abnahme des SBA-Titers gegen Serogruppe W-135



Abnahme des SBA-Titers gegen Serogruppe Y



Abnahme des Titers bei
19 Mitarbeitern
(keine repräsentative
Auswahl)

- A: ca. 0,5 Titerstufen/a
- C: ca. 0,4 Titerstufen/a
- W-135: ca. 0,6 Titerstufen/a
- Y: ca. 0,4 Titerstufen/a

Impfstoffe:
Mencevax® (n=19)
NeisVac-C® (n=1)

- Asplenie (Balmer et al., 2004):
 - 80% der geimpften erreichen einen protektiven Titer nach 1x Impfung (geometrisches Mittel der Titer niedriger als bei Vergleichspopulation)
 - 61% der Nonresponder (14 von 23) erreichen einen protektiven Titer nach 2. Dosis
 - Autoren empfehlen die Kontrolle des Titers nach Impfung
- Kinder mit Antikörperbildungsdefekten (Rezaei et al., 2007)
 - 67% der Geimpften (PS A+C, mittl. Alter 11J) bilden protektive SBA-Titer
- Komplementdefekte
 - Opsonophagozytose und Antikörperkonzentrationsanstieg wird bei C5 Defekt, nicht aber bei C2 Defekt beobachtet (Hellerud et al., 2010) → Impfung könnte über alternative Mechanismen (OPA) wirken
 - Patienten mit Defekten im späten Komplementdefekten scheinen von Impfung zu profitieren (Platonov et al., 2003)

Balmer, P. et al., 2004. Immune response to meningococcal serogroup C conjugate vaccine in asplenic individuals. *Infection and Immunity*, 72(1), 332-337.

Hellerud, B.C. et al., 2010. Critical roles of complement and antibodies in host defense mechanisms against *Neisseria meningitidis* as revealed by human complement genetic deficiencies. *Infection and Immunity*, 78(2), 802-809.

Platonov, A.E. et al., 2003. Long term effects of vaccination of patients deficient in a late complement component with a tetravalent meningococcal polysaccharide vaccine. *Vaccine*, 21(27-30), 4437-4447.

Rezaei, N. et al., 2007. Serum bactericidal antibody response to serogroup C polysaccharide meningococcal vaccination in children with primary antibody deficiencies. *Vaccine*, 25, 5308-5314.

- Impferfolgskontrolle
 - Personen mit angeborenen oder erworbenen Immundefekten mit T- und/oder B-zellulärer Restfunktion
 - Komplement- und Properdindefekte
 - langdauernde Kortikoidgabe oder Einnahme anderer Immunsuppressiva (Methotrexat usw.)
 - Hypogammaglobulinämie
 - Asplenie
 - Nach Transplantation



Begleitschein
zur Durchführung eines Serumbakterizidietest zum Nachweis von Antikörpern
gegen Neisseria meningitidis nach Impfung von Risikopatienten
(kostenpflichtige Untersuchung!)

Bitte bei jeder Einsendung einen **v o l l s t ä n d i g** ausgefüllten Begleitschein beilegen.

An das
Nationale Referenzzentrum für Meningokokken
Institut für Hygiene und Mikrobiologie
Universität Würzburg
Josef-Schneider-Straße 2

D-97080 Würzburg

Nur vom NRZM auszufüllen!

SBA-Nr:

Eingangsdatum:

1. Testserum (≥ 4 Wochen nach der Impfung entnommen)

Datum der Serumentnahme

— — | — — | — — — —
T T M M J J J J

Labornummer des Einsenders: _____

<http://www.meningococcus.uni-wuerzburg.de/startseite/versand/>

- Fragen?

www.meningococcus.de

Tel. 0931-201-46905
jelias@hygiene.uni-wuerzburg.de