

Jahresbericht
des
Nationalen Referenzzentrums
für Meningokokken (NRZM)
öffentliche Version

2002



Nationales Referenzzentrum für Meningokokken (NRZM)

Institut für Hygiene und Mikrobiologie

Universität Würzburg

Josef-Schneider-Str. 2

97080 Würzburg

<http://www.meningococcus.de/>

14.07.2003

Mitarbeiter

Prof. Dr. med. Matthias Frosch, Leiter des NRZM	0931-201 46161
Prof. Dr. med. Ulrich Vogel, stellv. Leiter des NRZM	0931-201 46802
Dr. rer. nat. Heike Claus, Gefahrgutbeauftragte	0931-201 46944
Christine Meinhardt, MTA	0931-201 46006

ausgeschieden:

Frau Dr. med. Ingrid Ehrhard (Dezember 2002)

Zusammenfassung

Das NRZM untersuchte im Berichtszeitraum 776 Meningokokkenisolate. 491 dieser Isolate stammten von verschiedenen Patienten mit invasiver Meningokokkeninfektion. Zusätzlich wurde durch die molekulare Untersuchung von 128 sterilen Materialien bei 36 Patienten die Diagnose einer Meningokokkeninfektion mittels PCR erstellt. Der Anteil der invasiven Serogruppe C Stämme erhöhte sich bundesweit im Vergleich zum Vorjahr signifikant auf 31,8%. Für die folgenden Jahre wird dieser Trend sorgfältig zu beobachten sein. Es konnte keine Besorgnis erregende Ausbreitung neuer pathogener Erregervarianten beobachtet werden. Es wurden keine nennenswerten Resistenzen gegenüber Rifampicin, Ciprofloxacin und Cefotaxim registriert.

Bedeutung des NRZM

Jährlich werden über 700 invasive Meningokokkeninfektionen an das Robert-Koch-Institut (RKI) gemeldet. Es handelt sich also bei dieser Erkrankung um relativ seltene Infektionen. Ihre hohe Bedeutung ist in der immer noch inakzeptabel hohen Letalität und Morbidität begründet. Das öffentliche Interesse wird zudem durch Ausbrüche der Erkrankung und die Tatsache gesteigert, dass überwiegend junge Menschen von den Infektionen betroffen sind.

Die in Deutschland flächendeckend vorhandene bakteriologische Labordiagnostik ist üblicherweise in der Lage, die Erreger mikroskopisch und kulturell zu identifizieren. Einige Labors führen zuverlässig Serogruppenbestimmungen und Antibiotikaresistenztestungen durch. Nur wenige Labors weisen die Erreger mit molekularen Methoden nach, wenn durch Materialentnahme nach Antibiotikagabe kein kultureller Nachweis mehr möglich ist. Eine Feintypisierung wird üblicherweise nicht angeboten. Das NRZM bietet daher folgende spezialisierte bakteriologische Leistungen an:

- *Serogruppenbestimmung*: exakte Informationen über die Serogruppen werden benötigt für die Bestimmung einer Impfpräventabilität.
- *Feintypisierung*: die Feintypisierung ermöglicht es, die Dynamik klonaler Gruppierungen der Meningokokken zu verfolgen und epidemiologische Zusammenhänge zwischen Fällen zu beweisen.
- *Antibiotikaresistenztestung*: die Resistenzbestimmung bei Meningokokken ermöglicht die Surveillance bisher seltener Resistenzen gegen therapeutisch und prophylaktisch eingesetzte Antibiotika.

- *Molekulare Diagnostik:* PCR Verfahren zum Nachweis von Meningokokken werden ebenso angeboten wie die Serogruppenbestimmung mittels PCR. Diese Untersuchungen erhalten durch die steigende Zahl kulturell negativer Fälle zunehmende Bedeutung.

Neben diesen Laborleistungen wird das NRZM als ein kompetenter Ansprechpartner für Ärzte, ÖGD und Laien verstanden, der mit hoher Frequenz kontaktiert wird. Durch die Einrichtung einer Homepage konnte dieses Angebot noch verbessert werden (www.meningococcus.de). Das NRZM steht zudem in der Pflicht, seine Daten in europäische Surveillancesysteme einzubringen, da es das bevölkerungsreichste Land Europas repräsentiert. Dieser Forderung wird durch eine Reihe von formellen und informellen Kontakten nachgekommen (s.u.).

Diagnostik und Typisierung von Meningokokken

Einsendungen

Im Jahr 2002 wurden 776 Meningokokkenisolate vom NRZM bearbeitet. 314 Isolate wurden von privat betriebenen Laboratorien eingeschickt, 222 von Kliniklabors, 152 von Universitätseinrichtungen und 29 vom ÖGD. In der überwiegenden Mehrzahl der Einsendungen handelte es sich um Meningokokken aus Liquor (n=286), Blut (n=193), „Blut oder Liquor“ (n=30) und Rachen (n=105). Bereinigt von Doppeleinsendungen wurden 491 Isolate in die Auswertung invasiver Stämme aufgenommen. Acht dieser Isolate von Meningitis- oder Sepsispatienten wurden berücksichtigt, obwohl sie aus Atemwegsmaterialien stammten (sechs Isolate) oder das Material unbekannt war (zwei Isolate). Es lagen von diesen Patienten keine Isolate aus Blut oder Liquor vor. Pro Monat wurden 21 bis 61 invasive Isolate eingeschickt, so dass nur von einer schwachen jahreszeitlichen Häufung in den Wintermonaten gesprochen werden kann (Abb. 1, Anhang). Der geringe Anstieg in den Monaten November und Dezember ist möglicherweise auf die Umstellung des Einsendeverfahrens zurückzuführen.

Invasive Isolate

Die Serogruppenverteilung der invasiven Isolate ist in Tab. 1 gezeigt.

Tab. 1 Serogruppen invasiver Isolate

Serogruppe	Anzahl (n)	Anteil (%)
A	0	0
B	306	62,3
C	156	31,8
W-135	10	2,0
Y	16	3,3
29E	2	0,4
NG	1	0,2

Der Anstieg der Serogruppe C Fälle (156 von 491 Stämmen) im Vergleich zum Vorjahr (115 von 523) ist hoch signifikant (Fisher's exact test, $p=0,0005$). Für die folgenden Jahre wird daher dem Anteil der Serogruppe C Stämme höchste Aufmerksamkeit zu widmen sein. Der Serogruppe C Anteil war in allen Altersgruppen mit Ausnahme der 1989-1997 Geborenen relativ ähnlich verteilt (Tab. 2).

**Tab. 2: Serogruppenverteilung invasiver Meningokokken
in Patientenaltersgruppen**

Geburtsjahr	Serogruppe	Anzahl (n)	Anteil (%)
1998-2002 (n=190)	B	128	67,4
	C	56	29,5
	W-135	5	2,6
	Y	1	0,5
1989-1997 (n=52)	B	23	44,2
	C	25	48,1
	W-135	1	1,9
	Y	2	3,8
1983-1988 (n=127)	29E	1	1,9
	B	82	64,6
	C	36	28,3
	W 135	1	0,8
	Y	6	4,7
1973-1982 (n=44)	29E	1	0,8
	NG	1	0,8
	B	28	63,6
	C	13	29,5
	W-135	1	2,3
1943-1972 (n=50)	Y	2	4,5
	B	30	60
	C	19	38
1912-1942 (n=28)	Y	1	2
	B	14	50
	C	8	28,6
	W-135	2	7,1
	Y	4	14,3

Insbesondere ist bemerkenswert, dass der Serogruppe C Anteil auch bei den 1998-2002 Geborenen 29,5% beträgt und sich somit nicht von dem Jugendlicher unterscheidet. Während in BY und BW der Serogruppe C Anteil unter die 30% Marke gefallen ist, wird in Zukunft v.a. die Entwicklung in NRW, RP, SL, HE, BE und BB zu verfolgen sein (Tab. 3).

Tab. 3: Serogruppenverteilung invasiver Meningokokken in Regionen

Land/Region*	Serogruppe	Anzahl (n)	Anteil (%)
BY (n=51)	B	30	58,8
	C	12	23,5
	Y	6	11,8
	W-135	3	5,9
BE/BB (n=32)	B	20	62,5
	C	12	37,5
BW (n=50)	B	35	70
	C	12	24
	W 135	2	4
	Y	1	2
NI/HB/HH/SH/MV (n=59)	B	34	57,6
	C	19	32,2
	W-135	3	5,1
	Y	2	3,6
	29E	1	1,8
NRW (n=107)	B	72	67,3
	C	33	30,8
	Y	1	0,9
	29E	1	0,9
RP/SL/HE (n=45)	B	26	57,8
	C	16	35,6
	Y	3	6,7
SN/TH/ST (n=30)	B	22	73,3
	C	7	23,3
	Y	1	3,3

*Es wurden ausschließlich Stämme mit eindeutiger Angabe des Patientenwohnortes berücksichtigt.

Feintypisierung

Die serologische Feintypisierung mittels monoklonaler Antikörper gegen das PorB (Serotypisierung) und das PorA (Serosubtypisierung) wurde 2002 auf 256 invasive Isolate angewendet. Anschließend wurde das Verfahren auf DNA Sequenzierung des *porA* Gens umgestellt (232 Isolate), da sich herausgestellt hatte, dass die Zahl der nicht-typisierbaren bzw. -subtypisierbaren Isolate in den vergangenen Jahren deutlich zugenommen hatte und 2001 bei 33,1% von 523 invasiven Isolaten lag. Bei 17,6% der Stämme des Jahres 2001 war der PorB Typ (Serotyp) nicht bestimmbar, bei 10,9% der PorA Typ (Serosubtyp), bei 4,6% konnten weder PorA noch PorB mit Antikörpern typisiert werden. Die *Rank abundance* Kurve in Abb. 2 (s. Anhang) zeigt die hohe Auflösung der seit Mitte 2002 durchgeführten *porA* Sequenzierung. Die Beziehungen der häufigsten PorA Typen mit Serogruppe sind in Tabelle 4 dargestellt.

Tab. 4 Serogruppen häufiger PorA Typen

VR1*	VR2*	Anzahl	B	C	W-135
5	2	49	3	41	4
7-2	4	37	34	2	1
7	16	14	14		
5-1	10-8	14	2	12	
18-1	3	10	10		
19	15	8	8		
5-1	2-2	7	6	1	
17	9	5	5		

*Variable Regionen 1 und 2 des PorA. DNA Sequenzen werden translatiert und über ein im Internet verfügbares Computerprogramm ausgewertet (www.neisseria.org).

So ist der Typ 5,2 überwiegend mit der Serogruppe C verknüpft, der Typ 7-2,4 mit der Serogruppe B. Im Bereich der Serogruppe C Isolate ergibt sich eine erfreuliche Auflösung: 41 x 5,2; 12 x 5-1,10-8; je 4 x 5-1,10-6 und 7-4,14-6; je 2 x 7-2,4 und 22,9; 1 x 5-1,2-2. Mit serologischen Verfahren war diese Auflösung nicht gegeben, da nicht typisierbare Isolate häufig beobachtet wurden.

Im Jahr 2000 breitete sich nach dem Hajj in Saudi-Arabien weltweit ein pathogener Serogruppe W-135 Klon aus dem ST-11 Komplex aus. Diesem Klon wird seither

international große Aufmerksamkeit gewidmet. Das NRZM meldet Serogruppe W-135 Stämme mit V.a. auf den Hajj-Klon unmittelbar an das EU-IBIS Projekt. Insgesamt wurden 2002 sechs solcher Stämme identifiziert (1,2% aller invasiver Isolate). Es ist daher im Gegensatz zu Frankreich und Großbritannien nicht von einer durch den Hajj-Klon veränderten Epidemiologie in Deutschland auszugehen.

Der ET-15 Klon aus dem ST-11 Komplex war in der Vergangenheit für zahlreiche Ausbrüche von Serogruppe C Erkrankungen verantwortlich. So ist der Karnevals-Cluster 1998 in Rottal/Inn auf diesen Klon ebenso zurückzuführen wie der kürzlich beobachtete Cluster in Schwerte, NRW (Februar 2003). Bei den von uns bisher analysierten ET-15 Stämmen fand sich überwiegend der PorA Typ 5-1,10-8. Dieser PorA Typ wurde 2002 bei 14 Patienten beobachtet. Es zeigte sich keine örtliche Häufung des Typs 5-1,10-8. Nichtsdestotrotz sollte insbesondere in NRW aufgrund der Nähe zu den Niederlanden auf eine Zunahme des PorA Typs 5-1,10-8 geachtet werden, da in den Niederlanden der ST-11 Komplex zu einer deutlichen Erhöhung der Serogruppe C Erkrankungsrate geführt hat. An diesem Anstieg ist zu einem erheblichen Teil der PorA Typ 5-1,10-8 beteiligt (A. van der Ende, Nederlands Referentielaboratorium voor Bacteriële Meningitis Amsterdam, persönliche Mitteilung).

MLST

Die Multilokus Sequenztypisierung (MLST) hat sich zu einem goldenen Standard der Typisierung genetisch variabler Bakterienarten entwickelt. Im Rahmen des EU-MenNets wurde in Oxford ein MLST Zentrum eingerichtet, das für jedes partizipierende europäische Land die MLST-basierte Typisierung randomisiert ausgewählter Isolate vorsieht. Hierdurch wird ein europäischer MLST Datensatz erstellt. Für Deutschland wurden bisher 42 von insgesamt 312 vorgesehenen Isolaten der Jahre 2001 und 2002 vollständig typisiert. Dem ST-44 Komplex gehörten 11 Isolate an, dem ST-32 Komplex 9, dem ST-11 Komplex 8, dem ST-334 Komplex 2, dem ST-8 Komplex ein Isolat. Andere genetische Linien wurden in 11 Fällen gefunden. Diese ersten Daten belegen das Vorherrschen bisher üblicher pathogener genetischer Linien (ST-44, -32, -11 und 8 Komplex).

Antibiotikaresistenzentwicklung

Im Jahr 2002 wurde die Resistenzbestimmung mittels E-Test-Verfahren auf Kochblutagar durchgeführt. Dieses Verfahren wurde zum 01.01.2003 umgestellt, da die European Monitoring Group on Meningococci (EMGM) in Zusammenarbeit mit dem EU-MenNet eine

Vereinheitlichung der Verfahren in Europa anstrebt und neue vorläufige Empfehlungen mitgeteilt hat (Julio Vazquez, Laboratorio de Referencia de Neisserias, Madrid, persönliche Mitteilung). Es ist zu erwarten, dass durch die Umstellung der bisher auffallend hohe Anteil an Stämmen, die gegenüber Penicillin nur intermediär sensibel sind, reduziert wird. Dieser Anteil betrug in 2002 nach dem alten Testverfahren n=157 von 485 invasiven Stämmen (32%). Hinzu kamen 46 resistente Isolate (9,5%).

Für 2003 haben wir bisher unter den 202 mit modifiziertem Verfahren getesteten Isolaten nur einen Anteil von 6,4% intermediär sensibler Stämme und keine Resistenzen gegenüber Penicillin detektiert. Es ist daher unklar, welche therapeutischen Konsequenzen die Penicillin-Resistenzdaten des Jahres 2002 haben. Da mittlerweile die molekularen Grundlagen der Penicillin-Resistenz bekannt sind, wird derzeit eine Verifikation der Testergebnisse durch Sequenzierung des *penA* Gens bei resistenten Isolaten im Rahmen des EU-MenNets durchgeführt. Resistenzen gegenüber Rifampicin, Ciprofloxacin und Cefotaxim spielten keine Rolle. Es ist also insgesamt von einer guten therapeutischen Wirksamkeit der in Deutschland für Prophylaxe und Therapie verwendeten Antibiotika auszugehen (Tab. 5).

Tab. 5 Antibiotikaresistenzen invasiver Meningokokkenisolate

Antibiotikum Empfindlichkeit Anzahl (n)

Penicillin G	sensibel	282
	intermediär	157*
	resistent	46*
Rifampicin	sensibel	484
	intermediär	1
	resistent	
Ciprofloxacin	sensibel	485
	intermediär	
	resistent	
Cefotaxim	sensibel	485
	intermediär	
	resistent	

Penicillin G: intermediär >0,125, <2 µg/ml;

* Zahlen vermutlich wesentlich zu hoch, ab 2003 neues Testverfahren!

Rifampicin: intermediär >1, <4 µg/ml

Ciprofloxacin: intermediär >1, <4 µg/ml

Cefotaxim: intermediär >2, <16 µg/ml

Internationale Zusammenarbeit

Das NRZM ist Teil einer international sehr regen Forschungslandschaft. Die Mitglieder des NRZM nehmen regelmäßig aktiv an der zweijährlich stattfindenden International Conference on Pathogenic Neisseria sowie den Treffen der European Monitoring Group on Meningococci (EMGM) teil. Das EU-MenNet (Impact of meningococcal epidemiology and population biology on public health in Europe; Koordinator Prof. Dr. M. Frosch), das seit 2001 von der EU gefördert wird (www.neisseria.org), ist aus der EMGM heraus initiiert worden.

Das NRZM übermittelt halbjährlich seine Daten an das EU-IBIS Projekt (Invasive bacterial infection surveillance in the European Union, Ansprechpartnerin Dr. S. Handford, CDCS, London). Zusätzlich werden dem EU-IBIS alle Serogruppe W-135 Stämme mit V.a. den Hajj-Klon mitgeteilt. Das NRZM hat sich im Dezember auf Anfrage der WHO bereit erklärt, an einem *Global Meningococcal Laboratory Network* teilzunehmen (Ansprechpartner: Dr. P. Olcen, Dr. M. Santamaria) und als ersten Schritt einen Fragebogen über die Qualitätsstandards und Methoden des Labors beantwortet. Das Ziel dieses *Global Meningococcal Laboratory Network* wurde in der Anfrage wie folgt zusammengefasst:

„To enhance epidemic preparedness and response to meningococcal disease through the promotion of decentralised partnerships of laboratories, under the umbrella of WHO – Global Meningococcal Laboratory Network”.

Als spezifische Ziele für europäische Laboratorien wurden angegeben:

“ Stimulate laboratories with obligations and/or major interest in MC disease to consider involving (more) in the international MC problems, primarily in Africa, by:

- a) starting or intensifying collaboration for training, QA, R & D (projects);
- b) considering positively requests for support from African laboratories and, when agreed upon, by developing specific project agendas for action (e.g. technical assistance, QA, R & D etc.).”

Publikationen 2002

Originalarbeiten

Unkmeir, A., K. Latsch, G. Dietrich, E. Wintermeyer, B. Schinke, S. Schwender, K.S. Kim, M. Eigenthaler, and M. Frosch. 2002. Fibronectin mediates Opc-dependent internalization of

Neisseria meningitidis in human brain microvascular endothelial cells. *Mol. Microbiol.* 46(4):933-46.

Unkmeir, A., U. Kammerer, A. Stade, C. Hübner, S. Haller, A. Kolb-Mäurer, M. Frosch, and G. Dietrich. 2002. Lipooligosaccharide and polysaccharide capsule: virulence factors of *Neisseria meningitidis* that determine meningococcal interaction with human dendritic cells. *Infect. Immun.* 70(5):2454-62.

Guckenberger, M., S. Kurz, C. Aepinus, S. Theiss, S. Haller, T. Leimbach, U. Panzner, J. Weber, H. Paul, A. Unkmeir, M. Frosch, and G. Dietrich. 2002. Analysis of the heat shock response of *Neisseria meningitidis* with cDNA- and oligonucleotide-based DNA microarrays. *J. Bacteriol.* 184(9):2546-51.

Longworth E., P. Fernsten, T.L. Mininni, U. Vogel, H. Claus, S. Gray, E. Kaczmarek, and R. Borrow. 2002. O-Acetylation status of the capsular polysaccharides of serogroup Y and W-135 meningococci isolated in the UK. *FEMS Immunol Med Microbiol.* 32:119-23.

Claus, H., M.C.J. Maiden, R. Maag, M. Frosch, and U. Vogel. 2002. Many carried meningococci lack the genes required for capsule synthesis and transport. *Microbiology* 148: 1813-1819.

Buchbeiträge

Frosch, M. 2002. Bacterial polysaccharide conjugate vaccines. In: *Vaccine delivery strategies* (eds. G. Dietrich, W. Goebel) Horizon Scientific Press, Wymondham, UK, p.1-19.

Vogel, U., and M. Frosch. 2002. The genus *Neisseria*: population structure, genome plasticity, and evolution of pathogenicity. In: *CTMI Vol 264/II Pathogenicity islands and the evolution of pathogenic microbes*. Springer Verlag Berlin. Ed: J. Hacker, J.B. Kaper. 23-45.

Kongressbeiträge

Kurzai, O., Claus, H., Vogel, U., Frosch, M., Kolb-Mäurer, A. Carrier isolates and hypervirulent strains of *Neisseria meningitidis* display different patterns of interaction with human dendritic cells. 54. Tagung der Deutschen Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie, Heidelberg, 6.–10. Oktober 2002.

Nolte, O., Ledig, S., Reitz, S., Ehrhard, I., Sonntag, H.-G. Genetic basis of rifampicin-resistance in *Neisseria meningitidis* and consequences on fitness in vitro. Abstract, Poster Thirteenth International Pathogenic *Neisseria* Conference, Oslo, Norwegen, 01.-06. September 2002.

Huebner, C., Aepinus, C., Theiss, S., Dietrich, G., Kurz, S., Guckenberger, M., Panzner, U., Weber, J., Frosch, M. Transcriptome analysis of *Neisseria meningitidis* during different key steps of infection. 13th International Pathogenic *Neisseria* Conference, Oslo, Norway, 2002.

Jaegerhuber, R., Meier, S., Duemig, M., Frosch, M., Unkmeir, A. *Neisseria meningitidis* - human brain endothelial cell interaction leads to induction of proinflammatory cytokines. 54. Tagung der Deutschen Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie, Heidelberg, 6.–10. Oktober 2002.

Latsch, K., Frosch, M., Unkmeir, A. Fibronectin mediates Opc dependent internalisation of *Neisseria meningitidis* in human brain microvascular endothelial cells. 54. Tagung der Deutschen Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie, Heidelberg, 6.–10. Oktober 2002.

Kurzai, O., Frosch, M., Kolb-Mäurer, A. Interaction of *Neisseria meningitidis* with human dendritic cells. 7. International Symposium on Dendritic Cells, Bamberg, 19.-24. September 2002.

Kurzai, O., Dietrich, G., Unkmeir, A., Bröcker, E. B., Frosch, M., Kolb-Mäurer, A. Interaction of *Neisseria meningitidis* with human dendritic cells. International Symposium on Molecular Mechanisms of Pathogenesis, Würzburg, Germany 11.-13. April 2002.

Aepinus, C., Theiss, S., Hübner, C., Dietrich, G., Kurz, S., Guckenberger, M., Panzner, U., Weber, J., Frosch, M. Transcriptome analysis of *Neisseria meningitidis* during different key steps of infection. 54. Tagung der Deutschen Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie, Heidelberg, 6.–10. Oktober 2002.

Claus, H., Vogel, U., Otto, I.M., Swiderek, H., Theiß, S., Nyakatura, G., Fartmann, B., Drescher, B., Dröge, M., Frosch, M. Genome sequencing of highly transmissible, but non-

invasive meningococci: a key to understand pathogenesis? 2nd International Conference Genomics in Infectious Diseases, Würzburg, 1.-3. Mai 2002.

Claus, H., Swiderek, H., Vogel, U., Theiss, S., Frosch, M. Microarray-based typing of meningococci and the analysis of the meningococcal transcriptome. Würzburg Late Summer Workshop Pathogenomics – from Genes to Function, Würzburg, 29. September – 2. Oktober 2002.

Claus, H., Vogel, U., Brandt, P., Fartmann, B., Drescher, B., Otto-Karg, I.M., Nyakatura, G., Swiderek, H., Theiß, S., Frosch, M. Comparative genomics of *Neisseria meningitidis*. Gegenwart und Zukunft der bakteriellen Genomforschung in Deutschland, Bielefeld, 10.-11. Oktober 2002.

Claus, H., Vogel, U., Otto, I.M., et al. 2002 Genome sequencing of meningococci isolated from healthy carriers. 13th International Pathogenic Neisseria Conference. Oslo, Norwegen.

Dietrich, G., Kurz, S., Hübner, C., Aepinus, Ch., Theiß, S., Guckenberger, M., Panzner, U., Weber, G. Dietrich, S. Kurz, Frosch, M. Transcriptome analysis of *Neisseria meningitidis* during infection. 2nd International Conference Genomics in Infectious Diseases, Würzburg, 1.-3. Mai 2002.

Ehrhard, I., Glitza, I., Müller, B., Reintjes, R., Ammon, A., Sonntag, H.-G. Dynamics of meningococcal carriage in teen-agers. Abstract, Poster mit Präsentation Thirteenth International Pathogenic Neisseria Conference, Oslo, Norwegen, 01.-06. September 2002.

Longworth, I., Fernsten, P., Mininni, T.L., Vogel, U., Claus, H., et al. 2002. O-acetylation status of the capsular polysaccharide of group Y and W-135 meningococci isolated in England and Wales. 13th International Pathogenic Neisseria Conference. Oslo, Norwegen.

Claus, H., Raab, C., Alber, D., Frosch, M., and Vogel, U. 2002. Evolution of the neisserial *tex* gene locus (region E). 13th International Pathogenic Neisseria Conference. Oslo, Norwegen.

Claus, H., Swiderek, H., Frosch, M., and Vogel, U. 2002. Meningococcal sequence typing using microarrays. 13th International Pathogenic Neisseria Conference. Oslo, Norwegen.

Claus, H., R. Borrow, M. Frosch, and U. Vogel. 2002. O-acetylation of meningococcal capsules composed of sialic acid. 54. Jahrestagung der DGHM, Heidelberg.

Ram, S., Cox, A.D., Vogel, U., Boden, R., Plested, J., Meri, S., Getzlaff, S., Richards, J.C., Moxon, E.R., Rice, P.A. Phosphoethanolamine substitutions on neisserial lipooligosaccharide are the preferred acceptors for C4. 13th International Pathogenic Neisseria Conference. Oslo, Norwegen. 2002.

Vorträge

Frosch, M., Ehrhard, I. Aktuelle Entwicklungen im Nationalen Referenzzentrum für Meningokokken (NRZM). 54. Tagung der Deutschen Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie, Heidelberg, 6.–10. Oktober 2002.

Frosch, M. Molekulare Pathogenese und Populationsbiologie von Meningokokken. 11. Frühjahrstagung des Berufsverbandes der Ärzte für Mikrobiologie und Infektionsepidemiologie, Kassel, 11. April 2002.

Frosch, M. Genome research on pathogenic bacteria in Germany. 2nd International Conference “Genomics in Infectious Diseases”, Würzburg, 1. Mai 2002

Frosch, M. Meningokokken Infektionen in Europa: Eine unterschätzte Gefahr? Reisemedizin aktuell 2002, München, 15. Mai 2002

Frosch, M. Konjugat-Impfstoffe gegen Meningitiserreger Workshop „Bakterielle Meningitis“, Würzburg, 14. Juni 2002.

Frosch, M. Biologie der Neisserien: Warum und wie machen Meningokokken krank? Infektiologischer Arbeitskreis, Heidelberg, 2. Juli 2002

Frosch, M. Comparative genome analysis of *Neisseria meningitidis*: Implications for pathogenesis and population biology. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Laboratoriumsmedizin und der Deutschen Gesellschaft für Klinische Chemie, Düsseldorf, 19. November 2002.

Ehrhard, I. Epidemiologie der *Neisseria meningitidis*-Infektionen. Workshop Bakterielle Meningitis, Würzburg, 14. Juni 02.

Ehrhard, I., Sonntag, H.-G. Clusters of meningococcal disease in Germany, 1993 – 2001. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie, Heidelberg, 06.10.-10. Oktober 2002.

Claus, H., Borrow, R., Achtman, M., Frosch, M., and Vogel, U. 2002 Genetics of O-acetylation of meningococcal capsule polysaccharides. 13th International Pathogenic Neisseria Conference. Oslo, Norwegen.

Claus, H., Maiden, M.C.J., Jolley, K., Urwin, R., Frosch, M., and Vogel, U. 2002. Genetic diversity of 822 meningococcal carrier strains from Bavaria. 13th International Pathogenic Neisseria Conference. Oslo, Norwegen.

Vogel, U. 2002. Populationsstruktur von Meningokokken. Tagung der Fachgruppe Mikrobielle Pathogenität der DGHM. Bad Urach.

Vogel, U. Meningokokken-Infektionen – eine unterschätzte Gefahr? 5. Forum Reisemedizin. Medizinische Hochschule Hannover. März 2002.

Vogel, U. Molekulare Typisierung von Meningokokken. Workshop Bakterielle Meningitis des NRZ für Streptokokken und des NRZ für Meningokokken. Würzburg Juni 2002.

Vogel, U. Genetic diversity of pathogenic and apathogenic Neisseria. Leopoldina International Symposium on Parasitism, Commensalism, Symbiosis – Common Themes, Different Outcome. Würzburg, Juli 2002.

Anhang:

Programm: Workshop Bakterielle Meningitis, Würzburg 14.07.2003

(Veranstalter: NRZM, NRZ für Streptokokken)

Vorsitzende: M. Frosch, Würzburg; R. Lütticken, Aachen

9.00 - 9.10 M. Frosch, Würzburg
Begrüßung und Einführung

9.10 - 9.50 S. Heuberger, Graz
Mikrobiologische Diagnostik bei bakterieller Meningitis

9.50 - 10.30 U. Vogel, Würzburg
Molekulare Typisierung von Meningokokken am Beispiel der bayerischen
Trägerstudie

10.30 - 10.50 Kaffeepause

10.50 - 11.30 R. Lütticken, Aachen
Neue Daten zur Epidemiologie und Resistenzentwicklung bei Pneumokokken
in Deutschland

11.30 - 12.10 I. Ehrhard, Würzburg
Epidemiologie der *Neisseria meningitidis*-Infektionen

12.10 - 13.10 Mittagessen

13.10 - 13.50 B. Spellerberg, Ulm
Streptococcus agalactiae als Meningitiserreger

13.50 - 14.30 H.-W. Pfister; München

Klinische Diagnostik und Therapie der bakteriellen Meningitis

14.30 - 14.50 Kaffeepause

14.50 - 15.30 J. Stuart, London

Clusters of meningococcal disease: risk and risk reduction

15.30 - 16.10 M. Frosch, Würzburg

Konjugat-Impfstoffe gegen Meningitiserreger

16.10 - 16.20 R. Lütticken, Aachen

Schlußwort

Abb. 1: Einsendungen invasiver Meningokokkenisolate an das NRZM 2002

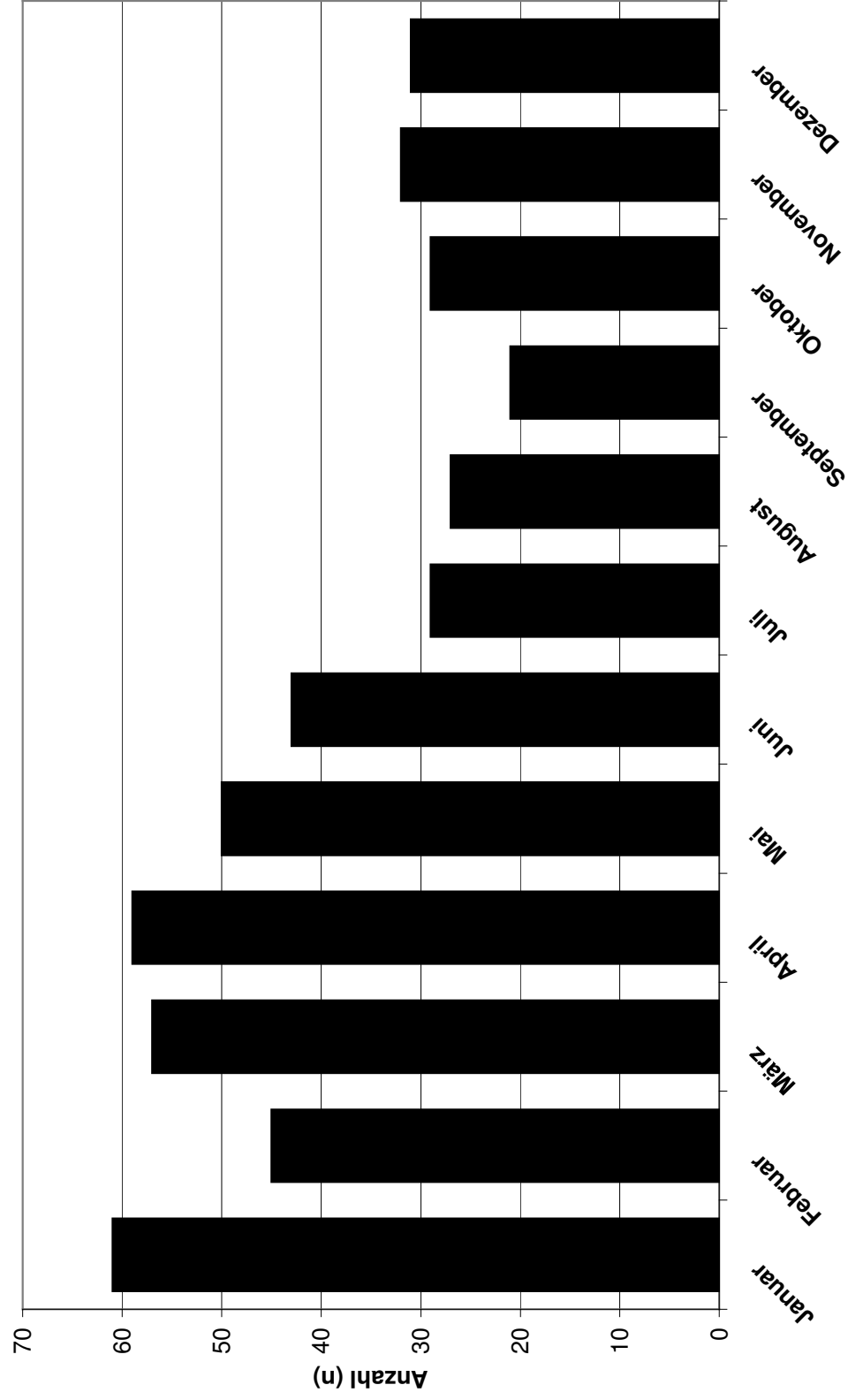
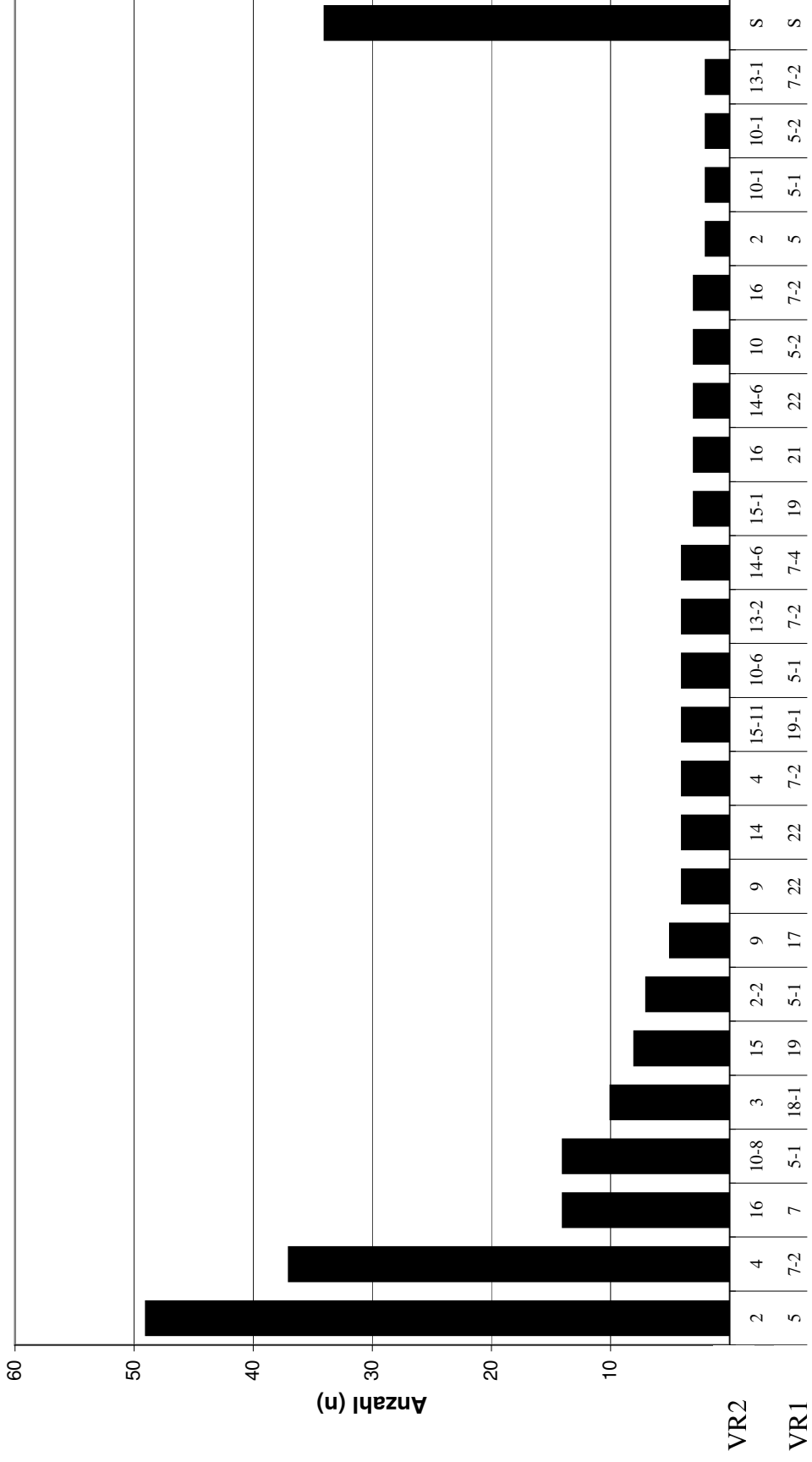


Abb. 2: PorA Typen invasiver Meningokokken*



S: Singletons (nur ein Mal beobachtete PorA Typen); *Es wurden ausschließlich DNA-Sequenzierungsdaten berücksichtigt.