



Agence de Médecine Préventive

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

# Epidemiologische Untersuchungen zur Meningokokkeninfektion in Afrika

Judith Müller, AMP

4. Würzburger Meningokokken-Workshop, 27. Juni 2008

---



@ Contacts

Localisation géographique

AMP

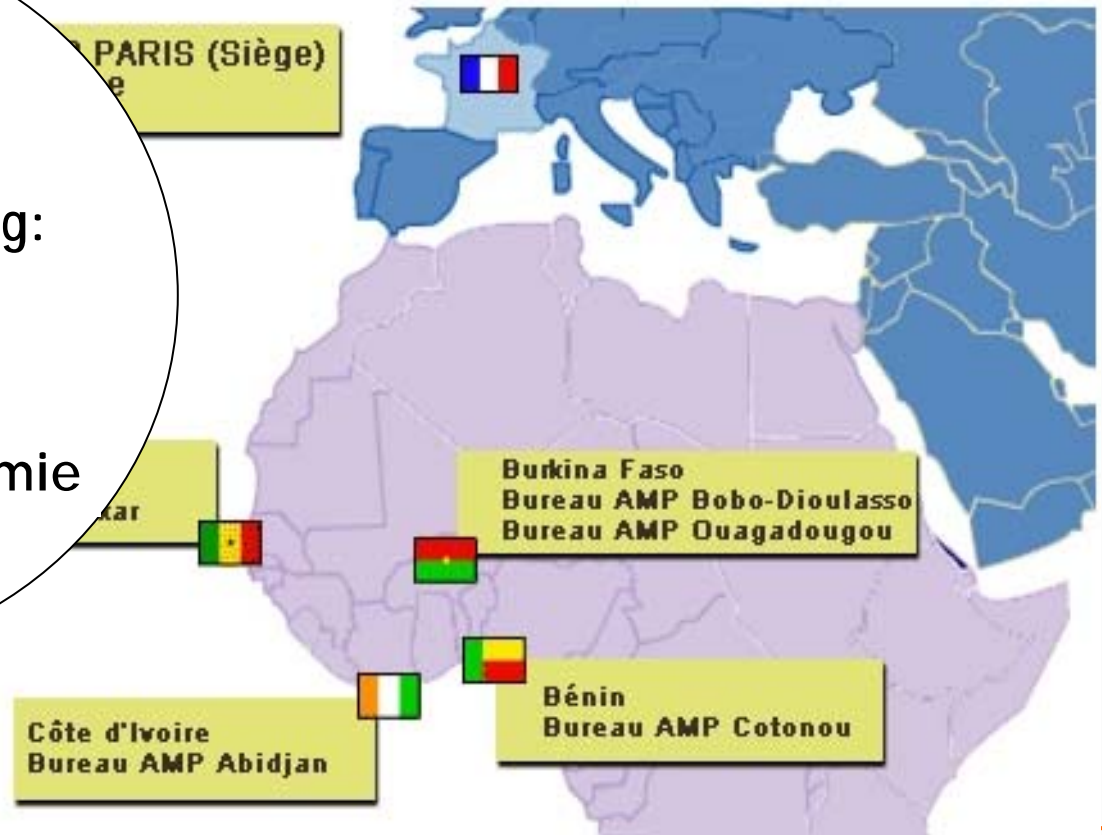
AMP

AMP C

AMP Dakar

AMP Ouagadougou & Bobo-Dioulasso

Epidémiologie  
Klinische Forschung:  
Mikrobiologie  
Impflogistik  
Gesundheitsökonomie



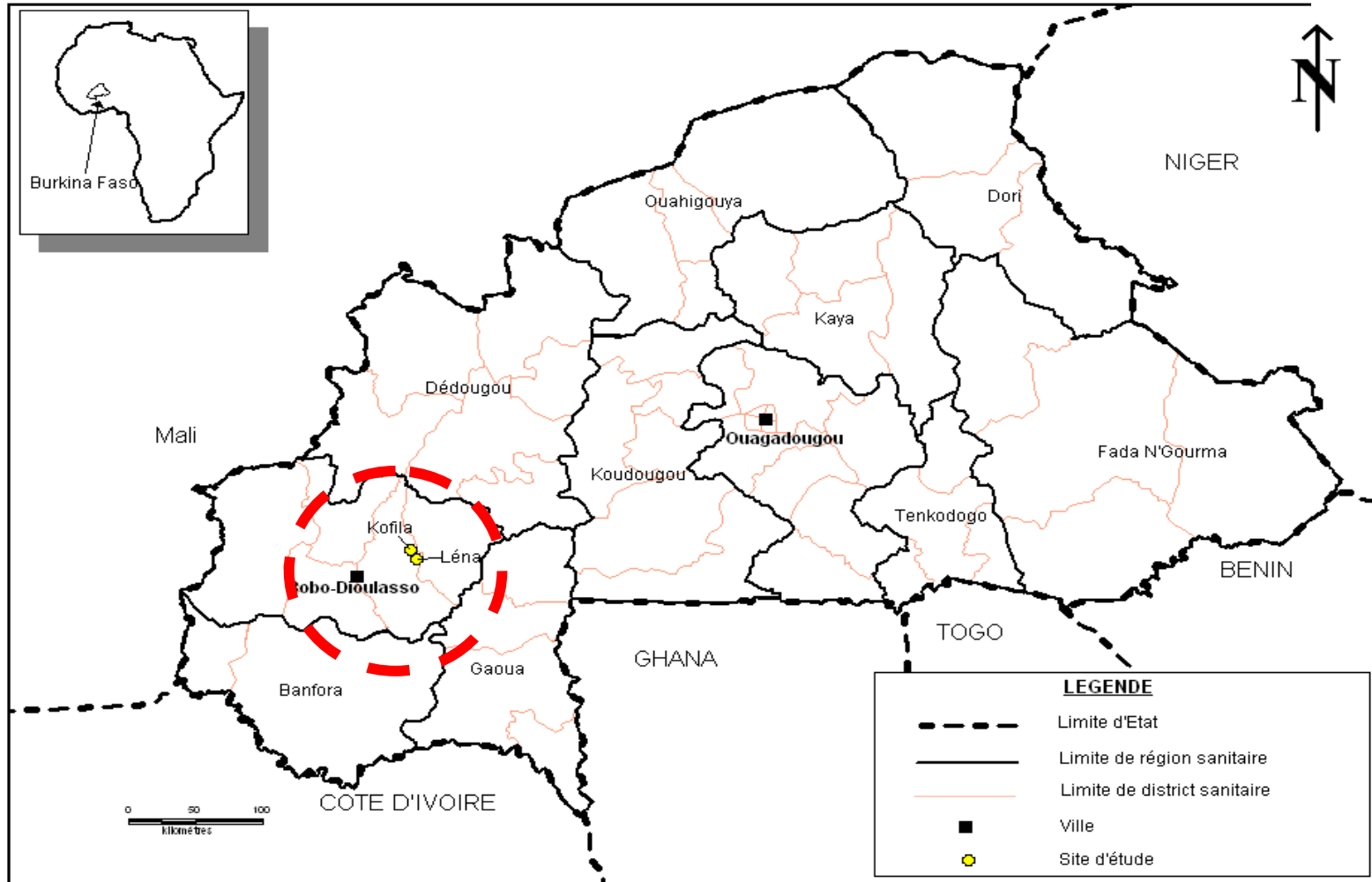
# Meningitisarbeit in Burkina Faso

## *Surveillance*

- Surveillance Studie**  
seit 2002  
Stadt+Land Bobo-Dioulasso
- « passive Surveillance »  
Liquorproben aus West-Burkina Faso  
PCR-Analyse
- Mobiles Labor**  
nationale Referenzlabors  
Analyse von Meningitisausbrüchen  
(Serogruppenbestimmung)

## *andere*

- PCR-Technologietransfer** mit Institut Pasteur => Centre Muraz/AMP
- PCR-Serotypisierung für Pneumokokken
- Schnelltestauswertungen (Latex, Cermes)
- Sozioökonomische Studie zur Meningitis
- Mitglied in nationalem Krisenkommittee
- Träger- und Seroprävalenzstudien**  
(2003, 2006, 2008)



ROUAMBA.J.



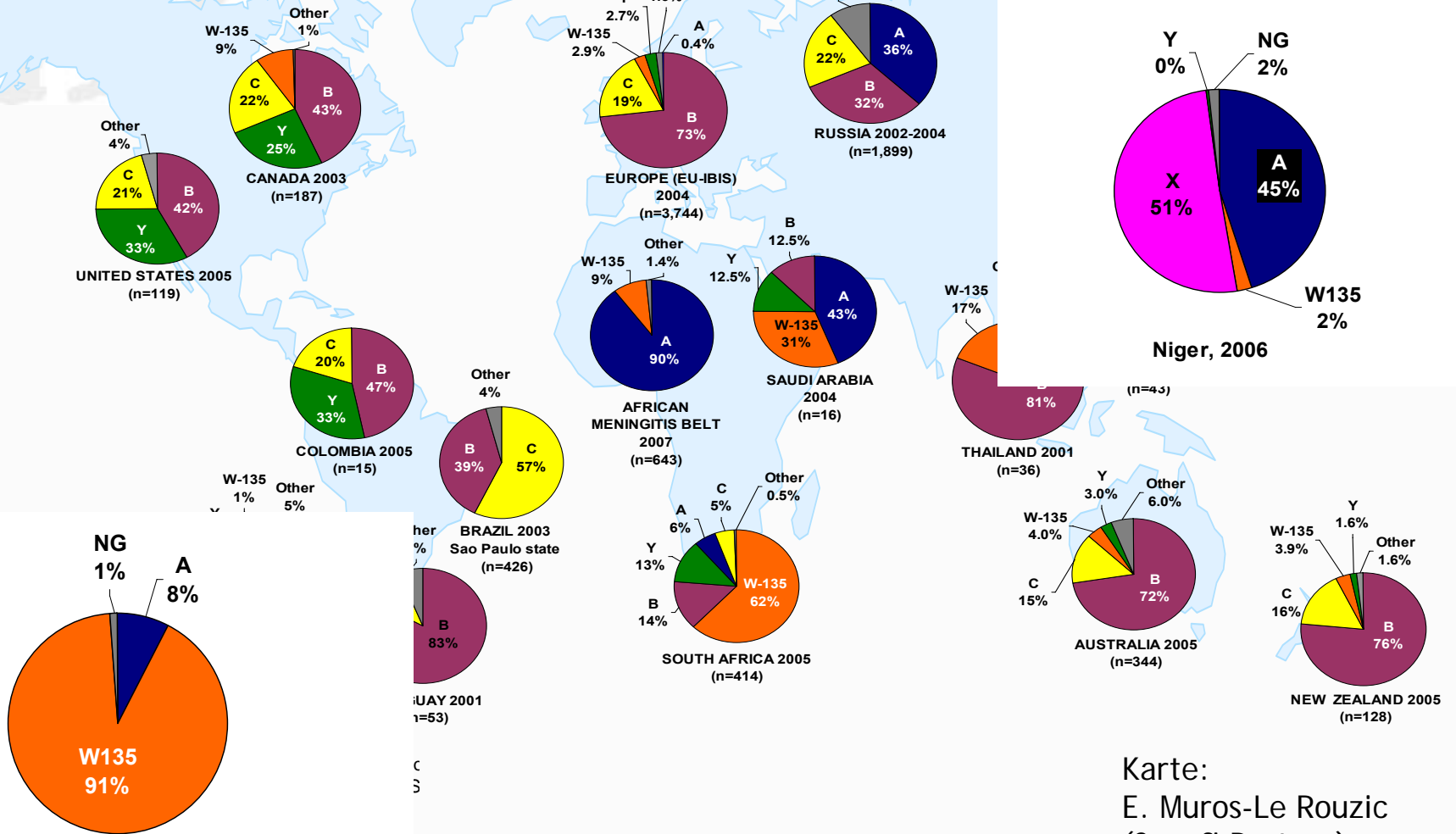
# Vortragsgliederung

1. Spezifität Meningitisgürtel
2. Trägerstudien in Burkina Faso
3. Modell für Nm-Meningitis im Meningitisgürtel
4. Kommentar zur Präventivstrategie



Inwiefern ist Nm Erkrankung  
im afrikanischen  
Meningitisgürtel anders als in  
Deutschland?

# Globale *Neisseria meningitidis* Serogruppenverteilung anfang der 2000er



Karte:  
E. Muros-Le Rouzic  
(Sanofi Pasteur)

Burkina Faso, 2002

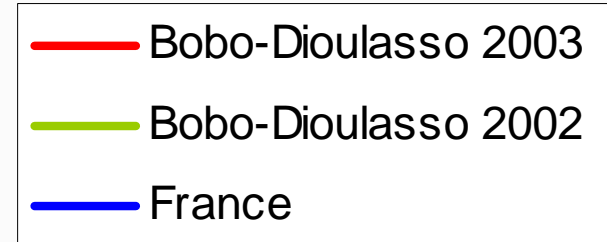
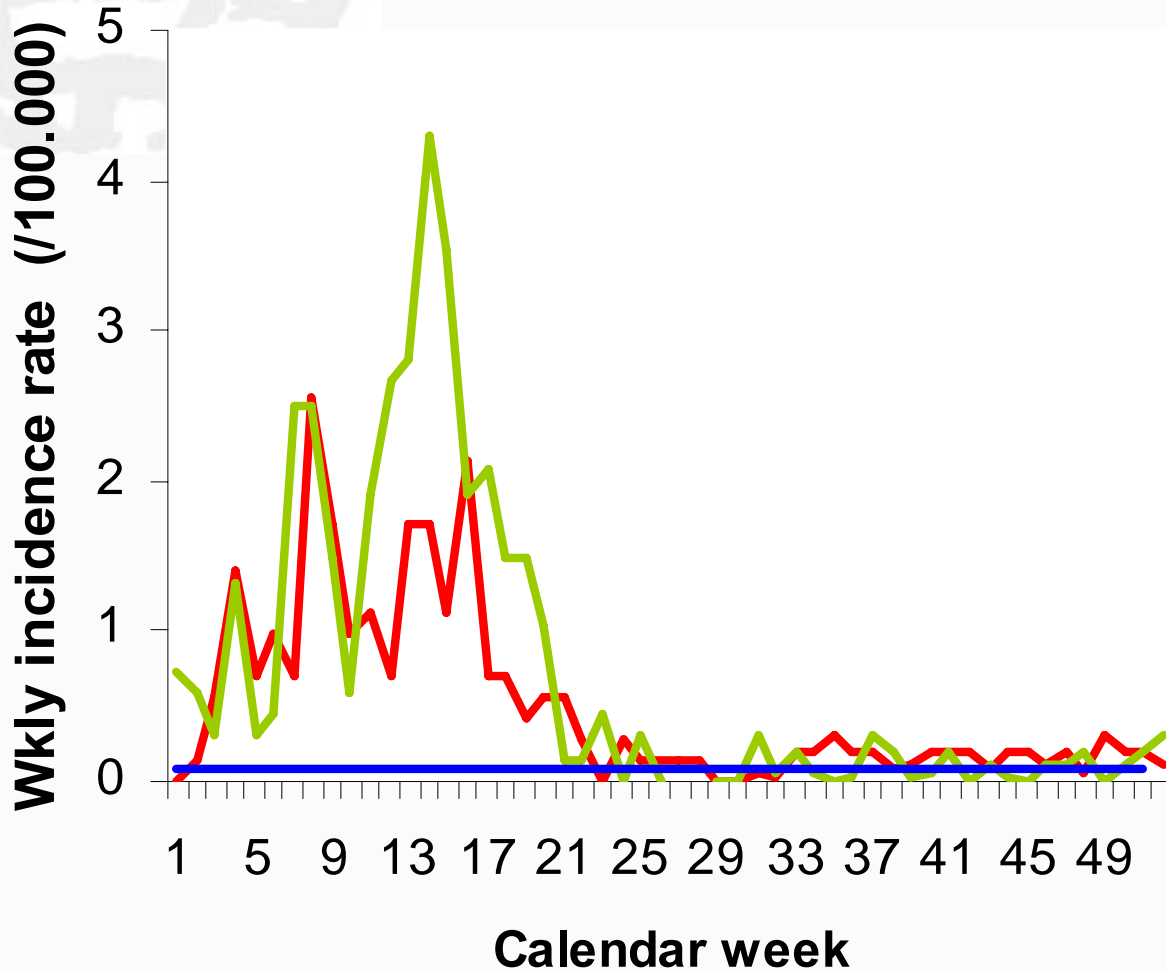


# Meningokokkenerkrankung im afrikanischen Meningitisgürtel

- ❖ Meningokokkensepsis (7%) unterschätzt?
- ❖ 97% der Fälle als Meningitis
  - direkter Zugang zum Gehirn durch Nasopharynx und *lamina cribiformis*?

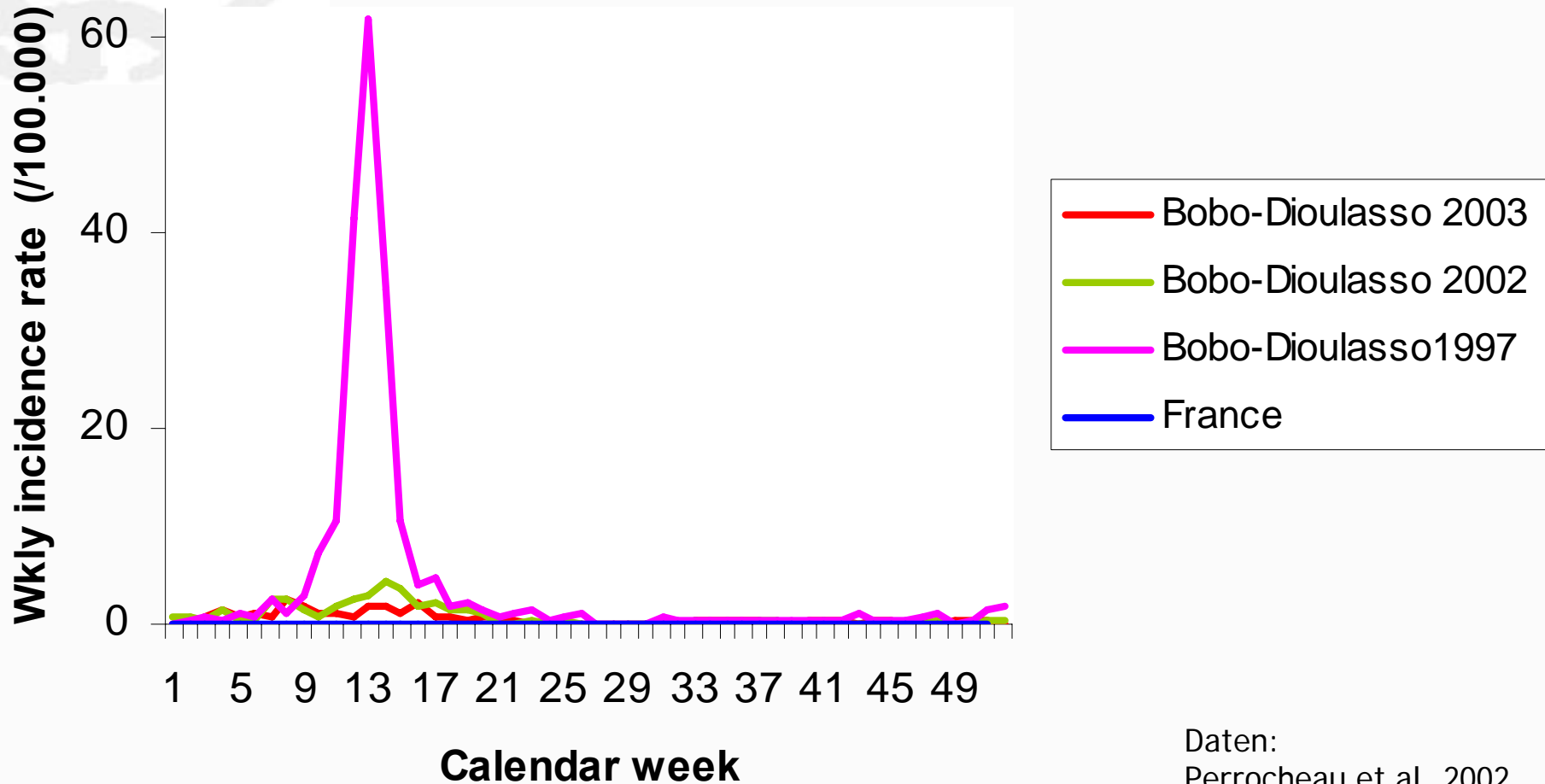


# Hyperendemizität



Daten:  
Perrocheau et al. 2002  
DRS Bobo-Dioulasso

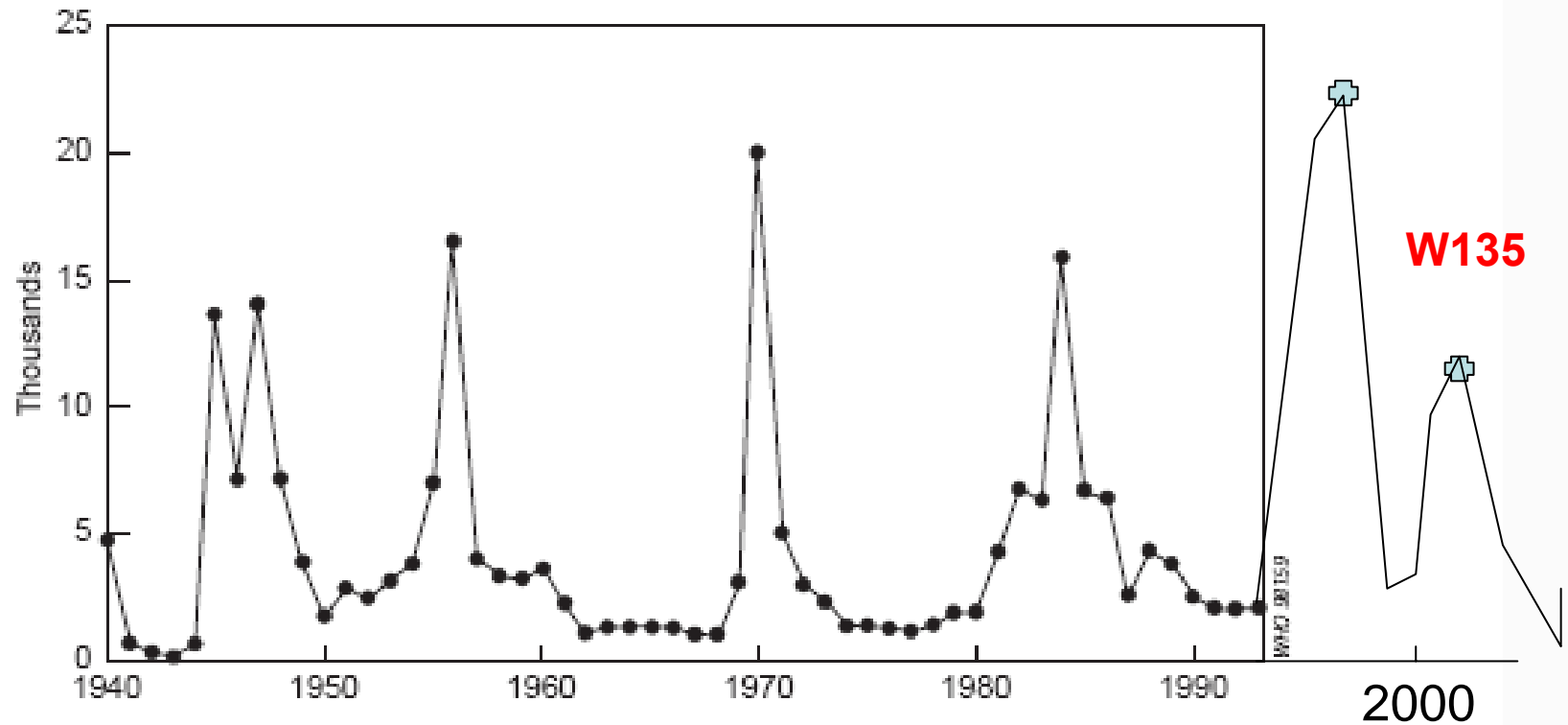
# Lokalisierte Epidemien



Daten:  
Perrocheau et al. 2002  
DRS Bobo-Dioulasso

# Epidemiewellen auf regionalem Niveau

Figure 3. Annual number of cases of meningitis, Burkina Faso, 1940-1993



Graphik:  
WHO  
(WHO/EMC/BAC/98.3)

# Konjugierter Gruppe A Impfstoff...

- Meningitis Vaccine Project (MVP)
- Ab ca. 2009 in Burkina Faso, dann andere Länder des Gürtels
- Initiale "catch-up" Kampagnen 1-29 Jahre, dann Routineimpfung für Säuglinge

## ...und danach

1. Erklärung für saisonales und epidemisches Auftreten?
2. Risiko von Epidemiewellen aufgrund von nicht-A Serogruppen?
3. W135-Antigen in zukünftigen Impfstrategien?
4. Sonstige Präventivmaßnahmen?



# Trägerstudien

# Nm Trägerstudien

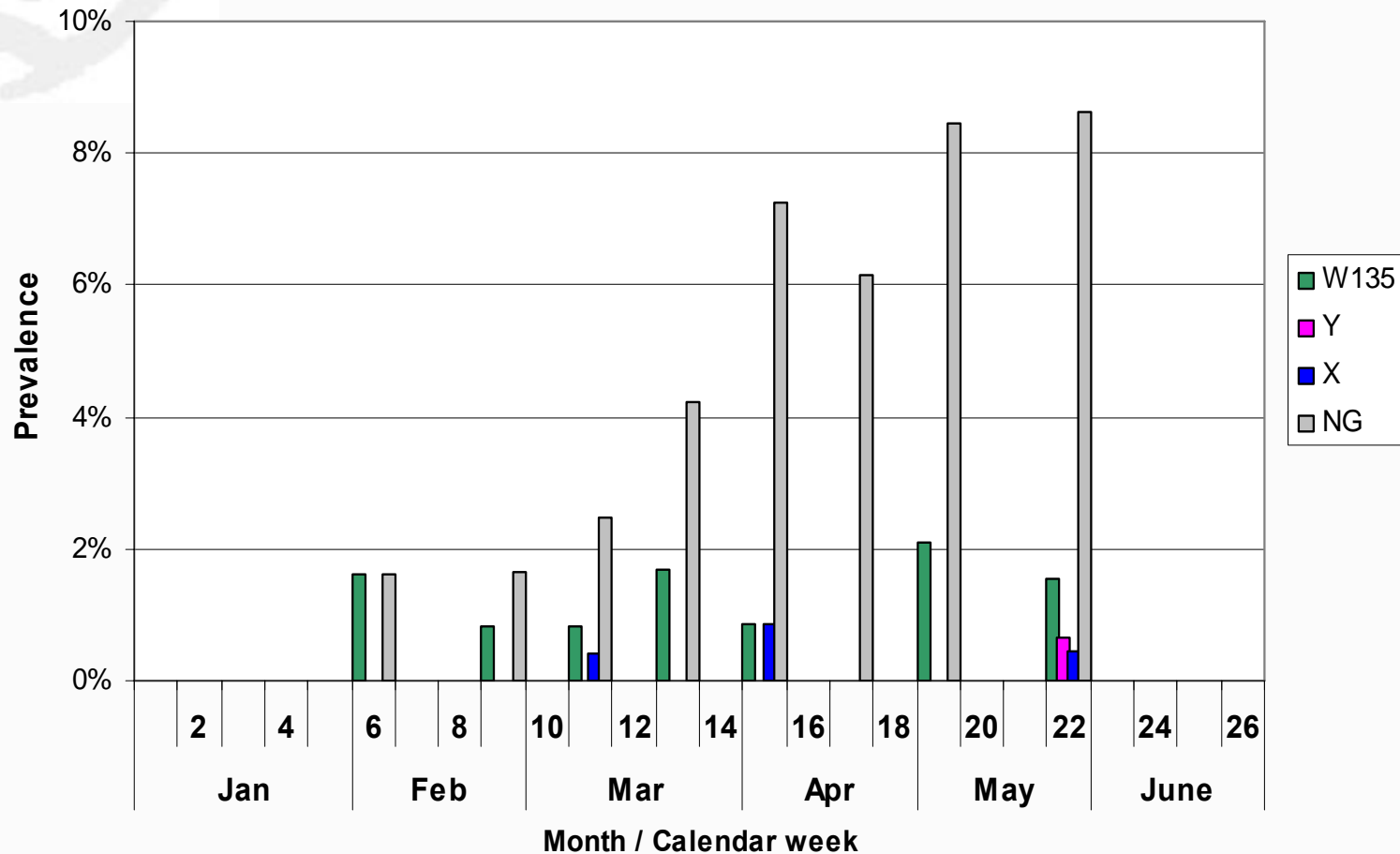
	2003	2006
Studienort	Stadt Bobo/D	3 Dörfer im ländlichen Milieu
Studienschema	5 Untersuchungen, Februar - Juni	1 Untersuchung, März
Situation Nm Meningitis	hyperendemisch W135+A	epidemisch A
N (Alter)	488 (4-29 Jahre)	624 (1-39 Jahre)
Rachenabstrich	bei jeder Untersuchung	1x
Finanzierung	BMGatesF, Institut Pasteur	Sanofi Pasteur

**Tabelle 1. Pheno- und Genotypen kolonisierender Meningokokken. Bobo-Dioulasso, Februar -April 2003 und drei Dörfer in ländlicher Gegend, März 2006. Mueller et al., EID 2007**

Serogroup	Serotype	Sequence type	2003	2006
			% of 152 Nm isolates	% of 135 Nm isolates
W135	2a:P1.5,2	ST-11	11	0
	NT:P1.5,2	ST-11	1	
		ST-2881	5	
		ST-4151 (sl variant of ST-2881)	1	
		ST-198	1	
	15:P1.6	ST-198	1	
NT:NST	ST-192	1		
NG	NT:NST	ST-192	63	3
		ST-4377	1	
	2a:P1.5,2	ST-11	1	
	15:P1.6	ST-198	8	
		ST-4426 (cc ST-198)	1	
		ST-2049	1	
	NT:P1.5	ST-4376 (sl variant of ST-751)	1	
X	NT:P1.5	ST-751	3	0
Y	14:P1.5,2	ST-4375 (cc ST-23)	2	26
A	4:P1.9	ST-2859 (cc ST-5)	0	71

Findlow et al., JID 2007

# Graphik 1. Serogruppen-spezifische Meningokokkenträgerprävalenz in Allgemeinbevölkerung (4-29 Jahre, N=488) in Bobo-Dioulasso Stadt, 2003.



Mueller et al., JID 2006  
Mueller et al., EID 2007



# Graphik 4. Serogruppen-spezifische Meningokokkenträgerprävalenz in Allgemeinbevölkerung, Burkina Faso, März 2003 und 2006.

Mueller et al., poster at EMGM 2007

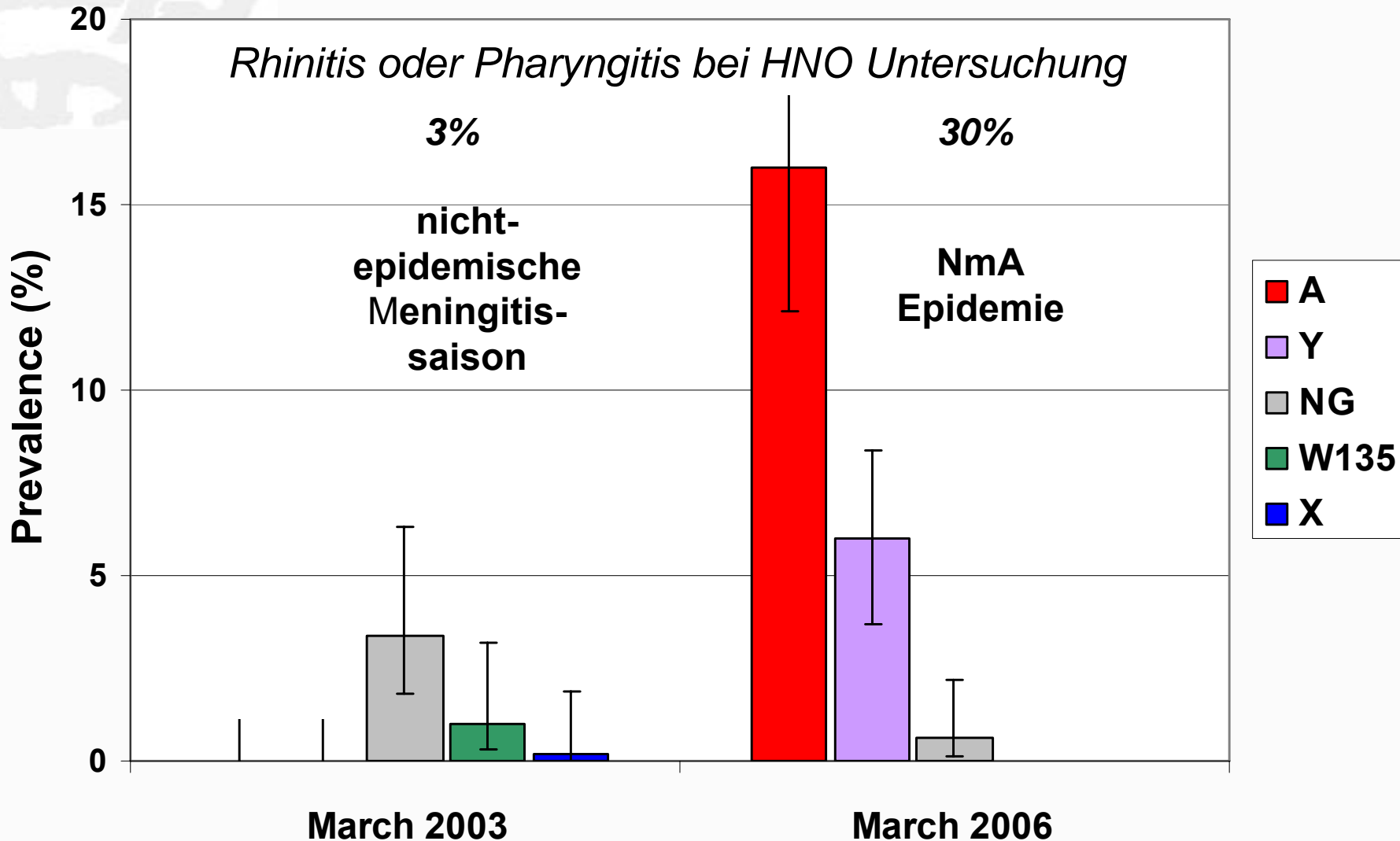
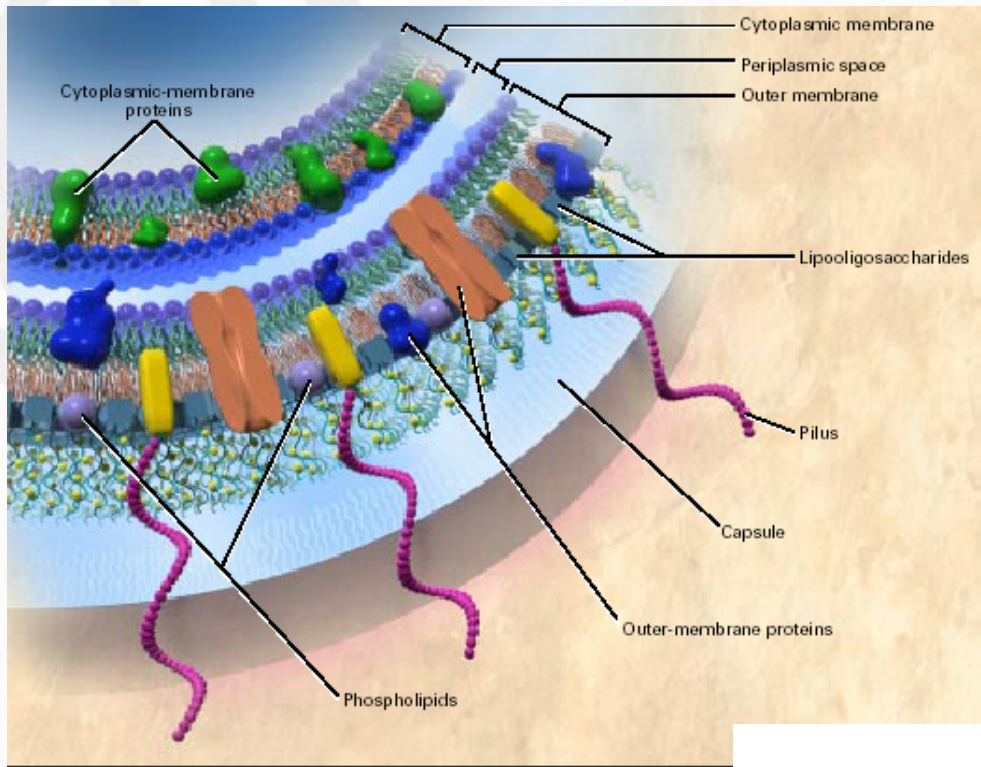




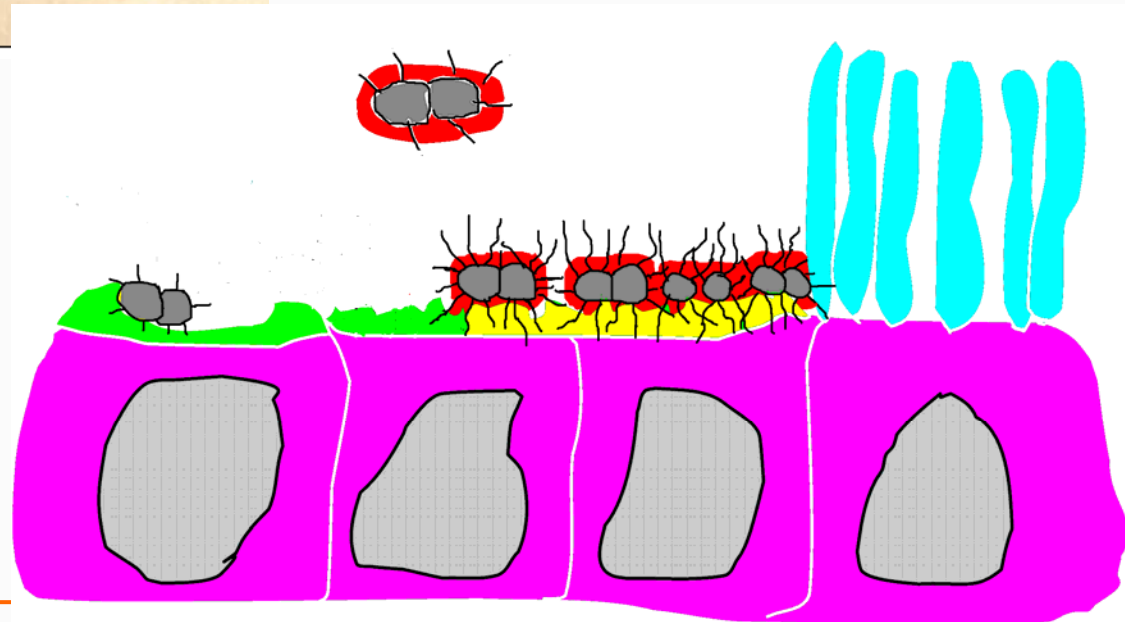
Tabelle 5. Risikofaktoren für NmA Kolonisierung in ländlichem Gebiet bei Bobo-Dioulasso, während NmA Epidemie, 2006. Logistische Regression.

Mueller et al., manuscript submitted

		<b>NmA carriage</b>	
		OR (95% CI)	Global <i>P</i> -value
<b>Age (yrs)</b>	1-3	<b>0.22</b> (0.09 – 0.54)	0.006
	4-9	<b>1</b>	
	10-19	<b>1.04</b> (0.55 – 1.96)	
	20-29	<b>1.05</b> (0.48 – 2.31)	
	30-39	<b>0.46</b> (0.17 – 0.23)	
<b>Gender</b>	Male	<b>1</b>	0.001
	Female	<b>0.41</b> (0.24 – 0.69)	
<b>Village</b>	Konkourouna	1	<0.001
	Kofila	<b>0.21</b> (0.08 – 0.53)	
	Lena	<b>0.89</b> (0.45 – 1.77)	
<b>Daily exposure to cigarette smoke</b>	No	-	-
	Yes	-	-
<b>≥5 persons sharing the bedroom</b> with participant	No	<b>1</b>	0.016
	Yes	<b>0.43</b> (0.21 – 0.85)	
<b>Number of persons sharing the (evening) meal</b> with participant	1-7	-	-
	7-11	-	-
	≥12	-	-
<b>Participation in meeting</b> >10 persons during previous week	No	-	-
	Yes	-	-
<b>Self-reported sore throat during 2 months before exam</b>	No	<b>1</b>	0.001
	Yes	<b>3.13</b> (1.65 – 5.96)	
<b>Rhinitis observed at ENT exam</b>	No	<b>1</b>	0.005
	Yes	<b>2.72</b> (1.35 – 5.51)	
<b>Recent meningitis in family/compound</b> during previous month)	No	<b>1</b>	0.005
	Yes	<b>2.50</b> (1.32 – 4.71)	



Bilder, bearbeitet:  
 D. Stephens (Emory University)





# Kolonisierung

## ❖ In nicht epidemischer Situation:

- Nicht gruppierbare (NG) Stämme dominieren
- Virulente Stämme auf niedrigem oder nicht detektierbarem Niveau

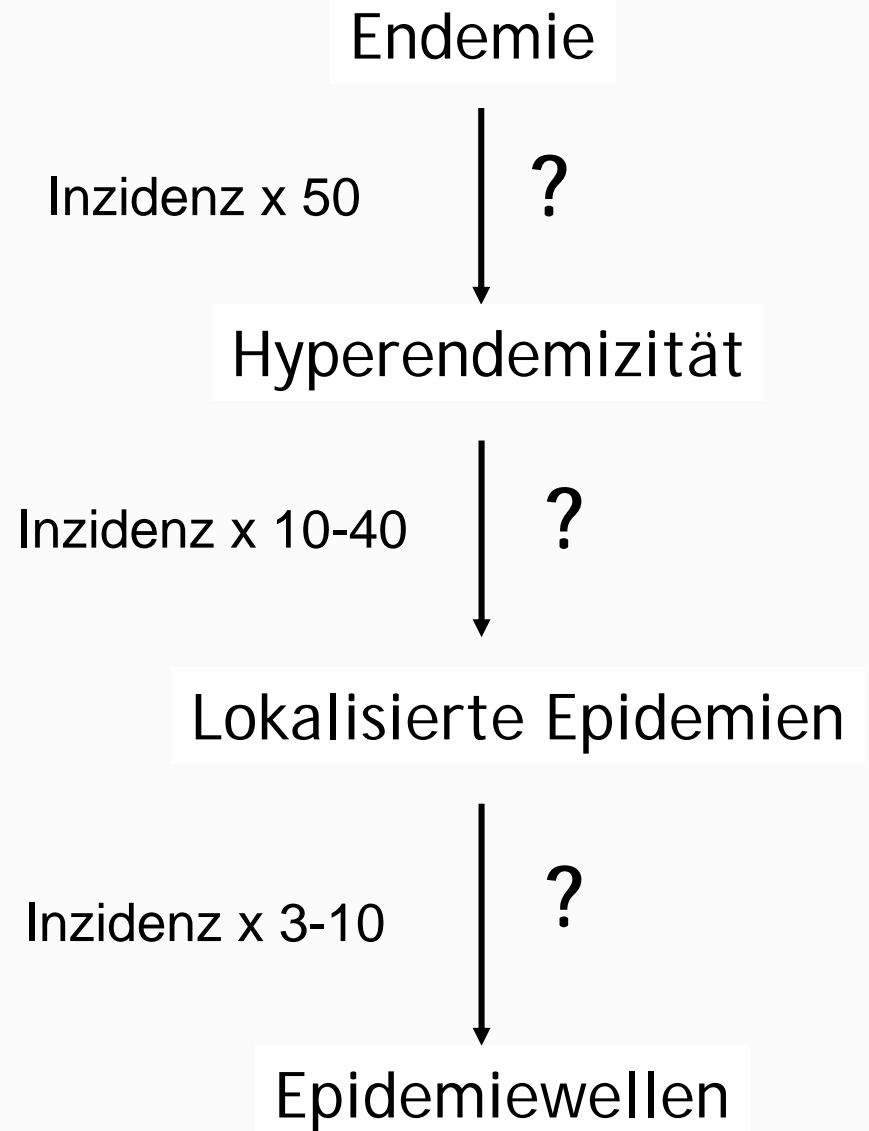
## ❖ In epidemischer Situation:

- Ein virulenter Stamm entwickelt hohe Trägerprävalenz
- Symptome für Atemwegsinfektionen mit NmA Kolonisierung assoziiert
- Hohe Prävalenz von Atemwegsinfektionssymptomatik





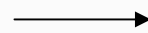
# Modell für Nm Meningitis im afrikanischen Meningitisgürtel







Andauernd niedrige Luftfeuchtigkeit



Endemie



*Inzidenz x 50*

Hyperendemizität

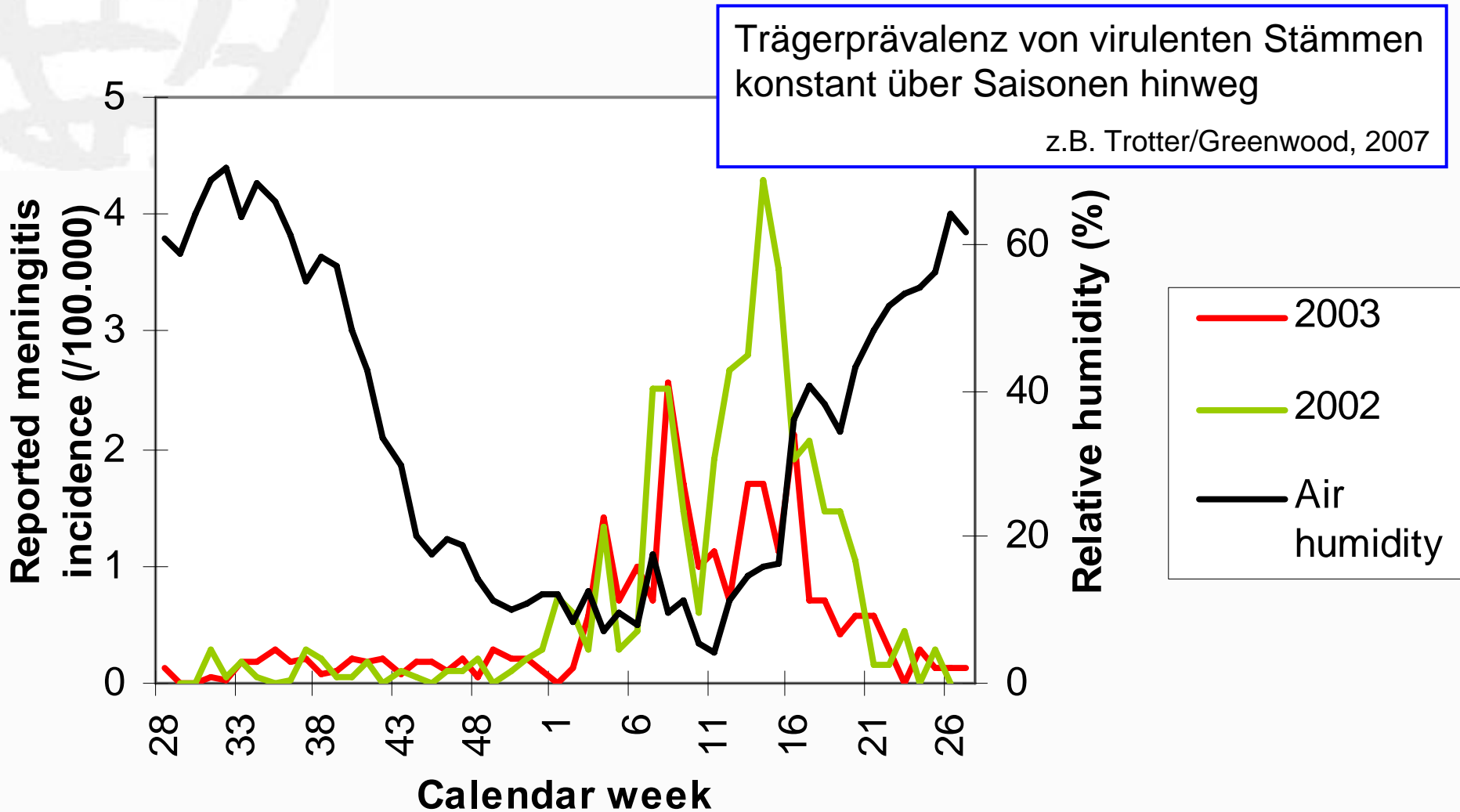


Lokalisierte Epidemien



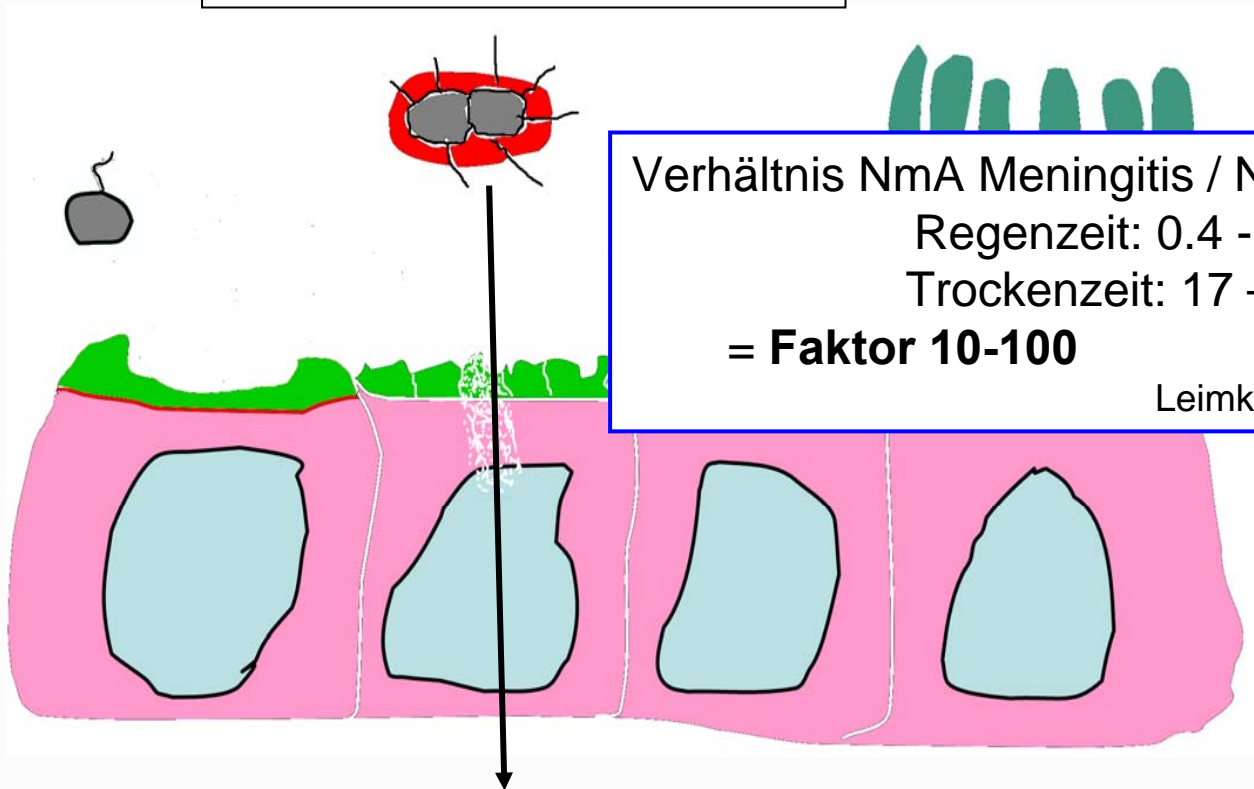
Epidemiewellen

# Saisonalität und Trockenzeit



# Trockenzeit: Erhöhtes Risiko für Invasion | Kolonisierung

fragiles Mukosaepithelium

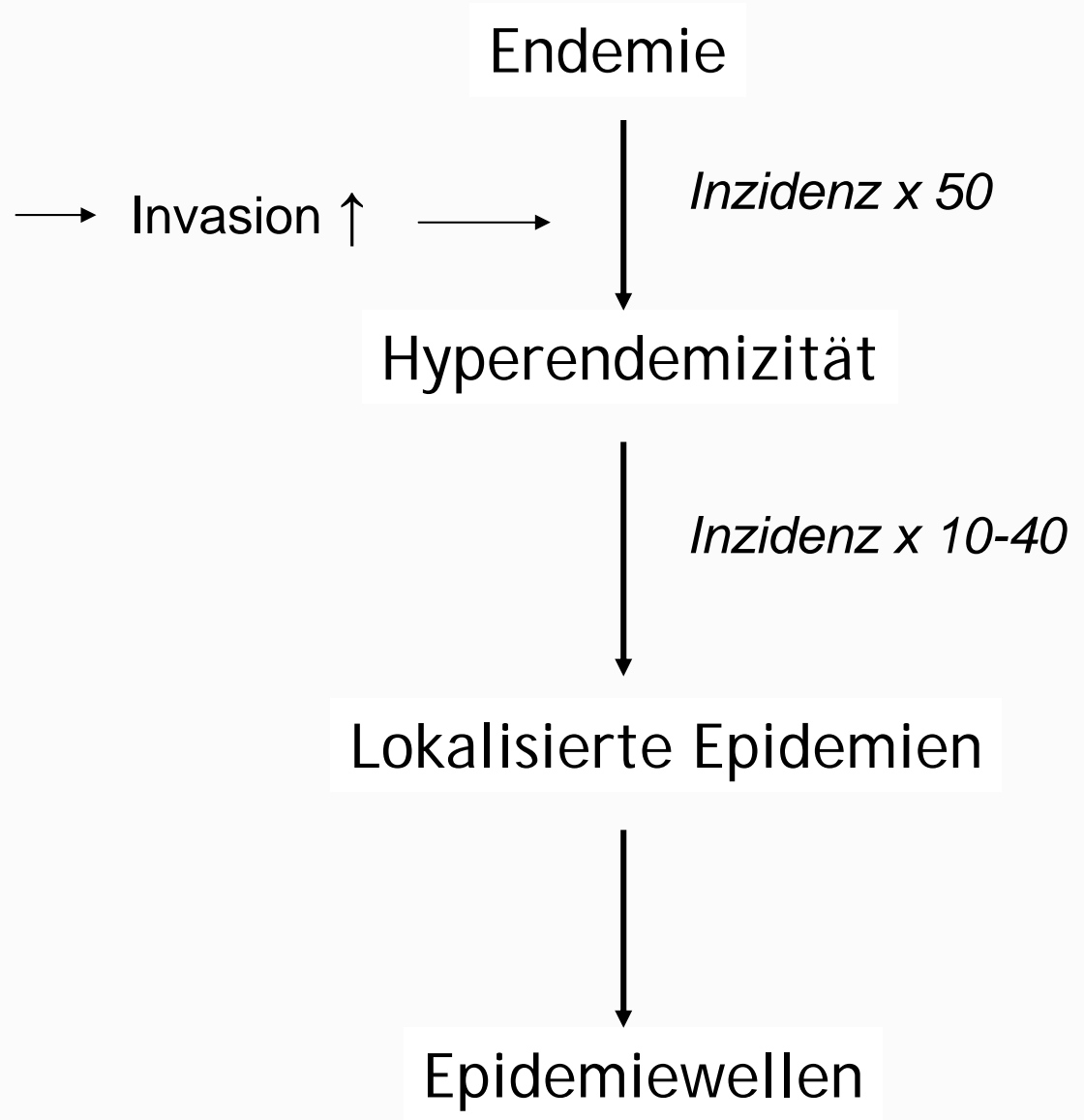


Verhältnis NmA Meningitis / NmA Träger  
Regenzeit: 0.4 - 1.5  
Trockenzeit: 17 - 42  
**= Faktor 10-100**

Leimkugel et al., 2007



Andauernd niedrige  
Luftfeuchtigkeit





Andauernd niedrige  
Luftfeuchtigkeit

→ Invasion ↑

Endemie

*Inzidenz x 50*

Hyperendemizität

Lokalisierte Atemwegs-  
infektionsepidemien

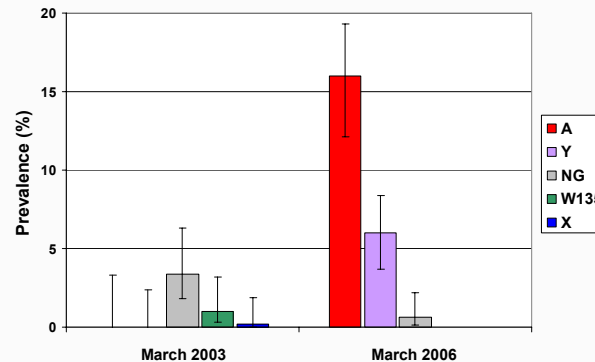
→ Kolonisierung ↑

*Inzidenz x 10-40*

Lokalisierte Epidemien

Epidemiewellen

# Ko-infektionen => Epidemien



Individuum:

Atemwegsinfektionen => Kolonisierung  $\uparrow$  (Odds-Ratio 3)

Bevölkerung:

Atemwegsinfektionsepidemie (Symptome bei 30%) => Trägerprävalenz  $\uparrow$  (16%)

Verhältnis Trägerprävalenz epidemisch / endemisch = **Faktor 10-20**

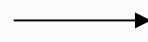
AMP et al., Raghunathan et al. 2006



Andauernd niedrige  
Luftfeuchtigkeit



Invasion ↑



Endemie



*Inzidenz x 50*

Hyperendemizität



Lokalisierte Atemwegs-  
infektionsepidemien



Kolonisierung ↑



Lokalisierte Epidemien



*Inzidenz x 3-10*

Wellen von Ko-infektionen  
Variationen der Nm Stämme



Epidemiewellen

Müller et al., eingereicht



# Präventivstrategie



# Impfstoffe

## ❖ Polysaccharid

- A/C (0.7€ per Injektion)
- A/C/W135 (1€)

- **Nicht effektiv bei Kindern <2 Jahren**
- **Protektionsdauer ca. 3 Jahre**
- => ausschließlich reaktive Strategie**
- => begrenzte Reduktion der Fallzahl**

## ❖ Konjugiertes Polysaccharid

- A (0.5-0.7€ per Injektion): in Entwicklung



# Prävention ohne Impfung

- ❖ Durchbrechen des Mechanismus zwischen trockenem Klima und Meningitis?

## Schutz der nasopharyngealen Mukosa:

- Nasenspülung, Gurgeln
- Inhalation
- Anfeuchten der Luft in Innenräumen

- ❖ Vermeidung auslösender Faktoren für Epidemien?

## Prävention von Atemwegsinfektionen:

- Verhaltensmaßnahmen: Handhygiene, Vermeiden von Versammlungen
- Gesichtsmasken
- *(Influenzaimpfung)*
- Inhalation von Salzlösung



# Präventive Impfung

- ❖ Erweiterung der MVP-Initiative auf W135, Y

5-10 Jahre?

- ❖ Gruppe X Impfstoff?

?

- ❖ Generischer (Serogruppen-unspezifischer)  
Meningokokkenimpfstoff für Afrika

15-20 Jahre?



# Partner

- ❖ Centre Muraz, Bobo-Dioulasso
- ❖ Gesundheitsbehörden in Burkina Faso
- ❖ Krankenhäuser und Gesundheitszentren in Burkina Faso
- ❖ Europäische Referenzlabors:
  - IMTSSA Marseille, HIA Bordeaux, Institut Pasteur, HPA Manchester, RIVM Bilthoven, NRZM Würzburg, NRZP Aachen
- ❖ Universitäten:
  - Ouagadougou, Bristol
- ❖ Finanzgeber und Sponsoren
  - BM Gates Foundation, Hib Initiative, Institut Pasteur, Meningitis Trust, MRC, PneumoADIP, Sanofi Pasteur, WHO

AMP:

Betty Lafourcade  
Régina Idohou  
Sita Kroman  
Philippe Jaillard  
Brad Gessner  
u.a.



Vielen Dank!

