



Nationale Referenzzentrale für Meningokokken



Jahresbericht 2023

Claudia Mikula-Pratschke

25.03.2024

Inhalt

| | |
|---|----|
| Inhalt..... | 2 |
| Zusammenfassung | 3 |
| Summary..... | 3 |
| Einleitung..... | 4 |
| Methodik | 4 |
| Inzidenzen, Serogruppen-Verteilung und demographische Faktoren..... | 5 |
| Altersverteilung | 6 |
| Verteilung nach Bundesländern..... | 7 |
| Resistenzverhalten | 8 |
| Genotypisierung | 9 |
| Diskussion | 10 |

Zusammenfassung

Im Jahr 2023 wurden an der Nationalen Referenzzentrale für Meningokokken 16 laborbestätigte Fälle invasiver Meningokokken-Erkrankungen registriert. Daraus resultiert eine Inzidenz von 0,18/100.000 Personen. Von den 16 Fällen wurden 69% durch *N. meningitidis* der Serogruppe B, 13% durch *N. meningitidis* der Serogruppe Y bzw. durch capsule null locus (cni) Isolate und 6% durch *N. meningitidis* der Serogruppe C verursacht. Eine Resistenztestung für Penicillin, Ceftriaxon, Rifampicin und Ciprofloxacin wurde bei 15 invasiven Isolaten durchgeführt. Gemäß den Kriterien des European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) zeigten alle Isolate eine uneingeschränkte in vitro Empfindlichkeit gegenüber Ceftriaxon, Rifampicin und Ciprofloxacin. Zwei Isolate wurden als resistent gegenüber Penicillin eingestuft.

Summary

A total of 16 cases of laboratory confirmed invasive meningococcal diseases was registered in 2023. The resulting incidence was 0.18/100,000 population. The most frequent serogroups were serogroup B (69%), serogroup Y (13%), capsule null locus isolates (13%) and serogroup C (6%). According to the criteria of the European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) all 15 isolates tested were sensitive to ceftriaxone, rifampicin, and ciprofloxacin. Two isolates were characterized resistant against penicillin.

Einleitung

Meningokokken sind gramnegative Bakterien, die bei engem Kontakt via nasopharyngealen Sekrettröpfchen von Person zu Person übertragen werden können. Etwa 10% der gesunden Bevölkerung weisen eine Meningokokken-Besiedlung der Schleimhäute des Nasen-Rachen-Raums auf. Durch Besiedelung wird die Bildung bakterizider Antikörper induziert, die dann sowohl vor einer erneuten Besiedelung als auch vor einer invasiven Erkrankung mit dem gleichen molekularbiologischen Genotyp schützen. Invasive Erkrankungen werden durch unspezifische Schädigungen der Nasen-Rachen-Schleimhäute, wie durch virale Infekte, trockene Luft oder Rauchen, begünstigt.

Methodik

Für die Datenanalyse wurde die Falldefinition gemäß dem Durchführungsbeschluss EU 2018/945 der Kommission vom 22. Juni 2018 herangezogen (Tabelle 1) [1]. Im Vorfeld der Analysen erfolgte eine Harmonisierung des Datensatzes der Nationalen Referenzzentrale für Meningokokken mit den Daten des Epidemiologischen Meldesystems (EMS). Die Resistenztestung erfolgte gemäß Vorgaben des European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) [2].

Falldefinition

Klinische Kriterien: Jede Person mit mindestens einem der folgenden Symptome:

- meningeale Symptome;
- hämorrhagisches Exanthem;
- septischer Schock;
- septische Arthritis.

Laborkriterien: Mindestens eines der folgenden vier Labortestergebnisse:

- Isolierung von *Neisseria meningitidis* aus einer normalerweise sterilen Probe oder aus Hautblutungen;
- Nachweis von *Neisseria meningitidis*-Nukleinsäure aus einer normalerweise sterilen Probe oder aus Hautblutungen;

- Nachweis des Neisseria meningitidis-Antigens im Liquor;
- Nachweis von gramnegativ-gefärbten Diplokokken im Liquor.

Epidemiologische Kriterien: Epidemiologischer Zusammenhang mit Übertragung von Mensch zu Mensch.

Fallklassifizierung

- Möglicher Fall: Jede Person, die die klinischen Kriterien erfüllt.
- Wahrscheinlicher Fall: Jede Person, die die klinischen Kriterien erfüllt und einen epidemiologischen Zusammenhang aufweist.
- Bestätigter Fall: Jede Person, die die Laborkriterien erfüllt.

Inzidenzen, Serogruppen-Verteilung und demographische Faktoren

Im Jahr 2023 wurden 16 Fälle einer laborbestätigten invasiven Meningokokken-Erkrankung (IME) registriert. Daraus resultiert eine Jahresinzidenz von 0,18 Fällen/100.000 Personen. Auch 2023 wurden keine Todesfälle gemeldet. Abbildung 1 zeigt die Jahresinzidenzen, Letalitäten sowie die Anzahl der registrierten Fälle von IME für den Zeitraum 2010 bis 2023.

Von allen 16 Fällen einer IME konnten serologische oder molekularbiologische Sero- bzw. Kapselgruppen-Bestimmungen durchgeführt werden (15 Isolate, 1 Nukleinsäure). Von den 16 Fällen wurden 11 durch *N. meningitidis* der Serogruppe B (69%), je zwei Fälle durch *N. meningitidis* der Serogruppe Y (13%) bzw. durch capsule null locus (cni) Isolate (13%) und ein Fall durch *N. meningitidis* der Serogruppe C (6%) verursacht (Tabelle 2).

Acht invasive Meningokokken-Erkrankungen wurden bei Patientinnen diagnostiziert (0,17 Fälle/100.000 Frauen) und acht bei Patienten (0,18 Fälle/100.000 Männer).

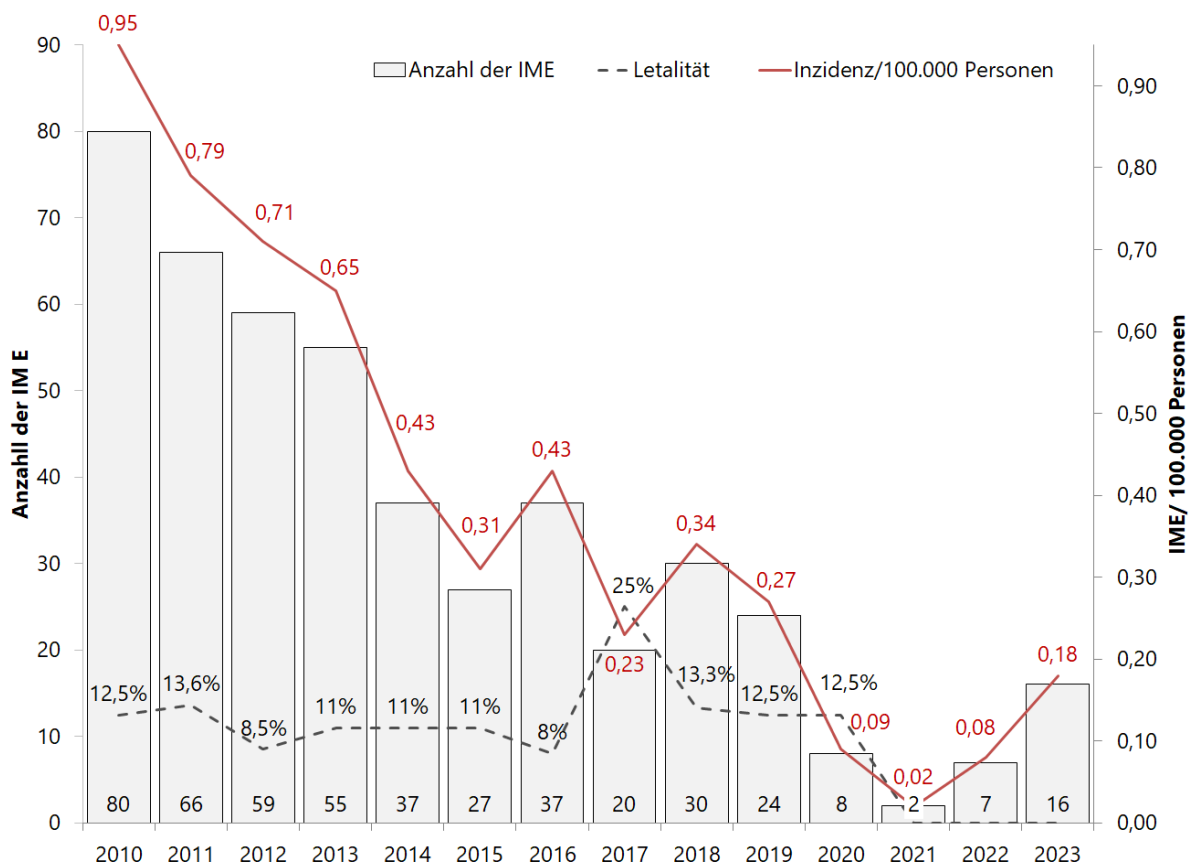


Abbildung 1. Jährliche Inzidenz, Letalität und Anzahl der registrierten Fälle laborbestätigter invasiver Meningokokken-Erkrankungen, 2010-2023.

Altersverteilung

Die Altersverteilung zeigt, wie in den Jahren zuvor, die höchste Inzidenz bei den <1-Jährigen (6 Fälle/100.000 Personen). Alle fünf Fälle in dieser Altersgruppe wurde durch Meningokokken der Serogruppe B verursacht. Die zweithöchste altersspezifische Inzidenz wurde in der Altersgruppe der 15-19-Jährigen (0,7 Fälle/100.000 Personen; ein Serogruppe B Fall, zwei capsule null locus Fälle) beobachtet. In den Altersgruppen 5-9 Jahre, 10-14 Jahre, 20-24 Jahre und 25-44 Jahre wurde je eine IME registriert (0,2 Fälle/100.000 Personen, 0,2 Fälle/100.000 Personen, 0,2 Fälle/100.000 Personen und 0,04 Fälle/100.000 Personen). In der Altersgruppe 65+ lag die Inzidenz bei 0,1 Fälle/100.000 Personen, es wurden 2 Fälle gemeldet. Auch bei den 45-64-Jährigen gab es zwei Fälle mit der daraus resultierenden Inzidenz von 0,08 Fälle/100.000 Personen. Die Inzidenz und Serogruppenverteilung entsprechend der Altersgruppen ist in Tabelle 2 dargestellt.

Tabelle 1. Fälle laborbestätigter invasiver Meningokokken-Erkrankungen und resultierende Inzidenz/100.000 nach Alter und Serogruppe 2023, N=16.

| Altersgruppe | Anzahl IME | % | Inzidenz/100.000 Personen | Serogruppe |
|--------------|------------|------|---------------------------|-------------|
| <1 | 5 | 31,3 | 6,0 | 5 B |
| 1-4 | 0 | 0 | 0 | - |
| 5-9 | 1 | 6,3 | 0,23 | 1 B |
| 10-14 | 1 | 6,3 | 0,23 | 1 B |
| 15-19 | 3 | 18,8 | 0,68 | 1 B, 2 cnl* |
| 20-24 | 1 | 6,3 | 0,20 | 1 B |
| 25-44 | 1 | 6,3 | 0,04 | 1 Y |
| 45-64 | 2 | 12,5 | 0,08 | 1 B, 1 C |
| 65+ | 2 | 12,5 | 0,11 | 1 B, 1 Y |

* capsule null locus

Verteilung nach Bundesländern

Vorarlberg verzeichnete mit zwei invasiven Erkrankungen (ein Serogruppe B Fall und ein capsule null locus Isolat) mit 0,49 Fällen/100.000 Personen die höchste Inzidenz. Sowohl in Kärnten als auch in Salzburg wurde eine Inzidenz von 0,35 Fällen/100.000 Personen (je ein Serogruppe B Fall, ein Serogruppe Y Fall) und in Wien eine Inzidenz von 0,26 Fällen/100.000 Personen (vier Serogruppe B Fälle und ein Serogruppe C Fall) registriert.

Niederösterreich verzeichnete mit drei Fällen (zwei Serogruppe B und ein capsule null locus Isolat) eine Inzidenz von 0,18 Fällen/100.000 Personen. In Tirol und in Oberösterreich wurde je ein invasiver Fall gemeldet (0,13 Fälle/100.000 Personen, 0,07 Fälle/100.000 Personen, je ein Serogruppe B Fall). In der Steiermark und im Burgenland wurden keine Fälle registriert (Tabelle 3).

Tabelle 2. Fälle laborbestätigter invasiver Meningokokken-Erkrankungen nach Bundesland, 2023; N=16.

| Bundesland | Anzahl IME | % | Serogruppe | Inzidenz/100.000 Personen |
|------------------|------------|------|-------------|---------------------------|
| Burgenland | 0 | 0,0 | - | - |
| Kärnten | 2 | 12,5 | 1 B, 1 Y | 0,35 |
| Niederösterreich | 3 | 18,8 | 2 B, 1 cnl* | 0,18 |
| Oberösterreich | 1 | 6,3 | 1 B | 0,07 |

| | | | | |
|-------------------|---|------|-------------|------|
| Salzburg | 2 | 12,5 | 1 B, 1 Y | 0,35 |
| Steiermark | 0 | 0,0 | - | - |
| Tirol | 1 | 6,3 | 1 B | 0,13 |
| Vorarlberg | 2 | 12,5 | 1 B, 1 cnl* | 0,49 |
| Wien | 5 | 31,3 | 4 B, 1 C | 0,26 |

* capsule null locus

Resistenzverhalten

Im Jahr 2023 wurden bei 15 invasiven Isolaten Resistenztestungen für Penicillin, Ceftriaxon, Rifampicin und Ciprofloxacin durchgeführt. Von den getesteten *N. meningitidis* Isolaten wurden zwei Isolate gemäß EUCAST Grenzwert als resistent gegen Penicillin klassifiziert (zwei Serogruppe B Isolate). Gegen Ceftriaxon, Rifampicin und Ciprofloxacin wurden keine Resistenzen festgestellt (Tabelle 4).

Tabelle 3. Jährlicher Anteil (n, %) der Meningokokken-Isolate mit Resistenz gegen Penicillin und Rifampicin in den Jahren 2011-2023 (MHK = Minimale Hemm-Konzentration; R = unempfindlich; I = sensibel bei erhöhter Exposition; S = empfindlich).

| Jahr | S ≤0,06 mg/L | I | R >0,25 mg/L | R% | total | S ≤0,25 mg/L | R >0,25 mg/L | R% | total |
|-------------|--------------------|----|--------------------|----|-------|--------------------|--------------------|----|-------|
| 2011 | 30 | 5 | 0 | 0 | 35 | 35 | 0 | 0 | 35 |
| 2012 | 32 | 1 | 0 | 0 | 33 | 32 | 1 | 3 | 33 |
| 2013 | 23 | 14 | 2 | 5 | 39 | 39 | 0 | 0 | 39 |
| 2014 | 16 | 8 | 2 | 8 | 26 | 26 | 0 | 0 | 26 |
| 2015 | 8 | 7 | 1 | 6 | 16 | 16 | 0 | 0 | 16 |
| 2016 | 12 | 10 | 0 | 0 | 22 | 22 | 0 | 0 | 22 |
| 2017 | 6 | 5 | 2 | 15 | 13 | 13 | 0 | 0 | 13 |
| 2018 | 11 | 4 | 0 | 0 | 15 | 14 | 1 | 7 | 15 |
| 2019 | 13 | 2 | 2 | 12 | 17 | 17 | 0 | 0 | 17 |
| 2020 | 2 | 3 | 0 | 0 | 5 | 5 | 0 | 0 | 5 |

| Jahr | S ≤0,25 mg/L | R >0,25 mg/L | R% | total | S ≤0,25 mg/L | R >0,25 mg/L | R% | total |
|-------------|--------------------|--------------------|----|-------|--------------------|--------------------|----|-------|
| 2021 | 1 | 0 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 | 1 |

| | | | | | | | | | |
|-------------|----|--|---|----|----|----|---|---|----|
| 2022 | 2 | | 0 | 0 | 2 | 2 | 0 | 0 | 2 |
| 2023 | 13 | | 2 | 13 | 15 | 15 | 0 | 0 | 15 |

Genotypisierung

Die Genotypisierung wurde mittels Next-Generation-Sequencing (NGS) (Fa. Illumina) durchgeführt. Die Datenanalyse erfolgte in der Neisseria Multi Locus Sequence Typing Datenbank (<https://pubmlst.org/neisseria/>) der University of Oxford [3]. Die Varianten der äußeren Membranproteine PorA, FetA, die Sequenztypen und klonalen Komplexe sind in Tabelle 5 aufgelistet. Es wurden 8 unterschiedliche klonale Komplexe identifiziert.

Tabelle 4. Verteilung der Sequenztypen und klonalen Komplexe 2023.

| Serogruppe | Kapselgruppe | PorA1 | PorA2 | FetA | Sequenztyp | Klonaler Komplex |
|----------------------|--------------|-------|--------|-------|------------|------------------|
| B | B | 5 | 2 | F5-77 | 60 | ST-60 complex |
| B | B | 21 | 16 | F3-6 | 4051 | - |
| B | B | 22 | 14 | F5-2 | 213 | ST-213 complex |
| B | B | 22 | 14 | F5-5 | 213 | ST-213 complex |
| B | B | 22 | 14 | F5-1 | 269 | ST-269 complex |
| B | B | 22 | 14 | F5-12 | 11299 | - |
| B | B | 12-1 | 16-183 | F1-5 | 485 | ST-41/44 complex |
| B | B | 7-12 | 14 | F1-7 | 13580 | ST-1572 complex |
| B | B | 7-2 | 16 | F3-3 | 32 | ST-32 complex |
| B | B | 7-2 | 4 | F1-5 | 11882 | - |
| C | C | 5-1 | 10-8 | F3-6 | 11 | ST-11 complex |
| non groupable | cnl* | 18-1 | 1 | F1-7 | 845 | - |
| non groupable | cnl* | 18-4 | 25 | F4-49 | - | - |
| Y | Y | 5-1 | 2-2 | F5-8 | 23 | ST-23 complex |
| Y | - | 5-1 | 2-2 | F5-8 | 23 | ST-23 complex |

*capsule null locus

Diskussion

Die implementierten Maßnahmen zur Eindämmung der COVID-19 Pandemie hatten weltweit zu großen Veränderungen der Epidemiologie bakterieller und viraler Infektionen geführt. So ist auch die Anzahl der Fälle invasiver Meningokokken-Erkrankungen in Österreich 2021 auf ein historisches Tief gesunken. Das Auslaufen der Maßnahmen und die damit verbundene Rückkehr zu vorpandemischen sozialen Verhaltensmustern führte auch in Österreich zu einer erneuten Zunahme invasiver Meningokokken-Erkrankungen [4, 5].

Invasive Erkrankungen durch nicht-bekapselte Meningokokken

Meningokokken werden anhand der Polysaccharidkapsel klassifiziert. Die meisten invasiven Meningokokken-Erkrankungen werden durch Meningokokken der Serogruppen A, B, C, W oder Y verursacht. Die Polysaccharidkapsel gilt nach wie vor als wichtiger Virulenzfaktor. Durch nicht-bekapselte Meningokokken verursachte Erkrankungen sind selten [6, 7, 8].

Die für die Kapselsynthese erforderlichen Gene sind im sogenannten capsule polysaccharide synthesis (cps) Locus organisiert. Der cps Locus wird funktionell in sechs Regionen unterteilt (D-A-C-E-D'-B). Die Regionen A, B, C sind für die Polysaccharid-Synthese, den Transport und die Translokation verantwortlich. Region A variiert je nach Kapsel- bzw. Serogruppe.

Sogenannte capsule null Stämme (cni) besitzen lediglich eine Kopie der Region D [6, 7].

Derzeit sind 29 cni Allele in der Datenbank pubmlst.com definiert [3, 8]. Tabelle 6 zeigt die seit 2009 identifizierten invasiven cni Isolate in Österreich.

2023 wurden 2 Meningokokken Erkrankungen durch cni Isolate verursacht. In beiden Fällen kam es zu einer Sepsis. Informationen zu Vorerkrankungen oder Bestehen eines erhöhten Erkrankungsrisikos der Patienten liegen nicht vor.

Tabelle 5. In Österreich detektierte invasive cni Stämme (seit 2009).

| Jahr | Altersgruppe | Geschlecht | Ursprungsmaterial | Symptomatik | cni Allel |
|------|--------------|------------|-------------------|--------------------------|-----------|
| 2011 | 45-64 | W | unbekannt | Meningitis und Pneumonie | 2 |
| 2017 | >1 | M | CSF | Meningitis | 3 |
| 2023 | 15-19 | M | Blut | Sepsis | 2 |
| 2023 | 15-19 | M | Blut | Sepsis | 2 |

Referenzen

[1] Durchführungsbeschluss (EU) 2018/945 der Kommission vom 22. Juni 2018 über die durch epidemiologische Überwachung zu erfassenden übertragbaren Krankheiten und damit zusammenhängenden besonderen Gesundheitsrisiken sowie über die entsprechenden Falldefinitionen; verfügbar unter: <https://eur-lex.europa.eu>

[2] <https://www.eucast.org/>

[3] Jolley KA, Bray JE, Maiden MCJ. Open-access bacterial population genomics: BIGSdb software, the PubMLST.org website and their applications. *Wellcome Open Res.* 2018 Sep 24;3:124. doi: 10.12688/wellcomeopenres.14826.1. PMID: 30345391; PMCID: PMC6192448.

[4] Taha S, Hong E, Denizon M, Falguières M, Terrade A, Deghmane AE, Taha MK. The rapid rebound of invasive meningococcal disease in France at the end of 2022. *J Infect Public Health.* 2023 Dec;16(12):1954-1960. doi: 10.1016/j.jiph.2023.10.001. Epub 2023 Oct 12. PMID: 37875044.

[5] Clark SA, Campbell H, Ribeiro S, Bertran M, Walsh L, Walker A, Willerton L, Lekshmi A, Bai X, Lucidarme J, Ladhani SN, Borrow R. Epidemiological and strain characteristics of invasive meningococcal disease prior to, during and after COVID-19 pandemic restrictions in England. *J Infect.* 2023 Nov;87(5):385-391. doi: 10.1016/j.jinf.2023.09.002. Epub 2023 Sep 7. PMID: 37689395.

[6] Johswich KO, Zhou J, Law DK, St Michael F, McCaw SE, Jamieson FB, Cox AD, Tsang RS, Gray-Owen SD. Invasive potential of nonencapsulated disease isolates of *Neisseria meningitidis*. *Infect Immun.* 2012 Jul;80(7):2346-53. doi: 10.1128/IAI.00293-12. Epub 2012 Apr 16. PMID: 22508859; PMCID: PMC3416473.

[7] Vogel U, Claus H, von Müller L, Bunjes D, Elias J, Frosch M. Bacteremia in an immunocompromised patient caused by a commensal *Neisseria meningitidis* strain harboring the capsule null locus (cni). *J Clin Microbiol.* 2004 Jul;42(7):2898-901. doi: 10.1128/JCM.42.7.2898-2901.2004. PMID: 15243035; PMCID: PMC446252.

[8] Hoang LM, Thomas E, Tyler S, Pollard AJ, Stephens G, Gustafson L, McNabb A, Pocock I, Tsang R, Tan R. Rapid and fatal meningococcal disease due to a strain of *Neisseria meningitidis* containing the capsule null locus. *Clin Infect Dis.* 2005 Mar 1;40(5):e38-42. doi: 10.1086/427875. Epub 2005 Feb 7. PMID: 15714405.

[9] Weber MV, Claus H, Maiden MC, Frosch M, Vogel U. Genetic mechanisms for loss of encapsulation in polysialyltransferase-gene-positive meningococci isolated from healthy carriers. *Int J Med Microbiol*. 2006 Nov;296(7):475-84. doi: 10.1016/j.ijmm.2006.05.004. Epub 2006 Jul 28. PMID: 16876478.

[10] Harrison OB, Claus H, Jiang Y, Bennett JS, Bratcher HB, Jolley KA, Corton C, Care R, Poolman JT, Zollinger WD, Frasch CE, Stephens DS, Feavers I, Frosch M, Parkhill J, Vogel U, Quail MA, Bentley SD, Maiden MC. Description and nomenclature of *Neisseria meningitidis* capsule locus. *Emerg Infect Dis*. 2013 Apr;19(4):566-73. doi: 10.3201/eid1904.111799. PMID: 23628376; PMCID: PMC3647402.

[11] Ganesh K, Allam M, Wolter N, Bratcher HB, Harrison OB, Lucidarme J, Borrow R, de Gouveia L, Meiring S, Birkhead M, Maiden MC, von Gottberg A, du Plessis M. Molecular characterization of invasive capsule null *Neisseria meningitidis* in South Africa. *BMC Microbiol*. 2017 Feb 21;17(1):40. doi: 10.1186/s12866-017-0942-5. PMID: 28222677; PMCID: PMC5320719.



GESUNDHEIT FÜR MENSCH, TIER & PFLANZE

www.ages.at

Eigentümer, Verleger und Herausgeber: AGES – Österreichische Agentur für Gesundheit und Ernährungssicherheit GmbH, Spargelfeldstraße 191 | 1220 Wien | FN 223056z © AGES, September 2024