

Nationale Referenzzentrale für *Haemophilus influenzae*

Jahresbericht 2006-2010

Österreichische Agentur für
Gesundheit und Ernährungssicherheit (AGES)
Institut für medizinische Mikrobiologie und
Hygiene Graz
Beethovenstr. 6
A-8010 Wien
Tel. 050555 NS 61260, 61110
E-Mail: humanmed.graz@ages.at oder sigrid.heuberger@ages.at

Ansprechpersonen:
Dr. Sigrid Heuberger
Dr. Ulrike Orendi

Zusammenfassung

In den Jahren 2006 - 2010 wurden 51 invasive *Haemophilus influenzae* Isolate an die Nationale Referenzzentrale eingesandt. Zwei Erkrankungen konnten nur mittels PCR bestätigt werden. Daraus ergibt sich eine durchschnittliche Gesamtinzidenz von 0,64/100.000/Jahr, die höchste Inzidenz ist bei den <1-Jährigen mit 6,5/100.000 zu finden. Bei jeweils 19 der 53 Erkrankungen waren als Diagnose Meningitis bzw. Sepsis angegeben. In 18 weiteren Fällen mit anderen Diagnosen konnte *H. influenzae* im Blut nachgewiesen werden. Insgesamt wurden vier Todesfälle berichtet, davon drei mit der Diagnose Sepsis und einer mit Meningitis. Die Serotypen-Verteilung der Meningitis-Erkrankungen zeigt folgendes Bild: zwei *H. influenzae* Typ b, drei Typ f und 14 unbekapselte *H. influenzae* Isolate. Von den Meningitis-Erkrankungen traten ein Fall in der Altersgruppe < 1 Jahr und sechs in der Altersgruppe 1 - 4 Jahre auf. Die 19 Sepsis-Fälle wurden durch zwei *H. influenzae* Typ b, einen Typ f und 16 unbekapselte Stämme verursacht. Entsprechend den Kriterien des Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) war von den 51 Isolaten eines gegenüber Ampicillin in vitro vermindert empfindlich. Alle Isolate waren empfindlich gegen Cefotaxim, Cefuroxim, Tetrazykline, Ciprofloxacin und Rifampicin.

Summary

In the time period 2006 - 2010 51 isolates of invasive *H. influenzae* disease were sent to the National Reference Centre. Two cases were confirmed with PCR only. The average incidence lies by 0.64/100 000 with the highest incidence of 6.5/100000 in the age group <1 year. The clinical presentations reported were 19 meningitis cases and 19 septicaemias. In 18 further cases with other clinical presentations *H. influenzae* was isolated from blood. One death was reported with the diagnosis

meningitis and three with septicaemia. The serotype distribution of the meningitis cases was two *H. influenzae* type b, three type f and 14 noncapsulated strains. One of the meningitis cases was <1 year, and six were in the age group 1 - 4 years. The 19 septicaemia cases were caused by two *H. influenzae* type b, one type f and 16 noncapsulated strains. According to the criteria of the Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI), one isolate was intermediate resistant to ampicillin. No isolates were resistant to cefotaxime, cefuroxime, tetracyclines, ciprofloxacin and rifampicin.

Einleitung

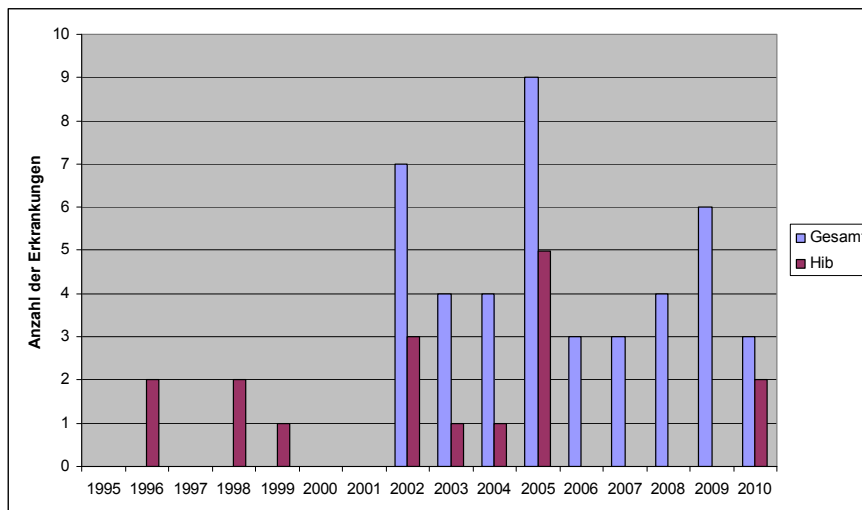
Haemophilus influenzae lebt ausschließlich auf den Schleimhäuten des Menschen, vor allem im Nasen-Rachen-Raum. Die Übertragung des Bakteriums erfolgt durch Tröpfcheninfektion; außerhalb der Schleimhäute ist es nur kurz überlebensfähig.

Haemophilus influenzae wird in acht Bio- und in sechs – durch den biochemischen Aufbau der Kapsel bestimmte – Serotypen a - f unterteilt. Die Kapsel ist ein wichtiger Pathogenitätsfaktor. *H. influenzae* Erkrankungen betreffen vor allem Kinder zwischen dem 6. Lebensmonat und dem 4. Lebensjahr. Akute Infektionen wurden zumeist durch Kapseltyp-b-Stämme (Hib) verursacht. In den letzten Jahren ist die Pathogenität der Serotypen a, c, d, e und f (Hia, Hic, Hid, Hie, Hif) durch das vermehrte Auftreten von invasiven Erkrankungen mit diesen Serotypen offensichtlicher geworden. Nichtbekapselte Stämme sind weniger virulent. Sie können Sinusitis, Otitis media, Pneumonien, chronische Bronchitis und Konjunktivitis verursachen. Eine lokale Infektion mit unbekapselten *Haemophilus influenzae* (Hinc) kann manchmal aber auch in eine invasive Erkrankung übergehen. Bei Erwachsenen ist inzwischen ein Großteil der Meningitis-Erkrankungen auf unbekapselte Stämme zurückzuführen.

Ergebnisse

Im Zeitraum von 2006 - 2010 wurden 19 Meningitis- und 19 Sepsis-Fälle laborbestätigt. Abbildung 1 zeigt die *H. influenzae* Meningitis Erkrankungen in Österreich von 1995 - 2010. Die Zahlen vor 2002 wurden den Jahresausweisen über angezeigte Fälle übertragbarer Krankheiten des Bundesministeriums für Gesundheit entnommen. Vier Todesfälle wurden der Nationale Referenzzentrale von 2006 - 2010 berichtet.

Abbildung 1: *H. influenzae* Meningitis in Österreich, 1995 - 2010

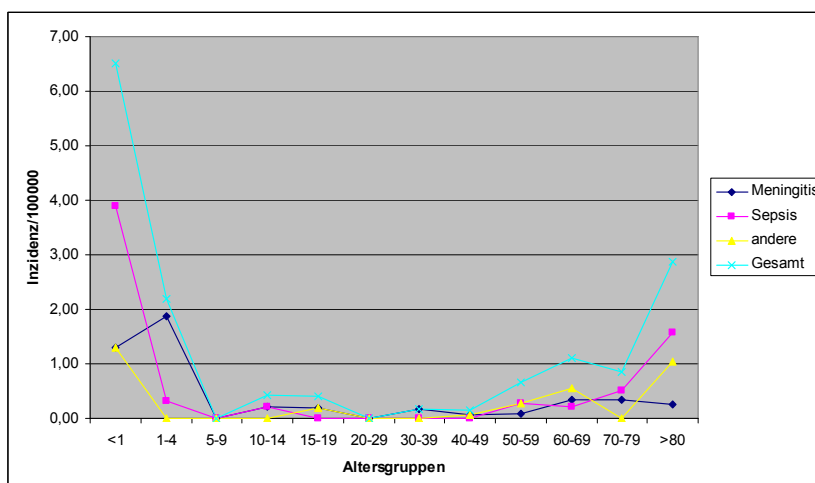


Altersverteilung

Die Altersverteilung 2006 - 2010 zeigt das international bekannte Bild für invasive *H. influenzae* Erkrankungen (siehe Abbildung 2). Besonders gefährdet sind Kinder und ältere Menschen. In Österreich findet sich die höchste Inzidenz der *Haemophilus influenzae* Meningitis in der Altersgruppe der 1 - 4 Jährigen (1,88/100.000), gefolgt von den unter Einjährigen (1,3/100.000 EinwohnerInnen). Bei Sepsis liegen die Inzidenzen in den Altersgruppen der unter Einjährigen mit 3,9/100.000 und der >80 Jährigen mit 2,5/100.000 am höchsten. Bei den anderen Erkrankungen mit positiven Blutkulturen (z.B. Otitis media, Pneumonie, Fieber unklarer Ursache) liegen die Inzidenzen ebenfalls in den Altersgruppen der unter Einjährigen mit 1,3/100.000 und der >80 Jährigen mit 1,04/100.000 am höchsten.

Die Gesamtinzidenz aller invasiven *H. influenzae* Erkrankungen 2006 - 2010 betrug im Durchschnitt 0,64/100.000 EinwohnerInnen. Die Inzidenz der invasiven *Haemophilus influenzae* Erkrankungen nach Altersgruppen 2006 - 2010 ist Abbildung 2 zu entnehmen.

Abbildung 2: Inzidenz der *H. influenzae* Erkrankungen nach Altersgruppen, Österreich, 2006 – 2010



Geschlechtsverteilung

Auf das männliche Geschlecht entfielen 41,5 %, auf das weibliche Geschlecht 58,5 % der gesamten invasiven Erkrankungen.

Labordaten

Die Nationale Referenzzentrale hat insgesamt 51 aus Liquor oder Blut isolierte Stämme erhalten. Zwei invasive Erkrankungen wurden nur mittels PCR bestätigt und typisiert. Alle eingesandte Stämme werden auf die Serotypen a, b, c, d, e und f geprüft. Der Biotyp wird biochemisch anhand der Reaktionen Ornithin-Decarboxylase, Urease und Indol bestimmt. Die Antibiotikaresistenztestungen wurden mittels Epsilon-Test durchgeführt.

Serotypen

Bei *Haemophilus influenzae* werden bekapselte and unbekapselte (nicht typisierbare) Isolate unterschieden. Die bekapselten Stämme können in sechs Kapseltypen, die eine typenspezifische Immunität hervorrufen, unterteilt werden. Die Serotypenverteilung der 53 invasiven Erkrankungen ergab 4 Hib (7,6 %), 5 Hif (9,4 %), 44 Hinc (83 %). Die 4 bekannten Todesfälle wurden ausschließlich durch Hinc Stämme hervorgerufen (siehe Tabelle 1). Die Serotypenverteilung nach Alter für 2006 - 2010 ist Abbildung 3 zu entnehmen.

Abbildung 3: *H. influenzae* Meningitis Serotypenverteilung nach Alter, Österreich, 2006 – 2010

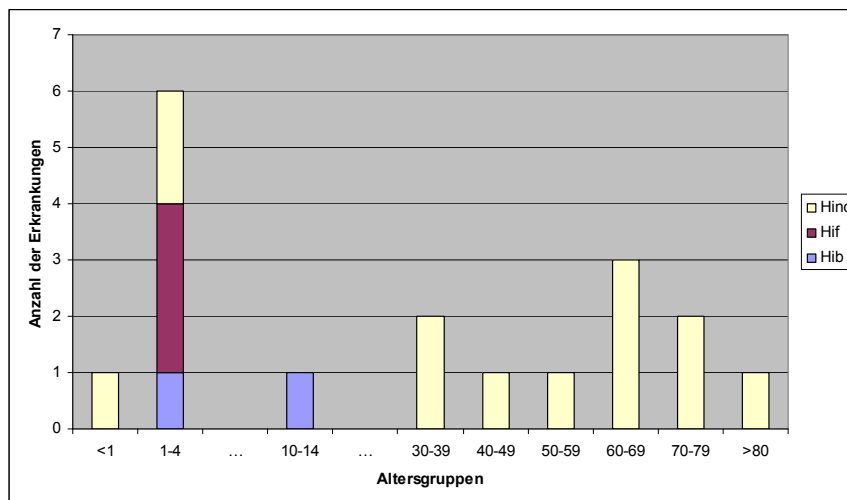


Tabelle 1: *H. influenzae* Todesfälle nach Alter, Österreich, 2006 - 2010

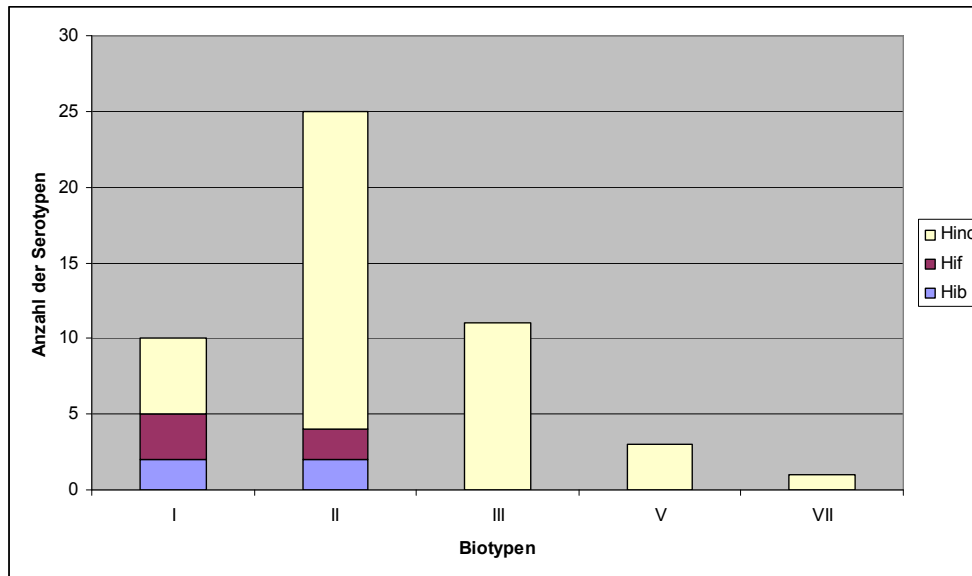
Jahr	Alter	Erkrankung	Typ
2007	68a ¹	Sepsis	Hinc
2009	90a	Sepsis	Hinc
2009	1a	Meningitis	Hinc
2010	63a	Sepsis	Hinc

¹ Jahre

Biotypen

Der Biotyp wurde bei 50 Stämmen bestimmt. Die Verteilung 2006 - 2010 ergab 50 % Biotyp II, 22 % Biotyp III, 20 % Biotyp I, 6 % Biotyp V und 2 % Biotyp VII. Das Verhältnis der Serotyp- und Biotypenverteilung ist Abbildung 4 zu entnehmen.

Abbildung 4: *H. influenzae* Meningitis Biotypenverteilung, Österreich, 2006 - 2010



Resistenzverhalten

Von allen eingesandten Stämmen wurde die Antibiotikaresistenz ermittelt.

Zur Bestimmung der minimalen Hemmkonzentration (MHK) wurde der Epsilon-Test auf Müller-Hinton + 5 % Schafblut eingesetzt. Der Auswertung wurden die Grenzwerte des CLSI zu Grunde gelegt. Von den 51 invasiven Stämmen war ein Isolat gegen Ampicillin vermindert empfindlich (MHK $\geq 2,0 \mu\text{g/ml}$). Alle Isolate waren in vitro empfindlich gegen Cefotaxim, Cefuroxim, Tetrazykline, Rifampicin und Ciprofloxacin.

Diskussion

Vor Einführung der Hib Impfung war *H. influenzae* der häufigste Erreger der bakteriellen Meningitis bei Säuglingen und Kleinkindern. Trotz Behandlung starben 5 % der Kinder und in 25 % der Fälle kam es zu bleibenden Schäden. Die Impfung gegen Haemophilus influenza Typ B wurde in Österreich im Jahr 1990 eingeführt. Seit Einführung der Schutzimpfung sind die durch Serotyp b hervorgerufenen schweren Infektionen stark zurückgegangen. Im Zeitraum 2006 - 2010 hat die Nationale Referenzzentrale nur 4 Hib Stämme von invasiven Erkrankungen dokumentiert. Drei Kinder (fünf Monate, ein Jahr und vier Jahre alt) waren nicht geimpft. Ein Zwölfjähriger war geimpft, der Verlauf war relativ mild. Europaweit lag die Inzidenz 2009 nur mehr bei 0,32/100.000.

In den letzten Jahren ist das Interesse an den durch die Schutzimpfung nicht abgedeckten Serotypen a, c, d, e und f als Erreger invasiver Erkrankungen gestiegen

[1,2]. Seit 2006 wurden in Österreich insgesamt 5 Hib Stämme eingesandt. Bei allen anderen Serotypen gab es keine Isolate.

Von den invasiven Erkrankungen 2006 - 2010 waren 83 % durch unbekapselte Stämme verursacht. Sie sind in allen Altersgruppen zu finden. Als Diagnose wurden neben Meningitis und Sepsis sehr häufig Pneumonie oder Fieber ungeklärten Ursprungs angegeben.

Die Einsendungen der nicht Hib Isolate hat in den letzten Jahren zugenommen. Entsprechend den Vorgaben des ECDC zur Surveillance impfpräventabler Erkrankungen ist es erforderlich alle invasiven *Haemophilus influenzae* molekularbiologisch zu typisieren.

Danksagung

Wir bedanken uns bei allen einsendenden Laboratorien und Krankenhäusern, ohne deren Hilfe die Erstellung einer Epidemiologie der *H. influenzae* Erkrankungen in Österreich nicht möglich wäre, sowie bei allen Gesundheitsämtern und Landessanitätsdirektionen für die gute Zusammenarbeit.

Literatur

[1] Heath PT, Booy R, Azzopardi HJ, Slack MPE, Fogarty J, Moloney AC, Ramsay ME, Moxon ER (2001) **Non-type b Haemophilus influenzae disease: clinical and epidemiologic characteristics in the Haemophilus influenzae type b vaccine era.** Pediatric Infectious Disease Journal 20: 300-305.

[2] Ribeiro GS, Reis JN, Cordeiro SM, Lima JBT, Gouveia EL, Petersen M, Salgado K, Hagamenon RS, Zanella RC, Grassi-Almeida SC, Brandileone MC, Reis MG, Ko AI (2003) **Prevention of Haemophilus influenzae Type b (Hib) Meningitis and Emergence of Serotype Replacement with Type a Strains after Introduction of Hib Immunization in Brazil.** The Journal of Infectious Diseases 187: 109-116.