

# Epidemiologie invasiver Infektionen durch *Neisseria meningitidis*

**Infektionen durch Meningokokken sind in Europa relativ selten. Sie haben aber aufgrund der betroffenen Altersgruppen und der Gefährlichkeit der Erkrankungsformen eine hohe Priorität für den öffentlichen Gesundheitsdienst. Die Kenntnis der Übertragungswege, der Risikofaktoren und der aktuellen epidemiologischen Entwicklungen ist Grundvoraussetzung für rationale Entscheidungen zur Prävention sekundärer Erkrankungsfälle, bei Impfpfehlungen und reisemedizinischen Beratungen.**

## Epidemiologie und Pathogenese

*Neisseria meningitidis* ist ein gramnegatives Bakterium, das wie *Eikenella* sp. und *Kingella* sp. zur Familie der *Neisseriaceae* (Klasse:  $\beta$ -Proteobakterien) gehört. Eine Reihe biologischer und ökologischer Charakteristika beeinflussen die Epidemiologie der durch Meningokokken hervorgerufenen Erkrankungen:

Die Bakterien werden ausschließlich vom Menschen isoliert. Ihre exklusive Adaptation an diesen zeigt sich in ihrer Abhängigkeit von menschlichen Eisentransportproteinen und humanen zellulären Rezeptoren [27]. Sie besiedeln den humanen Nasopharynx. Vermutlich sind die in Trägerstudien ermittelten Trägerquoten von bis zu 40% in manchen Altersgruppen und Populationen eher zu niedrig angesetzt, da Meningokokken in Tonsillen als Mikrokolonien über längere Zeit persistieren können, ohne in na-

sopharyngealen Abstrichen erfasst zu werden [21]. Die Bakterien haben Strategien entwickelt, um effektiv an Epithelzellen des humanen Nasopharynx adhären zu können. Hierzu wird die Kapselproduktion durch genetische Mechanismen reversibel abgeschaltet [9].

Die Bakterien haben die Tendenz, sich in relativ kurzer Zeit innerhalb einer menschlichen Population auszubreiten. Durch den heute sehr intensiven internationalen Reiseverkehr benötigt auch die interkontinentale Verbreitung in einigen Fällen nur wenige Wochen bis Monate [16].

■ Die Transmission der Bakterien von Mensch zu Mensch erfolgt wie bei Pneumokokken oder *Haemophilus influenzae* durch sehr engen Kontakt über Atemwegssekrete oder Tröpfchenaerosole [18].

Die Verbreitung der Meningokokken innerhalb einer menschlichen Population führt zur Induktion einer Herdimmunität. Hierbei wird im Gefolge einer asymptomatischen Besiedlung eine humorale Immunität aufgebaut. Diese ist spezifisch für den zirkulierenden Meningokokkenklon. Die Antikörper sind gegen Polysaccharide, wie das der Kapsel, oder gegen äußere Membranproteine, wie das Porin PorA, gerichtet. Die Herdimmunität führt entweder zur Ausbildung von *Immune-escape*-Varianten der Meningokokken, die durch Variation von Oberflächenantigenen keine Antikörperbindung zulassen, oder es kommt zur Ver-

drängung des Klons durch einen anderen Meningokokkenklon, der sich in der Population klonal ausbreitet. Trotz dieser Selektionsmechanismen ist zu konstatieren, dass einige, u. a. auch pathogene Meningokokkenvarianten über Jahre bis Jahrzehnte mit einer erstaunlichen Konstanz in einer geografischen Region beobachtet werden konnten. Man nimmt an, dass es sich bei solchen Linien um optimal adaptierte Stämme mit hoher Fitness handelt.

■ Während die Besiedlung mit Meningokokken außerordentlich häufig zu beobachten ist, sind invasive Infektionen ein seltenes Ereignis.

Genauere Zahlen über das Verhältnis von Trägertum zu Infektion fehlen. Ein grobes Rechenexempel soll im Folgenden die relativ geringe Infektiosität der Meningokokken erläutern. Wir legen eine Inzidenz von 1 Infektion/100.000/Jahr in Deutschland zugrunde. Die Dauer des Trägertums wird theoretisch mit 5 Monaten festgelegt [13]. Wir beziffern die Trägerquote mit 10% in der Gesamtbevölkerung von 80 Mio. Hieraus ergeben sich 8 Mio. Transmissionen in 5 Monaten bei etwa 310 (gemeldeten) invasiven Erkrankungen im gleichen Zeitraum. Aus diesen Zahlen folgt eine Rate von 1 Erkrankung/26.000 Transmissionen. Beschränkt man sich auf pathogene Varianten unter der Annahme, dass nur ungefähr 10% aller zirkulierenden Meningokokkenstämme als pathogen einzustu-

Hier steht eine Anzeige  
This is an advertisement



Springer

fen sind, ergibt sich über alle Altersgruppen hinweg 1 Infektion/2600 Transmissionen eines hochpathogenen Stamms. Diese geringe Zahl ist aus Sicht des Bakteriums nur zu verständlich: Eine invasive Infektion bedeutet nicht selten die Elimination aus der Übertragungskette und somit eine Sackgasse. Natürlich ist bei der groben Abschätzung zu berücksichtigen, dass in bestimmten Risiko- und Altersgruppen die Infektiosität deutlich höher liegt und dass eine jahreszeitliche Häufung existiert.

### Erkrankungsrisiko

Aus Sicht des Wirts stellt sich die Frage, wer nach Akquisition eines Meningokokkenstamms erkrankt. Hierzu gehören:

- Individuen ohne natürlich erworbene Antikörper gegen den pathogenen Meningokokkenstamm, z. B. Säuglinge,
- Individuen, die exogenen Risikofaktoren wie Tabakrauch oder Koinfektionen ausgesetzt sind,
- Patienten mit schweren Immundefekten, die nicht selten auch von apathogenen Meningokokkenvarianten betroffen sein können.

Zudem ist bekannt, dass genetische Faktoren für schwere Krankheitsverläufe oder erhöhte Krankheitsbereitschaft prädisponieren. Hierzu zählen Polymorphismen in Genen, die für den Tumornekrosefaktor (TNF)  $\alpha$  oder das Plasminogen kodieren [11, 19]. Die Expositionsintensität ist natürlich nicht zu vernachlässigen.

- **Haushaltsmitglieder eines invasiven Erkrankungsfalls haben ein deutlich erhöhtes Erkrankungsrisiko (Übersicht in Pollard u. Begg [20]), was auch der Grund für die in diesem Fall völlig unumstrittene Antibiotikaprophylaxe ist.**

Bekannt ist auch die hohe Expositions-dichte bei Pilgerfahrten zu den heiligen Stätten des Islam in Saudi-Arabien, die in der Vergangenheit zu einer Reihe von Erkrankungsausbrüchen führte und durch strikte Einreisevorschriften bezüglich des vor Einreise nach Saudi-Arabien erforderlichen Impfschutzes erfolgreich bekämpft wird.

## Zusammenfassung · Abstract

Monatsschrift Kinderheilkd 2004 · 152:371-381  
DOI 10.1007/s00112-004-0922-3  
© Springer-Verlag 2004

U. Vogel · J. Elias · H. Claus · F. Hessler · M. Frosch

### Epidemiologie invasiver Infektionen durch *Neisseria meningitidis*

#### Zusammenfassung

Der Mensch ist einziges Reservoir der Meningokokken. Der Erreger zeichnet sich durch eine hohe genetische und antigenetische Variabilität aus. Bisher wurden 25 genetische Linien und über 3000 so genannte Sequenztypen beschrieben, jedoch ist nur ein geringer Teil der den Menschen besiedelnden genetischen Linien als pathogen einzustufen. Die Besiedlung mit Meningokokken induziert eine klonspezifischen Immunität. Die klonale Verbreitung einer Meningokokkenvariante führt zur Herdimmunität und trägt zum Wechsel der endemischen oder epidemischen Klone bei. Die Mehrzahl invasiver Menin-

gokokkeninfektionen tritt sporadisch auf, Cluster werden jedoch regelmäßig beobachtet. Übertragungen der Infektion im Krankenhaus sind überaus selten. Im afrikanischen Meningitisgürtel werden regelmäßig große Ausbrüche beobachtet. Reise- und Impfberatungen müssen sich an den aktuellen epidemiologischen Entwicklungen orientieren.

#### Schlüsselwörter

*Neisseria meningitidis* · Epidemiologie · Risikofaktoren · Reisemedizin · Nosokomiale Infektionen

### Epidemiology of invasive infections with *Neisseria meningitidis*

#### Abstract

*Neisseria meningitidis* (a meningococcus) colonises the human nasopharynx. This pathogen is characterised by a high level of genetic and antigenetic variability. So far, 25 clonal lineages and more than 3,000 sequence types have been described, but only a few of these have pathogenic potential for humans. Strain-specific immunity is induced by colonisation with meningococci. Furthermore, herd immunity is observed after clonal spread of a strain within a human population. Herd immunity is responsible for changes in endemic or epidemic lineages. Most cases of meningococcal infection

must be regarded as sporadic; nosocomial infections are rare, but clusters are observed on a regular basis in communities. The African meningitis belt regularly sees widespread and sometimes devastating epidemics. Recommendations on travel and vaccination must be made with due consideration for the current epidemiological developments in meningococcal disease at the time of any consultation.

#### Keywords

*Neisseria meningitidis* · Epidemiology · Risk factors · Travel · Nosocomial infections

## Protektive Wirkung von *Neisseria lactamica*

Eine ökologisch interessante Besonderheit der Meningokokken ist, dass es einen Wettbewerb um die Nische des Nasopharynx zu geben scheint. Gut untersucht ist dieser Wettbewerb im Falle der Konkurrenz zwischen Meningokokken und *Neisseria lactamica*. Dieses, den Meningokokken verwandte Bakterium gilt als apathogen. Es wird insbesondere bei Kleinkindern und Grundschulkindern angetroffen. In dieser Altersgruppe ist der Nachweis von Meningokokken im Nasopharynx eine Seltenheit. Die Besiedlung mit *Neisseria lactamica* gilt als protektiv [4]. 2 Gründe können hierfür angegeben werden:

1. *Neisseria lactamica* blockiert die Nische für eine Besiedlung mit Meningokokken.
2. Die Besiedlung mit *Neisseria lactamica* induziert eine kreuzreaktive Schleimhautimmunität, die auf Antikörpern beruht, die auch auf Meningokokken bakterizid wirken.

Verständlicherweise wird daher insbesondere im Umfeld von Meningokokkenfällen im Kindergartenbereich das Verhältnis von Nutzen und Schaden einer Antibiotikaprophylaxe kritisch diskutiert, da man eine Eradikation des protektiven *Neisseria-lactamica*-Trägertums befürchtet. Überzeugende wissenschaftliche Daten zu dieser Hypothese liegen allerdings nicht vor.

## Populationsbiologie von Bakterien

Es ist nicht möglich, die Meningokokken-epidemiologie ohne Grundzüge der Populationsbiologie von Bakterien zu verstehen.

Einige Bakterienarten variieren ihre Erbsubstanz durch Akkumulation von Punktmutationen im Laufe der Zeit und geben diese genetischen Veränderungen von Generation zu Generation vertikal weiter. Solche Bakterienarten weisen eine klonale Populationsstruktur auf [6].

Andere Bakterienarten gehen einen pseudosexuellen Weg. Innerhalb einer Generation wird Erbsubstanz durch hori-

zontalen Gentransfer ausgetauscht. Hierdurch kommt es zu einer teilweise völligen Verwischung der vertikalen Klonalität und einer außerordentlichen genetischen Heterogenität. Solche panmiktischen Strukturen weist beispielsweise *Helicobacter pylori* auf [25].

Auch Meningokokken generieren den Großteil ihrer genetischen Variabilität durch horizontalen Gentransfer, während Mutationen, die z. B. durch fehlerhafte Reparatur von Erbsubstanzschädigungen auftreten, die Seltenheit sind. Es kommt aber bei Meningokokken trotz horizontalen Gentransfers nicht zu einem völligen Verlust der Klonalität. Dieses Phänomen ist dadurch begründet, dass epidemiologisch erfolgreiche Meningokokkenvarianten eine erhebliche Tendenz zur klonalen Ausbreitung aufweisen, die in einer hohen Fitness begründet ist. Weniger angepasste Varianten werden ständig durch Selektion oder durch den Übertritt nur einer Variante auf eine neue menschliche Population herausgefiltert. Es ist daher möglich, die große Mehrzahl der Meningokokkenstämme, die von invasiven Erkrankungen isoliert werden, einer überschaubaren Zahl klonaler Linien zuzuordnen (■ Abb. 1). Solche klonalen Linien bestehen aus Meningokokken eines Genotyps und seiner ihm verwandten Varianten, die im Verlauf der Mikroevolution entstanden sind. Für Meningokokken wurde der Begriff epidemische Populationsstruktur geprägt [22].

## Identifizierung der klonalen Linien

Klonale Linien werden heute durch die Multilokussequenztypisierung (MLST) bestimmt [15]. Dieses Verfahren hat die früher verwendete Multilokusenzymelektrophorese ersetzt, die auf den gleichen theoretischen Grundlagen wie die MLST beruht. Bei der MLST werden durch DNA-Sequenzierung die Stoffwechselgene alle an 7 unabhängigen Orten des Genoms ermittelt. Ein 7-stelliger Zahlenkode determiniert dann den so genannten Sequenztyp (ST). Verwandte ST werden zu genetischen Linien (synonym: Komplexen) zusammengefasst. Die MLST ermöglicht einen Überblick über die Entwicklungen der globalen Epidemiologie.

Zur höher diskriminierenden Feintypisierung werden die Serogruppe und

der PorA- oder FetA-Sequenztyp bestimmt. Letztere Verfahren erlauben eine Unterscheidung von Klonen mit gleichen ST, da sie die Diversität von Oberflächenstrukturen untersuchen, welche einer beständigen Immunselektion unterliegen.

**Serogruppe A.** Infektionen durch Serogruppe-A-Meningokokken werden überwiegend durch ST-1-, -4- und -5-Komplexe verursacht. Diese Serogruppe ist durch ein Kapselpolysaccharid gekennzeichnet, das biochemisch und genetisch nicht mit den Kapselpolysacchariden der Serogruppen B, C, W-135 und Y verwandt ist, die ihrerseits *N*-Azetyl-Neuraminsäure (synonym: Sialinsäure, Neu5Ac) enthalten.

**Serogruppe B.** Serogruppe-B-Infektionen werden hauptsächlich durch ST-32- und ST-41/44-Komplex-Meningokokken verursacht. Das Serogruppe-B-Polysaccharid findet sich zudem in vielen Genotypen, die in der Regel als apathogen einzustufen sind. Deshalb lässt der Nachweis des Serogruppe-B-Kapselpolysaccharids bei nasopharyngealen Isolaten keinen Rückschluss auf die Pathogenität zu.

**Serogruppe C.** Die häufig schwer verlaufenden Serogruppe-C-Infektionen werden durch ST-8- und ST-11-Komplex-Meningokokken hervorgerufen. Letztere können auch das Serogruppe-W-135-Polysaccharid exprimieren, allerdings gehören die meisten, insbesondere bei gesunden Trägern gefundenen W-135-Meningokokken dem ST-22 an.

**Serogruppe Y.** Serogruppe-Y-Infektionen sind in Europa im Gegensatz zu den USA selten und werden in Deutschland überwiegend bei alten Menschen beobachtet. Der dominante Sequenztyp ist der ST-23.

**Resümee.** Man sieht, dass Meningokokkenlinien trotz der Möglichkeit zum Kapsel-Switch durch klonale Expansion besonders gut adaptierter Varianten eine relativ starke Assoziation zwischen klonaler Linie und Serogruppe aufrechterhalten. Ähnliches gilt auch für die hochvariablen Genotypen des Porins PorA, das zur Feintypisierung verwendet wird. So fin-

Abb.1 ▼ **Klonale Linien bei invasiven Meningokokkenisolate**, Daten der nicht repräsentativen MLST-Datenbank (<http://www.neisseria.org>), mit derzeit Informationen zu 4382 Meningokokkenisolate, gezeigte Auswertung umfasst MLST-Informationen zu 1199 als invasiv eingestuftes Isolate

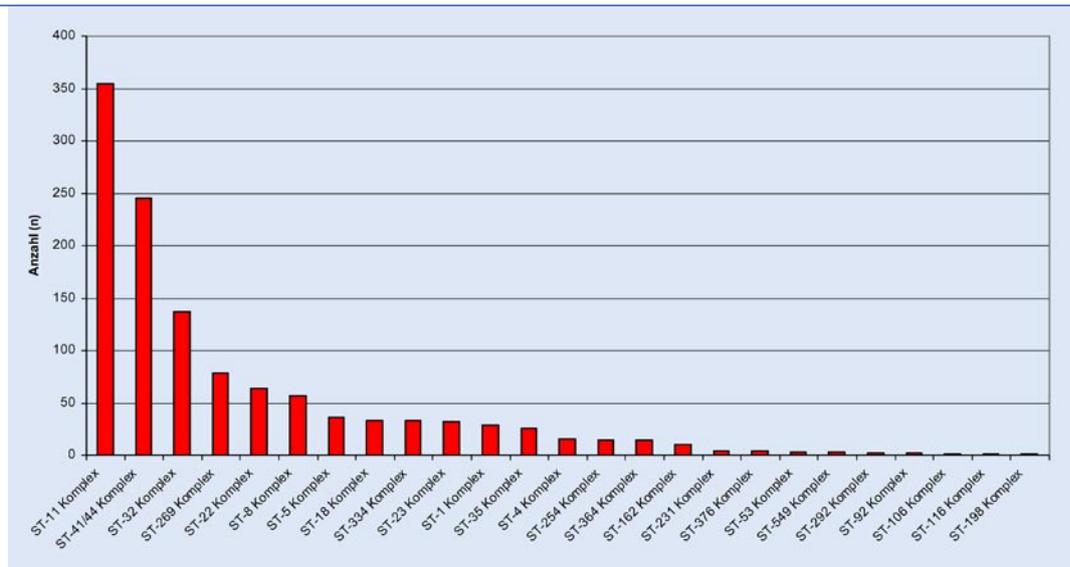
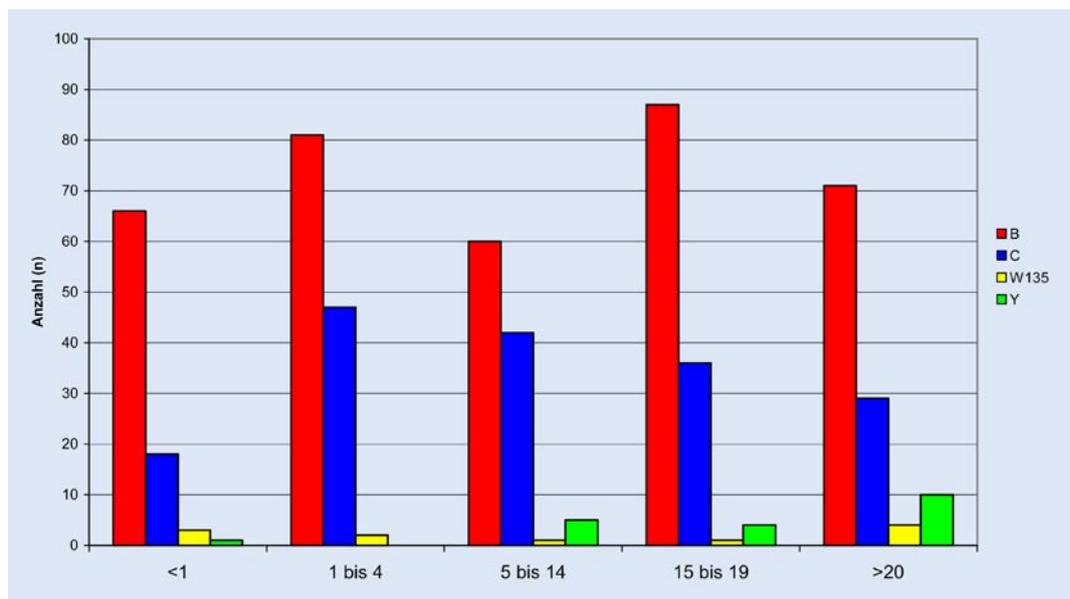


Abb.2 ◀ **Serogruppenverteilung invasiver Meningokokkenkrankungen in Deutschland (2003) bei verschiedenen Altersgruppen**, 568 ausgewertete Isolate, Gesamtanteil der Serogruppe C: 30,3%



den wir in Deutschland bei den verwandten ST-11- und ST-8-Komplexen überwiegend PorA-Typen aus 3 PorA-Familien. Insgesamt sind auf der MLST-Homepage (<http://www.neisseria.org>) über 3000 verschiedene ST verzeichnet, die z. T. 25 klonalen Linien zugeordnet werden können. Ein großer Teil dieser ST wird nur selten oder nie bei invasiven Infektionen beobachtet und wurde hauptsächlich in Trägerstudien identifiziert.

### Epidemiologische Situation in Deutschland

In Deutschland werden pro Jahr etwa 700–800 invasive Meningokokkeninfektionen gemeldet. Die Inzidenz

der Erkrankung liegt somit unter 1 Fall/100.000 Einwohner/Jahr. Von 770 im Jahr 2003 gemeldeten Fällen gehörten 292 (38%) der Altersgruppe 0–4 Jahre an, 166 (22%) der Altersgruppe 15–19 Jahre (Quelle: RKI, <http://www3.rki.de/SurvStat/>). Seit vielen Jahren dominiert in Deutschland die Serogruppe B mit über 70% der Fälle, während der Serogruppe-C-Anteil bis 2002 durchschnittlich bei 21% lag. Im Jahre 2002 stieg der Serogruppe-C-Anteil auf über 30% an, ein Trend, der sich 2003 verfestigte. Der Anstieg der Serogruppe-C-Erkrankungen ist allerdings nicht mit einem signifikanten Anstieg der Gesamtinzidenz aller Erkrankungen assoziiert.

### ► In Deutschland dominiert Serogruppe B, seit 2002 nimmt Anteil von Serogruppe C zu

In Abb. 2 ist für das Jahr 2003 die Serogruppenverteilung in den einzelnen Altersgruppen dargestellt. Der Serogruppe-C-Anteil betrug bei den unter 1 Jahr alten Kindern 20%, während er bei den 1- bis 14-Jährigen 37% betrug. Serogruppe-A-Meningokokken werden nur in Ausnahmefällen vom Nationalen Referenzzentrum für Meningokokken beobachtet. In den Jahren 2002 und 2003 gab es keine Erkrankung mit dieser global gesehen sehr häufigen Serogruppe. Serogruppe-W-135-Meningokokken werden bei Kindern und Jugendlichen selten beobachtet. Inva-

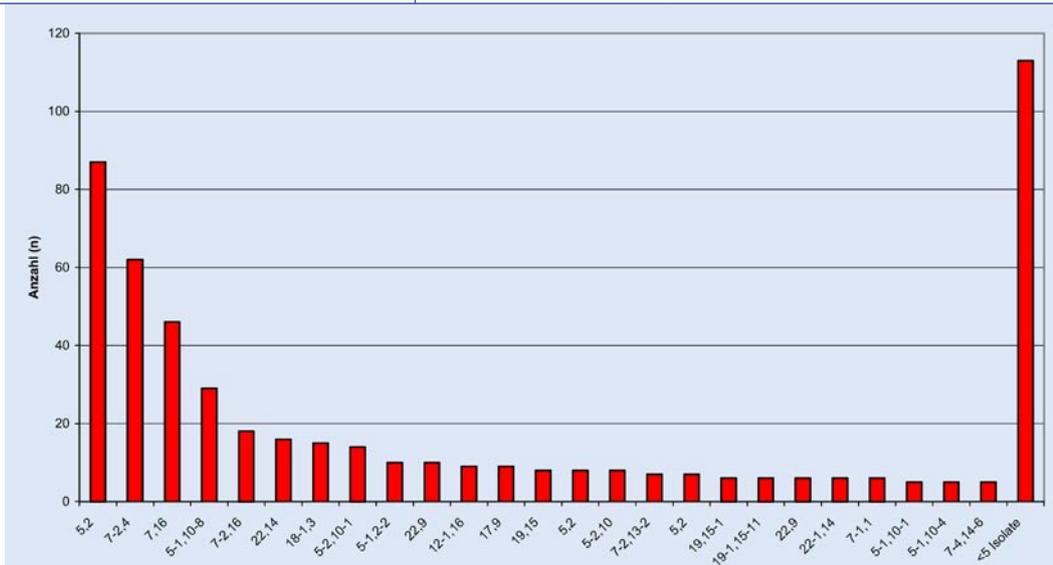


Abb.3 ◀ PorA-Sequenztypen (x-Achse) invasiver Isolate aus Deutschland 2003, Rank-abundance-Kurve, PrA-Sequenztypen, die bei weniger als 5 Isolaten identifiziert wurden, wurden zusammengefasst

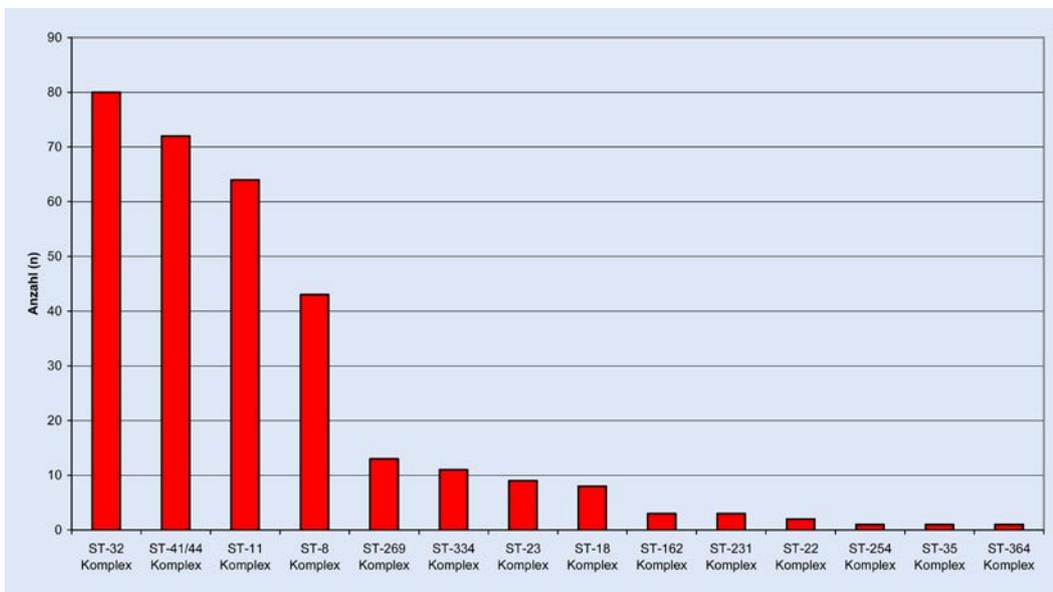


Abb.4 ◀ Klonale Linien bei randomisiert ausgewählten, invasiven Meningokokkenisolaten aus Deutschland, die zwischen 2000 und 2002 isoliert wurden (n=311), Daten im Rahmen des EU-MenNet-Projekts am MLST Centre in Oxford erstellt; verantwortlich für die MLST waren: Dr. K. Jolley und Dr. M. Maiden, Oxford

sive Fälle sind zumeist den klonalen Linien ST-8- oder ST-11-Komplex zuzurechnen, die statt der Serogruppe C die Serogruppe W-135 aufweisen können. In 2003 wurden 7 solcher Meningokokken-Fälle in Deutschland beobachtet.

Interessant ist sicherlich die Beobachtung, dass Serogruppe W-135- und -Y-Meningokokken in Deutschland einen signifikanten Anteil der Fälle bei alten Menschen verursachen. So wurden in den Jahren 2002 und 2003 35% der Fälle bei den über 69 Jahre alten Patienten durch die Serogruppen W-135 und Y hervorgerufen, während ihr Anteil an allen Fällen nur 5% betrug. Es ist davon auszugehen, dass Grunderkrankungen oder eine allgemeine Immunoseneszenz des Alters

Infektionen mit diesen Serogruppen begünstigen. In einer von der Gruppe um D.S. Stephens durchgeführten Analyse im Großraum Atlanta, USA, konnte gezeigt werden, dass Meningokokkenfälle bei Erwachsenen über 25 Jahre in erheblichem Maß mit Beeinträchtigungen der Immunität assoziiert waren [23]. Auch wenn die Serogruppen B und C bei solchen Immunsuppressionen beobachtet werden, laufen anfällige Menschen Gefahr, Infektionen durch wenig pathogene Stämme zu erleiden.

➤ **Anfällige Menschen können auch durch wenig pathogene Stämme infiziert werden**

Das Nationale Referenzzentrum für Meningokokken hat im Juli 2002 die Feintypisierung mittels monoklonaler Antikörper gegen die Porine PorA (Serotyp) und PorB (Serotyp) durch eine DNA-Sequenzierung der variablen Regionen VR1 und VR2 des PorA-Gens ersetzt, bei der die kodierenden Bereiche sequenziert werden, gegen die auch die früher benutzten monoklonalen Antikörper gerichtet waren. ◻ Abb.3 zeigt eine so genannte Rank-abundance-Kurve, die die PorA-Typen in Deutschland darstellt. Dominant sind die PorA-Typen 5,2 und 7-2,4, die bei ST-8/ST-11-Komplex- bzw. ST-44/41-Komplex-Meningokokken gefunden werden. Für diese häufigen PorA-Typen stehen weitere

molekulare Typisierungsmarker zur Verfü- gung. Nichtsdestotrotz zeigt **Abb. 3** den Variantenreichtum der PorA-Typen, der durch den hohen Selektionsdruck hervorgerufen wird.

Im Rahmen eines EU-Forschungs- verbunds (EU-MenNet) wurde durch Multilokussequenztypisierung exemplarisch überprüft, welche klonalen Linien in Deutschland vorherrschen und inwie- weit sich die Situation in Deutschland von der in Europa unterscheidet. Von al- len invasiven Stämme, die durch MLST analysiert wurden, gehörten 74% den 4 in Europa dominierenden klonalen Li- nien an (**Abb. 4**). Die Verhältnisse zwi- schen den einzelnen Linien unter- schieden sich von Land zu Land z. T. drama- tisch, allerdings fehlen hier longitudinale Vergleichsdaten, um über die Geschwin- digkeit von Fluktuationen Auskunft ge- ben zu können (M. Maiden, persönliche Mitteilung).

35% aller Patienten in Deutschland er- krankten in den Monaten Januar bis März, etwa 40% aller Erkrankungen werden in den ersten 4 Lebensjahren beobachtet [28]. Im Adoleszentenalter findet sich ein weiterer Inzidenzpeak, Fälle in der Altersgruppe der 15- bis 19-Jährigen ma- chen 20% aller Erkrankungen in Deutsch- land aus.

#### — Die Letalität der Meningokokken-erkrankun- gen in Deutschland liegt bei etwa 6–7%.

Über die Raten der Folgeerkrankungen von Meningokokkeninfektionen liegen nach unserem Wissen für Deutschland keine detaillierten Daten vor.

In Deutschland werden regelmä- ßig kleinere Ausbrüche der Meningo- kokkeninfektion beobachtet, die häu- fig durch Serogruppe-C-Meningokok- ken verursacht sind (s. folgenden Ab- schnitt). Trotz der vereinzelt Cluster muss Deutschland im europäischen Ver- gleich als ein Land mit sehr niedriger In- zidenz der Meningokokkeninfektionen angesehen werden. Zudem ist trotz ei- nes Anstiegs der Serogruppe-C-Infektio- nen in 2002 und 2003 die Zahl der Se- rogruppe-C-Infektionen im europäischen Vergleich weiterhin als verhältnismäßig gering einzustufen [5].

### ET-15-Meningokokkenklon

In den 1980er Jahren wurde in Kanada ein neuer pathogener Klon beobachtet, der für zahlreiche Serogruppe-C-Erkrän- kungsfälle und Ausbrüche verantwort- lich war [24]. Der Klon war ein Abkömmling des ST-11-Komplex und wurde als elektrophoretischer Typ (ET) 15 bezeich- net. Durch molekulare Analysen konnten eine Reihe von ET-15-spezifischen geneti- schen Markern identifiziert werden, die bei der weiteren weltweiten Verbreitung des Klons stabil blieben (Claus et al. un- veröffentlicht). In den 1990er Jahren war der ET-15-Klon für eine hyperendemi- sche Situation in der Tschechischen Re- publik verantwortlich [14].

#### ➤ Vakzinierungskampagnen in Kana- da und Tschechien wahrscheinlich für Rückgang der Erkrankungsfäl- le verantwortlich

Sowohl in Kanada als auch in der Tsche- chischen Republik wurden regionale Vakzinierungskampagnen für die betrof- fenen Altersgruppen durchgeführt. Ob diese für den Rückgang der Fälle mit ver- antwortlich waren, kann natürlich nicht zweifelsfrei bewiesen werden, ist aber zu vermuten. Interessanterweise traten da- nach in beiden Ländern Serogruppen- switch-Varianten auf, die nicht mehr die Serogruppe C exprimierten. Sowohl in Kanada als auch in der Tschechischen Re- publik wurden eine hohe Letalität und eine hohe Rate an Folgeerkrankungen bei Patienten mit ET-15-Meningokokken kon- statiert [29]. Dieser Befund erklärte das weltweite Interesse an der Ausbreitung des Klons.

Eine Reihe weiterer Länder melde- ten Serogruppe-C-Erkrankungen durch den ET-15-Klon. So kam es 1998 auch in Deutschland zu einem Ausbruch der Er- krankung im bayerischen Landkreis Rot- tal/Inn, der zum Anlass für eine Vakzini- erungskampagne wurde. Dieser Ausbruch bei Jugendlichen war vermutlich mit Dis- kotekenbesuchen zur Faschingszeit as- soziiert [10]. Ebenfalls zur Karnevals- zeit kam es in Schwerte (NRW) 2003 zu einem Cluster bei Schülern einer Schu- le, der durch ET-15-Meningokokken ver- ursacht war. Im Gegensatz zu dem baye-

rischen Klon, der das PorA-Allel 5,2 trug, wies der für den Schwerter Cluster verant- wortliche Stamm das Allel 5-1,10-8 auf. 5- 1,10-8-Stämme des ET-15-Klons wurden auch in Holland beobachtet, sodass ein Austausch zwischen NRW und den Nie- derlanden denkbar wäre (A. van der En- de, Amsterdam, persönliche Mitteilung). Ebenfalls dem ET-15-Klon zuzurechnen ist eine Häufung von Serogruppe-C-Er- krankungsfällen im Karlsruher Raum, die 2001 zu einer Impfpflichtung führte.

#### ➤ ET-15-Meningokokken-Erkrankun- gen gehen mit hoher Letalität und hoher Rate an Folgeerkrankungen einher

Angesichts der skizzierten Ausbrüche der Erkrankung stellt sich die Frage der epi- demiologischen Relevanz von ET-15-Me- ningokokken in Deutschland. Jolley et al. [12] konnten für die Tschechische Re- publik zeigen, dass in der Phase eines hyper- endemischen Auftretens der Erkrankun- gen durch den ET-15-Klon solche Menin- gokokken auch sehr häufig bei gesunden Trägern zu finden waren. Wir haben da- her bei gesunden Meningokokken-trägern in Bayern im Winter 1999/2000 nach ET- 15-Meningokokken gefahndet und fest- gestellt, dass nur 4 von 830 Trägern un- ter 8000 Probanden diesen Klon trugen. 3 von 4 Trägern wurden zeitgleich in ei- ner Bundeswehrkaserne beobachtet und können nicht als unabhängig betrachtet werden. In Bayern kann also im Gefolge des Rottal/Inn-Clusters nicht von einer nennenswerten Verbreitung des Klons unter gesunden Trägern gesprochen wer- den. Übereinstimmend mit dieser Inter- pretation wurden 2003 lediglich 5 Fälle mit ET-15-Meningokokken in Bayern be- obachtet. Für alle Bundesländer zusam- men betrug diese Zahl 34. Diese Daten zeigen, dass der ET-15-Klon zwar bundes- weit vorkommt und dass er für Cluster verantwortlich ist. Sein Vorkommen ist nicht als dominant zu bezeichnen, und seine Verbreitung hat nicht zu einer sig- nifikanten Inzidenzsteigerung invasiver Meningokokkeninfektionen geführt.

Leider liegen für Länder, die aufgrund hoher Inzidenzen an Serogruppe-C-Inf- ektionen eine generelle Vakzinierungs- kampagne durchführten, keine genauen

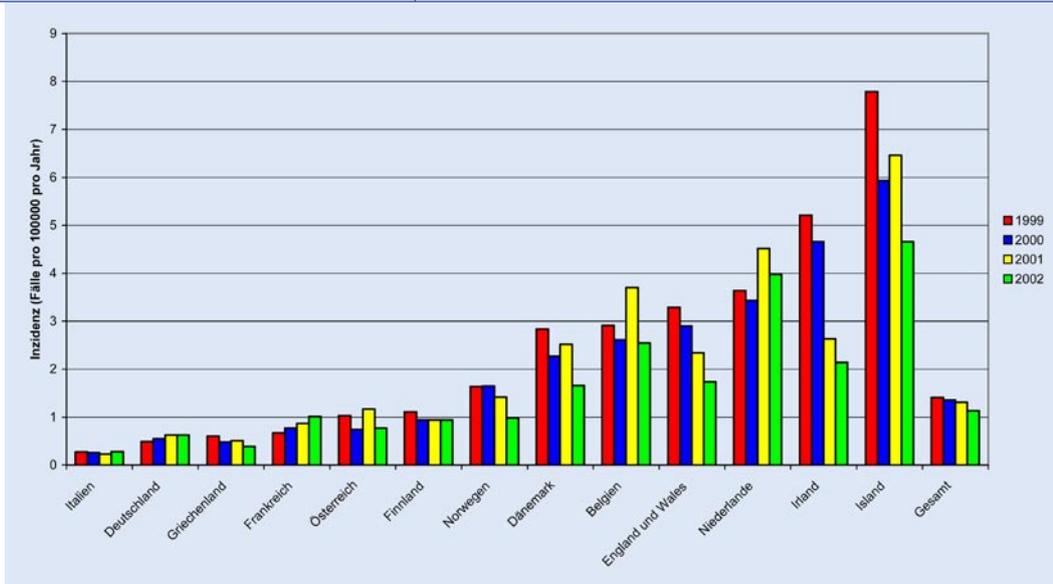


Abb.5 ◀ **Inzidenz kulturell bestätigter Meningokokkenfälle in ausgewählten Ländern Europas**, Daten im Rahmen des EU-IBIS-Projekts (Leitung Dr. M. Ramsey und Prof. A. Fox, wissenschaftliche Koordination: Dr. S. Handford, beteiligt: Nationales Referenzzentrum für Meningokokken) zusammengestellt, aus Bericht des Jahres 2002 entnommen

Angaben zur Prävalenz von ET-15-Meningokokken vor.

### Serogruppe-C-Erkrankungen in Europa

Die Inzidenz der Meningokokkenerkrankungen in Europa ist erheblichen regionalen Schwankungen unterlegen. Während Deutschland in den 1990er Jahren eine Inzidenz von  $<1/100.000/\text{Jahr}$  aufwies, gab es mehrere Länder mit einer Inzidenz von  $>2/100.000/\text{Jahr}$ . Exemplarisch sind die aktuellen Daten des EU-IBIS-Projekts (*European Union Invasive Bacterial Infections Surveillance*) in **Abb. 5** dargestellt. Ebenso starken Schwankungen ist der Anteil der Serogruppe-C-Erkrankungen unterworfen.

Diese Schwankungen haben zu deutlichen Unterschieden in der Impfpolitik einzelner Staaten geführt. Während in England und Wales, Schottland, Irland, Island, den Niederlanden, Belgien, Spanien und Griechenland universelle Impfprogramme bestehen, führen andere Staaten allenfalls regionale Impfprogramme durch, die als Reaktion auf eine regionale Erhöhung der Erkrankungsfälle meist in der Altersgruppe der Jugendlichen zu verstehen ist. Generelle Impfempfehlungen und Impfkampagnen hingegen wurden in Europa aufgrund drastischer Inzidenzsteigerungen durch Serogruppe-C-Meningokokken ins Leben gerufen. So erreichte die Zahl der Meldungen von Serogruppe-C-Erkrankungen in England

und Wales im Jahr 1999 die Zahl von 1013 (<http://www.hpa.org.uk/infections/>), was über der Gesamtzahl der in Deutschland gemeldeten Fälle aller Serogruppen liegt. Die hohe Inzidenz der Erkrankung durch die Serogruppe C hat in England und Wales zur Implementierung eines generellen Impfprogramms gegen Serogruppe-C-Meningokokken geführt, bei der die neu entwickelten Serogruppe-C-Polysaccharidkonjugatimpfstoffe zum Einsatz kamen. Das Impfprogramm hat zu einer drastischen Reduktion der Serogruppe-C-Fälle geführt und fand seine Nachahmer in den oben genannten europäischen Staaten sowie außereuropäisch z. B. in Australien.

■ Die STIKO hat bisher keine generelle Impfempfehlung für Deutschland herausgegeben, allerdings empfiehlt die Sächsische Impfkommission generell eine Impfung bis zum 18. Lebensjahr und für enge Kontaktpersonen von Erkrankten.

Kosten-Nutzen-Analysen liegen derzeit für Deutschland nicht vor. In Spanien wurde als Antwort auf die Ausbreitung von Serogruppe-C-Meningokokken des ST-8-Komplexes und später des ST-11-Komplexes 1997 eine Massenvakzinierungskampagne mit Serogruppe-C-Polysaccharidimpfstoffen durchgeführt; im Jahr 2000 wurde der Konjugatimpfstoff in die generelle Impfempfehlung für Kleinkinder übernommen. Holland hat zwischen 1999 und 2001 einen An-

stieg der kulturell gesicherten Serogruppe-C-Fälle von 14 auf 38% erlebt. Im gleichen Zeitraum stieg die Zahl der Meldungen von 520 auf 770 an [26]. Auf diese Situation wurde 2002 mit einer konsequenten Impfkampagne reagiert, die schon Ende 2002 eine deutliche Reduktion der Serogruppe-C-Fälle bewirken konnte [8].

Bislang konnten Befürchtungen, dass die für die Serogruppe-C-Erkrankungen verantwortlichen, hochpathogenen Klone in Folge der Impfkampagnen einen Serogruppenwechsel durchführen, nicht bestätigt werden. Lediglich aus Spanien gibt es Berichte von Serogruppe-B-Stämmen, die zu den früheren Ausbruchstämmen verwandt sind. Ob diese Berichte eine epidemiologische Relevanz haben, muss über die nächsten Jahre beobachtet werden [1].

### Epidemiologie der Serogruppe-B-Erkrankungen – Neuseeland

Während in Europa Inzidenzsteigerungen derzeit überwiegend auf Serogruppe-C-Erkrankungen zurückzuführen sind, sind in Neuseeland Serogruppe-B-Meningokokken für Epidemien verantwortlich. Seit 1991 wird dort ein bemerkenswerter Anstieg der Serogruppe-B-Erkrankungen beobachtet. Die Inzidenz stieg von  $1,6/100.000/\text{Jahr}$  in 1990 auf  $16,9/100.000/\text{Jahr}$  in 1997 und ist weiterhin auf einem vergleichbaren Niveau [2]. Die große Mehrzahl aller Fälle ist

Tabelle 1

## Ausbrüche der Meningokokkenerkrankung in Afrika 1998–2003

Berichtsdatum	Staat	Zahl der Fälle	Letalität [%]	Serogruppe
25.04.2003	Burkina Faso	7146	14,8	A, W-135
09.03.2003	Niger	2056	9,5	A
22.09.2002	Burundi, Ruanda, Tansania	934	7,3	A, (W-135)
15.05.2002	Burkina Faso	12.587	11,5	W-135
21.04.2002	Niger	3518	8,8	
03.03.2002	Äthiopien	2329	5,1	A
26.01.2002	Somalia	144	22,9	A
02.01.2002	Demokratische Republik Kongo	893	11,6	A
02.10.2001	Angola	332	9,0	A
31.05.2001	Äthiopien	6266	5,0	A
23.04.2001	Zentralafrikanische Republik	1816	18,9	
23.04.2001	Tschad	5780	10,5	A
23.04.2001	Niger	4014	8,0	
23.04.2001	Burkina Faso	10.897	14,0	
23.04.2001	Benin	7532	4,0	A
05.04.2001	Gambia	137	15,3	
19.03.2001	Kamerun	415	6,7	
17.08.2000	Äthiopien	855	2,2	A, C
10.08.2000	Ruanda	164	6,1	A
27.04.2000	Saudi-Arabien	225	25,3	A, W-135, B
20.04.2000	Oman	12	0,0	W-135, A
10.04.2000	Äthiopien	70	4,3	C
10.04.2000	Äthiopien	32	15,6	A
07.04.2000	Sudan	2549	7,3	
17.03.2000	Äthiopien	81	3,7	
16.02.2000	Zentralafrikanische Republik	86	16,3	
21.10.1999	Angola	253?	?	A
12.05.1999	Sudan	22.000	7,3	
14.04.1999	Guinea-Bissau	2169	18,6	A
19.03.1999	Äthiopien	126	3,2	
18.03.1999	Senegal	2709	13,7	A
22.12.1998	Demokratische Republik Kongo	203	38,9	
24.08.1998	Angola	1113	10,3	A
22.04.1998	Tschad	2835	8,4	
28.01.1998	Demokratische Republik Kongo	114	28,1	A
22.01.1998	Sudan	199	15,1	

Zusammengestellt aus WHO, Communicable Disease Surveillance & Response; Disease Outbreaks: <http://www.who.int/disease-outbreak-news/disease/A39.htm>

durch Serogruppe-B-Meningokokken mit dem serologisch bestimmten PorA-Typ P1.7b<sub>4</sub> verursacht. Es bestehen erhebliche regionale und ethnische Unterschiede in der Erkrankungsinzidenz; in

einigen Regionen liegt diese bei über 30/100.000/Jahr.

Im Gegensatz zu den Erkrankungen durch die Serogruppe C, die durch die modernen Konjugatimpfstoffe effektiv bekämpft werden können, ist die Impf-

stoffentwicklung gegen Serogruppe-B-Meningokokken weniger weit fortgeschritten, da das Serogruppe-B-Polysaccharid nicht immunogen ist. Hier muss auf subkapsuläre Antigene zurückgegriffen werden, die klonspezifisch sind. In Norwegen, den Niederlanden und Kuba wurden in den vergangenen Jahrzehnten klonspezifische Vakzinen auf der Basis von äußeren Membranvesikeln entwickelt, die bei Serogruppe-B-Epidemien als Impfstoff eingesetzt wurden. Eine solche, auf einem Ausbruchsstamm beruhende Vakzine wurde für Neuseeland von der Fa. Chiron entwickelt (MeNZB®). Eine generelle Vakzinierungskampagne mit diesem Impfstoff soll Mitte 2004 gestartet werden, nachdem Pilotstudien erfolgreich abgeschlossen wurden.

### Afrikanischer Meningitisgürtel

Die meisten Meningokokkenepidemien ereignen sich in Afrika im so genannten Meningitisgürtel, der sich am Südrand der Sahara zwischen dem Senegal und Äthiopien über mindestens 15 Staaten erstreckt. Das Gebiet ist eine Dürrezone und erfährt nur zwischen 300 und 1100 mm Niederschlag/Jahr. Sporadische Infektionen ereignen sich in regelmäßigen Abständen und in saisonaler Häufung. Regenperioden scheinen in manchen Fällen die Ausbreitung von Meningokokken regelrecht zu stoppen, wohingegen trockene Perioden, z. B. während des Harmattan („Wind, der den Sand trägt“ in der Sprache der Tuareg), Ausbrüchen der Erkrankung oft vorangehen. Während in den meisten Ländern in endemischen Zeiten die Inzidenz für Meningokokkenerkrankungen zwischen 1 und 5/100.000/Jahr liegt, überschreitet dieser Wert in vielen Regionen der Subsahara auch zwischen den Epidemien 20/100.000/Jahr. Zu Epidemiezeiten sind hingegen oft Erkrankungsraten von über 1% der Bevölkerung (>1000/100.000) zu verzeichnen.

Die verschiedenen Serogruppen sind in unterschiedlicher Häufigkeit an Ausbrüchen beteiligt. In den letzten Jahrzehnten wurden die meisten Epidemien durch Meningokokken der Serogruppe A verursacht. Auch heute noch dominiert sie in Afrika in endemischen und

epidemischen Perioden gleichermaßen, allerdings werden auch Ausbrüche durch die Serogruppen C und W-135 beobachtet (■ Tabelle 1).

Anhand von Serogruppe-A-Meningokokken der Subgruppe III-1 wurde gezeigt, dass Epidemien im Meningitisgürtel die Folge einer interkontinentalen Wanderung der Meningokokken sein können. Diese klonale Linie, die an Epidemien in Burkina Faso, Burundi, Tschad, Äthiopien und Saudi-Arabien beteiligt war, konnte bis nach Nepal zurückverfolgt werden [17]. Häufig sind diese Migrationen mit der muslimischen Wallfahrtszeit wie in den Jahren 1988 (Serogruppe A) und 2000 (Serogruppen A und W-135) assoziiert.

■ Die Kontrolle von Epidemien wird im Idealfall von einem Krisenkomitee mit Vertretern verschiedener Organisationen koordiniert.

Impfprogramme können bei rechtzeitigem Einsatz Epidemien durch Meningokokken der Serogruppen A und C innerhalb von Wochen zum Stillstand bringen. Eine Massenchemoprophylaxe ist in Epidemiesituationen mit einer großen Anzahl von Erkrankten nicht zu empfehlen, da bei einer unüberschaubaren Menge von Kontaktpersonen vermehrt mit Nebenwirkungen zu rechnen wäre und der Einsatz von relativ teuren Antibiotika wie Ceftriaxon oder Rifampicin knappe Ressourcen unzureichend beschneiden würde.

### Neisseria-meningitidis-Infektionen bei medizinischem Personal

Bei der Behandlung von Patienten mit Meningokokkeninfektionen ist ein Risiko für das Krankenhauspersonal denkbar, das mit der Pflege und Therapie des Patienten beschäftigt ist. Die Quantifizierung des Risikos ist aufgrund der relativ geringen Fallzahlen schwierig. Eine systematische Analyse der Sekundärfälle beim Personal wurde für England und Wales durchgeführt. In einem Zeitraum von 14 Jahren konnten beim Krankenhauspersonal 3 sekundäre Fälle nachgewiesen werden [7]. Diese hatten einen über 30 min dauernden engen Kontakt zu Patienten zum Zeitpunkt der Kran-

kenhausaufnahme oder kurz danach. Sie trugen hierbei keine Maske und wurden nicht prophylaktisch mit Antibiotika versorgt.

Eine Berechnung des relativen Risikos des Krankenhauspersonals mit Kontakt zu Meningokokkenpatienten ergab eine moderate, aber signifikante Erhöhung im Vergleich zur allgemeinen erwachsenen Bevölkerung um das etwa 25Fache. Dieses Risiko ist deutlich niedriger als das relative Risiko von Haushaltsmitgliedern eines Meningokokkenfalls, das mit über 1000fach beziffert wird. Aus diesen epidemiologischen Daten ergeben sich Empfehlungen für das Krankenhauspersonal, wie das Tragen von Masken bei Kontakt zum Patienten bis 24 h nach Beginn einer effizienten Antibiotikatherapie. Eine Antibiotikaphylaxe sollte beim Krankenhauspersonal nur durchgeführt werden, wenn Mund oder Nase direkt und ungeschützt bei Intubationen, beim Absaugen von Atemwegssekret oder beim Anhusten durch den Patienten größeren Tröpfchen oder Sekreten des Patienten ausgesetzt waren, und dies in zeitlicher Nähe zur Krankenhausaufnahme des Patienten.

Als weitere Berufsgruppe sind Mitarbeiter von mikrobiologischen Labors gefährdet, die häufig mit Meningokokken arbeiten. Eine wiederum englische Untersuchung konnte für einen Zeitraum von 15 Jahren 5 Fälle bei Labormitarbeitern nachweisen, die alle mit einer fehlerhaften oder fehlenden Nutzung von Sicherheitswerkbanken assoziiert waren [3]. Für eine sichere Arbeit in derartigen Laboratorien kommt daher der Sicherheitswerkbank für den Personenschutz eine nicht zu unterschätzende Bedeutung zu. Labormitarbeitern mit häufigem Kontakt zu Meningokokken ist darüber hinaus nach den Empfehlungen der STIKO auch eine Meningokokkenvakziniere anzubieten. Dagegen sind Impfungen beim Krankenhauspersonal üblicherweise nicht indiziert.

### Fazit für die Praxis

Meningokokken können sich in einer suszeptiblen menschlichen Population innerhalb kurzer Zeit ausbreiten. Durch den modernen Reiseverkehr kann die Verbreitung auch inter-

kontinental erfolgen. Die Übertragung von Mensch zu Mensch erfolgt durch engen Kontakt über Atemwegssekrete oder Tröpfchen-aerosole. Trotz hoher Besiedlungsraten sind invasive Infektionen selten und werden zu meist durch pathogene klonale Linien verursacht. Gegen die Serogruppe C steht mittlerweile ein hocheffektiver Konjugatimpfstoff zur Verfügung. Kosten-Nutzen-Analysen seiner Anwendung in Deutschland stehen noch aus. Impfstoffe gegen Serogruppe B Meningokokken beruhen auf hochvariablen subkap-sulären Antigenen und sind nur vereinzelt anwendbar. Das Infektionsrisiko für Angehörige der Gesundheitsdienste nach Kontakt mit Meningokokkenpatienten ist nur moderat erhöht. Krankenhauspersonal mit Kontakt zu Meningokokkenpatienten hat ein moderates, aber signifikant erhöhtes Risiko. Die Sicherheitswerkbank hat für den Personenschutz in mikrobiologischen Labors wichtige Bedeutung.

### Korrespondierender Autor

Prof. Dr. U. Vogel



Nationales Referenzzentrum für Meningokokken, Institut für Hygiene und Mikrobiologie, Universität, Josef-Schneider-Straße 2, 97080 Würzburg

E-Mail: uvogel@hygiene.uni-wuerzburg.de

### Danksagung

Frau Christine Meinhardt wird für ihre exzellente technische Assistenz gedankt. Wir danken dem Robert-Koch-Institut und dem EU-MenNet (*Impact of Meningococcal Epidemiology and Population Biology on Public Health in Europe*) für die Unterstützung der Arbeit des Nationalen Referenzzentrums für Meningokokken. Dem RKI sei zudem für die Möglichkeit der Verwendung von SurvStat@RKI gedankt. Dieses Programm erlaubt die Erstellung von Abfragen und Grafiken zu Meldedaten (Robert-Koch-Institut: Infektionsepidemiologisches Jahrbuch für 2002, Berlin, 2003). Die Publikation nutzte die MLST-Website (<http://pubmlst.org/neisseria/>), die von Dr. Chan und Dr. Jolley entwickelt und an der Universität von Oxford unterhalten wird. Diese Website wird vom Wellcome Trust und von der Europäischen Union unterstützt. Für die Arbeit wurden Daten verwendet, die von dem EU-IBIS-Projekt (Leitung Dr. M. Ramsey und Prof. A. Fox, wissenschaftliche Koordination: Dr. S. Handford) und von der WHO (<http://www.who.int/disease-outbreak-news/disease/A39.htm>) zusammengestellt wurden.

**Interessenkonflikt:** Der korrespondierende Autor versichert, dass keine Verbindungen mit einer Firma, deren Produkt in dem Artikel genannt ist, oder einer Firma, die ein Konkurrenzprodukt vertreibt, bestehen.

## Literatur

- Alcala B, Arreaza L, Salcedo C et al. (2002) Capsule switching among C:2b:P1.2,5 meningococcal epidemic strains after mass immunization campaign, Spain. *Emerg Infect Dis* 8:1512–1514
- Baker MG, Martin DR, Kieft CE et al. (2001) A 10-year serogroup B meningococcal disease epidemic in New Zealand: descriptive epidemiology, 1991–2000. *J Paediatr Child Health* 37:513–519
- Boutet R, Stuart JM, Kaczmarek EB et al. (2001) Risk of laboratory-acquired meningococcal disease. *J Hosp Infect* 49:282–284
- Coen PG, Cartwright K, Stuart J (2000) Mathematical modelling of infection and disease due to *Neisseria meningitidis* and *Neisseria lactamica*. *Int J Epidemiol* 29:180–188
- Connolly M, Noah N (1999) Is group C meningococcal disease increasing in Europe? A report of surveillance of meningococcal infection in Europe 1993–6. European Meningitis Surveillance Group. *Epidemiol Infect* 122:41–49
- Feil EJ, Spratt BG (2001) Recombination and the population structures of bacterial pathogens. *Annu Rev Microbiol* 55:561–590
- Gilmore A, Stuart J, Andrews N (2000) Risk of secondary meningococcal disease in health-care workers. *Lancet* 356:1654–1655
- Greeff SC de, Melker HE de, Spanjaard L et al. (2003) The first effect of the national vaccination campaign against meningococcal-C disease: a rapid and sharp decrease in the number of patients. *Ned Tijdschr Geneesk* 147:1132–1135
- Hammerschmidt S, Hilse R, Putten JP van et al. (1996) Modulation of cell surface sialic acid expression in *Neisseria meningitidis* via a transposable genetic element. *EMBO J* 15:192–198
- Hauri AM, Ehrhard I, Frank U et al. (2000) Serogroup C meningococcal disease outbreak associated with discotheque attendance during carnival. *Epidemiol Infect* 124:69–73
- Hermans PW, Hibberd ML, Booy R et al. (1999) 4G/5G promoter polymorphism in the plasminogen-activator-inhibitor-1 gene and outcome of meningococcal disease. Meningococcal Research Group. *Lancet* 354:556–660
- Jolley KA, Kalmusova J, Feil EJ et al. (2000) Carried meningococci in the Czech Republic: a diverse recombining population. *J Clin Microbiol* 38:4492–4498
- Jones GR, Christodoulides M, Brooks JL et al. (1998) Dynamics of carriage of *Neisseria meningitidis* in a group of military recruits: subtype stability and specificity of the immune response following colonization. *J Infect Dis* 178:451–459
- Krizova P, Musilek M (1995) Changing epidemiology of meningococcal invasive disease in the Czech republic caused by new clone *Neisseria meningitidis* C:2a:P1.2(P1.5), ET-15/37. *Cent Eur J Public Health* 3:189–194
- Maiden MC, Bygraves JA, Feil E et al. (1998) Multilocus sequence typing: a portable approach to the identification of clones within populations of pathogenic microorganisms. *Proc Natl Acad Sci USA* 95:3140–3145
- Memish ZA (2002) Meningococcal disease and travel. *Clin Infect Dis* 34:84–90
- Moore PS, Reeves MW, Schwartz B et al. (1989) Intercontinental spread of an epidemic group A *Neisseria meningitidis* strain. *Lancet* 2:260–263
- Musher DM (2003) How contagious are common respiratory tract infections? *N Engl J Med* 348:1256–1266
- Nadel S, Newport MJ, Booy R et al. (1996) Variation in the tumor necrosis factor-alpha gene promoter region may be associated with death from meningococcal disease. *J Infect Dis* 174:878–880
- Pollard AJ, Begg N (1999) Meningococcal disease and healthcare workers. *BMJ* 319:1147–1148
- Sim RJ, Harrison MM, Moxon ER et al. (2000) Underestimation of meningococci in tonsillar tissue by nasopharyngeal swabbing. *Lancet* 356:1653–1654
- Smith JM, Smith NH, O'Rourke M et al. (1993) How clonal are bacteria? *Proc Natl Acad Sci USA* 90:4384–4388
- Stephens DS, Hajjeh RA, Baughman WS et al. (1995) Sporadic meningococcal disease in adults: results of a 5-year population-based study. *Ann Intern Med* 123:937–940
- Strathdee CA, Tyler SD, Ryan JA et al. (1993) Genomic fingerprinting of *Neisseria meningitidis* associated with group C meningococcal disease in Canada. *J Clin Microbiol* 31:2506–2508
- Suerbaum S, Achtman M (1999) Evolution of *Helicobacter pylori*: the role of recombination. *Trends Microbiol* 7:182–184
- Timen A, Steenbergen JE van, Neppelenbroek S et al. (2003) Meningococcal C conjugate vaccination campaign: the Dutch experience. Vortrag im Rahmen des Symposiums „Meningococcus – the forming of a position“ des Deutschen Grünen Kreuzes, Frankfurt, 28 Juni 2003
- Unkmeir A, Latsch K, Dietrich G et al. (2002) Fibronectin mediates Opc-dependent internalization of *Neisseria meningitidis* in human brain microvascular endothelial cells. *Mol Microbiol* 46:933–946
- Vogel U, Ehrhard I, Reinert RR et al. (2004) Epidemiologie bakterieller Meningitisserreger. In: Froesch M (Hrsg) Akute bakterielle Meningitis. Uni-Med, Bremen, S 3–27
- Whalen CM, Hockin JC, Ryan A et al. (1995) The changing epidemiology of invasive meningococcal disease in Canada, 1985 through 1992. Emergence of a virulent clone of *Neisseria meningitidis*. *JAMA* 273:390–394

**Monatsschrift Kinderheilkunde.de**  
„Online First“

**Monatsschrift Kinderheilkunde.de informiert Sie regelmäßig über praxisrelevante Themen und die neuesten wissenschaftlichen Erkenntnisse Ihres Fachgebiets. Um die Publikationszeiten zu verkürzen und Ihnen einen noch schnelleren Zugriff auf aktuelle Beiträge zu ermöglichen, heißt es ab sofort „Online First“.**

Unter dem Begriff „Archiv“ finden Sie auf der Zeitschriftenhomepage den Zugang zum elektronischen Volltextarchiv Ihrer Zeitschrift. Hier stehen Ihnen unter „Online First“ aktuelle Beiträge bereits vor dem Erscheinen der gedruckten Ausgabe als HTML-Version zur Verfügung. Jeder „Online-First“-Beitrag ist durch eine elektronische Identifizierungsnummer, den Digital Object Identifier (DOI), eindeutig gekennzeichnet, sofort zitierfähig und suchbar.

Als besonderen Zusatznutzen enthält die HTML-Version Referenz-Verlinkungen, die Sie direkt zu den Originalzitaten auf SpringerLink, ChemPort und Pubmed führen. Ein Service, der Ihnen ein Mehr an Informationen in Ihrem Fachgebiet sichert.

**Haben Sie noch Fragen oder Anmerkungen? Wir freuen uns über Ihre E-Mail an [springerlink@springer.de](mailto:springerlink@springer.de) Ihre Redaktion Fachzeitschriften Medizin/ Psychologie**