

# Neue Impfstoffe gegen Meningokokken-Meningitis und Japanische Enzephalitis

**DDr. Martin Haditsch**

TravelMedCenter Leonding und  
Labor Hannover MVZ GmbH

E-Mail: [leonding@travelmed.at](mailto:leonding@travelmed.at) bzw. [m\\_haditsch@syscomp.de](mailto:m_haditsch@syscomp.de)

## **Die Meningokokkenmeningitis und die japanische Enzephalitis haben mehrere Gemeinsamkeiten:**

Es handelt sich in beiden Fällen um bei uns (sehr) selten diagnostizierte Infektionskrankheiten. Zu berücksichtigen ist, dass beide Erreger(gruppen) das Zentralnervensystem betreffen (können) und die Gefahr schwerster Verläufe - die Letalität (case-fatality-rate = CFR) kann 30% überschreiten - bergen. Die durchschnittliche klinische Erfahrung mit beiden Krankheitsbildern (!) ist in Europa (sehr) bescheiden (autochthone Fälle von Meningokokkenmeningitis sind vergleichsweise selten, so werden nach wie vor erste Warnzeichen übersehen; Fälle von japanische Enzephalitis-Infektionen sind ausschließlich im Ausland erworben).

Gegen beide Infektionskrankheiten gibt es (in Ergänzung zu anderen Vorsorgemaßnahmen) sehr gut wirksame Impfstoffe, wobei das Spektrum der Wirksamkeit bei der Impfung gegen Meningokokken in hohem Maß von der geografischen Region abhängig ist.

## **MENINGOKOKKENMENINGITIS**

### **Einleitung**

Meningokokkeninfektionen zählen zu den problematischsten bakteriellen Infektionen. Laut RKI ist ca. 1/3 der in Deutschland vorkommenden Meningokokkeninfektionen prinzipiell impfpräventabel. Der Großteil hiervon ist der Serogruppe C zuzurechnen, aber auch die Gruppen A und W135 haben einen gewissen Stellenwert. Am häufigsten (mit 2/3) sind nach wie vor Infektionen mit Meningokokken der Serogruppe B, gegen die es bisher in Europa keinen Impfstoff gibt.

Gerade Säuglinge sind laut Statistik am häufigsten von einer invasiven Krankheitsform betroffen. Bisher war ein breiter Impfschutz nur durch Polysaccharid-Impfstoffe möglich. Diese bieten allerdings vor Abschluss des zweiten Lebensjahres keine ausreichende Immunität. Daraus ergab sich bisher zwangsläufig ein unüberbrückbares Dilemma: die am breitesten ausgerichtete Impfung war in der Hochrisikozeit nicht wirksam. Deswegen galt und gilt polyvalenten Konjugatimpfstoffen wie auch den Impfstoffkandidaten gegen Meningokokken B ein besonderes Interesse.

### **Grundsätzliches**

Meningokokken werden auf aerogenem Weg übertragen und sind gekennzeichnet durch eine leichte Übertragbarkeit. In den meisten Fällen führt ein derartiger Kontakt zu einer asymptomatischen Kolonisation vornehmlich im Rachenbereich, bei manchen Personen kommt es bei Zusammentreffen mehrerer Ko-Faktoren (die bei weitem noch nicht alle geklärt sind, einer dürfte ein Enzymmangel, nämlich jener des Mannose-Binding-Lectin = MBL sein) zu Krankheitszeichen. Hohe Kolonisationszahlen bergen das Risiko „epidemischer Krankheitsausbrüche“. Berühmt sind Meningokokkeninfektionen wegen z.T. dramatischer Verläufe (Sepsis, Meningitis und Kombinationsformen) mit hoher Komplikationsrate und erheblicher Letalität. Unter den zahlreichen Serogruppen sind A,B,C,W135 und Y von epidemischer Bedeutung, gegen die in Europa – mit Ausnahme vom Typ B - spezifische Impfstoffe zur Verfügung stehen. Für die Verabreichung gelten bedingt durch die Zusammensetzung und einem daraus resultierenden unterschiedlichen Wirkungsprinzip unterschiedliche Alterslimits.

### **Epidemiologie**

Meningokokken sind weltweit verbreitet. Je nach Region kann ein unterschiedlicher Prozentsatz der Bevölkerung mit Meningokokken besiedelt sein, für Deutschland werden Zahlen zwischen 20% und 30% genannt, allerdings gibt es Gebiete mit überdurchschnittlichem Kolonisierungsgrad bzw. Infektionsrisiko: dazu zählen weite Gebiete (vornehmlich des tropischen) Afrikas, S-Amerikas, SO-Asiens sowie – mit gewissen Einschränkungen - manche Regionen Europas wie z.B. Teile O-Europas oder Großbritannien. Als Höchstisiko gelten derzeit der Meningitisgürtel in Afrika (v.a. in der Trockenzeit), Nepal und N-Indien. Nicht zu vergessen ist auch ein deutlich erhöhtes Risiko bei Menschenmassenansammlungen wie z.B. bei Pilgerreisen (z.B. Saudi-Arabien während der Hajj). Hierzu gibt es auch in der Vergangenheit ausreichend Daten, als Beispiel sei ein Meningokokkenausbruch mit dem Typ W135 ausgehend von Mekka-Pilgern im

Jahr 2000 genannt, bei dem allein in Burkina Faso 6145 Fälle registriert wurden, von denen 813 starben. Erst durch strikte Impfpflicht mit einem tetravalenten Impfstoff bekamen die (Gesundheits-)Behörden dieses Problem in den Griff. Auch andere Massenpilgeransammlungen bergen prinzipiell ein ähnliches Risiko, ja selbst in kleineren Gruppen kann es bei engem Zusammenleben (insbesondere in geschlossenen Räumen) zu Übertragungen und in der Folge zu Krankheitsfällen kommen (Beispiele: Internate, Kasernen, Schikurse).

### **Klassische Krankheitsbilder**

Im Falle einer Meningokokkeninfektion können sich folgende Krankheitsbilder zeigen:

eitrige Meningitis: hierbei führen die Meningokokken zu einer z.T. massiven Vermehrung der Leukozyten im Liquorraum, begleitet von den typischen Zeichen einer Hirnhautentzündung und mit z.T. beachtlichen Spätfolgen

Meningokokkensepsis: die hämatogene Streuung der Bakterien bedingt die Zeichen eines septischen Krankheitsbildes, d.h. einer schweren systemischen Infektion, die unbehandelt immer, behandelt in einem vergleichsweise hohen Prozentsatz zum Tod führt

Waterhouse-Friderichsen-Syndrom: schwerste Form der Sepsis mit begleitender disseminierter intravasaler Coagulation (DIC) und der Gefahr entsprechender Komplikationen (Gefäßverschlüsse mit Durchblutungsstörungen, Einblutungen durch Verbrauch von Thrombozyten und Gerinnungsfaktoren), führt in einem erheblichen Prozentsatz zum Tod

Daneben gibt es auch weitere Formen: neben einem milden Krankheitsverlauf kann es beispielsweise auch zu einer Kombination von Meningitis und Sepsis kommen.

### **Stellung der (Verdachts-)Diagnose und Therapie**

Auf Grund des sich oftmals explosiv entwickelnden Krankheitsbildes kommt der ehestmöglichen (Verdachts-)Diagnosestellung eine besondere Bedeutung zu. Eine einfache und auch von medizinischen Laien praktizierbare Untersuchung ist der sog. Wasserglastest. Dabei geht es darum, bei fiebernden Patienten mit „Hautausschlag“ diese Hautveränderungen qualitativ zu bewerten. Der zu untersuchende Parameter ist die sog. „Wegdrückbarkeit“ von Hautrötungen. Zahlreiche fieberhafte Infektionskrankheiten gehen mit einem Exanthem einher. Diese hyperämiebedingte Rötung verblasst unter Druck, was man bei Verwendung von durchsichtigen Hilfsmitteln (med.: Glasspatel, Objektträger; nicht-med.: Wasserglas) auch direkt bewerten kann. Nicht wegdrückbare Hauteffloreszenzen können beim fiebernden Patienten hingegen Zeichen von Einblutungen in die Haut sein. Diese sind somit bei entsprechender Schulung auch von medizinischen Laien zu erkennen und stellen IMMER ein Alarmzeichen dar!

Im Idealfall wird beim Verdacht auf eine Meningokokkeninfektion vom erstversorgenden Arzt ein venöser Zugang gelegt, daraus eine Blutkultur abgenommen und sogleich mit einer intravenösen antibiotischen Therapie begonnen. Penicillin ist das Mittel der Wahl, prinzipiell sind auch andere Penicillinderivate und Cephalosporine (wie z.B. das bei ZNS-Infektionen häufig verwendete Ceftriaxon) gut wirksam. Diagnostisch haben neben der Blutkultur auch die bakteriologische Untersuchung des Liquor cerebrospinalis wie auch – insbesondere bei anbehandelten Patienten – die Untersuchung mittels PCR (beispielsweise mittels Biopsie aus Hautveränderungen) eine gute Aussagekraft.

### **Vorsorge**

Bei Meningokokken sind alle drei Formen der Vorsorge von Bedeutung:

Dispositionsprophylaxe (= Impfungen): Während in manchen Ländern auch andere Impfstoffe verfügbar waren konnte man bisher hierzulande nur zwischen den tetravalenten Polysaccharidimpfstoffen (gegen A,C,W135,Y) und konjugierten Mono-Impfstoffen (gegen Meningokokken C) auswählen. Somit war ein breiterer Impfschutz bei kleinen Kindern wie auch ein längerfristiger gegen diese vier Serogruppen gerichteter Impfschutz nicht für alle Altersklassen zu bewerkstelligen.

Hier erscheinen zwei Neuerungen interessant, wobei eine hochaktuell ist, eine weitere absehbar erscheint:

1) Im ersten Quartal 2010 kam in Deutschland ein neuer, tetravalenter (A, C, W135, Y) konjugierter Meningokokkenimpfstoff unter dem Namen Menveo® auf den Markt. Durch die Art der Impfstoffzusammensetzung wird im Gegensatz zu den Polysaccharid-Impfstoffen ein immunologisches Gedächtnis induziert, das primär einen längerfristigen Schutz wie auch die Möglichkeit eines Booster-Effektes im Falle einer Wiederholungsimpfung bietet. Auf Grund der Erfahrungen mit anderen Konjugatimpfstoffen ist darüber hinaus prinzipiell (d.h. auch ohne spezifische Zulassung, diese gilt ja derzeit erst ab dem 11. Lebensjahr) von einer guten Wirksamkeit im frühen Säuglingsalter wie auch bei Personen mit beeinträchtigtem Immunsystem auszugehen. In den Zulassungsstudien konnte neben der guten Wirksamkeit auch eine gute Verträglichkeit des Impfstoffes nachgewiesen werden.

2) Impfstoffe (unterschiedlicher Qualität) gegen Meningokokken B sind (derzeit) in Kuba und in Neuseeland verfügbar, jedoch nur gegen regionale Meningokokken-B-Stämme wirksam. Voraussichtlich in ca. 2 Jahren könnte aber ein Impfstoff gegen Meningokokken B für ganz Europa zur Verfügung stehen.

Impfindikationen:

Hauptindikationen für tetravalente Impfstoffe sind Reisen in das tropische Afrika, Pilgerreisen nach Saudiarabien (und auch in andere Regionen), sowie Reisen in den Norden des indischen Subkontinents einschließlich Nepal. Da es in den vergangenen Jahren zu deutlichen Veränderungen der Serogruppen (mit Zunahme von Y bzw. C) in N- und S-Amerika gekommen ist und die Impfstoffe eine sehr gute Verträglichkeit und hohe Wirksamkeit zeigen, kann die Indikation (in Abh. vom individuellen Sicherheitsbedürfnis) auch bei Reisen in diese Gebiete durchaus großzügig gestellt werden.

In Saudi-Arabien ist der Impfnachweis mit der tetravalenten Impfung bei Einreise während der Hajj verpflichtend (offizielle Bestätigung entsprechend den formalen Vorgaben der IHR 2005!).

Darüberhinaus können/sollen sich – selbst nur bei partiellen Schutz - auch alle Personen mit einem sonst erhöhten Expositionsrisiko (siehe auch Expositionsprophylaxe) gegen Meningokokken impfen lassen. Hierzu zählen jene mit Schul- und Studienaufenthalten in Risikoregionen (und entsprechendem Anteil impfpräventabler Serogruppen) und jene, die aus beruflichen (bestimmte medizinische Berufsgruppen) oder privaten (enge Kontaktpersonen) Gründen ein erhöhtes Expositionsrisiko haben.

Nach den Empfehlungen des NRZ für Meningokokken und den STIKO-Empfehlungen gelten als enge Kontaktpersonen:

- alle Haushaltsmitglieder (das Risiko zu erkranken ist im Vergleich zur Normalbevölkerung > 1.000-fach erhöht),
- Personen, bei denen der begründete Verdacht besteht, dass sie mit oropharyngealen Sekreten des Patienten in Berührung gekommen sind, z. B. Intimpartner, enge Freunde, evtl. Banknachbarn in der Schule, medizinisches Personal, z. B. bei Mund-zu-Mund-Beatmung, Intubation und Absaugen des Patienten ohne Mundschutz und ohne geschlossene Absaugsysteme,
- Kontaktpersonen in Kindereinrichtungen mit Kindern unter 6 Jahren – bei guter Gruppentrennung nur die betroffene Gruppe,
- enge Kontaktpersonen in sonstigen Gemeinschaftseinrichtungen mit haushaltsähnlichem Charakter, z. B. in Internaten, Wohnheimen sowie Kasernen.

**Expositionsprophylaxe** (= persönlicher Schutz durch Vermeidung des Kontaktes): Wichtig sind diese Maßnahmen insbesondere im medizinischen Bereich bei sog. „exposure prone activities“ (Tätigkeiten mit hohem Expositionsrisiko wie z.B. Intubation, endotracheales Absaugen, Labor-Arbeit mit Meningokokken, Arbeit auf Infektionsstationen, ...)

Maßnahmen: Schutzbrille, Mund-Nasenmaske (Schutzkittel, Händehygiene)

**Chemoprophylaxe** (= medikamentöse Vorsorge): Nach fraglichem / möglichem Kontakt (NUR enge Kontaktpersonen, unterschiedliche Empfehlungen / Entscheidungsgrundlagen) kann die Einnahme von Antibiotika (als sog. Postexpositionsprophylaxe = PEP) eine Kolonisation und somit auch eine drohende Infektion verhindern. Sinnvoll ist eine solche Maßnahme maximal bis 10 Tage nach dem letzten Kontakt zu einem Erkrankten.

Zur Chemoprophylaxe eignen sich unterschiedliche Antibiotika, die Empfehlung laut RKI lautet:

Mittel der Wahl: Rifampicin 2x600mg für 2d (Alternative: Ceftriaxon (125mg/250mg) i.m.)

Zusätzliche Option: bei (nicht schwangeren) Personen über 18 Jahren Ciprofloxacin 1x500mg

## JAPANISCHE ENZEPHALITIS

### Überblick

Die Japanische Enzephalitis ist eine Flavivirus-Infektion, das Erregerreservoir sind Schweine und andere Haustiere. Die Übertragung erfolgt durch den Biss einer infizierten Mücke (*Culex* spp.). Nach einer Inkubationszeit von 4 bis 14 Tage kommt es in einem geringen Prozentsatz der Infizierten zu den Zeichen einer akuten Enzephalitis (die Mehrheit der Fälle verläuft subklinisch). In ca. 2/3 der Fälle kommt es zu Lähmungen, aber auch zu Krämpfen, Koma und zum Tod. Bis zu 42 % der Patienten können sterben, 50 % der Überlebenden haben bleibende Folgeschäden. Die Behandlung erfolgt ausschließlich symptomatisch (es gibt keine kausale antivirale Therapie).

### Epidemiologie

Die Krankheit ist in weiten Gebieten Asiens endemisch, etwa 3 Milliarden Menschen leben in JE-Risikogebieten, darunter ca. 700 Millionen Kinder. Das Endemiegebiet reicht von Pakistan im Westen bis nach Japan und die Philippinen im Osten, und von China (Höhe Peking) im Norden bis nach Indonesien und den Inseln im Torres Strait im Süden (der Norden Australiens ist JE frei!). Schätzungsweise wurden in den letzten 60 Jahren 10,5 Millionen Kinder mit JE infiziert. Dies hat zu mehr als 3 Millionen Todesfällen und bei 4 Millionen Kindern zu Folgeschäden geführt.

## **Manifestationsindex und Krankheitsfolgen**

1 von 300 bis zu 1 von 1000 Infektionen mit dem JE-Virus führt zu klinischen Symptomen. Immunologisch-naive Erwachsene (z.B. Reisende) haben das gleiche Infektionsrisiko wie Kinder, die in den Endemiegebieten leben, die Krankheit verläuft wie bei zahlreichen anderen Krankheiten auch mit steigendem Alter zunehmend schwerer.

## **Risikoabschätzung**

Das Risiko für Reisende, an JE zu erkranken, wurde bisher auf < 1 von 1.000.000 geschätzt (diese Zahl wurde aber vermutlich durch die Dominanz von Reisenden in städtische Gebiete zu niedrig berechnet). Das Risiko für Reisende in ländliche Gebiete steigt auf bis zu 1 auf 5000 Reisende pro Monat (unter Annahme einer jährlichen Inzidenz von 10 je 10.000 und mit dem Hinweis, dass alle Fälle innerhalb eines Zeitraums von 5 Monaten auftraten).

So sehr diese Statistiken eine Orientierungshilfe für Reisende bieten können bleibt die JE jedoch ein individuell nicht abschätzbares Risiko:

- Es sind Reisende an JE erkrankt, die sich nur kurz in endemischen Regionen aufgehalten haben.
- Es sind Reisende an JE erkrankt, die sich gar nicht oder nur kurz in ländlichen Regionen aufgehalten haben.
- Es sind Reisende an JE erkrankt, die sich außerhalb der vermuteten Übertragungsregion in endemischen Gebieten aufgehalten haben.

30 - 50.000 Fälle werden jedes Jahr aus den Endemiegebieten Asiens gemeldet, mit jährlich ungefähr 10 - 15.000 Todesfällen. Es ist jedoch von einer hohen Dunkelziffer auszugehen, Schätzungen sprechen von bis zu 170000 Fällen/Jahr.

## **Tourismusdaten**

Der Reiseverkehr nach Asien hat sich von 56,1 Mio internationalen Einreisen im Jahr 1990 auf 184 Mio im Jahr 2007 beträchtlich erhöht. Asien steht nach Westeuropa an zweiter Stelle auf der Beliebtheitsskala international Reisender.

Der Reiseverkehr nach Asien wird voraussichtlich schneller zunehmen als im Mittel weltweit (dieses überdurchschnittliche Wachstum der Asienreisenden entspricht auch der Prognose der University of Liverpool / Sektion Tourismus).

## **Risikobewusstsein**

Nach wie vor sind die Einstellung und der Kenntnisstand von Reisenden hinsichtlich allgemein notwendiger Vorsorgemaßnahmen suboptimal. Vergleichsweise weisen Urlaubsreisende und Geschäftsreisende (die häufiger als Urlauber vor Reiseantritt gesundheitlichen Rat suchen) einen besseren Informationsstand auf als Personen, die Freunde und Verwandte besuchen („visiting friends and relatives“ = VFRs).

Durchschnittlich holen nur 36 - 52 % der Reisenden für ihrer Reise gesundheitlichen Rat ein, nur 4 % bis 18 % der Reisenden konsultieren dafür einen Facharzt / Spezialisten für Reisemedizin. Dies schlägt sich vor allem bei Spezialthemen wie auch der Japanischen Enzephalitis nieder.

## **Impfstoffe gegen Japanische Enzephalitis**

Es gibt zahlreiche Impfstoffe gegen Japanische Enzephalitis. Als Impfvirus kamen und kommen noch immer der Beijing-Stamm, der Nakayama-Stamm und der Stamm SA14-14-2 zur Anwendung. Zur Impfung stehen sowohl Lebend-(China) als auch Totimpfstoffe (Japan, Indien, Korea, W-Europa) zur Verfügung. In der westlichen Hemisphäre wurden bisher ausschließlich Totimpfstoffe verwendet, diese mußten (mangels Zulassung) von den internationalen Apotheken unter den Namen Denka-Seiken, JE-VAX und KGC (Korean Green Cross) importiert werden.

Seit genau einem Jahr steht nun ein neuer Impfstoff (Ixiaro®) zur Verfügung (dieser Impfstoff wurde von der Firma Intercell® entwickelt und wird nun von der Firma Novartis® weltweit vertrieben).

Eckdaten des Impfstoffes Ixiaro®:

Wirksamkeit: Ca. 99 % der Geimpften entwickelten nach 2 Dosen schützende Titer (= neutralisierende Antikörper in ausreichender Menge). Bei bis zu 95 % der Geimpften blieben diese mindestens 6 Monate, bei bis zu 83 % der Geimpften mindestens 12 Monate erhalten. Die definitiven Impfintervalle stehen noch nicht fest, je nach Expositionsgefahr sollte die dritte Teilimpfung 12-24 Monate nach der dritten Teilimpfung verabreicht werden.

Verträglichkeit: IXIARO® war ebenso gut verträglich wie das Placebo.