

Invazivní meningokokové onemocnění v České republice v roce 2007

Invasive meningococcal disease in the Czech Republic in 2007

Pavla Křížová, Jitka Kalmusová, Martin Musílek

Souhrn • Summary

V programu surveillance bylo v roce 2007 zjištěno v České republice celkem 85 onemocnění (nemocnost stejná jako v předchozím roce 0,8/100000 obyv.), z nichž 10 skončilo úmrtím. Celková smrtelnost tedy v roce 2007 trojnásobně stoupla ve srovnání s předchozím rokem, z 3,8% na 11,8 %. Ve srovnání s předchozím rokem byl i v roce 2007 zaznamenán další pokles procenta onemocnění způsobených *N. meningitidis C* (z 22,8 % na 15,3 %), procento onemocnění způsobených *N. meningitidis B* zůstalo stejné (na 65,9 %). Ve srovnání s předchozím rokem došlo k vzestupu procenta onemocnění způsobených *N. meningitidis Y* (na 5,9 %). Nemocnost způsobená séro skupinou B se i v roce 2007 držela na hodnotě nejčastěji zjišťované v období surveillance (0,5/100 000) a má dlouhodobě stabilní trend. Nemocnost způsobená séro skupinou C v roce 2007 dále mírně klesla ve srovnání s předchozím rokem (0,1/100 000). I v roce 2007 se NRL podařilo provést multilokusovou sekvenční typizaci (MLST) u všech kmenů z invazivního meningokokového onemocnění, které byly do NRL poslány. Nejčastěji zjištěným hypervirulentním komplexem způsobujícím invazivní onemocnění v České republice byl v roce 2007 komplex STC-11 (22,7 %), na druhém místě (18,2 %) se umístil komplex STC-18, který je jedním z typických klonálních komplexů meningokoků séro skupiny B v České republice.

*In 2007, a total of 85 cases of invasive meningococcal disease (corresponding to the rate of the previous year, i.e. 0.8 per 100,000 population) was found in the active surveillance programme in the Czech Republic and ten of them were fatal. The overall case fatality rate that rose from 3.8% in 2006 to 11.8% in 2007 was three times as high as that in 2006. The downward trend in the proportion of cases caused by *N. meningitidis C* that decreased from 22.8 % in 2006 to 15.3% in 2007 continued while the proportion of cases caused by *N. meningitidis B* remained the same, i.e. 65.9%. The proportion of cases caused by *N. meningitidis Y* increased to 5.9%. The long-term stable trend in cases caused by *N. meningitidis B* continued, with the rate reaching 0.5 per 100,000 population as in most previous years. The morbidity rate caused by serogroup C showed further slight decrease to 0.1 per 100,000 population in 2007. All strains from invasive meningococcal disease referred to the NRL in 2007 were subjected to multilocus sequence typing (MLST). The most frequently found hypervirulent complex identified in invasive disease was STC-11 (22.7%), followed by STC-18 (18.2%) that is one of the typical clonal complexes of group B meningococci in the Czech Republic.*

Zprávy EM (SZÚ, Praha) 2008; 17(1–2): 23–27.

V programu surveillance bylo v roce 2007 zjištěno celkem 85 onemocnění, celková nemocnost byla 0,8/100000 obyv. – **tabulky 1 a 3, grafy 1 a 2**. Úmrtím skončilo 10 onemocnění, celková smrtnost tedy v roce 2007 trojnásobně stoupla ve srovnání s předchozím rokem, z 3,8 % na 11,8 % a vysokou smrtnost vykazují invazivní meningokoková onemocnění způsobená *N. meningitidis* B (12,5 %) – **tabulky 2 a 3, graf 3**. Nesplnilo se očekávání dlouhodobého poklesu smrtnosti díky zavedení doporučených standardů přednemocniční a nemocniční péče o pacienty s invazivním meningokokovým onemocněním (standarty byly publikovány v Urgentní medicíně, Praktickém lékařství a Věstníku MZ ČR). Pokles smrtnosti

byl od roku 1993 zaznamenán pouze v letech 2005 a 2006.

V roce 2007 byl zaznamenán další pokles procenta onemocnění způsobených *N. meningitidis* C, procento onemocnění způsobených *N. meningitidis* B zůstalo stejné jako v předchozím roce – **graf 4, tabulka 3**. Z celkového počtu 85 onemocnění bylo 56 (65,9 %) způsobeno séroskupinou B a 13 (15,3 %) séroskupinou C. Došlo k vzestupu onemocnění způsobených *N. meningitidis* Y na 5,9 %. Séroskupina nebyla určena pouze u 11,7 % invazivních meningokokových onemocnění – **tabulky 1 a 3**.

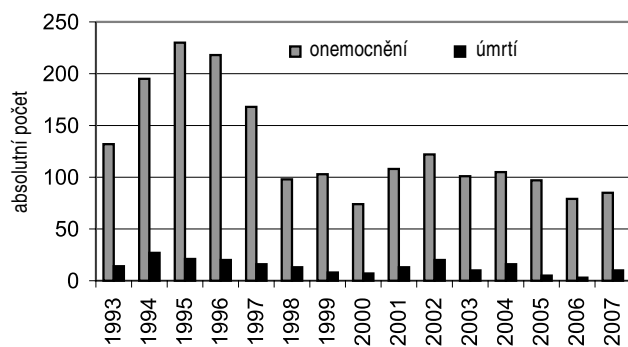
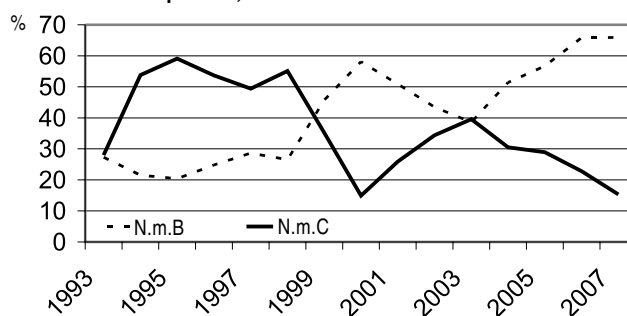
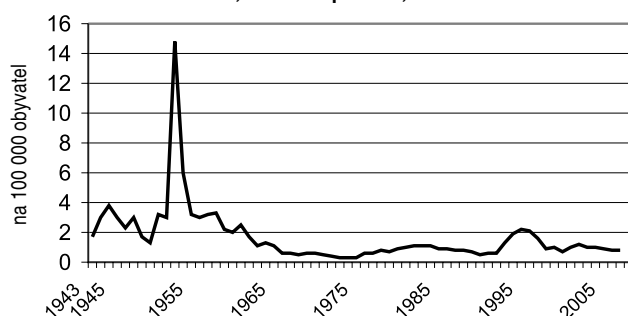
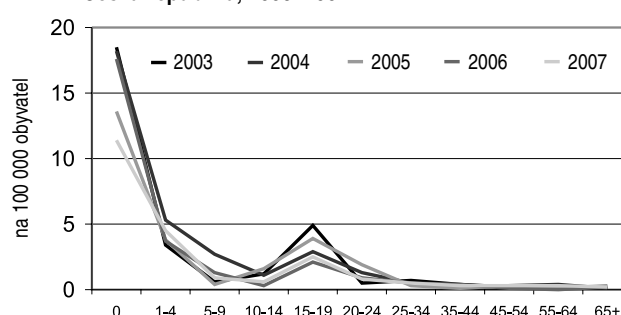
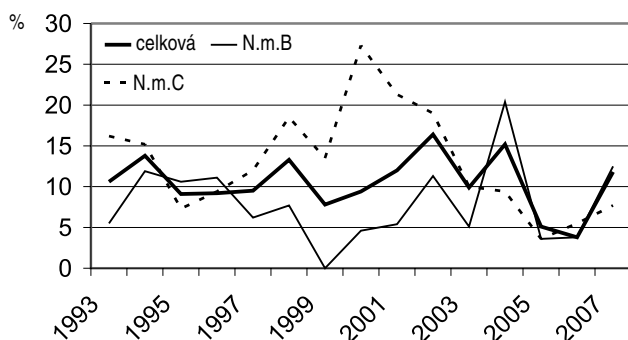
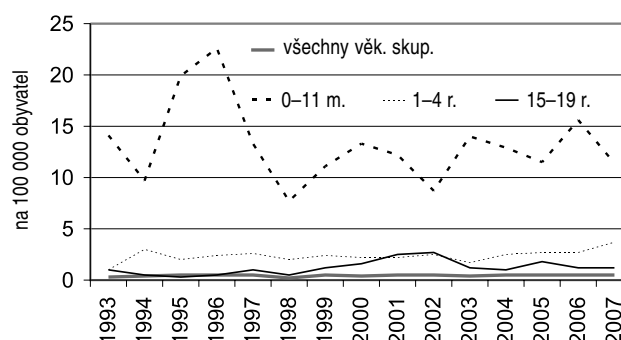
Analýza onemocnění dle věku a séroskupin je zachycena na **grafech 5 až 7**. V roce 2007 došlo ve srovnání

Tabulka 1: INVAZIVNÍ MENINGOKOKOVÉ ONEMOCNĚNÍ (včetně úmrtí), Česká republika, 2007
Surveillance data NRL pro meningokokové nákazy

Věk	Séroskupina <i>Neisseria meningitidis</i>					Celkem	nemocnost na 100 000		
	B	C	X	Y	ND		celkem	N.m.B	N.m.C
0-11 m	13					13	11,4	11,4	0
1-4 r	15	1			2	18	4,5	3,7	0,2
5-9 r	2	1			1	4	0,9	0,4	0,2
10-14 r	3					3	0,6	0,6	0
15-19 r	8	3		1	4	16	2,5	1,2	0,5
20-24 r	5	1				6	0,8	0,7	0,1
25-34 r	4	2			2	8	0,5	0,2	0,1
35-44 r	2	3				5	0,3	0,1	0,2
45-54 r	2	1	1			4	0,3	0,1	0,07
55-64 r	2	1		1	1	5	0,3	0,1	0,06
65+ r				3		3	0,2	0	0
Celkem	56	13	1	5	10	85	0,8	0,5	0,1
%	65,9	15,3	1,2	5,9	11,7	100,0			

Tabulka 2: ÚMRTÍ NA INVAZIVNÍ MENINGOKOKOVÉ ONEMOCNĚNÍ, Česká republika, 2007
Surveillance data NRL pro meningokokové nákazy

Věk	Séroskupina <i>Neisseria meningitidis</i>					Celkem	Celková smrtnost %	Smrtnost N.m.B %	Smrtnost N.m.C %	Smrtnost N.m.Y %
	A	B	C	Y	ND					
0-11 m		5				5				
1-4 r						0				
5-9 r						0				
10-14 r						0				
15-19 r					1	1				
20-24 r						0				
25-34 r						0				
35-44 r			1			1				
45-54 r		1				1				
55-64 r		1				1				
65+ r				1		1				
Celkem		7	1	1	1	10	11,8	12,5	(7,7)	(20,0)

Graf 1: INVAZIVNÍ MENINGOKOKOVÉ ONEMOCNĚNÍ, Česká republika, 1993–2007

Graf 4: SÉROSKUPINY N. MENINGITIDIS U INVAZIVNÍHO MENINGOKOKOVÉHO ONEMOCNĚNÍ Česká republika, 1993–2007

Graf 2: NEMOCNOST INVAZIVNÍM MENINGOKOKOVÝM ONEMOCNĚNÍM, Česká republika, 1943–2007

Graf 5: SPECIFICKÁ VĚKOVÁ NEMOCNOST INVAZIVNÍHO MENINGOKOKOVÉHO ONEMOCNĚNÍ Česká republika, 2003–2007

Graf 3: SMRTNOST INVAZIVNÍHO MENINGOKOKOVÉHO ONEMOCNĚNÍ, Česká republika, 1993–2007

Graf 6: VĚKOVÁ NEMOCNOST ZPŮSOBENÁ N. MENINGITIDIS B Česká republika, 1993–2007

Tabulka 3: EPIDEMIOLOGICKÉ CHARAKTERISTIKY INVAZIVNÍHO MENINGOKOKOVÉHO ONEMOCNĚNÍ, Česká republika, 1993–2007
 Surveillance data NRL pro meningokokové nákazy

	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007
Počet onemocnění	132	195	230	218	168	98	103	74	108	122	101	105	97	79	85
Nemocnost (na 100 000 obyvatel)	1,3	1,9	2,2	2,1	1,6	0,9	1,0	0,7	1,0	1,2	1,0	1,0	0,9	0,8	0,8
Počet úmrtí	14	27	21	20	16	13	8	7	13	20	10	16	5	3	10
Celková smrtnost (%)	10,6	13,8	9,1	9,2	9,5	13,3	7,8	9,4	12,0	16,4	9,9	15,2	5,1	3,8	11,8
Smrtnost N.m.B	5,5	11,9	10,6	11,1	6,2	7,7	0	4,6	5,4	11,3	5,1	20,4	3,6	3,8	12,5
Smrtnost N.m.C	16,2	15,2	7,3	9,4	12,0	18,5	13,5	27,3	21,4	19,0	10,0	9,4	3,6	(5,5)	(7,7)
Věkový index	1,5	2,2	1,6	1,5	1,6	2,0	1,9	1,3	2,4	3,7	2,5	1,9	2,6	1,5	1,7
% N.m.B onemocnění	27,3	21,5	20,4	24,8	28,6	26,5	46,7	58,1	50,9	43,5	38,6	51,4	56,7	65,8	65,9
% N.m.C onemocnění	28,0	53,8	59,1	53,7	49,4	55,1	35,9	14,9	25,9	34,4	39,6	30,5	28,9	22,8	15,3
% N.m.ND onemocnění	43,3	24,2	18,3	19,7	19,0	17,3	14,6	24,3	15,8	17,2	15,8	13,3	11,3	10,1	11,7

ND = séro skupina neurčena

s předchozím rokem k poklesu nemocnosti v nejmladší věkové skupině, v ostatních věkových skupinách jsou rozdíly v nemocnosti nepatrné. Dlouhodobé sledování nemocnosti ve vybraných věkových skupinách ukazuje, že nejvyšší nemocnost způsobuje séroskupina B v nejmladší věkové skupině, kde v roce 2007 dosáhla hodnotu 11,4/100 000. Nemocnost způsobená séroskupinou C v roce 2007 byla ve věkové skupině 15–19letých 0,5/100 000, v ostatních věkových skupinách pod 0,2/100 000.

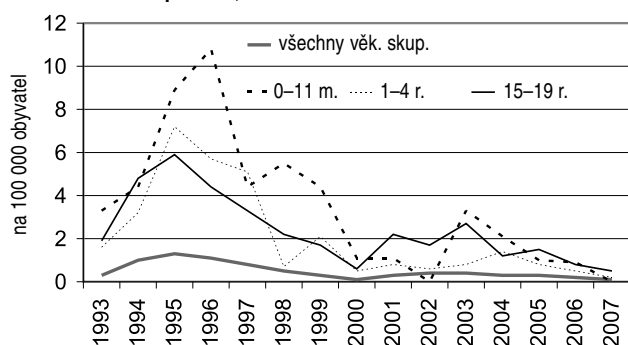
Věkový index (poměr počtu pacientů nad 4 roky věku k počtu pacientů 0–4 roky věku), kterému je přisuzován prognostický význam pro vývoj počtu invazivních meningokokových onemocnění (při stoupajících hodnotách věkového indexu lze očekávat vzestup počtu onemocnění) v roce 2007 mírně stoupl oproti předchozímu roku (z 1,5 na 1,7) – **graf 8**.

Grafy 9 a 10 ilustrují pokračující velmi dobrou úroveň laboratorní diagnostiky invazivního meningokokového one-

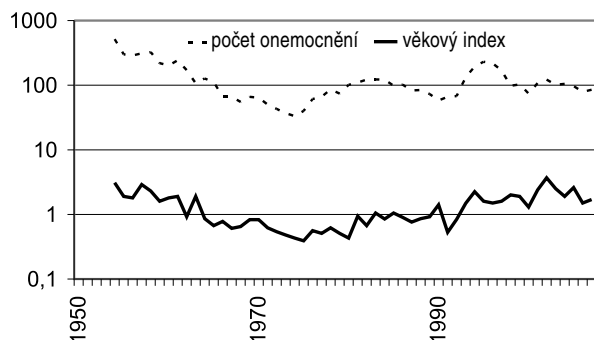
mocnění v České republice. Za tuto kvalitní laboratorní diagnostiku a její hlášení patří našim mikrobiologům, epidemiologům a klinickým lékařům upřímné díky. V roce 2007 bylo invazivní meningokokové onemocnění potvrzeno laboratorně v 96,5 %. Na zkvalitnění laboratorního potvrzení onemocnění se významnou měrou podílí metoda PCR. V posledních letech byl zaznamenán nárůst onemocnění potvrzených PCR. V roce 2007 bylo metodou PCR potvrzeno 42,4 % invazivních meningokokových onemocnění a u 20,1 % bylo PCR jedinou metodou poskytující pozitivní výsledek. Na vysokém procentu potvrzení etiologie metodou PCR se významně podílí řada pracovišť v republice, která PCR provádí a hlásí výsledky do EPIDATU. Připomínáme, že podmínky odběru a transportu klinického materiálu na PCR vyšetření jsou dispozici na www stránkách CEM SZÚ (<http://www.szu.cz/cem/pcr/pcr.htm>). V roce 2007 se oproti předchozímu roku zvýšil počet invazivních meningokokových onemocnění, u nichž bylo možno provést analýzu multilokusovou sekvenční typizací (MLST): 57,8 %. Děkujeme všem, kdo posílají do NRL meningokokové izoláty a DNA k MLST analýzám.

Nejčastěji zjištěným hypervirulentním komplexem způsobujícím invazivní onemocnění byl v roce 2007 komplex STC-11 (22,7 %), na druhém místě (18,2 %) se umístil komplex STC-18, který je jedním z typických klonálních komplexů meningokoků séroskupiny B v České republice – **graf 11**. Výsledky klonální analýzy potvrdily výrazně vyšší genetickou heterogenitu *N. meningitidis* B oproti *N. meningitidis* C: u izolátů séroskupiny B bylo zjištěno 9 klonálních komplexů, z nichž prevaloval STC-18, u izolátů séroskupiny C byly zjištěny pouze 3 klonální komplexy, s výraznou převahou STC-11.

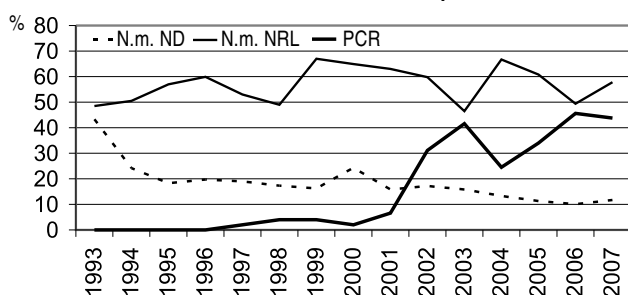
Graf 7: NEMOCNOST ZPŮSOBENÁ *N. MENINGITIDIS* C Česká republika, 1993–2007



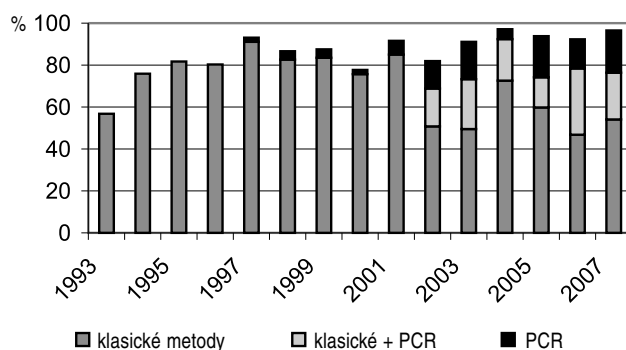
Graf 8: VĚKOVÝ INDEX + ABSOLUTNÍ POČET INVAZIVNÍHO MENINGOKOKOVÉHO ONEMOCNĚNÍ Česká republika, 1954–2007



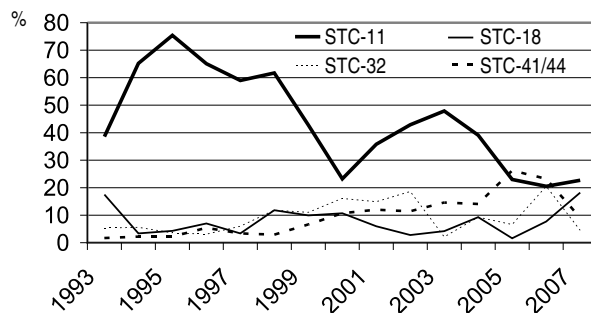
Graf 9: INVAZIVNÍ MENINGOKOKOVÉ ONEMOCNĚNÍ URČOVÁNÍ MENINGOKOKŮ, Česká republika, 1993–2007



Graf 10: LABORATORNĚ POTVRZENÉ INVAZIVNÍ MENINGOKOKOVÉ ONEMOCNĚNÍ Česká republika, 1993–2007



Graf 11: HLAVNÍ HYPERVIRULENTNÍ KLONÁLNÍ KOMPLEXY PŮSOBÍCÍ IMO v ČR, 1993–2007



Z 43 invazivních meningokokových onemocnění, u nichž byla v roce 2007 provedena MLST analýza, byla u 55,8 % zjištěna příslušnost meningokoka do některého z hypervirulentních komplexů. Tento výrazný pokles procenta hypervirulentních komplexů (z 89,7 % v roce 2006) je v rozporu s trojnásobným vzestupem smrtnosti!

Určování sekvenčních typů (ST) meningokoků a jejich příslušnosti do klonálních komplexů významným způsobem zpřesňuje surveillance invazivního meningokokového onemocnění a umožňuje detekovat eventuální výskyt sekundárních onemocnění. V roce 2007 nebylo zjištěno žádné sekundární invazivní meningokokové onemocnění.

V roce 2007 bylo zjištěno 5 onemocnění způsobených *N. meningitidis* Y, z nichž 1 skončilo úmrtím (ve věkové skupině nad 65 roků způsobil STC-167, který není hypervirulentní). Příslušnost do hypervirulentního komplexu STC-23, který ve zvýšené frekvenci začal v posledních letech v České republice působit invazivní meningokokové onemocnění s vysokou smrtností, byla prokázána u 1 onemocnění, které však neskončilo úmrtím.

Výsledky klonální analýzy meningokoků působících invazivní onemocnění v České republice jsou podkladem k vakcinační strategii doporučené NRL pro meningokokové nákazy, v souladu s nejnovějšími doporučeními mezinárodních expertů: v průběhu dětského věku provést postupně kombinovanou vakcinaci konjugovanou MenC vakcínou a polysacharidovou tetra- a penta- vakcínou A, C, Y, W135, aby před vstupem do adolescentního věku byla dosažena co nejkomplexnější antimeningokoková imunita. Jakmile bude v Evropě registrována konjugovaná tetra- a penta- vakcína A, C, Y, W135 (očekávána v roce 2009), mezinárodní experti doporučují následující postup: v dětském věku očkovat MenC konjugovanou vakcínou (načasování této vakcinace závisí na epidemiologické situaci v jednotlivých zemích) a v preadolescentním věku provést booster vakcinaci konjugovanou tetra- a penta- vakcínou A, C, Y, W135. Vzhledem k tomu, že séro skupina Y působí invazivní meningokokové onemocnění s vysokou smrtností zejména u adolescentních chlapců, je zařazení složky Y o vakcíny v preadolescentním věku pro Českou republiku vhodné.

Za současné epidemiologické situace, (vzestup procenta séro skupiny B, vzestup procenta hypervirulentních klonálních komplexů typických pro séro skupinu B (STC-18, STC-32 a STC-41/44), vysoká smrtnost působená séro skupinou B a vysoká nemocnost působená séro skupinou B v nejnižší věkové skupině) je pro Českou republiku žádoucí

dostupnost účinné MenB vakcíny. Současně dostupné proteinové vakcíny („PorA based“) nejsou pro Českou republiku vhodné vzhledem k nízkému pokrytí subtypů českých izolátů těmito vakcínami. Naděje jsou vkládány do vývoje MenB vakcín konstruovaných genetickými metodami, u nichž je očekávána univerzální účinnost, nezávislá na sérotypech a subtypech *N. meningitidis* B.

Pracovníci NRL v roce 2007 prezentovali získané výsledky v zahraničních i tuzemských časopisech [1-6].

Autoři děkují všem mikrobiologům, epidemiologům a klinickým lékařům za spolupráci při realizaci programu aktivní surveillance invazivního meningokokového onemocnění v České republice.

LITERATURA

1. Caugant D.A., Tzanakaki G., Kriz P. Lessons from meningococcal carriage studies. *FEMS Microbiol Rev* 2007; 31: 52–63.
2. Taha M.K., Vázquez J.A., Hong E., Bennet D.E., Bertrand S., Bukovski S., Cafferkey M.T., Carion F., Christensen J.J., Diggle M., Edwards G., Enríques R., Fazio C., Frosch M., Heuberger S., Hoffmann S., Jolley K.A., Kadlubowski M., Kechrid A., Kesanopoulos K., Kriz P., Lambertsen L., Levenet I., Musilek M., Paragi M., Sager A., Skoczynska A., Stefanelli P., Thulin S., Tzanakaki G., Unemo M., Vogel U., Zaranonelli M.L. Target Gene Sequencing To Characterize the Penicillin G Susceptibility of *Neisseria meningitidis*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2007; 51(8): 2784–2792.
3. Holub M., Scheinostová M., Fišerová A., Beran O., Kalmusová J., Musilek M., Křížová P. *Neisseria meningitidis* strains from patients with invasive meningococcal disease differ in stimulation of cytokine production. *Folia Microbiologica* 2007; 52: 525–528.
4. Rožnovský L., Křížová P. Meningokokové onemocnění – nezastupitelná úloha lékařů první linie. *Praktický lékař* 2007; 87(9): 540–545.
5. Rožnovský L., Křížová P. Meningokokové infekce. *Remedia* 2007; 17(6): 617–623.
6. Křížová, P., J. Kalmusová, M. Musilek. Invazivní meningokokové onemocnění v České republice v roce 2006. *Zprávy CEM (SZÚ Praha)* 2007; 16(3): 125–130.

MUDr. Pavla Křížová, CSc.

NRL pro meningokokové nákazy

Oddělení vzdušných bakteriálních nákaz

Centrum laboratorních činností v OPVZ

Odbor mikrobiologických laboratoří, SZÚ Praha

pavla.krizova@szu.cz