

Invazivní meningokokové onemocnění v České republice v roce 2011

Invasive meningococcal disease in the Czech Republic in 2011

Pavla Křížová, Martin Musílek, Zuzana Vacková, Jana Kozáková

Souhrn • Summary

V programu surveillance bylo v roce 2011 zjištěno v České republice celkem 65 onemocnění (nemocnost zůstala na 0,6/1000000 obyv.). Z 65 onemocnění 8 skončilo úmrtím - celková smrtnost v roce 2011 stoupla ve srovnání s předchozím rokem z 8,9 % na 12,3 %. V roce 2011 poprvé za dobu trvání surveillance nebylo zaznamenáno úmrtí způsobené séro skupinou C, zatímco bylo zaznamenáno jedno úmrtí séro skupinou W135. Většinu úmrtí způsobila séro skupina B (smrtnost 11,1 %). Ve srovnání s předchozím rokem byl v roce 2011 zaznamenán vzestup procenta onemocnění způsobených *N. meningitidis* B (z 58,2 % na 69,2 %), procento onemocnění způsobených *N. meningitidis* C kleslo z 11,9 % na 6,2 %, což je nejnižší výskyt séro skupiny C za dobu trvání surveillance invazivního meningokokového onemocnění v České republice. Onemocnění způsobených v roce 2011 séro skupinou Y bylo 3,2 %, stejně jako onemocnění způsobených séro skupinou W135. V roce 2011 se podařilo snížit procento onemocnění, u nichž nebyla prokázána séro skupina *N. meningitidis* (ND) z 23,9 % na 16,9 %. V roce 2011 bylo metodou PCR potvrzeno 50,8 % invazivních meningokokových onemocnění a u 12,3 % bylo PCR jedinou metodou poskytující pozitivní výsledek. Také v roce 2011 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 byl v roce 2011 komplex cc41/44 (17,9 %), který je jedním z typických klonálních komplexů meningokoků séro skupiny B v České republice, na dalším místě byly rovněž typické hypervirulentní klonální komplexy séro skupiny B cc269, cc18 a cc32 (10,3 %, 10,2 %, 10,2 %). Byl zaznamenán pokračující pokles hypervirulentního klonálního komplexu cc11, který je typický pro séro skupinu C, na 5,1 %, což je jeho nejnižší výskyt za dobu trvání surveillance invazivního meningokokového onemocnění v České republice.

*In 2011, 65 invasive meningococcal disease (IMD) cases were reported within the IMD surveillance programme in the Czech Republic, with the morbidity rate remaining unchanged at 0.6/100,000 population. Eight of 65 IMD cases were fatal and the overall case fatality rate increased from 8.9% in 2010 to 12.3% in 2011. In 2011, no death was caused by serogroup C for the first time since the surveillance has been conducted while one death from serogroup W135 was reported. Serogroup B accounted for most deaths, with a case fatality rate of 11.1%. The proportion of IMD cases caused by *N. meningitidis* B increased from 58.2% in 2010 to 69.2% in 2011 while the rate of IMD cases caused by *N. meningitidis* C decreased from 11.9% in 2010 to 6.2% in 2011 which is the lowest incidence rate of serogroup C since the IMD surveillance was launched in the Czech Republic. In 2011, serogroup Y was involved in 3.2% of IMD cases and the same percentage of IMD cases was caused by serogroup W135. The percentage of IMD cases with the causative serogroup being not determined declined from 23.9% in 2010 to 16.9% in 2011. In 2011, 50.8% of IMD cases were confirmed by PCR and PCR was the only method to yield a positive result in 12.3% of IMD cases. All strains from IMD cases referred to the National Reference Laboratory (NRL) in 2011 were analyzed by multilocus sequence typing (MLST). The most common causative hypervirulent complex in 2011 was cc41/44 (17.9% of IMD cases), a clonal complex of serogroup B meningococci typically found in the Czech Republic, followed by other hypervirulent clonal complexes of serogroup B, i.e. cc269, cc18, and cc32 (10.3%, 10.2%, and 10.2%, respectively). The downward trend in hypervirulent clonal complex cc11, representative of serogroup C, continued, with the rate dropping to 5.1%, i.e. to the lowest level since the launch of the IMD surveillance programme in the Czech Republic.*

Zprávy EM (SZÚ, Praha) 2012; 21(3): 106–111.

Klíčová slova: invazivní meningokokové onemocnění, aktivní surveillance, molekulární epidemiologie, PCR, vakcinace

Keywords: *invasive meningococcal disease, enhanced surveillance, molecular epidemiology, PCR, vaccination*

V programu surveillance bylo v roce 2011 zjištěno celkem 65 onemocnění, celková nemocnost byla 0,6/1000000 obyv. – **tabulka 1 a 3, graf 1 a 2.** Importované onemocnění nebylo v roce 2011 zjištěno.

U tří invazivních meningokokových onemocnění (1x N.m.B, 2x séro skupina neurčena) ve věkové skupině 15–19letých byla hlášena vakcinace (u dvou NeisVac, u jednoho druh meningokokové vakcíny neuveden).

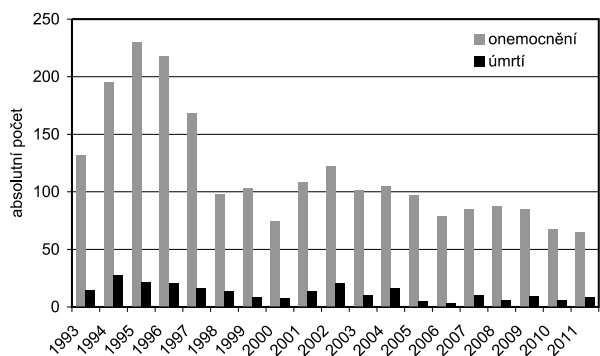
Tabulka 1: Invazivní meningokokové onemocnění (včetně úmrtí). Česká republika 2011. Surveillance data NRL pro meningokokové nákazy

Věk	Séroskopina <i>Neisseria meningitidis</i>						Celkem	Nemocnost na 100000		
	B	C	X	Y	W135	ND		celkem	N.m.B	N.m.C
0-11 m	8	2				2	12	10,2	6,8	1,7
1-4 r	11					2	13	2,8	2,4	0
5-9 r	2		1			2	5	1	0,4	0
10-14 r	1					1	2	0,4	0,2	0
15-19 r	9	1			1	2	13	2,2	1,5	0,2
20-24 r	2				1		3	0,4	0,3	0
25-34 r	3					1	4	0,2	0,1	0
35-44 r	2			1			3	0,2	0,2	0
45-54 r	3					1	4	0,3	0,2	0
55-64 r	2			1			3	0,2	0,1	0
65+ r	2	1					3	0,2	0,1	0,06
Celkem	45	4	1	2	2	11	65	0,6	0,4	0,04
%	69,2	6,2	1,5	3,1	3,1	16,9				

Tabulka 2: Úmrtí na invazivní meningokokové onemocnění. Česká republika 2011. Surveillance data NRL pro meningokokové nákazy

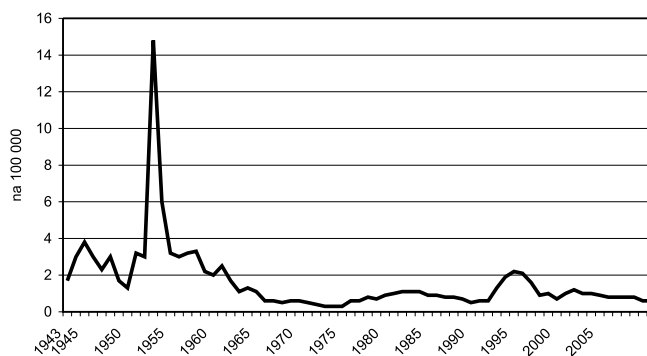
Věk	Séroskopina <i>Neisseria meningitidis</i>					Celkem	Celková smrtnost %	Smrtnost N.m.B %	Smrtnost N.m.C %
	B	C	Y	W135	ND				
0-11 m	1				2	3			
1-4 r	2					2			
5-9 r									
10-14 r									
15-19 r	1					1			
20-24 r				1		1			
25-34 r									
35-44 r									
45-54 r									
55-64 r									
65+ r	1					1			
Celkem	5			1	2	8	12,3	11,1	0

Graf 1: Invazivní meningokokové onemocnění, Česká republika, 1993–2011



Surveillance data NRL pro meningokokové nákazy

Graf 2: Nemocnost invazivním meningokokovým onemocněním, Česká republika, 1943–2011

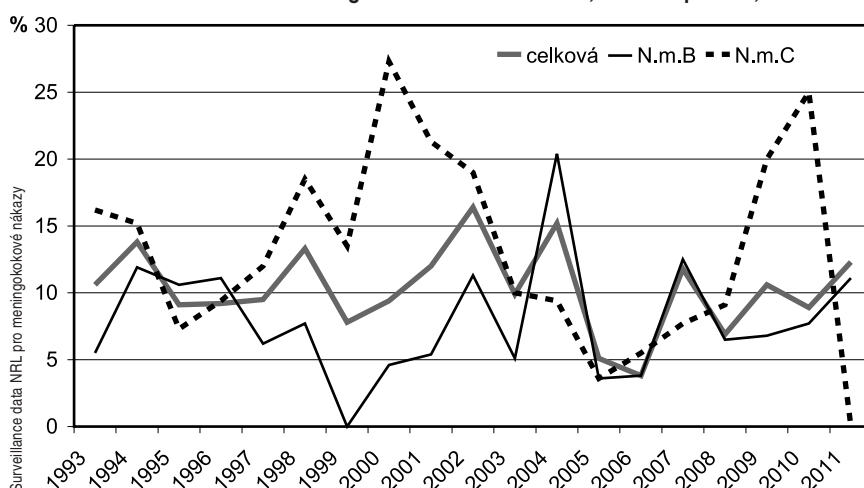


Rutinní hlášení (od 1943) + surveillance data NRL pro meningokokové nákazy (od 1993)

Tabulka 3: Epidemiologické charakteristiky invazivního meningokokového onemocnění. Česká republika, 1993–2011.
Surveillance data NRL pro meningokokové nákazy

	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011
Počet onemocnění	132	195	230	218	168	98	103	74	108	122	101	105	97	79	85	87	85	67	65
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	0,8	0,8	0,6	0,6
Počet úmrtí	14	27	21	20	16	13	8	7	13	20	10	16	5	3	10	6	9	6	8
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	6,9	10,6	8,9	12,3
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	6,5	6,8	7,7	11,1
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)	(9,1)	(20,0)	(25,0)	0
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	2,5	1,4	1,6	1,6
% 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	71	69,4	58,2	69,2
% 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	13	11,8	11,9	6,2
% 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	14	16,4	23,9	16,9

ND = séroskupina neurčena

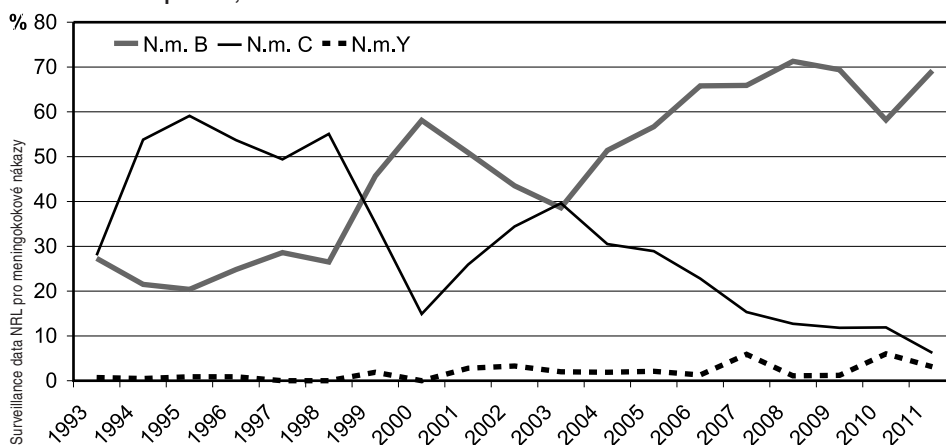
Graf 3: Smrtnost invazivního meningokokového onemocnění, Česká republika, 1993–2011

Z 65 onemocnění 8 skončilo úmrtím – celková smrtnost v roce 2011 stoupla ve srovnání s předchozím rokem z 8,9 % na 12,3 %. V roce 2011 poprvé za dobu trvání surveillance nebylo zaznamenáno úmrtí způsobené séroskupinou C, zatímco bylo zaznamenáno jedno úmrtí séroskupinou W135. Většinu úmrtí způsobila séroskupina B (smrtnost 11,1 %) – **tabulka 2 a 3, graf 3**.

Ve srovnání s předchozím rokem byl v roce 2011 zaznamenán vzestup procenta onemocnění způsobených *N. meningitidis* B (z 58,2 % na 69,2 %), procento onemocnění způsobených *N. me-*

ningitidis C kleslo z 11,9 % na 6,2 %, což je nejnižší výskyt séroskupiny C za dobu trvání surveillance invazivního meningokokového onemocnění v České republice – **graf 4, tabulka 3**. Onemocnění způsobených v roce 2011 séroskupinou Y bylo 3,2 %, stejně jako onemocnění způsobených séroskupinou W135. V roce 2011 se podařilo snížit procento onemocnění, u nichž nebyla prokázána séroskupina *N. meningitidis* (ND) z 23,9 % na 16,9 % – **tabulka 1 a 3, graf 9**. NRL děkuje všem, kdo přispěli k tomuto zlepšení dat surveillance, která jsou potřebná k přesnému zhodnocení epidemiologické situace a doporučení optimální vakcinační strategie.

NRL nabízí mikrobiologickým laboratorům bezplatné vyšetření séroskupiny u izolátů z invazivního meningokoko-

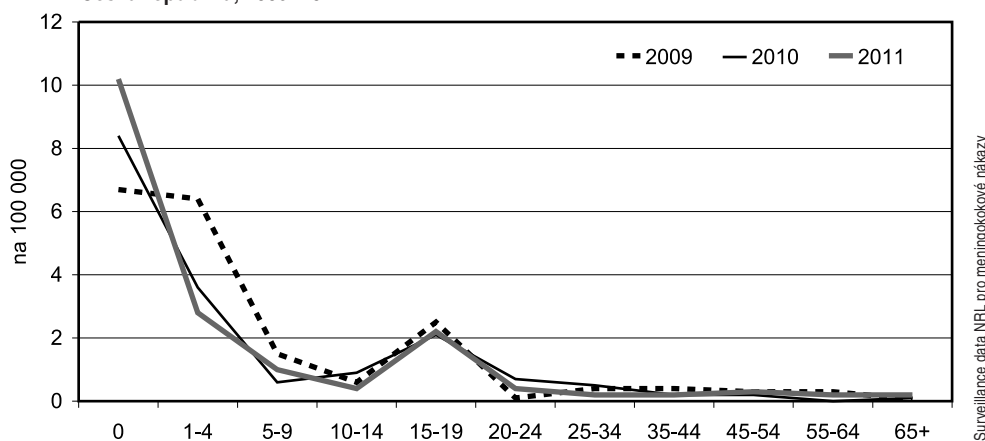
Graf 4: Séroskupiny *N. meningitidis* u invazivního meningokokového onemocnění, Česká republika, 1993–2011

vého onemocnění zaslanych do NRL k ověření a dourčení. NRL hlásí výsledky odesílajícím mikrobiologům a nově budou tyto výsledky dostupné přes úložiště dat i epidemiologům.

Analýza onemocnění dle věku a séro skupin je zachycena na **grafech 5–7**. V roce 2011 došlo ve srovnání s předchozím rokem k mírnému vzestupu nemocnosti v nejmladší věkové skupině 0–11měsíčních a mírnému poklesu

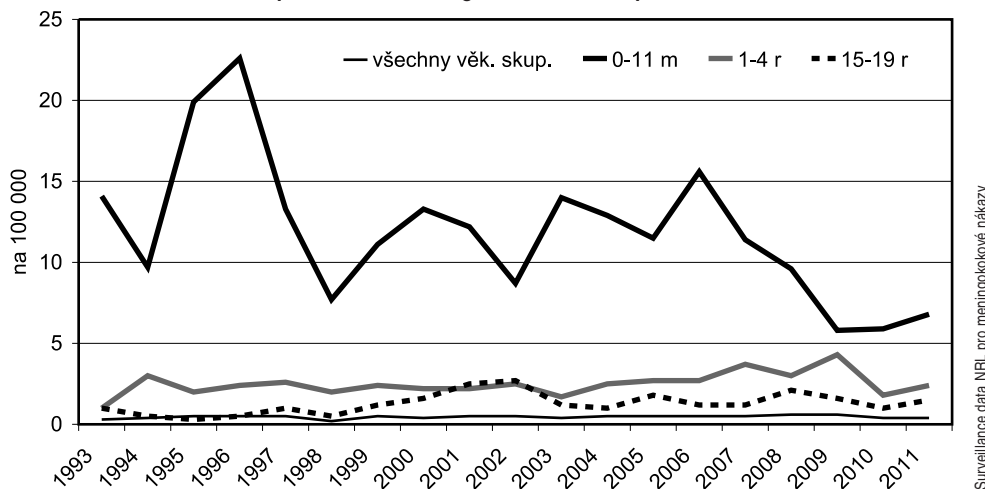
u 1–4letých dětí, nemocnost 15–19letých zůstala stejná. Dlouhodobé sledování nemocnosti ve vybraných věkových skupinách ukazuje, že nejvyšší nemocnost způsobuje séro skupina B v nejmladší věkové skupině, kde však od roku 2007 měla klesající trend, který se ale v roce 2009 zastavil na 5,9/100 000 a v roce 2011 došlo k mírnému vzestupu na 6,8/100 000. Nemocnost způsobená séro skupinou C dosahuje v posledních letech ve všech věkových skupinách

Graf 5: Specifická věková nemocnost invazivního meningokokového onemocnění, Česká republika, 2009–2011



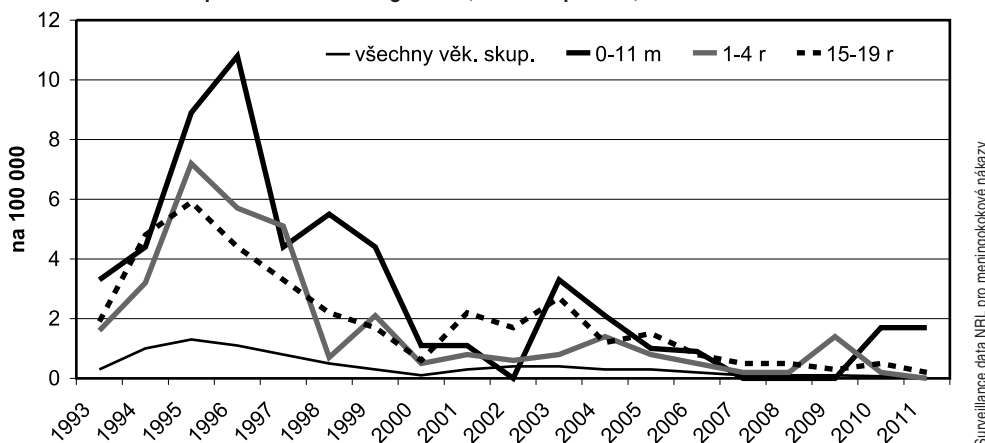
Surveillance data NRL pro meningokokové nákazy

Graf 6: Věková nemocnost způsobená N. meningitidis B, Česká republika, 1993–2011

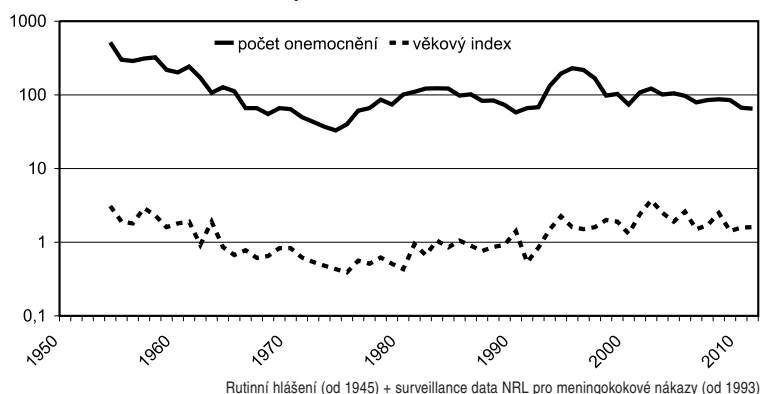
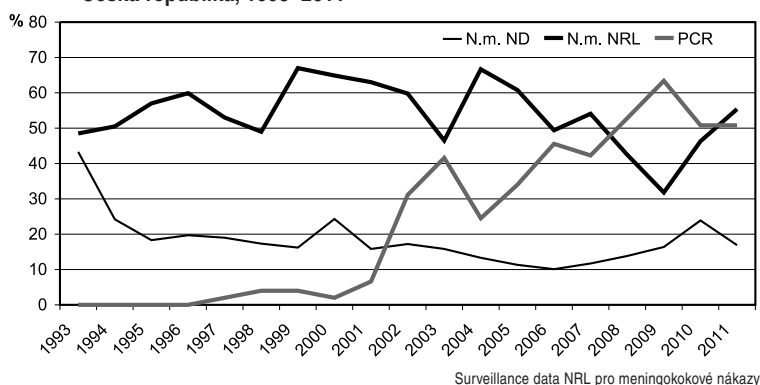
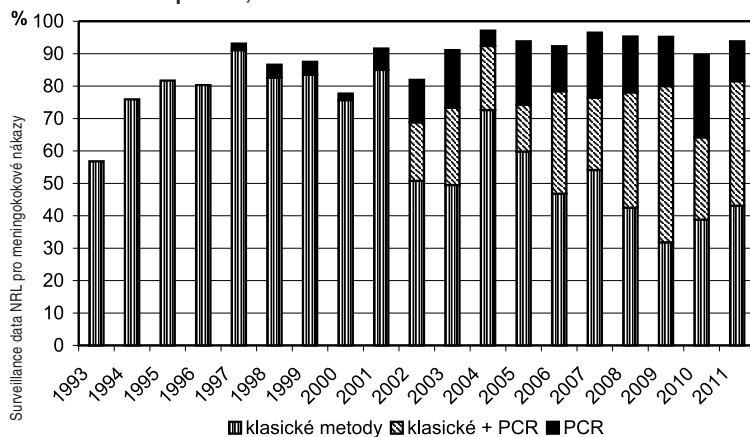


Surveillance data NRL pro meningokokové nákazy

Graf 7: Nemocnost způsobená N. meningitidis C, Česká republika, 1993–2011



Surveillance data NRL pro meningokokové nákazy

Graf 8: Věkový index + absolutní počet invazivního meningokokového onemocnění, Česká republika, 1954–2011**Graf 9: Invazivní meningokokové onemocnění. Určování meningokoků, Česká republika, 1993–2011****Graf 10: Laboratorně potvrzené invazivní meningokokové onemocnění, Česká republika, 1993–2011**

nízkých hodnot, pouze u dětí do 1 roku věku od roku 2010 mírně stoupla na 1,7/100 000.

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) byl v roce 2011 stejný jako v předchozím roce – **graf 8, tabulka 3**.

Grafy 9 a 10 ilustrují úroveň laboratorní diagnostiky invazivního meningokokového onemocnění v České republice, která se v roce 2011 zlepšila oproti předchozímu roku díky zvýšené pozornosti mikrobiologů, epidemiologů a kli-

nických lékařů. V roce 2011 bylo invazivní meningokokové onemocnění potvrzeno laboratorně v 93,8 %, což je oproti předchozímu roku vzestup (z 89,6 %). Významný podíl na tomto zlepšení má zvýšené provádění kultivace a hlášení kultivačních výsledků do EPIDATU (u 78,5 % invazivních onemocnění). V roce 2011 byl stejný trend provádění PCR jako v předchozím roce: metodou PCR bylo potvrzeno 50,8 % invazivních meningokokových onemocnění. Provádění PCR má vzhledem k používané předhospitalizační antibiotické terapii invazivního meningokokového onemocnění velký význam: v roce 2011 bylo PCR jedinou metodou poskytující pozitivní výsledek u 12,3 % onemocnění.

Je žádoucí, aby PCR diagnostika v mikrobiologických laboratořích byla prováděna a aby její výsledky byly hlášeny do EPIDATU. Rovněž je žádoucí, aby bylo prováděno vyšetření metodou PCR až do určení séroskupin a tyto výsledky byly hlášeny do EPIDATU. Jak již bylo uvedeno, v roce 2011 se podařilo snížit procento onemocnění, kde není určena séroskupina, což zlepšuje hodnocení vývoje epidemiologické situace a doporučení odpovídající vakcinační strategie. Pracovištím, která nemají podmínky k vyšetřování metodou PCR připomínáme, že toto vyšetření, které je hrazené pojišťovnou, provádí NRL pro meningokokové nákazy. Podmínky odběru a transportu materiálu na vyšetření PCR jsou dostupné na webu NRL: <http://www.szu.cz/nrl-pro-meningokokove-nakazy-doporucene-postupy>. Do NRL je možno zaslat klinický materiál i pouze k dourčení séroskupiny v případě, že toto dourčení pracoviště neprovádí. Dále upozorňujeme na možnost konzultace o molekulárních metodách s naší NRL, která také nabízí pracovištím předvedení metod a pomoc s jejich zaváděním. Tímto děkujeme pracovištím, která tuto možnost již využila.

Je velmi potěšující, že oproti předchozímu roku se v roce 2011 dále zvýšil podíl invazivních meningokokových onemocnění, u nichž byly izoláty posílány do NRL: na 55,4 %. Děkujeme všem, kdo posílají do NRL meningokokové izoláty a DNA k MLST analýzám a vybízíme ke zvýšenému úsilí v této spolupráci, která umožňuje získání validních výsledků v klonální analýze meningokoků způsobujících invazivní onemocnění. Připomínáme, že povinnost posílání izolátů z invazivního meningokokového onemocnění do NRL a hlášení výsledků do EPIDATU je legislativně podložena vyhláškou 473/2008 Sb., o systému epidemiologické bdělosti pro vybrané infekce (Příloha 6, čl. 2, odst. 6).

NRL provedla i v roce 2011 analýzu multilokusovou sekvenční typizací (MLST) u všech získaných izolátů z invazivního meningokokového onemocnění. Nejčastěji zjištěným hypervirulentním komplexem způsobujícím invazivní onemocnění byl v roce 2011 komplex cc41/44 (17,9 %),

kteří je jedním z typických klonálních komplexů meningokoků séroskupiny B v České republice, na dalším místě byly rovněž typické hypervirulentní klonální komplexy séroskupiny B cc269, cc18 a cc32 (10,3 %, 10,2 %, 10,2 %). Byl zaznamenán pokračující pokles hypervirulentního klonálního komplexu cc11, který je typický pro séroskupinu C, na 5,1 %, což je jeho nejnižší výskyt za dobu trvání surveillance invazivního meningokokového onemocnění v České republice – **graf 11**. Výsledky klonální analýzy potvrdily výrazně vyšší genetickou heterogenitu *N. meningitidis* B oproti *N. meningitidis* C. Určování sekvenčních typů (ST) meningokoků a jejich příslušnosti do klonálních komplexů významným způsobem zpřesňuje surveillance invazivního meningokokového onemocnění a umožňuje detekovat eventuální výskyt sekundárních nemocí. Data surveillance invazivního meningokokového onemocnění nevykazují v roce 2011 sekundární onemocnění.

Výsledky klonální analýzy meningokoků působících invazivní onemocnění v České republice jsou podkladem k aktualizaci vakcinační strategie doporučené NRL pro meningokokové nákazy, které je v souladu s nejnovějšími doporučeními mezinárodních expertů: **v dětském věku (2–6 roků) provést základní vakcinaci a v pre-adolescentním věku (10–14 roků) revakcinaci konjugovanou meningokokovou tetravakcínou k získání robustní a dlouhodobé antimeningokokové imunity**. V brzké době lze očekávat evropskou registraci konjugované meningokokové tetravakcíny A,C,Y,W135 s aplikací od 12 měsíců věku a výše.

Za současné epidemiologické situace, tj. nejvyšší nemocnost séroskupinou B ve věkové skupině 0–11 měsíců a vysoké procento hypervirulentních klonálních komplexů typických pro séroskupinu B (cc41/44, cc32 a cc18), je pro Českou republiku žádoucí dostupnost účinné MenB vakcíny a její zařazení do očkovacího schématu malých dětí. MenB vakcína však bude vhodná k aplikaci i pro adolescenty, kteří již několik let jsou více postiženi séroskupinou B než C – v roce 2011 byla nemocnost u 15–19letých způsobená séroskupinou B 1,5/100 000 oproti 0,2/100 000 způsobená séroskupinou C – **tabulka 1**.

V roce 2012 je předpokládána evropská registrace MenB vakcíny konstruované genetickými metodami, u níž je očekávána univerzální účinnost, nezávislá na sérotypech a subtypech *N. meningitidis* B. Tato vakcína byla testována

v klinické studii i v ČR a její dostupnost zde je velmi žádoucí. Testování MenB izolátů od IMO pacientů z let 2007–2010 metodou MATS (Meningococcal Antigens Typing System) ukázalo jejich 74% pokrytí touto novou MenB vakcínou, NRL tedy její použití v České republice doporučuje.

PODĚKOVÁNÍ

Sekvenční charakterizace izolátů *N. meningitidis* byla podpořena projektem IGA MZ reg. č. NT/11424-4.

Autoři děkují všem mikrobiologům, epidemiologům a klinickým lékařům za spolupráci při realizaci programu aktivní surveillance invazivního meningokokového onemocnění v České republice. Zejména děkujeme kolegům, kteří v roce 2011 poslali izoláty *N. meningitidis* do NRL pro invazivní meningokoková onemocnění: prim. MUDr. Roháčová H., MUDr. Patakiová, MUDr. Podojilová, MUDr. Jilich D., MUDr. Blechová Z., MUDr. Kulichová, MUDr. Poláková, MUDr. Příhodová J., MUDr. Helcl, MUDr. Nyčová, MUDr. Horová B., RNDr. Gabrielová, MUDr. Sýkorová, nemocnice Na Bulovce; MUDr. Štorková, Bio-Regena Praha; MUDr. Vališová, MUDr. Ševčíková, FN Brno; MUDr. Tomenendalová, nem. Břeclav; MUDr. Bečvářová, Laboma České Budějovice; MUDr. Šuš, nemocnice České Budějovice; MUDr. Veberová, IMUNOBACT Děčín; MUDr. Ryšková, FN Hradec Králové; MUDr. Bartošová H., nemocnice Jihlava, p.o.; MUDr. Cihlová V., nemocnice Jindřichův Hradec; MUDr. Puchálková, nemocnice Karlovy Vary; MUDr. Černá O., nemocnice Ke Karlovu; MUDr. Eliášová, ZÚ Kladno; Mgr. Křemelková H., nemocnice Kyjov; MUDr. Kracík V., MVDr. Pilousová E., MUDr. Telekesová, prim. MUDr. Zíma, Z., Krajská nemocnice Liberec; prim. MUDr. Běbrová E., MUDr. Ešnerová, MUDr. Kučerová, MUDr. Petržílková; MUDr. Chrenková V., FN Motol; MUDr. Zamazalová, nemocnice Nové Město na Moravě; RNDr. Machučová, P+R Nový Jičín; RNDr. Petřelová, FN Olomouc; RNDr. Holec V., Mgr. Holečková, RNDr. Niemczykova J., Mgr. Škapová, ZÚ Ostrava; MUDr. Švecová, nemocnice Pelhřimov p.o.; MUDr. Hrušková R., MUDr. Janouškovcová H., MUDr. Bergerová T., FN Plzeň; MVDr. Ježek P., ON Příbram, a.s.; Ing. Opluštilová, nemocnice Strakonice; MVDr. Ziklová M., P+R laboratoř Šternberk; MUDr. Čáповá E., nemocnice Tábor; MUDr. Vítová, ON Trutnov; Mgr. Miroslava Dlouhá, nemocnice Třebíč; MUDr. Jourová, UNI LAB Třebíč; prim. MUDr. Dlouhý P., MUDr. Hájková L., MUDr. Kotora V., MUDr. Pazderová J., MUDr. Přibíková R., MUDr. Štefan M., MUDr. Štolbová M., MUDr. Tomaškovič M., MUDr. Válková R., nemocnice Ústí nad Labem; MUDr. Vonderinklerová V., Mikrochem Valašské Meziříčí; MUDr. Novák, mikrobiologie Velké Meziříčí; MUDr. Mertlová, MUDr. Čermáková, VFN Praha; MUDr. Tkadlecová H., KHS Zlín.

Pavla Křížová
Martin Musílek
Zuzana Vacková
Jana Kozáková
NRL pro meningokokové nákazy
SZÚ, Praha

Graf 11: Hlavní hypervirulentní klonální komplexy působící IMO v ČR, 1993–2011

