

Invazivní meningokokové onemocnění v České republice v roce 2004

Invasive meningococcal disease in the Czech Republic in 2004

Pavla Křížová, Jitka Kalmusová, Martin Musílek

Souhrn • Summary

V programu surveillance bylo v roce 2004 zjištěno v České republice celkem 105 onemocnění (nemocnost 1,0/100 000 obyv.), z nichž 16 skončilo úmrtím (celková smrtelnost dosáhla 15,2 %!). Byl zaznamenán pokles procenta onemocnění způsobených *N. meningitidis* C a vzestup procenta onemocnění způsobených *N. meningitidis* B (což však není celorepublikovým jevem). Nicméně nemocnost způsobená séroskupinou B se i v roce 2004 držela na hodnotě nejčastěji zjišťované v období surveillance (0,5/100 000) a má dlouhodobě stabilní trend. Nemocnost způsobená séroskupinou C má dlouhodobě vzestupný trend, přestože v roce 2004 klesla na 0,3/100 000. Nejčastěji zjištěným hypervirulentním komplexem způsobujícím invazivní onemocnění byl i v roce 2004 komplex ST-11 (23,8 %), následovaný komplexem ST-18 (8,6 %) a ST-32 (7,6 %). Pouze 14,3 % invazivních onemocnění z roku 2004 bylo způsobeno meningokoky, které nenáležely do hypervirulentního komplexu! Určování příslušnosti meningokoků do klonálních komplexů významným způsobem zpřesnilo surveillance invazivního meningokokového onemocnění a ukázalo, že mezi invazivními meningokokovými onemocněními není přímá epidemiologická souvislost a potvrdilo naše předchozí zjištění, že v České republice se prakticky nevyskytují sekundární invazivní meningokoková onemocnění. Určování příslušnosti meningokoků do klonálních komplexů rovněž umožnilo detekci nového hypervirulentního komplexu *N. meningitidis* Y (ST-23), který ve zvýšené frekvenci začal v posledních letech v České republice působit invazivní meningokokové onemocnění s vysokou smrtelností.

*Total number of invasive meningococcal disease found in the active surveillance programme was 105 in the Czech Republic in 2004 (morbidity 1/100 000 population), and 16 of them were fatal (case fatality rate was 15.2 %!). Decrease of the percentage of disease caused by serogroup C and increase of the percentage of disease caused by serogroup B was noticed (which is not whole-country phenomenon). However, the morbidity caused by serogroup B kept in 2004 the most frequent value found during the surveillance period (i.e. 0.5/100 000) and has a long-term stable trend. The morbidity caused by serogroup C has a long-term increasing trend, even it has dropped to 0.3/100 000 in 2004. The most frequent hypervirulent complex causing invasive meningococcal disease in 2004 was ST-11 complex (23.8 %), followed by complex ST-18 (8.6 %) and ST-32 (7.6 %). Only 14.3 % of invasive disease were caused by meningococcal strains not belonging to the hypervirulent complexes! Identification of hypervirulent complexes in meningococci causing invasive disease gave significant precision to the surveillance of invasive meningococcal disease and showed that the cases of invasive meningococcal disease are not in the epidemiological relationship and has confirmed our previous finding that no secondary cases occur in the Czech Republic. Identification of hypervirulent complexes in meningococci causing invasive disease allowed as well the detection of a new hypervirulent complex *N. meningitidis* Y (ST-23), causing recently in the Czech Republic more frequently the invasive meningococcal disease with very high case fatality rate.*

Zprávy CEM (SZÚ, Praha) 2005; 14(3): 129–139.

Rok 2004 je již dvanáctým rokem trvání programu aktivní surveillance invazivního meningokokového onemocnění v České republice, který provádí Národní referenční laboratoř (NRL) pro meningokokové nákazy ve spolupráci s mikrobiology, epidemiology a klinickými lékaři. Tak jako v předchozích letech byl výskyt invazivního meningokokového onemocnění předmětem zájmu odborné i laické veřejnosti se zaměřením na možnosti prevence a profylaxe tohoto onemocnění. Vývoj epidemiologické situace v České republice je tedy analyzován se zřetelem k současným možnostem či limitacím prevence a profylaxe.

V programu surveillance bylo v roce 2004 zjištěno celkem 105 onemocnění – tabulka 1, graf 1, tudíž nemocnost v České republice byla v roce 2004 stejná, jako

v roce předchozím (1,0/100 000 obyv.) – tabulka 3, graf 2. Nepříjemnou skutečností je, že v roce 2004 byl zaznamenán vzestup počtu úmrtí oproti předchozím dvěma letům (16 úmrtí) a celková smrtelnost dosáhla 15,2 %, což je druhá nejvyšší celková smrtelnost invazivního meningokokového onemocnění za dobu trvání surveillance – tabulka 2 a 3.

Srovnání údajů surveillance a EPIDATU ukazuje, že nemocnost hlášená EPIDATEM byla i v roce 2004 stejná jako nemocnost zjištěná programem surveillance – graf 3. Srovnání dat za desetileté období dokumentuje vynikající shodu nemocnosti zjišťované oběma hlásícími systémy. V roce 2004 byly zjištěny jen drobné rozdíly v absolutních počtech onemocnění, způsobené různým vykazováním onemocnění v přelomu kalendářního roku či

Tabulka 1: INVAZIVNÍ MENINGOKOKOVÉ ONEMOCNĚNÍ (včetně úmrtí), Česká republika, 2004
Surveillance data NRL pro meningokokové nákazy

Věk	Séroskopina <i>Neisseria meningitidis</i>						Celkem	Nemocnost na 100 000		
	A	B	C	Y	W135	ND		celkem	N.m.B	N.m.C
0-11 m		12	2		1	2	17	18,2	12,9	2,1
1-4 r		9	5			5	19	5,3	2,5	1,4
5-9 r		3	5	1		2	11	2,7	0,6	1,0
10-14 r	1*	3	2			1	7	1,1	0,5	0,3
15-19 r		7	8	1	1	2	19	2,9	1,0	1,2
20-24 r		6	4				10	1,3	0,8	0,5
25-34 r		7	2				9	0,5	0,4	0,1
35-44 r		1				1	2	0,1	0,1	
45-54 r		2	1		1	1	4	0,3	0,1	0,1
55-64 r		2	3				5	0,4	0,1	0,2
65+ r		2					2	0,1	0,1	
Celkem	1	54	32	2	2	14	105	1,0	0,5	0,3
%	1,0	51,4	30,5	1,9	1,9	13,3	100,0			

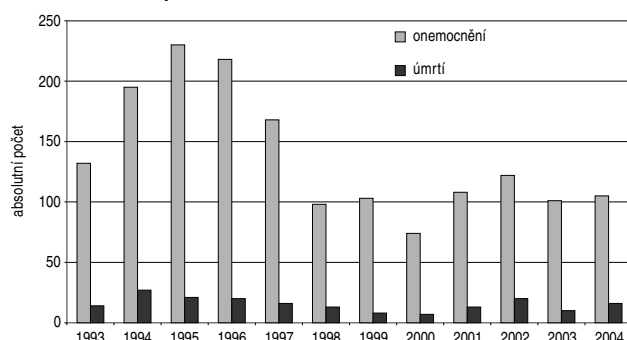
ND = séroskopina neurčena; * import z Egypta

Tabulka 2: ÚMRTÍ NA INVAZIVNÍ MENINGOKOKOVÉ ONEMOCNĚNÍ, Česká republika, 2004
Surveillance data NRL pro meningokokové nákazy

Věk	Séroskopina <i>Neisseria meningitidis</i>					Celkem	Smrtnost (%)		
	A	B	C	Y	ND		celková	N.m.B	N.m.C
0-11 m		2				2	11,8 **	16,7 **	
1-4 r		3	2		1	6	31,6 **	33,3 **	40,0 **
5-9 r				1		1	9,1 **		
10-14 r		2				2	28,6 **	66,7 **	
15-19 r		1				1	5,3 **	14,3 **	
20-24 r		1	1			2	20,0 **	16,7 **	25,0 **
25-34 r		1				1	11,1 **	14,3 **	
35-44 r									
45-54 r		1				1	25,0 **	50,0 **	
55-64 r									
65+ r									
Celkem		11	3	1	1	16	15,2	20,4	9,4

ND = séroskopina neurčena; ** chyba malých čísel

Graf 1: INVAZIVNÍ MENINGOKOKOVÉ ONEMOCNĚNÍ
Česká republika, 1993–2004



Surveillance data NRL pro meningokokové nákazy

nenahlášením onemocnění klinickým pracovištěm hygienické službě. Detailní srovnání dat ukazuje, že v EPIDATU došlo ke zpřesnění údajů o séroskopinách meningokoků.

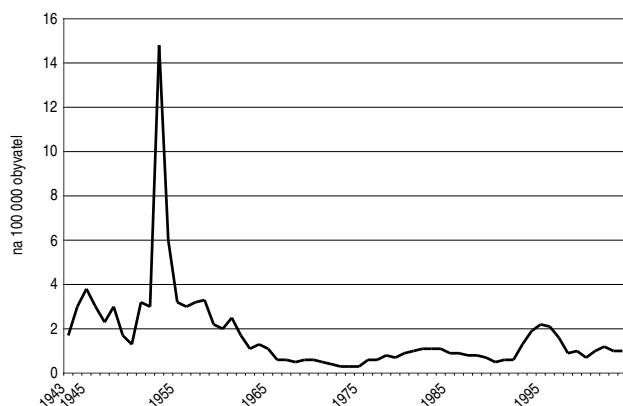
V roce 2004 byl zaznamenán pokles procenta onemocnění způsobených *N. meningitidis* C a vzestup procenta onemocnění způsobených *N. meningitidis* B – graf 4, tabulka 3. Z celkového počtu 105 onemocnění bylo 54 způsobeno séroskopinou B, 32 séroskopinou C, po dvou onemocněních séroskopinami Y a W135 a jedno onemocnění (importované z Egypta) séroskopinou A. Séroskopina nebyla určena pouze u 13,3 % – tabulka 1.

Analýza onemocnění dle věku a séroskopin je zachycena na grafech 5–8 a tabulkách 1, 4 a 5. V roce 2004

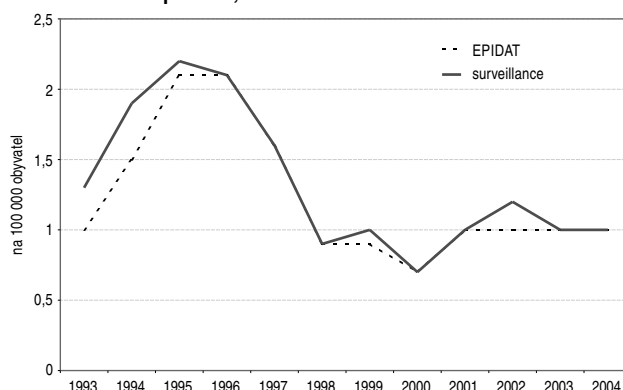
Tabulka 3: EPIDEMIOLOGICKÉ CHARAKTERISTIKY INVAZIVNÍHO MENINGOKOKOVÉHO ONEMOCNĚNÍ, Česká republika, 1993–2004
Surveillance data NRL pro meningokokové nákazy

	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004
Počet onemocnění	132	195	230	218	168	98	103	74	108	122	101	105
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
Počet úmrtí	14	27	21	20	16	13	8	7	13	20	10	16
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
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
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
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
% 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
% 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
% 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

ND = séroskupina neurčena

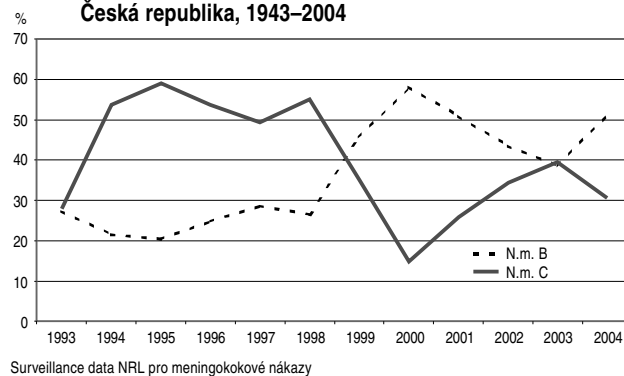
Graf 2: NEMOCNOST INVAZIVNÍM MENINGOKOKOVÝM ONEMOCNĚNÍM, Česká republika, 1943–2004

Rutiní hlášení (1943–1992) + data aktivní surveillance NRL pro meningokokové nákazy (1993–2004)

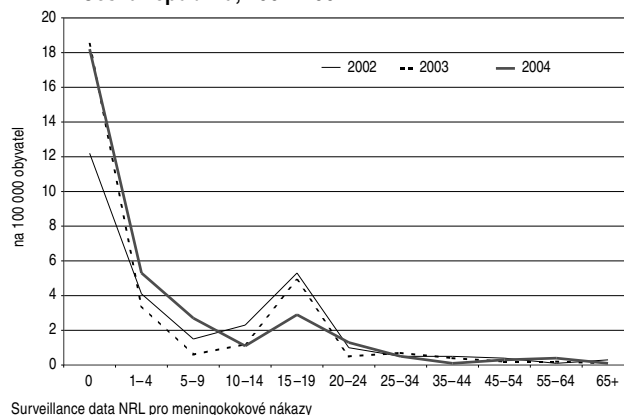
Graf 3: INVAZIVNÍ MENINGOKOKOVÉ ONEMOCNĚNÍ NEMOCNOST (surveillance, EPIDAT) Česká republika, 1943–2004

Surveillance data NRL pro meningokokové nákazy + EPIDAT

došlo ve srovnání s předchozím rokem k nejvýraznějšímu poklesu nemocnosti ve věkové skupině 15–19letých a v nejmladší věkové skupině. Naopak, vzestup nemocnosti v roce 2004 byl zaznamenán ve věkové skupině 1–4letých, 5–9letých a 20–24letých. V dětských věko-

Graf 4: SÉROSKUPINY *N. MENINGITIDIS* U INVAZIVNÍHO MENINGOKOKOVÉHO ONEMOCNĚNÍ, Česká republika, 1943–2004

Surveillance data NRL pro meningokokové nákazy

Graf 5: SPECIFICKÁ VĚKOVÁ NEMOCNOST INVAZIVNÍHO MENINGOKOKOVÉHO ONEMOCNĚNÍ, Česká republika, 2002–2004

Surveillance data NRL pro meningokokové nákazy

vých skupinách způsobila zvýšenou nemocnost séroskupina C, zatímco u mladých dospělých séroskupina B.

Pokles procenta séroskupiny C a vzestup procenta séroskupiny B zjištěný u invazivního meningokokového onemocnění v roce 2004 navodil dojem, že přibývají onemocnění způsobená séroskupinou B a odbornou i laickou veřejností začal být projevován zájem o vakcínu

Tabulka 4: INVAZIVNÍ MENINGOKOKOVÉ ONEMOCNĚNÍ – N.m.B
Absolutní počty ve vybraných věkových skupinách
Česká republika, 1993–2004
Surveillance data NRL pro meningokokové nákazy

rok	všechny věk. skup.	0-11 m	1-4 r	5-9 r	10-14 r	15-19 r
1993	36	17	5	0	1	9
1994	42	11	15	1	2	5
1995	48	20	10	4	1	3
1996	54	21	11	4	2	4
1997	48	12	11	6	2	8
1998	26	7	8	1	0	4
1999	48	10	9	6	2	9
2000	43	12	8	3	2	11
2001	55	11	8	4	1	17
2002	53	8	9	1	4	18
2003	39	13	6	1	3	8
2004	54	12	9	3	3	7

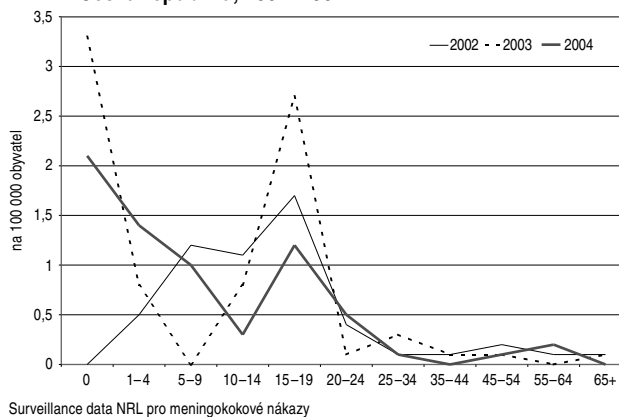
Tabulka 5: Invazivní meningokokové onemocnění – N.m.C
Absolutní počty ve vybraných věkových skupinách
Česká republika, 1993–2004
Surveillance data NRL pro meningokokové nákazy

rok	všechny věk. skup.	0-11 m	1-4 r	5-9 r	10-14 r	15-19 r
1993	37	4	8	0	3	17
1994	104	5	16	6	12	43
1995	135	9	35	16	10	51
1996	117	10	26	9	8	37
1997	83	4	22	13	5	26
1998	54	5	3	7	10	17
1999	37	4	8	5	2	12
2000	11	1	2	2	0	4
2001	28	1	3	2	3	15
2002	42	0	2	7	7	12
2003	40	3	3	0	5	18
2004	32	2	5	5	2	8

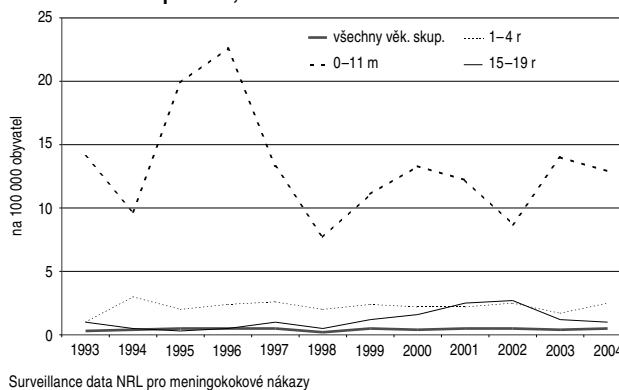
proti meningokoku B. Graf 7 však ukazuje, že nemocnost způsobená séro skupinou B se i v roce 2004 držela na hodnotě nejčastěji zjišťované v období surveillance (0,5/100 000 obyvatel). Stablní dlouhodobý (více než třicetiletý!) trend nemocnosti způsobené v České republice séro skupinou B ilustruje graf 9. Tento graf rovněž ukazuje, že nemocnost způsobená séro skupinou C má dlouhodobě vzestupný trend (přestože v roce 2004 klesla na 0,3/100 000).

Jak již bylo uvedeno v našich předchozích analýzách, je věkovému indexu (poměr počtu pacientů nad 4 roky věku k počtu pacientů 0–4 roky věku) přisuzován

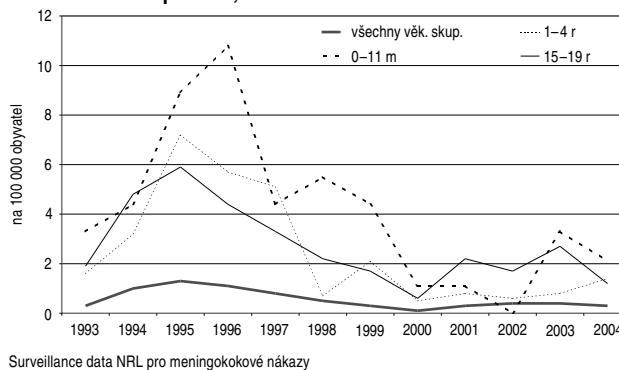
Graf 6: SPECIFICKÁ VĚKOVÁ NEMOCNOST INVAZIVNÍHO MENINGOKOKOVÉHO ONEMOCNĚNÍ PŮSOBENÉHO *N. MENINGITIDIS C*
Česká republika, 2002–2004



Graf 7: NEMOCNOST ZPŮSOBENÁ *N. MENINGITIDIS B*
Česká republika, 1993–2004



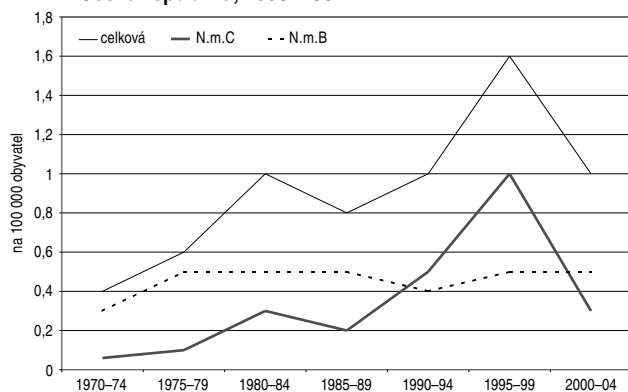
Graf 8: NEMOCNOST ZPŮSOBENÁ *N. MENINGITIDIS C*
Česká republika, 1993–2004



prognostický význam pro vývoj počtu invazivních meningokokových onemocnění (při stoupajících hodnotách věkového indexu lze očekávat vzestup počtu onemocnění). Graf 10 zachycuje unikátní již padesátileté sledování hodnot věkového indexu a dokumentuje jeho dlouhodobou dobrou korelaci s absolutním počtem invazivních meningokokových onemocnění. Oba tyto údaje mají v České republice od roku 2002 sestupný trend.

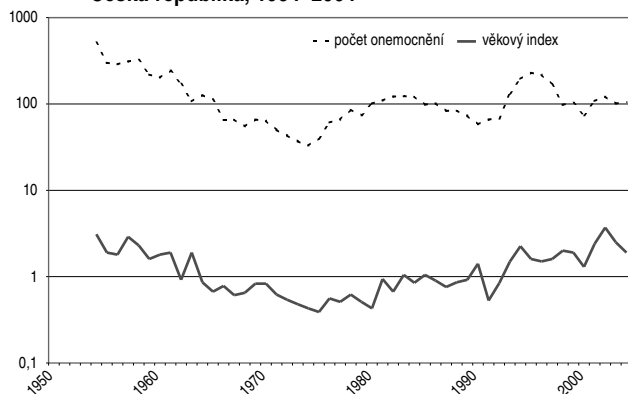
Graf 11 ilustruje pokračující velmi dobrou úroveň laboratorní diagnostiky invazivního meningokokového onemocnění v České republice. Za tuto kvalitní laboratorní diagnostiku a její hlášení patří našim mikrobiolo-

Graf 9: DLOUHODOBÁ NEMOCNOST IMO – CELKOVÁ A DLE SÉROSKUPIN Česká republika, 1993–2004



Rutiní hlášení (1970–1992) + data aktivní surveillance NRL pro meningokokové nákazy (1993–2004)

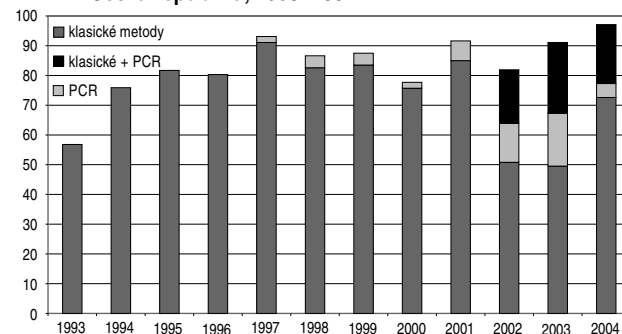
Graf 10: VĚKOVÝ INDEX + ABSOLUTNÍ POČET INVAZIVNÍHO MENINGOKOKOVÉHO ONEMOCNĚNÍ Česká republika, 1954–2004



Rutiní hlášení (1943–1992) + data aktivní surveillance NRL pro meningokokové nákazy (1993–2004)

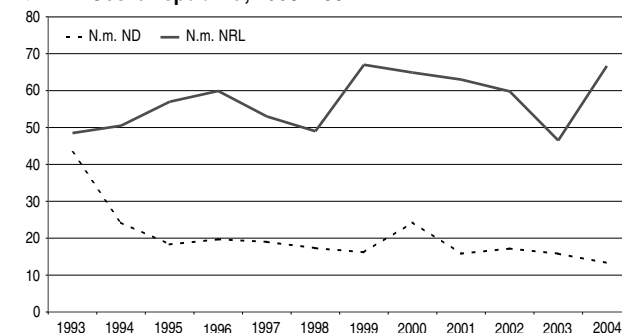
gům, epidemiologům a klinickým lékařům upřímné díky. Během dvanáctiletého trvání programu aktivní surveillance má procento laboratorně potvrzeného invazivního onemocnění vzestupný trend (v roce 2004 dosáhlo 97,1 %). Na zkvalitnění laboratorního potvrzení onemocnění se významnou měrou podílí metoda PCR. V posledních letech byl zaznamenán nárůst onemocnění potvrzených PCR, nicméně v roce 2004 byla meningokoková etiologie potvrzena metodou PCR jen u 24,5 % onemocnění (ve srovnání s 41,6 % v roce 2003) a u 4,7 % bylo PCR jedinou pozitivní metodou (oproti 17,8 % v roce 2003). Připomínáme klinickým lékařům i mikrobiologům možnost provádění PCR vyšetření klinického materiálu (likvor, sérum, krev) na přítomnost *N. meningitidis*, *H. influenzae* a *S. pneumoniae*. Podmínky odběru a transportu klinického materiálu na PCR vyšetření jsou dispozici na www stránkách CEM SZÚ (<http://www.szu.cz/ceb/pcr/dna.htm>). Metoda PCR nabývá na významu zejména za situace, kdy je u pacientů zahájena předhospitalizační antibiotická terapie. NRL již poskytla metodu PCR do některých laboratoří a uvítá další zájemce o tuto rychlou bezkultivační diagnostickou metodu, k níž má následující prosbu: v případě pozitivního výsledku, pošlete do NRL informaci o výsledku PCR a izolovanou DNA, aby z ní mohla být prováděna klonální analýza meningoko-

Graf 11: INVAZIVNÍ MENINGOKOKOVÉ ONEMOCNĚNÍ – LABORATORNĚ POTVRZENÉ Česká republika, 1993–2004



Surveillance data NRL pro meningokokové nákazy

Graf 12: INVAZIVNÍ MENINGOKOKOVÉ ONEMOCNĚNÍ URČOVÁNÍ MENINGOKOKŮ Česká republika, 1993–2004



Surveillance data NRL pro meningokokové nákazy

ků. Toto provádění MLST přímo z klinického materiálu umožňuje určení ST a eventuální přiřazení kmene do hypervirulentních komplexů, aniž je meningokok vykultivován, což přispívá ke zpřesnění surveillance invazivního meningokokového onemocnění.

Je potěšující, že v roce 2004 opět poněkud kleslo oproti předchozímu roku procento onemocnění, u nichž nebyla určena sérologická skupina (13,3 %) – tabulka 3, graf 12. A je velmi potěšující, že v roce 2004 výrazně stoupl procento invazivních onemocnění, z nichž byl kmen poskytnut do NRL (66,7 %). Oceňujeme tento vzestup zasílání kmenů do NRL, zejména po jeho poklesu zaznamenaném v roce 2003 o to více, že chápeme problémy spojené s posíláním kmenů a víme i to, že mikrobiologové v naprosté většině nepotřebují od NRL ověřování séro skupin. Děkujeme a i nadále apelujeme na všechny mikrobiology s prosbou o posílání kmenů do naší laboratoře k dalšímu studiu. Detailní monitoring antigenických a genetických vlastností meningokoků je nezbytnou podmínkou ke správnému hodnocení vývoje epidemiologické situace invazivního meningokokového onemocnění v naší republice a k jejímu prognózování, jakož i k určení vakcinační strategie.

Dobrá úroveň laboratorní diagnostiky se promítla v roce 2003 i do zlepšeného určování séro skupin u úmrtí na meningokokové onemocnění: pouze u jednoho úmrtí nebyla v roce 2004 určena séro skupina – graf 13 a tabul-

Tabulka 6: INVAZIVNÍ MENINGOKOKOVÉ ONEMOCNĚNÍ (IMO) DLE SÉROSKUPIN A HYPERVIRULENTNÍCH KOMPLEXŮ

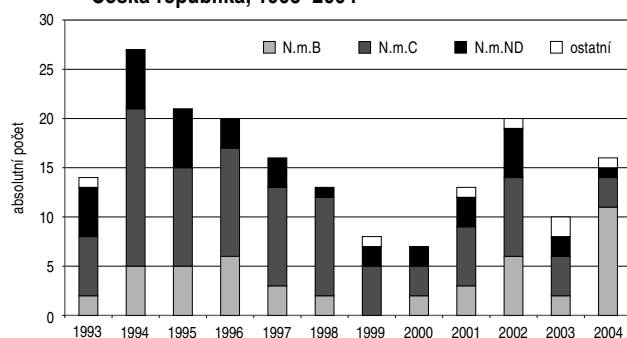
Počet IMO (počet úmrtí), Česká republika, 2004

Surveillance data NRL pro meningokokové nákazy

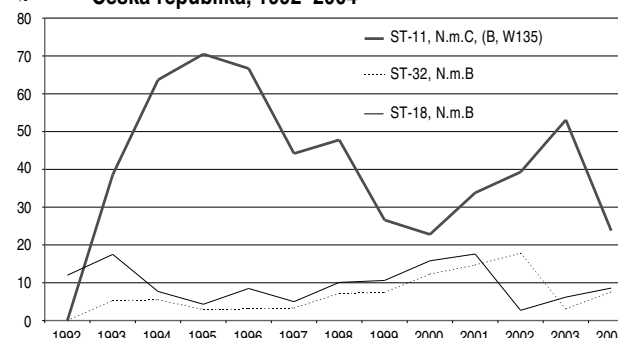
séroskopina	počet IMO (počet úmrtí)	hypervirulentní komplex								% z IMO	smrtnost %
		ST-11	ST-18	ST-23	ST-32	ST-269	ostatní	NE	nd		
A	1								1	1,0	
B	54 (11)	4*	9 (1)		8 (2)	4 (2)	2 (1)	11 (2)	16 (3)	51,4	20,4
C	32 (3)	21 (3)						3	8	30,5	9,4
Y	2 (1)			2 (1)						1,9	50,0**
W135	2							1	1	1,9	
nd	14 (1)								14 (1)	13,3	7,1**
Celkem	105 (16)	25 (3)	9 (1)	2 (1)	8 (2)	4 (2)	2 (1)	15 (2)	40 (4)		
% z IMO		23,8	8,6	1,9	7,6	3,8	1,9	14,3	38,1		
smrtnost %	15,2	12,0**	11,1**	50,0**	25,0**	50,0**	50,0**	13,3**	10,0		

ostatní = příslušnost k dalšímu z hypervirulentních komplexů; NE = nenáleží k hypervirulentnímu komplexu; nd = neděláno;

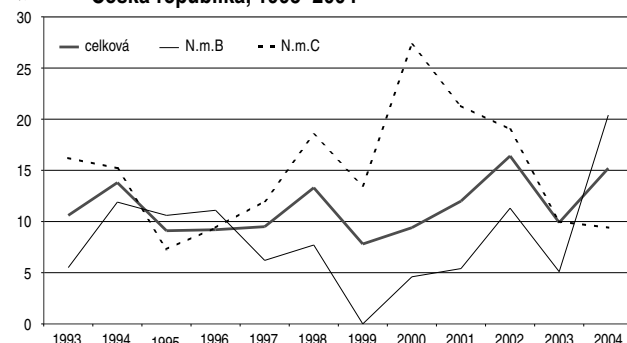
* 3x = N.m.B v jedné lokalitě Plzeňského kraje; ** chyba malých čísel

Graf 13: SÉROSKUPINY *N. MENINGITIDIS* U ÚMRTÍ NA INVAZIVNÍ MENINGOKOKOVÉ ONEMOCNĚNÍ Česká republika, 1993–2004


Surveillance data NRL pro meningokokové nákazy

Graf 15: ZASTOUPENÍ HLAVNÍCH HYPERVIRULENTNÍCH KOMPLEXŮ U IMO Česká republika, 1992–2004


Surveillance data NRL pro meningokokové nákazy

Graf 14: SMRTNOST INVAZIVNÍHO MENINGOKOKOVÉHO ONEMOCNĚNÍ Česká republika, 1993–2004


Surveillance data NRL pro meningokokové nákazy

ka 2. Toto kvalitní určování séro skupin u onemocnění i úmrtí alespoň umožňuje analyzovat neobvykle vysokou smrtnost v roce 2004 (15,2 %), která byla způsobena zejména séro skupinou B (20,4 %), zatímco smrtnost způsobená séro skupinou C klesla pod 10 % (9,4 %) – tabulky 2, 3 a graf 14.

Díky vysokému počtu kmenů poskytnutých NRL a kombinaci určování ET-typu pomocí MLEE (multilokusové enzymové elektroforézy) a ST-typu pomocí MLST (multilokusové sekvenční typizace), jakož i kombinaci metody PCR s MLST se v roce 2004 podařilo určit u 65 invazivních meningokokových onemocnění (z toho 12 úmrtí), zda kmen přísluší či nikoli k hypervirulentním klonálním komplexům a jejich korelaci k séro skupinám. Nejčastěji zjištěným hypervirulentním komplexem způsobujícím invazivní onemocnění byl i v roce 2004 komplex ST-11/komplex ET-37 (23,8 %), následovaný komplexem ST-18/komplex 22 (8,6 %) a ST-32 (komplex ET-5 (7,6 %) – tabulka 6, graf 15. Pouze 14,3 % invazivních onemocnění z roku 2004 bylo způsobeno meningokoky, které nenáležely do hypervirulentního komplexu! U 40 onemocnění (38,1 %) nebylo možno příslušnost ke klonálnímu komplexu zhodnotit vzhledem k tomu, že kmen nebyl do NRL poskytnut (35 onemocnění) či nenarostl (5 onemocnění). Kmeny komplexu ST-11 náležely v naprosté většině do séro skupiny C, zajímavostí jsou však 4 kmeny tohoto komplexu náležející do séro skupiny B, z nichž 3 se vyskytly v jedné lokalitě plzeňského kraje. Kmeny komplexů ST-18, ST-32 a ST-269/uskupení Y

**Tabulka 7: INVAZIVNÍ MENINGOKOKOVÉ ONEMOCNĚNÍ (IMO)
DLE KRAJŮ A SÉROSKUPIN**
Počet IMO (počet úmrtí), Česká republika, 2004
Surveillance data NRL pro meningokokové nákazy

Kraj	Počet IMO	Séroskopina <i>N. meningitidis</i>					
		A	B	C	Y	W135	nd
Praha	9 (3)		7 (2)	2 (1)			
Středočeský	19 (1)		8 (1)	9			2
Jihočeský	11		7	1		1	2
Plzeňský	6		5	1			
Karlovarský	1		1				
Ústecký	16 (6)		12 (5)	1			3 (1)
Liberecký	6 (2)		1 (1)	4 (1)			1
Královéhradecký	5 (1)		2	2	1 (1)		
Pardubický	1		1				
Vysočina	3			1			2
Jihomoravský	10		3	3		1	3
Olomoucký	2 (2)		1 (1)	1 (1)			
Zlínský	7	1	2	3	1		
Moravskoslezský	9 (1)		4 (1)	4			1
Celkem	105 (16)	1	54 (11)	32 (3)	2 (1)	2	14 (1)

nd = séroskopina neurčena

**Tabulka 8: INVAZIVNÍ MENINGOKOKOVÉ ONEMOCNĚNÍ (IMO)
DLE KRAJŮ A HYPERVIRULENTNÍCH KOMPLEXŮ**
Počet IMO (počet úmrtí), Česká republika, 2004
Surveillance data NRL pro meningokokové nákazy

Kraj	Počet IMO	Hypervirulentní komplex							NE	nd
		ST-11	ST-18	ST-23	ST-32	ST-269	ostatní			
Praha	9 (3)	2 (1)	2 (1)							5 (1)
Středočeský	19 (1)	9			1			3		6 (1)
Jihočeský	11		1		1	1		2		6
Plzeňský	6	4*	1		1					
Karlovarský	1							1		
Ústecký	16 (6)	1	3		1 (1)	3 (2)	2 (1)	2 (1)		4 (1)
Liberecký	6 (2)	2 (1)						1 (1)		3
Královéhradecký	5 (1)	2		1 (1)				1		1
Pardubický	1							1		
Vysočina	3	1								2
Jihomoravský	10	1	1					1		7
Olomoucký	2 (2)	1 (1)			1 (1)					
Zlínský	7		1	1	1			1		3
Moravskoslezský	9 (1)	2			2			2		3 (1)
Celkem	105 (16)	25 (3)	9 (1)	2 (1)	8 (2)	4 (2)	2 (1)	15 (2)		40 (4)
% z IMO		23,8	8,6	1,9	7,6	3,8	1,9	14,3		38,1

ostatní = příslušnost k dalšímu z hypervirulentních komplexů;

NE = nenáleží k hypervirulentnímu komplexu; nd = neděláno; * 3x = N.m.B v jedné lokalitě

náležely výhradně k séroskopině B. Tabulka potvrzuje naše předchozí nálezy genetické homogenity meningokoků séroskopiny C a heterogenity meningokoků séroskopiny B. Počty úmrtí způsobených jednotlivými klonálními komplexy a séroskopinami jsou uvedeny v závorkách a je vypočtena smrtelnost způsobená jednotlivými hypervirulentními komplexy. Je pochopitelné, že tímto výpočtem se dostáváme do oblasti chyby malých čísel, nicméně je nadmíru zajímavé a alarmující zjištění, že onemocnění způsobená meningokoky hypervirulentních komplexů ST-11 a ST-18 mohou mít nižší smrtelnost (12,0 %, resp. 11,1 %), než onemocnění vyvolaná meningokoky, které do hypervirulentních komplexů nenáleží (13,3 %). Z tohoto zjištění vyplývá, že na smrtelnost invazivního meningokokového onemocnění má včasnost a adekvátnost poskytnuté léčby prvořadý a větší vliv, než samotná příslušnost meningokoka do hypervirulentního klonálního komplexu. Z našeho zjištění vyplývá co nejsilnější apel na všechny, kdo mohou pozitivně ovlivnit včasnost a adekvátnost léčby poskytnuté pacientům s podezřením na invazivní meningokokové onemocnění, který je směřován k odborné i laické veřejnosti.

NRL většinou neprovádí analýzy invazivního meningokokového onemocnění dle lokalit, protože tyto analýzy považuje za výsadu příslušných epidemiologů. Nicméně vzhledem k tomu, že rok 2004 byl výjimečný rozdílností výskytu a smrtelnosti tohoto onemocnění v jednotlivých lokalitách, jsou provedeny, analýzy onemocnění, úmrtí, séroskopin a klonálních komplexů dle krajů – tabulky 7–9. Tyto analýzy ukazují, že pokles séroskopiny C není celorepublikovým jevem a že v některých krajích je podíl séroskopin B a C vyvážený (kraj středočeský, královéhradecký, jihomoravský, olomoucký, zlínský a moravskoslezský) a v jednom kraji (liberecký) dokonce převažuje séroskopina C nad B. Počty onemocnění a úmrtí ve vztahu k séroskopinám, resp. klonálním komplexům indikují, že apel na zajištění včasnosti a adekvátnosti léčby invazivního meningokokového onemocnění je žádoucí přenést do regionů: mezi jednotlivými kraji byly zjištěny rozdíly ve smrtelnosti onemocnění a podílu hypervirulentních komplexů. Tyto analýzy jsou samozřejmě negativně ovlivněny onemocněními, kde nebyla zhodnocena příslušnost meningokoka do hypervirulentního komplexu. Podíly těchto nezhodnocených onemocnění rovněž kolísají v jednotlivých krajích a je možno předpokládat, že naznačují rozdílnost pozornosti věnované invazivnímu meningokokovému onemocnění.

Určování příslušnosti meningokoků do klonálních komplexů významným způsobem zpřesňuje surveillance invazivního meningokokového onemocnění a spolu s datem začátku onemocnění dává možnost lépe posoudit epidemio-

Tabulka 9: INVAZIVNÍ MENINGOKOKOVÉ ONEMOCNĚNÍ (IMO) DLE KRAJŮ A PŘÍSLUŠNOSTI DO HYPERVIRULENTNÍHO KOMPLEXU
Počet IMO (počet úmrtí), Česká republika, 2004
Surveillance data NRL pro meningokokové nákazy

Kraj	Počet IMO	Hypervirulentní komplex			Nemocnost na 100 000	Smrtnost
		ano	NE	nd		
Praha	9 (3)	4 (2)		5 (1)	0,8	33,3**
Středočeský	19 (1)	10	3	6 (1)	1,7	5,3**
Jihočeský	11	3	2	6	1,7	0
Plzeňský	6	6			1,1	0
Karlovarský	1		1		0,3	0
Ústecký	16 (6)	10 (4)	2 (1)	4 (1)	1,9	37,5**
Liberecký	6 (2)	2 (1)	1 (1)	3	1,4	33,3**
Královéhradecký	5 (1)	3 (1)	1	1	0,9	20,0**
Pardubický	1		1		0,2	0
Vysočina	3	1		2	0,6	0
Jihomoravský	10	2	1	7	0,9	0
Olomoucký	2 (2)	2 (2)			0,3	100,0**
Zlínský	7	3	1	3	1,2	0
Moravskoslezský	9 (1)	4	2	3 (1)	0,7	11,1**
Celkem	105 (16)	50 (10)	15 (2)	40 (4)	1,0	15,2
% z IMO		47,6	14,3	38,1		

NE = nenáleží k hypervirulentnímu komplexu;
nd = neděláno; ** chyba malých čísel

Tabulka 10: OKRESY S JEDNÍM INVAZIVNÍM MENINGOKOKOVÝM ONEMOCNĚNÍM V ROCE 2004
Surveillance data NRL
pro meningokokové nákazy

Okres	Fenotyp	Hypervirulentní
BK	B:nd:nd	nd
BR	C:NT:P1.6	NE
CH	B:4:P1.15	NE
KH	B:2a:NST	ST-11
ME	B:4:P1.15	ST-32
MO	C:NT:P1.2	ST-11
NA	B:nd:nd	nd
NJ	B:15:P1.7,16	ST-32
P5	C:2a:P1.2	ST-11
P6	C:2a:P1.2	ST-11
PA	B:NT:P1.5	NE
PH	B:nd:nd	nd
PI	B:NT:P1.2,5	ST-18
PM	B:15:P1.7,16	ST-32
PZ	B:nd:nd	nd
TA	B:14:P1.14	NE
TP	B:4:P1.15	ST-32
TR	nd:nd:nd	nd
UL	B:22:NST	ST-18

NE = nenáleží k hypervirulentnímu komplexu; nd = neděláno

logickou souvislost mezi onemocněními v jednotlivých lokalitách. Tyto analýzy na úrovni okresů (tabulky 10–15) ukazují, že v naprosté většině není mezi invazivními meningokokovými onemocněními přímá epidemiologická souvislost a potvrzují naše předchozí zjištění, že v České republice se prakticky nevyskytují sekundární invazivní meningokoková onemocnění, která působí problémy v některých zemích. Rovněž však tyto analýzy ukazují, že v některých lokalitách (byť výjimečně) stejný klon působil invazivní meningokoková onemocnění v rozmezí několika měsíců a lze tudíž předpokládat jeho šíření ve zdravé populaci: ST-269 (LT), ST-11 (PB, DO, SM, KO), ST-213/uskupení S (CV), ST-18 (P0). Určování příslušnosti meningokoků do klonálních komplexů by mělo být využíváno všemi epidemiology: NRL zasílá údaje o hypervirulentní povaze izolátů mikrobiologům, kteří je poskytl k vyšetření. Metoda MLEE, pro vyšetření dosud využívaná, bude v blízkém výhledu nahrazena metodou MLST, umožňující detailnější určení klonálního typu meningokoků.

Určování příslušnosti meningokoků do klonálních komplexů rovněž umožnilo detekci nového hypervirulentního komplexu *N. meningitidis* Y (ST-23/komplex A3), který ve zvýšené frekvenci začal v posledních letech v České republice působit invazivní meningokokové onemocnění – tabulka 16, graf 16. Séro skupina Y je po-

měrně často zjišťována u nosičských meningokoků (4,2 % v České republice v letech 1971–2004), z invazivního onemocnění však byla v České republice zjištěna teprve v roce 1993. V období 1993–2004 bylo séro skupinou Y způsobeno pouze 19 invazivních onemocnění (1,1 %), ta však vykazovala nejvyšší smrtnost (26,3 %) ve srovnání s ostatními séro skupinami.

Z výše uvedeného důvodu doporučila NRL, aby byla v České republice dostupná vakcína proti séro skupině Y: od ledna 2005 je dovážena polysacharidová tetra vakcína A+C+Y+W135, která je vhodná pro očkování na žádost u osob, které chtějí mít co nejširší antimeningokokovou imunitu, dále pro očkování při cestách do zahraničí (zejména pro svou složku W135) a očkování osob v pracovním riziku. NRL také doporučila v květnu 2004 cílenou aplikaci konjugované vakcíny C dětem v posledním roce základní školní docházky, aby při vstupu do věkové skupiny 15–19 roků již byli dospívající chráněni proti meningokoku C. Vzhledem k poklesu počtu invazivních meningokokových onemocnění způsobených séro skupinou C zaznamenanému v roce 2004, nebylo toto doporučení NRL přijato. Nicméně, vzhledem k dlouhodobě vzestupnému trendu invazivních onemocnění způsobených séro skupinou C a k dlouhodobosti imunity vyvolané konjugovanou vakcínou C považuje NRL za žádoucí propagovat aplikaci této vakcíny dětem na žádost rodičů a za-

Tabulka 11: OKRESY S 2 INVAZIVNÍMI MENINGOKOKOVÝMI ONEMOCNĚNÍMI V ROCE 2004
Surveillance data NRL pro meningokokové nákazy

Okres	Fenotyp	Hypervirulentní	Zač. onem.	Počet klonů
BN	C:nd:nd C:2a:P1.2	nd ST-11	09.06.04 03.12.04	?
HK	B:NT:NST C:2a:P1.2,5	NE ST-11	10.01.04 08.08.04	2
JH	B:nd:nd B:nd:nd	nd nd	12.03.04 14.12.04	?
KI	B:nd:nd B:nd:nd	nd nd	16.11.04 21.12.04	?
LI	B:nd:nd B:1:P1.16	nd NE	28.01.04 17.07.04	?
MB	C:2a:P1.2,5 B:nd:nd	ST-11 nd	12.06.04 07.11.04	2
OV	B:4:P1.15 C:2a:P1.2	ST-32 ST-11	22.06.04 23.09.04	2
P8	B:nd:nd B:nd:nd	nd nd	08.02.04 09.04.04	?
P9	B:nd:nd B:nd:nd	nd nd	19.09.04 04.12.04	?
PR	C:2a:P1.2 B:4:P1.15	ST-11 ST-32	08.09.04 08.12.04	2
PT	nd:nd:nd B:nd:nd	nd nd	08.05.04 16.06.04	?
RK	C:2a:P1.2 Y:2c:P1.2,P1.5	ST-11 ST-23	13.04.04 15.09.04	2
ST	B:15:P1.7,16 B:15,23:P1.2,5	ST-32 ST-269	16.01.04 04.04.04	2
ZR	C:2a:P1.2 nd:nd:nd	ST-11 nd	06.06.04 14.10.04	1 a více?

NE = nenáleží k hypervirulentnímu komplexu; nd = neděláno

Tabulka 12: OKRESY S 3 INVAZIVNÍMI MENINGOKOKOVÝMI ONEMOCNĚNÍMI V ROCE 2004
Surveillance data NRL pro meningokokové nákazy

Okres	Fenotyp	Hypervirulentní	Zač. onem.	Počet klonů
CB	C:nd:nd W135:NT:P1.6 nd:nd:nd	nd NE nd	01.04.04 15.04.04 23.09.04	2 a více ?
FM	C:2a:P1.2 nd:nd:nd C:NT:P1.6	ST-11 nd NE	07.03.04 10.03.04 05.06.04	2 a více ?
KO	C:2a:P1.2,5 B:4:P1.12 C:2a:P1.2,5	ST-11 NE ST-11	19.02.04 26.02.04 10.08.04	2
P0	B:22:P1.14 B:22:P1.14 B:nd:nd	ST-18 ST-18 nd	14.02.04 13.05.04 30.06.04	1 a více?
UH	B:15:P1.7,16 Y:2c:P1.2,P1.5 B:22:P1.16	ST-32 ST-23 ST-18	23.02.04 09.11.04 25.12.04	3

NE = nenáleží k hypervirulentnímu komplexu; nd = neděláno

Tabulka 13: OKRESY S 4 INVAZIVNÍMI MENINGOKOKOVÝMI ONEMOCNĚNÍMI V ROCE 2004
Surveillance data NRL pro meningokokové nákazy

Okres	Fenotyp	Hypervirulentní	Zač. onem.	Počet klonů
SM	C:2a:NST C:2a:P1.2 C:nd:nd C:nd:nd	ST-11 ST-11 nd nd	10.01.04 06.03.04 13.04.04 23.04.04	1 a více ?
VS	C:NT:P1.2 A:nd:nd C:nd:nd C:nd:nd	NE nd nd nd	24.05.04 24.06.04 20.07.04 29.09.04	2 a více ?

NE = nenáleží k hypervirulentnímu komplexu; nd = neděláno

Tabulka 14: OKRESY S 5 INVAZIVNÍMI MENINGOKOKOVÝMI ONEMOCNĚNÍMI V ROCE 2004
Surveillance data NRL pro meningokokové nákazy

Okres	Fenotyp	Hypervirulentní	Zač. onem.	Počet klonů
CV	B:1:P1.14 B:4:P1.6 B:4:P1.6 B:nd:nd B:1:P1.14	ST-213 NE NE nd ST-213	06.01.04 14.01.04 14.01.04 24.05.04 25.10.04	2 a více ?
DO	B:22:NST B:2a:P1.2 C:2a:P1.2 B:2a:P1.2 B:2a:P1.2	ST-18 ST-11 ST-11 ST-11 ST-11	28.01.04 27.03.04 07.06.04 09.06.04 07.07.04	3

NE = nenáleží k hypervirulentnímu komplexu; nd = neděláno

interesovat zdravotní pojišťovny k finanční podpoře této cílené vakcinace. Zahraniční vakcíny proti meningokoku B nejsou vhodné pro použití v České republice vzhledem k nízkému zastoupení vakcinačních fenotypů *N. meningitidis* B u kmenů izolovaných zde z invazivního onemocnění.

Pracovníci NRL se v rámci řešení výzkumných projektů (IGA MZ, EU) podíleli i v roce 2004 na prezentacích získaných výsledků v zahraničních i tuzemských časopisech [1-7].

Autoři děkují všem mikrobiologům, epidemiologům a klinickým lékařům za spolupráci při realizaci programu aktivní surveillance invazivního meningokokového onemocnění v České republice. Detailní charakteristika kmenů *Neisseria meningitidis* byla podpořena projekty IGA MZ ČR reg. č. NI/7109-3 a NJ/7458-3.

LITERATURA

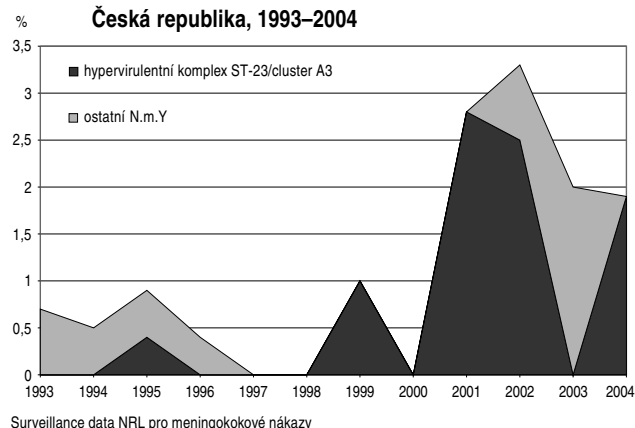
1. Yazdankhah PS, Kriz P, Tzanakaki G, Kremastinou J, Kalmusova J, M. Musilek, et al. Distribution of serogroups and genotypes among disease-associated and carried isolates of *Neisseria meningitidis* from the Czech Republic, Greece and Norway. *J Clin Microbiol* 2004; 42 (11): 5146–5153.

Tabulka 15: OKRESY S 8 A 9 INVAZIVNÍMI MENINGOKOKOVÝMI ONEMOCNĚNÍMI V ROCE 2004
Surveillance data NRL pro meningokokové nákazy

Okres	Počet IMO	Fenotyp	Hypervirulentní	Zač. onem.	Počet klonů
LT	8	B:22:P1.14	ST-18	05.02.04	2 a více ?
		nd:nd:nd	nd	30.03.04	
		nd:nd:nd	nd	25.04.04	
		B:15,23:P1.5	ST-269	09.05.04	
		nd:nd:nd	nd	19.06.04	
		B:15,23:P1.5	ST-269	12.07.04	
PB	8	B:15,23:P1.5	ST-269	24.09.04	2 a více ?
		B:NT:P1.1,7	ST-18	29.10.04	
		C:2a:P1.2,5	ST-11	04.01.04	
		C:2a:P1.2	ST-11	17.01.04	
		C:2a:P1.2,5	ST-11	11.02.04	
		C:2a:NST	ST-11	23.03.04	
BM	9	nd:nd:nd	nd	21.04.04	4 a více ?
		nd:nd:nd	nd	23.04.04	
		B:15:NST	NE	08.07.04	
		B:NT:NST	NE	05.08.04	
		B:22:P1.14	ST-18	07.02.04	
		C:2a:P1.2,5	ST-11	23.04.04	
		B:14:NST	NE	10.05.04	
		W135:nd:nd	nd	28.05.04	
		C:nd:nd	nd	15.06.04	
		nd:nd:nd	nd	26.06.04	
		nd:nd:nd	nd	02.07.04	
		nd:nd:nd	nd	10.07.04	
		C:nd:nd	nd	11.08.04	

NE = nenáleží k hypervirulentnímu komplexu; nd = neděláno

Graf 16: PROCENTO *N. MENINGITIDIS* Z INVAZIVNÍHO MENINGOKOKOVÉHO ONEMOCNĚNÍ
Česká republika, 1993–2004



- Vazquez JA, Arreaza L, Block C, Ehrhard I, Gray SJ, Heuberger S, Hoffmann S, Kriz P, et al. Interlaboratory comparison of agar dilution and Etest methods for determining the MICs of antibiotics used in management of *Neisseria meningitidis* infections. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47(11): 3430–3434.
- Kriz P. Surveillance of invasive meningococcal disease in the Czech Republic. *Eurosurveillance Monthly* 2004; 9(11): 11–12.
- Kalmusová J, Bronská E, Křížová P. Diagnostika invazivního meningokokového, hemofilového a pneumokokového onemocnění PCR metodou. *Klinická mikrobiologie a infekční lékařství* 2004; 10(3): 130–133.

Tabulka 16: INVAZIVNÍ MENINGOKOKOVÉ ONEMOCNĚNÍ ZPŮSOBENÉ *N. MENINGITIDIS*
Česká republika, 1971–2004, fenotyp a genotyp
Surveillance data NRL pro meningokokové nákazy

Číslo kmene	Rok	Pohlaví	Věková skupina	Okres	Kraj	Fenotyp	Klonální komplex	ST
0283/93	1993	F	65+	VY	62	Y:22:NST		36
0200/94	1994	M	20-24	KL	21	Y:NT:P1.5	ST-92 komplex	92
0040/95	1995	M	20-24	HK	52	Y:2c:P1.2,P1.5	ST-23/ClusterA3	569
0449/95	1995	F	15-19	LI	51	Y:NT:P1.5	ST-92 komplex	92
0008/96	1996	M	nd	MO	42	Y:NT:P1.12		130
0264/99	1999	F	0-11 m	A4	11	Y:2c:P1.2,P1.5	ST-23/ClusterA3	1625
0172/01	2001	M	15-19	PA	53	Y:2c:P1.2,P1.5	ST-23/ClusterA3	1625
0179/01	2001	M	15-19	PM	32	Y:2c:P1.2,P1.5	ST-23/ClusterA3	569
0251/01	2001	M	15-19	UH	72	Y:14:NST	ST-23/ClusterA3	23
0055/02	2002	M	1-4	KV	41	Y:14:P1.13	ST-23/ClusterA3	23
0068/02	2002	M	20-24	A4	11	Y:2c:P1.2,P1.5	ST-23/ClusterA3	1625
0087/02	2002	M	15-19	PB	21	Y:21:P1.9		2993
0177/02	2002	M	15-19	CB	31	Y:2c:P1.2,P1.5	ST-23/ClusterA3	569
0066/03	2003	M	1-4	LI	51	Y:NT:NST		130
0157/03	2003	M	15-19	OV	81	Y:NT:NST		3015
0192/04	2004	M	5-9	HK	52	Y:2c:P1.2,P1.5	ST-23/ClusterA3	1625
0267/04	2004	M	15-19	UH	72	Y:2c:P1.2,P1.5	ST-23/ClusterA3	569

5. Křížová P, Kalmusová J, Musílek M, Felsberg J, Haugvická R, Vlčková J. Studie dlouhodobosti a mnohočetnosti nosičství *Neisseria meningitidis* ve zdravé populaci molekulárně biologickými metodami *Epidemiologie, mikrobiologie, imunologie* 2004; 1: 25–36.
6. Musílek M, Křížová P, Kalmusová J. Hypervirulentní klonální uskupení *Neisseria meningitidis* v České republice v roce 2003. *Zprávy CEM (SZÚ Praha)* 2004; 13(2): 84–85.
7. Křížová P, Kalmusová J, Musílek M. Invazivní meningokokové onemocnění v České republice v roce 2003. *Zprávy CEM (SZÚ Praha)* 2004; 13(2): 78–84.

*Pavla Křížová
Jitka Kalmusová
Martin Musílek
NRL pro meningokokové
nákazy SZÚ-CEM*