

## INFORMACE Z NRL A ODBORNÝCH PRACOVÍŠŤ SZÚ

### INFORMATION FROM THE NRL AND RESEARCH GROUPS OF THE NIPH

## Invazivní meningokokové onemocnění v České republice v roce 2008

### *Invasive meningococcal disease in the Czech Republic in 2008*

Pavla Křížová, Jitka Kalmusová, Martin Musílek

#### Souhrn • Summary

V programu surveillance invazivních meningokokových onemocnění bylo v roce 2008 zjištěno v České republice celkem 87 onemocnění (nemocnost stejná jako v předchozích dvou letech 0,8/100000 obyvj.), z nichž 6 skončilo úmrtím. Celková smrtnost v roce 2008 klesla ve srovnání s předchozím rokem, z 11,8 % na 6,9 %. Ve srovnání s předchozím rokem byl i v roce 2008 zaznamenán další pokles procenta onemocnění způsobených *N. meningitidis* C (z 15,3 % na 12,7 %), procento onemocnění způsobených *N. meningitidis* B stoupl (z 65,9 % na 71,3 %). Nemocnost způsobená séro skupinou B v roce 2008 mírně stoupla (na 0,6/100 000), nemocnost způsobená séro skupinou C byla v roce 2008 stejná jako v předchozím roce (0,1/100 000). V roce 2008 bylo metodou PCR potvrzeno 52,8 % invazivních meningokokových onemocnění a u 17,2 % bylo PCR jedinou metodou poskytující pozitivní výsledek. 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 byl v roce 2008 komplex cc32 (21,7 %), který je jedním z typických klonálních komplexů meningokoků séro skupiny B v České republice, na dalším místě byl rovněž typický hypervirulentní klon séro skupiny B cc41/44 (10,8 %). Hypervirulentní klonální komplex cc11, který je typický pro séro skupinu C byl zjištěn pouze v 8,6 %, což je jeho nejnižší výskyt za dobu trvání surveillance invazivního meningokokového onemocnění v České republice.

*In 2008, a total of 87 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 enhanced surveillance programme in the Czech Republic and six of them were fatal. The overall case fatality rate decreased from 11.8 % in 2007 to 6.9 % in 2008. The downward trend in the proportion of cases caused by *N. meningitidis* C continued in 2008 (from 15.3 % to 12.7 %), while the proportion of cases caused by *N. meningitidis* B increased (from 65.9 % to 71.3 %). In 2008 the morbidity due to *N. meningitidis* B slightly increased (to 0.6/100 000) and the morbidity rate caused by *N. meningitidis* C remained the same (0.1/100 000). In 2008, 52.8 % invasive meningococcal disease cases were confirmed by PCR and this method being the only confirmatory one in 17.2 % cases. All strains from invasive meningococcal disease referred to the NRL in 2008 were subjected to multilocus sequence typing (MLST). The most commonly found hypervirulent complex in 2008 was cc32 (21.7 %) followed by cc41/44 (10.8 %) both typical for serogroup B. Hypervirulent clonal complex cc11, typical for serogroup C was detected in 8.6 % only, which marks its lowest occurrence since the surveillance of invasive meningococcal disease has been started.*

Zprávy EM (SZÚ, Praha) 2009; 18(4): 130–134.

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

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

V programu surveillance invazivních meningokokových onemocnění bylo v roce 2008 zjištěno celkem 87 onemocnění, celková nemocnost byla 0,8/100000 obyvj. – **tabulka 1 a 3, graf 1 a 2.** Úmrtím skončilo 6 onemocnění, celková smrtnost v roce 2008 klesla ve srovnání s předchozím rokem, z 11,8 % na 6,9 % – **tabulka 2 a 3, graf 3.**

V roce 2008 byl zaznamenán další pokles onemocnění způsobených *N. meningitidis* C a vzestup onemocnění způsobených *N. meningitidis* B – **graf 4, tabulka 3.** Z celkového počtu 87 onemocnění bylo 62 (71,3 %) způsobeno séro skupinou B a 11 (12,7 %) séro skupinou C. Došlo k poklesu onemocnění způsobených *N. meningitidis* Y (pouze 1 onemocnění). Séro skupina nebyla určena u 13,8 % invazivních meningokokových onemocnění – **tabulka 1 a 3.**

Analýza onemocnění dle věku a séro skupin je zachycena na **grafech 5–7.** V roce 2008 došlo ve srovnání s předchozím rokem k mírnému poklesu nemocnosti v nejmladších věkových skupinách 0–4 letých a k vzestupu nemocnosti ve věkových skupinách 5–24letých

Tabulka 1: INVAZIVNÍ MENINGOKOKOVÉ ONEMOCNĚNÍ (včetně úmrtí), Česká republika, 2008  
*Surveillance data NRL pro meningokokové nákazy*

Věk	Séroskopina <i>Neisseria meningitidis</i>						Celkem	nemocnost na 100000		
	A	B	C	Y	W135	ND		celkem	N.m.B	N.m.C
0-11 m		11				1	12	10,5	9,6	0
1-4 r		12	1				13	3,2	3,0	0,2
5-9 r		5	3			1	9	2,0	1,0	0,6
10-14 r		4	2				6	1,1	0,8	0,4
15-19 r		14	3			4	21	3,2	2,1	0,5
20-24 r		7		1		1	9	1,3	1,0	0
25-34 r		4	1			1	6	0,3	0,2	0,05
35-44 r		2	1			1	4	0,3	0,1	0,06
45-54 r		1					1	0,07	0	0
55-64 r		2			1	1	4	0,3	0,1	0
65+ r						2	2	0,1	0	0
<b>Celkem</b>		<b>62</b>	<b>11</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>12</b>	<b>87</b>	<b>0,8</b>	<b>0,6</b>	<b>0,1</b>
%		71,3	12,7	1,1	1,1	13,8	100			

Tabulka 2: ÚMRTÍ NA INVAZIVNÍ MENINGOKOKOVÉ ONEMOCNĚNÍ, Česká republika, 2008  
*Surveillance data NRL pro meningokokové nákazy*

Věk	Séroskopina <i>Neisseria meningitidis</i>					Celkem	Celková smrtnost %	Smrtnost N.m.B %	Smrtnost N.m.C %
	A	B	C	Y	ND				
0-11 m									
1-4 r		1				1			
5-9 r			1			1			
10-14 r									
15-19 r		1			1	2			
20-24 r		1				1			
25-34 r									
35-44 r									
45-54 r		1				1			
55-64 r									
65+ r									
<b>Celkem</b>		<b>4</b>	<b>1</b>		<b>1</b>	<b>6</b>	<b>6,9</b>	<b>6,5</b>	<b>(9,1)</b>

(vzestup způsoben séroskopinou B), v ostatních věkových skupinách jsou rozdíly v nemocnosti nepatrné. Dlouhodobé sledování nemocnosti ve vybraných věkových skupinách ukazuje, že nejvyšší nemocnost způsobuje séroskopina B v nejmladší věkové skupině, kde v roce 2008 však klesla na hodnotu 9,6/100 000, zatímco u 15–19letých stoupla z 1,2 na 2,1/100 000. Nemocnost způsobená séroskopinou B dosahuje tak ve věkové skupině u 15–19letých vyšších hodnot, než nemocnost způsobená séroskopinou C (0,5/100 000).

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 me-

ningokokových onemocnění (při stoupajících hodnotách věkového indexu lze očekávat vzestup počtu onemocnění) v roce 2008 mírně stoupl oproti předchozímu roku (z 1,7 na 2,5) – **graf 8**.

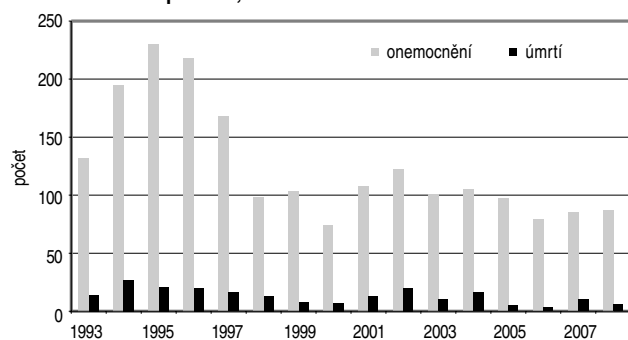
**Grafy 9 a 10** ilustrují pokračující velmi dobrou úroveň laboratorní diagnostiky invazivního meningokokového onemocnění v České republice. Za tuto kvalitní laboratorní diagnostiku a její hlášení patří našim mikrobiologům, epidemiologům a klinickým lékařům upřímné díky. V roce 2007 bylo invazivní meningokokové onemocnění potvrzeno laboratorně v 95,3 %. Na zkvalitnění laboratorního potvrzení onemocnění se významnou měrou podílí metoda PCR. V posledních letech byl zrna-

**Tabulka 3: EPIDEMIOLOGICKÉ CHARAKTERISTIKY INVAZIVNÍHO MENINGOKOKOVÉHO ONEMOCNĚNÍ, Česká republika, 1993–2008**  
*Surveillance data NRL pro meningokokové nákazy*

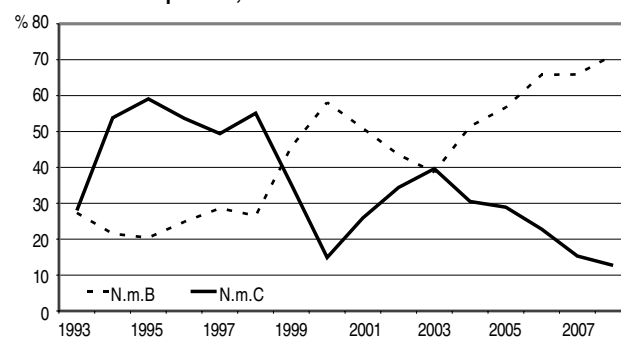
	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008
Počet onemocnění	132	195	230	218	168	98	103	74	108	122	101	105	97	79	85	87
Nemocnost (na 100 000 obyvatel)	1,3	1,9	2,2	2,1	1,6	0,9	1,0	0,7	1,0	1,2	1,0	1,0	0,9	0,8	0,8	0,8
Počet úmrtí	14	27	21	20	16	13	8	7	13	20	10	16	5	3	10	6
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
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
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)
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
% 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	71,3
% 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	12,7
% 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	13,8

ND = séro skupina neurčena

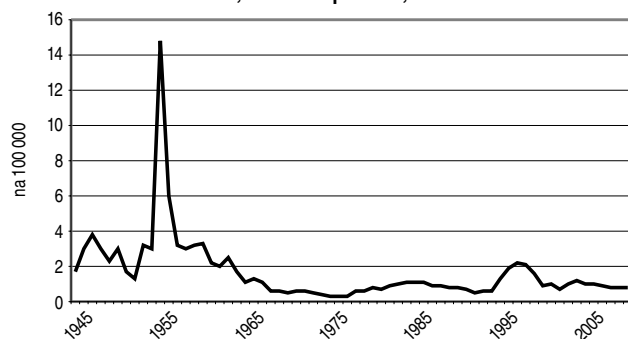
**Graf 1: INVAZIVNÍ MENINGOKOKOVÉ ONEMOCNĚNÍ, Česká republika, 1993–2008**



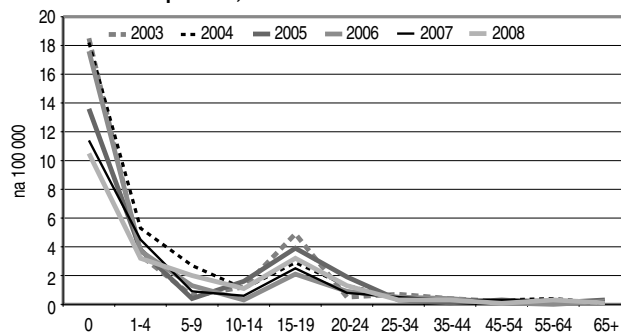
**Graf 4: SÉROSKUPINY N. MENINGITIDIS U INVAZIVNÍHO MENINGOKOKOVÉHO ONEMOCNĚNÍ, Česká republika, 1993–2008**



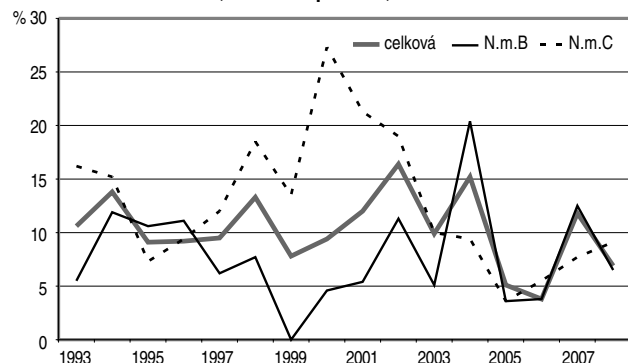
**Graf 2: NEMOCNOST INVAZIVNÍM MENINGOKOKOVÝM ONEMOCNĚNÍM, Česká republika, 1943–2008**



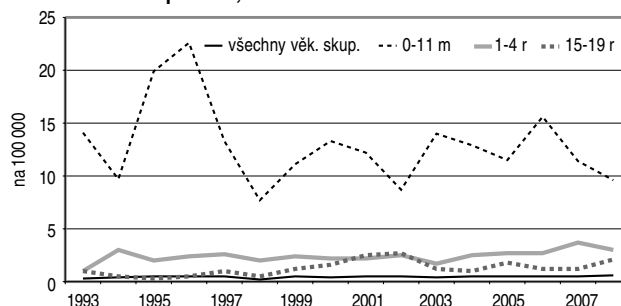
**Graf 5: SPECIFICKÁ VĚKOVÁ NEMOCNOST INVAZIVNÍHO MENINGOKOKOVÉHO ONEMOCNĚNÍ, Česká republika, 2003–2008**

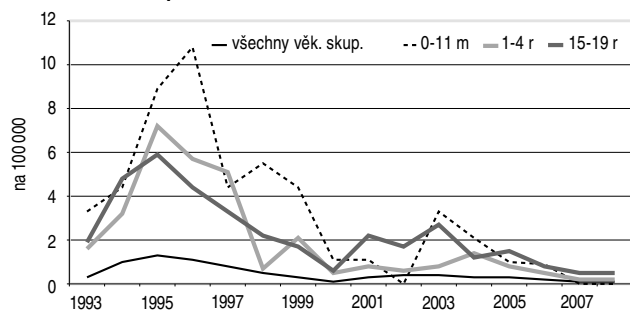
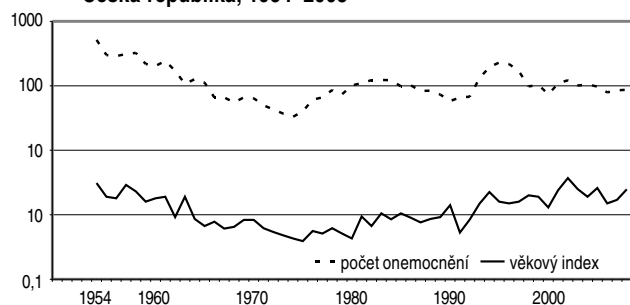
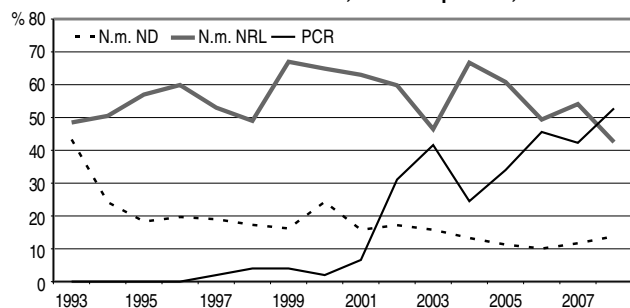


**Graf 3: SRMŤNOST INVAZIVNÍHO MENINGOKOKOVÉHO ONEMOCNĚNÍ, Česká republika, 1993–2008**

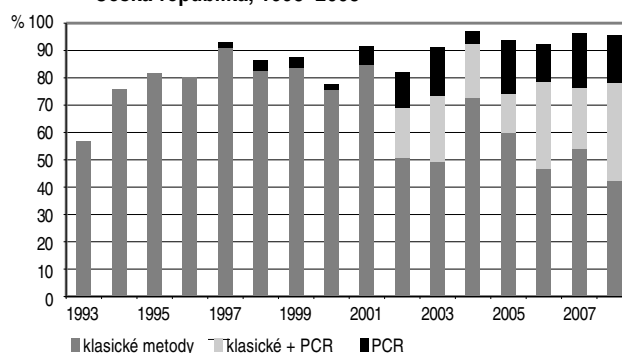
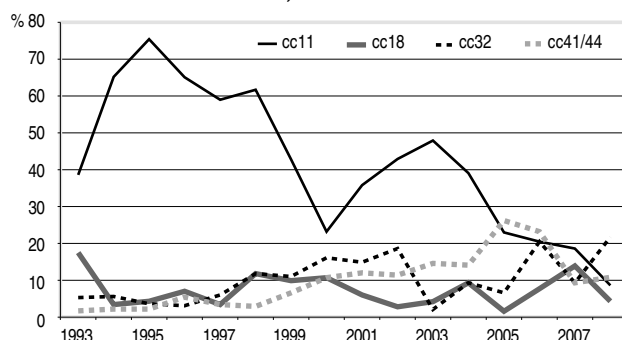


**Graf 6: VĚKOVÁ NEMOCNOST ZPŮSOBENÁ N. MENINGITIDIS B, Česká republika, 1993–2008**



**Graf 7: NEMOCNOST ZPŮSOBENÁ *N. MENINGITIDIS C*, Česká republika, 1993–2008****Graf 8: VĚKOVÝ INDEX + ABSOLUTNÍ POČET INVAZIVNÍHO MENINGOKOKOVÉHO ONEMOCNĚNÍ, Česká republika, 1954–2008****Graf 9: INVAZIVNÍ MENINGOKOKOVÉ ONEMOCNĚNÍ, URČOVÁNÍ MENINGOKOKŮ, Česká republika, 1993–2008**

menán nárůst onemocnění potvrzených PCR. V roce 2008 bylo metodou PCR potvrzeno 52,8 % invazivních meningokokových onemocnění a u 17,2 % 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 dostupné na www stránkách CEM SZÚ (<http://www.szu.cz/tema/prevence/metody-a-metodicka-opatreni>). V roce 2008 se oproti předchozímu roku bohužel snížil podíl 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 a vybízíme ke zvýšenému úsilí v této spolupráci, která umožňuje získání validních výsledků v klonální analýze meningokoků způsobujících invazivní onemocnění.

**Graf 10: LABORATORNĚ POTVRZENÉ INVAZIVNÍ MENINGOKOKOVÉ ONEMOCNĚNÍ, Česká republika, 1993–2008****Graf 11: HLAVNÍ HYPERVIRULENTNÍ KLONÁLNÍ KOMPLEXY PŮSOBÍCÍ IMO V ČR, 1993–2008**

Nejčastěji zjištěným hypervirulentním komplexem způsobujícím invazivní onemocnění byl v roce 2008 komplex cc32 (21,7 %), který je jedním z typických klonálních komplexů meningokoků séroskupiny B v České republice, na dalším místě byl rovněž typický hypervirulentní klon séroskupiny B cc41/44 (10,8 %) – **graf 11**. Hypervirulentní klonální komplex cc11, který je typický pro séroskupinu C byl zjištěn pouze v 8,6 %, což je jeho nejnižší výskyt za dobu trvání surveillance invazivního meningokokového onemocnění v České republice. Výsledky klonální analýzy potvrdily výrazně vyšší genetickou heterogenitu *N. meningitidis* B oproti *N. meningitidis* C: u 35 izolátů séroskupiny B bylo zjištěno 22 ST, náležejících do 9 klonálních komplexů, z nichž prevaloval cc32. U 10 izolátů séroskupiny C byly zjištěny pouze 4 ST, náležející do 3 klonálních komplexů, s převahou cc213 (poprvé zaznamenáno, že u séroskupiny C neprevahuje cc11).

Z 46 invazivních meningokokových onemocnění, u nichž byla v roce 2008 provedena MLST analýza, byla u 65,2 % zjištěna příslušnost meningokoka do některého z hypervirulentních komplexů. V relaci k tomuto vysokému procentu hypervirulentních komplexů je smrtelnost 6,9 % dobrou zprávou, která potvrzuje naši hypotézu, že více záleží na včasné a kvalitní péči o pacienty s invazivním meningokokovým onemocněním, než na hypervirulenci meningokoka.

Určování sekvenčních typů (ST) meningokoků a je-

jich příslušnosti do klonálních komplexů významným způsobem zpřesňuje surveillance invazivního meningokokového onemocnění a umožňuje detekovat eventuální výskyt sekundárních nemocnění. V roce 2008 nebylo zjištěno žádné sekundární invazivní meningokokové onemocnění.

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 kombinovanou vakcinaci konjugovanou MenC vakcínou a polysacharidovou tetra vakcínou A,C,Y,W135, aby před vstupem do adolescentního věku byla dosažena co nejkomplexnější antimeningokoková imunita. Jakmile bude v Evropě registrována konjugovaná tetra vakcína A,C,Y,W135 (očekávána v roce 2009), doporučují mezinárodní experti 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 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 do vakcíny v preadolescentním věku pro Českou republiku vhodné.

Za současné epidemiologické situace, tj. vzestup nemocnosti séro skupinou B a vysoké procento hypervirulentních klonálních komplexů typických pro séro skupinu B (cc32, cc41/44 a cc18), 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. V současné době se NRL účastní mezinárodní studie směřující k vývoji MenB vakcíny konstruované genetickými metodami. Zároveň v České republice probíhá klinická studie jiné z MenB vakcín konstruovaných genetickými metodami.

Pracovníci NRL v roce 2008 prezentovali získané výsledky v zahraničních i tuzemských časopisech [1-5].

V roce 2008 byl ukončen projekt IGA řešený týmem NRL „Studium hypervirulentních komplexů *Neisseria meningitidis* metodami molekulární biologie a možnosti prevence jejich výskytu v České republice vakcinací“, který byl ohodnocen Cenou ministra zdravotnictví za lékařský výzkum za rok 2008 (<http://www.mzcr.cz/Odbornik/Pages/816-udeleni-ceny-ministra-zdravotnictvi-pro-rok-2008.html>).

NRL pro meningokokové nákazy od roku 2008 spoluřeší projekt podporovaný z finančních mechanismů EHP/Norsko „Sekvenční charakterizace vybraných bakteriálních agens působících závažná onemocnění v ČR“ – Projekt CZ0127 [<http://www.sekvenace.cz/>].

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

#### LITERATURA

1. Bennett JS, Thompson EAL, Kriz P, Jolley KA, Maiden MCJ. A common gene pool for the *Neisseria* FetA antigen. *Int J Med Microbiol* 2008; doi: 10.1016/j.ijmm.2008.06.010.
2. Callaghan MJ, Buckee CO, Jolley KA, Kriz P, Maiden MC, Gupta S. The effect of immune selection on the structure of the meningococcal opa protein repertoire. *PLoS Pathog* 2008 Mar 14;4(3):e1000020. doi: 10.1371/journal.ppat.1000020.
3. Buckee CO, Jolley KA, Recker M, Penman B, Kriz P, Gupta S, Maiden MC. Role of selection in the emergence of lineages and the evolution of virulence in *Neisseria meningitidis*. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008 Sep 30;105(39):15082-7. Epub 2008 Sep 24.
4. Křížová P, Kalmusová J, Musilek M. Invazivní meningokokové onemocnění v České republice v roce 2007. *Zprávy EM (SZÚ Praha)* 2008; 17(1-2), 23-27.
5. Kalmusova J, Musilek M, Kriz P. Clonal complexes causing invasive meningococcal disease in the Czech Republic in 2005-2007. 18<sup>th</sup> European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, Barcelona, Spain, 2008 *Clin Microbiol Infect* 2008;14(Suppl.7).

MUDr. Pavla Křížová, CSc.

NRL pro meningokokové nákazy SZÚ  
pavla.krizova@szu.cz