

## Invazivní meningokokové onemocnění v České republice v roce 2009

### *Invasive meningococcal disease in the Czech Republic in 2009*

Pavla Krížová, Jitka Kalmusová, Martin Musílek

#### Souhrn • Summary

V programu surveillance bylo v roce 2009 zjištěno v České republice celkem 85 onemocnění (nemocnost stejná jako v předchozích dvou letech 0,8/100 000 obyv.), z nichž 9 skončilo úmrtím. Celková smrtnost v roce 2009 stoupla ve srovnání s předchozím rokem, z 6,9 % na 10,6 %. Ve srovnání s předchozím rokem byl i v roce 2009 zaznamenán další pokles procenta onemocnění způsobených *N. meningitidis* C (z 12,7 % na 11,8 %), procento onemocnění způsobených *N. meningitidis* B zůstalo prakticky stejné (71,3 %, resp. 69,4 %). Nemocnost způsobená séro skupinou B i C byla v roce 2009 stejná jako v předchozím roce (0,6/100 000, resp. 0,1/100 000). V roce 2009 bylo metodou PCR potvrzeno 63,4 % invazivních meningokokových onemocnění a u 15,2 % bylo PCR jedinou metodou poskytující pozitivní výsledek. I v roce 2009 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 2009 komplex cc41/44 (17,4 %), 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 cc18 (8,6 %). Hypervirulentní klonální komplex cc11, který je typický pro séro skupinu C byl opět zjištěn pouze v 8,6 %, což je jeho nejnižší výskyt za dobu trvání surveillance invazivního meningokokového onemocnění v České republice.

*In 2009, a total of 85 cases of invasive meningococcal disease (IMD), corresponding to the rates of the previous two years, i.e. 0.8 per 100,000 population, was found in the active surveillance programme in the Czech Republic and nine of them were fatal. The overall case fatality rate rose from 6.9% in 2008 to 10.6% in 2009. The downward trend in the proportion of cases caused by *N. meningitidis* C that decreased from 12.7 % in 2008 to 11.7% in 2009 continued while the proportion of cases caused by *N. meningitidis* B remained nearly the same, i.e. 71.3% and 69.4%, respectively. The incidence rates of serogroup B and C cases were the same as in 2008, i.e. 0.6/100,000 and 0.1/100,000, respectively. In 2009, 63.4% of IMD cases were confirmed by PCR that was the only positive test for 15.2% of IMD cases. Similarly to the previous year, multilocus sequence typing (MLST) was performed in all strains from invasive meningococcal disease referred to the NRL in 2009. The most commonly detected hypervirulent complex implicated in invasive disease was cc41/44 (17.4%), a typical serogroup B clonal complex found in the Czech Republic, followed by cc18 (8.6%), another typical hypervirulent serogroup B clone. Hypervirulent clonal complex cc11 typical of meningococcal serogroup C was only revealed in 8.6% of cases which is the lowest rate ever reported since the very beginning of the surveillance of invasive meningococcal disease in the Czech Republic.*

Zprávy EM (SZÚ, Praha) 2010; 19(1–2): 26–30.

**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 2009 zjištěno celkem 85 onemocnění, celková nemocnost byla 0,8/100 000 obyv. – **tabulka 1 a 3, graf 1 a 2**. Úmrtím skončilo 9 onemocnění, celková smrtnost v roce 2009 stoupla ve srovnání s předchozím rokem, z 6,9 % na 10,6 % – **tabulka 2 a 3, graf 3**. Jedno onemocnění 11leté dívky způsobené *N. meningitidis* B bylo importováno z Itálie.

V roce 2009 byl zaznamenán další pokles onemocnění způsobených *N. meningitidis* C a vzestup onemocnění způsobených *N. meningitidis* B – **graf 4, tabulka 3**.

Z celkového počtu 85 onemocnění bylo 59 (69,4 %) způsobeno séro skupinou B a 10 (11,8 %) séro skupinou C. Bylo zjištěno pouze 1 onemocnění způsobené *N. meningitidis* Y. Séro skupina nebyla určena u 16,4 % invazivních meningokokových onemocnění – **tabulka 1 a 3**.

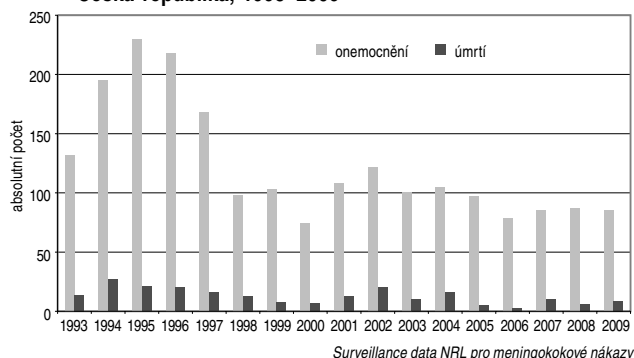
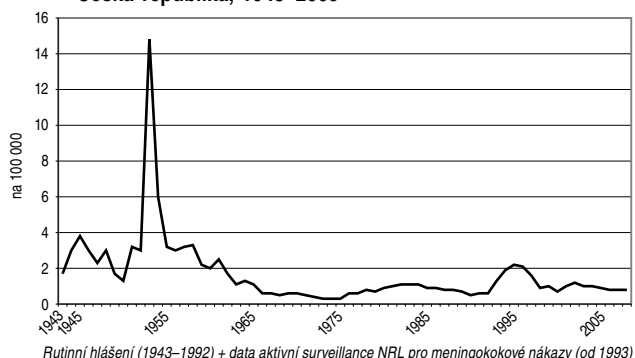
Analýza onemocnění dle věku a séro skupin je zachycena na **grafech 5–7**. V roce 2009 došlo ve srovnání s předchozím rokem k mírnému poklesu nemocnosti v nejmladší věkové skupině 0–11měsíčních a u adolescentů, naopak k vzestupu nemocnosti ve věkové skupině 1–4letých (vzestup způsoben séro skupinou B i C), v ostatních věkových skupinách jsou rozdíly v nemocnosti nepatrné. Dlouhodobé sledování nemocnosti ve vybraných věkových skupinách ukazuje, že nejvyšší nemocnost způsobuje séro skupina B v nejmladší věkové skupině, kde však od roku 2007 má klesající trend a v roce 2009 klesla na 5,8/100 000, zatímco u 1–4letých má v posledních letech stoupající trend a v roce 2009 dosáhla 4,3/100 000. Ne-

**Tabulka 1: INVAZIVNÍ MENINGOKOKOVÉ ONEMOCNĚNÍ (včetně úmrtí), Česká republika, 2009***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		7				1	8	6,7	5,8	0
1-4 r		18	6			3	27	6,4	4,3	1,4
5-9 r		5				2	7	1,5	1,1	0
10-14 r		2				1	3	0,6	0,4	0
15-19 r		10	2	1		3	16	2,5	1,6	0,3
20-24 r		1					1	0,1	0,1	0
25-34 r		4				3	7	0,4	0,2	0
35-44 r		5	1				6	0,4	0,3	0,06
45-54 r		3	1				4	0,3	0,2	0,07
55-64 r		4				1	5	0,3	0,3	0
65+ r					1		1	0,06	0	0
Celkem		59	10	1	1	14	85	0,8	0,6	0,1
%		69,4	11,8	1,2	1,2	16,4	100			

**Tabulka 2: ÚMRTÍ NA INVAZIVNÍ MENINGOKOKOVÉ ONEMOCNĚNÍ, Česká republika, 2009***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			1	2			
1-4 r		2	1		1	4			
5-9 r					1	1			
10-14 r									
15-19 r			1			1			
20-24 r									
25-34 r									
35-44 r									
45-54 r									
55-64 r		1				1			
65+ r									
Celkem		4	2		3	9	10,6	6,8	(20,0)

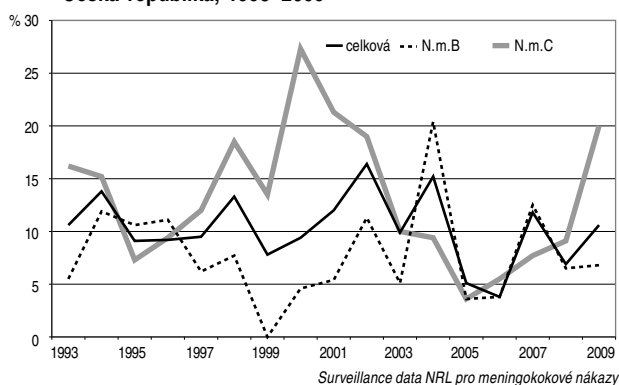
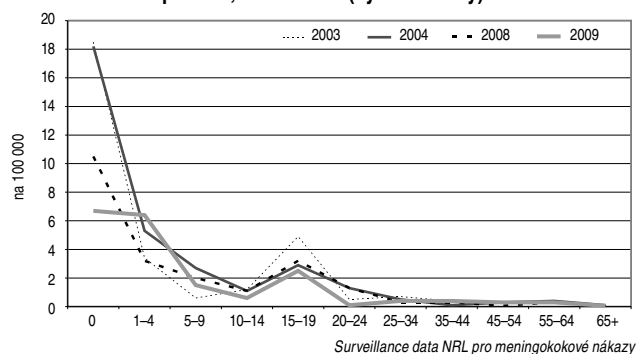
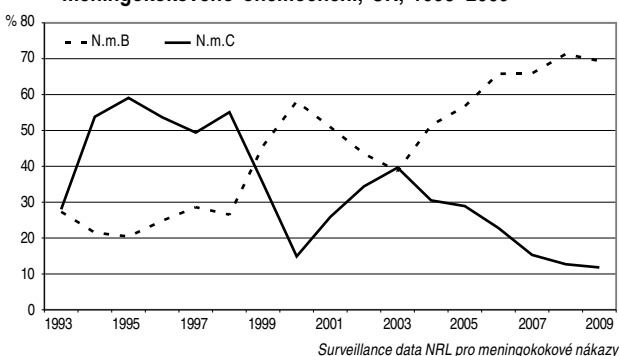
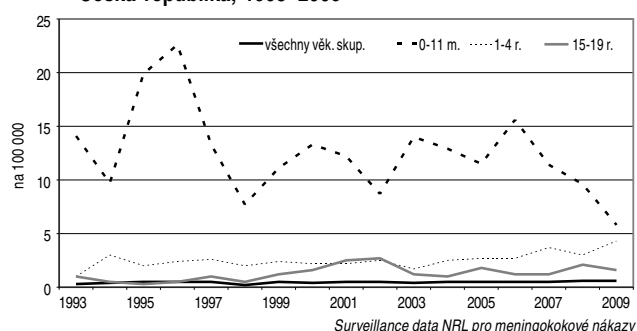
**Graf 1: INVAZIVNÍ MENINGOKOKOVÉ ONEMOCNĚNÍ, Česká republika, 1993–2009****Graf 2: NEMOCNOST invazivním meningokokovým onemocněním, Česká republika, 1943–2009**

**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	2009
Počet onemocnění	132	195	230	218	168	98	103	74	108	122	101	105	97	79	85	87	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	0,8	0,8
Počet úmrtí	14	27	21	20	16	13	8	7	13	20	10	16	5	3	10	6	9
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
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
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)
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
% 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	69,4
% 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	28,9	22,8	15,3	12,7	11,8
% 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	16,4

ND = séro skupina neurčena

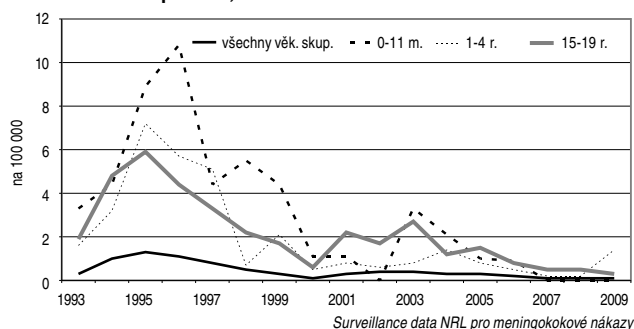
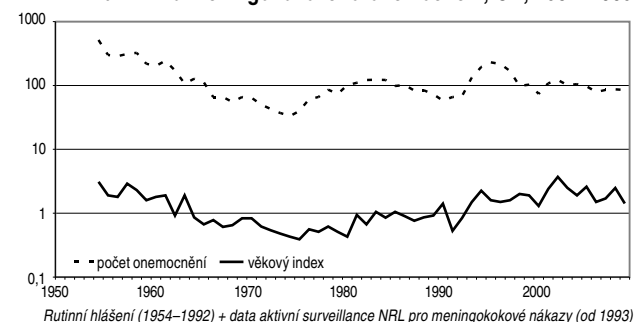
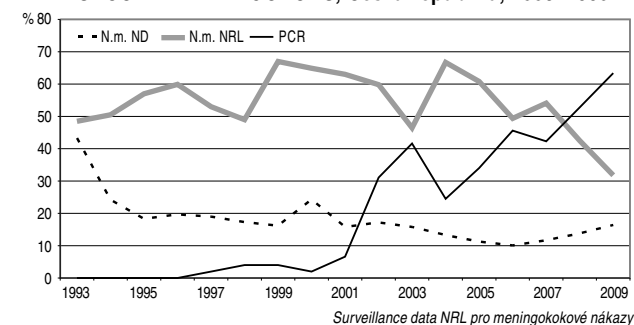
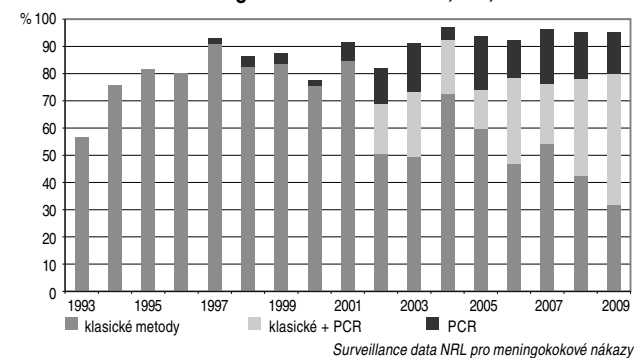
**Graf 3: SMRTNOST invazivního meningokokového onemocnění, Česká republika, 1993–2009****Graf 5: SPECIFICKÁ VĚKOVÁ NEMOCNOST invazivního meningokokového onemocnění, Česká republika, 2003–2009 (vybrané roky)****Graf 4: SÉROSKUPINY N. MENINGITIDIS u invazivního meningokokového onemocnění, ČR, 1993–2009****Graf 6: VĚKOVÁ NEMOCNOST způsobená N. meningitidis B, Česká republika, 1993–2009**

mocnost způsobená séro skupinou C dosahuje v posledních letech ve všech věkových skupinách nízkých hodnot, pouze u 1–4letých v roce 2009 mírně stoupla na 1,4/100 000.

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 2009 mírně klesl oproti předchozímu roku (z 2,5 na 1,4) – graf 8.

Grafy 9 a 10 ilustrují pokračující 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 2009 bylo invazivní meningokokové onemocnění potvr-

**Graf 7: NEMOCNOST způsobená *N. meningitidis* C, Česká republika, 1993–2009****Graf 8: VĚKOVÝ INDEX + ABSOLUTNÍ POČET invazivního meningokokového onemocnění, ČR, 1954–2009****Graf 9: Invazivní meningokokové onemocnění URČOVÁNÍ MENINGOKOKŮ, Česká republika, 1993–2009****Graf 10: LABORATORNĚ POTVRZENÉ invazivní meningokokové onemocnění, ČR, 1993–2009**

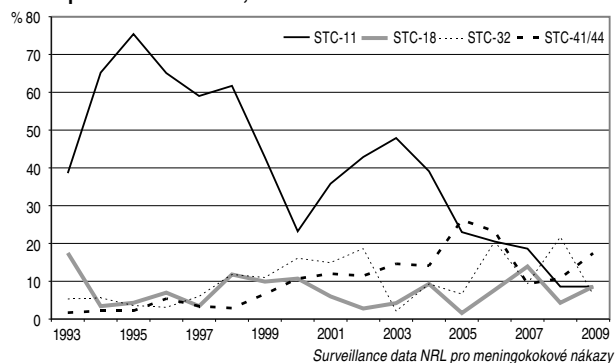
zeno laboratorně v 95,2 %. Na zkvalitnění laboratorního potvrzení onemocnění se významnou měrou podílí metoda PCR. V posledních letech byl zaznamenán nárůst onemocnění potvrzených PCR. V roce 2009 bylo metodou PCR potvrzeno 63,4 % invazivních meningokokových onemocnění a u 15,2 % bylo PCR jedinou metodou po-

skytující pozitivní výsledek. Na vysokém procentu potvrzení etiologie metodou PCR se významně podílí řada pracovišť v republice, která PCR provádí a hlásí výsledky do EPIDATu. Je žádoucí, aby PCR diagnostika v mikrobiologických laboratořích byla prováděna až do určení séro skupin a tyto výsledky byly hlášeny do EPIDATu. Připomínáme, že podmínky odběru a transportu klinického materiálu na PCR vyšetření jsou dispozici na www stránkách CEM SZÚ (<http://www.szu.cz/tema/prevence/pcr-ze-sera-u-invazivniho-meningokokoveho-onemocneni>).

V roce 2009 se oproti předchozímu roku bohužel opět snížil podíl invazivních meningokokových onemocnění, u nichž byly izoláty poslány do NRL a tudíž bylo možno provést analýzu multilokusovou sekvenční typizací (MLST): 54,1 %. 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 je legislativně podložena vyhláškou 473/2008 Sb., o systému epidemiologické bdělosti pro vybrané infekce (Příloha 6, čl.2, odst. 6).

Nejčastěji zjištěným hypervirulentním komplexem způsobujícím invazivní onemocnění byl v roce 2009 komplex cc41/44 (17,4 %), 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 cc18 (8,6 %) – **graf 11**. Hypervirulentní klonální komplex cc11, který je typický pro séro skupinu C byl opět 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 36 izolátů séro skupiny B bylo zjištěno 25 ST, náležejících do 9 klonálních komplexů, z nichž prevaloval cc41/44. U 8 izolátů séro skupiny C byly zjištěny pouze 4 ST, náležející do 2 klonálních komplexů (stejným dílem cc11 a cc269 – i v tomto roce pokračovalo, že u séro skupiny C neprevaluje cc11).

Z 46 invazivních meningokokových onemocnění, u nichž byla v roce 2009 provedena MLST analýza, byla u 76,1 % zjištěna příslušnost meningokoka do některého z hypervirulentních komplexů.

**Graf 11: HLAVNÍ HYPERVIRULENTNÍ KLONÁLNÍ KOMPLEXY působící IMO v ČR, 1993–2009**

Určování sekvenčních typů (ST) meningokoků a jejich příslušnosti do klonálních komplexů významným způsobem zpřesňuje surveillance invazivního meningokokového onemocnění a umožňuje detekovat eventuální výskyt sekundárních nemocnění. V roce 2009 bylo zjištěno jedno sekundární invazivní meningokokové onemocnění způsobené séroskupinou B.

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 nejkompaktnější antimeningokoková imunita. Jakmile bude v Evropě registrována konjugovaná tetra vakcína A,C,Y,W135, 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 séroskupina 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 séroskupinou B a vysoké procento hypervirulentních klonálních komplexů typických pro séroskupinu 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 2009 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. Murphy E, Andrew L, Lee KL, Dilts DA, Nunez L, Fink PS, Ambrose K, Borrow R, Findlow J, Taha MK, Deghmane AE, Kriz P, Musilek M, Kalmusova J, Caugant DA, Alvestad T, Mayer LW, Sacchi CT, Wang X, Martin D, von Gottberg A, du Plessis M, Klugman KP, Anderson AS, Jansen KU, Zlotnick GW, Hoiseth SK. Sequence diversity of the factor H binding protein vaccine candidate in epidemiologically relevant strains of serogroup B *Neisseria meningitidis*. *J Infect Dis* 2009 Aug 1; 200(3): 379-389.
2. Harrison OB, Evans NJ, Blair JM, Grimes HS, Tinsley CR, Nassif X, Kriz P, Ure R, Gray SJ, Derrick JP, Maiden MC, Feavers IM. Epidemiological Evidence for the role of the hemoglobin receptor, HmbR in meningococcal virulence. *J Infect Dis* 2009 Jul 1; 200(1): 94-98.
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): 15082-15087.
4. Bennett JS, Thompson EA, Kriz P, Jolley KA, Maiden MC. A common gene pool for the *Neisseria* FetA antigen. *Int J Med Microbiol.* 2009; Feb; 299(2): 133-139.
5. Křížová P, Kalmusová J, Musilek M. Studium hypervirulentních komplexů *Neisseria meningitidis* metodami molekulární biologie a možnosti prevence jejich výskytu v České republice vakcinací. *Epidemiologie, mikrobiologie, imunologie* 2009; 58(4): 188-196.
6. Křížová P, Kalmusová J, Musilek M. Invazivní meningokokové onemocnění v České republice v roce 2008. *Zprávy EM (SZÚ Praha)* 2009; 18(4): 130-134.

MUDr. Pavla Křížová, CSc.  
NRL pro meningokokové nákazy SZÚ  
pavla.krizova@szu.cz