

Invazivní onemocnění způsobená *Haemophilus influenzae* v České republice v období 2009–2022

Invasive diseases caused by Haemophilus influenzae in the Czech Republic in the period 2009–2022

Ludmila Nováková, Helena Šebestová, Pavla Křížová, Jana Kozáková

Souhrn • Summary

V programu surveillance České republiky bylo v roce 2022 nahlášeno 41 invazivních onemocnění způsobených *Haemophilus influenzae*. Do Národní referenční laboratoře pro hemofilové nákazy bylo odesláno k ověření 39 kmenů *H. influenzae*. Celková nemocnost byla 0,38/100 000 obyvatel, nejvyšší ve věkové skupině 65 let a více (1,18/100 000 obyv.). V souvislosti s invazivním onemocněním vyvolaným *H. influenzae* zemřelo jedenáct pacientů, celková smrtnost byla 26,8 %. Nejčastější klinickou formou byla sepse (24 onemocnění). V roce 2022 bylo hlášeno 5 závažných onemocnění (epiglottitid) způsobených *H. influenzae* b. V jednom případě se jednalo o sedmdesátiletého muže, dále tříleté dítě, které nebylo očkováno a tři řádně proočkováno děti, kde se jednalo o skutečné selhání vakcinace. Z klinického materiálu bylo izolováno 29 neopouzdrěných a 10 opouzdrěných kmenů *H. influenzae*. V roce 2022 bylo zaznamenáno nejvíce invazivních hemofilových onemocnění a zároveň i nejvyšší počet úmrtí na ně od roku 2009.

V letech 2009–2022 bylo celkem zaznamenáno 314 invazivních hemofilových onemocnění. Nejvyšší věkově specifická nemocnost byla opakovaně zjištěna u dětí do jednoho roku věku a starších osob (65 let a více). Invazivní onemocnění způsobené *H. influenzae* bylo spojeno se smrtností v průměru 17,8 %. Ve sledovaném období byla nejvíce hlášena sepse (157 případů). Nejčastějším původcem byl neopouzdrěný HiNT, který vyvolal 187 chorob (60 %). Identifikace 62 původců invazivních onemocnění (20 %) probíhala jen na úroveň *H. influenzae* bez další typizace.

In the Czech Republic surveillance programme, 41 invasive diseases caused by *Haemophilus influenzae* were reported in 2022. Thirty-nine strains of *H. influenzae* were sent to the National Reference Laboratory for Haemophilus Infections for verification. The overall morbidity rate was 0.38/100,000 inhabitants, highest in the 65 years and over age group (1.18/100,000 inhabitants). Eleven patients died due to invasive disease caused by *H. influenzae*, the overall fatality rate was 26.8%. The most common clinical form was sepsis (24 cases). In 2022, five serious illnesses (epiglottitis) caused by *H. influenzae* b were reported. Twenty-nine non-encapsulated and 10 encapsulated *H. influenzae* strains were isolated from the clinical material. The year 2022 recorded the highest number of invasive haemophilus diseases and also the highest number of deaths from them since 2009.

A total of 314 invasive haemophilic diseases were recorded between 2009 and 2022. The highest age-specific morbidity was repeatedly found in children under one year of age and the elderly (65 years and over). Invasive disease caused by *H. influenzae* was associated with an average fatality rate of 17.8%. Sepsis was the most frequently reported infection during the study period (157 cases). The most frequent agent was unencapsulated HiNT, which was the cause of 187 cases (60%). 62 agents of invasive diseases (20%) were identified only to the *H. influenzae* level without further typing.

Zprávy CEM (SZÚ, Praha). 2023; 32(8): 290–296

Klíčová slova: *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus influenzae* b, *Haemophilus influenzae* „non-b“, surveillance, vakcinace, selhání vakcinace

Keywords: *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus influenzae* b, *Haemophilus influenzae* “non-b”, surveillance, vaccination, vaccination failure

onemocnění způsobených *H. influenzae* „non-b“, kam patří opouzdrěné kmeny *H. influenzae* a, c, d, e, f a neopouzdrěné kmeny *H. influenzae* netypovatelný (HiNT) [1, 2]. V červenci roku 2001 bylo v České republice započato rutinní očkování dětí do jednoho roku věku Hib vakcínou. V lednu roku 2018 došlo ke změně očkovacího kalendáře, místo čtyř dávek se podávají 3 dávky vakcíny [3].

V roce 1999 byl v České republice (ČR) zahájen celorepublikový program surveillance invazivních onemocnění způsobených *H. influenzae* b (Hib). Koncem roku 2008 byl tento program rozšířen i na sledování invazivních

Data báze aktivní surveillance ČR v roce 2022, tak jako v předchozích letech, vznikla propojením rutinně hlášených epidemiologických dat (ISIN) s databází Národní referenční laboratoře (NRL) pro hemofilové nákazy. V roce 2022

Tabulka 1: Invazivní onemocnění *H. influenzae* – distribuce klinických forem dle věkových skupin a typu *H. influenzae*, absolutní počet a věkově specifická nemocnost, ČR, 2022, Surveillance data

Věkové skupiny	klinické formy										absolutní počet celkem	nemocnost na 100 000 obyv.
	meningitida (n = 8)			sepsis (n = 24)			pneumonie (n = 3)		epiglottitida (n = 5)	perikarditida (n = 1)		
	Hi f	Hi NT	Hi UNK	Hi f	Hi NT	Hi UNK	Hi f	Hi NT	Hi b	Hi NT		
1–4 r									3		3	0,65
5–9 r					1 (†)				1	1	3	0,51
10–14 r		1									1	0,17
25–34 r					1						1	0,08
45–54 r		1				1		1			3	0,18
55–64 r	1	2		1							4	0,31
65+ r		2	1	3	17 (9x †)			2 (1x †)	1		26	1,18
celkem	1	6	1	4	19	1		3	5	1	41	0,38

Hi b – Haemophilus influenzae b; Hi e – Haemophilus influenzae e; Hi f – Haemophilus influenzae f; Hi NT – Haemophilus influenzae netyповatelný; Hi UNK – Haemophilus influenzae neznámý sérotyp; † – úmrtí

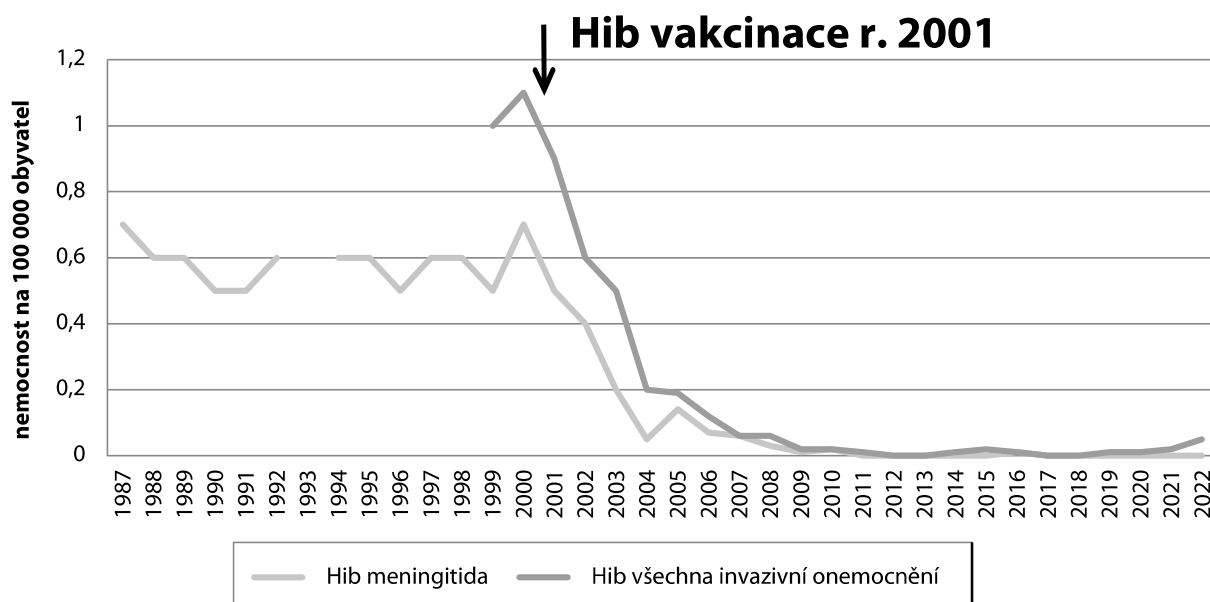
bylo v programu surveillance ČR hlášeno 41 invazivních hemofilových onemocnění. Do NRL bylo doručeno k ověření a bližšímu určení 39 izolátů kmenů *H. influenzae*. U zaslaných kmenů byla metodou sklíčkové aglutinace pomocí specifických antisér ověřena identifikace. Deset z nich byly opouzdřené (5x Hib a 5x Hif), 29 kmenů bylo neopouzdřeno (HiNT). Další 2 původci invazivních hemofilových onemocnění byli identifikováni pouze v regionálních mikrobiologických laboratořích bez odeslání k ověření identifikace do NRL a bez nahlášení typu do ISIN. Ostatní typy *H. influenzae* (typ a, c, d, e) nebyly v roce 2022 prokázány – **tabulka 1**.

V roce 2022 bylo nahlášeno pět případů závažných onemocnění, které způsobil Hib. Epiglottitidou onemocněli

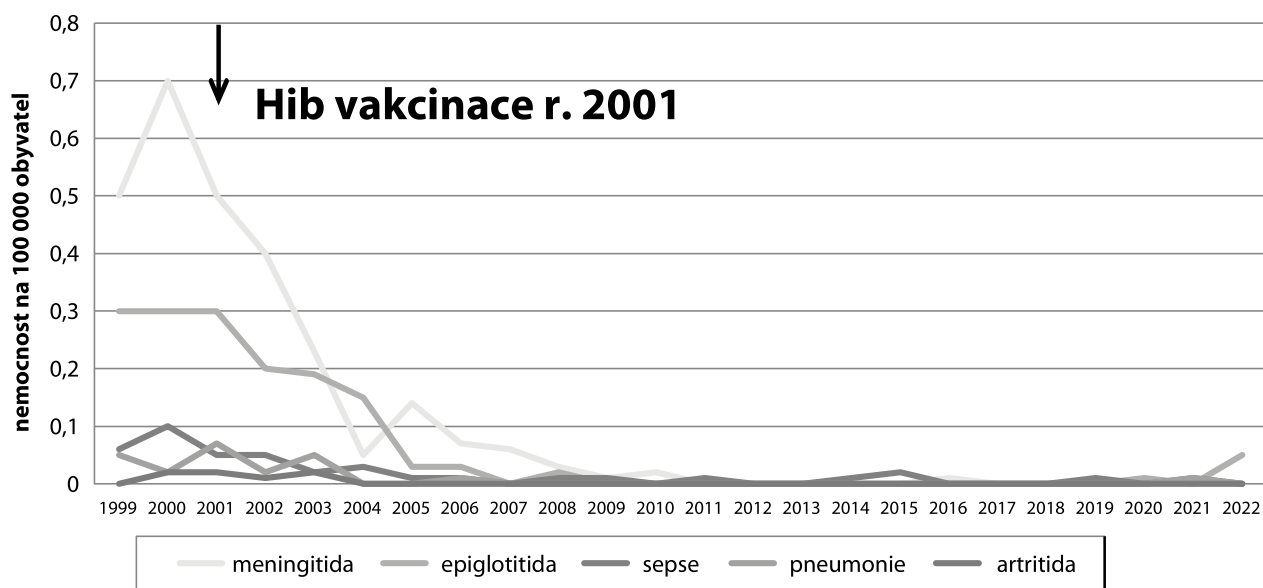
sedmdesátiletý muž, tříletá neočkovaná dívka, jedna devítiletá a dvě čtyřleté holčičky. Poslední tři zmiňované dívky byly řádně očkovány dle očkovacího kalendáře. V těchto třech případech se jednalo o skutečné selhání Hib vakcinace. Je zajímavé, že obě čtyřleté holčičky pocházely z jednoho kraje a byly očkovány stejnou šarží vakcíny. Ve vakcinované věkové skupině 0–21 let onemocněly ještě další tři děti. Pětiletá dívka onemocněla perikarditidou, sepsí onemocněl 5letý chlapec a meningitidou 14letý chlapec. Tato invazivní onemocnění způsobil neopouzdřený kmen *H. influenzae* netyповatelný – **tabulka 1 a graf 1, 2**.

V roce 2022 byla celková nemocnost 0,38/100 000 obyvatel. Nejvyšší věkově specifická nemocnost byla zjištěna ve věkové skupině 65 let a více (1,18/100 000

Graf 1: Invazivní Hib onemocnění, ČR, 1987–2022; 1987–1992 (Krajská roční hlášení), 1994–1998 (EPIDAT), od 1999 surveillance data



Graf 2: Invazivní Hib onemocnění – klinické formy ve všech věkových skupinách, ČR, 1999–2022, Surveillance data



obv.) – **tabulka 1, 2 a graf 3, 4.** V roce 2022 bylo zaznamenáno jedenáct úmrtí v souvislosti s invazivním hemofilovým onemocněním (10× sepse, 1× pneumonie), všechna

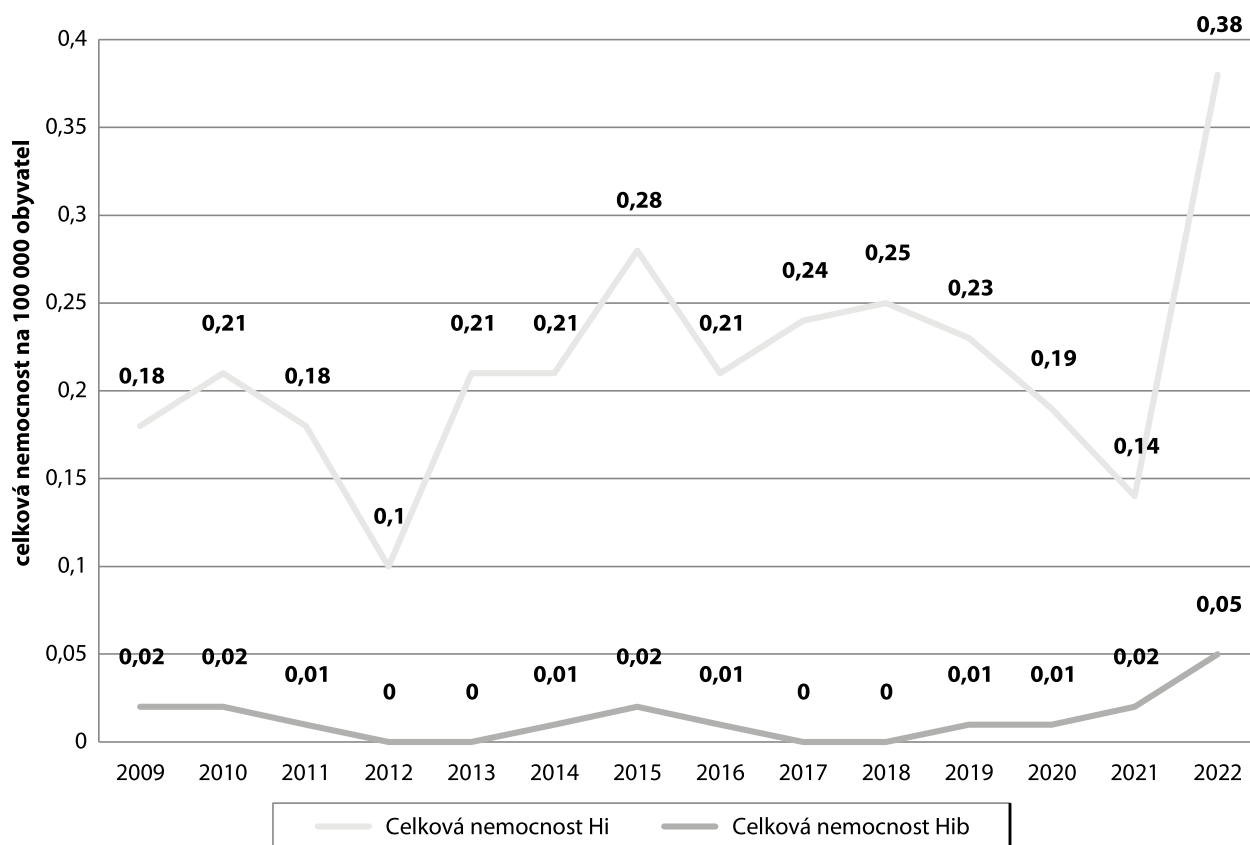
tato úmrtí byla způsobena neopouzdřeným HiNT (10 úmrtí ve věkové skupině 65 let a více, 1 úmrtí ve věkové skupině 5–9 roků) – **tabulka 1.** Celková smrtnost v roce 2022 byla

Tabulka 2: Invazivní onemocnění *H. influenzae* – absolutní a relativní počet onemocnění na 100 000 obyvatel, celková nemocnost, ČR, 2009–2022, Surveillance data

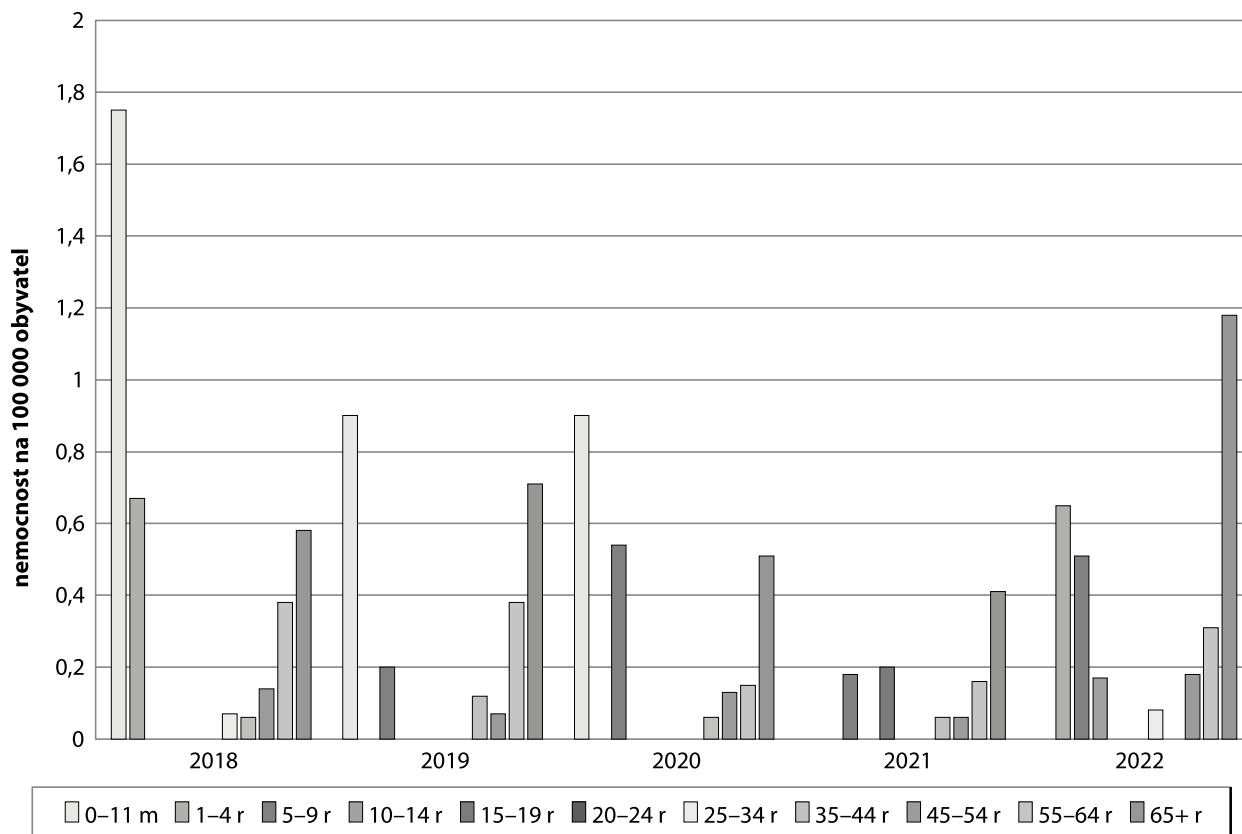
Věkové skupiny	2009		2010		2011		2012		2013		2014		2015	
	abs.	rel.	abs.	rel.	abs.	rel.	abs.	rel.	abs.	rel.	abs.	rel.	abs.	rel.
0–11 m	2	1,67	0	0	1	0,85	2	1,68	0	0	2	1,87	1	0,91
1–4 r	1	0,24	0	0	1	0,22	2	0,42	2	0,42	1	0,22	2	0,45
5–9 r	1	0,22	1	0,21	0	0	0	0	2	0,40	0	0	0	0
10–14 r	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0,22	0	0
15–19 r	0	0	1	0,16	1	0,17	0	0	0	0	0	0	0	0
20–24 r	0	0	1	0,14	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0,16
25–34 r	1	0,06	0	0	1	0,06	0	0	1	0,06	0	0	2	0,14
35–44 r	0	0	3	0,13	1	0,06	0	0	0	0	0	0	0	0
45–54 r	1	0,07	2	0,15	1	0,07	0	0	3	0,22	2	0,15	3	0,22
55–64 r	7	0,47	7	0,40	2	0,13	2	0,13	5	0,34	7	0,49	3	0,21
65+ r	6	0,38	7	0,44	8	0,43	4	0,24	9	0,51	9	0,49	17	0,90
celkem	19	0,18	22	0,21	16	0,18	10	0,10	22	0,21	22	0,21	29	0,28

Věkové skupiny	2016		2017		2018		2019		2020		2021		2022	
	abs.	rel.	abs.	rel.	abs.	rel.	abs.	rel.	abs.	rel.	abs.	rel.	abs.	rel.
0–11 m	0	0	2	1,80	2	1,75	1	0,86	1	0,90	0	0	0	0
1–4 r	5	1,14	2	0,45	3	0,67	0	0	0	0	0	0	3	0,65
5–9 r	0	0	1	0,17	0	0	1	0,18	3	0,54	1	0,18	3	0,51
10–14 r	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0,17
15–19 r	0	0	1	0,22	0	0	0	0	0	0	1	0,2	0	0
20–24 r	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
25–34 r	2	0,14	1	0,07	1	0,07	0	0	0	0	0	0	1	0,08
35–44 r	2	0,11	0	0	1	0,06	2	0,12	1	0,06	1	0,06	0	0
45–54 r	1	0,07	3	0,21	2	0,14	1	0,07	2	0,13	1	0,06	3	0,18
55–64 r	6	0,44	1	0,07	5	0,38	5	0,38	2	0,15	2	0,16	4	0,31
65+ r	6	0,31	14	0,70	12	0,58	15	0,71	11	0,51	9	0,41	26	1,18
celkem	22	0,21	25	0,24	26	0,25	25	0,23	20	0,19	15	0,14	41	0,38

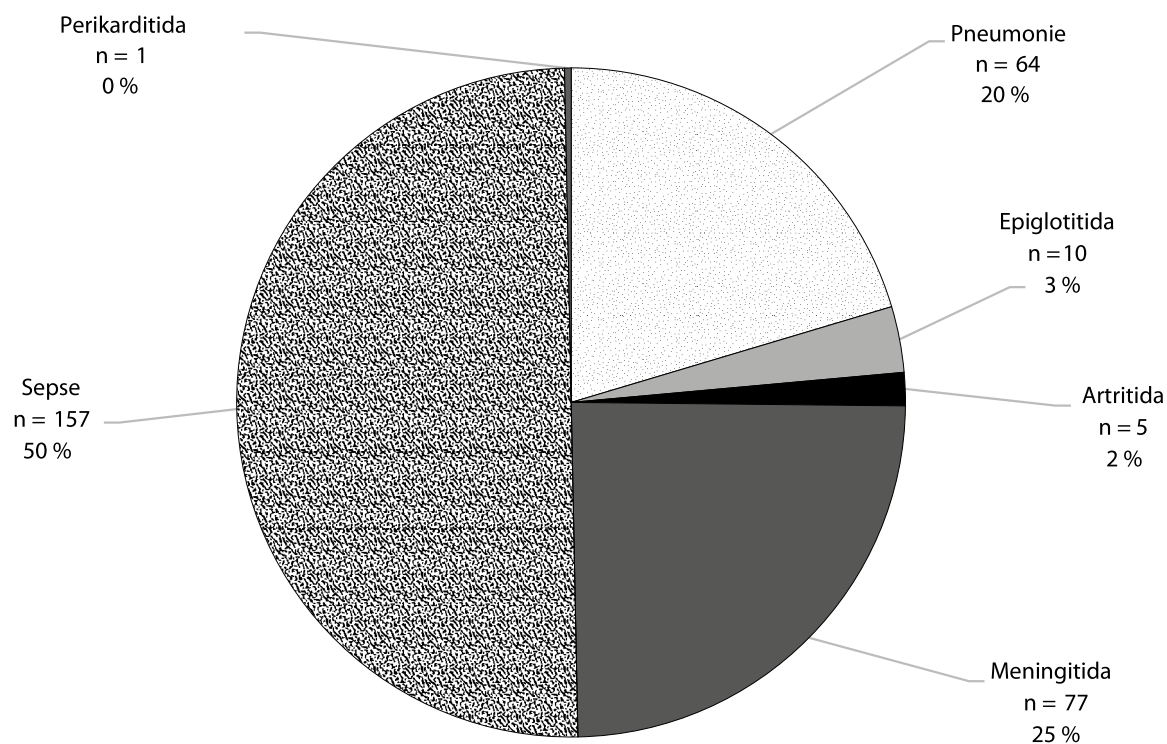
Graf 3: Invazivní onemocnění *H. influenzae* – celková nemocnost *H. influenzae* a celková nemocnost Hib, ČR, 2009–2022, Surveillance data



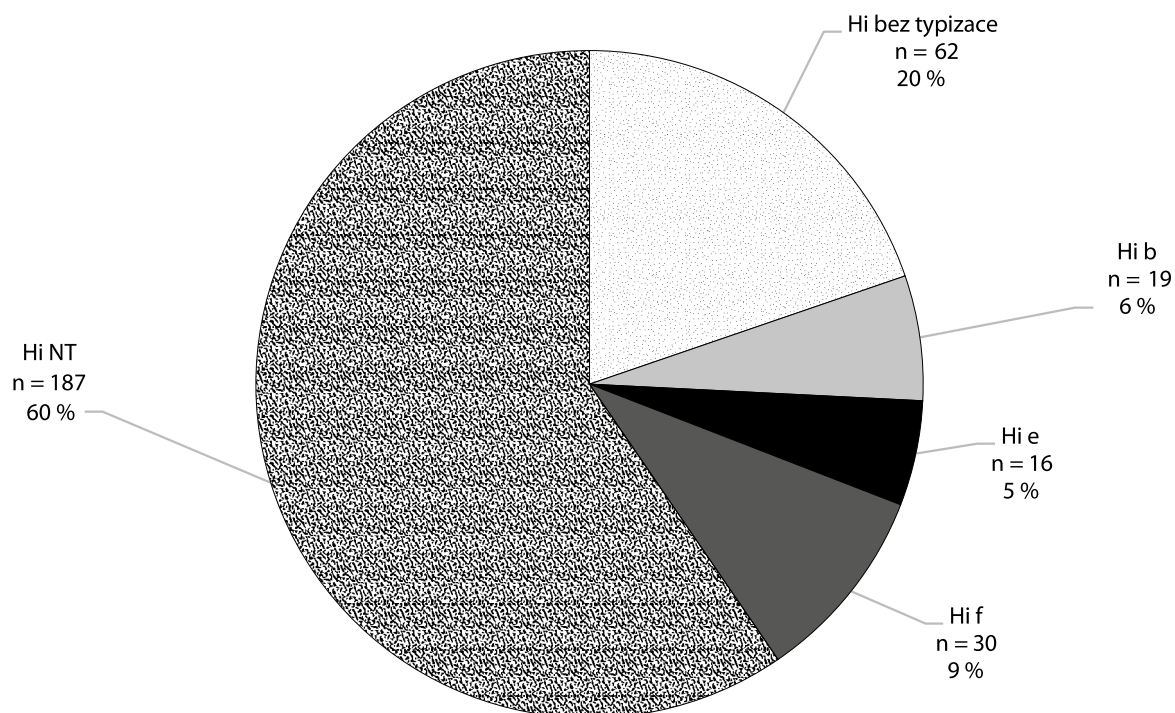
Graf 4: Invazivní onemocnění *H. influenzae* – věkově specifická nemocnost, ČR, 2018–2022, Surveillance data



Graf 5: Invazivní onemocnění *H. influenzae* – distribuce dle klinické formy, ČR, 2009–2022, Surveillance data



Graf 6: Invazivní onemocnění *H. influenzae* – distribuce dle typů *H. influenzae*, ČR, 2009–2022, Surveillance data



26,8 % – **tabulka 1, 3**. Nejčastějším invazivním hemofilovým onemocněním byla seps (24x), z nichž 17 bylo způsobeno neopouzdřeným HiNT ve věkové skupině 65 let a více. Pneumonie byla hlášena třikrát, epiglotitida pětkrát, meningitida osmkrát, jednou byla hlášena perikarditida. Neopouzdřený HiNT byl původcem 29 invazivních onemocnění (19 seps, 3 pneumonie, 6 meningitid a 1 perikarditida), opouzdřený Hib vyvolal 5 invazivních onemocnění (ve všech případech epiglotitida), Hif způsobil 5 invazivních onemocnění (1 meningitida a 4 seps). V NRL netypované kmeny *H. influenzae* vyvolaly jednu seps a jednu meningitidu – **tabulka 1, 4 a graf 7**. V roce 2022 bylo zaznamenáno nejvíce invazivních hemofilových onemocnění a zároveň i nejvyšší počet úmrtí na ně od roku 2009 – **tabulka 3**.

V letech 2009–2022 způsobil *H. influenzae* 314 invazivních onemocnění. Od roku 2009 kolísala celková nemocnost v rozmezí 0,10/100 000 obyvatel (r. 2012) do 0,38/100 000 obyvatel (r. 2022). Nejvyšší věkově specifická nemocnost byla opakovaně zjištěna u dětí do jednoho roku věku a starších osob (65 let a více) – **tabulka 2**. Invazivní hemofilové onemocnění bylo spojeno se smrtelností v průměru 17,8 % (0–32 %) – **tabulka 3**. U případů s letálním koncem se často jednalo o pacienty oslabené jinou závažnou nemocí (novotvary, poruchy imunity), nízkým nebo vyšším věkem. Nejčastěji zjištěnou klinickou formou z 314 invazivních onemocnění byla seps (157 onemocnění, 50 %) a meningitida (77 onemocnění, 25 %). Pneumonie byla zjištěna u 64 pacientů (20 %), epiglotitida byla hlášena desetkrát (3 %), artritidou onemocnělo 5 pacientů (2 %) a perikarditidou jeden (0 %) – **tabulka 4 a graf 5**. Hlavním původcem invazivního hemofilového onemocnění byl neopouzdřený HiNT, v období 2009–2022 jich vyvolal 187 (60 %). Opouzdřený

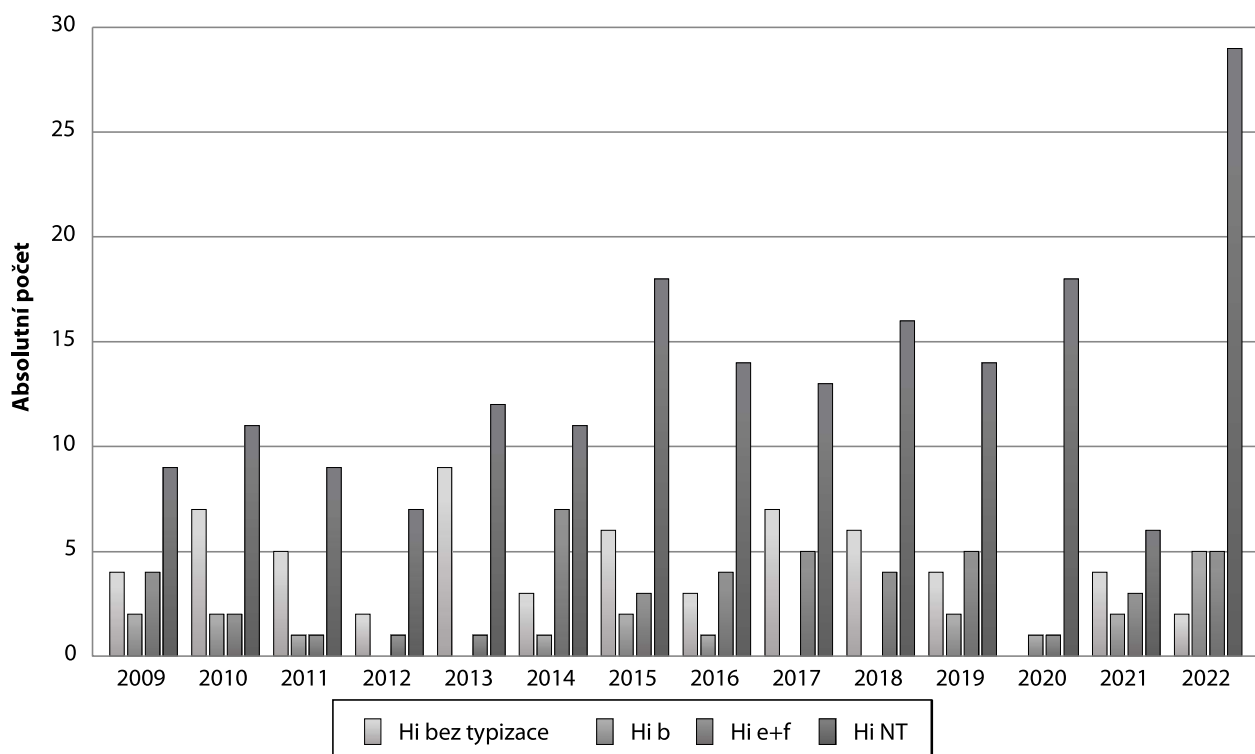
Tabulka 3: Úmrtí v souvislosti s invazivním *H. influenzae* onemocněním, ČR, 2009–2022, Surveillance data

Rok	počet onemocnění	počet úmrtí	celková smrtelnost (%)
2009	19	0	0
2010	22	2	9,1
2011	16	3	18,8
2012	10	1	10
2013	22	3	13,6
2014	22	4	18,2
2015	29	4	13,8
2016	22	4	18,2
2017	25	3	12
2018	26	5	19,2
2019	25	8	32
2020	20	4	20
2021	15	4	26,7
2022	41	11	26,8
celkem	314	56	17,8

Hif byl izolován 30x (9 %) a opouzdřený Hie byl původcem 16 invazivních onemocnění (5 %). Opouzdřené kmeny Hib způsobily ve sledovaném období 19 invazivních onemocnění (6 %). Ostatní typy *H. influenzae* (typ a, c, d) nebyly ve sledovaném období izolovány. Identifikace 62 původců invazivních hemofilových onemocnění (20 %) probíhala jen v regionálních laboratořích na úroveň *H. influenzae* nebo *H. influenzae* „non-b“ bez další typizace – **graf 6, 7**.

Tabulka 4: Invazivní onemocnění *H. influenzae* – distribuce dle klinických forem, ČR, 2009–2022, Surveillance data

Rok	meningitida	seps	pneumonie	artritida	epiglotitida	perikarditida	celkem
2009	5	8	4	2	0		19
2010	6	10	5	1	0		22
2011	4	7	5	0	0		16
2012	5	4	1	0	0		10
2013	10	8	4	0	0		22
2014	5	11	5	0	1		22
2015	3	19	6	0	1		29
2016	8	10	3	1	0		22
2017	8	11	6	0	0		25
2018	7	13	6	0	0		26
2019	3	10	10	1	1		25
2020	5	10	4	0	1	0	20
2021	0	12	2	0	1	0	15
2022	8	24	3	0	5	1	41
celkem	77	157	64	5	10	1	314
%	25	50	20	2	3	0	100

Graf 7: Invazivní onemocnění *H. influenzae* – distribuce dle typu *H. influenzae*, ČR, 2009–2022, Surveillance data

Upozorňujeme, že v souladu s legislativou existuje povinnost zasílat izoláty z invazivních hemofilových onemocnění do NRL k ověření a k další typizaci. Vybízíme proto mikrobiology k zasílání všech kmenů *H. influenzae* izolovaných z klinických materiálů, které jsou za normálních podmínek sterilní (hemokultura, likvor nebo tělní tekutiny odebrané v závislosti na klinických projevech) do NRL. Do NRL je možno posílat i izolovanou DNA z těchto klinických materiálů [4].

Invazivní onemocnění způsobená *H. influenzae* se v ČR i po zavedení rutinní Hib vakcinace stále vyskytují, ale došlo ke změně hlavního původce onemocnění. Závažná Hib onemocnění jsou v současné době jen ojedinělá a hlavním původcem invazivního hemofilového onemocnění se stal neopouzdřený HiNT. Se změnou původce došlo i ke změně distribuce klinických forem. Zatímco u Hib onemocnění byla nejčastěji hlášena meningitida a na druhém místě epiglottitida, nyní převažuje sepsa a na druhém místě je hlášena pneumonie, případně meningitida.

V letech 2020 a 2021, vzhledem k zavedení opatření proti šíření onemocnění covid-19, bylo hlášeno méně závažných hemofilových onemocnění než v letech před „covidovým obdobím“. V roce 2022 však došlo k výraznému zvýšení výskytu invazivních hemofilových onemocnění. Bylo zaznamenáno nejvíce invazivních hemofilových onemocnění a nejvyšší počty úmrtí na ně od roku 2009. Podobná situace byla zaznamenána i v jiných zemích, jak ukazují výsledky mezinárodní studie IRIS (Invasive Respiratory Infection Surveillance), které se Česká republika účastní. Je tedy velice důležité situaci neustále sledovat a nadále pokračovat

v realizaci programu surveillance v souladu s legislativou ČR i EU [1, 2 a 3].

Poděkování

Autoři touto cestou děkují všem epidemiologům, mikrobiologům a klinickým lékařům, kteří se aktivně podílejí na zajišťování programu surveillance invazivního onemocnění vyvolaného *H. influenzae*.

LITERATURA

- [1] Metodický návod k zajištění surveillance programu invazivních onemocnění způsobených *Haemophilus influenzae* b. Věstník MZ ČR, prosinec 2002 (částka 13), 15-19.
- [2] Vyhláška 473/2008 Sb. O systému epidemiologické bdělosti pro vybrané infekce; Příloha 7: Systém epidemiologické bdělosti invazivních onemocnění způsobených *Haemophilus influenzae* b a non-b, prosinec 2008 (částka 151), 8025-8026.
- [3] Vyhláška č. 355/2017 Sb., kterou se mění vyhláška č. 537/2006 Sb., o očkování proti infekčním nemocem, ve znění pozdějších předpisů, říjen 2017 (částka 123), 3897-3900.
- [4] <https://szu.cz/odborna-centra-a-pracoviste/centrum-epidemiologie-a-mikrobiologie/oddeleni-bakterialnich-vzdušnych-nakaz/narodni-referencni-laborator-pro-hemofilove-nakazy/>

Ludmila Nováková^{1,2}, Helena Šebestová³,
 Pavla Křížová², Jana Kozáková^{1,2}

¹NRL pro hemofilové nákazy, CEM, SZÚ Praha

²Oddělení vzdušných bakteriálních nákaz,
 CEM, SZÚ Praha

³Oddělení statistiky a bioinformatiky, SZÚ Praha