
INFORMACE Z NRL A ODBORNÝCH PRACOVÍŠŤ CEM

INFORMATION FROM THE NRL AND RESEARCH GROUPS OF THE CEM

Invazivní meningokokové onemocnění v České republice v roce 2012

Invasive meningococcal disease in the Czech Republic in 2012

Pavla Křížová, Martin Musílek, Zuzana Vacková, Jana Kozáková

Souhrn • Summary

V programu surveillace bylo v roce 2012 zjištěno v České republice celkem 64 onemocnění (nemocnost zůstala na 0,6/100 000 obyv.). Z 64 onemocnění 3 skončila úmrtím – celková smrtnost v roce 2012 klesla ve srovnání s předchozím rokem z 12,3 % na 4,7 %. Jedno úmrtí bylo způsobené séroskupinou C, jedno séroskupinou B a u jednoho nebyla séroskupina určena. Ve srovnání s předchozím rokem byl v roce 2012 zaznamenán další vzestup procenta onemocnění způsobených *N. meningitidis* B (z 69,2 % na 71,9 %), procento onemocnění způsobených *N. meningitidis* C oproti předchozímu roku stoupl z 6,2 % na 12,5 %. Onemocnění způsobených v roce 2012 séroskupinou Y bylo 1,6 %, onemocnění způsobených séroskupinou W135 3,1 %. V roce 2012 se podařilo dále snížit procento onemocnění, u nichž nebyla prokázána séroskupina *N. meningitidis* (ND) z 16,9 % na 9,3 %. V roce 2012 bylo metodou PCR potvrzeno 62,5 % invazivních meningokokových onemocnění a u 28,1 % bylo PCR jedinou metodou poskytující pozitivní výsledek. Také v roce 2012 se NRL pro meningokokové nákazy 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 2012 cc32 (18,9 %), který je jedním z typických klonálních komplexů meningokoků séroskupiny B v České republice, na dalším místě byl rovněž typický hypervirulentní klonální komplex séroskupiny B cc41/44 (13,5 %). Byl zaznamenán pokračující pokles hypervirulentního klonálního komplexu cc11, který je typický pro séroskupinu C, na 2,7 %, což je jeho nejnižší výskyt za dobu trvání surveillace invazivního meningokokového onemocnění v České republice.

*In the surveillance program, 64 cases of invasive meningococcal disease (IMD) were reported in the Czech Republic in 2012, with the incidence rate (0.6/100,000) remaining unchanged. Three of the 64 IMD patients died and the overall case fatality rate decreased from 12.3% in 2011 to 4.7% in 2012. Serogroups C and B were each responsible for one death and the third causative serogroup was not determined. The proportion of cases caused by *N. meningitidis* B further increased from 69.2% in 2011 to 71.9% in 2012 while the serogroup C cases showed an increase from 6.2% to 12.5%. Serogroup Y was the cause of 1.6% IMD cases and serogroup W135 accounted for 3.1% of IMD cases in 2012. The proportion of cases where the causative serogroup remained undetermined (ND) decreased from 16.9% in 2011 to 9.3% in 2012. In 2012, 62.5% of IMD cases were confirmed by PCR and 28.1% of cases were positive by PCR alone. Multilocus sequence typing (MLST) was performed in all strains from*

IMD cases referred to the National Reference Laboratory for Meningococcal Infections in 2012. The most common hypervirulent complex involved in IMD in 2012 was cc32 (18.9%), followed by cc41/44 (13.5%), with these two clonal complexes being typical of serogroup B meningococci in the Czech Republic. The downward trend in hypervirulent clonal complex cc11 typical of serogroup C continued and the cc11 incidence of 2.7% was the lowest ever reported in the IMD surveillance in the Czech Republic.

Zprávy CEM (SZÚ, Praha) 2013; 22(3): 91–97.

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

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

bených *N. meningitidis* C oproti předchozímu roku stoupl z 6,2 % na 12,5 %.

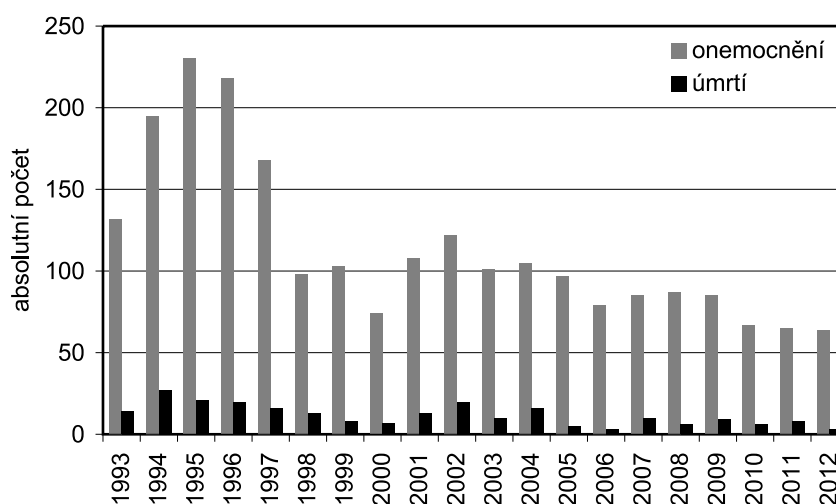
Onemocnění způsobených v roce 2012 séroskupinou Y bylo 1,6 %, onemocnění způsobených séroskupinou W135 3,1 %. V roce 2012 se podařilo dále snížit procento onemocnění, u nichž nebyla prokázána séroskupina *N. meningitidis* (ND) z 16,9 % na 9,3 % – **tabulka 1 a 3, graf 4 a 9.**

V programu surveillace bylo v roce 2012 zjištěno celkem 64 onemocnění, celková nemocnost byla 0,6/100000 obyv. – **tabulka 1 a 3, graf 1 a 2.** Importované onemocnění nebylo v roce 2012 zjištěno.

Z 64 onemocnění 3 skončila úmrtím – celková smrtnost v r. 2012 klesla ve srovnání s r. 2011 z 12,3 % na 4,7 %. Jedno úmrtí bylo způsobené séroskupinou C, jedno séroskupinou B a u jednoho nebyla séroskupina určena – **tabulka 2 a 3, graf 3.**

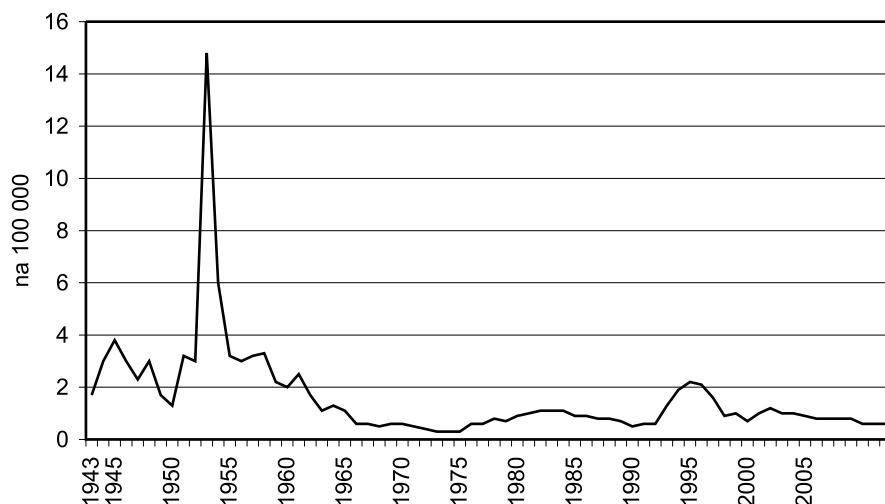
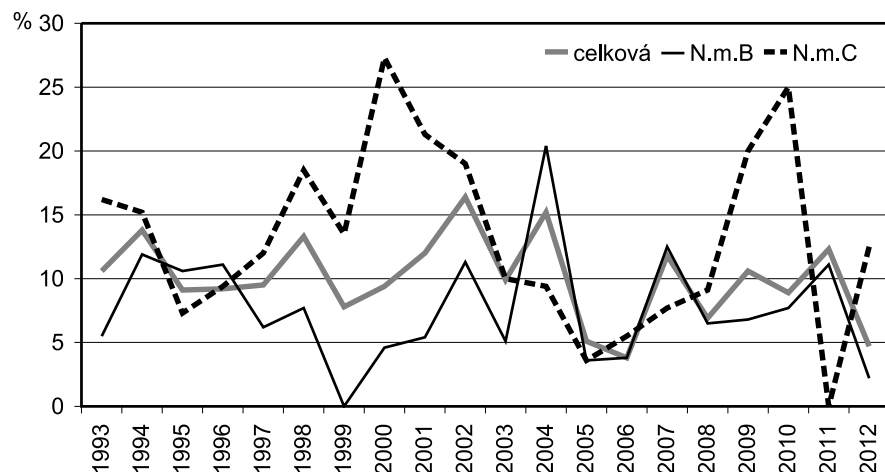
Ve srovnání s předchozím rokem byl v roce 2012 zaznamenán další vzestup procenta onemocnění způsobených *N. meningitidis* B (z 69,2 % na 71,9 %), procento onemocnění způso-

Graf 1: Invazivní meningokokové onemocnění, Česká republika, 1993–2012



Tabulka 1: Invazivní meningokokové onemocnění (včetně úmrtí). Česká republika 2012. Surveillance data NRL pro meningokokové nákazy

Věk	Séroskupina <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			1	13	11,9	10,1	0,9
1-4 r		13	3			3	19	3,9	2,7	0,6
5-9 r		2	1				3	0,6	0,4	0,2
10-14 r	1	2					3	0,7	0,4	
15-19 r		3	1	1		1	6	1,1	0,5	0,2
20-24 r		6			1		7	1,0	0,9	
25-34 r		2	1				3	0,2	0,1	0,06
35-44 r		2				1	3	0,2	0,1	
45-54 r		2					2	0,1	0,1	
55-64 r		2					2	0,1	0,1	
65+ r		1	1		1		3	0,2	0,05	0,05
Celkem	1	46	8	1	2	6	64	0,6	0,4	0,07
%	1,6	71,9	12,5	1,6	3,1	9,3	100,0			

Graf 2: Nemocnost invazivním meningokokovým onemocněním, Česká republika, 1943–2012

Graf 3: Smrtnost invazivního meningokokového onemocnění, Česká republika, 1993–2012


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 meningokokového onemocnění zaslaných do NRL k ověření a dourčení.

Analýza onemocnění dle věku a séroskupin je zachycena v **grafech 5–7**. V r. 2012 došlo ve srovnání s předchozím rokem k dalšímu vzestupu nemocnosti v nejmladší věkové skupině 0–11měsíčních (na 11,9/100 000) a mírnému vzestupu u 1–4letých dětí (na 3,9/100 000), nemocnost 15–19letých se oproti třem předcházejícím roků (2009–2011) snížila na poloviční hodnotu (na 1,1/100 000), stoupla nemocnost 20–24letých (na 1,0/100 000). U malých dětí (0–5 r.) a mladých dospělých (20–24 r.) je nejčastějším původcem invazivního meningokokového onemocnění séroskupina B. Dlouhodobé sledování nemocnosti ve vybraných věkových skupinách ukazuje, že nejvyšší nemocnost způsobuje séroskupina 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, v r. 2011 došlo k mírnému vzestupu na 11,9/100 000.

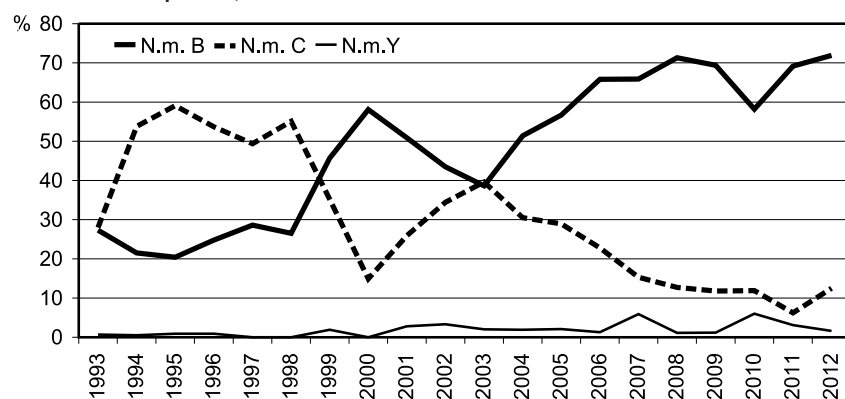
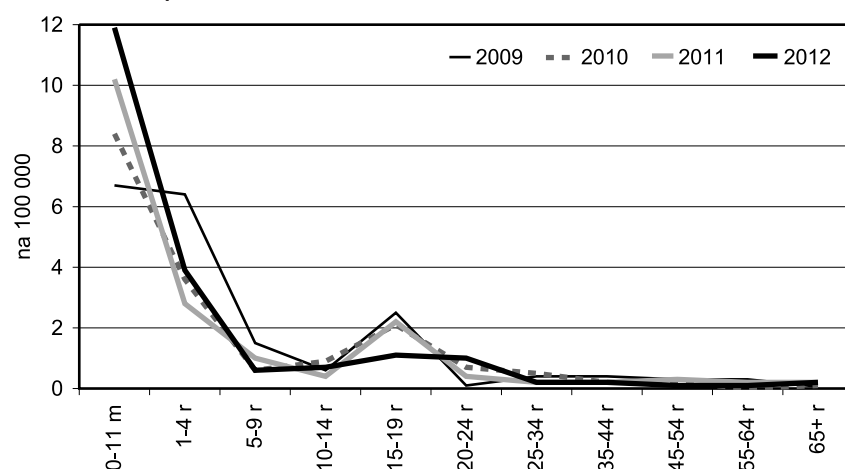
Tabulka 2: Úmrtí na invazivní meningokokové onemocnění. Česká republika 2012. Surveillance data NRL pro meningokokové nákazy

Věk	Séroskupina <i>Neisseria meningitidis</i>			Celkem	Celková smrtnost %	Smrtnost N.m.B %	Smrtnost N.m.C %
	B	C	ND				
0-11 m		1		1			
1-4 r			1	1			
5-9 r							
10-14 r							
15-19 r							
20-24 r							
25-34 r							
35-44 r	1			1			
45-54 r							
55-64 r							
65+ r							
Celkem	1	1	1	3	4,7	2,2	(12,5)

Tabulka 3: Epidemiologické charakteristiky invazivního meningokokového onemocnění. Česká republika, 1993–2012.
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	2012
Počet onemocnění	132	195	230	218	168	98	103	74	108	122	101	105	97	79	85	87	85	67	65	64
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	0,6
Počet úmrtí	14	27	21	20	16	13	8	7	13	20	10	16	5	3	10	6	9	6	8	3
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	4,7
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	2,2
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	(12,5)
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	1,0
% 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	71,9
% 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	12,5
% 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	11,3	10,1	11,7	14	16,4	23,9	16,9	9,3

ND = séro skupina neurčena

Graf 4: Séro skupiny *N. meningitidis* u invazivního meningokokového onemocnění, Česká republika, 1993–2012**Graf 5: Specifická věková nemocnost invazivního meningokokového onemocnění, Česká republika, 2009–2012**

nému vzestupu na 6,8/100 000 a v r. 2012 k dalšímu vzestupu na 10,1/100 000. Nemocnost způsobená séro skupinou C dosahuje v posledních letech ve všech věkových skupinách nízkých hodnot.

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 r. 2012 klesl oproti předchozímu roku – **graf 8, tabulka 3.**

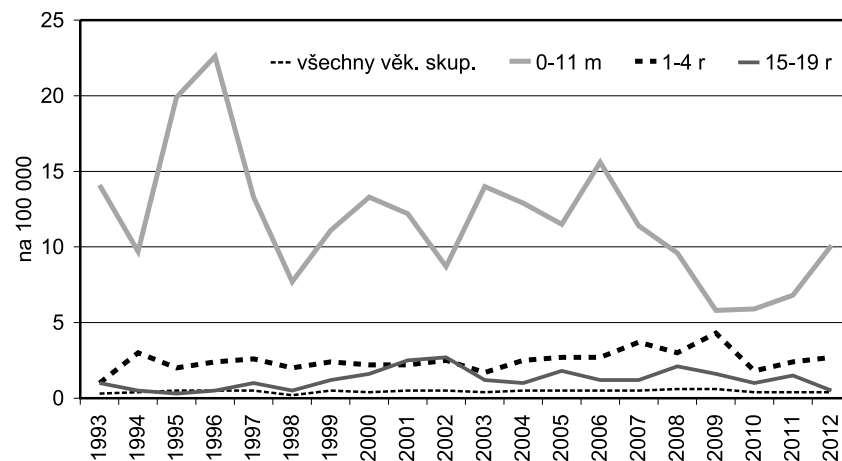
Grafy 9 a 10 ilustrují úroveň laboratorní diagnostiky invazivního meningokokového onemocnění v České republice, která se v roce 2012 výbornou úroveň udržela jako v předchozím roce díky zvýšené pozornosti mikrobiologů, epidemiologů a klinických lékařů. V roce 2012 bylo invazivní meningokokové onemocnění potvrzeno laboratorně v 93,7 %. Významný podíl na této vynikající kvalitě laboratorní diagnostiky invazivního meningokokového onemocnění má provádění kultivace, hlášení kultivačních výsledků do EPIDATU (u 64,1 % invazivních onemocnění) a posílání izolátů do NRL (u 57,8 % invazivních onemocnění). V roce 2012 se zvýšil trend provádění PCR: metodou PCR bylo potvrzeno 62,5 % invazivních meningokokových onemocnění. Provádění PCR má vzhledem k používané předhospitalizační antibiotické terapii invazivního meningokokového onemocnění velký význam: v r. 2012 bylo PCR jedinou metodou poskytující pozitivní výsledek u 28,1 % 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 2012 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.

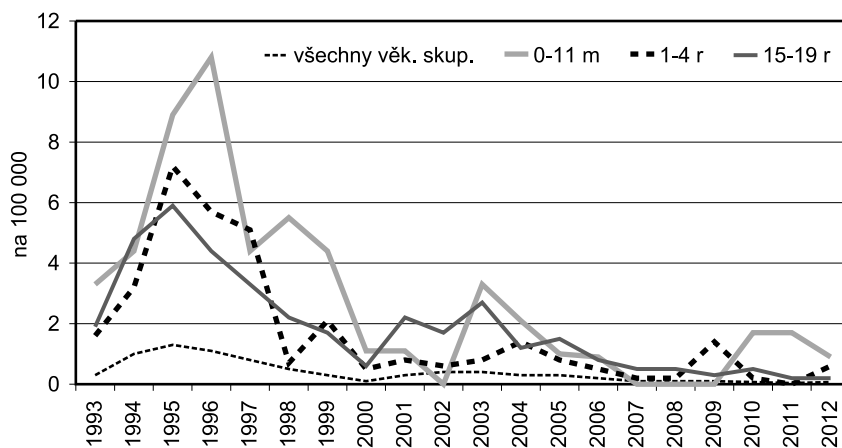
Je velmi potěšující, že oproti předchozímu roku se v roce 2012 dále zvýšil podíl invazivních meningokokových onemocnění, u nichž byly izoláty poslány do NRL: na 57,8 %. Děkujeme všem, kdo posílají do NRL meningokokové izoláty a DNA k MLST analýzám a vybízíme ke zvýšenému úsilí v této spolupráci, která umožňuje získání validních výsledků v klonální analýze meningokoků způsobujících invazivní onemocnění. 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 2012 analýzu multilokusovou sekvenční typizací (MLST) u všech získaných izolátů z invazivního meningokokového onemocnění. Nejčastěji zjištěným hypervirulentním komplexem způsobujícím invazivní onemocnění byl v roce 2012 komplex cc32 (18,9 %), který je

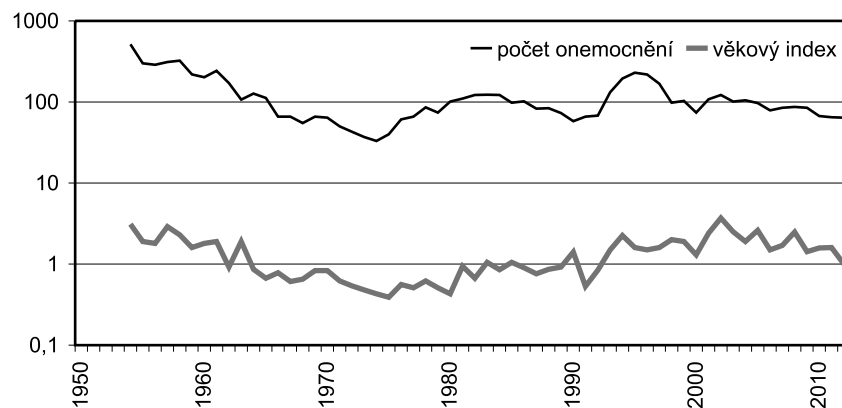
Graf 6: Věková nemocnost způsobená *N. meningitidis* B, Česká republika, 1993–2012



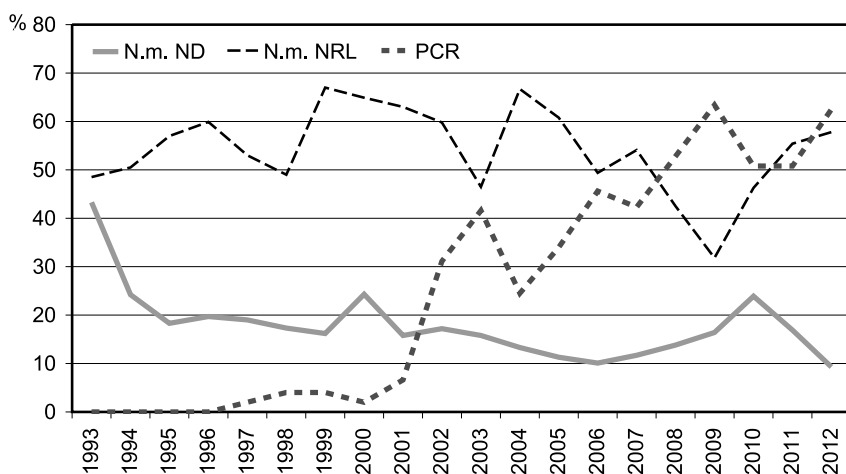
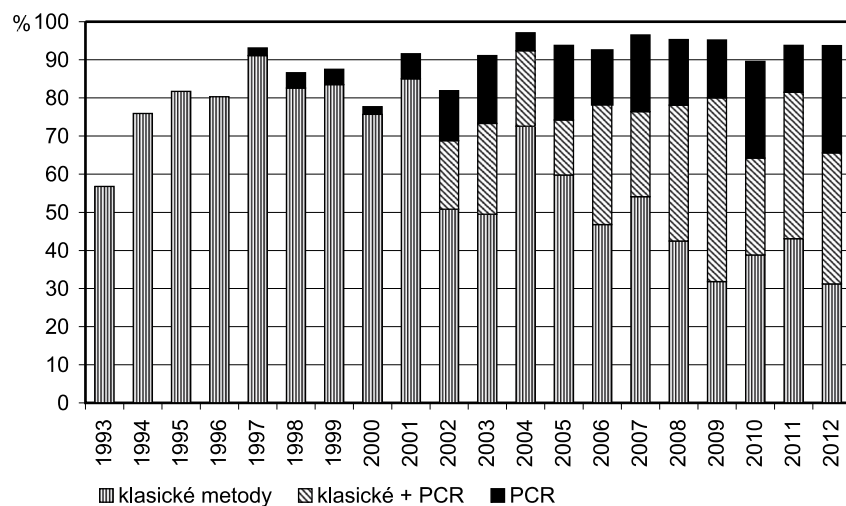
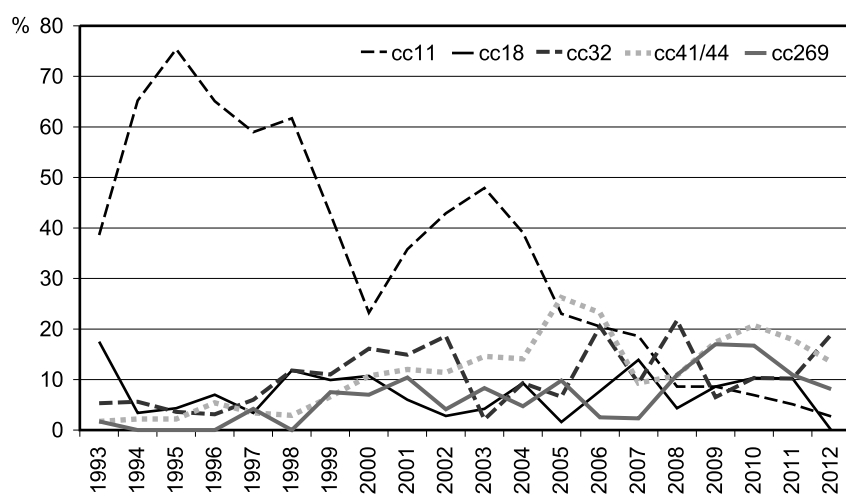
Graf 7: Nemocnost způsobená *N. meningitidis* C, Česká republika, 1993–2012



Graf 8: Věkový index + absolutní počet invazivního meningokokového onemocnění, Česká republika, 1954–2012



jedním z typických klonálních komplexů meningokoků séroskupiny B v České republice, na dalším místě byl rovněž typický hypervirulentní klonální komplex séroskupiny B cc41/44 (13,5 %). Byl zaznamenán pokračující pokles hypervirulentního klonálního komplexu cc11, který je typický pro séroskupinu C, na 2,7 %, 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 surveil-

Graf 9: Invazivní meningokokové onemocnění. Určování meningokoků, Česká republika, 1993–2012**Graf 10: Laboratorně potvrzené invazivní meningokokové onemocnění, Česká republika, 1993–2012****Graf 11: Hlavní hypervirulentní klonální komplexy působící IMO v ČR, 1993–2012**

lance invazivního meningokokového onemocnění a umožňuje detekovat eventuelní výskyt sekundárních nemocnění. V roce 2012 bylo zjištěno jedno sekundární onemocnění způsobené sérotypem B (klonální komplex cc60) – v odstupe 9 dnů invazivní onemocnění dvou sourozenců (2 a 4 roky).

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. Od dubna 2012 je v Evropě (včetně České republiky) registrována meningokoková konjugovaná tetra vakcína A, C, W-135 a Y (Nimenrix) pro použití od 12 měsíců věku a starších. Rovněž v dubnu 2012 byla v Evropě (včetně ČR) rozšířena registrace původní tetra vakcíny (Menveo) k použití od 2 let věku. Možnost aplikace konjugované tetra vakcíny u malých dětí a nové poznatky o kratším přetrvávání ochranné imunity vedly NRL pro meningokokové nákazy k předložení podnětu k aktualizaci doporučeného postupu pro očkování proti meningokokovým onemocněním (*Zprávy CEM (SZÚ, Praha) 2012; 21(10): 354–358*). Vakcinologická společnost tento podnět zpracovala a uveřejnila doporučený postup pro očkování proti meningokokovým onemocněním na svých webových stránkách (<http://www.vakcinace.eu/doporuzeni-a-stanoviska>), u NIKO je aktualizace doporučení očekávána.

U žádného z invazivních meningokokových onemocnění z roku 2012 nebyla hlášena vakcinace meningokokovou vakcínou.

Za současné epidemiologické situace, tj. nejvyšší nemocnost sérotypem B ve věkové skupině 0–11 měsíců a vysoké procento hypervirulentních klonálních komplexů typických pro sérotyp B, 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 sérotypem B než C. Vakcína proti meningokokům B byla vyvinuta metodou reverzní vakcinologie a v lednu 2013 byla celoevropsky (včetně České republiky) registrována (Bexsero). Tato vakcína byla testována v klinické studii i v České republice 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 2012 poslali izoláty *N. meningitidis* do NRL pro meningokoková onemocnění: FN Brno: MUDr. Hanslianová; FN Bulovka: RNDr. Gabrielová, MUDr. Dryák; FN Hradec Králové: MUDr. Ryšková; FN Motol: MUDr. Exnerová; FN Plzeň: MUDr. Audesová, MUDr. Hrušková, MUDr. Janouškovcová; KN Liberec: MUDr. Fáčková, MUDr. Doležalová; Nemocnice České Budějovice: MUDr.

Balejová; Nemocnice Jindřichův Hradec: MUDr. Veselá; Nemocnice Karlovy Vary: MUDr. Puchálková; Nemocnice Nové Město na Moravě: MUDr. Zamazalová; Nemocnice Olomouc: MUDr. Petrželová; Nemocnice Písek: MUDr. Kůrková; Nemocnice Prachatice: MUDr. Krpoun; Nemocnice Vsetín: Ing. Macečková; ON Kolín: MUDr. Pícha; P+R LAB Nový Jičín: MUDr. Macháčová, MUDr. Dovalová; SYNLAB s.r.o. České Budějovice: MVDr. Lapáčková; VFN Praha: MUDr. Čermáková, MUDr. Svobodová, MUDr. Kudláčková; ZÚ Ostrava: RNDr. Niemczykova, RNDr. Holec.

*Pavla Křížová
Martin Musílek
Zuzana Vacková
Jana Kozáková
NRL pro meningokokové nákazy
SZÚ - CEM*