

Surveillance invazivního meningokokového onemocnění v České republice - podklady pro rozšíření očkovacího kalendáře

Pavla Křížová

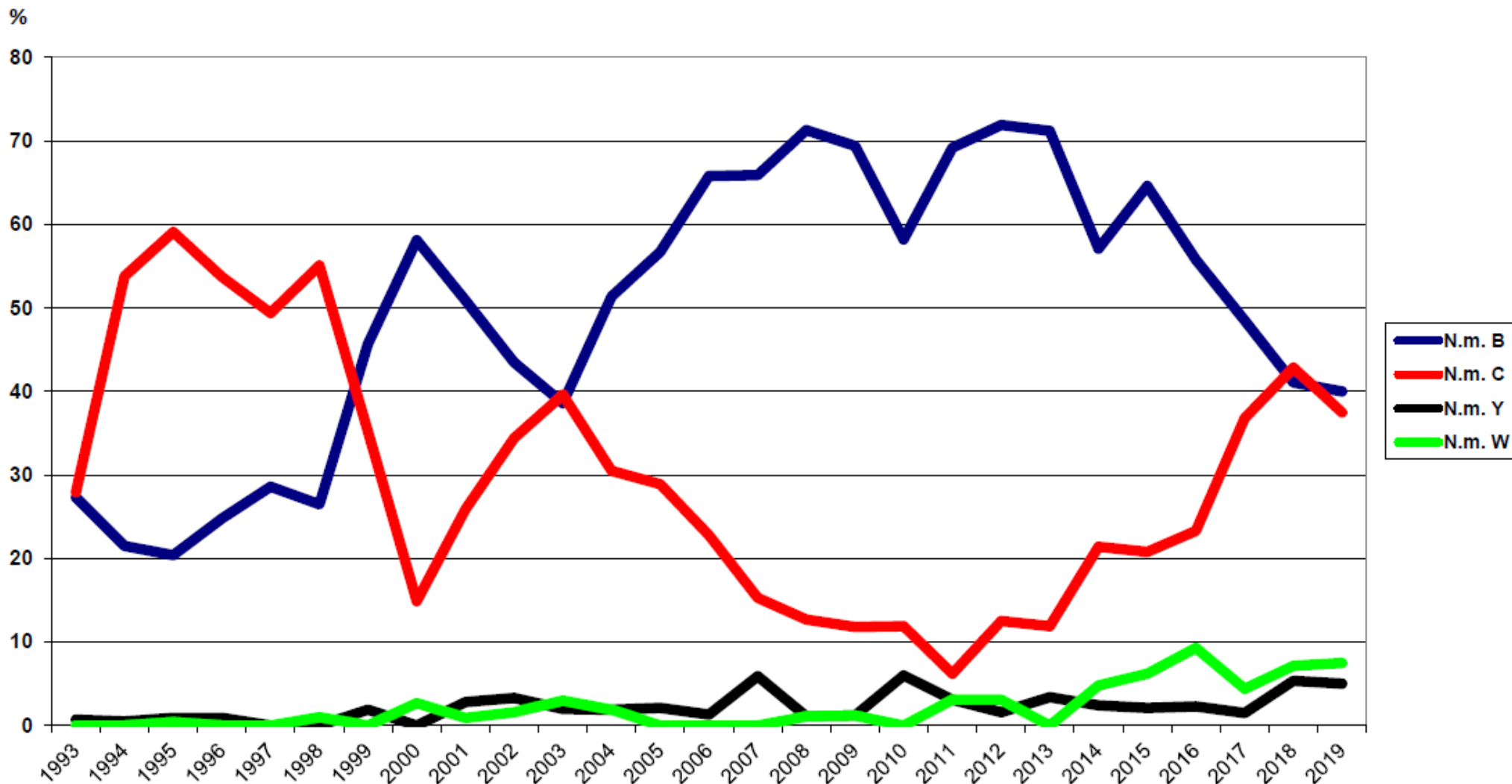
NRL pro meningokokové nákazy
Centrum epidemiologie a mikrobiologie
Státní zdravotní ústav
Praha

HVD, 2019

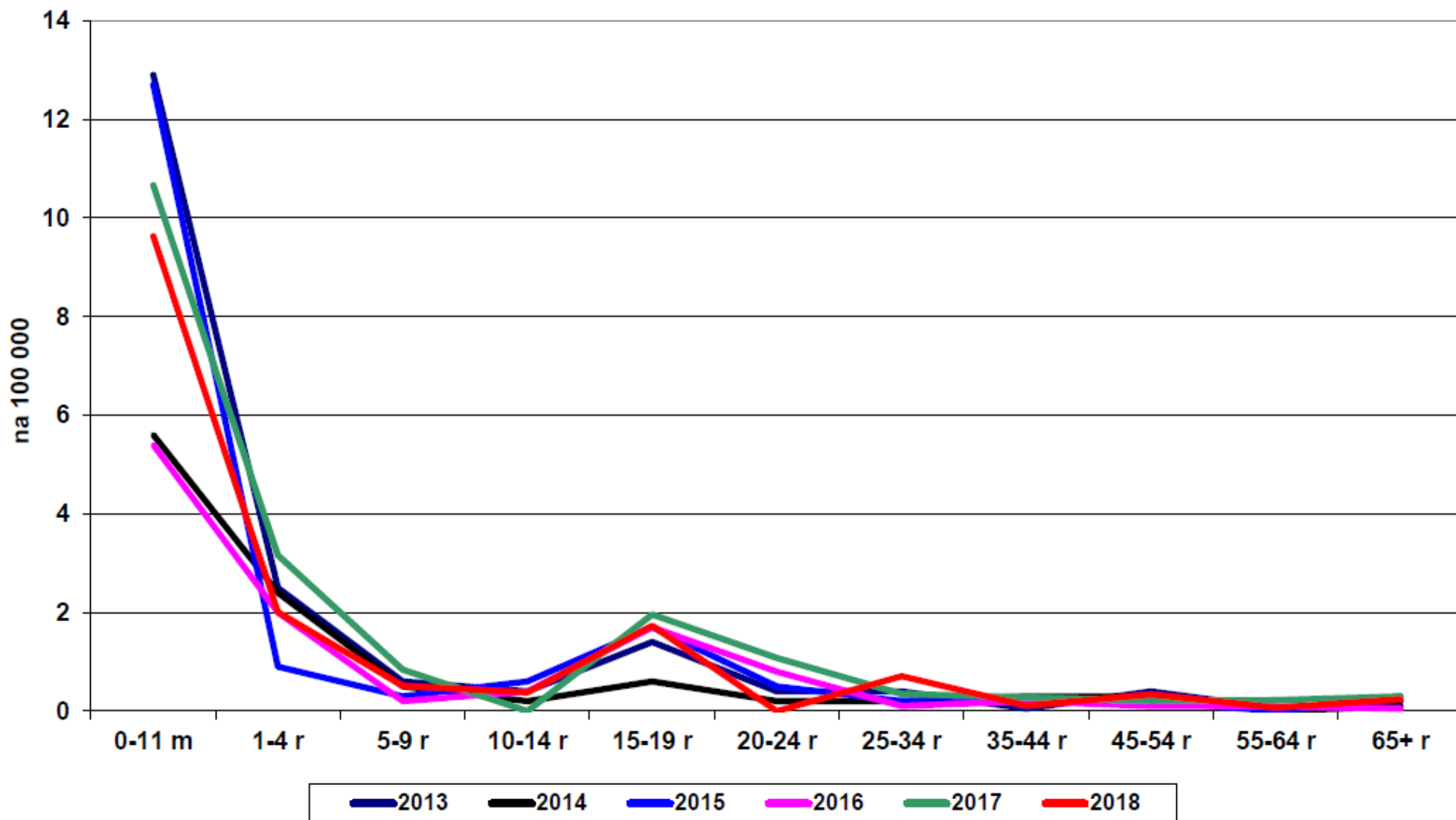
Surveillance IMO v České republice

- Program surveillance invazivního meningokokového onemocnění (IMO) byl v České republice zahájen v roce 1993, kdy se zde objevil nový hypervirulentní komplex cc11 *Neisseria meningitidis* C, který způsobil zvýšení celkové nemocnosti a smrtnosti.
- Od roku 2005 byl zaznamenán pokles celkové nemocnosti IMO s dosažením minima v letech 2014 - 2016, s prevalencí séroskupiny B (až 72 %).
- Data surveillance IMO za rok 2018 ukázala další vzestup séroskupiny C (42,85 %) a pokles séroskupiny B (41,07 %). Vzestup séroskupiny C lze označit jako návrat hypervirulentního klonálního komplexu cc11.
- Od roku 2006 je zaznamenáván vzestup séroskupin Y a W, které působí vysokou smrtnost IMO. V roce 2018: Y = 5,36 %, W = 7,14 %.
- Data 2019 k 25.9.: B (40,0 %), C (37,5 %), W (7,5%), Y (5,0 %).

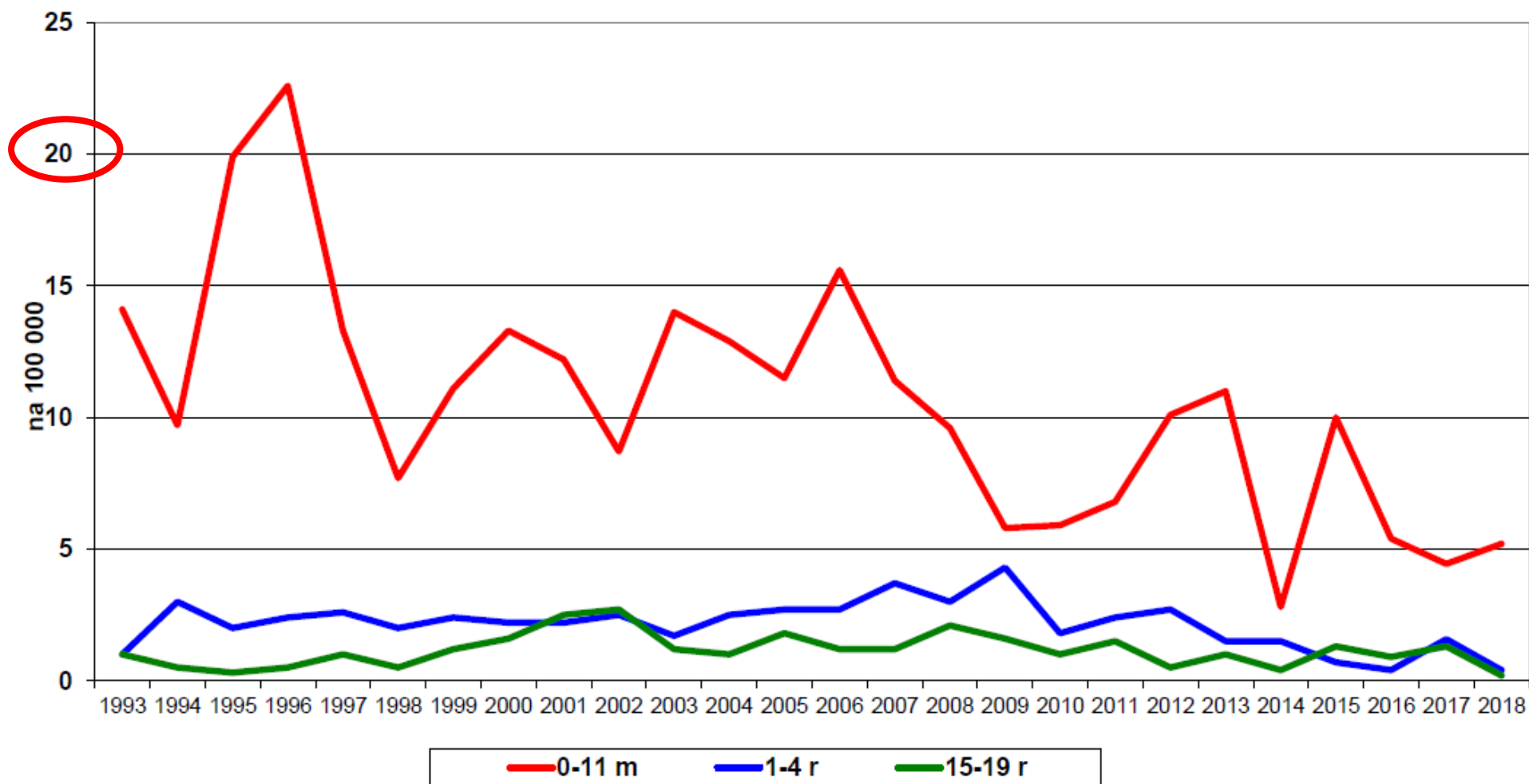
Séroskopiny *N. meningitidis* u invazivního meningokokového onemocnění
Česká republika, 1993 - 2019 (25.9.) - surveillance data



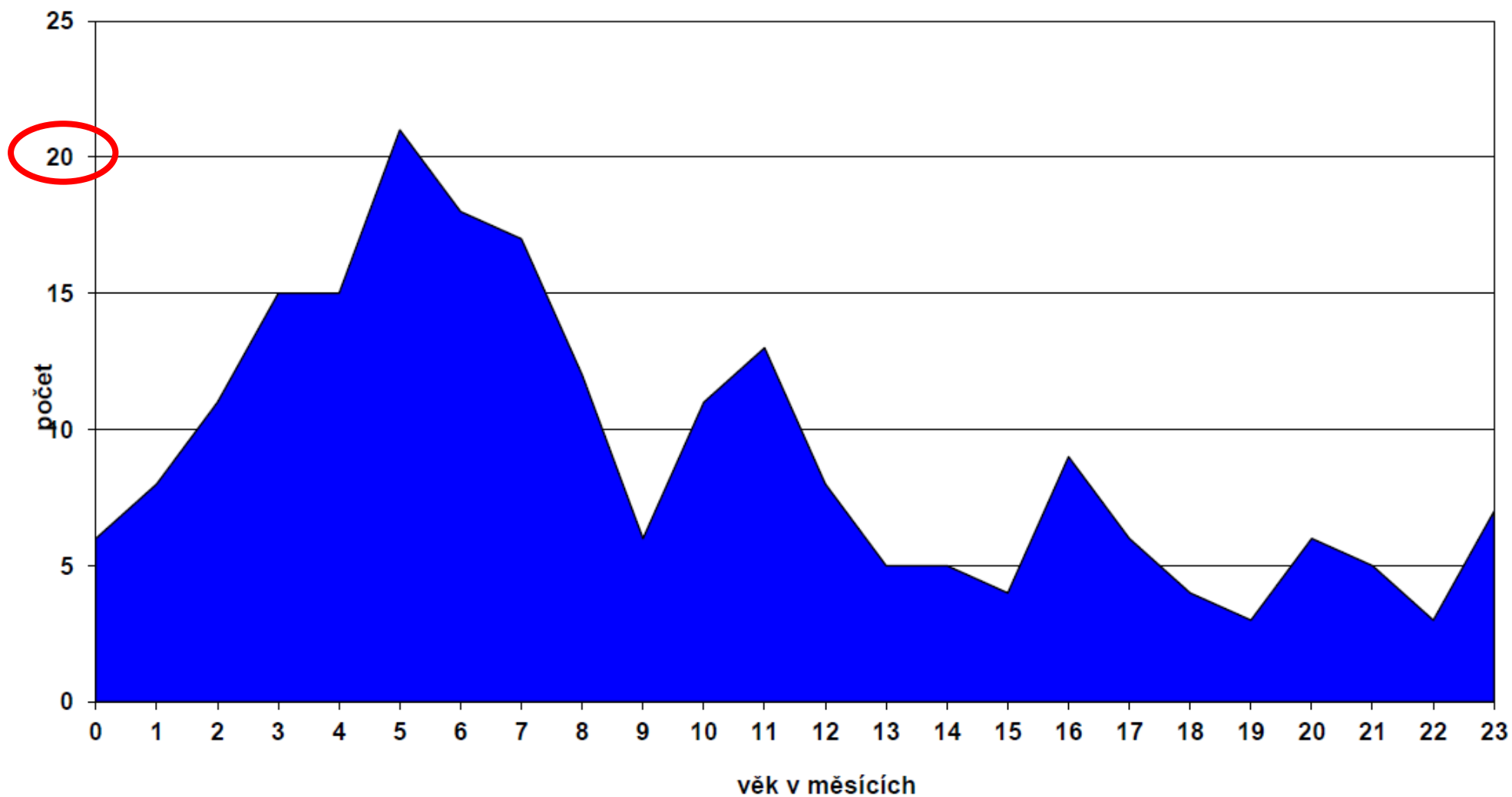
Specifická věková nemocnost invazivního meningokokového onemocnění Česká republika, 2013 - 2018, surveillance data



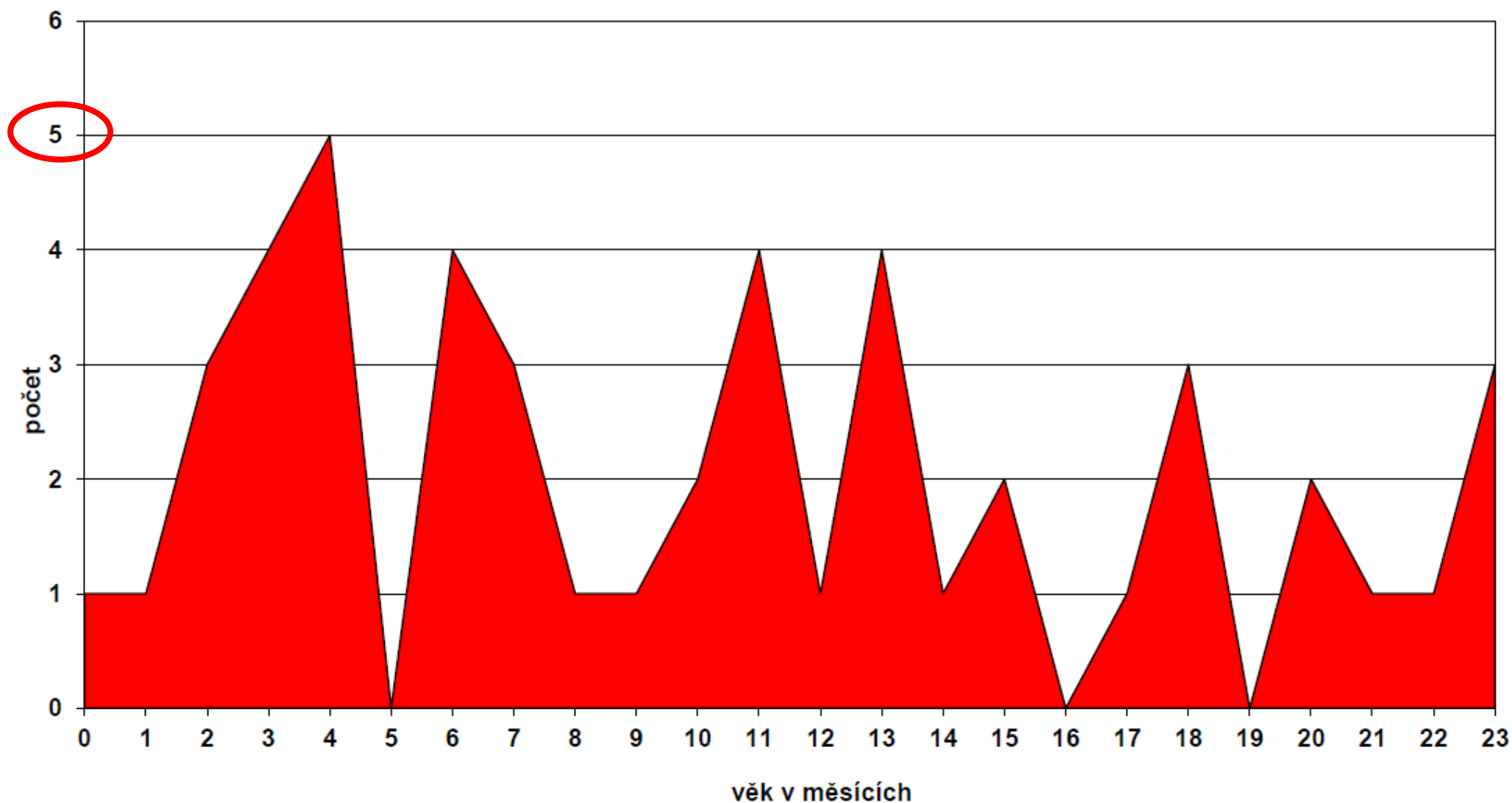
Věková nemocnost IMO způsobená *N. meningitidis* B Česká republika, 1993 - 2018 , surveillance data



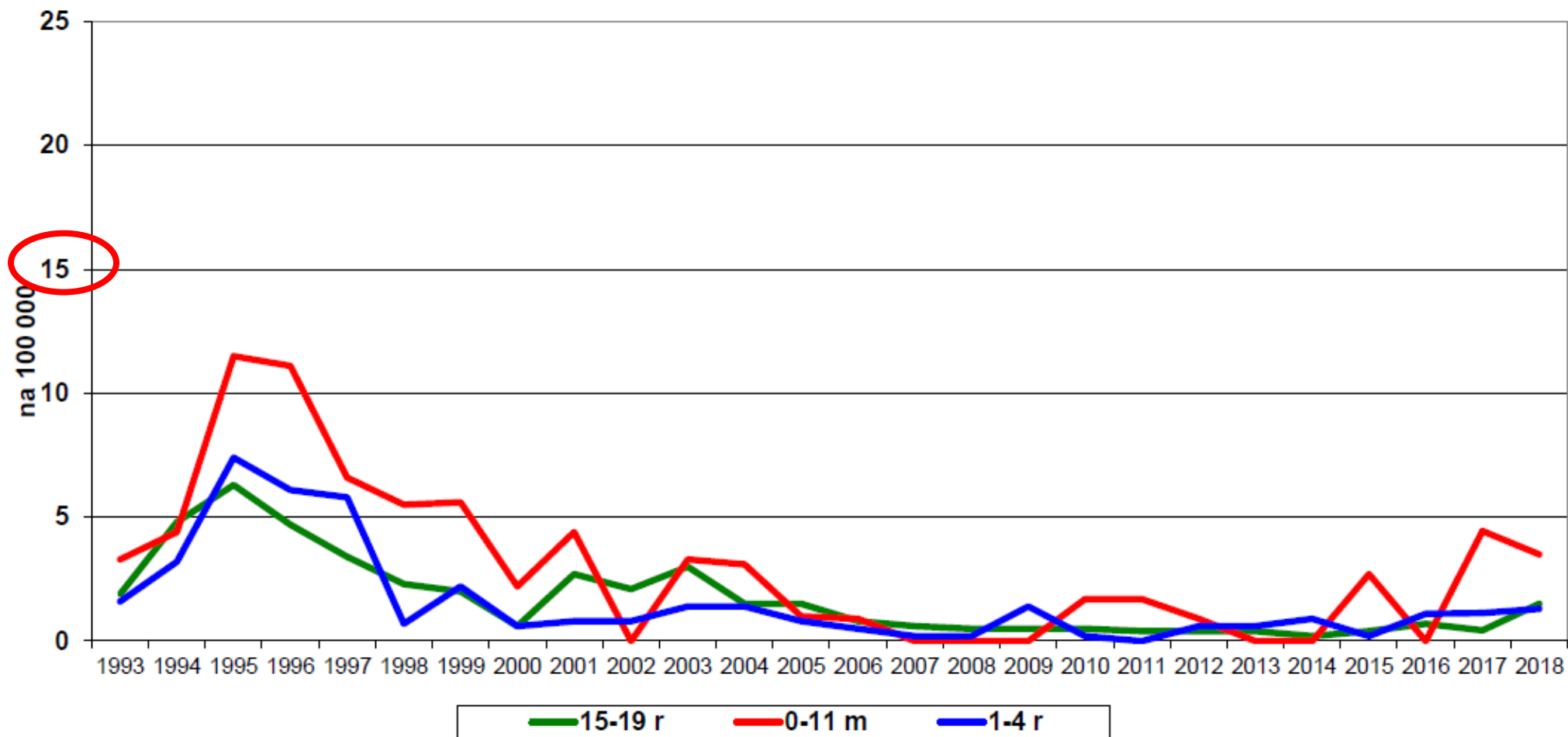
Invazivní meningokokové onemocnění N.m. B, 0-23 měsíců věku
 Česká republika, 2003 - 2019 (25.9.) (n = 218)



Invazivní meningokokové onemocnění N.m. C,Y,W, 0-23 měsíců věku
 Česká republika, 2003 - 2019 (25.9.) (n = 48)



Věková nemocnost IMO způsobená *N. meningitidis* A, C, Y, W Česká republika, 1993 - 2018, surveillance data



Invazivní meningokokové onemocnění
 (včetně úmrtí), Česká republika 2019 - předběžná data (25.9.)
 Surveillance data NRL pro meningokokové nákazy

Věk	Séroskopina <i>Neisseria meningitidis</i>						Celkem
	A	B	C	Y	W	ND	
0-11 m		5 (1)	4				9 (1)
1-4 r		3 (1)	2			1	6 (1)
5-9 r		1	1			1	3
10-14 r							
15-19 r			1	1	2		4
20-24 r			2 (1)				2 (1)
25-34 r		1	1		1	1	4
35-44 r	1	1					2
45-54 r		3	2	1			6
55-64 r		1	1				2
65+ r		1	1				2
Celkem	1	16 (2)	15 (1)	2	3	3	40 (3)
%	2,5	40,0	37,5	5,0	7,5	7,5	

ND = seroskopina neurčena

Smrtnost 7,5 %

Počet případů a úmrtí invazivního meningokokového onemocnění dle měsíce v roce, Česká republika, 2014-2019 (25.9.)

Surveillance data

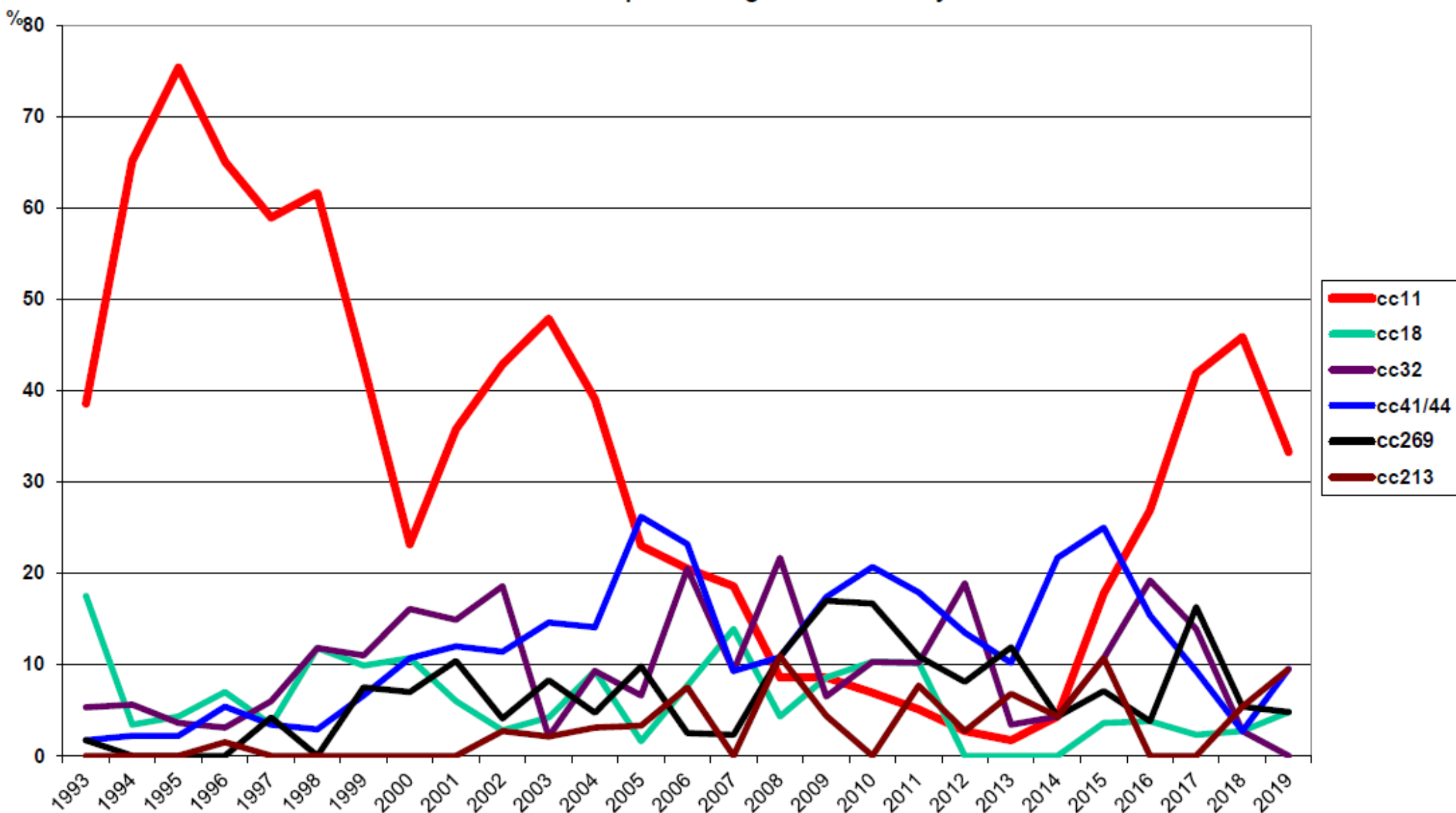
ROK	IMO	MĚSÍC V ROCE												CELKEM
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	
2014	onemocnění včetně úmrtí	3	5	6	3	2	3	3	2	3	3	5	4	42
	úmrtí	1	1	1				1				1		5
2015	onemocnění včetně úmrtí	6	5	3	3	3	2	6	2	2	5	4	7	48
	úmrtí				1						1		1	3
2016	onemocnění včetně úmrtí	8	4	1	3	5	2	2	2	1	6	5	4	43
	úmrtí	3						1	1			1		6
2017	onemocnění včetně úmrtí	9	8	5	7	11	5	4	3	4	3	3	6	68
	úmrtí	2		1		1				2	2		2	10
2018	onemocnění včetně úmrtí	4	5	3	8	4	6	5	4	3	4	3	7	56
	úmrtí		1		1				1					3
2019	onemocnění včetně úmrtí	7	6	5	3	7	4	1	6	1				40
	úmrtí	1	1				1							3

Počty od ledna do srpna:

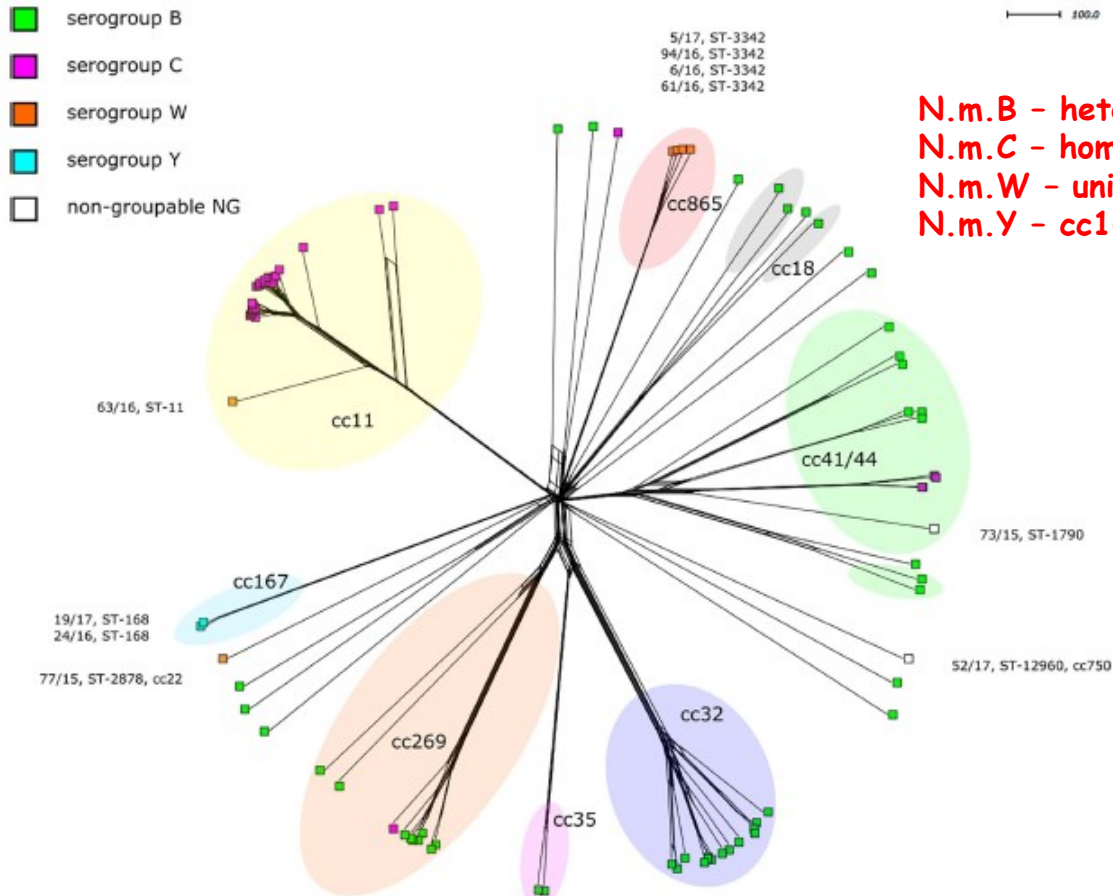
2018 = 39 onemocnění/3 úmrtí

2019 = 39 onemocnění/3 úmrtí

Hlavní hypervirulentní klonální komplexy působící IMO v ČR, 1993-2019 (25.9.)
 data NRL pro meningokokové nákazy



WGS - IMO - ČR, 2015-2017

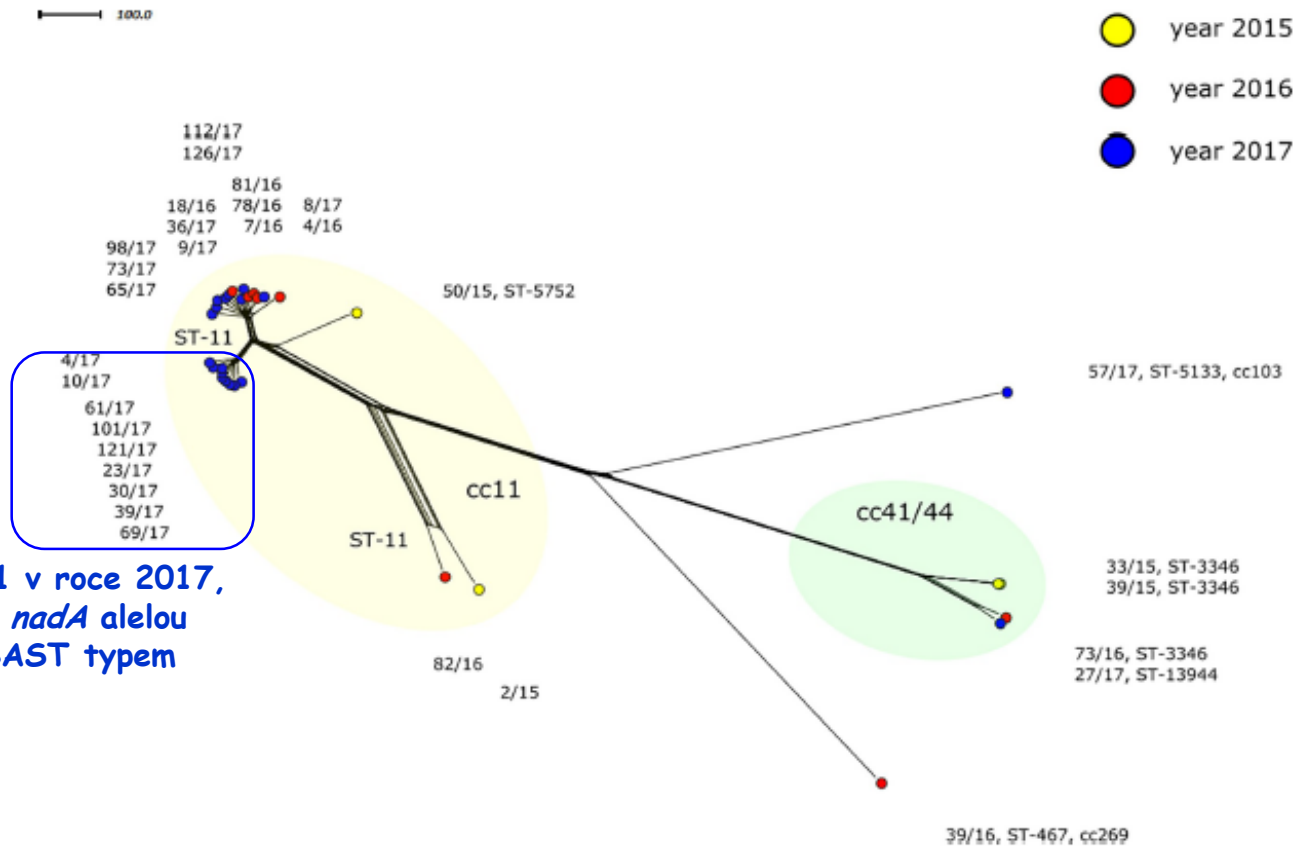


N.m.B - heterogenita: cc32, cc269, cc41/44, cc18, cc35.....
 N.m.C - homogenita: cc11 + nový subklon cc11 v roce 2017
 N.m.W - unikátní český cc865, ST-3342 + cc11-UK-strain pouze 1x
 N.m.Y - cc167

Fig 1. Genetic relationship of *N. meningitidis* isolates from invasive meningococcal disease collected in the Czech Republic from 2015 to 2017, (n = 89). A cgMLST Neighbour-net network showing the relatedness among the 89 invasive study isolates. Isolates are coloured according to their serogroup. Only MenW, MenY and MenNG isolates (n = 10) are described by their NRL number, cc and ST. MenB and MenC isolates are shown in details on Fig 2 and Fig 3.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0219477.g001>

IMO N.m.C - ČR, 2015-2017



nový subklon cc11 v roce 2017,
který se odlišuje *nadA* alelou
a konsekvntně BAST typem

Fig 3. Genetic relationship of *N. meningitidis* C isolates from IMD cases collected in the Czech Republic from 2015 to 2017, (n = 31). A cgMLST Neighbour-net network showing the relatedness among the 31 invasive MenC isolates studied. Isolates are coloured according to detection year and labelled by their NRL number, cc and ST.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0219477.g003>

Table 2. Molecular characterization of *N. meningitidis* B isolates from IMD cases collected in the Czech Republic from 2015 to 2017.

No. of strain	PubMLST ID	CC	ST	porA VR1	porA VR2	fetA VR	nhba	nhba peptide	nadA	nadA variant	nadA peptide	fhbp	fhbp peptide	fhbp variant	fhbp subfamily	BAST type
75/15	38901	32	33	19	15	F5-1	5	3	1	NadA-1	1	1	1	1	B	5
90/15	40376	32	4948	7	16	F3-3	5	3	1	NadA-1	1	1	1	1	B	4
91/15	40377	32	32	7	16–20	F3-3	25	5	1	NadA-1	1	1	1	1	B	79
9/16	83803	32	4948	7	16	F3-3	5	3	1	NadA-1	1	1	1	1	B	4
14/16	41412	32	4948	7	16	F3-3	5	3	1	NadA-1	1	1	1	1	B	4
27/16	83807	32	803	7	14	F3-3	25	5	1	NadA-1	1	1	1	1	B	2991
71/16	83848	32	803	7	14	F3-3	25	5	1	NadA-1	1	1	1	1	B	2991
76/16	83850	32	5682	19	15	F5-1	5	3	1	NadA-1	1	301	1	1	B	5
22/17	83836	32	33	19	15	F5-1	5	3	1	NadA-1	1	1	1	1	B	5
29/17	83838	32	33	19	15	F5-1	5	3	1	NadA-1	1	1	1	1	B	5
67/17	83847	32	32	7–2	30–4	F3-3	5	3	1	NadA-1	1	1	1	1	B	2994
95/17	83881	32	4948	7–2	16	F3-3	5	3	1	NadA-1	1	1	1	1	B	84
109/17	83886	32	13200	7	16	F3-3	5	3	1	NadA-1	1	1	1	1	B	4
136/17	83894	32	32	7	16	F3-3	1485	1333	1	NadA-1	1	1	1	1	B	3036
51/15	36674	269	11363	22	14–6	F4-3	0	0	0	0	0	25	25	2	A	3077
78/15	38990	269	467	19–1	15–11	F1-7	0	0	0	0	0	15	15	1	B	3078
24/17	83837	269	467	19–1	15–11	F1-7	14	21	0	0	0	15	15	1	B	222
44/17	83842	269	467	19–1	15–11	F1-7	14	21	0	0	0	15	15	1	B	222
49/17	83844	269	467	19–1	15–11	F1-7	906	870	0	0	0	15	15	1	B	2983
58/17	83845	269	467	19–1	15–11	F1-7	14	21	0	0	0	15	15	1	B	222
100/17	83883	269	467	19–1	15–11	F1-7	14	21	0	0	0	15	15	1	B	222
103/17	83885	269	275	22	9	F5-12	18	17	0	0	0	19	19	2	A	267
135/17	83893	269	467	19–1	15–11	F1-7	14	21	0	0	0	15	15	1	B	222
36/15	36325	41/44	1194	18–1	3	F3-9	1	2	0	0	0	4	4	1	B	239
42/15	36329	41/44	110	19	15	F1-7	1	2	0	0	0	19	19	2	A	644
10/16	83804	41/44	11895	19–2	15–10	F1-7	1	2	0	0	0	19	19	2	A	2976
23/16	83806	41/44	136	17	16–3	F5-5	35	10	0	0	0	24	24	2	A	253
75/16	83849	41/44	110	19	15	F1-7	1	2	0	0	0	19	19	2	A	644
37/17	83839	41/44	12875	21–2	28	F3-6	1484	1332	0	0	0	1444	207	N/D	A/B	3035
41/17	83840	41/44	12880	17	16–3	F1-47	35	10	0	0	0	1445	1114	2	A	2981
79/17	83879	41/44	1194	18–1	3	F1-5	1	2	0	0	0	4	4	1	B	239
87/15	40373	18	11853	22	14	F5-5	9	6	0	0	0	36	37	1	B	247
85/16	83851	18	18	22	14–6	F5-77	923	883	0	0	0	36	37	1	B	2980
47/17	83843	18	12946	12–1	16	F3-9	9	6	0	0	0	36	37	1	B	2982
64/15	38276	35	35	22–1	14	F4-1	19	21	0	0	0	16	16	2	A	257
70/15	38897	35	35	22–1	14	F5-18	19	21	0	0	0	16	16	2	A	257
4/15	35107	162	162	7–2	4	F5-9	11	20	0	0	0	21	21	2	A	246
52/15	38267	60	13040	5	2	F5-1	15	24	0	0	0	13	13	1	B	237
54/15	38268	213	213	22	14	F5-5	33	18	40	NadA-4/5	0	44	59	3	A	304
65/16	83810	334	1031	7–4	14–6	F5-2	9	6	0	0	0	13	13	1	B	2978

(Continued)

Pokrytí *N. meningitidis* vakcínou MenB prokázáno pro:
N. meningitidis B
N. meningitidis C
N. meningitidis Y
N. meningitidis W

N. meningitidis W - mutace hypervirulentního cc11 „UK strain“

V posledních letech se celosvětově šíří supervirulentní mutace hypervirulentního klonálního komplexu cc11 meningokoka séroskupiny W

- mnohdy působí atypický klinický průběh (často s gastrointestinálními příznaky)
- se zvýšenou smrtností
- se zvýšenou schopností rychlého rozšíření v populaci

Česká NRL je schopna díky sekvenaci celého genomu *Neisseria meningitidis* hypervirulentní mutaci „UK strain“ séroskupiny W rozpoznat.

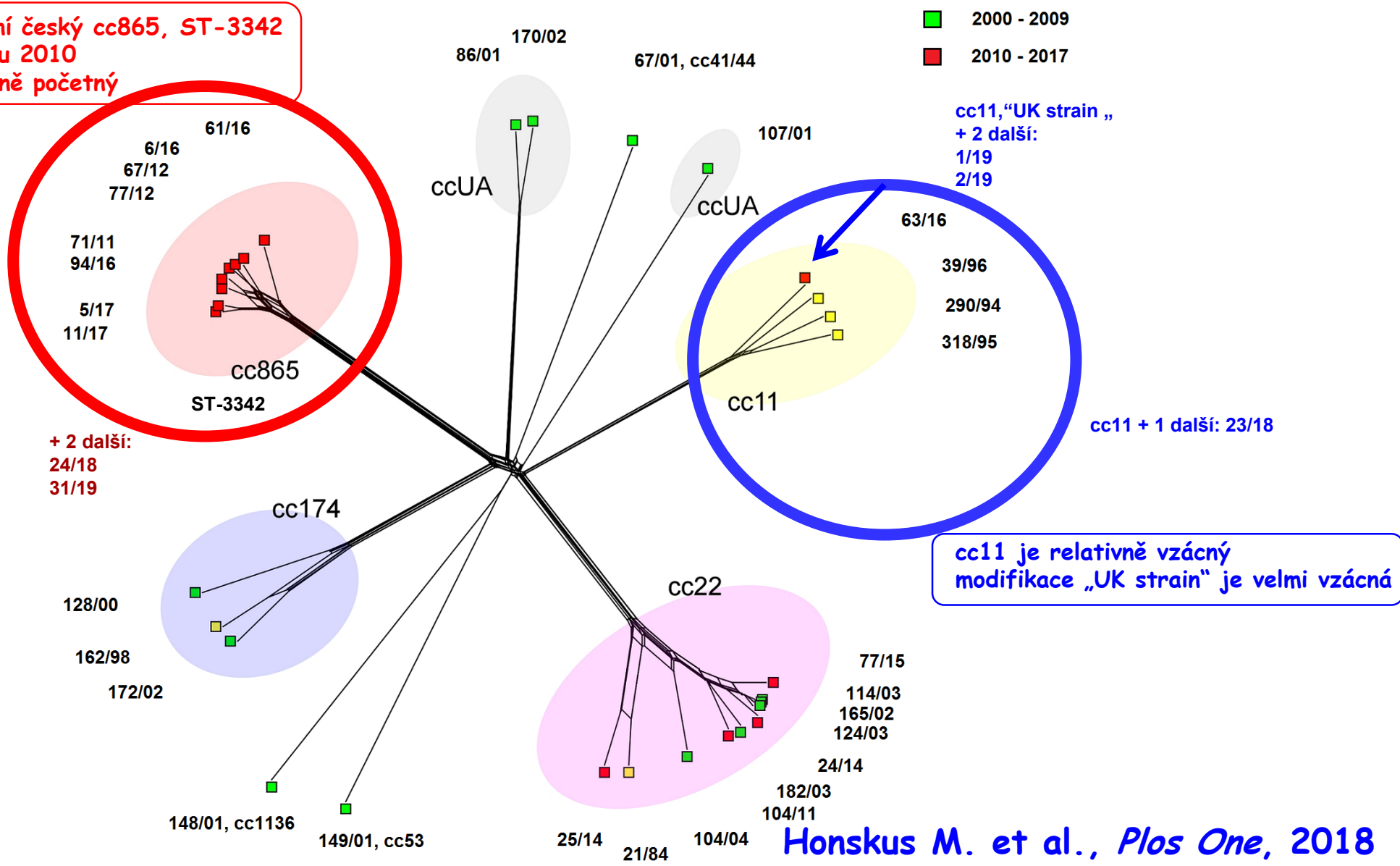
- Zatím byla detekována u tří importovaných IMO: 2016, 2018 a 2019.

N. meningitidis W z období 1984-2017 - Česká republika

100.0

unikátní český cc865, ST-3342 od roku 2010 relativně početný

- 1984 - 1999
- 2000 - 2009
- 2010 - 2017



cc11 je relativně vzácný modifikace „UK strain“ je velmi vzácná

N. meningitidis W z období 1984-2017, Česká republika- antigeny Men B vakcín

Isolate	PubMLST ID	Clinical status	Clonal complex	Sequence type	abcZ	adk	aroE	fumC	gdh	pdhC	pgm	porA VR1	porA VR2	fetA VR	nhba peptid	nhba allele	nadA peptid	nadA allele	nadA variant	fhbp peptid	fhbp allele	fhbp variant	BAST type	
21/84	57208	IMD	cc22	114	11	5	18	17	11	24	21	5-2	10	F3-4	20	3		0		16	16	A	2	1417
165/02	57846	CAR	cc22	2878	12	5	18	8	11	24	21	18-1	3	F4-1	20	3		0		16	16	A	2	349
114/03	57842	CAR	cc22	2878	12	5	18	8	11	24	21	18-1	3	F4-1	20	3		0		16	16	A	2	349
124/03	57843	CAR	cc22	2878	12	5	18	8	11	24	21	18-1	3	F4-1	20	3		0		16	16	A	2	349
182/03	57225	IMD	cc22	184	11	5	18	8	11	4	21	18-1	3	F4-1	20	3		0		16	16	A	2	349
104/04	57218	IMD	cc22	22	11	5	18	8	11	24	21	18-1	3	F4-1	20	3		0		16	16	A	2	349
104/11	57219	IMD	cc22	6342	11	3	18	8	11	24	21	18-1	3	F4-1	20	3		0		16	16	A	2	349
24/14	57834	CAR	cc22	3172	10	5	18	8	11	24	21	18-1	3	F4-1	20	3		0		16	16	A	2	349
25/14	57209	IMD	cc22	10793	11	5	18	17	11	25	21	5-2	10	F3-4	20	3		0		16	16	A	2	1417
77/15	38989	IMD	cc22	2878	12	5	18	8	11	24	21	18-1	3	F4-1	20	3		0		16	16	A	2	349
71/11	57215	IMD	cc865	3342	8	5	6	17	8	31	8	5-2	10-1	F5-8	89	257	21	109	NadA-4/5	321	380	B	1	1320
67/12	57214	IMD	cc865	3342	8	5	6	17	8	31	8	5-2	10-1	F5-8	89	257	21	109	NadA-4/5	321	380	B	1	1320
77/12	57216	IMD	cc865	3342	8	5	6	17	8	31	8	5-2	10-1	F5-8	89	257		0		321	380	B	1	2939
6/16	41191	IMD	cc865	3342	8	5	6	17	8	31	8	5-2	10-1	F5-8	89	257	21	109	NadA-4/5	321	380	B	1	1320
61/16	57212	IMD	cc865	3342	8	5	6	17	8	31	8	5-2	10-1	F5-8	89	257	21	109	NadA-4/5	321	380	B	1	1320
94/16	57217	IMD	cc865	3342	8	5	6	17	8	31	8	5-2	10-1	F5-8	89	257	21	109	NadA-4/5	321	380	B	1	1320
5/17	57829	IMD	cc865	3342	8	5	6	17	8	31	8	5-2	10-1	F5-8	89	1438	21	109	NadA-4/5	321	380	B	1	1320
11/17	57832	CAR	cc865	3342	8	5	6	17	8	31	8	5-2	10-1	F5-8	89	1438	21	109	NadA-4/5	321	380	B	1	1320
290/94	57226	IMD	cc11	247	2	3	4	5	8	4	6	5	2	F3-1	29	17	3	3	NadA-2/3	22	22	A	2	3
318/95	57227	IMD	cc11	11	2	3	4	3	8	4	6	5	2	F3-1	29	17	3	3	NadA-2/3	22	22	A	2	3
39/96	57211	IMD	cc11	11	2	3	4	3	8	4	6	5	2	F3-1	29	17	3	3	NadA-2/3	22	22	A	2	3
63/16	57213	IMD	cc11	11	2	3	4	3	8	4	6	5	2	F1-1	29	17	6	5	NadA-2/3	22	22	A	2	2
162/98	57222	IMD	cc174	2977	6	148	15	17	5	24	17	22	26	F3-7	6	9		0		13	13	B	1	2857
128/00	57221	IMD	cc174	3474	6	5	34	17	5	24	9	22	26	F3-7	6	9		0		321	380	B	1	2865
172/02	57224	IMD	cc174	2977	6	148	15	17	5	24	17	22	26	F3-7	6	9		0		421	491	A	2	355
67/01	57836	CAR	cc41/44	5002	2	5	9	9	9	6	8	19	15	F1-14	656	533		0		24	24	A	2	2866
148/01	57844	CAR	cc1136	13459	5	210	38	15	22	40	13	18-4	25	F4-1	145	44		0		94	91	A	3	657
149/01	57845	CAR	cc53	123	16	2	6	25	17	11	22	7-2	10-1	F1-13	58	65		0		102	102	A	2	2871
86/01	57841	CAR	ccUA	4774	23	5	9	68	13	32	8	19-1	9	F5-13	24	15		0		245	302	B	1	2873
107/01	57220	IMD	ccUA	1184	46	20	4	7	58	20	8	5-3	2-16	F1-5	129	234		0		21	21	A	2	2872
170/02	57223	IMD	ccUA	130	23	5	9	3	13	32	8	18-12	10-2	F2-7	24	15		0		245	302	B	1	1298

clinical status: IMD = isolate from the invasive meningococcal disease or from a healthy carrier

ccUA = clonal complex unassigned

porA VR1, VR2 = porA variable region 1 and 2

v = isolate lacks a functional allele

yellow highlight = newly described gene allele, the sequence type, or the BAST type

Pokrytí N.meningitidis vakcínou MenB prokázáno pro N. meningitidis W



Honskus M. et al., Plos One, 2018

EMGM, Lisabon, květen 2019

séroskupina W v Evropě - NOVINKY

- Česká republika: od roku 2010 nový klon cc865, ST-3342 - specifický pro ČR
- Polsko: vzestup W,cc11 - v roce 2018 = 9,8 % oproti 4,4 % v roce 2017 + nový sekvenční typ ST-9316, nezařazený do cc, vysoká smrtnost (45,5 %)
- Francie: na severu nový sekvenční typ ST-9316, některé izoláty blízké komplexu cc865
- Švédsko: vzestup W,cc11 - v roce 2018 = 41 %



15th EMGM Congress

The European Meningococcal and Haemophilus Disease Society

27-30 May 2019

PF Meeting Centre | Lisbon | Portugal

Global Meningococcal Initiative konference v Praze 25. - 27.3. 2019

- Snížení nemocnosti IMO může být ovlivněno snížením nosičství *N. meningitidis* ve zdravé populaci.
- Nosičství *N. meningitidis* ve zdravé populaci je nejvyšší ve věkové skupině adolescentů.
- Je plánováno snížit nosičství *N. meningitidis* ve věkové skupině adolescentů.
- MenB vakcíny (OBĚ) mají potenciál účinku i na non-B meningokoky.

- Jsou plány na vakcinaci adolescentů MenB vakcínami s cílem snížit cirkulaci *N. meningitidis* B i non-B v populaci a následně snížit nemocnost IMO B i non-B.

Doporučení NRL k zařazení meningokokových vakcín do očkovacího kalendáře – dle aktuálních i dlouhodobých dat surveillance IMO v České republice a dle zkušeností z ostatních zemí:

- v prvním roce života
 - ✓ MenB vakcína
 - ✓ konjugovaná tetravakcína A,C,Y,W
- před dovršením 15 roků
 - ✓ konjugovaná tetravakcína A,C,Y,W
 - ✓ MenB vakcína

2. 4. 2019



MUDr. Pavla Křížová, CSc.
vedoucí NRL pro meningokokové nákazy

Závěry

- Při diskutování možnosti rozšíření očkovacího kalendáře o meningokokové vakcíny je nezbytné brát v úvahu i další okolnosti kromě dat nemocnosti:
 - vysokou smrtnost tohoto onemocnění
 - vysoké procento celoživotních závažných následků u přeživších, které dramaticky mění život nejen pacientů, ale celých jejich rodin.
- Data surveillance IMO včetně molekulárních dat jsou „evidence based“ podklady pro vakcinační strategii.
- U očkování proti IMO nefungují „cost benefit“ analýzy.
- Rozhodnutí o očkování proti IMO je „politické“ rozhodnutí.
- Poptávka odborné a laické veřejnosti po očkování proti IMO hraje důležitou roli v rozhodování.

Děkuji za pozornost.

**Děkuji všem, kdo přispívají ke kvalitě dat
surveillance IMO v České republice.**