

Nebezpečí epidemie meningitídy v Africe (Risk of epidemic meningitis in Africa: a cause for concern)

Weekly Epidemiological Record, č. 10, 9.March 2007, s. 79 – 87

Volně přeložil a zkrátil MUDr. Vladimír Plesník

Souhrn:

Během epidemické sezóny 2006 došlo v africkém meningitickém pásmu k významnému zvýšení počtu epidemií meningitíd. Zvláště hrozivá je velká nemocnost v Mali, Nigérii a Súdánu, kde byla po několik let nízká incidence. Tato epidemiologická situace, spolu s výskytem nového kmene meningokoka séro skupiny A v některých státech meningitického pásma nasvědčuje tomu, že v nadcházejících letech dojde k další velké epidemii.

Možnosti prevence epidemie omezil v roce 2006 problém výroby vakcíny. Dostupnost meningokokové vakcíny je omezená, není ani dostatek injekčního „olejového“ chloramfenikolu. Ukázalo se, že v nejbližších dvou letech bude k dispozici jen 28 milionů dávek polysacharidové vakcíny. Dojde-li k epidemii, bude během ní chybět až 52 milionů (nejhorší odhad) dávek vakcíny. Olejový chloramfenikol vyrábí v současnosti jediná firma, zásoby léku jsou také omezené. Široce dostupné je však antibiotikum ceftriaxon, které je účinné proti meningokokové meningitídě. SZO nyní navrhuje podávání ceftriaxonu jako výborného alternativního léku pro použití v meningitickém pásmu.

Epidemie může mít mimořádný dopad na nemocnost a úmrtnost v postižených zemích. Ještě zvýší nároky kladené na jejich zdravotnictví.

Úvod

Epidemie meningokokové meningitídy (dále jen MM) se v africkém meningokokovém pásmu vyskytují v opakujících se cyklech. Poslední vlna MM probíhala v letech 1996-1997 a onemocnělo při ní více jak 220 000 osob z 10 států. Byť se všeobecně uvádí, že epidemické vlny se opakují v cyklech 10-14 let, ve skutečnosti je cyklus epidemií v jednotlivých státech značně odlišný. Má to řadu důvodů, včetně šíření nových kmenů meningokoků, rozsahu a četnosti předchozích očkovacích kampaní, nebo vlivu klimatu a prostředí.

Po několika letech nízké incidence MM došlo v roce 2006 v celém pásmu k jejímu výraznému zvýšení. Tento vzestup, spolu se záchytem nového kmene *Neisseria meningitidis* séro skupiny A na různých místech pásma signalizuje, že v Africe začíná nová vlna epidemií MM.

Kontrola epidemií MM v Africe je založena na hromadném očkování bivalentní nebo trivalentní polysacharidovou vakcínou a podávání 1 injekce olejového chloramfenikolu. Následkem potíží s výrobou vakcíny během let 2005-6, stejně jako špatného odhadu její očekávané potřeby, vznikl v epidemické sezóně nedostatek jak vakcíny, tak chloramfenikolu. To významně omezuje možnost států přiměřeně reagovat na epidemie. Situaci dále zhorší to, že v příštích 2-3 letech se očekává jen omezená výroba polysacharidových vakcín. Proto lze odhadnout, že v nejbližších dvou epidemických sezónách bude chybět až 52 milionů dávek vakcín.

Tato práce obsahuje možný scénář epidemií MM v nastávajících sezónách a informuje o předpokládané dostupnosti a nedostatečných zásobách vakcíny i chloramfenikolu. Popisuje opatření SZO ke zlepšení situace.

Epidemiologie

Epidemické cykly

Trend výskytu epidemií MM v meningitickém pásmu ukazuje, že vlna epidemií MM obvykle trvá 3-4 roky. V době od roku 1970 je možné odlišit tři velké vlny. Prvá začala 1977 a končila 1981; druhá trvala od 1986-1990 a třetí proběhla v letech 1995-1997. Vrchol každé epidemické vlny byl jiný v závislosti na počtu postižených zemí v daném roce. Intervaly mezi vlnami činily 4 až 8 let.

Největší vlna epidemií byla v době, kdy současně probíhaly epidemie v několika zemích. Na úrovni jednoho státu může být periodičita epidemických vln značně odlišná od periodicity v jiných státech. Například v Burkina Faso se epidemie opakují každé 3-4 roky, ale v Etiopii a Mali jen každých 8-10 let. Velikost a frekvence epidemických cyklů v meningitickém pásmu značně závisí na cyklech v pěti státech: Burkina Faso, Etiopie, Niger, Nigérie a Súdán. V těchto státech bývá většina případů MM. Za dobu od 1970 zde bylo 70 % hlášených případů MM.

Začíná rokem 2006 nová epidemická vlna MM ?

V letech 2001-2 byl zřetelný konec dosud poslední vlny epidemií MM. Incidence MM pak klesala a v roce 2005 dosáhla nejnižší hodnoty za posledních 20 let. Roku 2006 se incidence MM prudce zvýšila. Koncem dubna 2006 ohlásily státy meningitického pásma SZO více jak 30 000 případů MM. Počet lokalit, v nichž počet případů překročil epidemickou hranici, se také významně zvýšil: ze 16 v roce 2005 na víc jak 70 v roce 2006.

I když většina případů byla hlášena z Burkina Faso (19 000) a Súdánu (5000), dalších 6 zemí hlásilo výskyt menších či větších epidemií a potvrdilo tak nástup nové epidemické aktivity v pásmu.

Celkový počet v roce 2006 hlášených případů byl trojnásobkem počtu z předchozího roku. S ohledem na trend epidemií od 1970 tak proporcionálně velké zvýšení vždy následovala vysoká incidence MM v následujícím 1-3 letech. Velké obavy vyvolává zejména to, že po 6-10 letech „klidu“ v Mali, Nigérii a Súdánu, dochází v těchto zemích k signifikantnímu zvýšení aktivity MM a mohly by se současně podílet na nové vlně epidemií.

Jaký význam má záchyt nového kmene *N. meningitidis* ?

Vlny epidemií MM vznikají často při šíření nových epidemických kmenů *N. meningitidis*. Epidemie v Africe během let 1988-98 provázelo šíření kmenů séro skupiny A, patřících k sekvenčnímu typu (ST) 5. Po roce 1998 byl ST-5 postupně vytlačěn kmeny patřícími k ST-7 což způsobilo řadu epidemií v zemích příslušejících k meningitickému pásmu.

V roce 2003 byl v západní části Afriky izolován kmen séro skupiny A, patřící k ST-2859. V roce 2006 byl tento kmen odpovědný za velkou epidemii v Burkina Faso (19 000 případů) a převládal mezi kmeny *N. meningitidis* séro skupiny A v Nigeru. Podobně jak tomu bylo při cirkulaci kmenů ST-5 a ST-7 v posledních dekadách, tak objevení se a šíření nového kmene v epidemickém pásmu MM ještě zvyšuje pravděpodobnost nové vlny epidemií v nastávajících letech.

Možný vývoj epidemiologické situace v letech 2007-8

Odhad vývoje vychází z těchto předpokladů:

- epidemie vzniknou jen ve státech spadajících do meningitického pásma
- velká většina případů bude v pěti státech (Burkina Faso, Etiopie, Niger, Nigérie a Súdán)
- epidemiologická situace v roce 2007 neovlivní situaci v roce 2008
- preventivní, nebo pozdější očkovací akce nebudou mít přímý vliv na incidenci MM.

Odhad nejlepšího a nejhoršího scénáře očekávaného počtu MM v meningitickém pásmu pro epidemické sezóny v roce 2007 a 2008

Scénář:	Attack rate/ 100 000	Počet případů	Počet úmrtí ¹⁾
- nejlepší	28	80 000	8 000
- nejhorší	60	160 000	16 000

¹⁾ = při očekávané průměrné 10% letalitě

Očekávaný dopad epidemie MM

Vlna epidemií v meningitickém pásmu se může stát katastrofou nejen kvůli vysoké nemocnosti a úmrtnosti, ale také pro enormní zatížení zdravotní služby v postižených zemích. Dobrým příkladem následků je epidemie MM v Burkina Faso roku 2006. Trvala 5 měsíců a postihla až 19 000 lidí. Ve 34 distriktech zemřelo více než 1500 pacientů. Část čtyřmiliónové populace se podařilo během tří měsíců naočkovat, což si vyžádalo mobilizaci více než 9000 zdravotníků z celého státu. Většina, ne-li všechny zdravotnické prostředky v postižených distriktech byly vynaloženy na zvládnání epidemie, což vedlo k přerušení jiných prioritních úkolů i rutinní činnosti zdravotních služeb.

Přímé náklady na protiepidemická opatření při této středně velké epidemii, se odhadují na zhruba 3,5 milionu USD. Tato částka se blíží 5 % všech nákladů na zdravotnictví ve státě v roce 2003.

Současná zásoba vakcín a léků k okamžitému nasazení

Polysacharidová vakcína- předpoklad potřeby v letech 2007-8

Bivalentní AC vakcína

V roce 2006 nastal akutní nedostatek bivalentní AC vakcíny, vyvolaný potížemi s kvalitou u výrobce. Zhruba 20 milionů dávek vakcíny bylo třeba zlikvidovat, což významně snížilo zásoby vakcíny.

V současnosti je jediným výrobcem bivalentní AC vakcíny Sanofi Pasteur. Firma se rozhodla dočasně zastavit výrobu proto, že výrobní techniku stěhuje na jiné místo. Tím se ještě více zvyšuje riziko nedostatku vakcíny. Potíže potvrzují do doby, než se podaří získat potřebné výrobní atesty a licenci vakcíny, spolu se schválením SZO.

Vezmeme-li v úvahu pouze země v meningitickém pásmu a za předpokladu, že v pěti nejvíce ohrožených zemích bude očkováno 70 % populace, bude v letech 2007-8 chybět 52 milionů dávek této polysacharidové vakcíny.

Trivalentní ACW vakcína

Zásoba trivalentní vakcíny stoupla díky dohodám mezi výrobcem GlaxoSmith-Kline Biologicals s různými sponzory. Od roku 2004 bylo ze zásoby užito asi 1,5 milionu dávek v šesti různých zemích. Navíc 600 000 dávek expirovalo a byly likvidovány. Ke konci epidemické sezóny 2006 jsou na skladě zhruba 4 miliony dávek.

Současná cena vakcíny (1 € za 1 dávku) spolu s faktem, že vakcínu je možné získat jen prostřednictvím SZO a jejích partnerů tak, že cena musí být uhrazena před dodáním vakcíny, významně omezují výrobu a široké používání této vakcíny. SZO proto doporučuje, aby tato vakcína byla užívána jen ke kontrole epidemií MM vyvolaných kmenem séro skupiny W135.

Firma uvádí, že může zvýšit výrobu této vakcíny na 6 milionů dávek ročně. Je však nutné, aby vakcína byla zaplácena předem. Při tom její cena je dvakrát větší než cena bivalentní AC vakcíny.

Tetravalentní vakcína (séroskupiny A, C, Y a W135)

Firma GlaxoSmithKline Biologicals ročně vyrobí jen asi 13 milionů dávek této vakcíny, která je určena hlavně poutníkům do Mekky.

Frakcionované dávkování (úsporná alternativa)

Podle studie uskutečněné r. 2004 v Ugandě, jejíž předběžné výsledky byly prezentovány v prosinci 2006, se zdá, že pouhá pětina obvyklé dávky tetravalentní vakcíny je stejně imunogenní jako celá dávka této vakcíny. Výsledek studie může při nedostatku vakcíny znamenat velkou pomoc v době epidemií. SZO však svolala před vydáním svého doporučení ke konzultaci experty, kteří mají posoudit různé imunologická, taktická i etická hlediska takového postupu.

Dostupnost injekčního („olejového“) chloramfenikolu a alternativních léků

Malý výskyt MM v posledních rocích měl za následek drastické omezení spotřeby injekčního chloramfenikolu v meningitickém pásmu i redukcí jeho dodavatelů v jednotlivých státech. Roku 2005 expirovalo 500 000 ampulí tohoto léku a výrobce se rozhodl omezit jeho výrobu. Proto při epidemiích r. 2006 byl preparát nedostatkovým zbožím. Naštěstí výrobce přistoupil na mimořádná opatření ke zvýšení výroby.

V červenci 2006 činila zásoba 30 000 ampulí, do konce roku se má zvýšit o 160 000 ampulí. Pokud by došlo k nejhorsímu scénáři očekávané epidemické vlny MM, chybělo by až 300 000 ampulí chloramfenikolu.

Ceftriaxon ^{#)} – alternativa pro prvoplánovou terapii během epidemie

Bylo prokázáno, že jedna i.m. injekce ceftriaxonu je v léčbě MM stejně účinná jako jedna i.m. injekce „olejového“ chloramfenikolu. Proto komise expertů SZO doporučila zařadit ceftriaxon na seznamu dodatků základních léků pro terapii MM při epidemiích. V červnu 2006 bylo doporučení rozšířeno o podávání ceftriaxonu i v meziepidemickém období a o sledování antimikrobní citlivosti meningokoků v meningitickém pásmu.

#) = u nás dostupné inj. preparáty: Cefaxone, Lendacin, Rocephin Roche

Poznámka překladatele:

Neisseria meningitidis séroskupiny A se u nás prakticky nevyskytuje. V posledních deseti letech jsou u nás hlášeny jen desítky případů MM, nanejvýš do necelých dvou stovek nemocných. Proto představu o desetitisících případů MM a o tom, jaké problémy taková situace přináší, nemáme zažitou. Považoval jsem za užitečné upozornit čtenáře SMS na existenci velmi reálného rizika epidemií MM, byť se to týká hlavně Afriky. Ale proč vlastně je v Evropě epidemiologická situace ve výskytu meningokokových infekcí tak odlišná od Afriky? **„Kdo to ví, odpoví mi na otázku co je...“** (vzpomínáte ještě na tuto písničku?). Ale žerty stranou, podívejme se, jak jsou na MM připraveni Němci.

V článku „Meningokokken-infektionen in Gemeinschaftseinrichtungen, Impfungen und Umgebungsprophylaxe“ (Pädiat.Prax. 68, 2006, č.4, s. 625-631) upozorňuje J.Leidel ze Zdravotního ústavu města Kolín, že obavy lidí z dalšího šíření nemoci jsou velké, zvláště při výskytu v MŠ a ve školách. Podíl nosičů meningokoků v populaci se pohybuje kolem 10 %, ale souvisí také s věkem (u mladistvých může být až 25 %) a s kolektivizací (např. u rekrutů ubytovaných v kasárnách). Mezi rizikové faktory usnadňující průnik meningokoků sliznicí do těla patří zejména kouření (i pasivní), infekce dýchacích cest (zvláště virové) a velká fyzická námaha. Incidenci invazivních meningokokových infekcí mají v současnosti menší než 1 případ na 100.000 obyvatel a rok. V Evropě má tak nízkou incidenci také Itálie, nebo Řecko, vysoká incidence (až 5/100.000) je na Islandu, v Irsku, Velké Británii a v Nizozemí.

V letech 2001-5 vyvolala v Německu cca 69 % případů invazivních meningokokových infekcí (IMI) séro skupina B, proti níž dosud není očkovací látka. Ale zhruba 26 % případů způsobila séro skupina C, jiné séro skupiny se uplatnily velmi zřídka. Letalita IMI dosáhla asi 8,5 % (séro skupina B), až 12 % séro skupina C). Zvýšený výskyt IMI bývá v zimě a brzy z jara. Postiženy jsou prakticky všechny věkové skupiny, nejčastěji děti předškolního a školního věku, pak mladiství.

Většinou jde o sporadické případy IMI, jsou však i agresivní klonální linie meningokoků (zvláště v séro skupině C), šířící se epidemicky. Podle definice Stálé komise pro očkování (STIKO) Němci rozlišují dvě formy výskytu: „Ausbruch“-zvýšený výskyt, čímž rozumí dvě a více onemocnění, vyvolaných stejnou séro skupinou během 4 týdnů ve stejném zařízení pro děti předškolního věku, ve třídě, v dětském kolektivu, Domovech, Internátech, na pokoji v kasárnách apod. Jako „regional gehäuftes Auftreten“- územně vyšší výskyt, označují zjištění tří a více onemocnění, vyvolaných během tří měsíců stejnou séro skupinou v některé věkové skupině, žijící určité lokalitě nebo oblasti, mající za následek incidenci IMI 10 a vyšší/100.000 dané populace.

Opatření při výskytu invazivní meningokokové infekce

Pouhé podezření na IMI je důvodem k okamžité hospitalizaci a k neprodlenému hlášení podezření, onemocnění či úmrtí příslušnému zdravotnímu úřadu. Hlášení povinně podává lékař, který zjistil tyto skutečnosti. Rychlé hlášení je nutné k tomu, aby zdravotní úřad zjistil kontaktní osoby, informoval okolí a aby zahájil vhodná epidemiologická opatření.

Jednoznačné informace by měla podávat kompetentní osoba ze zdravotního úřadu. Informovat je třeba zařízení, které nemocný navštěvoval, lékaře pracující v daném regionu, ale v neposlední řadě i veřejnost. Především se musí potřebné dovědět personál postiženého zařízení a jeho „chovanci“, či jejich rodiče. Cílem je zmírnit obavy z nákazy, ale i podat cílené informace o prvých projevech nemoci, způsobu sledování zdravotního stavu kontaktů a o postexpoziční chemoprophylaxi. Současně je třeba informovat příslušného dětského a obvodního lékaře tak, aby byla epidemiologická opatření zajištěna jednotně.

Postexpoziční chemoprophylaxe se týká nejbližších kontaktů nemocného, protože mají větší riziko nákazy. Za nejbližší kontakty se považují: a) členové domácnosti nemocného (mají proti ostatním asi 500-1000 větší riziko, nosičství meningokoků je až u 45 % z nich); b) osoby které byly v přímém styku s orofaryngeálními sekrety nemocného (např. intimní partneři, nejbližší přátelé, zdravotníci při dýchání z úst do úst, při intubaci, při práci bez obličejové roušky); c) kontaktní osoby v zařízeních pro děti předškolního věku (pokud se dodržuje oddělený provoz jednotlivých skupin, vztahuje se jen na postiženou skupinu); d) nejbližší kontakty v kolektivech internátů, Domovů, kasáren a podobně.

Postexpoziční chemoprophylaxe je indikována u osob, které byly v úzkém kontaktu s pacientem během sedmi dnů před začátkem jeho nemoci. Měla by být zahájena do 24 hodin po stanovení diagnózy, ale má smysl i během 10 dnů po posledním styku s pacientem.

Lékem volby (v Německu !) je Rifampicin, podávaný dva dny v dávkách odpovídajících věku. Eradikace meningokoků se dosáhne u 70-90 % osob.

Kojenci do 1 měsíce věku: 2 x 5 mg/kg tělesné hmotnosti a den per os

Děti od 1 měsíce do 12 let věku: 2 x 10 mg/kg dtto (maximální jednorázová dávka : 600 mg)

Mladiství a dospělí: 2 x 600 mg/den per os

Alternativně je možné podávat 18letým a starším osobám Ciprofloxacin v jednorázové dávce 500 mg. Eradikace činí cca 95 %.

Očkování polysacharidovými vakcínami bylo zavedeno již v 60. letech 20. století. K dispozici je dobře snášená a účinná bivalentní (proti séro skupinám A a C), nebo tetravalentní (navíc proti séro skupinám Y a W135) polysacharidová vakcína, určená osobám starším dvou let. Osoby starší 3 měsíců lze očkovat bi-, nebo tetravalentními konjugovanými vakcínami.

K prohloubení ochrany osob, které byly v těsném styku s nemocným, může příslušný Zdravotní úřad doplnit postexpoziční chemoprophylaxi také vakcinoprophylaxí. Důvodem je možný výskyt dalšího onemocnění během několika následujících měsíců po onemocnění index case.

V některých ohledech je náš Metodický pokyn odlišný. Zda k lepšímu, či k horšímu, ponechám na úvaze čtenářů. Připomínám jen, že zvyk májového líbání pod kvetoucími stromy zvyšuje riziko přenosu meningokoků. Stojí to za to ?!

MUDr. Pavla Křížová:

S laskavostí a typickým humorem mě MUDr. Plesník vyzval k napsání kratičké odpovědi na ke konci položenou otázku. Pokračuji tedy v humorném tónu: za více než 30 let, co se problematice meningokoků věnuji, jsem nezaznamenala květnový vzestup invazivních meningokokových onemocnění. Nicméně, článek vůbec humorný není a pojednává o velmi vážném onemocnění a možnostech jeho prevence. Buďme rádi, že katastrofické scénáře popisované v článku se nás netýkají a že patříme mezi země se sporadickým výskytem invazivního meningokokového onemocnění. A buďme rádi, že patříme mezi země, které nemají problém s výskytem sekundárních invazivních onemocnění, jak lze v posledních letech dokázat molekulárními metodami, zejména multilokusovou sekvenční typizací (popisováno v březnových číslech ročníků 2006 a 2007 Zpráv CEM). Takže si troufnu munit, že odlišnost našeho Metodického pokynu je k lepšímu, čímž samozřejmě nechci upírat právo čtenářů na vlastní úvahu, k níž jsou vyzváni.

Skutečnost, že séroskupina A působí rozsáhlé epidemie v pásmu subsaharské Afriky a nikoli v Evropě, je fascinující. Jednu z odpovědí na tuto „záhadu“ lze najít v imunologických přehledech. Ve zdravé populaci opakovaně nacházíme vysoké procento osob s ochrannou hladinou baktericidních protilátek proti *N. meningitidis* A (naposledy publikováno: Sérologický přehled ČR v roce 2001 – invazivní meningokokové onemocnění. Zprávy CEM, Supplementum 2003, 61-65). Ve světové literatuře bylo popsáno, že k tvorbě těchto anti-A protilátek dochází nespecificky (např. odpověď na jeden z antigenů *E.coli*). Africká populace tento nespecifický podnět zřejmě nemá. Toto konstatování však rozhodně není nabádáním ke spoléhání na přirozenou anti-A imunitu. Naopak: každý, kdo plánuje cestu do Afriky, nechť se nechá očkovat anti-A meningokokovou vakcínou. V současné době je doporučována tetra vakcína A,C,Y,W135, vzhledem ke zvýšenému výskytu onemocnění způsobených séroskupinou W135, zjištěnému recentně v Africe.