

# Novinky v očkování proti invazivním meningokokovým onemocněním v České republice

**MUDr. Pavla Křížová, CSc.**

Národní referenční laboratoř pro meningokokové nákazy

Centrum epidemiologie a mikrobiologie, Státní zdravotní ústav, Praha

Invazivní meningokokové onemocnění patří i v době pokroku medicíny mezi nejzávažnější infekční onemocnění s vysokou smrtností a vysokým procentem závažných celoživotních následků u přeživších. Nejlepší prevencí tohoto onemocnění je očkování. Věkově specifická nemocnost invazivního meningokokového onemocnění dětí pod 1 rok věku se v České republice dlouhodobě drží na vysokých hodnotách, druhou a třetí rizikovou skupinou jsou adolescenti ve věku 15–19 roků a děti ve věku 1–4 roky. K očkování proti invazivnímu meningokokovému onemocnění jsou k dispozici v České republice dvě konjugované tetravalentní vakcíny obsahující antigeny čtyř séro skupin meningokoka A, C, W, Y a dvě rekombinantní vakcíny obsahující antigeny meningokoka séro skupiny B (MenB vakcíny). K zajištění co nejkomplexnější imunity proti invazivnímu meningokokovému onemocnění je doporučena kombinace konjugované tetravakcíny A, C, W, Y a MenB vakcíny. Od 1. 1. 2018 je hrazeno očkování proti invazivním meningokokovým infekcím u pojištěnců s poruchami imunity. Od 1. 5. 2020 je očkování malých dětí proti invazivnímu meningokokovému onemocnění zařazeno mezi hrazená očkování. V září 2021 bylo schváleno zařazení očkování i adolescentů proti invazivnímu meningokokovému onemocnění mezi hrazená očkování.

**Klíčová slova:** invazivní meningokokové onemocnění, doporučené očkování, bezplatné očkování, očkování malých dětí, očkování adolescentů, konjugovaná vakcína A, C, W, Y, MenB vakcína.

## Advances in vaccination against invasive meningococcal disease in the Czech Republic

Even at a time of progress in medicine, invasive meningococcal disease is among the most serious infectious diseases with high case fatality rates and a high proportion of severe lifelong consequences in the survivors. Vaccination is the best method of preventing this disease. In the Czech Republic, age-specific morbidity of invasive meningococcal disease in infants under one year of age has long been at high levels, with the second and third risk groups being adolescents aged 15 to 19 years and children aged 1 to 4 years, respectively. For vaccination against invasive meningococcal disease, two tetravalent conjugate vaccines containing antigens of four meningococcal serogroups, A, C, W, and Y, and two recombinant meningococcal vaccines containing serogroup B antigens (MenB vaccines) are available in the Czech Republic. To achieve the broadest possible immunity against invasive meningococcal disease, the combination of conjugate ACWY vaccine and MenB vaccine is recommended. Since 1 January 2018, vaccination against invasive meningococcal infections has been reimbursed for insured persons with immune disorders. Since 1 May 2020, vaccination of young children against invasive meningococcal disease has been fully reimbursed. In September 2021, vaccination of adolescents against invasive meningococcal disease was approved to be included in reimbursed vaccinations.

**Key words:** invasive meningococcal disease, recommended vaccination, free vaccination, vaccination in young children, vaccination in adolescents, conjugate ACWY vaccine, MenB vaccine.

## Úvod

Historie vývoje vakcín proti invazivnímu meningokokovému onemocnění se datuje již od šedesátých let minulého století a přes tuto dlouhou historii a řadu významných dosaže-

ných úspěchů, není celosvětově k dispozici univerzální vakcína, která by chránila proti všem variantám meningokoka. Důvodem je vysoká antigenní a genetická variabilita původce tohoto onemocnění – *Neisseria meningitidis*.

Na základě antigenní odlišnosti polysacharidového pouzdra *N. meningitidis* je definováno více než deset sérologických skupin, z nichž šest působí celosvětově většinu případů invazivního meningokokového onemocnění: A, B, C, W, X, Y.

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: MUDr. Pavla Křížová, CSc., pavla.krizova@szu.cz  
Národní referenční laboratoř pro meningokokové nákazy, Centrum epidemiologie a mikrobiologie,  
Státní zdravotní ústav, Šrobárova 49/48, 100 00 Praha 10

Cit. zkr: Pediatr. praxi 2021; 22(6): 390–392  
Článek přijat redakcí: 21. 10. 2021  
Článek přijat k publikaci: 26. 10. 2021

Bohatá genetická a antigenní výbava *N. meningitidis* je ukryta pod polysacharidovým pouzdrem a díky novým molekulárním metodám (nejnověji sekvenace celého genomu, Whole Genome Sequencing, WGS) je možno určovat takzvané hypervirulentní klonální komplexy meningokoků, které ve zvýšené míře působí nejzávažnější klinické průběhy invazivního meningokokového onemocnění a řada z nich se mnohdy velmi rychle šíří napříč kontinenty.

V současné době jsou celosvětově registrovány vakcíny proti séro skupinám A, C, W, Y a proti séro skupině B. Vakcína proti séro skupině X je ve vývoji.

Nejdříve byly v šedesátých letech minulého století vyvinuty polysacharidové vakcíny z pouzdra *N. meningitidis* – zpočátku monovakcíny A a C, dále bivaletní A + C a posléze tetra vakcíny A, C, W, Y. Nevýhodou polysacharidových vakcín však bylo, že vyvolávaly pouze krátkodobou imunitní odpověď, nebyl u nich pozorován booster efekt po přeočkování a nebyly účinné u malých dětí pod dva roky věku. Tyto nevýhody byly překonány konjugovanými vakcínami, kde je polysacharid pouzdra meningokoka konjugován na proteinový nosič, čímž dochází ke zvýšení a prodloužení protilátkové odpovědi, funguje booster efekt po přeočkování a vakcíny vyvolávají protilátkovou odpověď i u dětí pod dva roky věku.

Proti séro skupině B se nepodařilo vyvinout polysacharidovou vakcínu a tudíž ani konjugovanou polysacharidovou vakcínu. První vakcíny proti *N. meningitidis* B byly proteinové a vznikly extrakcí nekapsulárních antigenů (porinů) z buněčné stěny *N. meningitidis* B. Tyto „porin-based“ vakcíny však působily pouze proti odpovídajícímu epidemickému meningokoku B v dané zemi a byly použity například v Norsku, na Kubě a v Chile. Nová metodologie vývoje vakcín proti meningokoku B (MenB vakcín) byla zahájena sekvenací celého genomu *N. meningitidis* B, díky níž byly identifikovány geny, kódující antigeny potencionálně použitelné pro širokospektrou vakcínu, která by vyvolávala tvorbu baktericidních protilátek vůči heterogenní populaci meningokoků séro skupiny B. Evropskou lékovou agenturou jsou registrovány dvě rekombinantní MenB vakcíny: MenB-4C (Bexsero) a MenB-FHbp (Trumenba). MenB-4C vakcína obsahuje čtyři antigeny: FHbp (Factor H binding protein) – non-lipidovanou formu

podčeledi B; NHBA (Neisseria Heparin Binding Antigen); NadA (Neisserial adhesin A); OMP (Outer Membrane Protein) – PorA P1.4. MenB-FHbp vakcína obsahuje FHbp (Factor H binding protein) – lipidovanou formu podčeledi A i B.

Invazivní meningokokové onemocnění patří i v době pokroku medicíny mezi nejzávažnější infekční onemocnění s vysokou smrtností a vysokým procentem závažných celoživotních následků u přeživších. Ve světě je zaznamenáno ročně více než milion případů invazivního meningokokového onemocnění s průměrnou smrtností 10–20 %, která však může dosáhnout až 40 % u invazivních meningokokových onemocnění vyvolaných hypervirulentními klony meningokoka (1–3). Zákeřnost tohoto onemocnění spočívá kromě jiného i v rychlosti rozvoje závažného klinického stavu, kdy během několika hodin z plného zdraví může být pacient ohrožen na životě (4). K nejohroženějším věkovým skupinám patří nejmenší děti pod jeden rok věku, malé děti a adolescenti.

Nejllepší prevencí invazivního meningokokového onemocnění je očkování.

K očkování proti invazivnímu meningokokovému onemocnění musí být v každé zemi použity vhodné vakcíny, které pokrývají meningokoky, působící zde toto onemocnění. Česká Národní referenční laboratoř (NRL) pro meningokokové nákazy se účastnila řady mezinárodních studií, které hodnotily nově vyvinuté MenB vakcíny z hlediska pokrytí i českých izolátů *N. meningitidis* (5–7). Molekulární charakterizace izolátů z invazivního meningokokového onemocnění ukazuje na dobré pokrytí MenB vakcínami u českých meningokoků B i u non-B (8, 9).

## Epidemiologická situace invazivního meningokokového onemocnění v České republice

Epidemiologická situace invazivního meningokokového onemocnění v České republice je každoročně publikována ve Zprávách Centra epidemiologie a mikrobiologie a tyto články jsou spolu s dalšími našimi publikacemi dostupné na webu NRL pro meningokokové nákazy <http://www.szu.cz/nrl-pro-meningokokove-nakazy-publikace> (10). Přesná epidemiologická data invazivního meningokokového onemocnění v České republice poskytuje program surveillance, zahájený NRL pro meningokokové nákazy v roce 1993. Data

surveillance invazivního meningokokového onemocnění propojují data NRL pro meningokokové nákazy s daty hlášení infekčních nemocí (EPIDAT/ISIN) s vyloučením duplicit.

Věkově specifická nemocnost invazivního meningokokového onemocnění dětí pod 1 rok věku se v České republice dlouhodobě drží na vysokých hodnotách, druhou a třetí rizikovou skupinou jsou adolescenti ve věku 15–19 roků a děti ve věku 1–4 roky. Specifická věková nemocnost invazivního meningokokového onemocnění způsobeného séro skupinou B je nejvyšší ve věkové skupině 0–11 měsíců, následovaná věkovou skupinou 1–4 roky a věkovou skupinou 15–19 roků. U dětí pod 2 roky věku se více než 70 % invazivních meningokokových onemocnění způsobených séro skupinou B vyskytuje do 11 měsíců věku. Specifická věková nemocnost invazivního meningokokového onemocnění způsobeného séro skupinami A, C, W, Y je rovněž nejvyšší ve věkové skupině 0–11 měsíců, následovaná věkovou skupinou 15–19 roků a věkovou skupinou 1–4 roky. Během většiny období surveillance převažují invazivní meningokoková onemocnění způsobená séro skupinou B, na druhém místě je séro skupina C. Křivky séro skupiny B a C se za 27leté období surveillance invazivního meningokokového onemocnění v České republice pětkrát překřížily a v recentním období nabývá tato výměna pozic B versus C na dynamice. V posledních letech je v České republice také zaznamenán vzestup séro skupin W a Y, které způsobují zvýšenou smrtnost invazivního meningokokového onemocnění ve světě i v Evropě (3, 11).

V programu surveillance byl v roce 2020 zjištěn v České republice výrazný pokles počtu invazivních meningokokových onemocnění oproti předchozímu roku. Vzhledem k nastaveným opatřením proti šíření onemocnění covid-19 došlo v roce 2020 ke změně sezónnosti invazivního meningokokového onemocnění – obvyklý podzimní a zimní vzestup počtu onemocnění nebyl zaznamenán, což ve svém důsledku vedlo ke sníženému celkovému počtu invazivního meningokokového onemocnění v roce 2020. Tento trend poklesu invazivního meningokokového onemocnění v České republice pokračuje i v roce 2021. Lze však očekávat, že se v České republice po ukončení opatření proti onemocnění covid-19 postupně začnou zvyšovat počty invazivních

meningokokových onemocnění, a proto má smysl pokračovat v prevenci invazivního meningokokového onemocnění očkováním (12).

## Historie očkování proti invazivním meningokokovým onemocněním v České republice

K očkování proti invazivnímu meningokokovému onemocnění jsou Evropskou lékovou agenturou registrovány a jsou k dispozici v České republice dvě konjugované tetravalentní vakcíny obsahující antigeny čtyř séro skupin meningokoka A, C, W, Y: vakcína MenACWY-TT (Nimenrix) a vakcína MenACWY-CRM (Menveo) a dvě rekombinantní vakcíny obsahující antigeny meningokoka séro skupiny B (MenB vakcíny): vakcína MenB-4C (Bexsero) a vakcína MenB-FHbp (Trumenba). U konjugovaných tetravalentních vakcín A, C, W, Y byla prokázána ochrana nejen proti invazivnímu meningokokovému onemocnění způsobenému těmito čtyřmi séro skupinami, ale i proti nosičství meningokoků těchto séro skupin. Všechny tyto vakcíny jsou určeny k očkování dětí a dospělých. Cílem očkování proti invazivnímu meningokokovému onemocnění je zajistit co nejčasnější, nejkomplexnější a nejdelší protektivní imunitu očkované osoby. K zajištění co nejkomplexnější imunity proti invazivnímu meningokokovému onemocnění je doporučena kombinace konjugované tetravakcíny A, C, W, Y a MenB vakcíny.

Česká vakcinologická společnost ČLS JEP ve spolupráci s NRL pro meningokokové nákazy připravuje od roku 2012 Doporučení pro očkování proti meningokokovému onemocnění, která jsou průběžně aktualizována a předkládá podklady k úpravě legislativy o očkování proti invazivnímu meningokokovému onemocnění.

Od 1. 1. 2018 je dle Zákona 48/1997 o veřejném zdravotním pojištění § 30 hrazeno očkování proti invazivním meningokokovým infekcím, pneumokokovým infekcím, invazivnímu onemocnění vyvolanému původcem *Haemophilus influenzae* typ b a proti chřipce, a to u pojištěnců s porušenou nebo zaniklou funkcí sleziny (hyposplenismus nebo asplenie), pojištěnců po autologní nebo allogenní transplantaci kmenových hemopoetických buněk, pojištěnců se závažnými primárními nebo sekundárními imunodeficity, které vyžadují dispenzarizaci na specializovaném pracovišti, nebo u pojištěnců po prodělané invazivní meningokokové nebo invazivní pneumokokové infekci.

V roce 2019 byly Českou vakcinologickou společností ČLS JEP předloženy podklady k zařazení meningokokových vakcín do očkovacího kalendáře – dle aktuálních i dlouhodobých dat surveillance invazivního meningokokového onemocnění v České republice:

- v prvním roce života: MenB vakcína a konjugovaná tetravakcína A, C, W, Y;
- před dovršením 15 roků: konjugovaná tetravakcína A, C, W, Y a MenB vakcína.

## Novinky v očkování proti invazivním meningokokovým onemocněním v České republice

Od 1. 5. 2020 je Zákonem 205/2020 o ochraně veřejného zdraví očkování malých dětí proti invazivnímu meningokokovému onemocnění zařazeno mezi hrazená očkování:

- skupina B, je-li očkování zahájeno do dovršení šestého měsíce věku;
- skupiny A, C, W, Y, je-li očkování provedeno jednou dávkou v druhém roce života.

V září 2021 bylo nově schváleno zařazení očkování i adolescentů proti invazivnímu meningokokovému onemocnění mezi hrazená očkování a od ledna 2022 vstoupí novela zákona v platnost. Hrazeno bude očkování proti séro skupině B, je-li zahájeno do dovršení dvanáctého měsíce věku nebo od dovršení čtrnáctého do dovršení patnáctého roku věku pojištěnce. Očkování proti séro skupinám A, C, W, Y bude hrazeno, je-li provedeno jednou dávkou od dovršení prvního do dovršení druhého roku věku nebo od dovršení čtrnáctého do dovršení patnáctého roku věku pojištěnce. Rovněž bylo navrženo zpřesnění zdravotních indikací očkování proti invazivním meningokokovým infekcím u osob s poruchami imunity.

Lze si přát, aby možnost bezplatného očkování proti invazivnímu meningokokovému onemocnění byla využívána v míře co nejvyšší jak u nejmenších dětí tak u dospívajících. Na možnost očkování proti tomuto závažnému onemocnění by ale neměly zapomínat i dospělé věkové skupiny.

## Závěr

Doporučení k očkování proti invazivnímu meningokokovému onemocnění jsou v České republice průběžně aktualizována v souladu s dlouhodobým sledováním epidemiologie tohoto onemocnění a s dostupností nových vakcín. V posledních letech se podařilo prosadit i legislativní zajištění bezplatného očkování proti invazivnímu meningokokovému onemocnění rizikovým skupinám jak z hlediska zdravotního (osoby s poruchami imunity), tak z hlediska věkového (malé děti a nově i adolescenti).

## LITERATURA

1. Parikh SR, Campbell H, Bettinger JA, Harrison LH, Marshall HS, Martinon-Torres F, et al. The everchanging epidemiology of meningococcal disease worldwide and the potential for prevention through vaccination. *J Infect.* 2020; 81(4): 483–498. DOI: 10.1016/j.jinf.2020.05.079. PMID: 32504737.
2. Whitaker R, Gomes Dias J, Ramlied M, Ködmön C, Economopoulou A, Beer N, et al. The epidemiology of invasive meningococcal disease in EU/EEA countries, 2004–2014. *Vaccine.* 2017; 35(16): 2034–2041. DOI: 10.1016/j.vaccine.2017.03.007. PMID: 28314560.
3. European Centre for Disease Prevention and Control. Invasive meningococcal disease. In: ECDC. Annual epidemiological report for 2017. Stockholm: ECDC; 2019.
4. Křížová P, Rožnovský L. Meningokokové onemocnění. Praha: Maxdorf, 2011: 272 s.
5. Vogel U, Taha MK, Vazquez JA et al. Predicted strain coverage of a meningococcal multicomponent vaccine (4CMenB)

- in Europe: a qualitative and quantitative assessment. *Lancet Infect Dis.* 2013; 13(5): 416–425.
6. Brehony C, Trotter CL, Ramsay ME et al. Implications of differential age distribution of disease-associated meningococcal lineages for vaccine development. *Clin Vaccine Immunol.* 2014; 21(6): 847–853.
7. Muzzi A, Brozzi A, Serino L et al. Genetic Meningococcal Antigen Typing System (gMATS): A genotyping tool that predicts 4CMenB strain coverage worldwide. *Vaccine* 2019; 37(7): 991–1000.
8. Honskus M, Okonji Z, Musilek M et al. Whole genome sequencing of *Neisseria meningitidis* W isolates from the Czech Republic recovered in 1984–2017. *PLoS One.* 2018; 13(9): e0199652. doi: 10.1371/journal.pone.0199652.
9. Krizova P, Honskus M. Genomic surveillance of invasive meningococcal disease in the Czech Republic, 2015–2017. *PLoS One.* 2019; 14(7): e0219477. doi.org/10.1371/journal.pone.0219477.

10. Křížová P, Musilek M, Okonji Z, Honskus M, Kozáková J, Šebestová H. Invazivní meningokokové onemocnění v České republice v roce 2020. *Zprávy Centra epidemiologie a mikrobiologie.* 2021; 30(2): 51–60.
11. Krone M, Gray SJ, Abad R, et al. Increase of invasive meningococcal serogroup W disease in Europe, 2013 to 2017. *Euro Surveill.* 2019; 24(14): pii=1800245. <https://doi.org/10.2807/1560-7917>.
12. Angela B Brueggemann, Melissa J Jansen van Rensburg, David Shaw, et al. Changes in the incidence of invasive disease due to *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, and *Neisseria meningitidis* during the COVID-19 pandemic in 26 countries and territories in the Invasive Respiratory Infection Surveillance Initiative: a prospective analysis of surveillance data. *Lancet Digit Health.* 2021; 3(6): e360–e370. doi: 10.1016/S2589-7500(21)00077-7.