Novinky v očkování proti meningokokům

MUDr. Pavla Křížová, CSc.
Národní referenční laboratoř pro meningokokové nákazy, Státní zdravotní ústav, Praha

V září 2010 začala být v České republice dostupná konjugovaná meningokoková tetravakcína A, C, Y, W135, která byla v Evropě registrována v dubnu 2010 k použití od 11 let věku. Na konci roku 2010 byla v USA rozšířena registrace této tetravakcíny k použití od 2 let věku a toto rozšíření je v Evropě očekáváno v druhé polovině roku 2011. Vzhledem k tomu, že séroskupina Y působí v České republice invazivní meningokokové onemocnění s vysokou smrtností zejména u adolescentních chlapců, je zařazení složky Y do vakcíny pro Českou republiku velmi vhodné. Složky A, C a W135 jsou vhodné pro cestovatele do zahraničí. Aktuální doporučení NRL: v dětském věku (2–6 roků) provést základní vakcinaci a v pre-adolescentním věku (11–14 roků) revakcinaci konjugovanou meningokokovou tetravakcínou A, C, Y, W135 k získání robusní a dlouhodobé antimeningokokové imunity.

Klíčová slova: invazivní meningokokové onemocnění, vakcíny proti meningokokům, vakcinační strategie.

Advances in meningococcal vaccination

In September 2010, a tetravalent meningococcal A, C, Y, W135 conjugated vaccine became available in the Czech Republic which had been registered in Europe in April 2010 for use in children aged 11 years and older. In late 2010, the registration of this vaccine was expanded in the United States for use in children aged two years and older and this expansion is expected in Europe in the second half of 2011. Given that, in the Czech Republic, serogroup Y causes invasive meningococcal disease with a high lethality rate particularly in adolescent boys, the inclusion of the Y component in the vaccine is very appropriate for the Czech Republic. The A, C and W135 components are suitable for those travelling abroad. Current recommendations of the National Reference Laboratory: to perform primary vaccination at child age (2–6 years old) and to carry out revaccination with the tetravalent meningococcal A, C, Y, W135 conjugated vaccine in pre-adolescent age (11–14 years old) in order to obtain a robust and long-term antimeningococcal immunity.

Key words: invasive meningococcal disease, meningococcal vaccine, vaccination strategy.

Pediatr. prax. Supl. 2012; 13(Supl. 1): 72–79

Úvod

Invazivní meningokokové onemocnění patří i v době medicínského pokroku mezi nejzávažnější infekční onemocnění vzhledem k vysoké smrtnosti a poutá pozornost laické i odborné veřejnosti díky rychlému rozvoji závažného klinického stavu z plného zdraví během několika hodin. Vzhledem k bohaté antigenní a genetické výbavě původce onemocnění, meningokoka *Neisseria meningitidis*, stále není k dispozici univerzálně účinná vakcína proti všem meningokokům. Ani vakcinační strategie nejsou jednotné a v každé zemi jsou upravovány podle aktuální epidemiologické situace. V roce 2010 došlo k významným změnám v dostupnosti vakcín proti meningokokům i ve vakcinačních strategiích.

Původce onemocnění

Meningokok, *Neisseria meningitidis*, je gramnegativní diplokok, u něhož jsou dle antigenních odlišností polysacharidů pouzdra buněčného rozlišovány sérologické skupiny: A, B, C, X, Y, Z, W135, 29E, H, I, K, L. U celkových (invazivních) meningokokových onemocnění jsou ve více než 80 % zastoupeny sérologické skupiny A, B a C, zatímco u meningokoků izolovaných z respiračních onemocnění a od zdravých nosičů se až ve 30 % vyskytují meningokoky polyaglutinabilní. Dále jsou dle antigenních odlišností proteinů stěny buněčné určovány sérotypy a subtypy. Kromě této antigenní klasifikace je metodami molekulární mikrobiologie určována genetická příbuznost meningokoků, například sekvenční typy (ST) metodou multilokusové sekvenční typizace (MLST), které dávají možnost zařazení do klonálních komplexů.

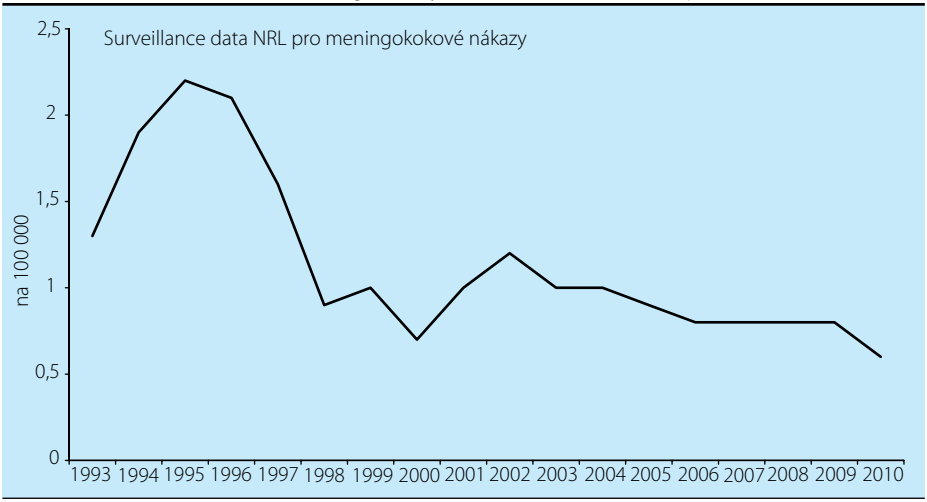
Surveillance invazivního meningokokového onemocnění v České republice

V roce 1994 nabyl platnosti Metodický návod k zajištění surveillance invazivních meningokokových onemocnění (1). Od roku 2008 je provádění surveillance invazivních meningokokových onemocnění v České republice podloženo vyhláškou č. 473/2008 Sb. o systému epidemiologické bdělosti pro vybrané infekce, v jejíž příloze 6 je uveden Systém epidemiologické bdělosti invazivních meningokokových onemocnění (2). Provádění surveillance invazivního meningokokového onemocnění v České republice je v souladu s evropskou legislativou (3).

Epidemiologická situace v České republice

V roce 1993 vznikla v naší republice závažná epidemiologická situace způsobená novým klonem meningokoka skupiny C, který byl v předchozích letech ve zvýšené míře zjištěn v některých jiných zemích a v České republice se tento meningokok do roku 1993 nevyskytoval (monitorováno od r. 1973): *N. meningitidis* C: 2a: P1.2 (P1.5), ET-15/37, cc11. Situace kulminovala v polovině devadesátých let, kdy byla zjištěna celková nemocnost 2,2/100 000 obyvatel. Ve druhé polovině devadesátých let byl zaznamenán pokles nemocnosti (graf 1). Od roku 2005 celková nemocnost klesla na hodnoty pod 1/100 000 a dochází opět k převaze séroskupiny B, která je typická pro Českou republiku. V posledních letech je však v České republice zjišťován vzestup séroskupiny Y (graf 2), podobně jako v USA, Kanadě a v některých zemích Evropy.

Graf 1. Nemocnost invazivním meningokokovým onemocněním, Česká republika, 1993–2010



Nejvyšší věkově specifická nemocnost je zjišťována u dětí pod 1 rok věku (6,7–34,5/100 000), na druhém místě jsou 1–4leté děti (3,2–10,2/100 000) a na třetím místě 15–19letí adolescenti (2,1–7,7/100 000). Dlouhodobé sledování věkově specifické nemocnosti působené séroskupinou B ukazuje, že nemocnost nejmladší věkové skupiny (0–11 měsíců) je 5× vyšší než nemocnost 1–4letých a 10× vyšší než 15–19letých. U nemocnosti způsobené séroskupinou C jsou rozdíly mezi věkovými skupinami méně výrazné: ve druhé polovině 90. let byla nejvyšší nemocnost ve věkové skupině 15–19letých, od roku 2000 prakticky nejsou rozdíly nemocnosti mezi věkovými skupinami 0–11 měsíců, 1–4 roky a 15–19 roků a nemocnost dosahuje nižších hodnot.

Průměrná celková smrtnost v letech 1993–2009 byla 10,4 %, průměrná smrtnost působená jednotlivými séroskupinami: *N. meningitidis* B 8 %, *N. meningitidis* C 12,1 %. Nejvyšší smrtnost působila séroskupina Y (17,9 %), zejména její hypervirulentní klonální komplex cc23 (23,1 %), který byl na konci století popsán v USA.

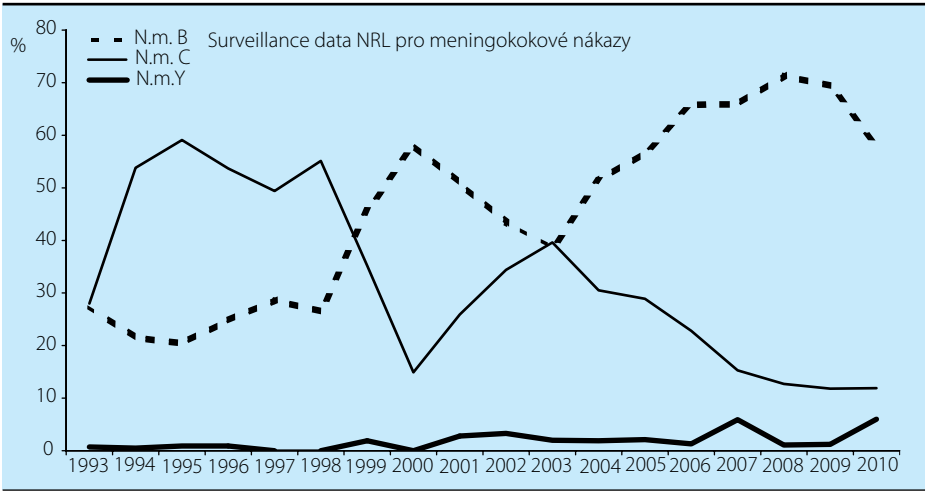
Molekulární charakterizace meningokoků umožňuje provádění lokální i globální epidemiologie a odlišení hypervirulentních klonálních komplexů od nosičských populací a získané poznatky jsou podkladem pro zpřesňování vakcinační strategie (4).

Detailní epidemiologická a mikrobiologická data zjištěná v programu surveillance invazivních meningokokových onemocnění jsou každoročně publikována ve Zprávách CEM, přechodně Zprávách EM: http://www.szu.cz/publikace/casopisy.

Vývoj vakcín

Do současné doby byly ve světě vyvinuty tři druhy meningokokové vakcíny: ***polysacharidová***, ***proteinová*** a ***konjugovaná***. Všechny tyto vakcíny poskytují specifickou imunitu pouze proti těm antigenům (polysacharidovým či protei-

Graf 2. Séroskupiny *N. meningitidis* u invazivního meningokokového onemocnění, Česká republika, 1993-2010



novým), z nichž jsou vyrobeny. Nejnovější zprávy o vývoji meningokokových vakcín napovídají, že ***nová vakcína, která by byla univerzálně účinná na všechny meningokoky***, bez ohledu na jejich kapsulární či nekapsulární antigeny, ***bude vyvinuta genetickými metodami (reverzní vakcinologie)*** (5). V současné době je metodami reverzní vakcinologie dokončován vývoj vakcíny proti meningokoku B (MenB vakcíny).

Srovnání kvality polysacharidové a konjugované vakcíny vychází jednoznačně ve prospěch konjugované vakcíny, která vyvolává dlouhodobou imunitu, vykazuje booster efekt, je účinná i u dětí pod 2 roky věku a redukuje nosičství *N. meningitidis*. U dětí do jednoho roku věku je nutné aplikovat dvě či tři dávky konjugované vakcíny (počet dávek se u jednotlivých výrobců liší). Pojem dlouhodobá ochrana není u konjugované vakcíny v současné době zcela jednoznačně vyjasněn. Různí výrobci udávají 7–10 roků. Zkušenosti ze zemí, kde byla konjugovaná MenC vakcína zařazena do pravidelného očkování, ukazují, že trvání ochranné imunity je ovlivněno věkem očkovaných: čím nižší věk očkovaného, tím kratší doba ochranné imunity (6).

Nejnovější doporučení mezinárodních expertů pro očkování konjugovanou meningokokovou vakcínou zní:

- provést očkování u malých dětí (věk závisí na epidemiologické situaci dané země)
- provést revakcinaci dle epidemiologické situace v dětském nebo v pre-adolescentním věku

Zkušenosti z vakcinační kampaně v Anglii ukázaly, že konjugovaná vakcína C snižuje procento nosičů *N. meningitidis* C ve zdravé populaci (7). Nosičství *N. meningitidis* ostatních séroskupin a nezařaditelných do některé ze známých sérologických skupin (= typicky nosičských) však zůstává konjugovanou vakcínou C neovlivněno.

Tabulka 1. Meningokokové vakcíny dostupné v České republice

Typ vakcíny	Název	Výrobce	Obsažené antigeny	Dostupnost v ČR
polysacharidová	Meningococcal polysaccharide vaccine A+C	Sanofi-Pasteur	A, C	od r. 1970
	Menomune	Sanofi-Pasteur	A, C, Y, W135	r. 2004/2005
konjugovaná	NeisVac-C	Baxter	C	od r. 2001
	Menjugate	Novartis	C	od r. 2003
	Menveo	Novartis	A, C, Y, W135	od r. 2010
genetická	MenB vakcína	Novartis	fHBP, NadA, GNA2132, protein zevní buněčné membrány (OMP)	klinická studie
	MenB vakcína	Pfizer	LP 2086	klinická studie

Vakcíny vyráběné genetickými metodami

Nová a převratná metodologie vývoje meningokokových vakcín genetickými metodami, nazývaná reverzní vakcinologie, byla zahájena sekvenací celého genomu *N. meningitidis* B, díky níž byly identifikovány geny kódující povrchové proteiny bakteriální buňky potencionálně použitelné pro širokospektrou vakcínu, která by vyvolávala tvorbu protilátek proti celé heterogenní populaci meningokoků séroskupiny B. Tyto povrchové proteiny byly purifikovány a byla testována jejich schopnost indukovat specifické protilátky u myší. Antigeny, které byly určeny jakožto imunogenní, byly zahrnuty do výroby vakcíny. U získaných antisér byla testována jejich baktericidní aktivita a hodnoceno dosažení korelátu protektivity. Metodou reverzní vakcinologie byla detekována řada nových proteinových antigenů *N. meningitidis* B, které indukovaly baktericidní aktivitu u myší, některé z nich však byly vysoce konzervované a bylo pravděpodobné, že budou vyvolávat ochranu pouze proti části meningokoků B. Byly proto hledány antigeny široce zastoupené u celé populace *N. meningitidis* B – pražská NRL se jedné z těchto studií účastnila (8).

Finálně byly vybrány antigeny (Factor H binding protein = LP2086, NadA, GNA), které jsou v různých kombinacích užity v nově vyvíjených vakcínách proti meningokoku B, připravovaných metodou reverzní vakcinologie. Od těchto vakcín je očekávána široká účinnost proti všem meningokokům B bez ohledu na jejich vybavení sérotypy a subtypy.

Meningokokové vakcíny v České republice

Z ***polysacharidových*** vakcín je v České republice desítky let registrovaná bivakcína A, C. Polysacharidová tetravakcína A, C, Y, W135 není v naší republice registrována, pouze přechodně se podařil její dovoz v letech 2004/2005. Z ***konjugovaných*** vakcín je v České republice registrována vakcína proti *N. meningitidis* C: od roku 2001 NeisVac-C a od roku 2003 Menjugate (tabulka 1). V dubnu 2010 proběhla evropská

registrace konjugované tetravakcíny A, C, Y, W135 a od září 2010 je konjugovaná meningokoková tetravakcína A, C, Y, W135 Menveo dostupná i v České republice. V klinických studiích, které probíhají i v České republice, jsou testovány vakcíny proti meningokoku B vyvíjené metodami reverzní vakcinologie.

Vakcinační strategie ve světě

K plošné vakcinaci je vhodná konjugovaná vakcína. V zemích, kde bylo na přelomu století zahájeno plošné očkování konjugovanou MenC vakcínou (Anglie, Belgie, Island, Irsko, Holandsko, Španělsko, Portugalsko), se nemocnost způsobená *N. meningitidis* C před zahájením vakcinační kampaně pohybovala v rozmezí 1,5–4,5/100 000 obyvatel, což je několikanásobně vyšší, než byly maximální hodnoty nemocnosti způsobené séroskupinou C v České republice v polovině devadesátých let, kdy zde kulminovala nemocnost způsobená novým klonálním komplexem séroskupiny C. Po zařazení konjugované MenC vakcíny do očkovacího schématu malých dětí nebyl v těchto zemích zaznamenán „replacement" séroskupiny působící invazivní meningokokové onemocnění.

Nejnovější poznatky ze zemí, kde byla konjugovaná MenC vakcína zařazena do očkovacího schématu dětí, nejdříve ukázaly, že k získání celoživotní imunity je potřeba provést přeočkování. V zemích s nízkou postvakcinační MenC nemocností je plánováno snížení počtu dávek základního očkování malých dětí a zavedení booster vakcinace v dětském nebo v pre-adolescentním věku (dle epidemiologické situace). Tímto bude jednak uvolněn prostor v dětském očkovacím kalendáři pro nové pediatrické vakcíny, jednak bude dosaženo celoživotní antimeningokokové protektivní imunity. Pro booster vakcinaci v pre-adolescentním věku je plánováno použít konjugovanou tetravakcínu Men A, C, Y, W135.

V USA je prováděno očkování konjugovanou tetravakcínou A, C, Y, W135 u 11–12letých dětí. Je diskutována možnost zařazení této vakcíny do očkovacího schématu malých dětí, což by rozšířilo možnost kontroly invazivního meningokokového onemocnění. V lednu 2011 bylo v USA rozšířeno použití konjugované tetravakcíny A, C, Y, W135 i pro malé děti (9) a toto rozšíření je v nejbližší době očekáváno i v Evropě.

Ve všech zemích EU doporučuje EMGM (The European Meningococcal Disease Society) provádět vakcinaci pracovníků mikrobiologických laboratoří meningokokovou vakcínou, vzhledem ke zvýšenému riziku vzniku profesionální meningokokové nákazy (10). Pro toto očkování je vakcínou volby konjugovaná tetravakcína A, C, Y, W135.

Vakcinační strategie v České republice

Za současné epidemiologické situace a při současně dostupných meningokokových vakcínách doporučuje NRL pro meningokokové nákazy následující vakcinační strategii v České republice (4, 11):

- cílenou vakcinaci rizikové části populace
- vakcinaci osob po kontaktu s invazivním meningokokovým onemocněním způsobeným séroskupinou, proti níž je dostupná vakcína (po uplynutí jednoho týdne od posledního kontaktu)

- vakcinaci osob v pracovním riziku
- vakcinaci armády
- vakcinaci pacientů s poruchou imunity
- vakcinaci cestovatelů
- vakcinaci na žádost za úhradu (bez epidemiologické či zdravotní indikace)

NRL doporučuje provádění očkování konjugovanou vakcínou u dětí před ukončením základní školní docházky a vítá aktivity některých pojišťoven, které toto očkování finančně podporují. Je doporučeno provádět očkování konjugovanou tetravakcínou A, C, Y, W135 k zajištění co nejširší dlouhodobé imunity.

Aktuální doporučení Národní imunizační komise (NIKO) pro konjugovanou meningokokovou vakcínu zní: v dětském věku (2–6 roků) provést základní vakcinaci a v pre-adolescentním věku (11–14 roků) revakcinaci (http://www.mzcr.cz/Verejne/obsah/stanoviska_1985_5.html).

Při očkování malých dětí lze využít možnost simultánního podání konjugované meningokokové vakcíny s jinými dětskými vakcínami, aniž by došlo ke snížení protilátkové odpovědi. V případě současného podání více než jedné vakcíny je nutné použít různá aplikační místa. Rozhodně by neměly děti vstupovat do období adolescence bez očkování konjugovanou meningokokovou vakcínou.

NRL doporučuje prosazovat ***očkování osob v pracovním riziku*** vzniku invazivního meningokokového onemocnění, zejména vybraných pracovníků mikrobiologických laboratoří. U těchto je aplikace konjugované tetravakcíny A, C, Y, W135 velmi vhodná pro vyvolání dlouhodobé imunity a prevenci možného vzniku imunotolerance, k níž může dojít po opakované aplikaci polysacharidové vakcíny.

Při ***očkování do zahraničí*** je konjugovaná tetravakcína A, C, Y, W135 vakcínou volby.

Je nezbytné sledovat vývoj nových MenB vakcín a hodnotit vhodnost jejich použití v České republice (tj. pokrytí českých meningokoků B těmito vakcínami). Jakmile bude vyrobena a následně registrována MenB vakcína vhodná pro Českou republiku, bude žádoucí zahrnout ji do očkovacího schématu malých dětí, vzhledem k vysoké nemocnosti způsobené meningokokem B v nejmladší věkové skupině.

Závěr

Výsledky klonální analýzy meningokoků působících invazivní onemocnění v České republice jsou podkladem k aktualizaci vakcinační strategie doporučené NRL pro meningokokové nákazy, v souladu s nejnovějšími doporučeními mezinárodních expertů. V druhé polovině září 2010 začala být v České republice dostupná konjugovaná tetravakcína A, C, Y, W135 (v Evropě registrována v dubnu 2010 k použití od 11 let věku). Na konci roku 2010 byla v USA rozšířena registrace této tetravakcíny k použití od 2 let věku a toto rozšíření je v Evropě očekáváno v druhé polovině roku 2011. Vzhledem k tomu, že séroskupina Y působí v České republice invazivní meningokokové onemocnění s vysokou smrtností zejména u adolescentních chlapců, je zařazení složky Y do vakcíny pro Českou republiku velmi vhodné, zvláště když výskyt invazivních meningokokových onemocnění způsobených séroskupinou Y a C ve věkové skupině 15–19 roků je v posledních letech prakticky stejný. Složky A, C a W135 jsou vhodné pro cestovatele do zahraničí. Aktuální doporučení NRL: ***v dětském***

věku (2–6 roků) provést základní vakcinaci a v pre-adolescentním věku (11–14 roků) revakcinaci konjugovanou meningokokovou tetravakcínou A, C, Y, W135 k získání robusní a dlouhodobé antimeningokokové imunity.

Za současné epidemiologické situace, tj. nejvyšší nemocnost séroskupinou B ve věkové skupině 0–11 měsíců a vysoké procento hypervirulentních klonálních komplexů typických pro séroskupinu B (cc41/44, cc32 a cc18), je pro Českou republiku žádoucí dostupnost účinné MenB vakcíny a její zařazení do očkovacího schématu malých dětí. V roce 2011 je předpokládána evropská registrace MenB vakcíny konstruované genetickými metodami, u níž je očekávána univerzální účinnost, nezávislá na sérotypech a subtypech *N. meningitidis* B. Tato vakcína byla testována v klinické studii i v České republice a její dostupnost zde je velmi žádoucí.

Literatura

1. Ministerstvo zdravotnictví ČR: Metodický návod k epidemiologickým opatřením v ohnisku invazivního meningokokového onemocnění. Věstník MZ ČR. 1994; 8: 25, 2.

2. Vyhláška 473/2008 Sb. o systému epidemiologické bdělosti pro vybrané infekce. Příloha 6: Systém epidemiologické bdělosti invazivních meningokokových onemocnění, prosinec 2008; (částka 151): 8022–8024.

3. European Commission: 2008/426/EC: Commission Decision of 28 April 2008 amending Decision 2002/253/EC latiny down case definitions for reporting communicable diseases to the Community network under Decision No. 2119/98/EC of the European Parlament and of the Council (notified under document number C (2008) 1589).

4. Křížová P, Kalmusová J, Musílek M. Studium hypervirulentních komplexů Neisseria meningitidis metodami molekulární biologie a možnosti prevence jejich výskytu v České republice vakcinací. Epidemiologie, mikrobiologie, imunologie 2009; 4(58): 188–196.

5. Rappuoli R. Reverse vaccinology, a genome-based approach to vaccine development. Vaccine 2001; 19(17–19): 2688–2691.

6. Snape MD, Kelly DF, Lewis S, et al. Sero-protection against serogroup C meningococcal is more sustained following immunisation in the second decade of life than the first. BMJ 2008; 336: 1487–1491.

7. Maiden MCJ, Ibarz-Pavón AB, Urwin R, et al. Impact of meningococcal serogroup C conjugate vaccines on carriage and herd immunity. J Infect Dis 2008; 197: 737–743.

8. Murphy E, Andrew L, Lee KL, et al. Sequence Diversity of the Factor H Binding Protein (fHBP) Vaccine Candidate in Epidemiologically Relevant Strains of Serogroup B Neisseria meningitidis. J Infect Dis 2009; 200(3): 379–389.

9. Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2010. Updated recommendation for use of meningococcal conjugate vaccines. Morbidity and Mortality Weekly Report, 2011; 60(3): 72–76.

10. Sejvar JJ, Johnson D, Popovic T, et al. Assessing the risk of laboratory-acquired meningococcal disease. J Clin Microbiol 2005; 43(9): 4811–4814.

11. Křížová P. Očkování proti meningokokům. Farmakoterapie 2010; 6(3): 297–301.

MUDr. Pavla Křížová, CSc.
Národní referenční laboratoř
pro meningokokové nákazy
Státní zdravotní ústav
Šrobárova 48, 100 42 Praha 10
pavla.krizova@szu.cz

Novinka v časopise **Pediatria** PRE PRAX – *QR kód!*

◀ *Videozáznam mozočkového postihnutia u dieťaťa s varicelou*