

Satelitní sympóziium



Víceoborový pohled na prevenci invazivních meningokokových onemocnění v praxi PLDD

- Sympóziium je podpořeno společnostmi GlaxoSmithKline, s.r.o a Novartis, s.r.o. a je určeno pro odborníky ve zdravotnictví ve smyslu zákona č. 40/1995 Sb.

Program

Předsedající: prof. MUDr. Roman Chlábek, Ph.D.

- 1. Meningokoková onemocnění ve 21. století – pohled klinika**
doc. MUDr. Vilma Marešová, CSc.
Klinika infekčních, parazitárních a tropických nemocí, Nemocnice Na Bulovce, Praha
- 2. Aktuální epidemiologická data v ČR**
MUDr. Pavla Křížová, CSc.
Centrum epidemiologie a mikrobiologie, Státní zdravotní ústav, Praha
- 3. Nové možnosti prevence meningokoků skupiny B**
prof. MUDr. Roman Prymula, CSc, Ph.D.
Fakultní nemocnice Hradec Králové
- 4. Současné možnosti komplexní prevence meningokoků skupin A, C, W – 135 a Y**
MUDr. Jana Pratteringerová
Krajská hygienická stanice Libereckého kraje se sídlem v Liberci
- 5. Očkovací kalendář v prvním roce života**
MUDr. Hana Cabrnchová
PLDD Praha 4

Invazivní meningokoková onemocnění

BLESK.CZ

BLESK.CZ ZPRÁVY CELEBRITY SPORT PRO ŽENY PR

Zprávy > Události > Meningokok zabíjel rychle

Meningokok zabíjel rychle

Ráno byl ještě ve škole, večer již nežil. Osmiletého chlapce z Trmic na Ústecku zabil meningokok typu C.

deník.cz

Vyberte si svůj regionální Deník

Vyberte dazik

Z domova Ekonomika Ze zahraničí Sport Kultura Bydlení Cestování Auto Zdraví Hry Ze společnosti Blogy Hoffmanův deník Sobotník Lídy Rakušanové Soutěže iRegiony Věda a vesmír

Invazivní meningokok loni zabil osm lidí



Ilustrační foto Autor: REUTERS

29.2.2012 05:05

Praha - Invazivní meningokokové onemocnění může pacienta zabit během několika hodin od prvních příznaků. V Česku se jím loni nakazilo 65 lidí, osm zemřelo, z nich šest dětí.

NOVINKY
TEMA Dětské nemoci

Meningokok - bakterie, která rychle zabíjí

Bakterie *Nisseria meningitis*, kterou známe pod zkráceným názvem meningokok, je obávaný zabiják (v ČR má na svědomí zhruba 100 úmrtí ročně). Z desítek jejích na světě známých druhů, se v naší republice vyskytují běžně pouze dva, a to typy B a C. V ojedinělých případech se vyskytne i typ A. Proti typu A a C lze účinně očkovat děti od dvou měsíců, proti typu B nebyla očkovací látka zatím vyvinuta



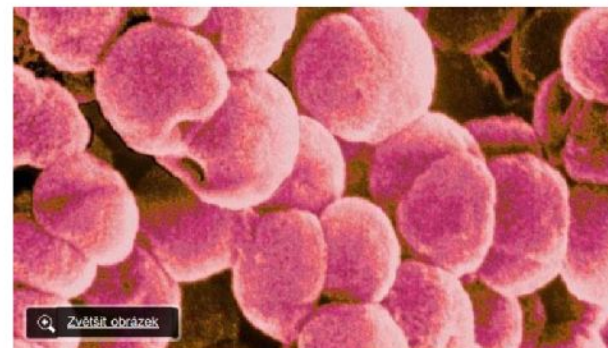
Područky: [Chat s osobností](#)

Novinky.cz

[Hlavní stránka](#) » [Domáci](#)

Meningokok zabíjel, v Mostu zemřela čtyřletá dívka

Meningokokové infekci, zatím bez jasného určení typu, podlela v pondělí v mostecké nemocnici čtyřletá dívka z Lomu. Informaci potvrdil Právu Josef Kočí z mosteckého pracoviště ústecké krajské hygienické stanice.



Zvětšit obrázek

Hlavní charakteristiky *N. meningitidis*

- Lidský patogen - aerobní gram-negativní bakterie
- Snadný přenos kapénkami
- Rozličné klinické projevy
- Invazivní onemocnění vyvolána opouzdřenými kmeny
- Nejčastěji séroskupina A, B, C, Y a W135
- Známé rizikové faktory (zdravotní, sociální)

IMO- současný stav

- Více jak 20 let fungující systém surveillance v ČR, vč. zapojení do evropského kontextu
- Pokles celkové nemocnosti
- Vzácné, ale závažné onemocnění
- Známe věkově ohrožené skupiny osob
- Nové možnosti vakcinace proti nejčastějším séroskupinám
- Nová vakcinační strategie

Otázka



**Jaké jsou současné požadavky
na ochranu proti meningokokům
a máme na to účinné nástroje?**

Program

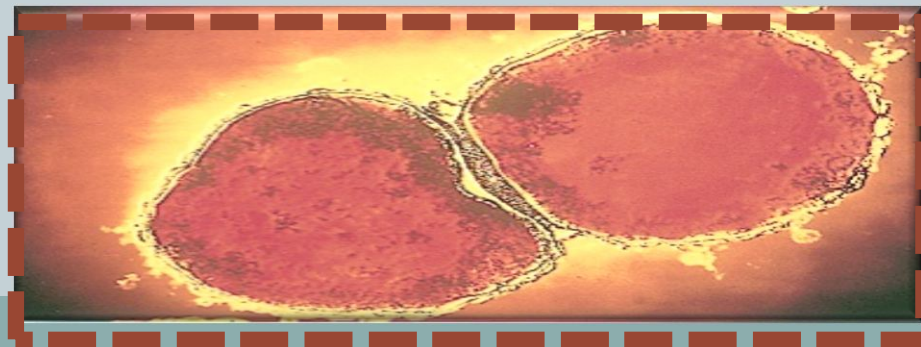
Předsedající: *prof. MUDr. Roman Chlábek, Ph.D.*

- 1. Meningokoková onemocnění ve 21. století – pohled klinika**
doc. MUDr. Vilma Marešová, CSc.
Klinika infekčních, parazitárních a tropických nemocí, Nemocnice Na Bulovce, Praha
- 2. Aktuální epidemiologická data v ČR**
MUDr. Pavla Křížová, CSc.
Centrum epidemiologie a mikrobiologie, Státní zdravotní ústav, Praha
- 3. Nové možnosti prevence meningokoků skupiny B**
prof. MUDr. Roman Prymula, CSc, Ph.D.
Fakultní nemocnice Hradec Králové
- 4. Současné možnosti komplexní prevence meningokoků skupin A, C, W – 135 a Y**
MUDr. Jana Pratteringerová
Krajská hygienická stanice Libereckého kraje se sídlem v Liberci
- 5. Očkovací kalendář v prvním roce života**
MUDr. Hana Cabrnchová
PLDD Praha 4

Meningokoková onemocnění ve 21. století – pohled klinika



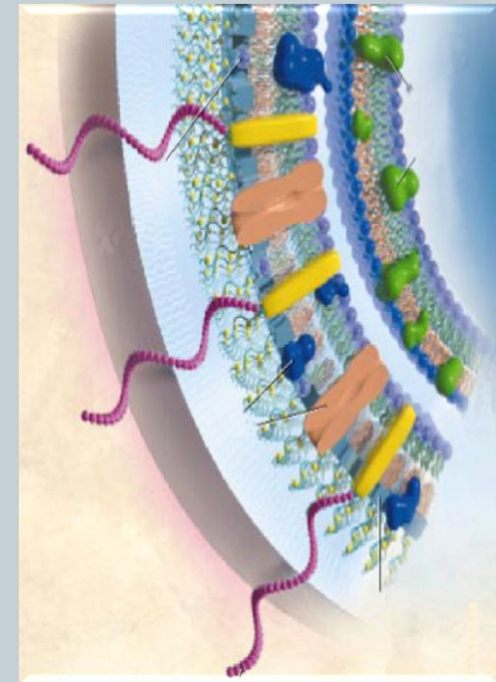
VILMA MAREŠOVÁ
UNIVERZITA KARLOVA, 2. LF
I. INFEKČNÍ KLINIKA A
KATEDRA INFEKČNÍHO LÉKAŘSTVÍ
IPVZ
NNB PRAHA



Neisseria meningitidis



- Gramnegativní diplokok
- Buněčný obal:
 1. Cytoplasmatická membrána
 2. Peptidoglykanová vrstva
 3. Zevní membrána
 - LPS lipopolysacharid
 - OMP zevní membránové proteiny



Invazivní meningokoky

- opouzdřené kmeny
- obalové polysacharidy

Hlavní charakteristiky *N. meningitidis*

10



- Striktně lidský patogen,
- Přímý přenos kapénkami
- *N. meningitidis* vysoce citlivá na vyschnutí, chlad, sluneční záření a změny pH
- Různé interakce s lidským organismem
 - od asymptomatického nosičství až po závažné invazivní onemocnění
- Mnohočetné faktory virulence
patogen ↔ hostitel

Meningokokové infekce



kolonizace



nosičství \Leftarrow faryngitis \Rightarrow úzdrava



meningitis \Leftarrow bakteriemie \Rightarrow úzdrava



meningitis \Leftarrow sepse \Rightarrow úzdrava



smrt

Rosenstein NE *et al.*
N Engl J Med 2001

Klinické projevy

12

- Meningokoková **faryngitida** – terapie PNC
- **Bakteriémie** tranzitorní s faryngitidou -terapie dtto
- **Bakteriémie** s rozvojem **sepse** – 25% smrtnost, převažuje N. m. C
- **Purulentní meningitida** – 5% smrtnost, převažuje N. m. B
- Meningokoková **pneumonie** – u 10 % meningitid, většinou séroskupina Y
- **Další** – artritida, myo- a perikarditida,....

Rizikové faktory pro IMO

Snížená imunitní odpověď	Porušená slizniční bariéra v nasofaryngu	Sociální faktory
<ul style="list-style-type: none">• Deficit komplementu• Deficit protilátkové odpovědi• Asplenie• HIV/AIDS• Genetické polymorfismy• Únava, nedostatek spánku	<ul style="list-style-type: none">• Kouření, i pasivní<ul style="list-style-type: none">- až 8x vyšší riziko pro dítě, kouří - li oba rodiče- 3x vyšší, kouří-li jeden• Respirační onemocnění 	<ul style="list-style-type: none">• Úzký kontakt s nemocným• Shromáždění, davy• Líbání• Diskotéky/bary 

1. Rosenstein NE *et al.* *N Engl J Med* 2001;344:1378–88; 2. Figueroa JE *et al.* *Clin Microbiol Rev* 1991;4:359–95; 3. Bilukha OO *et al.* *MMWR Recomm Rep* 2005;54:1–21; 4. Imrey PB *et al.* *J Clin Microbiol* 1995;33:3133–37; 5. Neal KR, *et al.* *BMJ* 2000;320:846–49. 5. Kriz.P. *Arch Dis Child* 2000 Aug;83(2):117–21.

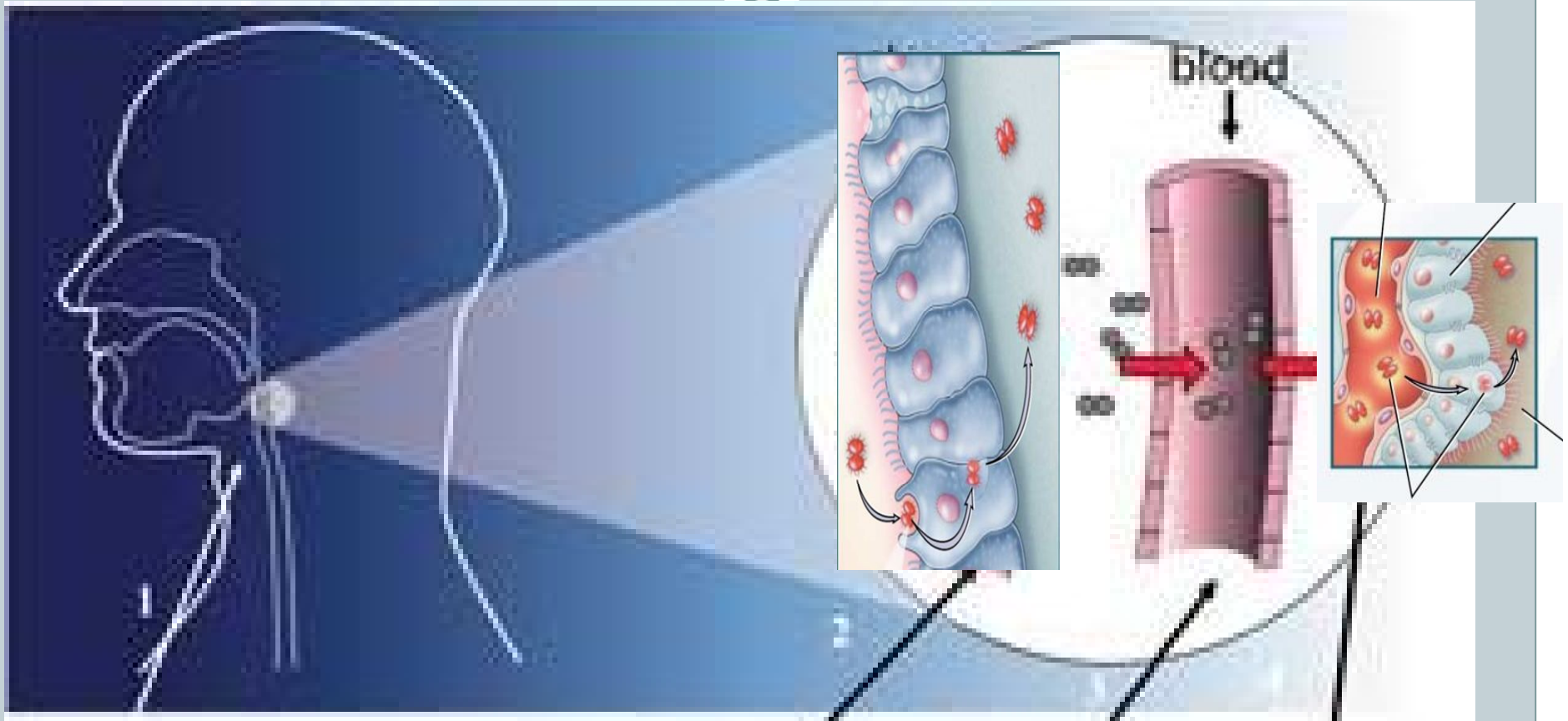
Rizikové faktory ze strany agens



- polysacharidové pouzdro (obal)
- velká variabilita povrchových antigenů (Ag)

Od kolonizace k invazivní infekci

15



Kolonizace

Invaze přes epitel
nosohltanu

Průnik do
krve

Šíření – sepse,
meningitida

Základní charakteristiky IMO

16

- **Rychlé** - perakutní onemocnění, úmrtí možná během prvních 24–48 hodin (medián hospitalizace kolem 19 hodin !!) ^{3,4}
- **Zrádné** - symptomy zpočátku nespecifické, rozvinutá stádia onemocnění se špatnou odpovědí na léčbu ^{1,2}
- **Závažné** - bez adekvátní léčby většinou fatální, i při nejmodernější léčbě celková smrtnost kolem 10 % (liší se dle sérotypů).
Až 19 % přeživších se závažnými trvalými následky – amputace končetin, hluchota, mentální retardace atd. ^{1,2}

1. Rosenstein NE, et al. *N Engl J Med*.2001 2. WHO fact sheet on meningococcal disease.
3. Van Deuren M et al. *Clin Microbiol Rev* 2000; 4. Thompson MJ et al. *Lancet* 2006;

Prognostická kritéria (skóre ≥ 9)



- Systolický TK ≤ 75 mm Hg u osob < 4 r, < 85 mm Hg u > 4 r 3b.
- Rozdíl periferní a centrální teploty $> 3^{\circ}\text{C}$ 3b.
- Glasgow skóre ≤ 8 nebo zhoršení ≥ 3 b/1hod. 3b.
- Zhoršení stavu před skórováním za h. 2b.
- Absence meningeálního syndromu 2b.
- Rychle se šíření purpury, ekchymóz 1b.
- Deficit bazí ≥ 8 1b.

Neuroinfekce



Při podezření IMO (horečka, vážnoucí šíje, poruchy vědomí) **stanovení diagnóza a zahájení i.v. léčby do 30'**

- **10 min.** anamnéza - léková alergie, předchozí meningitida, sinusitida, otitida, úrazy, oční pozadí, vyloučení fokálního neurologického deficitu
- **5 min.** zahájení i.v. s odběrem hemokultury
- **10 min.** LP
- **5 min.** zahájení ATB léčby



Vyšetření MMM !

Diagnostický postup při příjmu



- Základní interní a neurologické vyšetření
- Odběr krve na biochemické, hematologické a mikrobiologické vyšetření **HEMOKULTIVACE**
- Vyšetření očního pozadí
- Lumbální punkce: MMM se vyšetřuje biochemicky, cytologicky, **mikrobiologicky** (kultivace, PCR)
- Při nepřesvědčivém či atypickém průběhu nemoci: EEG, CT, NMR, ELMI

Terapie



- **komplexní:**

- antiedematózní- mannitol, případně dexametazon

- úprava vnitřního prostředí, hydratace

- **antiinfekční:**

- iniciální \Rightarrow cílená

Terapie - postup

-
- **Iniciální léčba**
hemokultivace
a kultivace MMM
 - **Cílená léčba**
identifikace
bakterialního
antigenu LA /PCR
barvení podle
Grama
 - **3. generace
cefalosporinů**
(chloramfenikol při
alergii na
betalaktamy)
 - **Penicilin G**
(chloramfenikol při
alergii na
betalaktamy)









Prevence a profylaxe



- Chemoprofylaxe
- **Protektivní chemoterapie**
- Pasivní imunizace
- **Aktivní imunizace**

Nejčastější omyly při diagnostice horečnatého pacienta

- nezhodnocena anamnéza včetně EA
- nezměření **T, D, DF, TK**
- opominutí aspekce **svlečeného** pacienta
- nesprávné zhodnocení vyrážky: rubeola, krevní onemocnění
- pozdní hospitalizace, pozdní léčení

Shrnutí



- **při podezření rychlý transport do nemocnice**
- rychlé stanovení diagnózy a včasná terapie (u purulentních m. do 30 min po příjmu)
- terapie komplexní: JIP – kauzální + symptomatická
- rizika úmrtí, komplikací a následků
- Vhodná prevence, profylaxe

Děkuji za pozornost



Program

Předsedající: *prof. MUDr. Roman Chlábek, Ph.D.*

- 1. Meningokoková onemocnění ve 21. století – pohled klinika**
doc. MUDr. Vilma Marešová, CSc.
Klinika infekčních, parazitárních a tropických nemocí, Nemocnice Na Bulovce, Praha
- 2. Aktuální epidemiologická data v ČR**
MUDr. Pavla Křížová, CSc.
Centrum epidemiologie a mikrobiologie, Státní zdravotní ústav, Praha
- 3. Nové možnosti prevence meningokoků skupiny B**
prof. MUDr. Roman Prymula, CSc, Ph.D.
Fakultní nemocnice Hradec Králové
- 4. Současné možnosti komplexní prevence meningokoků skupin A, C, W – 135 a Y**
MUDr. Jana Pratteringerová
Krajská hygienická stanice Libereckého kraje se sídlem v Liberci
- 5. Očkovací kalendář v prvním roce života**
MUDr. Hana Cabrnchová
PLDD Praha 4

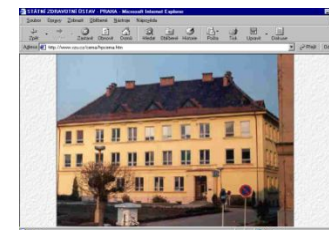
Invazivní meningokokové onemocnění - aktuální epidemiologická data v ČR

Pavla Křížová

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



HVD, satelitní symposium, říjen 2013



Surveillance IMO v České republice

- Rok 2013 je **dvacátým prvním rokem**, kdy v České republice probíhá program surveillance invazivních meningokokových onemocnění (IMO), který Národní referenční laboratoř pro meningokokové nákazy (NRL) zahájila ve spolupráci s epidemiology, mikrobiology a klinickými lékaři celé republiky poté, co zde byl zjištěn výskyt nového hypervirulentního klonálního komplexu *Neisseria meningitidis* (N.m.), způsobujícího zvýšení nemocnosti a smrtnosti IMO.
- Definice IMO odpovídá **EU case definici z roku 2008**.
- **NRL je zapojena do evropských projektů** (EU-MenNet, IBD-LabNet, TESSy), které kromě jiného zahrnují i mezinárodní kontrolu kvality laboratorní diagnostiky IMO a charakterizace N.m., včetně molekulárních metod.
- **Laboratorní potvrzení IMO a charakterizace N.m. dosahují v ČR po celou dobu surveillance vysoké procento.**
- Jsou tedy k dispozici **validní, mezinárodně srovnatelná surveillance data IMO v ČR za dvacetileté období.**
- Kromě těchto dat surveillance IMO jsou **též k dispozici data NRL od sedmdesátých let a data rutinního hlášení od čtyřicátých let.**





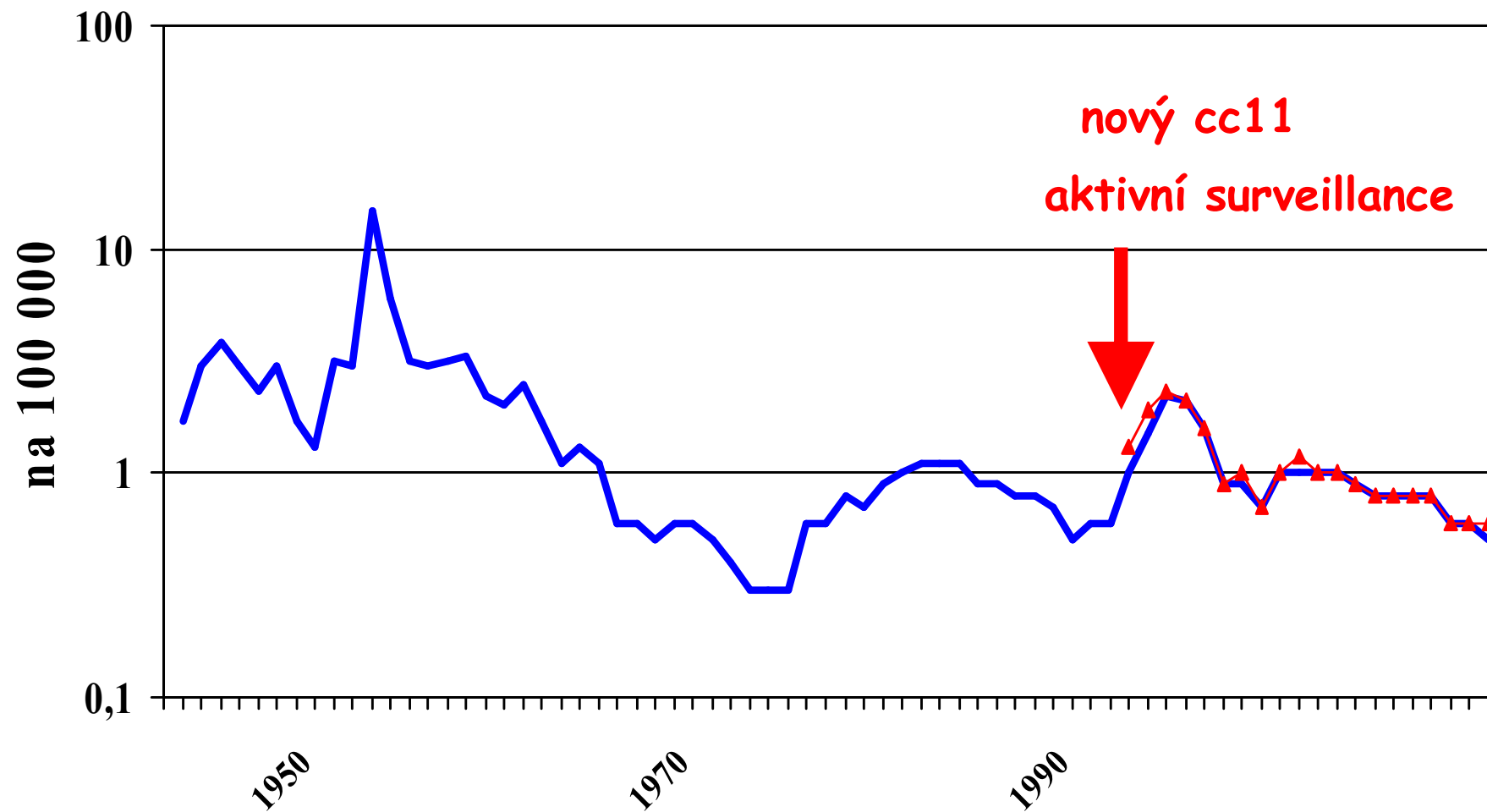
Epidemiologie IMO

SURVEILLANCE

- Laboratorní diagnostika IMO
 - Kultivační
 - Bezkuřivační
- Charakterizace *N. meningitidis*
- Molekulární epidemiologie

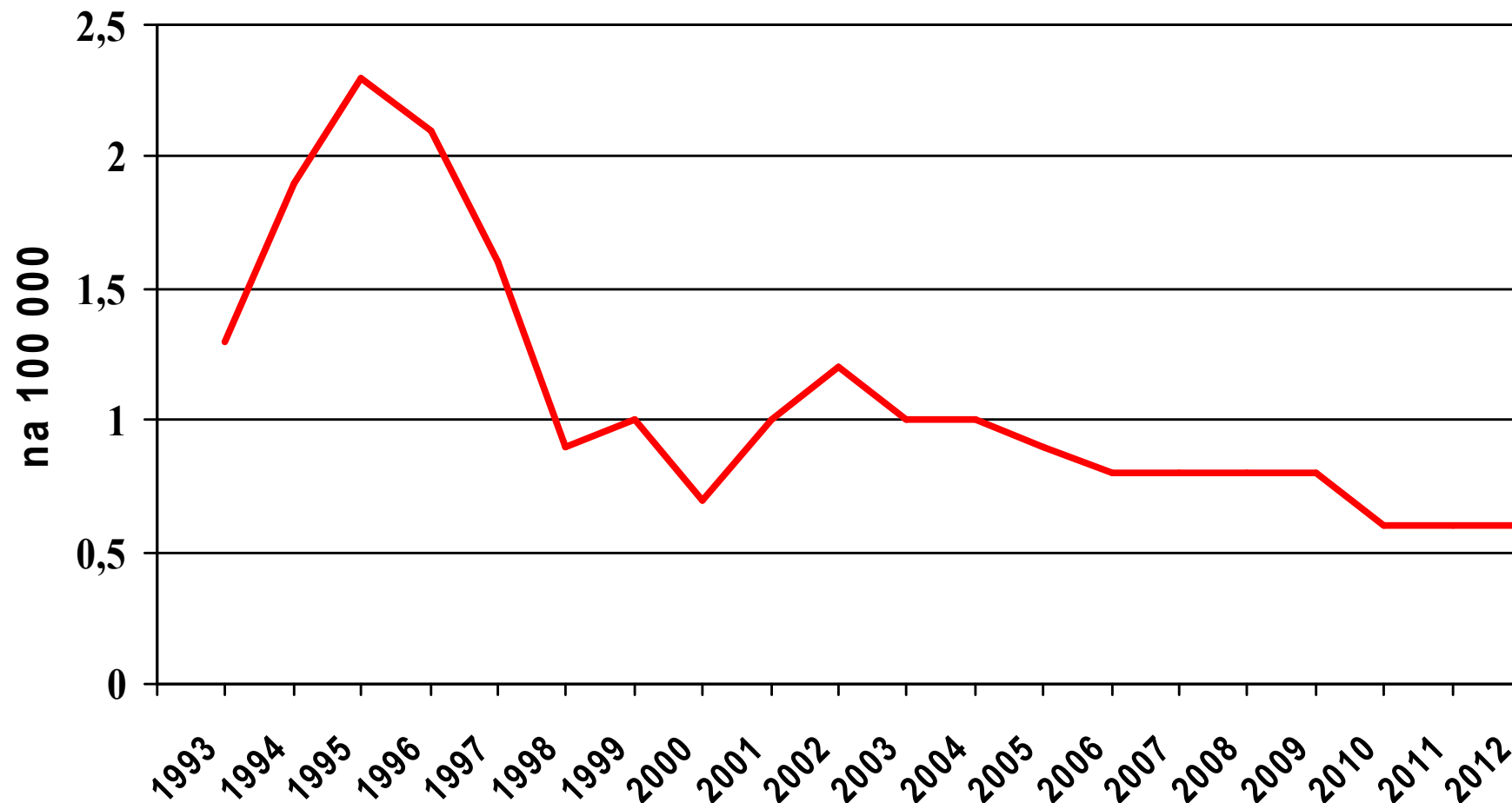
**Case definition (EC 2008):
laboratory confirmation of N.m. from normal sterile site**

Incidence invazivního meningokokového onemocnění Česká republika, 1943-2012



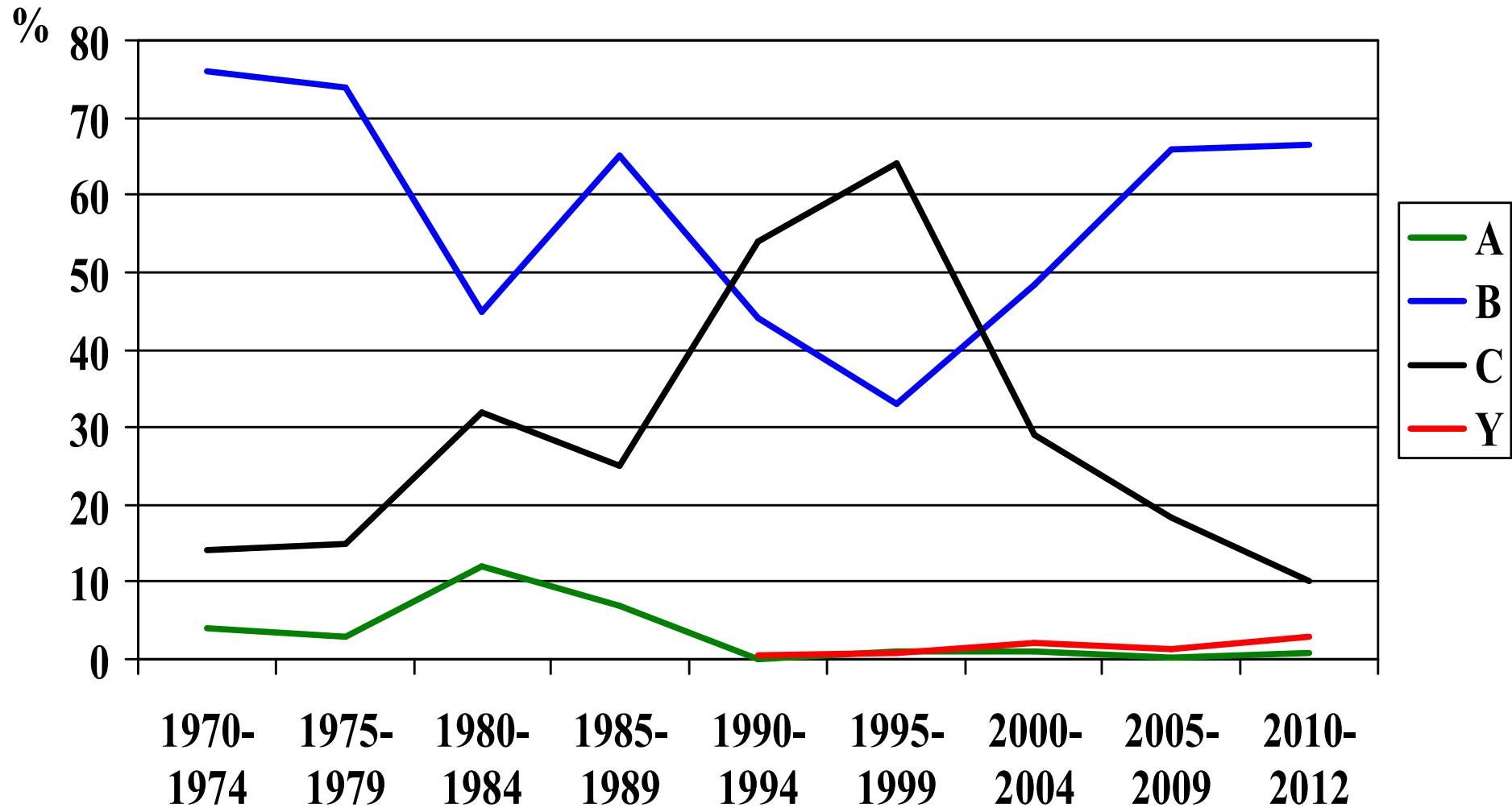
Rutinní hlášení + surveillance data NRL pro meningokokové
nákazy

Invazivní meningokokové onemocnění, ČR, 1993-2012 nemocnost na 100 000 obyvatel (surveillance data)



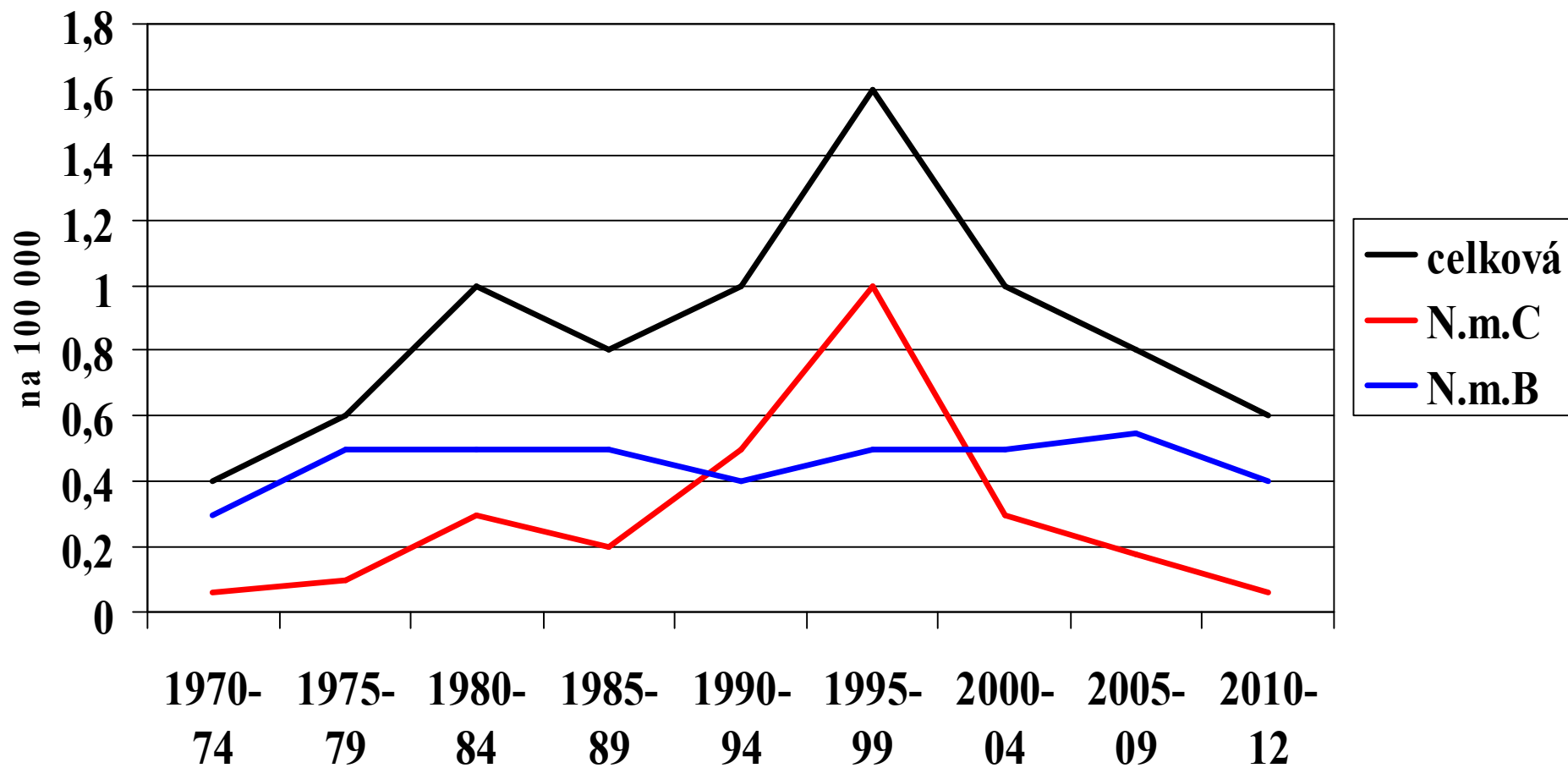
Surveillance data NRL pro meningokokové nákazy

Distribuce séro skupin *Neisseria meningitidis* z IMO Česká republika, 1970-2012



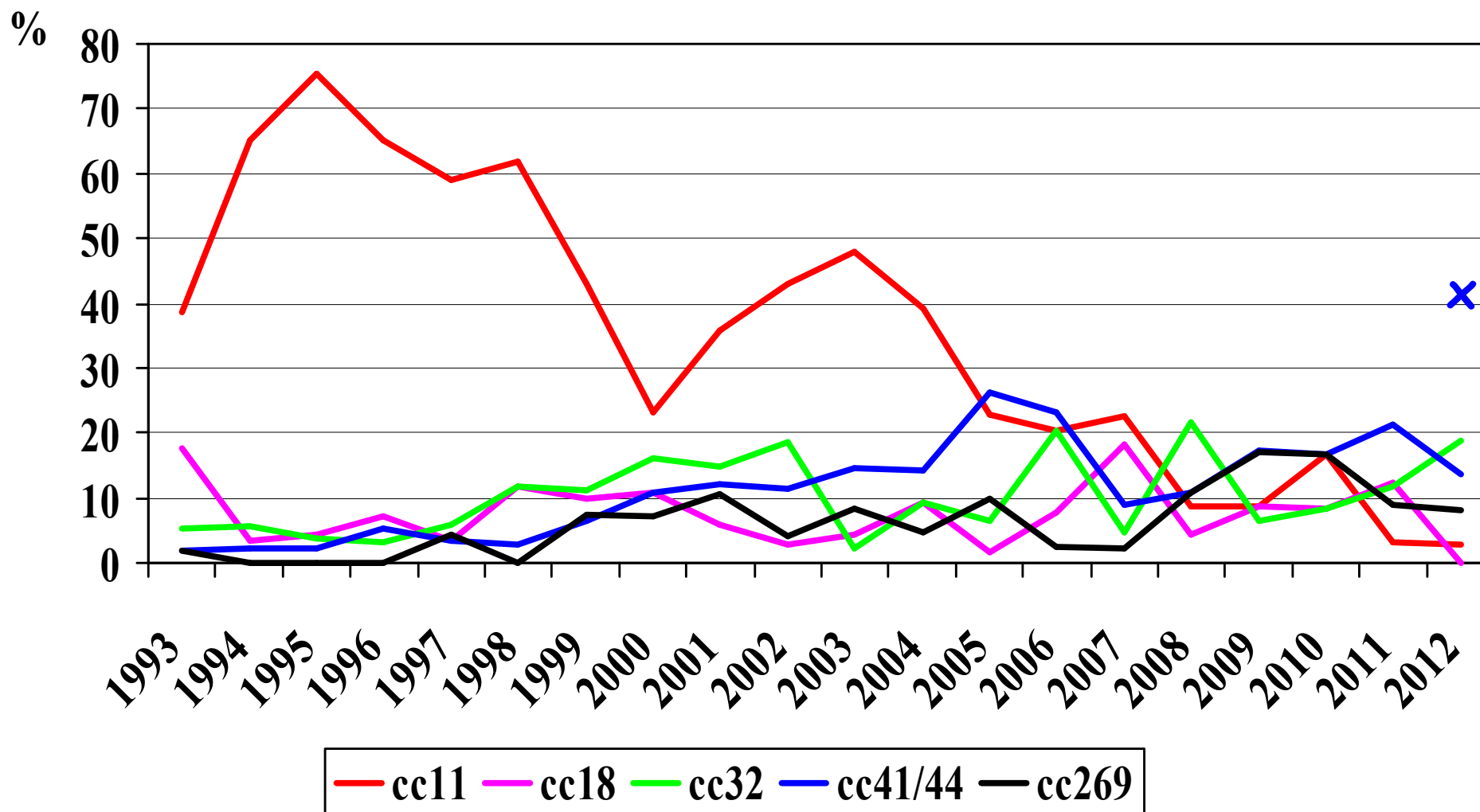
Rutinní hlášení + surveillance data NRL pro meningokokové nákazy

Nemocnost IMO - celková a specifická dle séro skupin Česká republika, 1970-2012



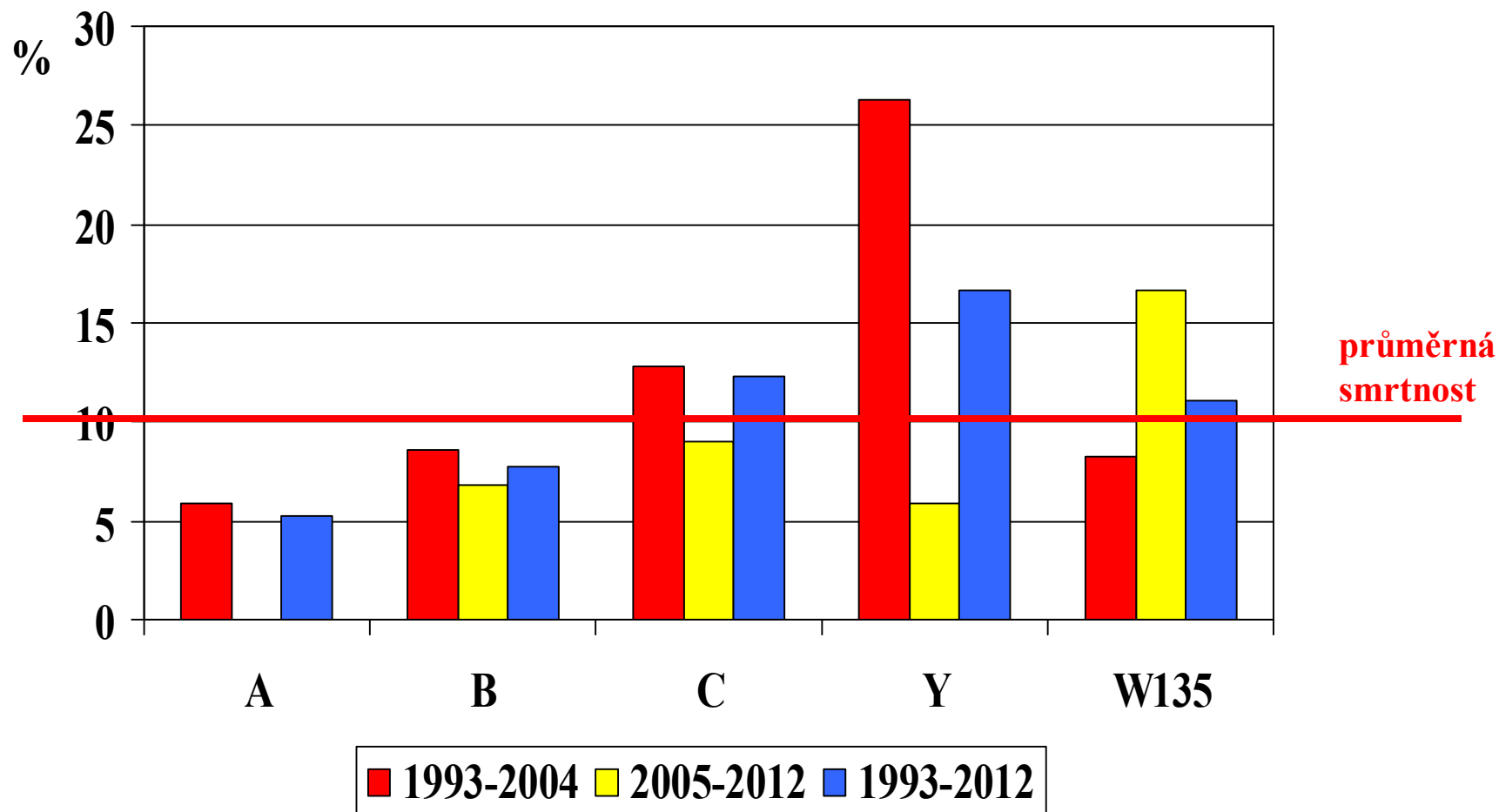
Rutinní hlášení + surveillance data NRL pro meningokokové nákazy

Hlavní hypervirulentní komplexy *N. meningitidis* působící IMO Česká republika, 1993 - 2012



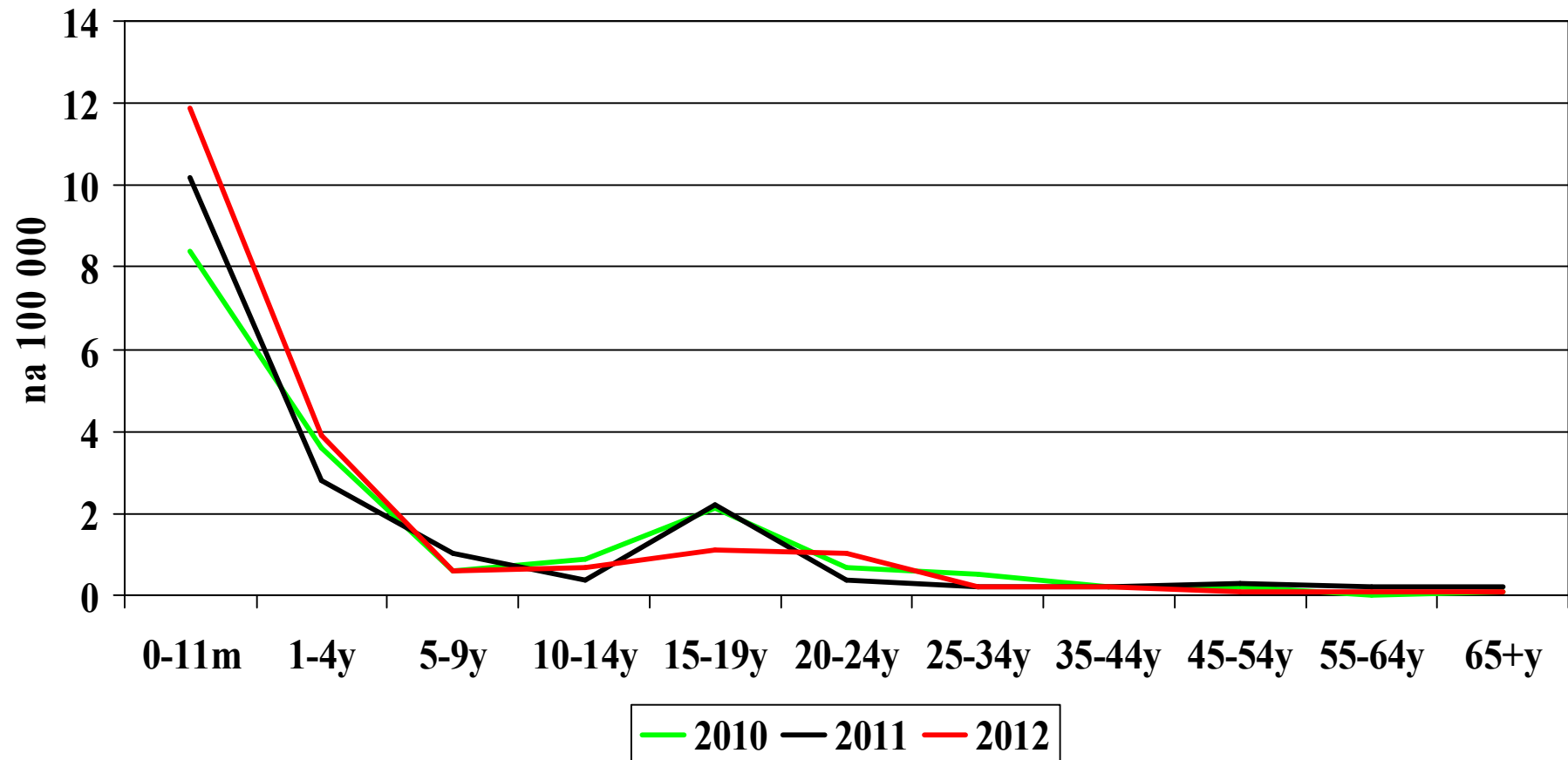
Surveillance data NRL pro meningokokové nákazy

Smrtnost IMO dle séro skupin *Neisseria meningitidis*
Česká republika, 1993-2012
(n = 2283)



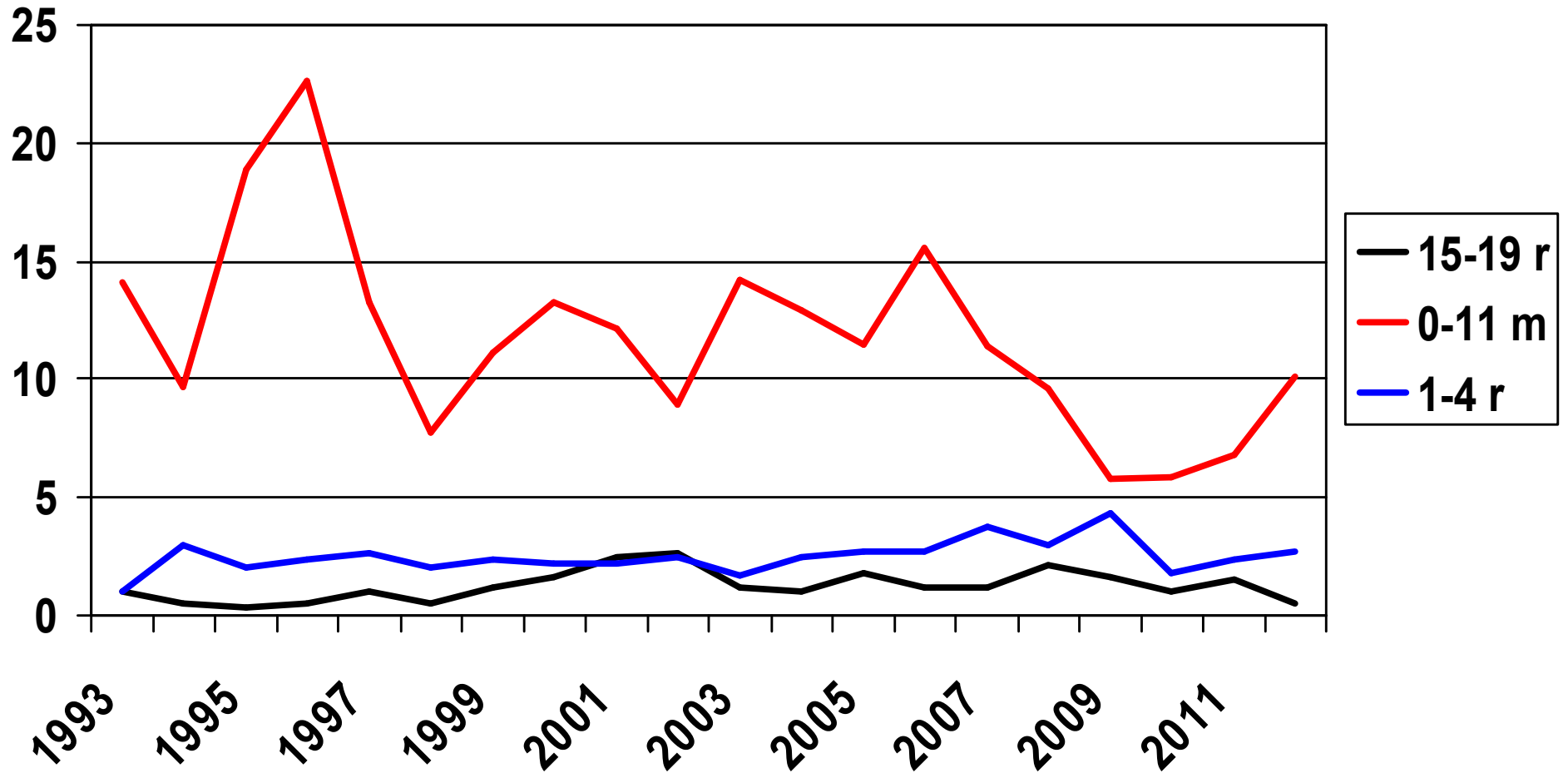
Surveillance data NRL pro meningokokové nákazy

IMO - věkově specifická nemocnost Česká republika, 2010, 2011, 2012



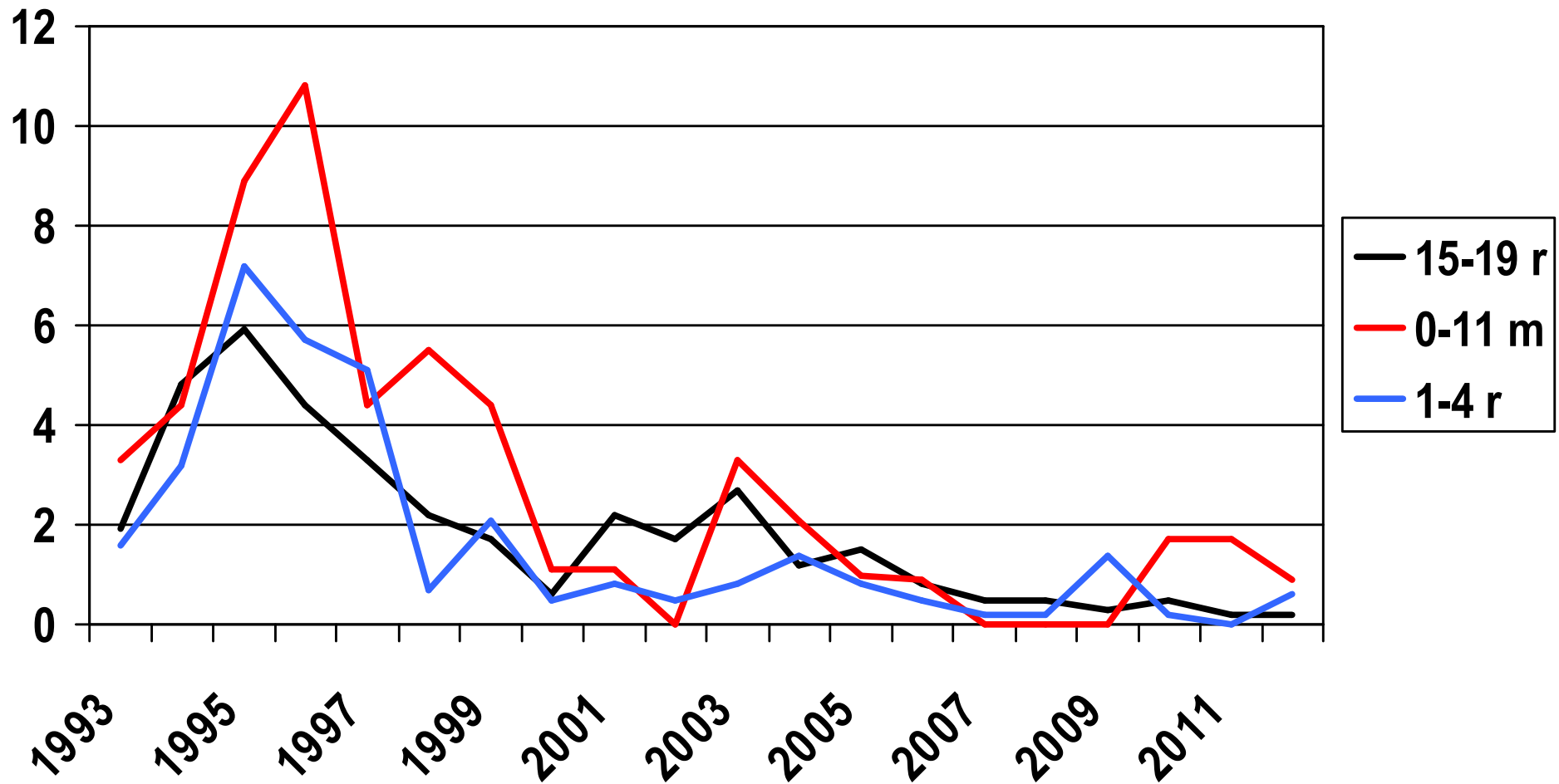
Surveillance data NRL pro meningokokové nákazy

Nemocnost (na 100000) IMO N.m.B - specifická dle věku Česká republika, 1993-2012



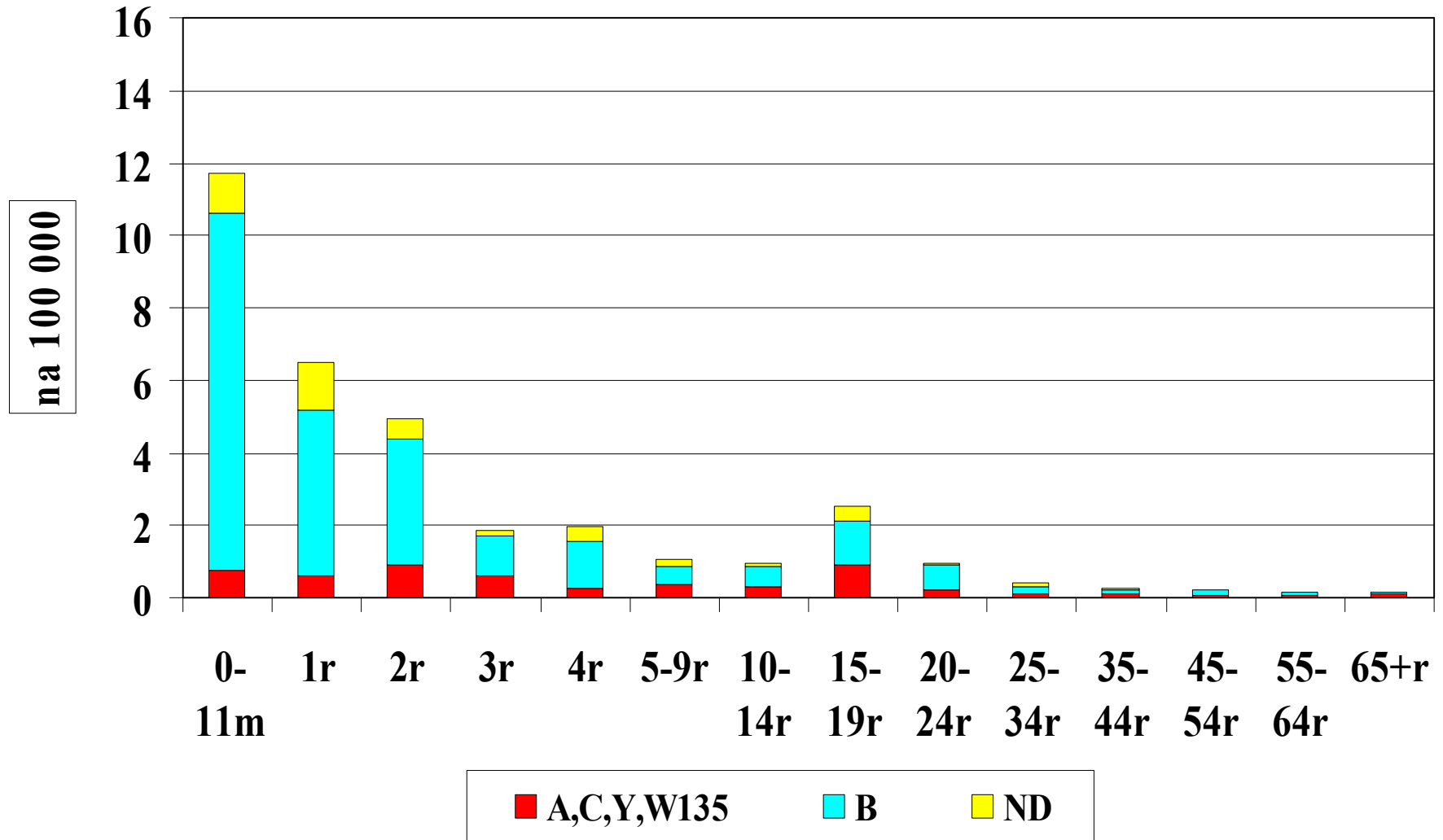
Surveillance data NRL pro meningokokové nákazy

Nemocnost (na 100000) IMO N.m.C - specifická dle věku Česká republika, 1993-2012

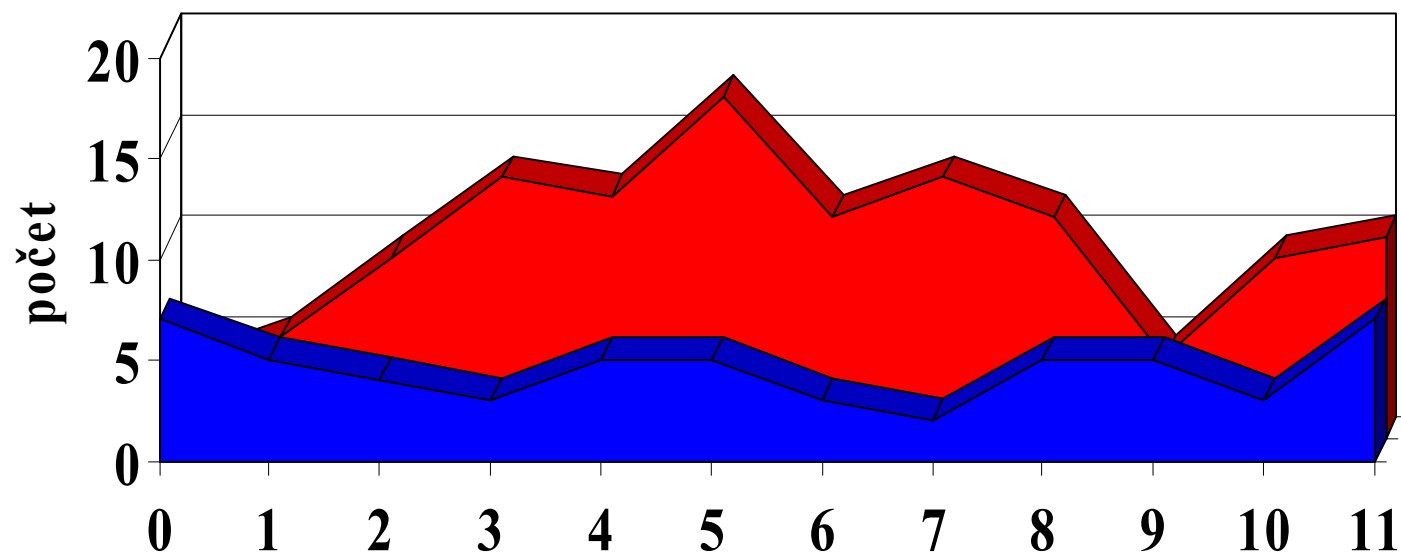


Surveillance data NRL pro meningokokové nákazy

IMO - věkově specifická nemocnost dle séro skupin
 Česká republika, 2002-2012
 A,C,Y,W135 a B a ND



Kumulativní počet IMO N.m.B u dětí do 2 let věku v měsíčních intervalech Česká republika, 2003-2013 (25.k.t.)



věk v měsících (1. a 2. rok života)

■ N.m.B - 2. rok věku ■ N.m.B - 1. rok věku



Surveillance data NRL pro meningokokové nákazy

Invazivní meningokokové onemocnění
(včetně úmrtí), Česká republika 2013 (38.k.t.)

Surveillance data NRL pro meningokokové nákazy

Věk	Séroskopina <i>Neisseria meningitidis</i>						Celkem
	B	C	X	Y	W135	ND	
0-11 m	10 (+ 2m)						10
1-4 r	5	3				1	9
5-9 r	1					1	2
10-14 r	1	1					2
15-19 r	5	2 (+ 18r)					7
20-24 r		1		1		1	3
25-34 r	5			1			6
35-44 r	1						1
45-54 r	4					1	5
55-64 r	1						1
65+ r	3						3
Celkem	36	7		2		4	49
%	73,4	14,3		4,1		8,2	100,0

2 úmrtí = 4,1 % smrtnost

↑ díky !



Souhrn epidemiologické situace IMO v ČR - 1

- Aktuální epidemiologická data IMO ukazují pokles celkové nemocnosti v ČR.
- Smrtnost však zůstává vysoká, zejména ve věkových skupinách nejmenších dětí a adolescentů a u IMO působených hypervirulentními klonálními komplexy, zejména komplexy skupin N.m.W135 (cc-11) a N.m.Y (cc-23).
- Pozornost si zasluhují i hypervirulentní klonální komplexy N.m.B (cc-41/44, cc-32, cc-18, cc-269).
- Věkově specifická nemocnost IMO je stabilně nejvyšší v nejmladší věkové skupině pod jeden rok, na druhém místě je věková skupina 1-4 roky a 15-19 roků.



Souhrn epidemiologické situace IMO v ČR - 2

- Od roku 2004 je v ČR většina IMO způsobena séroskupinou B (51 - 72 %). Předběžná surveillance data IMO roku 2013 potvrzují prevalenci séroskupiny B, oproti předchozím rokům však je zaznamenán mírný vzestup séroskupiny C.
- Po celá léta surveillance je specifická věková nemocnost IMO N.m.B u dětí pod jeden rok věku 3-5x vyšší, než u dětí 1-4 letých a 15-19 letých.
- Nejvyšší nemocnost IMO N.m.B je stabilně zaznamenávána v prvním půlroce života.
- U N.m.B působících IMO v ČR je sledováno pokrytí novou MenB vakcínou jak sekvenčními metodami, tak MATS (Meningococcal Antigen Typing System). Metodou MATS bylo ve spolupráci pražské a německé NRL prokázáno 74 % pokrytí u N.m.B působících IMO v ČR.



ZÁVĚR

- Aktuální incidence IMO v ČR je nízká - není apel na masovou vakcinaci, která navozuje kolektivní imunitu.
- O to větší je však apel na budování ochrany jednotlivce:
 - co nejdříve
 - co nejdéle
 - co nejširší
- Poprvé v historii máme v rukou vakcíny, jejichž kombinací a vhodným očkovacím schématem lze tyto požadavky na širokou a dlouhodobou antimeningokokovou ochranu jedince splnit.



Poděkování

- Velké díky patří všem, kdo pomáhají realizovat kvalitní surveillance IMO v ČR.
- Sekvenční charakterizace izolátů *N. meningitidis* byla podpořena projektem IGA MZ reg. č. NT/11424-4.



Program

Předsedající: *prof. MUDr. Roman Chlábek, Ph.D.*

- 1. Meningokoková onemocnění ve 21. století – pohled klinika**
doc. MUDr. Vilma Marešová, CSc.
Klinika infekčních, parazitárních a tropických nemocí, Nemocnice Na Bulovce, Praha
- 2. Aktuální epidemiologická data v ČR**
MUDr. Pavla Křížová, CSc.
Centrum epidemiologie a mikrobiologie, Státní zdravotní ústav, Praha
- 3. Nové možnosti prevence meningokoků skupiny B**
prof. MUDr. Roman Prymula, CSc, Ph.D.
Fakultní nemocnice Hradec Králové
- 4. Současné možnosti komplexní prevence meningokoků skupin A, C, W – 135 a Y**
MUDr. Jana Pratteringerová
Krajská hygienická stanice Libereckého kraje se sídlem v Liberci
- 5. Očkovací kalendář v prvním roce života**
MUDr. Hana Cabrnchová
PLDD Praha 4



„NOVÉ MOŽNOSTI PREVENCE MENINGOKOKŮ SKUPINY B“

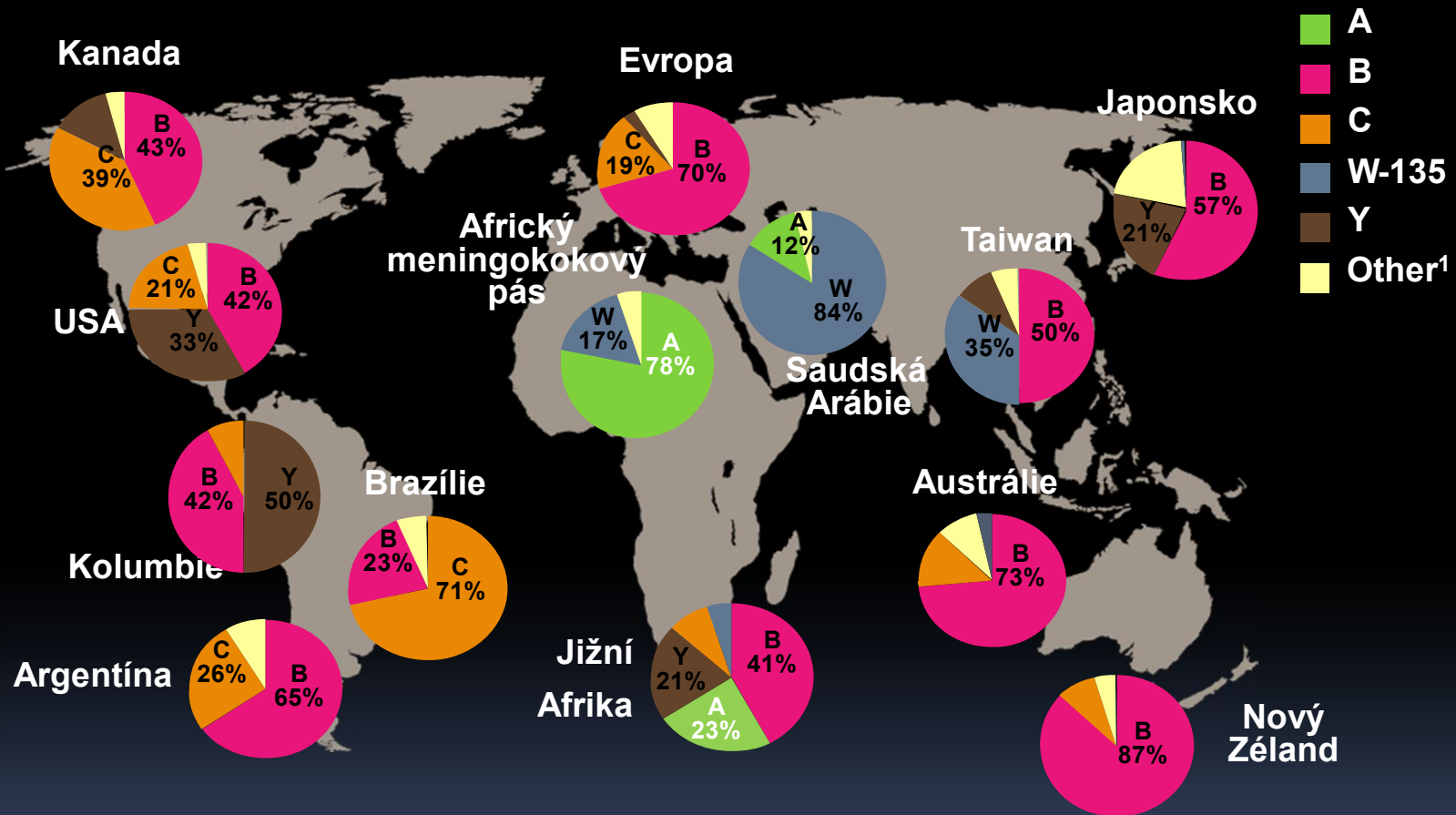
PRYMULA R.

FAKULTNÍ NEMOCNICE HRADEC KRÁLOVÉ

Neisseria meningitidis

- Aerobní gram-negativní bakterie
- Minimálně 13 seroskupin založených na charakteristice polysacharidové kapsuly
- Většina invazivních onemocnění je vyvolána seroskupinami A, B, C, Y, a W-135
- Relativní důležitost seroskupin záleží na geografické lokalizaci a dalších faktorech, (např. věk)

Globální seroskupinová distribuce se liší podle regionu a je dynamická



Australian Meningococcal Surveillance Programme 2005; CCDR 2007; CDC 2006; Chiavetta et al. 2007; Chiou et al. 2006; Ciccone et al. 2006; Coulson et al. 2007; EU-IBIS 2004; Instituto Nacional de Salud (Colombia) 2007; Martin et al. 2005; Nicolas et al. 2005; Takahashi et al. 2004

Časový vývoj meningokokových vakcín

A,C,Y,W₁₃₅ vakcíny

1969-1971: A+C polysacharidová

1978: A,C,Y,W₁₃₅ polysacharidová

2000: C konjugovaná

od 2005: A,C,Y,W₁₃₅
konjugovaná

další kombinace konjug.

B vakcíny

1980': OMP vakcíny = typy, subtypy (Norsko, USA, Kuba, Holandsko, NZ)

2000: multivalentní subtypové

od 2005: lipooligosacharidy
reverzní vakcinologie

1970

1980

1990

2000

2010

Křížová a kol.

Limitace konvenčního přístupu k vakcinologii pro prevenci onemocnění MenB

▪ Kapsulární přístupy

- Vakcíny na bázi jednoduchého polysacharidu^{1,2}
 - Chabě imunogenní
 - Riziko autoimunitní reakce
- N-propionylatované polysacharidové konjugáty³
 - Není funkční aktivita protilátek indukovaných vakcínou

▪ Ne-kapsulární přístupy⁴

- OMV vakcíny^{5,6}
 - Sekvenční a antigenní variabilita
 - Ochrana pouze proti homologním kmenům
- S výjimkou NspA, všechny povrchově exponované proteiny popsané v posledních 30 letech mají omezené využití pro antigenní variabilitu.⁷

1. Häyrinen J et al. *J Infect Dis.* 1995; 171:1481-1490. 2. Finne J et al. *J Immunol.* 1987; 138:4402-4407. 3. Bruge J et al. *Vaccine.* 2004; 22:1087-1096. 4. Pizza M et al. *Science.* 2000; 287:1816-1820. 5. Zimmer SM and Stephens DS. *Curr Opin Investig Drugs.* 2007; 7:733-739. 6. Poolman JT. *Infect Agents Dis.* 1995; 4:13-28. 7. Martin D et al. *J Exp Med.* 1997; 185:1173-1183.

Klíčová fakta

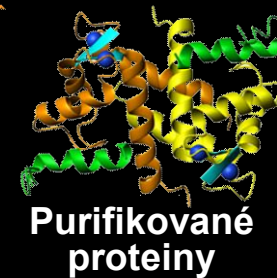
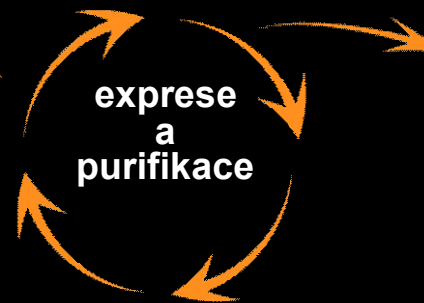
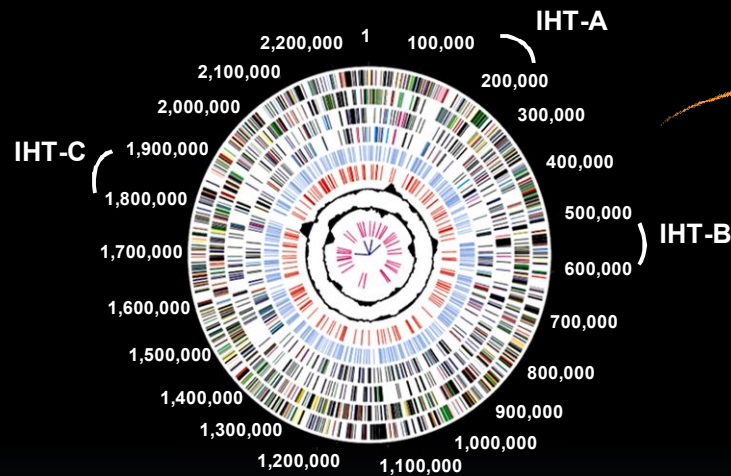
- *N. meningitidis* séroskupiny B má vysokou incidenci a vyvolává epidemie meningitidy v mnoha regionech světa
- Reverzní vakcinologie je inovativní přístup k identifikaci nových antigenů jako kandidátních vakcín proti meningokokům skupiny B (MenB)
- Vakcína proti MenB je první vakcína založená na rekombinantních proteinech, které indukují robustní baktericidní imunitní odpověď proti široké paletě kmenů vyvolávajících onemocnění

Přístup reverzní vakcinologie

Na základě Rappuoli R. Vaccine. 2001;19:2688-2691; Tettelin H, et al. Science. 2000;287:1809-1815; Modified from Rosenstein NE, et al. N Engl J Med. 2001;344:1378-1388

Založen na sekvenaci genomu MC58, identifikováno **570** ORFs, které potenciálně kódují povrchové struktury či proteiny

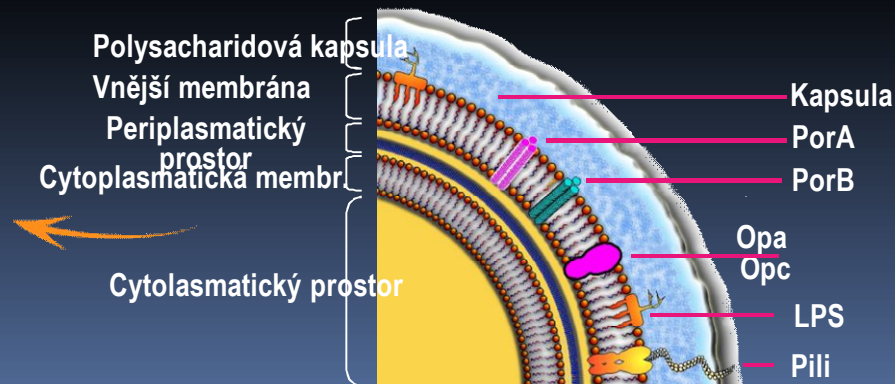
~**350** proteinů úspěšně vyjádřeno v *E.coli*, purifikováno, a použito k imunizaci myší



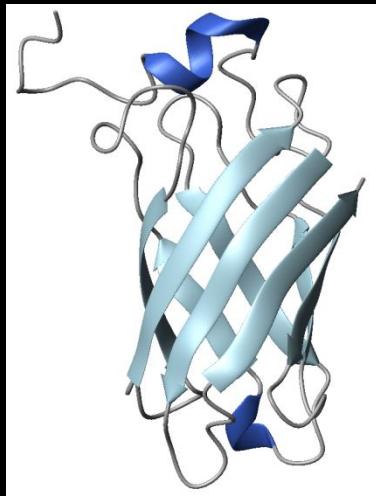
Identifikováno **91** nových povrchově exponovaných proteinů

imunizace

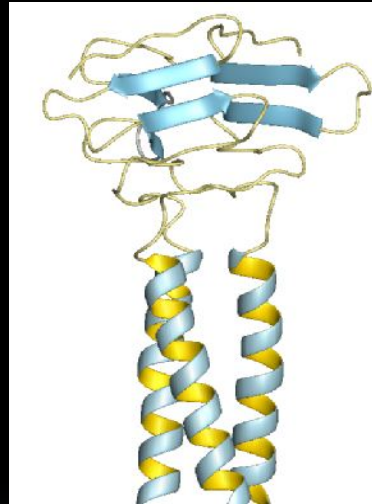
Identifikováno **28** nových proteinových antigenů s baktericidní aktivitou



Novartis MenB vakcína obsahuje 4 povrchově exponované, vysoce konzervované proteinové antigeny



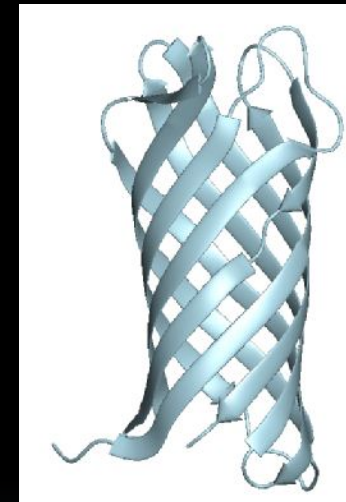
fHBP 1.1



NadA



GNA2132



PorA
(prezentována jako
část OMV¹)

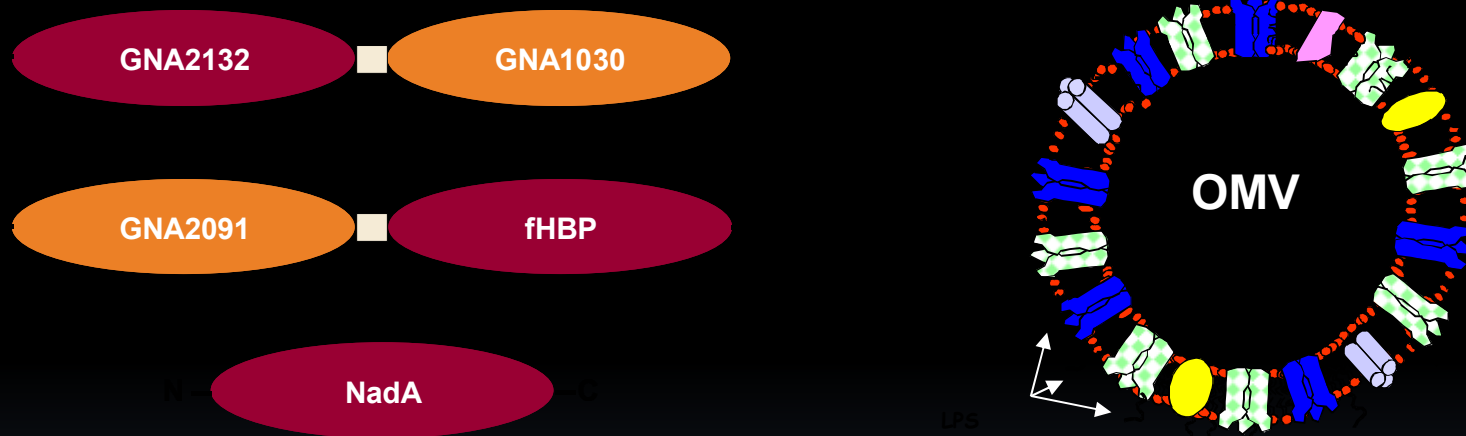
¹ Outer membrane vessicle

Source: Vandeputte-Rutten et al., *J.Biol.Chem.* 278: 24825-24830; Cantini et al., *Biol.Chem.* 281: 7220-7227; Novartis Vaccines Research analysis and modelling' Rappuoli et. Al PNAS

Rekombinantní vakcína proti meningokokům typu B

Tři proteinové antigeny (dva fusion proteiny a jeden jednoduchý polypeptid)

Outer Membrane Vesicle (OMV) komponenta



rMenB + OMV NZ

Dávka		OMV	Alum	2132-1030 (287-953)	2091-fHBP (936-741)	NadA (961c)
1	0.5ml	25 µg	0.5 mg	50 µg	50 µg	50 µg

Studie s vakcínou MenB Fáze 1 a 2

■ Studie fáze I u dospělých

- 3 dávky, po 1 měsíci
 - rMenB
 - rMenB + OMV NW
 - rMenB + OMV NZ (MenB vakcína)

■ Studie fáze II u britských kojenců

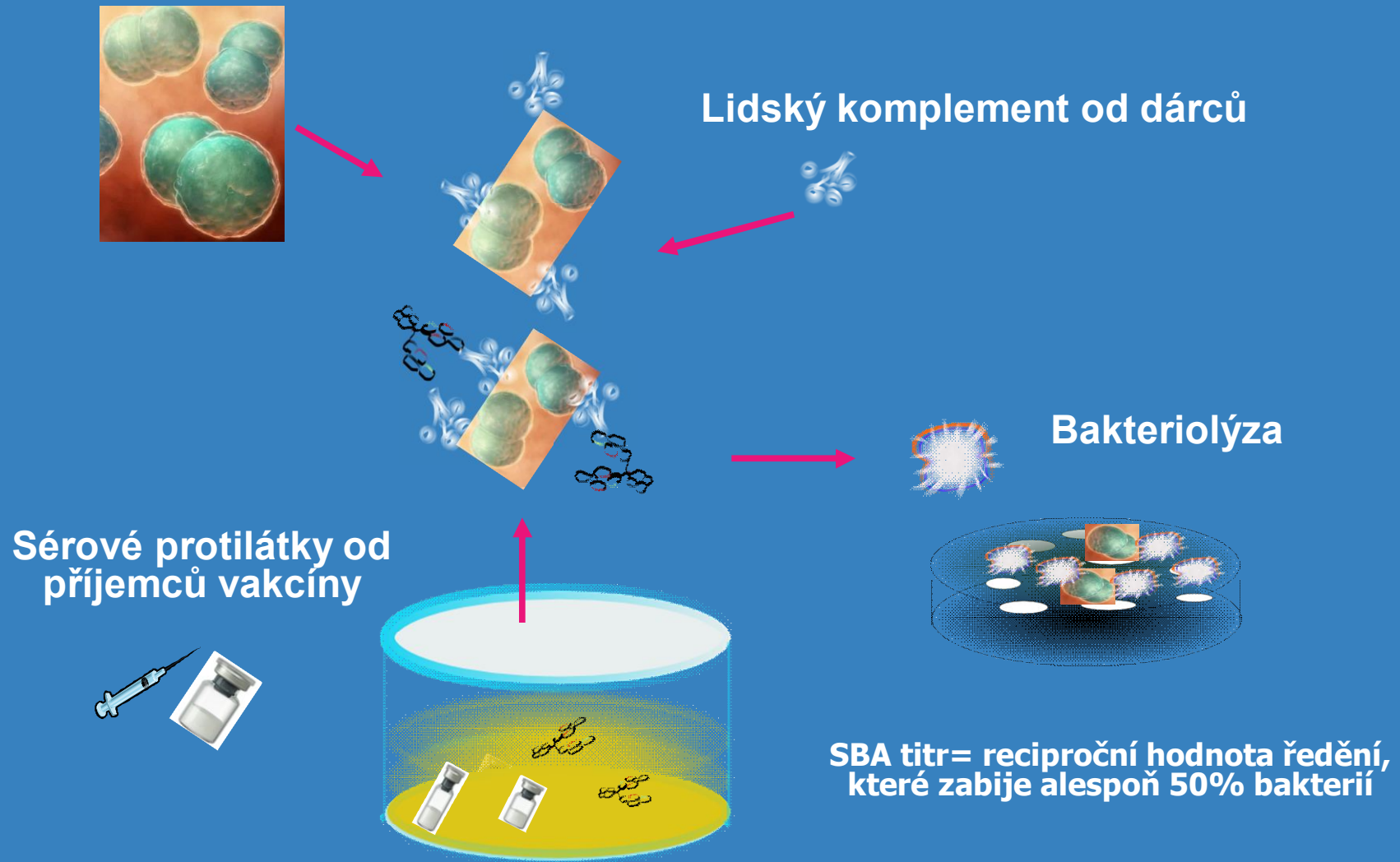
- 6-8 měsíců věku
 - rMenB nebo rMenB + OMV NZ x 3 dávky
- 2 měsíce věku
 - rMenB nebo rMenB + OMV NZ
 - 4 dávky v měsících 2, 4, 6 a 12 měsíců nebo 1 dávka v 12 měsících věku

Měření imunitní odpovědi ve studiích

- Měření sérové baktericidní aktivity (SBA) proti každému ze 3 hlavních cílových antigenů:
 - fHBP v1.1, NadA a PorA P1.4
 - SBA assay používající lidský komplement (hSBA) přijatý serologický korelát protekce (titry $\geq 1:4$)
- SBA odpovědi jsou 3 vybranými antigen-specifickými Men B referenčními kmeny:
 - 44/76 měří SBA k: fHBP v1.1
 - 5/99 měří SBA k: NadA
 - NZ98/254 měří SBA k: PorA P1.4

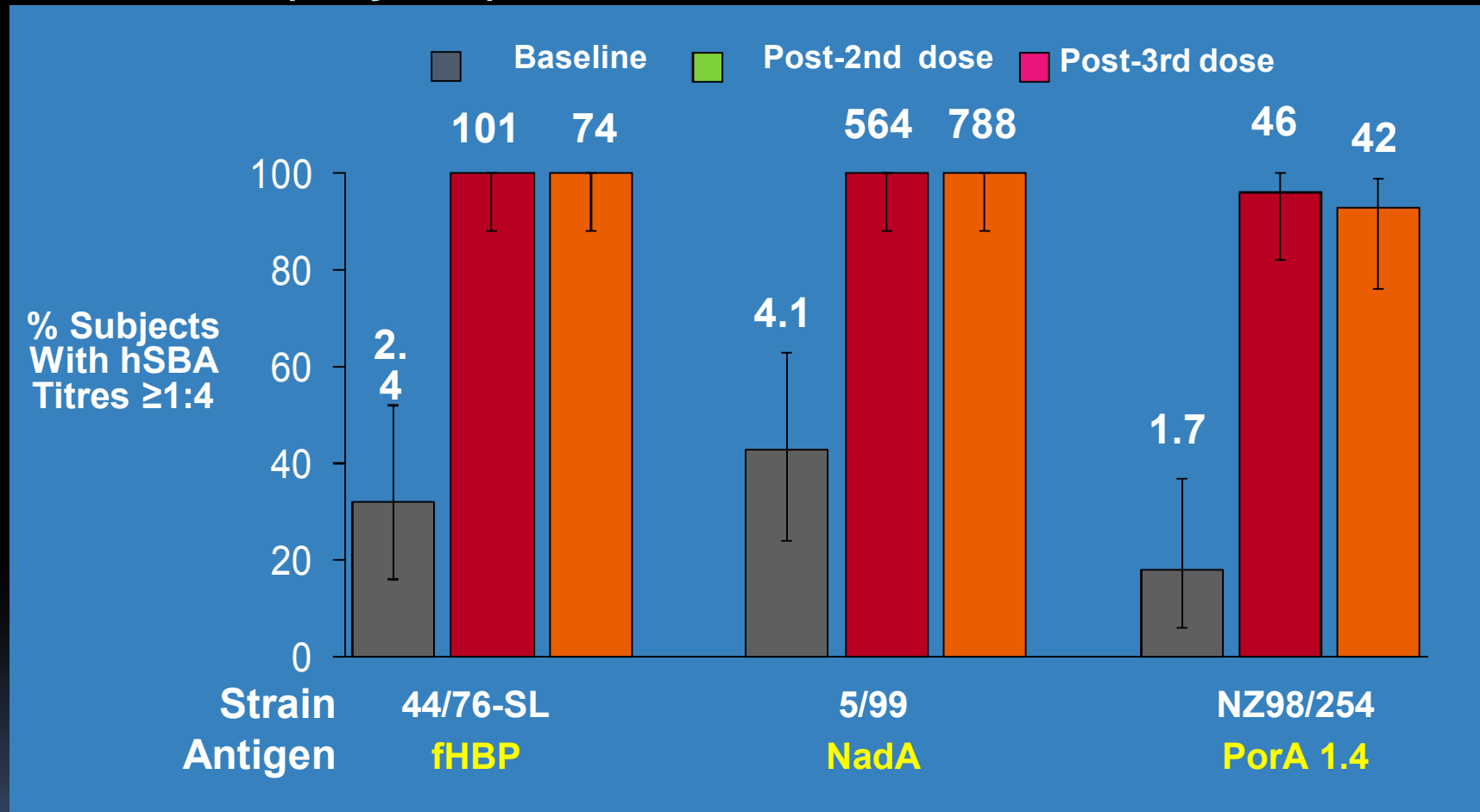
Bactericidní Aktivita Séra: Korelát Protekce

Neisseria meningitidis



Fáze I Imunogenita u dospělých

MenB vakcína navozuje výbornou imunitní odpověď u dospělých po 2 dávkách



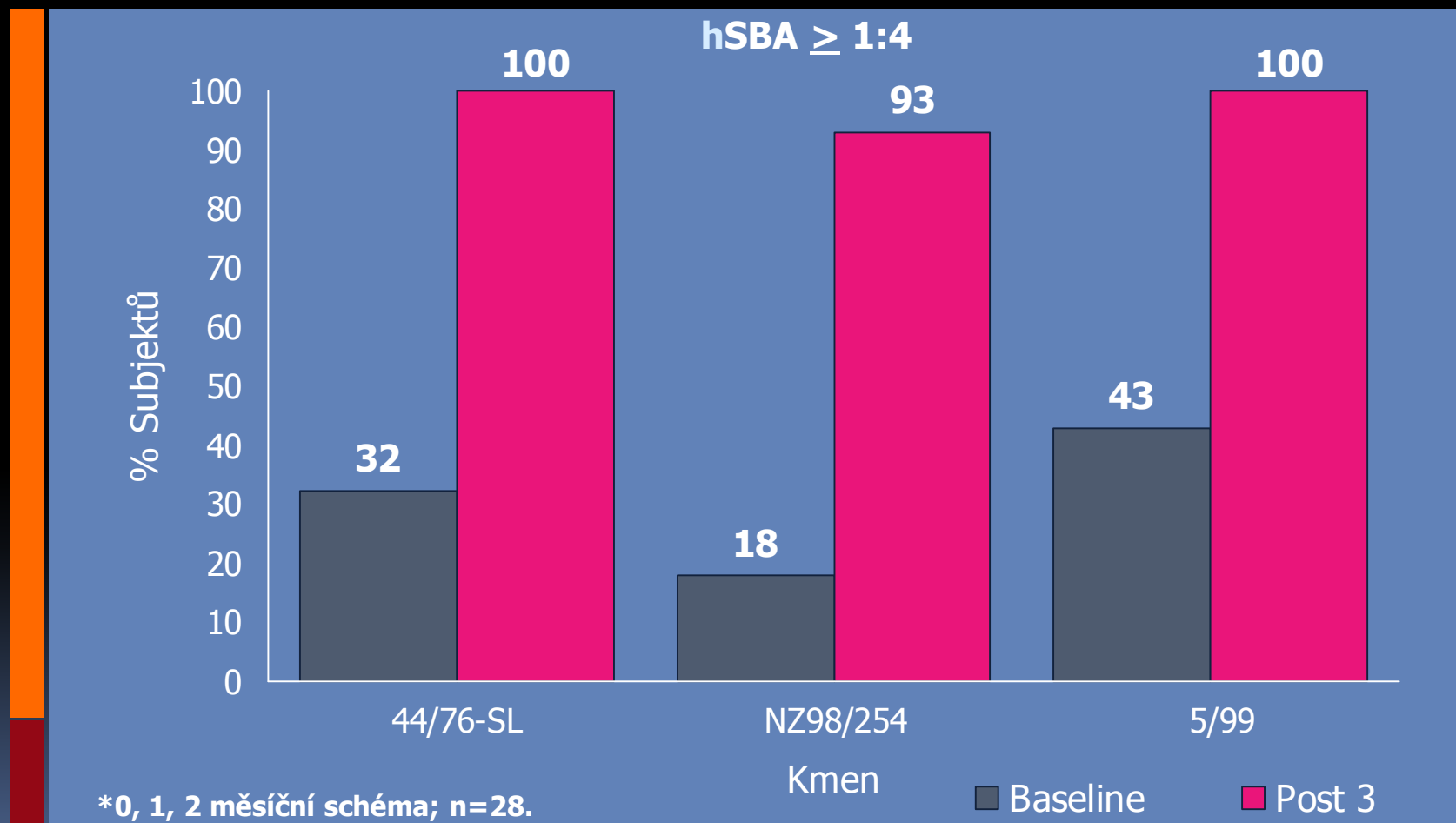
MenB vaccine = rMenB + outer membrane vesicle; hSBA = serum bactericidal assay using human complement.

*0-, 1-, 2-month schedule; n=28.

Presented at: Meningitis Research Foundation Conference 2007; November 7–8, 2007; London, UK.
Data on file, Novartis Vaccines.

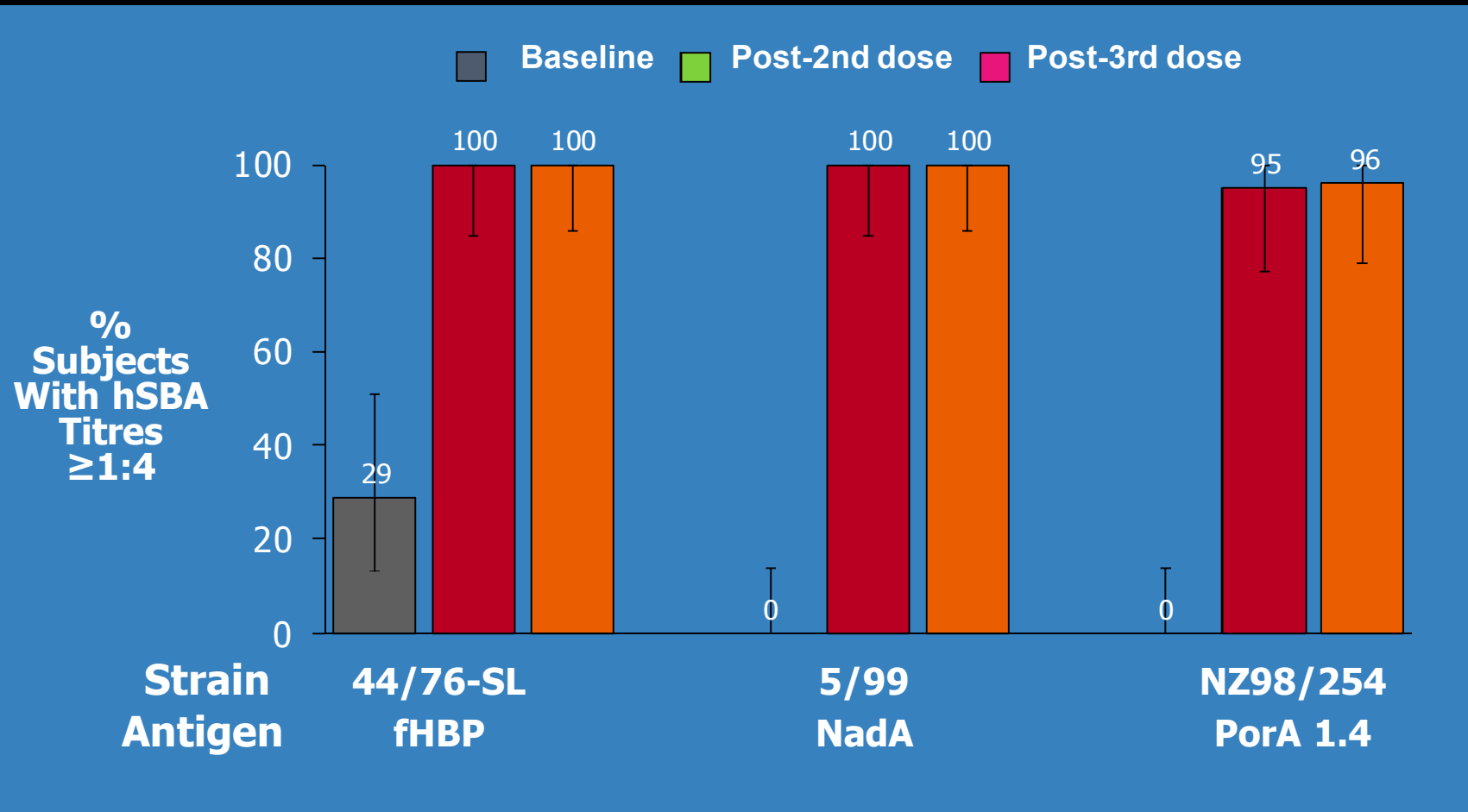
MenB Vakcína – Imunogenita u dospělých

Fáze I Studie u dospělých: Post dávka 3* pro 3 referenční kmeny



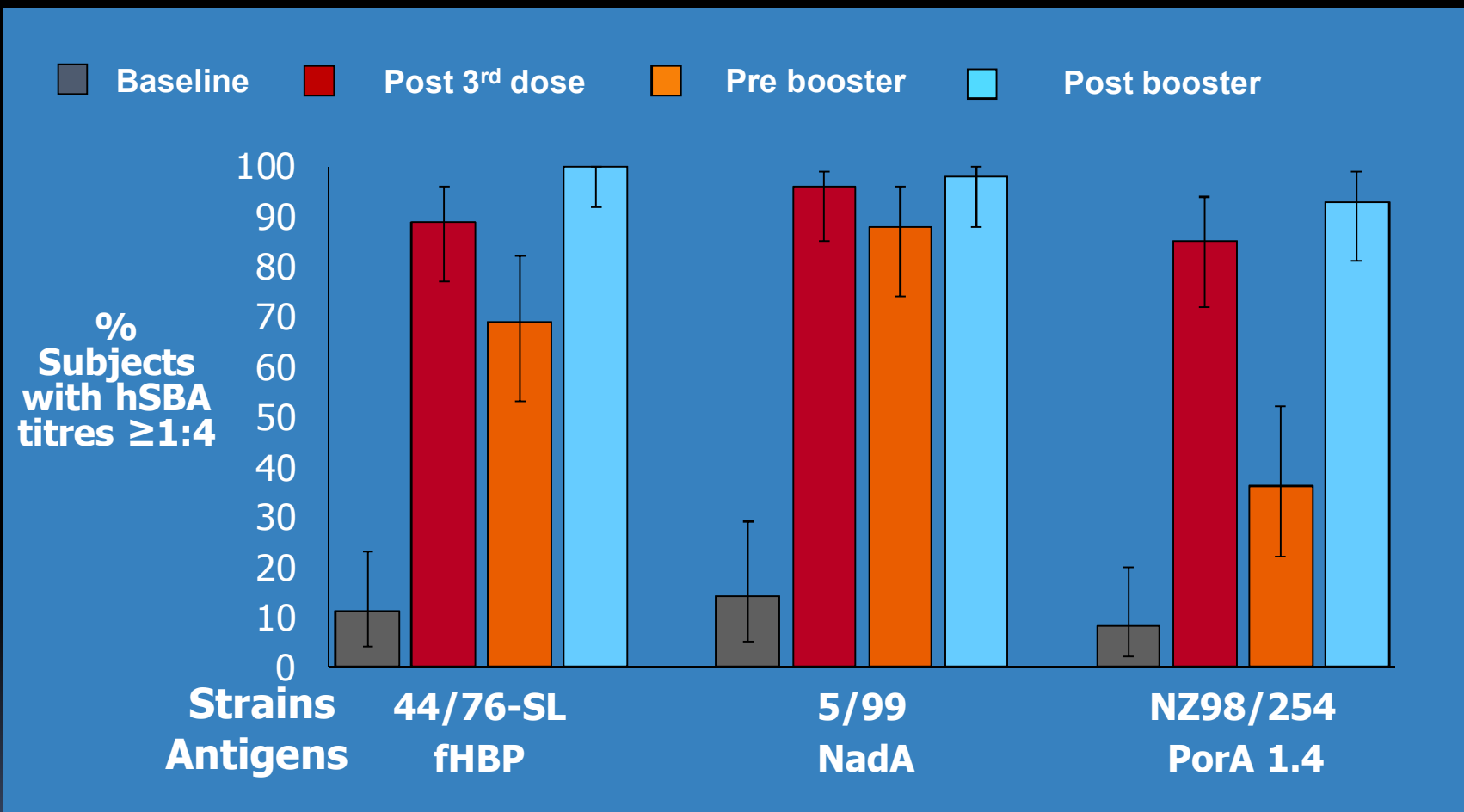
Studie Fáze II – Britská studie kojenců (6–8 měsíců věku)

MenB vakcína navozuje silnou imunitní odpověď u kojenců jak po 2. tak i 3. dávce

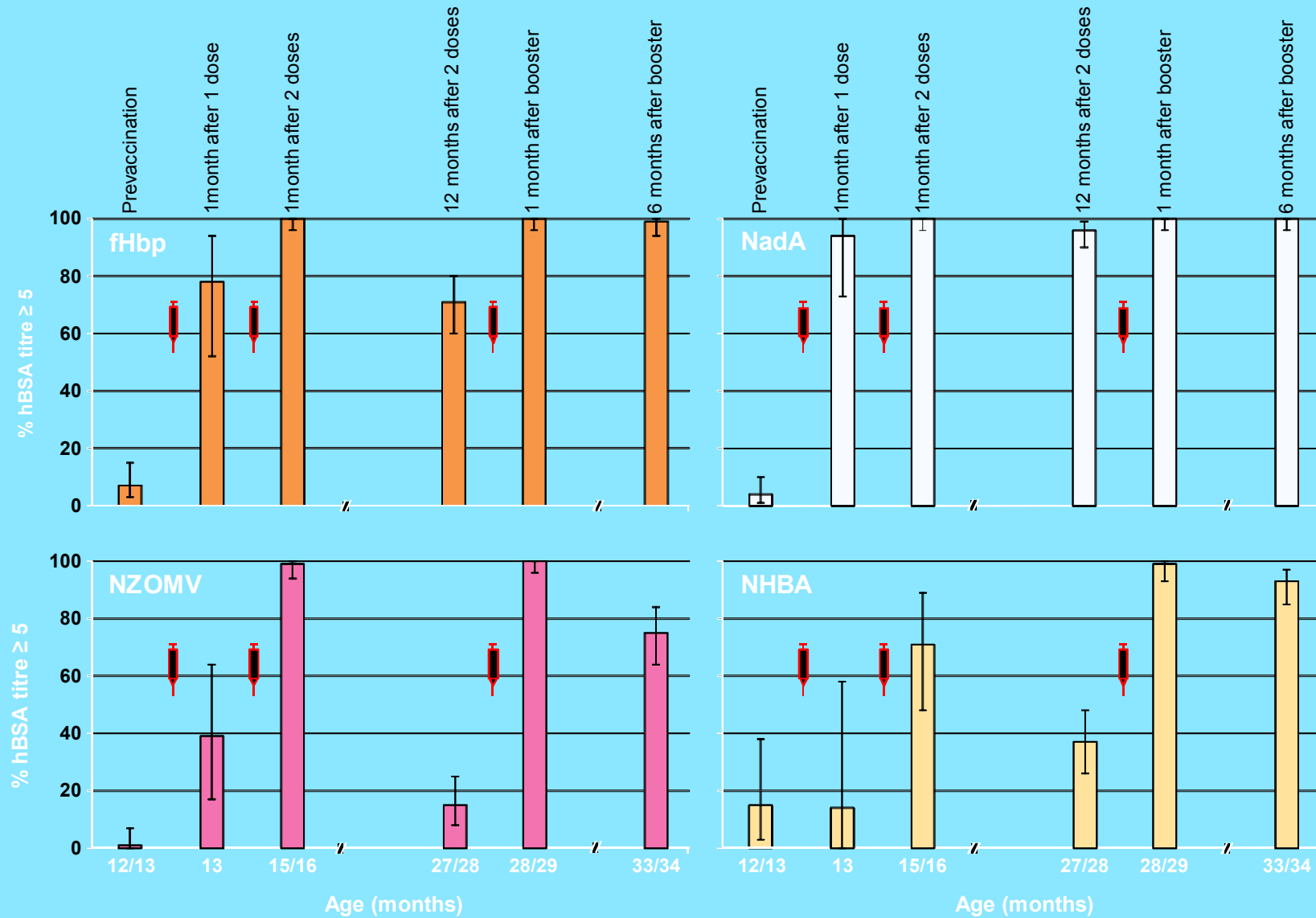


MenB vaccine = rMenB + OMV; hSBA = serum bactericidal assay using human complement.
Data on file, Novartis Vaccines.

Proporce subjektů s hSBA titry $\geq 1:4$ před a po očkování proti MenB

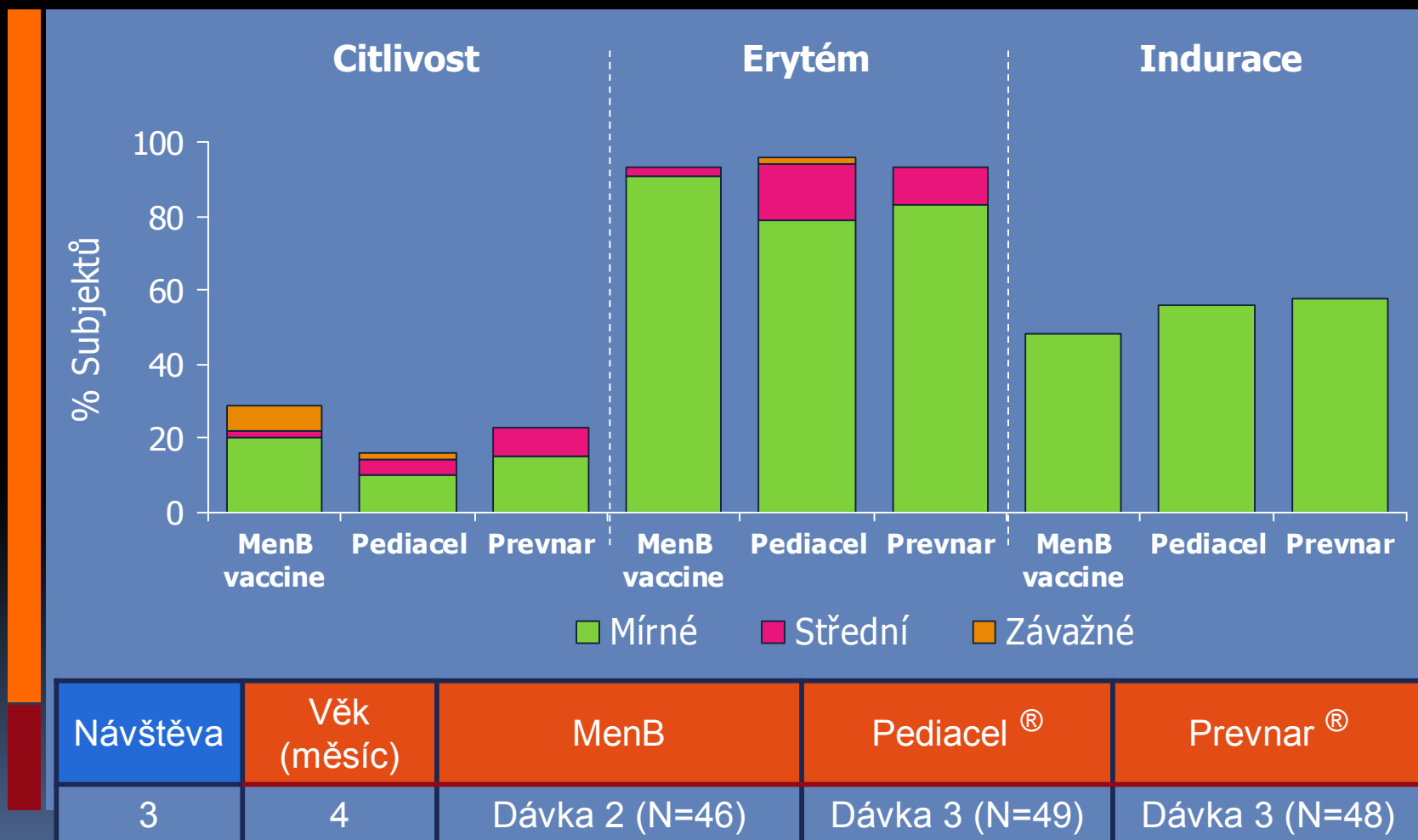


Bexsero - Procento sérokonverze u 12-15 měsíčních dětí



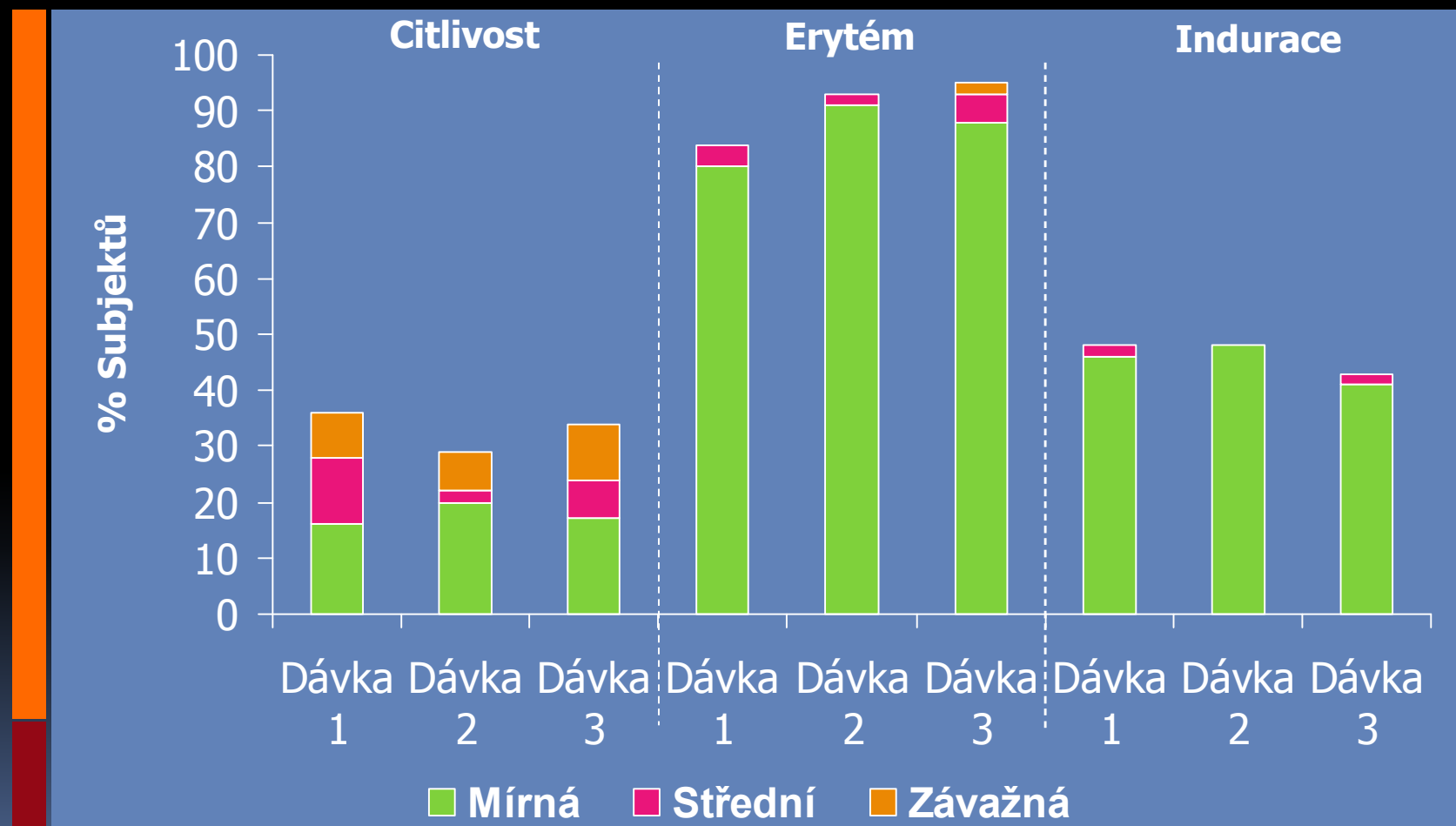
MenB Vakcína - srovnatelné místní reakce

Fáze II Studie u kojenců UK: Post dávka 2



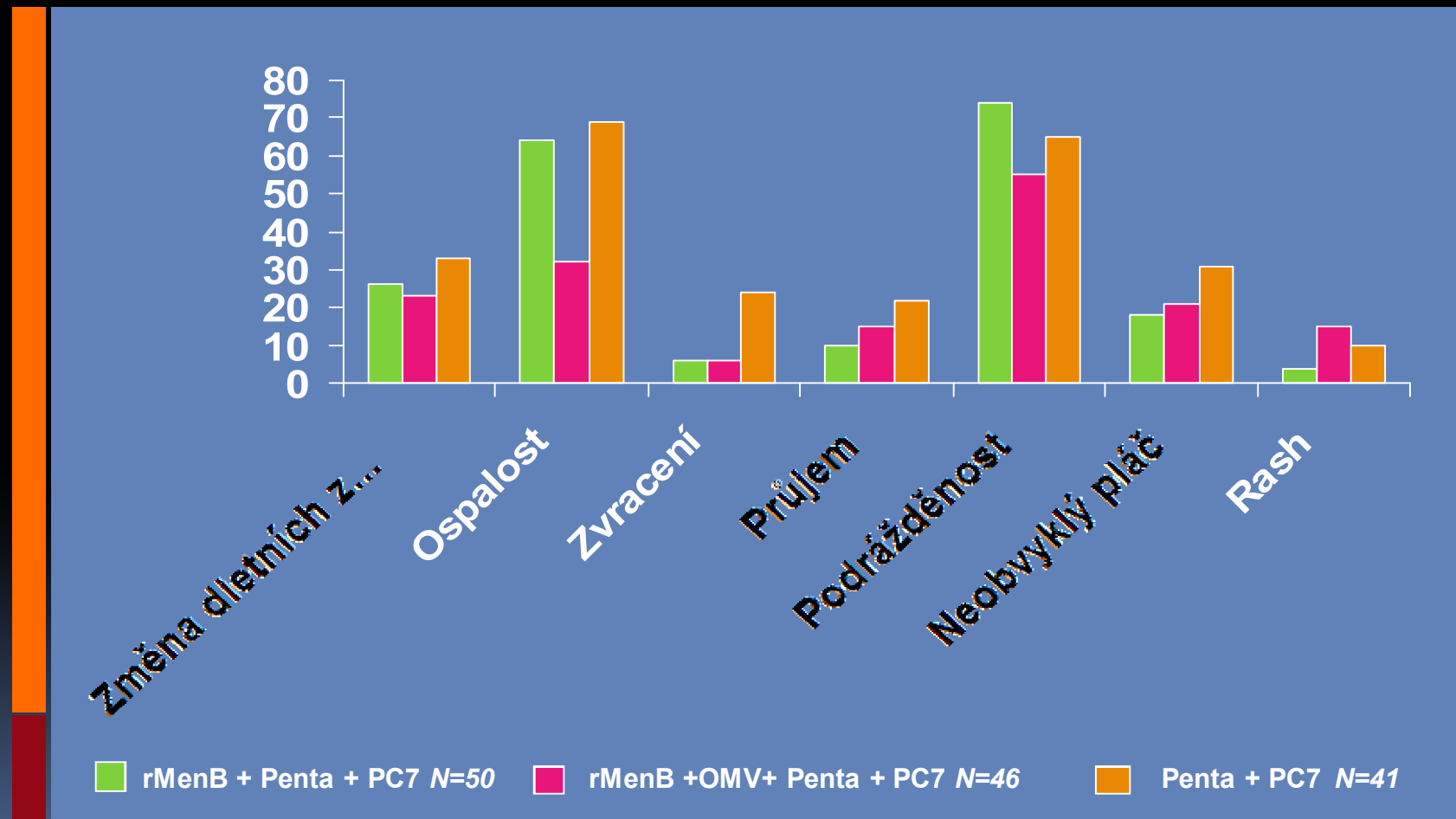
MenB Vakcína – Místní reakce po každé dávce

Fáze II Studie u kojenců UK



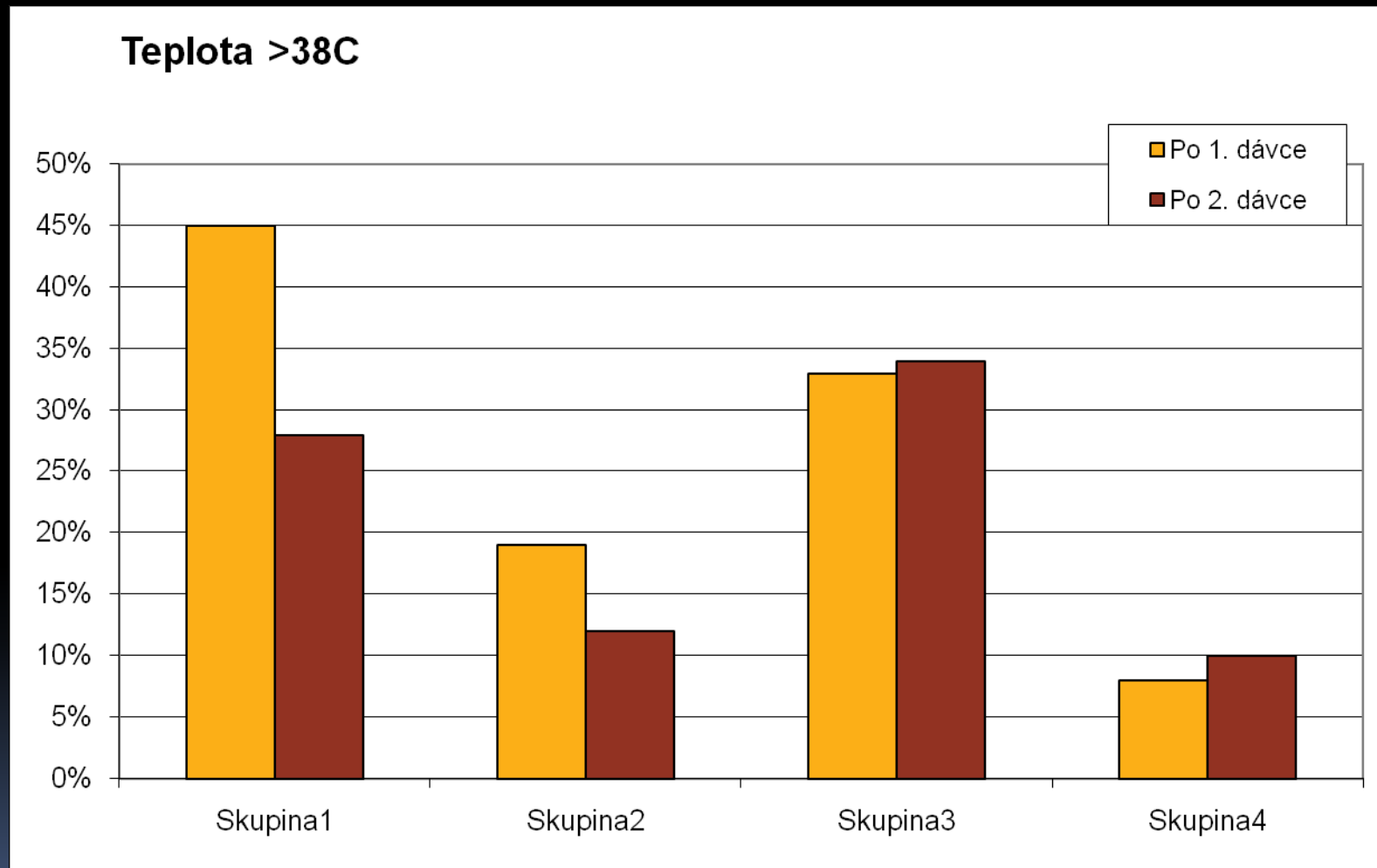
MenB Vakcína – Systémové reakce

Fáze II Studie kojenců V72P6 - UK



Horečka ve studii V72P12

Po první a druhé dávce



MATS

- ❑ Vyvinut jako rychlá a reprodukovatelná technika
- ❑ Kombinuje fenotypické (expresi fHBP, NadA, NHBA) a genotypické markery (sekvenaci regionu PorA).
- ❑ MATS využívá polyklonální protilátky proti fHBP, NadA a NHBA (ELISA)
- ❑ Mapuje pokrytí proti panelu isolátů kmenů z daného regionu
- ❑ V Evropě se pohybuje kolem pokrytí 4CMenB kolem 78% MenB kmenů.

4CMenB - závěry

- ❑ **Není statisticky významná interference při aplikaci s ostatními vakcínami**
- ❑ **Většina adolescentů participujících ve studiích fáze IIb/III dosáhla protektivních hSBA titrů po dvou dávkách 4CMenB;**
- ❑ **Třetí dávka přináší jen omezený benefit.**
- ❑ **Studie k prověření koadministrace s ostatními vakcínami musí být ještě doplněny.**

Dávkování

Věková skupina	Primární imunizace	Prodlevy mezi primárními dávkami	Booster
Kojenci, 2 až 5 měsíců	3 dávky po 0,5 ml, s první dávkou podanou ve 2 měsících věku	Minimálně 1 měsíc	Ano, jedna dávka mezi 12 a 23 měsíci
Neočkovaní kojenci, 6 až 11 měsíců	2 dávky po 0,5 ml	Minimálně 2 měsíce	Ano, jedna dávka v druhém roce života s prodlevou nejméně 2 měsíce mezi primární sérií a booster dávkou
Neočkované děti, 12 až 23 měsíců	Dvě dávky po 0,5 ml	Minimálně 2 měsíce	Ano, jedna dávka s prodlevou 12 až 23 měsíců mezi primární sérií a booster dávkou
Děti, 2 roky až 10 let	Dvě dávky po 0,5 ml	Minimálně 2 měsíce	Potřeba booster dávky nebyla stanovena
Dospívající (starší 11 let) a dospělí	Dvě dávky po 0,5 ml	Minimálně 1 měsíc	Potřeba booster dávky nebyla stanovena

Konkomitantně použité vakcíny ve studiích s MenB

Věková skupina	Primární imunizace
DtaP-HBV-IPV/Hib (Infarix hexa®)	PCV7 (Prevenar®)
MMRV (Priorix Tetra®)	Tdap (Adacel®)

Nekonzistentní výsledky v odpovědi na inaktivovaný poliovirus typu 2 a konjugovanou pneumokokovou vakcínu, sérotyp 6B; nižší titry protilátek proti pertusovému antigenu pertaktinu. Tyto údaje však neprokazují klinicky významnou interferenci

Souhrn

- *N. meningitidis* seroskupiny B
 - Nejvyšší incidence v mnoha zemích světa
 - Způsobuje epidemie (jsou nepředvídatelné)
- Reverzní vakcinologie je účinný přístup k identifikaci nových kandidátních vakcín proti seroskupině B
- MenB vakcína
 - Vyvinuta na základě analýzy meningokokového genomu
 - Indukuje robustní bactericidní imunitní odpověď proti širokému spektru kmenů vyvolávajících onemocnění
 - Imunogenní a s ověřeným bezpečnostním profilem u dospělých a dětí
- MenB vakcína je první vakcína založená na rekombinantních proteinech, která demonstruje bactericidní imunitní odpověď u dospělých a dětí



Ty jsi z Francie? Jé. Ty máš tak hezké oči.

Vážení, chystáme se do Paříže!

Bud' bakterií, uvidíš svět

Program

Předsedající: *prof. MUDr. Roman Chlábek, Ph.D.*

- 1. Meningokoková onemocnění ve 21. století – pohled klinika**
doc. MUDr. Vilma Marešová, CSc.
Klinika infekčních, parazitárních a tropických nemocí, Nemocnice Na Bulovce, Praha
- 2. Aktuální epidemiologická data v ČR**
MUDr. Pavla Křížová, CSc.
Centrum epidemiologie a mikrobiologie, Státní zdravotní ústav, Praha
- 3. Nové možnosti prevence meningokoků skupiny B**
prof. MUDr. Roman Prymula, CSc, Ph.D.
Fakultní nemocnice Hradec Králové
- 4. Současné možnosti komplexní prevence meningokoků skupin A, C, W – 135 a Y**
MUDr. Jana Pratteringerová
Krajská hygienická stanice Libereckého kraje se sídlem v Liberci
- 5. Očkovací kalendář v prvním roce života**
MUDr. Hana Cabrnchová
PLDD Praha 4



MOŽNOSTI OČKOVÁNÍ PROTI MENINGOKOKŮM A, C, Y, W -135

Prattingerová Jana

KHS Liberec

Satelitní sympóziium, HVD 2013

- Žij jako bys měl zítra zemřít; studuj jako bys měl žít věčně...



Základní charakteristiky IMO

Rychlé

Závažné

Zrádné

Nepředvídatelné rychlé změny v distribuci séroskupin

- Chile – 2012 48 případů W-135 (z celkového počtu IMO 98), 10 s fatálním průběhem, polovina případů u dětí do 5 let. Do 1-7/2013 dalších 39 případů W-135, 11 fatálních. V dřívějších letech přitom v Chile IMO způsobováno přes 80 % N. men. B
- Norsko – narůstající podíl IMO způsobovaných séroskupinou Y od roku 2008, 2011 –2012 27/62 (44 %)

www.isid.org

Caungant, EMGM 2013

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

Věk	Séroskopina <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			

Věková distribuce IMO způsobených séroskupinami A, C, W-135 a Y v ČR 2003 - 2012 (absolutně)

Věk (roky)	IMO A,C,W135,Y (počet případů)
0-11m	13
1-4y	28
5-9y	13
10-14y	15
15-19y	64
20-24y	15
25-34y	15
35-44y	17
45-54y	8
55-64	8
65+	13

Až **120**
onemocnění
preventabilních
v ordinaci PLDD
vakcínou
Nimenrix

Zpracováno dle dat NRL pro meningokokové nákazy

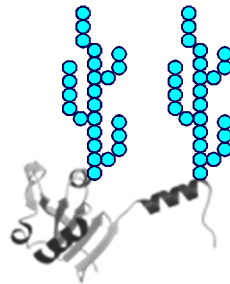
Nimenrix – nová vakcína od 2012

- Kvadrivalentní konjugovaná vakcína proti meningokokům skupin A, C, W135 a Y
- Pro děti od dovršeného 12 měsíce života, dospívající i dospělé
- Jedna dávka i. m.
- Nabízí ověřenou imunogenicitu a perzistenci imunitní odpovědi
- Široké možnosti koadministrace

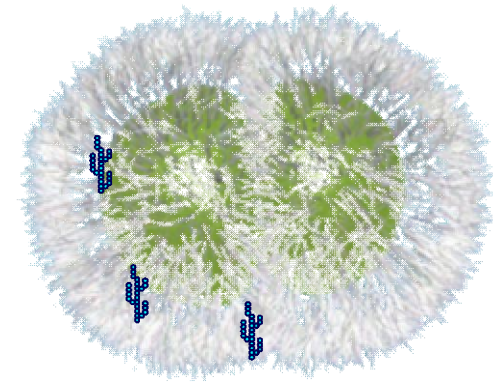
Nimenrix™

Kapsulární polysacharid
séroskupin A, C, W₁₃₅ a Y,
klíčový pro ochranu proti
IMO

Konjugovaná vakcína
polysacharid
+ proteinový nosič
(tetanický toxoid)



N. meningitidis



Indukuje imunitní odpověď
i u dětí již od 1 roku věku

SPC Nimenrix

Dávkování

- Nimerix se má podávat v souladu s dostupnými oficiálními doporučeními

Základní očkování:

- K imunizaci se používá jedna dávka 0,5 ml rekonstituované vakcíny i. m. (m. deltoideus)

Přeočkování:

- Nutnost podání druhé dávky u osob primárně očkovaných vakcínou Nimenrix nebyla dosud stanovena

Doporučení ČVS pro očkování proti meningokokům 12/2012

- **Jednou dávkou konjugované tetravakcíny A, C, W-135 a Y**
 - u pre-adolescentů ve věku od 11 let, **nejpozději do 15 let věku (primovakcinace nebo přeočkování)**
 - u malých dětí, zpravidla **ve věku 1 - 2 let** s ohledem na zvážení individuálního rizika (nástup do kolektivu, jeslí, společná cvičení s malými dětmi, plavání kojenců a batolat)
 - u předškolních **dětí ve věku 5 - 6 roků**
- **S ohledem na individuální riziko se doporučuje přeočkování konjugovanými vakcínami v intervalu 5 let**

Koadministrace

- HAV, HBV
- IPV
- Hib
- MMR / MMRV
- PCV 10
- DTaP-HBV-IPV / Hib
- Neadjuvovaná sezónní chřipka

- Pokud se podává s jinými vakcínami, nutno podat každou do jiného místa

Dobrý bezpečnostní profil

- Založený na souhrnné analýze 8 108 subjektů
- Ve všech věkových skupinách nejčastěji hlášenými lokálními nežádoucími účinky po očkování
- bolest (24,1 % - 39,9 %), zarudnutí (14,3 % - 33,0 %)
- otok (11,2 % - 17,9 %)
- Celkové nežádoucí účinky se různí dle věku, podrážděnost, únava, bolest hlavy, nechutenství, horečka

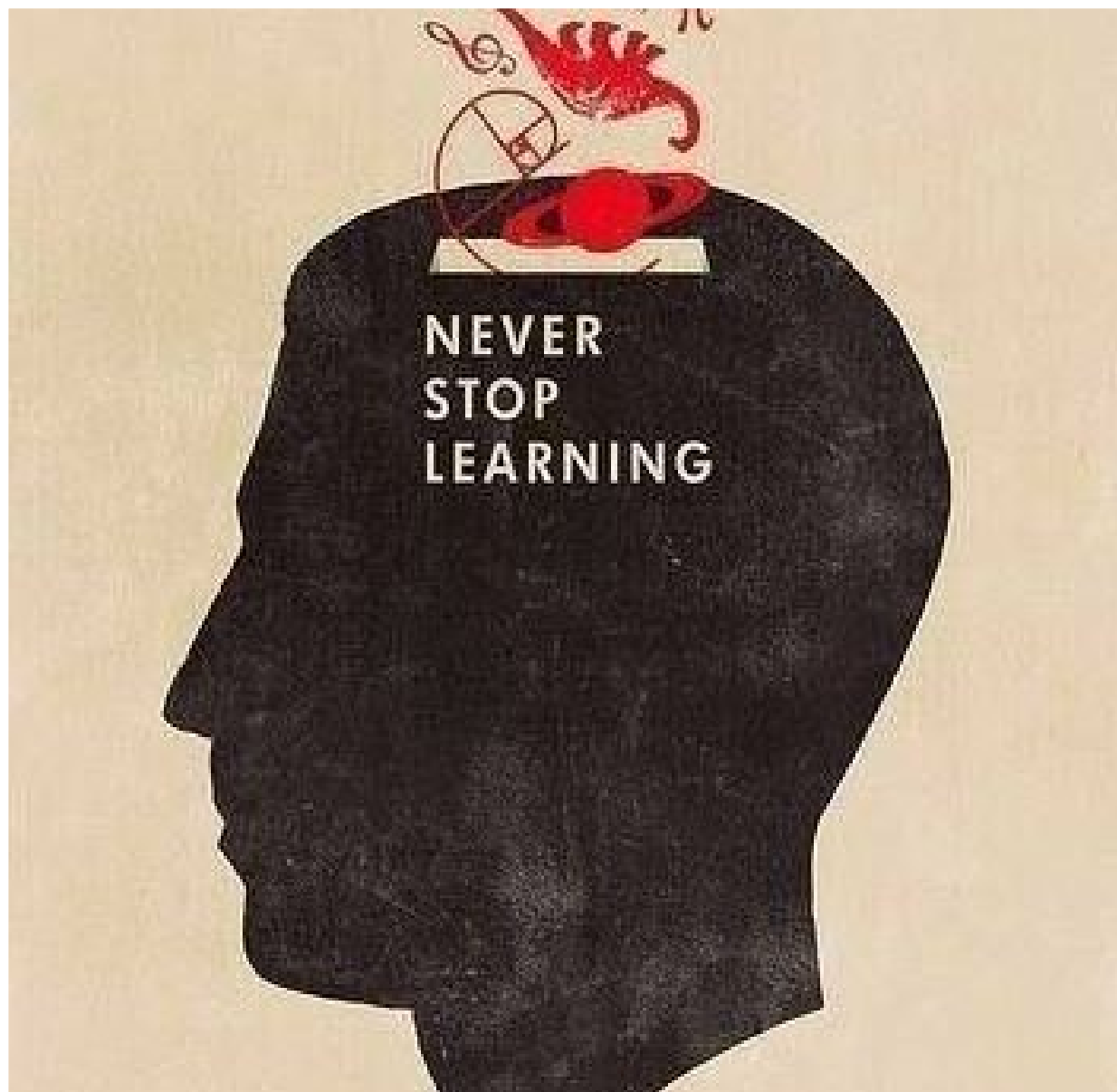
Jeden rok používání vakcíny Nimenrix v ČR

- Od uvedení na trh 10/2012 dosud vyočkováno téměř 13 000 dávek
- Potvrzen příznivý bezpečnostní profil
 - hlášeny pouze 4 SAE – 1x febrilní křeče, 3x rozsáhlá lokální reakce s horečkou
- Všechny přechodné, bez následků

Shrnutí

- IMO není příliš časté, ale velmi závažné onemocnění, perakutní a špatně včas rozpoznatelné
- Výskyt jednotlivých séroskupin je nepredikovatelný a velmi proměnný v místě i čase
- Zcela zbytečným úmrtím nebo celoživotním následkům tak lze snadno předejít co nejčasnějším očkováním s co nejširším pokrytím
- Nimenrix umožní ochranu dětí již od 1 roku věku

Děkuji za
pozornost



Program

Předsedající: *prof. MUDr. Roman Chlábek, Ph.D.*

- 1. Meningokoková onemocnění ve 21. století – pohled klinika**
doc. MUDr. Vilma Marešová, CSc.
Klinika infekčních, parazitárních a tropických nemocí, Nemocnice Na Bulovce, Praha
- 2. Aktuální epidemiologická data v ČR**
MUDr. Pavla Křížová, CSc.
Centrum epidemiologie a mikrobiologie, Státní zdravotní ústav, Praha
- 3. Nové možnosti prevence meningokoků skupiny B**
prof. MUDr. Roman Prymula, CSc, Ph.D.
Fakultní nemocnice Hradec Králové
- 4. Současné možnosti komplexní prevence meningokoků skupin A, C, W – 135 a Y**
MUDr. Jana Pratteringerová
Krajská hygienická stanice Libereckého kraje se sídlem v Liberci
- 5. Očkovací kalendář v prvním roce života**
MUDr. Hana Cabrnachová
PLDD Praha 4

Očkovací kalendář v prvním roce života



**IX. Hradecké vakcinologické dny
3. - 5. 10. 2013**

MUDr. Hana Cabrnchová
Česká vakcinologická společnost ČLS JEP
PLDD



ČESKÁ VAKCINOLOGICKÁ
SPOLEČNOST ČLS JEP

Očkovací kalendář 2013 - hrazená očkování

věk	Nemoc
2 měsíce (od 9.týdne)	Hexavakcína 1. dávka Pneumokok 1. dávka - nepovinné
3 měsíce	Hexavakcína 2. dávka Pneumokok 2. dávka - nepovinné
4 měsíce	Hexavakcína 3. dávka Pneumokok 3. dávka - nepovinné
11. - 15. měsíc	Pneumokok 4. dávka - nepovinné
15 měsíců	Spalničky, zarděnky, příušnice 1. dávka
do 18. měsíce	Hexavakcína 4. dávka
21. až 25. měsíc	Spalničky, zarděnky, příušnice 2. dávka
5. až 6. rok	Záškrt, tetanus, dávivý kašel - přeočkování
10. až 11. rok	Záškrt, tetanus, dávivý kašel, dětská přenosná obrna - přeočkování
13. až 14. rok dívky	HPV 3 dávky - nepovinné

Vyhl. č. 537/2006 Sb., o očkování proti infekčním nemocem, v platném znění, Zákon č. 48/1997 Sb., o všeobecném zdravotním pojištění, v platném znění

Témata očkování v prvním roce

- Nedonošení a individuální schémata
- Možnosti doplnění o další nepovinná očkování
- Komunikace s rodiči a odmítání očkování



ČESKÁ VAKCINOLOGICKÁ
SPOLEČNOST ČLS JEP

Indikace pro vakcínu Infanrix Hib jako alternativu pro Infanrix Hexa

Navrhované indikace, klinicky zdůvodnitelné, umožňující použití nižší kombinace než hexavalentní vakcíny s možností dle zdravotního stavu případně přechod zpět na hexavalentní vakcínu a doočkování chybějících dávek vakcíny proti hepatitidě B a IPV. V těchto případech jsou tyto vakcíny hrazené ze zdravotního pojištění.

- Vážnější nežádoucí reakce po aplikaci Infanrix Hexa (celková nebo lokální), která není absolutní KI podání další dávky vakcíny
- Děti pod 1 500 g porodní hmotnosti
- Děti s perinatální asfyxií, periventrikulární leukomalácií větší než I. stupně a jinou perinatální patologickou epizodou bez progresivního postižení CNS, které by kontraindikovalo podání vakcíny s pertusovou složkou
- Děti s mechanobulózními dermatózami, polyvalentními alergiemi a závažným atopickým ekzémem s trvalou celkovou nebo lokální léčbou
- Děti s neonatálním lupus erythematodes a chorobami patřícími do skupiny autoimunitních onemocnění
- Děti s aktivním hydrocefalem, V-P shuntem a poruchou PM vývoje, u kterých dle ošetřujícího lékaře není kontraindikace podání vakcíny obsahující DiTePeHib
- Děti po prodělané infekci CNS
- Děti s epileptickým syndromem, kde zdravotní stav umožňuje podat vakcínu s pertusovou složkou

Očkování nedonošených dětí pod 1500 g p. h.

- Zahájení očkování
- Otázka použití nižší kombinace vakcín
- Doporučení pro včasnou ochranu pneumokoky, rotaviry
- 14denní intervaly PCV, DTPHib
- Doplnění IPV, HB
- Pozdější aplikace vakcín a změna schémat

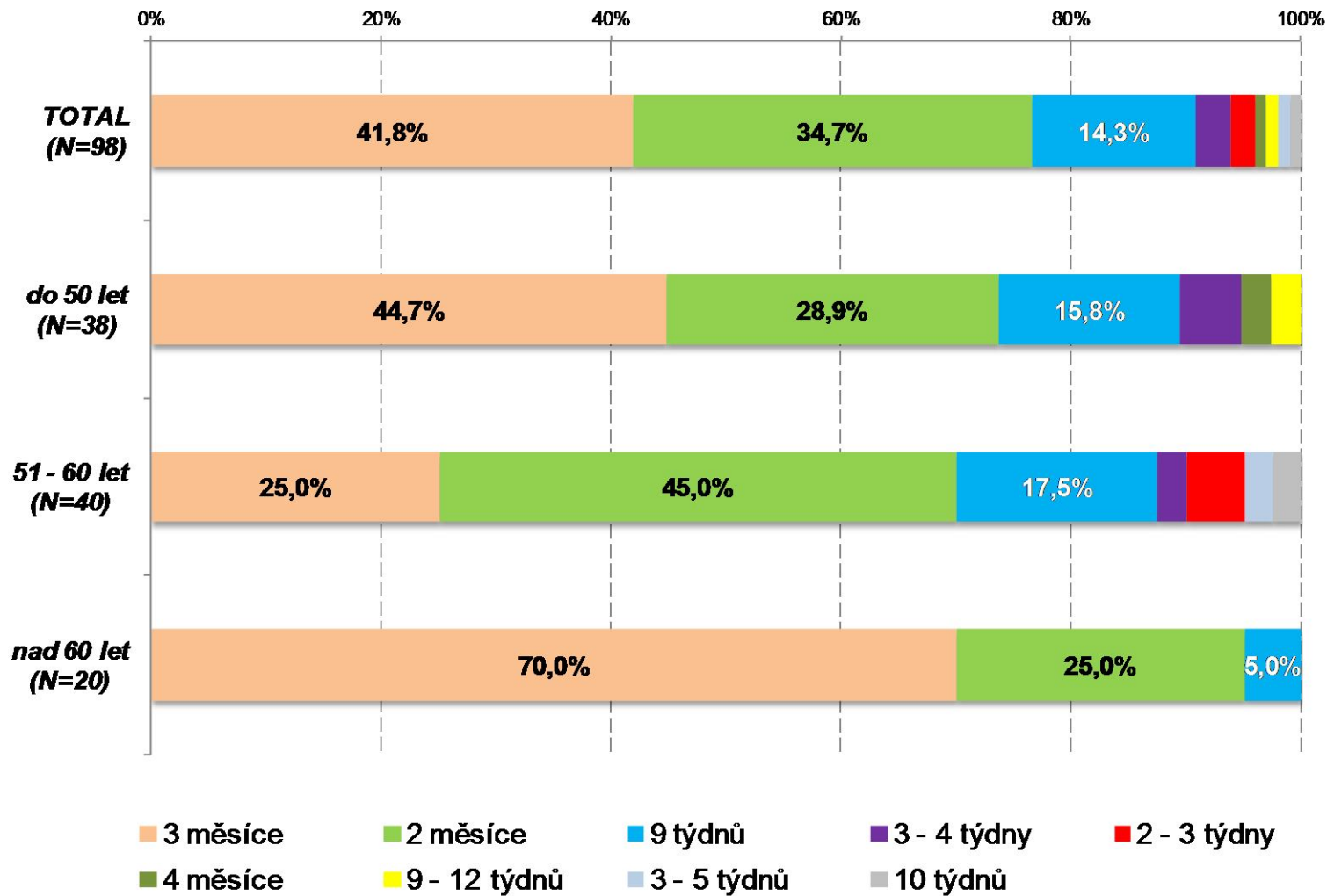
Očkovací kalendář v prvním roce

- Poučení o nabídce nepovinného očkování před zahájením vakcinace
- Simultánní aplikace více vakcín v jeden den x možnost podání ve 14denních intervalech

6 t + PP	2 m	3 m + PP	4 m + PP	5 m	6 m + PP
Info	Hexa	Hexa + PCV	Hexa + PCV	PCV	
Info	Hexa + PCV	Hexa + PCV	Hexa + PCV		

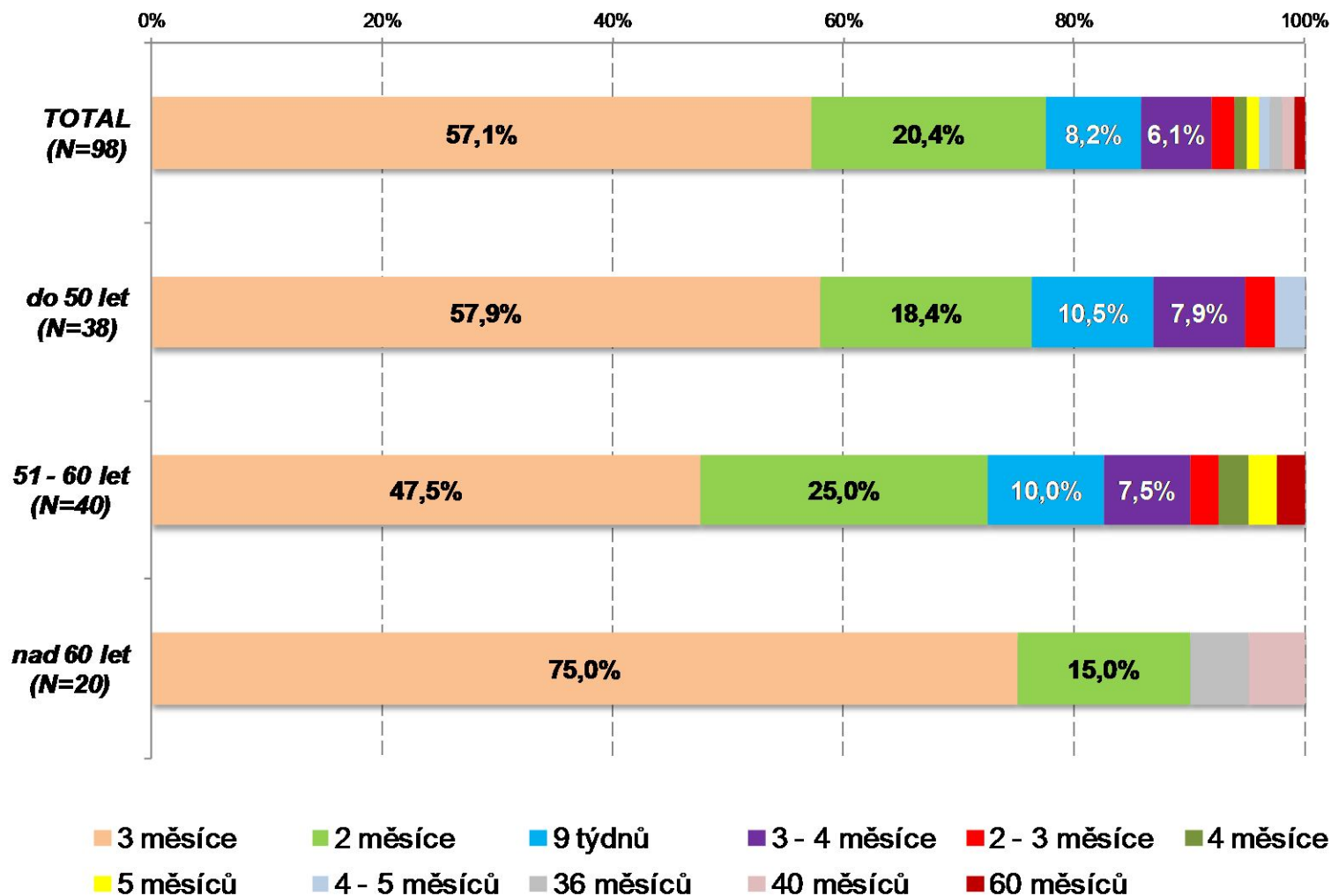
V kolika měsících věku dítěte nejčastěji očkujete první dávkou hexavakcíny? *TŘÍDÍCÍ FAKTOR - VĚK LÉKAŘE*

(% báze - celý vzorek)



V kolika měsících věku dítěte nejčastěji očkujete první dávkou proti pneumokokům? *TŘÍDÍCÍ FAKTOR - VĚK LÉKAŘE*

(% báze - celý vzorek)

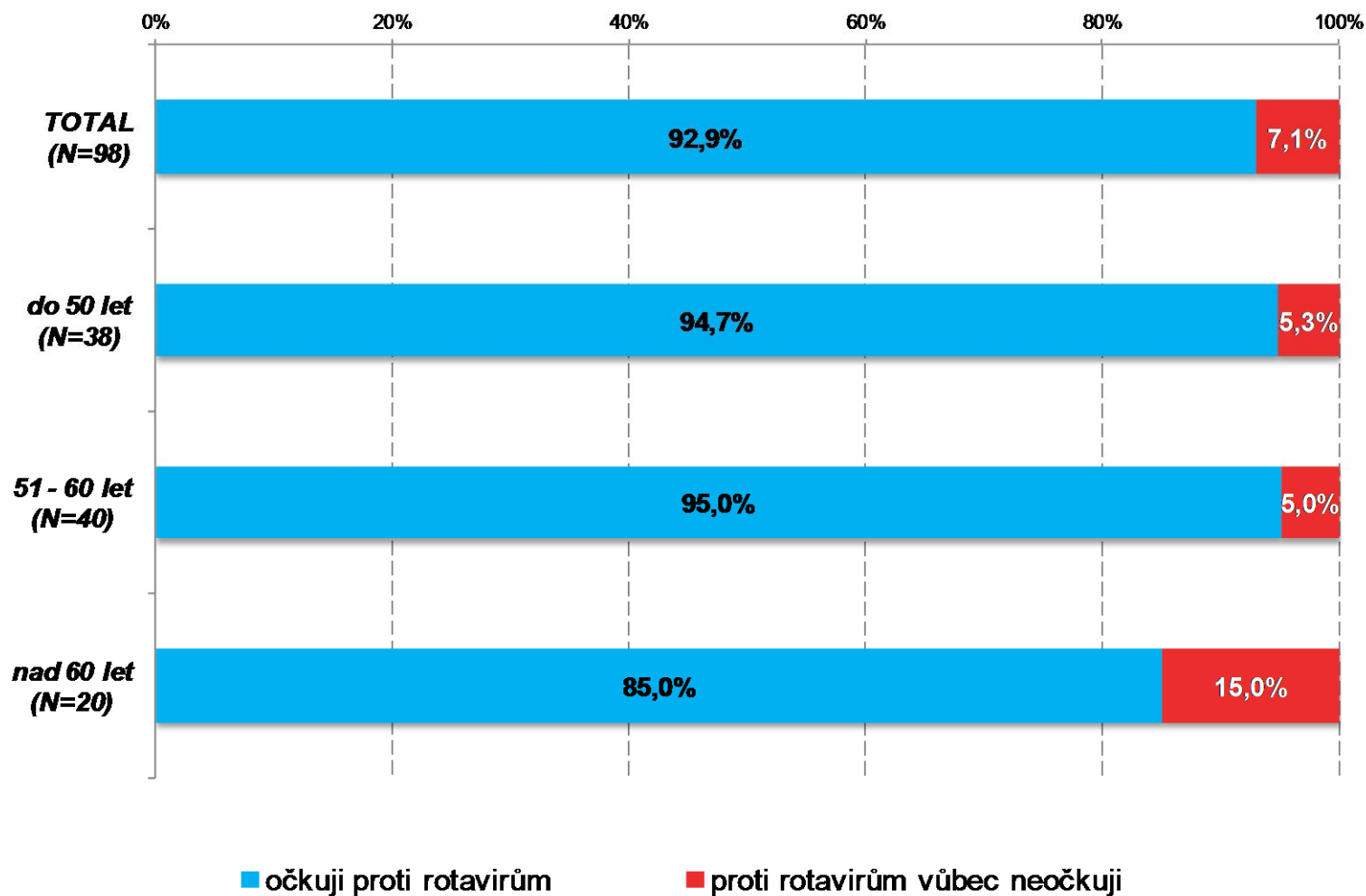


Možná schémata pro očkování (hrazené a nehrazené očkování)

- Hexa 2-3-4 měsíce
- PCV 2-3-4, 3-4-5 měsíce
- Rota 6t.-2(10t.)-(3), 6t.-3-(4), 2-3-(4) měsíce
- Bexsero 2-3-4, 2-4-6 měsíce

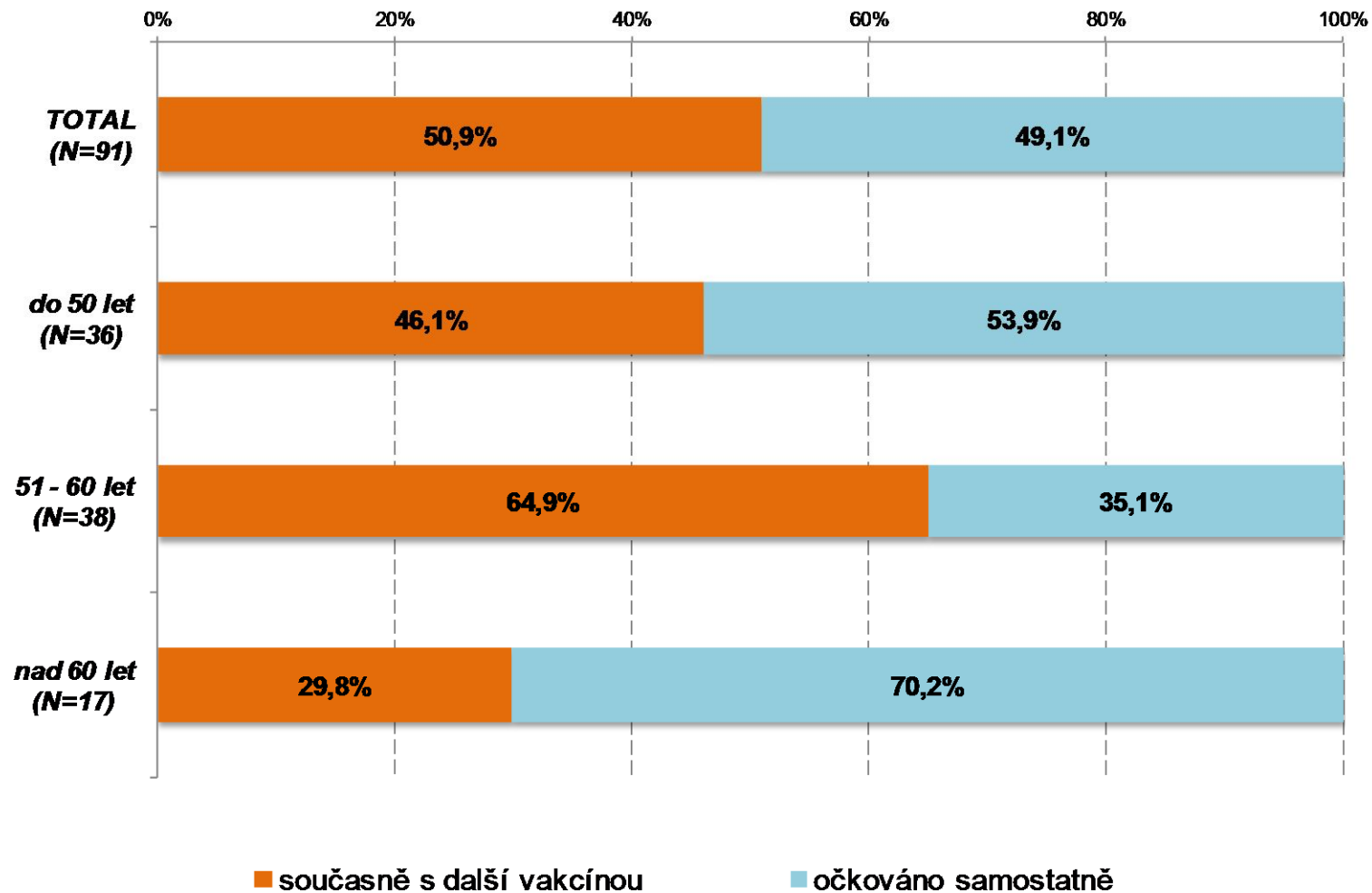
Analýza - očkování proti rotavirům. *TŘÍDÍCÍ FAKTOR - VĚK LÉKAŘE*

(% báze - celý vzorek)



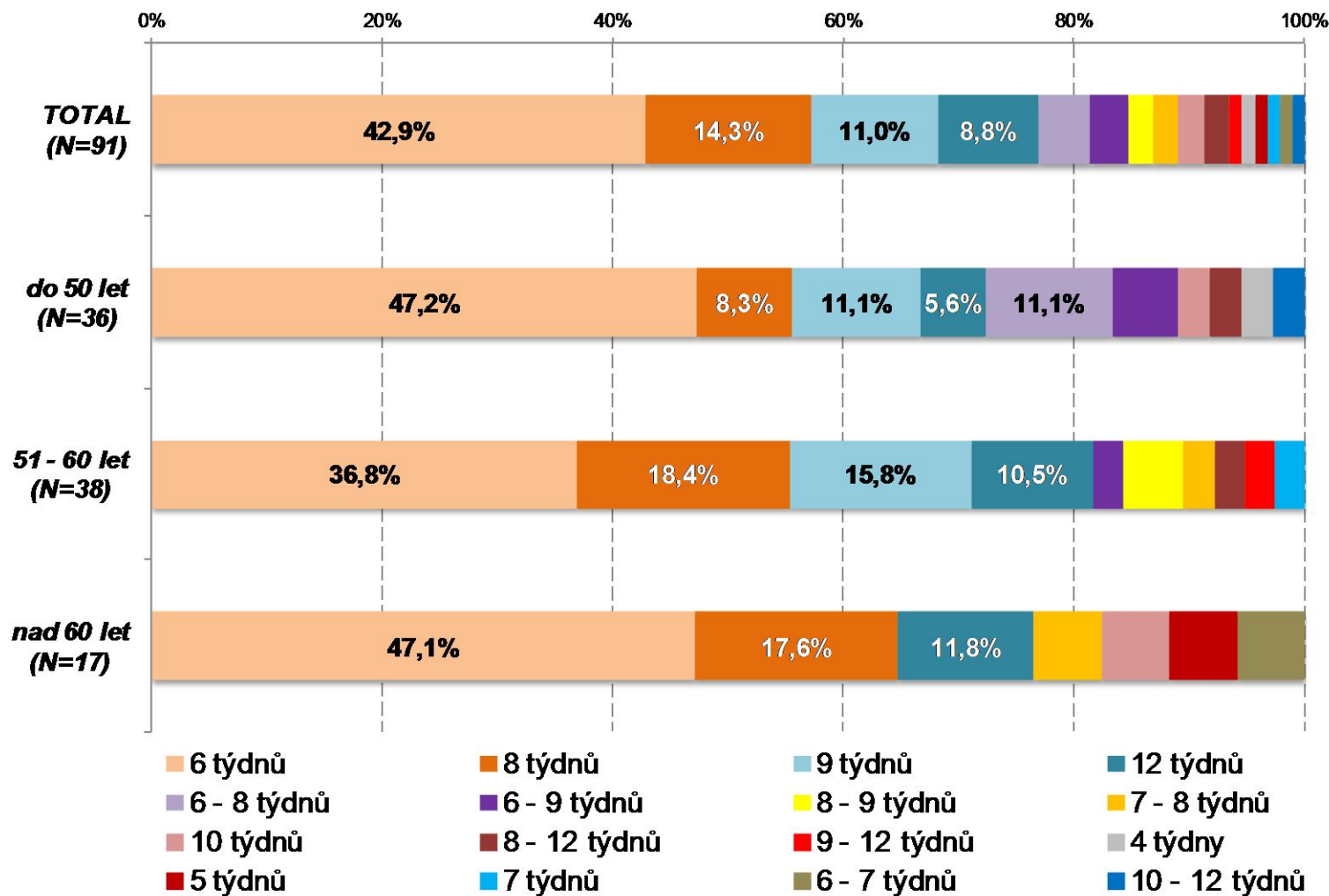
Odhadněte, kolik % dětí očkujete proti rotavirům samostatně a kolik současně s další vakcínou. *TŘÍDÍCÍ FAKTOR - VĚK LÉKAŘE*

(báze pro průměr % - lékaři, kteří očkují proti rotavirovým infekcím)



V kolika týdnech věku dítěte nejčastěji očkujete první dávkou proti rotavirům? *TRÍDÍCÍ FAKTOR - VĚK LÉKAŘE*

(% báze - lékaři, kteří očkují proti rotavirovým infekcím)



Očkovací kalendář v prvním roce života možnost prevence Men B

6 t. + PP	2 m	3 m + PP	4 m + PP	5 m	6 m + PP
	Hexa + Rota Bexsero	Hexa + Rota + PCV	Hexa + PCV Bexsero	PCV	Bexsero
Rota	Hexa Bexsero	Hexa + Rota + PCV	Hexa + PCV Bexsero	PCV	Bexsero
Rota	Hexa + PCV Bexsero	Hexa + Rota + PCV	Hexa + PCV Bexsero		Bexsero
Rota	Hexa + Rota + PCV (10. týden) Bexsero	Hexa + PCV	Hexa + PCV Bexsero		Bexsero

Diskutovaná témata

- Doporučení pro provádění v konkrétních termínech a použité schéma (NIKO)
- Individuální očkovací kalendář (použití jiných očkovacích látek) - www.vakcinace.eu
- Nedonošení (ČVS, NIKO)
- Reakce po očkování a možnost úpravy schématu - www.vakcinace.eu

Děkuji Vám za pozornost



Diskuse

- Otázky a odpovědi



Shrnutí

- IMO je vzácné, ale velmi závažné onemocnění s perakutním průběhem a špatně včas rozpoznatelné
- Výskyt jednotlivých sérotypů je nepredikovatelný a velmi proměnný v místě i čase – možnost epidemií
- Vysoká letalita hypervirulentních klonálních komplexů
- 2/3 (51-72 %) IMO za posledních 10 let je způsobeno séroskupinou B
- Nejvyšší nemocnost u dětí do 1 roku (1-4 a 15-19 let)
- Očkování nyní skutečně chrání proti nejčastějším séroskupinám

„Take home“ zpráva I.



- Plošná vakcinace **není opodstatněná**
- O to více stoupá **význam individuální protekce** rizikových skupin – co nejčasnější – co nejdelší – co nejširší
- Odborné doporučení očkování jednou dávkou konjugované tetravakcíny pro děti ve věku **11-15, 1-2 a 5-6 let**
- Od roku 2012 je dostupná nová konjugovaná vakcína **Nimenrix**, pro děti od 1 roku věku, dospívající, **dospělé** s příznivým bezpečnostním profilem (13 tisíc dávek v ČR) a možnou koadministrací s MMR/MMRV, hexa, ... vakcínou

„Take home“ zpráva II.



- Analýza meningokokového genomu umožnila registraci první vakcína založená na rekombinantních proteinech (reverzní vakcinologie) – **vakcíny BEXSERO proti MenB**
- Vakcína indukuje robustní baktericidní imunitní odpověď proti širokému spektru kmenů vyvolávajících onemocnění u dospělých a dětí již **od dvou měsíců věku**
- V Evropě se MATS pokrytí vakcínou pohybuje kolem **78 %** MenB kmenů (ČR 74 %)
- **Největší význam** MenB vakcinace pro děti do 1 roku
- Vhodné časování **zařazení do dětského očkovacího kalendáře** je v současnosti diskutováno

Závěr



Jaké jsou současné požadavky na ochranu proti meningokokům a máme na to účinné nástroje?

Poprvé v historii máme v rukou vakcíny, jejichž kombinací a vhodným očkovacím schématem lze požadavky na širokou a dlouhodobou antimeningokokovou ochranu jedince splnit