

UNIVERZITA KARLOVA  
FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ

Katedra sociální a klinické farmacie

**Využívání vakcíny proti MenB a počty hlášených  
případů tohoto onemocnění**

Diplomová práce

Vedoucí diplomové práce: PharmDr. Eva Zimčíková, Ph.D.

Vedoucí katedry: prof. RNDr. Jiří Vlček, CSc.

Hradec Králové 2018

Monika Švédová

### **Prohlášení**

Prohlašuji, že tato práce je mé původní autorské dílo, které jsem vypracovala samostatně. Veškerá použitá literatura a další zdroje, z nichž jsem při zpracování čerpala, jsou uvedeny v seznamu použité literatury a v práci řádně citovány. Práce nebyla využita k získání jiného nebo stejného titulu.

V Hradci Králové

Dne

Podpis

## **Poděkování**

Ráda bych poděkovala vedoucí mé diplomové práce PharmDr. Evě Zimčíkové, Ph.D. za pomoc, odborné rady a vstřícný přístup při vypracovávání diplomové práce. V neposlední řadě bych také chtěla poděkovat své rodině, přátelům a nejbližším za podporu během celého studia.

# Obsah

## SEZNAM ZKRATEK

## ABSTRAKT

## ABSTRACT

1	ÚVOD A CÍL PRÁCE .....	10
2	TEORETICKÁ ČÁST .....	11
2.1	Meningokokové onemocnění .....	11
2.1.1	Historie .....	11
2.1.2	Obecná charakteristika .....	11
2.1.3	Patogeneze a patofyziologie onemocnění .....	12
2.1.4	Klinický obraz .....	16
2.1.5	Diagnostika onemocnění .....	19
2.1.6	Léčba .....	19
2.2	Epidemiologické charakteristiky v České republice .....	22
2.2.1	Výskyt onemocnění .....	22
2.2.2	Nemocnost .....	30
2.2.3	Počet úmrtí .....	33
2.2.4	Smrtnost .....	35
2.2.5	Úmrtnost .....	36
2.3	Dostupné vakcíny .....	37
2.3.1	NeisVac-C .....	37
2.3.2	Nimenrix .....	37
2.3.3	Menveo .....	37
2.3.4	Trumenba .....	37
2.3.5	Bexsero .....	38
2.4	Informace o nové vakcíně Bexsero .....	38
2.4.1	Dávkování .....	38
2.4.2	Použití s jinými vakcínami .....	40

2.4.3	Nežádoucí účinky .....	40
2.5	Doporučení České vakcinologické společnosti k očkování proti meningokokům .....	43
3	METODIKA PRÁCE .....	45
4	VÝSLEDKY .....	47
4.1	Spotřeba vakcíny Bexsero.....	47
4.2	Hlášení podezření na nežádoucí účinky vakcíny Bexsero v České republice .	48
4.3	Nežádoucí účinky z klinických studií .....	50
5	DISKUZE .....	71
6	ZÁVĚR .....	75
7	SEZNAM TABULEK .....	76
8	SEZNAM GRAFŮ .....	78
9	SEZNAM OBRÁZKŮ .....	78
10	LITERATURA .....	79

## SEZNAM ZKRATEK

CEM	Centrum epidemiologie a mikrobiologie
CDNÚ	Centrální databáze nežádoucích účinků
CNS	centrální nervový systém
ČR	Česká republika
ČSÚ	Český statistický úřad
ČVS ČLS JEP	Česká vakcinologická společnost České lékařské společnosti Jana Evangelisty Purkyně
EU	Evropská unie
HBV	virus hepatitidy B
HEB	hematoencefalická bariéra
IL – 1	interleukin - 1
IL – 6	interleukin - 6
IMO	invazivní meningokokové onemocnění
MenA, C, W, Y	meningokoky séroskupin A, C, W, Y
MenB	meningokok skupiny B
N. m. B	Neisseria meningitidis B
NÚ	nežádoucí účinky
OMP	proteiny vnější membrány, outer membrane proteins
OMV	vezikuly vnější membrány, outer membrane vesicles
PCR	polymerase chain reaction, polymerázová řetězcová reakce
rMenB	rekombinantní MenB vakcína

SIRS	systemová zánětlivá odpověď organismu, systemic inflammatory response syndrome
SPC	souhrn údajů o přípravku
SÚKL	Státní ústav pro kontrolu léčiv
SZÚ	Státní zdravotní ústav
TNF- $\alpha$	tumor nekrotizující faktor $\alpha$ , tumor necrosis factor $\alpha$

## **ABSTRAKT**

### **Využívání vakcíny proti MenB a počty hlášených případů tohoto onemocnění**

Autor: Monika Švédová

Vedoucí diplomové práce: PharmDr. Eva Zimčíková, Ph.D.

Katedra sociální a klinické farmacie, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové, Univerzita Karlova

**Úvod a cíl:** Meningokokové onemocnění způsobené bakterií *Neisseria meningitidis* je celosvětovým problémem a je známé pro svůj epidemický potenciál. V Evropě tuto chorobu způsobují nejčastěji sérotypy B a C. Cílem bylo zmapovat výskyt a ostatní epidemiologické aspekty týkající se invazivního meningokokového onemocnění v České republice v letech 2007 – 2016 se zaměřením na sérotyp B, shrnout dostupné vakcíny proti invazivnímu meningokokovému onemocnění. Dále si práce kladla za cíl analýzu spotřeby vakcíny Bexsero v ČR spolu s hodnocením hlášení nežádoucích účinků po očkování.

**Metodika:** Pro zmapování epidemiologických aspektů týkajících se IMO byla použita data ze Zpráv Centra epidemiologie a mikrobiologie z let 2007 – 2016. Spotřeba vakcíny byla zanalyzována na základě údajů z databáze Státního ústavu pro kontrolu léčiv (SÚKL). Spotřeba vakcíny je vyjádřena v počtu balení. Data o hlášených NÚ byla získána z Centrální databáze nežádoucích účinků Státního ústavu pro kontrolu léčiv.

**Výsledky:** Za období 2007 – 2016 se výskyt meningokokového onemocnění sérotypu B snižoval. Tento sérotyp byl nejčastěji se vyskytujícím v ČR, přičemž nejvíce byly ohroženy děti ve věku 0 – 4 roky a 15 – 19 let. Smrt způsobuje rovněž nejčastěji sérotyp B, a to u dětí ve věku 0 – 11 měsíců. Spotřeba vakcíny Bexsero, která je v ČR dostupná od března 2014, měla stoupající tendenci. V roce 2017 došlo k poklesu spotřeby o 16,2 % oproti roku 2016. Do Centrální databáze nežádoucích účinků SÚKLu celkem přišlo 61 hlášení na 53 případů podezření na nežádoucí účinek. Z lokálních reakcí se nejvíce objevily erytém a bolest v místě vpichu. Ze systémových reakcí to byly horečka a zvracení. Celkem bylo nahlášeno 24 neočekávaných reakcí.

**Závěr:** Na základě výsledků můžeme mluvit o snižujícím se výskytu meningokoka sérotypu B v České republice. Vakcína Bexsero se projevila jako vhodná volba v boji proti této nemoci, je ale nutné i nadále sledovat její nežádoucí účinky.



## **ABSTRACT**

### **MenB vaccine uptake and number of reported cases with MenB infection**

Author: Monika Švédová

Supervisor: PharmDr. Eva Zimčíková, Ph.D.

Department of Social and Clinical Pharmacy Faculty of Pharmacy in Hradec Králové,  
Charles University

**Introduction and aims:** Meningococcal disease caused by *Neisseria meningitidis* is a global issue and it's known for its epidemical potential. In Europe, this disease is most often caused by B and C serotype. Main aim was to track occurrence and other epidemiologic aspects related to invasive meningococcal disease (IMD) in the Czech Republic from 2007 to 2016, focusing on serotype B and summarize available vaccinations which are used to fight disease mentioned above. Another was to analyse usage of Bexsero vaccination in the Czech Republic, hand in hand with number of spontaneous reports of adverse events after vaccination.

**Methodology:** To assess epidemiologic aspects related to IMD data from the Centre of epidemiology and microbiology were used (years 2007 – 2016). Vaccination utilization was analysed based on data from the State Institute of Drug Control and expressed as number of packages. Central database of spontaneous adverse events reports was used to determine number and character of reports.

**Results:** In period 2007-2016 there was a decrease in meningococcal disease occurrence caused by serotype B. This serotype was the most common in the Czech Republic and the most threatened group were children of age 0-4 years and 15-19 years. Death is also most often caused by serotype B, especially in age group 0-11 months. Vaccin Bexsero has been available on the Czech market since 2014 and its usage had increasing tendency. In 2017 the vaccine utilization decreased by 16,2 % compare to 2016. Central database of spontaneous adverse events has received 61 reports and 53 cases suspicion of an adverse effects (AEs). Erythema and pain in inject spot were most frequently reported local AEs. Fever and vomiting were most frequently reported system reactions. Twenty-four reported suspected AEs were unexpected.

**Conclusion:** Decreasing trend in meningococcal disease in the Czech Republic caused by serotype B has been shown. Vaccine Bexsero has proved to be a profitable choice in the fight against this disease, but it is still important to continue monitoring its adverse effects.

# 1 ÚVOD A CÍL PRÁCE

Meningokokové onemocnění je akutní infekce způsobená bakterií *Neisseria meningitidis*, nejčastěji sérotypy A, B, C, W, a Y. Nemoc je rozšířená po celém světě a je známá pro svůj epidemický potenciál. Epidemie choroby způsobená séroskupinou A (MenA) se vyskytuje v pásu subsaharské Afriky (zahrnuje 22 zemí a rozkládá se od Etiopie až po Senegal). Séroskupiny B a C (MenB, MenC) jsou zodpovědné za většinu onemocnění v Evropě a Severní Americe. Nemoci vyvolané séroskupinou W (MenW) jsou časté v některých částech Afriky a v Jižní Americe. Tento sérotyp je zodpovědný za epidemii, která se vyskytla během pouti do Mekky. Séroskupina X je stále více hlášená v regionech Afriky. Proti séroskupině X v současné době neexistuje žádná vakcína [1].

Invazivní meningokokové onemocnění zasahuje všechny věkové kategorie, nejvíce se objevuje u kojenců, adolescentů a u jedinců starších 65 let. Séroskupina B je nyní nejčastější příčinou meningokokového onemocnění v České republice. Očkování je optimální způsob jak snížit úmrtnost a nemocnost této nemoci.

Pro vývoj vakcíny proti MenB nebylo možno využít strategii kapsulárních polysacharidů, protože polysacharid séroskupiny B se imunologicky podobá povrchu adhezivních molekul neurálních buněk, což vede k nízké imunogenicitě a možnosti indukce autoimunitních protilátek. Vakcíny, které byly úspěšně vyvinuty pro boj s výskytem séroskupiny B, využívají vezikuly vnější membrány (OMV, outer membrane vesicles) [2].

Cílem této diplomové práce bylo zmapovat výskyt meningokokového onemocnění (se zaměřením na meningokoka sérotypu B) v České republice a ostatní epidemiologické aspekty týkající se tohoto onemocnění. Dále shrnout dostupné vakcíny proti invazivnímu meningokokovému onemocnění s podrobnějším zaměřením na vakcínu proti sérotypu B – Bexsero. Dále si práce kladla za cíl analýzu spotřeby vakcíny Bexsero v České republice včetně hodnocení hlášených nežádoucích účinků po očkování. V závěru práce bylo zahrnuto několik klinických studií, které zaznamenávaly nežádoucí účinky po očkování proti meningokoku sérotypu B.

## 2 TEORETICKÁ ČÁST

### 2.1 Meningokokové onemocnění

#### 2.1.1 Historie

První dobře dokumentovaný záznam o epidemii invazivního meningokokového onemocnění je znám již více než 200 let. Gaspard Viusseaux popsal epidemii, která se vyskytla v roce 1805 ve Švýcarsku v Ženevě. V následujících letech docházelo k epidemiím meningitid na různých místech Spojených států i Evropy (Itálie, Německo, Švédsko, Norsko). Častý výskyt byl ve vojenských jednotkách [3].

Vyvolavatel invazivního meningokokového onemocnění je gramnegativní bakterie *Neisseria meningitidis*, kterou objevili v roce 1884 Marchiafa a Celli [3]. Anton Weichselbaum v roce 1887 mikroba izoloval z mozkomíšního moku a nazval jej *Diplococcus intracellularis meningitidis*. V pozdějších letech byla bakterie přejmenována na *Neisseria meningitidis* a zařazena mezi *Neisseriaceae* [4]. V roce 1909 Francouz Dopter prokázal, že existuje několik sérotypů *Neisseria meningitidis* [3].

#### 2.1.2 Obecná charakteristika

Původcem onemocnění je *Neisseria meningitidis* - gramnegativní diplokok velikosti  $0,6 \times 0,8 \mu\text{m}$  a tvaru kávového zrnka. Nepohyblivý, striktně aerobní, nesporulující. Je citlivý na dezinfekční prostředky, sluneční světlo a rychle autolyzuje [3]. Má dvě fosfolipidové membrány, mezi kterými se nachází peptidoglykanová buněčná stěna. Některé meningokoky mohou vytvářet polysacharidové pouzdro, které je zásadním faktorem virulence. Toto pouzdro při invazi dává bakterii šanci, aby unikla primární imunitní odpovědi lidského těla - lýze, která je zprostředkována komplementem. Podle druhu polysacharidu pouzdra lze meningokoky rozdělit do jednotlivých séroskupin. Je jich třináct a jsou značeny velkými písmeny: A, B, C, D, E, H, I, K, L, W, X, Y, Z [3, 5].

Meningokoky je možné dělit i podle variabilních proteinů (OMP, outer membrane proteins), které se nacházejí v zevní buněčné membráně (sérotyp podle proteinu PorB a sérosubtyp podle proteinu PorA) nebo podle lipopolysacharidového endotoxinu (imunotyp). Tohle dělení hodnotí meningokoky podle antigenů, které exprimují v daný čas. Meningokoky jsou totiž schopné zapínat a vypínat transkripci různých genů, čímž se jejich antigenní charakteristika může měnit v čase. Bylo pozorováno, že u pacientů

ve stádiu nosičství daného kmene meningokoka se změnil sérotyp, sérosubtyp i přítomnost polysacharidového pouzdra. To znamená, že meningokok, lokalizovaný v nosohltanu, který byl pro nemožnost detekce pouzdra zařazen jako netypovatelný a tedy nepatogenní, může být ve skutečnosti patogenní, ale nacházet se ve stádiu, kdy má vypnutou syntézu pouzdra. Je tedy vhodné vědět, které antigeny meningokok syntetizuje v ten daný čas, ale také které je schopný syntetizovat – tedy jejich genotyp. Tuto molekulární genotypizaci provádí v České republice Národní referenční laboratoř pro meningokokové nákazy [5].

### 2.1.3 Patogeneze a patofyziologie onemocnění

K přenosu *N. meningitidis* dochází kapénkovou infekcí nebo přímým kontaktem. Infekce může proběhnout jako bezpříznakové nosičství, infekce horních cest dýchacích (bakterémie bez sepse), meningokokcémie (sepse) bez meningitidy, meningitida s meningokokcemií nebo bez ní anebo jako chronická meningokokcémie [3].

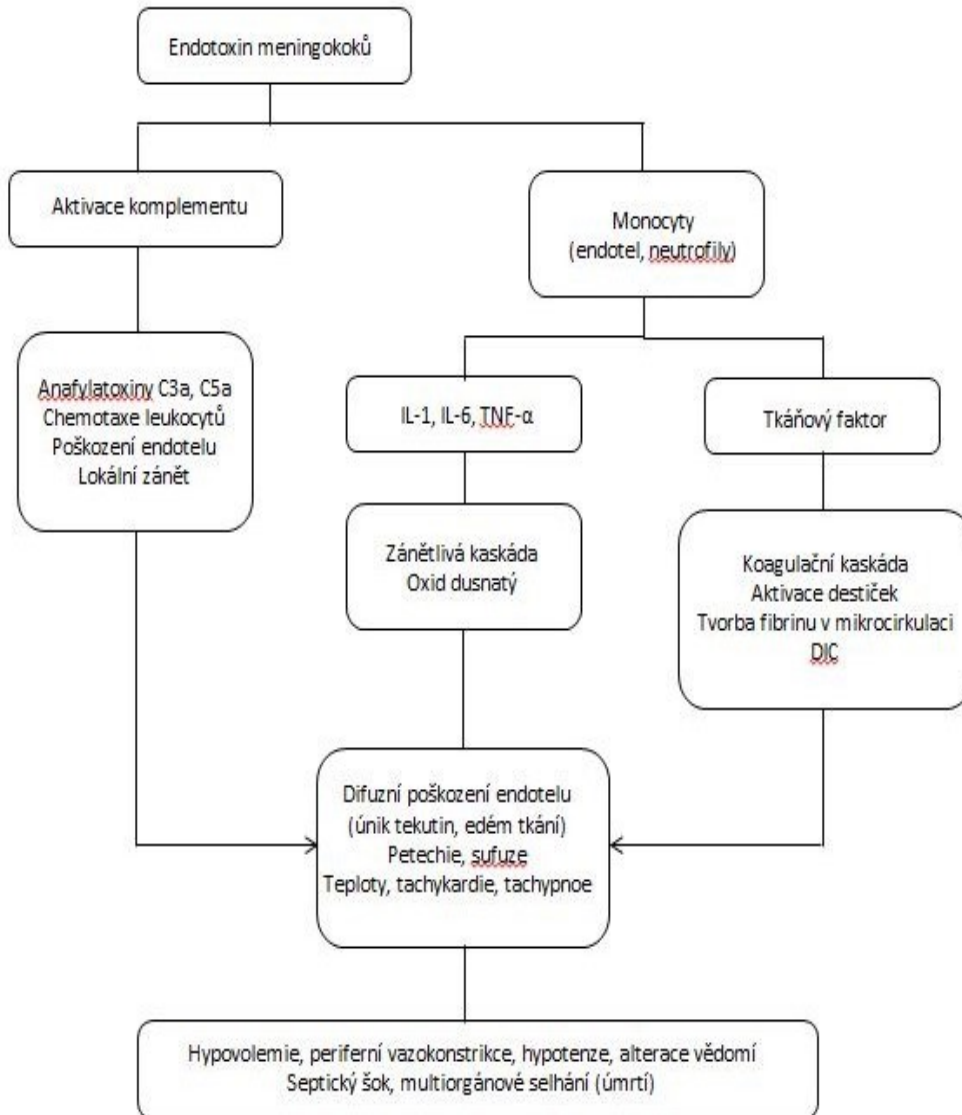
Před vznikem onemocnění meningokoky kolonizují v nosohltanu, naváží se na jeho epitel a prostupují do krevního oběhu. Ten pro ně znamená velice nepřátelské prostředí, ve kterém se nachází široká škála obranných mechanismů. Nejdůležitější mechanismy jsou neutrofilů a komplement. Aby meningokok v našem těle přežil, musí tyto obranné mechanismy obelstít. Nejdříve se snaží „skrýt“ před odhalením a poté se chránit před destrukcí [6].

V průběhu množení meningokoků se uvolňuje endotoxin, který zapříčiňuje aktivaci třech obranných kaskád – komplementový systém, zánětlivou a koagulační kaskádu (**Obrázek 1**). V těchto dějích zaujímají významné místo monocyty, neutrofilů, endotel a velká škála cytokinů, např. interleukin-1 (IL-1), IL-6 a faktor tkáňové nekrózy (TNF- $\alpha$ ) [6].

Pro rozvoj jednotlivých klinických forem je rozhodující místo množení meningokoků. Pokud se množí v krvi, vzniká sepse, při pomnožení meningokoků v likvoru se rozvíjí meningitida. Pokud k množení dojde současně v krvi i v likvoru, vzniká smíšená forma, která zahrnuje meningitidu i sepsi. Závažnost onemocnění závisí na rychlosti, kterou se v těle meningokok množí a také na výši hladin endotoxinu, od které se odvíjí rozsah aktivace obranných mechanismů v lidském těle [6].

**Endotoxin** je lipopolysacharid, který se skládá z hydrofilního polysacharidu a hydrofobní složky známé jako lipid A, která je zodpovědná za hlavní biologickou aktivitu endotoxinu [7].

Obrázek 1: Obranné kaskády a vývoj meningokokového onemocnění [převzato z 6]



V případě, že se meningokoky v krevním oběhu množí rychle, vzniká meningokoková seps se septickým šokem [6, 8]. Během několika hodin může tento stav vyústit v úmrť pacienta. Při pomalejším množení meningokoků, tj. stav, při kterém dochází k částečné eliminaci meningokoků z krevního oběhu díky obranným mechanismům, vzniká mírnější forma meningokokové sepsy. Pokud v těle dochází k rovnovážnému stavu mezi množením a eliminací meningokoků z oběhu, rozvíjí se nezávažná akutní meningokokcémie, která se může zahojit spontánním způsobem [6].

Meningokoky se vyznačují velkou afinitou k mozkovým plenám. K přestupu na tyto pleny může dojít v případě, kdy dojde k jejich pomnožení v krevním oběhu [8]. Tento stav může vést k rozvoji smíšené formy onemocnění s projevy sepse i meningitidy. V případě, že je meningokok v oběhu fagocytován v monocytech (tzv. trojský kůň), dochází k rozvoji meningokokové meningitidy, ale bez příznaků sepse. Hladina volného endotoxinu v mozkomíšním moku rozhoduje o závažnosti onemocnění. Vzhledem k tomu, že se v likvoru nachází málo obranných mechanismů, je meningitida bez antibiotické terapie vždy letální [6, 9].

### **2.1.3.1 Patofyziologie meningokokové sepse**

Meningokoková sepse vzniká tehdy, postupuje-li množení meningokoků v krvi velkou rychlostí. Sepse je celková reakce organismu na přítomnost bakterií nebo jejich produktů v těle. Sepse, těžká sepse a septický šok tvoří souvislý proces, na jehož konci může být smrt člověka. Od sepse rozlišujeme ještě také tzv. SIRS syndrom (systemic inflammatory response syndrome), což je systémová zánětlivá reakce, při které dochází k aktivaci obdobných obranných mechanismů, jako tomu bylo při sepsi, v důsledku neinfekčních podnětů [10].

Teploty, změny metabolismu v těle a aktivace obranných mechanismů přispívají k vyšší potřebě kyslíku. Rozvíjí se tedy tkáňová hypoxie. Kompenzační mechanismy, jako jsou tachykardie a tachypnoe, mají zajistit zvýšenou dodávku kyslíku. Vzhledem k tomu, že tachykardie i tachypnoe jsou energeticky náročné, mohou tyto mechanismy zajistit přísun kyslíku jen po určitou dobu [6].

Pokud není přísun kyslíku zvládnut, dochází k proměně aerobního metabolismu na anaerobní a vzniká laktátová acidóza. Laktát je dobrým parametrem pro zhodnocení stavu pacienta. Dále dochází k centralizaci oběhu a vazokonstrikci na periférii. Pacienti mají mramorovanou kůži, mají zhoršenou perfuzi ledvin, která může vést k oligurii až anurii [6, 11]. Těžká sepse bez adekvátní léčby progreduje do septického šoku. Dochází k další centralizaci oběhu a perfuze se omezuje na životně důležité orgány, jako jsou mozek, srdce a plíce. Dochází k rozvoji periferní cyanózy, později k cyanóze centrální [12].

### **2.1.3.2 Patofyziologie meningokokové meningitidy**

Meningokoková meningitida se může manifestovat jako meningokokové onemocnění, většinou se však projevuje jako smíšená forma se současnými příznaky meningitidy a sepse. K rozvoji meningokokové meningitidy je zapotřebí určitý čas, který je nezbytný pro přestup meningokoků z krve do likvoru a následnému rozvoji choroby. Meningokoky se vážou na endotel plexus chorioideus v postranních komorách nebo bezprostředně na endotel meningeálních cév [6]. Rozvolní se těsná spojení mezi buňkami a meningokoky projdou přes hematoencefalickou bariéru až do subarachnoidálního prostoru. Smíšenou formu choroby vyvolávají meningokoky, jež cirkulují v krevním oběhu. Většina pacientů má na začátku onemocnění petechie. To signalizuje, že endotoxin dosáhl v krvi takových hladin, které byly dostatečné pro aktivování koagulační kaskády. Meningokokovou meningitidu bez petechií vyvolávají ty meningokoky, které jsou po vstupu do krevního oběhu fagocytovány v monocitech (tzv. trojský kůň) [6,9].

V mozkomíšním moku dochází k rychlému množení meningokoků, neboť zde nejsou prakticky žádné obranné mechanismy (chybí neutrofilů i komplement) [8]. V této fázi onemocnění je likvor po odběru čirý, obsahuje bakterie a počet bílkovin je v normě [6]. Postupem času, jak nemoc progreduje, dochází k dalšímu poškození endotelu. Neutrofilů, komplement, albumin a ostatní proteiny prostupují do likvoru [13]. U rozvinuté meningitidy je mozkomíšní mok po odběru zakalený, je zde snížená hladina glukózy, vysoká hladina bílkovin, vysoké počty neutrofilů a meningokoků fagocytovaných v neutrofilech [14]. Jak již bylo řečeno, v likvoru se nachází velmi málo obranných mechanismů, tudíž zde není zajištěna dostatečná destrukce meningokoků. Nemůže tak dojít ke spontánnímu zahojení a pacienti bez antibiotické terapie umírají.

Při závažném průběhu meningitidy může docházet až k edému mozku. Mozek, spolu s mozkomíšním mokem a cévním řečištěm, je umístěn v rigidní kostěné schránce. Již při drobných změnách objemu může dojít k rychlému rozvoji intrakraniální hypertenze [15]. K tomu, aby vznikl edém mozku, přispívají vazogenní, cytotoxický a intersticiální edém. Vazogenní edém vzniká poruchou hematoencefalické bariéry, která způsobí její zvýšenou propustnost. Cytotoxický edém vzniká jako následek poškození mozkových buněk ischemií. Intersticiální edém se rozvíjí při obstrukci

cirkulace mozkomíšní tekutiny. I přes rychlé nasazení antibiotické léčby má rozvoj edému jistou setrvačnost, která může trvat i několik dnů [6].

Za spoluúčasti drobných krvácení, vaskulitidy přemosťujících cév a prokoagulačního stavu může dojít ke vzniku subdurálního hematomu. Může dojít i k edému mozku [16].

### **2.1.3.3 Chronická meningokokcemie**

Při chronické meningokokcemii dochází k rovnováze mezi množением meningokoků a jejich eliminací z krevního řečiště. Meningokoky s největší pravděpodobností přežívají v endotelu a do cirkulace vstupují jen občas [17].

### **2.1.4 Klinický obraz**

Meningokoková onemocnění se nejčastěji manifestují jako meningokoková sepse, meningokoková meningitida a smíšená forma – sepse s meningitidou. Mezi vzácnější formy patří akutní meningokokcemie. Do vzácných forem tohoto onemocnění řadíme chronickou meningokokcemii, purulentní artritidu, perikarditidu a pleuritidu, pneumonii, endokarditidu, epiglottitidu, celulitidu a dále konjunktivitidu a uretritidu.

Mezi počáteční příznaky meningokokového onemocnění patří teploty, příznaky chřipky, často jsou přítomny i petechie. Inkubační doba onemocnění je 1 – 8 dnů, ve výjimečných případech až 14 dnů [3, 18]. Meningitida začne zpravidla náhlou bolestí hlavy, zvracením, vysokou horečkou, tuhostí šíje a unaveností. U pacientů, u nichž následně dojde k rozvoji sepse nebo smíšené formě tohoto onemocnění, se začínají tvořit petechie. [3, 6]. Po vzniku těchto petechií nelze spolehlivě určit další průběh onemocnění. U pacientů s následným rozvojem sepse mohou počáteční symptomy trvat jen krátkou dobu. Onemocnění se může zhoršovat do septického šoku a skončit smrtí. U některých pacientů se může jevit průběh zprvu jako nezávažný, avšak i při odpovídající léčbě může docházet v průběhu 24 - 48 hodin ke zhoršování celkového stavu [11].



#### **2.1.4.1 Meningokoková sepe**

Mezi příznaky meningokokové sepe řadíme horečku, tachykardii, tachypnoi, petechie a sufuze. Dále agitovanost, dezorientaci a neklid. Někteří pacienti si dále stěžují na bolestivost kloubů a svalů, které je omezují v pohybu [19].

Díky postupné centralizaci oběhu se prohlubuje tachykardie i tachypnoe, dochází k vazokonstrikci na periférii a rozvíjí se septický šok. Puls se stává těžko hmatatelným, kůže je mramorovaná a chladná. Na těle se objevují petechie a sufuze. Dále se objevují příznaky jako apatie, somnolence, periferní cyanóza, oligurie anebo až anurie. Pro pokročilou fázi šoku je typická těžší porucha vědomí, rozvoj centrální cyanózy a odeznívání tachypnoe z důvodu vyčerpání pacienta [20].

Petechie a sufuze se mnohdy objevují na akrálních částech těla, především na prstech, někdy i nose a uších [6]. Někdy mohou vznikat rozsáhlé ischemie a hemoragie, což značí vysoké riziko pro amputace. Vzhledem k rozsáhlému vzniku petechií a sufuzí může dojít k vyčerpání koagulačních faktorů. Objevuje se krvácení z dásní, prosakování krve hlavně v oblasti zavedených infuzí a předešlých vpichů do kůže, můžeme pozorovat růžové až načervenalé slzy. Zvýšená koagulační aktivita poškozují mikrocirkulaci většiny orgánů, což podporuje rozvoj multiorgánového selhání [6, 21].

#### **2.1.4.2 Meningokoková meningitida**

Zpočátku se objevují chřipkové příznaky, nauzea, zvracení, bolesti hlavy a teploty. Dále neklid, dezorientace a zmatenost. Tyto příznaky mohou vyústit až v poruchu vědomí. Tito pacienti jsou v častých případech dehydratováni díky hyperventilaci a vysokým horečkám. U některých může dojít ke vzniku intrakraniální hypertenze. U dětí se v úvodu onemocnění často objevují febrilní křeče, neztišitelný pláč, horečka a ztížené pití. Meningokokovou meningitidu je klinicky těžké odlišit od jiných purulentních meningitid. Přesto však můžeme relativně snadno odhalit podezření na neuroinfekci v tom případě, objevují-li se současně bolesti hlavy, vysoké teploty, zvracení a porucha vědomí [6, 14].

#### **2.1.4.3 Sepse s meningitidou**

Při této formě onemocnění se u pacientů objevují příznaky sepe i meningitidy. Typická je horečka, zvracení, bolest hlavy, petechie a sufuze, meningeální příznaky, poruchy vědomí, tachykardie a tachypnoe. Převažuje-li sepe, může dojít k rozvoji septického šoku. Pokud převažuje meningitida, pacienta může ohrožovat intrakraniální

hypertenze. Diagnostikovat tento typ onemocnění je víceméně snadné zejména u pacientů s bolestmi hlavy, horečkou a petechiemi. Na rozdíl od meningokokové sepse je v tomto případě rozvoj příznaků pozvolnější. Je důležité rozlišit, který stav u pacienta převládá. Pokud má pacient více rozvinutou sepsi, trpí tachykardií a hypotenzí, základem léčby se stává objemová resuscitace. Pacienti, u nichž převládá meningitida, mají naopak bradykardii, hypertenzi a trpí dehydratací. I zde se musí nasadit infuzní léčba, ale s opatrností. Neadekvátně indikovaná mohutná objemová resuscitace může zhoršit intrakraniální hypertenzi [6].

#### **2.1.4.4 Další formy**

Další formy meningokokových onemocnění jsou vzácné. Je to například **chronická meningokokémie**, u níž trvají teploty většinou 2 – 10 dnů, objevuje se exantém a artralgie. Onemocnění trvá většinou několik týdnů až měsíců, nedochází ale k postižení mozkových plen. **Meningokoková purulentní perikarditida** se projevuje ztuhlým krkem (díky zvýšené náplni krčních žil) a slabými srdečními ozvami. Pacient je vyšetřen pomocí echokardiografu, který odhalí případný perikardiální výpotek [6, 22]. Dále **meningokoková purulentní artritida**, která zpravidla postihuje jeden kloub (nejčastěji kolenní). Pacient si stěžuje na bolesti kloubu, je subfebrilní nebo má horečky [6, 23]. Pro **meningokokovou pneumonii** je typický zánět hltanu, který se objevuje v začátku onemocnění a postupně se rozvíjí samotná pneumonie [6]. Při **meningokokové endokarditidě** sledujeme přítomnost meningokokové vegetace na bikuspidální aortální chlopni. Jiné formy meningokokového onemocnění mohou postihnout měkké tkáně - vzniká tak **meningokoková epiglotitida** a **celulitida**. Epiglotitida, neboli zánět hrtanové záklopy, se příznaky podobá hemofilové epiglotitidě. Projevuje se bolestmi v krku, horečkami a zastřeným hlasem. Celulitida většinou zasahuje obličej, krk, hrudník nebo končetiny [6, 24]. **Meningokoková purulentní peritonitida** se vyznačuje značnou bolestí v podbříšku a v peritoneu nacházíme nažloutlý výpotek, který obsahuje meningokoky. Jinou formou je **meningokoková purulentní konjunktivitida**, která se může projevit jako jednostranné či oboustranné postižení. Zejména při orogenitálním sexu a u homosexuálů se mohou meningokoky dostat do uretry a vzniká tak **meningokoková uretritida** [6].

### 2.1.5 Diagnostika onemocnění

Prognóza invazivního meningokokového onemocnění je také ovlivněna rychlou diagnostikou etiologie onemocnění. Hlavní metodou je **mikrobiologická kultivace**. Pro mikrobiologickou diagnostiku je zapotřebí vyšetření likvoru, krve nebo výtěru z nosohltanu. Materiál je nutno dodat do laboratoře co nejdříve, jinak dochází k bakteriální autolýze. K jeho kultivaci se používá čokoládový nebo krevní agar či Müller-Hintonova půda. Dobře roste při teplotních podmínkách 35 – 37 °C, nejlépe v prostředí s 5 – 10% CO<sub>2</sub> [3, 25]. Po 18 – 24 hodinách kultivace na médiu vyrůstají konvexní kolonie o velikosti 1 mm, lehce vypouklé, máslovité konzistence [6, 26]. Další způsob identifikace je pomocí **mikroskopie**, kdy se prokazuje přítomnost G-diplokoků v likvoru. Používá se také přímý **průkaz antigenů** *N. meningitidis* v likvoru nebo v séru, dále průkaz *N. m.* pomocí metody **PCR** (polymerase chain reaction) z likvoru, séra nebo krve [27].

### 2.1.6 Léčba

Při léčbě meningokokového onemocnění je důležité její rychlé zahájení a výborná intenzivní péče. Tyto dva faktory mohou snížit závažnost a smrtnost tohoto onemocnění [6]. Lepší prognózu mají ti pacienti, u nichž je v co nejkratší době zajištěna úvodní léčebná triáda. Tato triáda zahrnuje infuzní léčbu až resuscitaci oběhu, oxygenoterapii až umělou plicní ventilaci a parenterální léčbu antibiotiky. Jednotlivé kroky:

- **Antibiotika.** Léčba je zahájena antibiotiky, konkrétně cefalosporiny 3. generace (cefotaxim, ceftriaxon) či cefalosporiny 4. generace (cefepim), které patří mezi léčiva 1. volby. V případě, že cefalosporiny nelze použít se aplikují karbapenemy (meropenem). Pacientům s alergií na betalaktámová antibiotika se podává moxifloxacin (chinolonové antibiotikum). V kombinační léčbě se využívá vankomycin [28]. Podobný klinický obraz jako IMO (invazivní meningokokové onemocnění) mohou vzácně vyvolat i jiná agens (*H. influenzae*, *S. pneumoniae*, enterobakterie), z nichž některá nemusí být na penicilin senzitivní. Z tohoto důvodu penicilin není antibiotikem první volby[6].
- **Žilní přístup.** U pacienta je důležité zajistit periferní žilní přístup na méně postižené končetině. Pokud je nitrožilní přístup nedostupný, je nutno zajistit vstup intraosseální. Kanylace centrální žíly přináší rizika

komplikací, proto se v této fázi léčby nepoužívá. Zahájí se infuzní léčba podáním krystaloidů (např. Ringerův roztok, roztok 0,9 % NaCl).

- **Objemová resuscitace.** V případě hypotenze, špatného prokrvení periferie či jiných známek šoku je zahájena objemová resuscitace pomocí krystaloidů či koloidů. Počáteční dávku je nutno aplikovat během 30 minut. U dospělých pacientů 500 – 1000 ml krystaloidu (nebo 300 – 500 ml koloidu), u dětí 20ml/kg krystaloidu. Průběžně se hodnotí klinický stav pacienta a podle potřeby se proces opakuje. Pokud přetrvává oběhová nestabilita, je indikována umělá plicní ventilace a léčba vazopresory.
- **Oxygenoterapie.** Další fází je oxygenoterapie (např. pomocí inhalačního podání kyslíku maskou), která je úměrná klinickému stavu pacienta.
- **Umělá plicní ventilace.** Pokud u pacienta přetrvává šokový stav, má poruchu vědomí nebo vykazuje známky těžké intrakraniální hypertenze, je u něj indikována umělá plicní ventilace pro adekvátní přísun kyslíku.
- **Odběr krve.** Je nutné odebrat krev na kultivaci do hemokultury (u dětí 3 –5 ml, u dospělých 10 ml) a srážlivou krev pro PCR diagnostiku (u všech osob 2 ml).
- **Protišoková léčba.** U pacientů s intrakraniální hypertenzí má prioritu protišoková léčba spolu s umělou plicní ventilací, aby byla zajištěna adekvátní perfuze a okysličení mozku. Podává se dexamethason v dávce 0,15 mg/kg čtyřikrát denně po dobu 4 dnů (nebo 0,4 mg dvakrát denně po dobu 2 dnů), při křečích antikonvulziva – diazepam: 5 mg u dětí do 6 let, 10 mg u dětí nad 6 let intravenózně nebo rektálně [11, 29]. Je vhodné zvednout hlavu oproti trupu o 15 – 30 %, pokud to nevede k poklesu krevního tlaku [6, 29].

Na tuto úvodní léčbu navazují další léčebné kroky, které se u sepsy a meningitidy významně liší.

U meningokokové sepsy je důležité léčit septický šok a multiorgánové selhání [30]. Ze začátku je nejdůležitější resuscitace oběhu. Používají se krystaloidy a koloidy, inotropní látky a vazopresory, kortikoidy a umělá plicní ventilace. Dále je nutné léčit

rozsáhlé sufuze a ischemie [31]. Pokud se u pacienta vyskytne perikarditida, je nutno provést punkci perikardu.

U meningokokové meningitidy je zcela zásadní léčba intrakraniální hypertenze a stabilizování oběhu, aby byla zajištěna dostatečná perfuze mozku. Pacientovi se zvedne hlava oproti trupu o 15 – 30 %, podává se mannitol, ve vzácných případech furosemid a případně se nasadí umělá plicní ventilace. Je taktéž důležité myslet na léčbu křečí, která může snížit četnost neurologických následků. Pokud u pacienta dojde k rozvoji komplikací (subdurální kolekce, hydrocefalus), je nutné začít spolupracovat i s neurochirurgem.

U smíšené formy se kombinuje léčba meningitidy a sepse. Pokud u pacienta převažuje sepsa, je nejdůležitější resuscitace oběhu, u pacientů s převahou meningitidy je nejdůležitější léčba intrakraniální hypertenze. Je také důležité rozlišit pacienty se smíšenou formou onemocnění nebo s meningokokovou meningitidou, pokud mají chladnou periferii. Pacienti, u nichž dochází k oběhové dekompenzaci, mají většinou tachykardii a velice nízký tlak. Naopak u převahy intrakraniální hypertenze se vyskytuje mírná bradykardie a normální či zvýšený tlak. Za zhoršeným prokrvením periferie pak většinou stojí dehydratace. Razantní a nepřiměřená léčba tekutinami pacientů, kteří trpí intrakraniální hypertenzí, může způsobit progresi mozkového edému [11, 6].

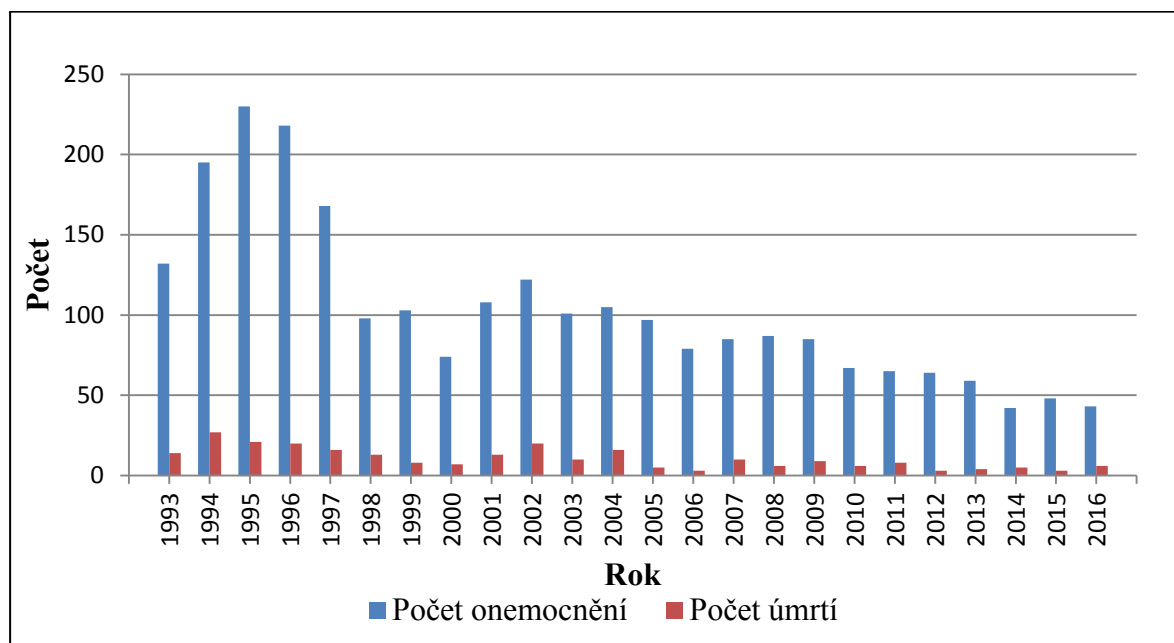
## 2.2 Epidemiologické charakteristiky v České republice

Veškerá data byla získána ze Zpráv Centra epidemiologie a mikrobiologie (Zprávy CEM) z let 2007 – 2016, které jsou dostupné i na webu Státního zdravotního ústavu (SZÚ) [32 – 41]. Úmrtnost byla vypočítána na základě dat o počtu úmrtí (ze Zpráv CEM) a počtu obyvatelstva (z Demografické příručky dostupné na webu Českého statistického úřadu – ČSÚ) [32 – 41, 42].

### 2.2.1 Výskyt onemocnění

Počet onemocnění způsobených bakterií *N. meningitidis* má v posledních 24 letech velkou rozmanitost (**Tabulka 1, Graf 1**). Nejvyšší počet byl zaznamenán v roce 1995, kdy onemocnělo 230 obyvatel, z nichž 21 zemřelo. Od tohoto roku četnost klesá. Nejnižší počet případů byl v roce 2014. Tehdy bylo zjištěno 42 případů, z nichž 5 skončilo úmrtím. Od roku 2014 se počet hlášených případů drží pod hranicí 50 nemocných za rok.

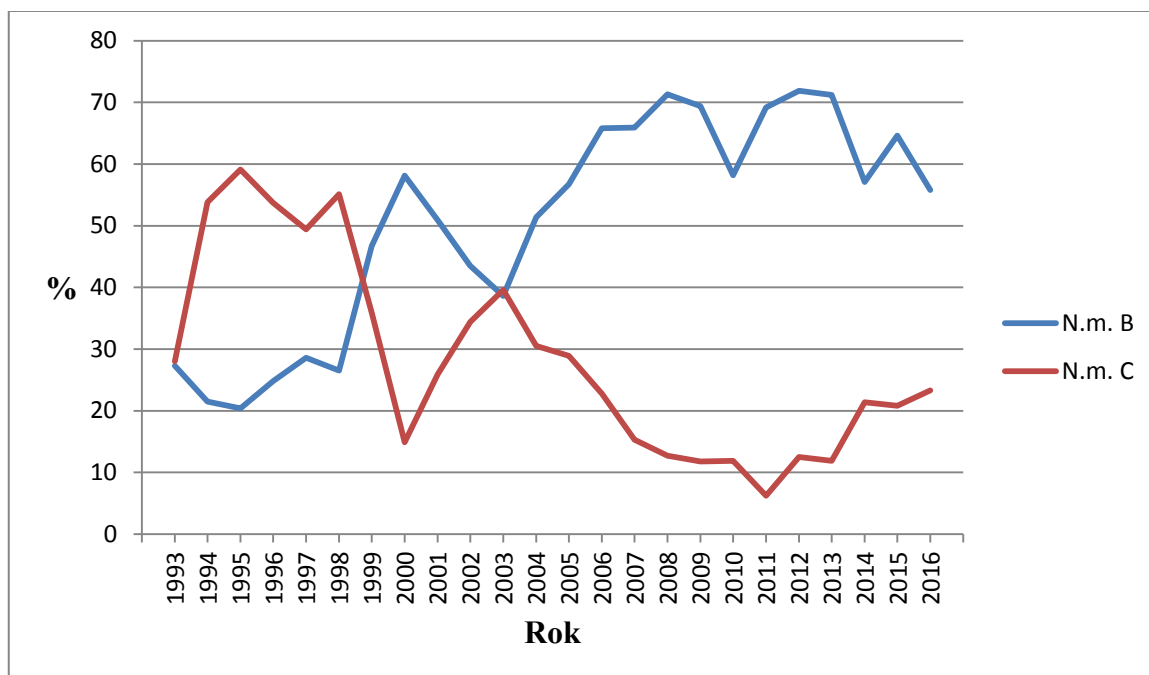
*Graf 1: Počet hlášených případů na invazivní meningokokové onemocnění, Česká republika, 1993 – 2016 (Zdroj dat: SZÚ [41])*



## Výskyt podle sérotypu

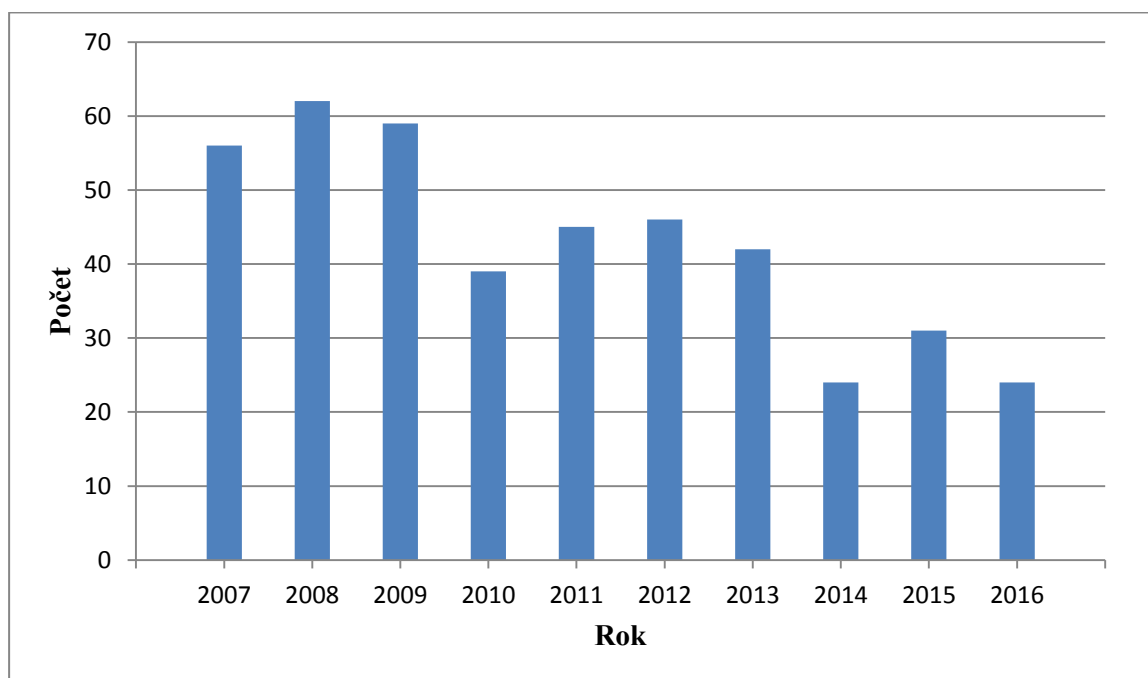
Z uvedených dat také vyplývá, že nejčastějšími sérotypy, které se u pacientů v České republice diagnostikují, jsou *Neisseria meningitidis B* a *Neisseria meningitidis C* (**Tabulka 1, Graf 2**). Podtyp *N. m. B* si od roku 2004 každoročně drží nadpoloviční většinu ze všech známých sérotypů. Nejvyšší procento případů způsobené právě tímto sérotypem bylo v roce 2012, kdy dosáhlo hodnoty 71,9 %. Procento onemocnění séroskupiny C se v roce 2012 zvýšilo téměř na dvojnásobek (12,5 %) ve srovnání s předchozím rokem (6,2 %). Za posledních 10 let bylo nejvyšších hodnot dosaženo v letech 2014 – 2016, kdy se procento onemocnění pohybovalo nad 20 %. V roce 2016 bylo dosaženo nejvyšší hodnoty, a to 23,3 %.

*Graf 2: Procentuální četnost onemocnění podle séroskupin u invazivního meningokokového onemocnění, Česká republika, 1993 – 2016 (Zdroj dat: SZÚ [41])*



Počet hlášených případů onemocnění na invazivní meningokokové onemocnění, způsobené sérotypem B, má klesající tendenci (**Tabulka 2, Tabulka 3, Graf 3**). Nejvyšší množství nemocných pacientů bylo v roce 2008, kdy onemocnělo 62 obyvatel. Naopak nejmenší množství nemocných bylo v letech 2014 a 2016, kdy se zaznamenalo 24 případů za rok.

*Graf 3: Počet hlášených případů na invazivní meningokokové onemocnění - séro skupina B, Česká republika, 2007 – 2016*



### **Výskyt podle věkové distribuce**

Z analýzy onemocnění z let 2007 – 2016 podle věku plyne, že nejvíce ohroženými skupinami jsou děti ve věku 0 – 11 měsíců, 1 – 4 roky a 15 – 19 let (*Tabulka 2, Tabulka 3, Graf 4, Graf 5*). Zároveň jsou tyto skupiny také nejvíce ohrožené sérotypem B.

#### **Kategorie 0 – 11 měsíců**

Ve věkové kategorii 0 – 11 měsíců byl nejvyšší počet nemocných zaznamenán v letech 2013 a 2015, kdy bylo pokaždé zjištěno 14 případů. V letech 2014 a 2016 byla nejnižší četnost tohoto onemocnění, a to 6 případů ročně.

Sérotypem B v roce 2007 onemocnělo 13 dětí, což bylo nejvíce za časové období let 2007 – 2016. Nejméně dětí se nakazilo v roce 2014, a to 3.

#### **Kategorie 1 – 4 roky**

U dětí ve věku 1 – 4 roky byl nejkritičtější rok 2009, kdy onemocnělo 27 pacientů. V porovnání s předchozím rokem, kdy onemocnělo 13 dětí, vzrostl počet nemocných na dvojnásobek. Nejnižší počet nakažených byl v roce 2015, kdy byly zaznamenány 4 případy.



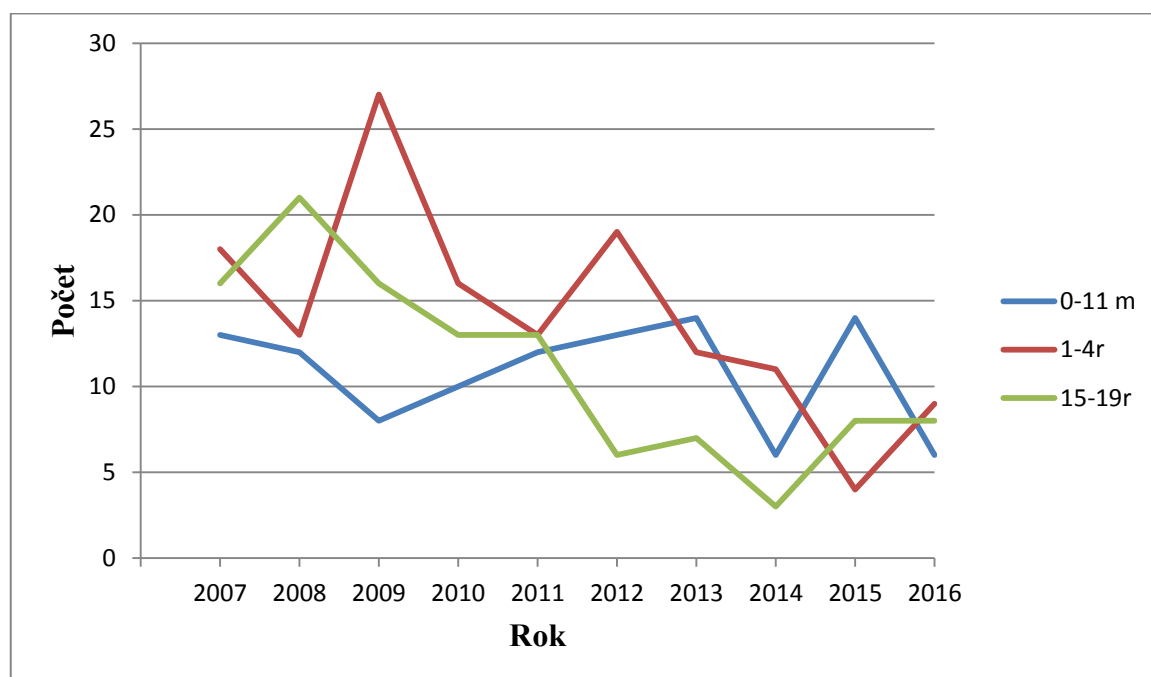
Největší výskyt sérotypu B byl v roce 2009. Tehdy onemocnělo 18 dětí, což tvoří 67 % ze všech případů. V následujícím roce klesl počet případů na méně než polovinu. V roce 2016 klesl počet nemocných dětí na 2.

### **Kategorie 15 – 19 let**

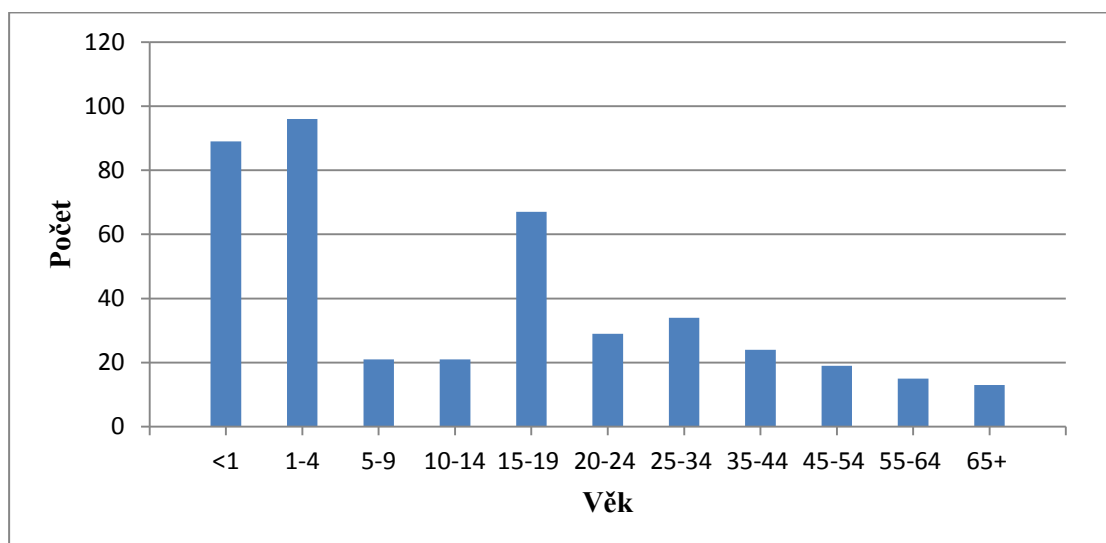
Nejvíce případů tohoto onemocnění pro věkovou kategorii 15 – 19 let bylo v roce 2008. Bylo zjištěno 21 případů. Od tohoto roku měl počet onemocnění víceméně klesající trend. Nejnižší počet byl v roce 2013, kdy onemocněli 3 obyvatelé.

Sérotypem B se nejvíce pacientů nakazilo v roce 2008. Bylo evidováno 14 pacientů, což tvoří 67 % ze všech případů. Od tohoto roku počet nemocných víceméně klesá. Nejnižšího počtu nemocných bylo dosaženo v roce 2014, kdy onemocněly 2 děti.

*Graf 4: Výskyt onemocnění podle věku na invazivní meningokokové onemocnění, Česká republika, 2007 – 2016*



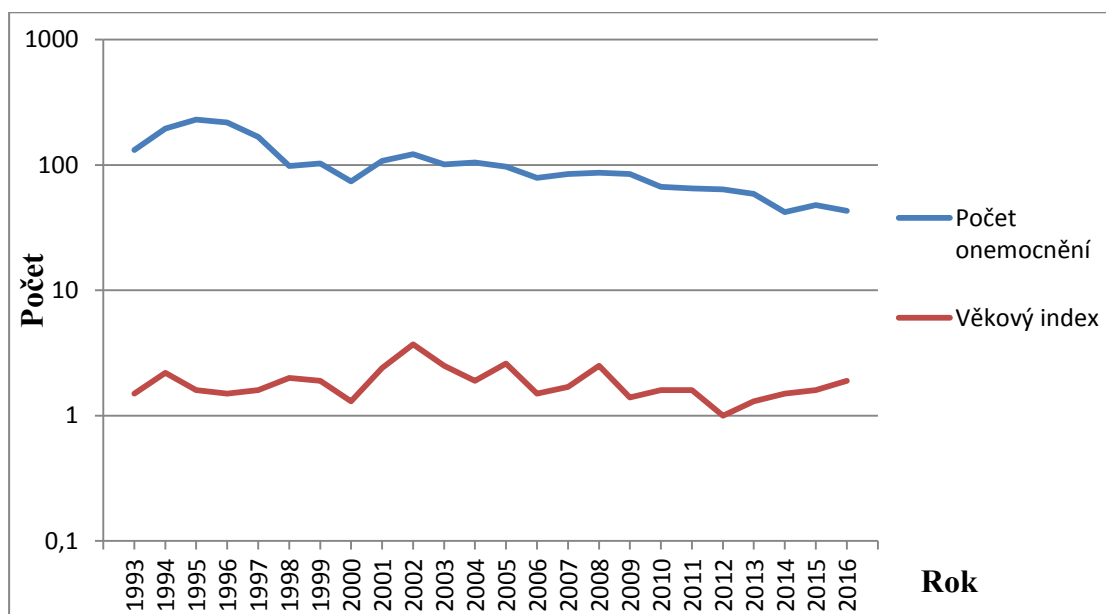
Graf 5: Invazivní meningokokové onemocnění podle věku (roky) - séro skupina B, Česká republika, 2007 – 2016



### Věkový index

Věkovému indexu (poměr počtu pacientů nad 4 roky věku k počtu pacientů 0 – 4 roky věku) je přikládán prognostický význam pro další vývoj počtu nemocných na invazivní meningokokové onemocnění [34]. V období let 1993 – 2016 byla největší hodnota věkového indexu zaznamenána v roce 2002, a to 3,7 (*Tabulka 1, Graf 6*). Další vysoké hodnoty byly v letech 2005 (2,6), 2003 (2,5) a 2008 (2,5). Naopak nejnižších hodnot bylo dosaženo v roce 2002, kdy věkový index klesl na 1. Od tohoto roku má rostoucí tendenci.

Graf 6: Věkový index a absolutní počet onemocnění, Česká republika, 1993 – 2016



Tabulka 1: Epidemiologické charakteristiky invazivního meningokokového onemocnění. Česká republika, 1993 – 2016 (převzato z [41])

	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
Počet onemocnění	132	195	230	218	168	98	103	74	108	122	101	105	97	79	85	87	85	67	65	64	59	42	48	43
Nemocnost (na 100 000 obyv.)	1,3	1,9	2,2	2,1	1,6	0,9	1,0	0,7	1,0	1,2	1,0	1,0	0,9	0,8	0,8	0,8	0,8	0,6	0,6	0,6	0,6	0,4	0,5	0,4
Počet úmrtí	14	27	21	20	16	13	8	7	13	20	10	16	5	3	10	6	9	6	8	3	4	5	3	6
Celková smrtnost (%)	10,6	13,8	9,1	9,2	9,5	13,3	7,8	9,4	12,0	16,4	9,9	15,2	5,1	3,8	11,8	6,9	10,6	8,9	12,3	4,7	6,8	11,9	6,2	13,9
Smrtnost N.m.B	5,5	11,9	10,6	11,1	6,2	7,7	0	4,6	5,4	11,3	5,1	20,4	3,6	3,8	12,5	6,5	6,8	7,7	11,1	2,2	4,8	8,3	6,5	16,7
Smrtnost N.m.C	16,2	15,2	7,3	9,4	12,0	18,5	13,5	27,3	21,4	19,0	10,0	9,4	3,6	5,5	7,7	9,1	20,0	25,0	0	12,5	14,3	22,2	0	10,0
Věkový index	1,5	2,2	1,6	1,5	1,6	2,0	1,9	1,3	2,4	3,7	2,5	1,9	2,6	1,5	1,7	2,5	1,4	1,6	1,6	1	1,3	1,5	1,6	1,9
% N.m.B onemocnění	27,3	21,5	20,4	24,8	28,6	26,5	46,7	58,1	50,9	43,5	38,6	51,4	56,7	65,8	65,9	71,3	69,4	58,2	69,2	71,9	71,2	57,1	64,6	55,8
% N.m.C onemocnění	28,0	53,8	59,1	53,7	49,4	55,1	35,9	14,9	25,9	34,4	39,6	30,5	28,9	22,8	15,3	12,7	11,8	11,9	6,2	12,5	11,9	21,4	20,8	23,3
% N.m.ND onemocnění	43,3	24,2	18,3	19,7	19,0	17,3	14,6	24,3	15,8	17,2	15,8	13,3	11,3	10,1	11,7	13,8	16,4	23,9	16,9	9,3	13,5	11,9	4,2	9,3

ND = séro skupina neurčena

Tabulka 2: Výskyt onemocnění na invazivní meningokokové onemocnění v letech 2007 – 2011, Česká republika [32 – 41]

séroskopina	2007				2008				2009				2010				2011			
	B	C	ostatní	celkem	B	C	ostatní	celkem	B	C	ostatní	celkem	B	C	ostatní	celkem	B	C	ostatní	celkem
věk																				
0-11m	13	0	0	13	11	0	1	12	7	0	1	8	7	2	1	10	8	2	2	12
1-4r	15	1	2	18	12	1	0	13	18	6	3	27	8	1	7	16	11	0	2	13
5-9r	2	1	1	4	5	3	1	9	5	0	2	7	1	0	2	3	2	0	3	5
10-14r	3	0	0	3	4	2	0	6	2	0	1	3	3	0	1	4	1	0	1	2
15-19r	8	3	5	16	14	3	4	21	10	2	4	16	6	3	4	13	9	1	3	13
20-24r	5	1	0	6	7	0	2	9	1	0	0	1	5	0	0	5	2	0	1	3
25-34r	4	2	2	8	4	1	1	6	4	0	3	7	6	0	2	8	3	0	1	4
35-44r	2	3	0	5	2	1	1	4	5	1	0	6	2	1	0	3	2	0	1	3
45-54r	2	1	1	4	1	0	0	1	3	1	0	4	0	1	2	3	3	0	1	4
55-64r	2	1	2	5	2	0	2	4	4	0	1	5	0	0	0	0	2	0	1	3
65+r	0	0	3	3	0	0	2	2	0	0	1	1	1	0	1	2	2	1	0	3
Celkem	56	13	16	85	62	11	14	87	59	10	16	85	39	8	20	67	45	4	16	65
%	65,9	15,3	18,8	100,0	71,3	12,7	16	100,0	69,4	11,8	18,8	100,0	58,2	11,9	29,9	100,0	69,2	6,2	24,6	100,0

Ostatní = sérotypy A+ X+ Y+ W+ ND

ND = séroskopina neurčena

Tabulka 3: Výskyt onemocnění na invazivní meningokokové onemocnění v letech 2012 – 2016, Česká republika [32 – 41]

séroskopina věk	2012				2013				2014				2015				2016			
	B	C	ostatní	celkem	B	C	ostatní	celkem	B	C	ostatní	celkem	B	C	ostatní	celkem	B	C	ostatní	celkem
0-11m	11	1	1	13	12	0	2	14	3	0	3	6	11	3	0	14	6	0	0	6
1-4r	13	3	3	19	7	3	2	12	7	3	1	11	3	1	0	4	2	3	4	9
5-9r	2	1	0	3	1	0	2	3	2	1	0	3	0	1	1	2	1	3	0	4
10-14r	2	0	1	3	1	1	0	2	1	0	0	1	2	1	0	3	2	0	0	2
15-19r	3	1	2	6	5	2	0	7	2	0	1	3	6	1	1	8	4	2	2	8
20-24r	6	0	1	7	0	1	2	3	1	1	0	2	0	2	1	3	2	1	2	5
25-34r	2	1	0	3	6	0	1	7	2	2	0	4	3	0	0	3	0	1	0	1
35-44r	2	0	1	3	1	0	0	1	3	0	3	6	2	1	1	4	3	0	1	4
45-54r	2	0	0	2	5	0	1	6	1	2	1	4	1	0	1	2	1	0	0	1
55-64r	2	0	0	2	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	2
65+r	1	1	1	3	3	0	0	3	2	0	0	2	3	0	2	5	1	0	0	1
Celkem	46	8	10	64	42	7	10	59	24	9	9	42	31	10	7	48	24	10	9	43
%	71,9	12,5	15,6	100,0	71,2	11,9	16,9	100,0	57,1	21,4	21,5	100,0	64,6	20,8	14,6	100,0	55,8	23,3	20,9	100,0

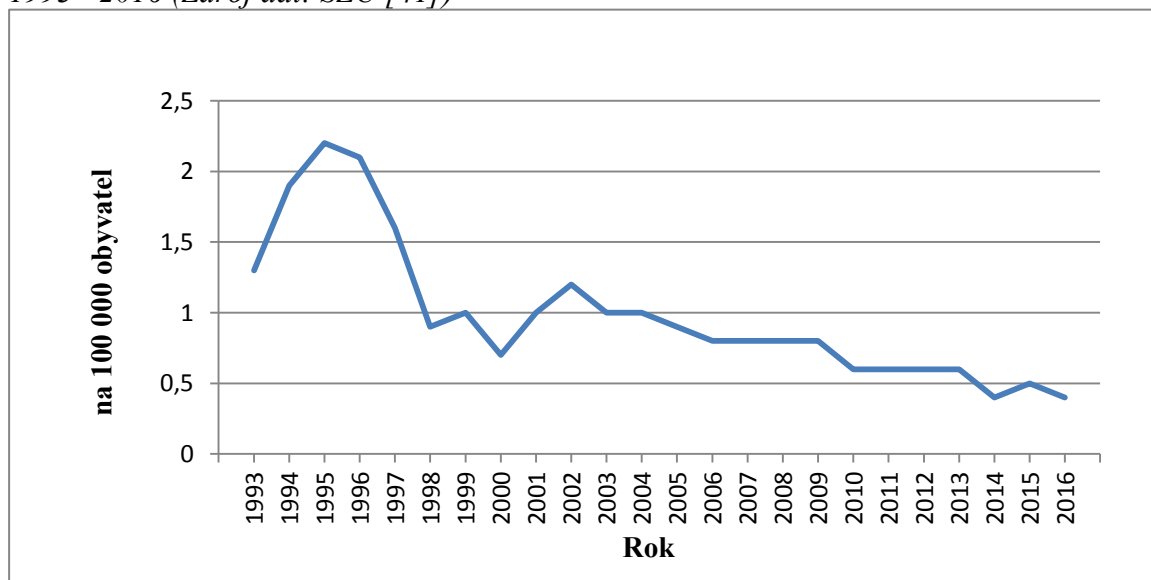
Ostatní = sérotypy A+ X+ Y+ W+ ND

ND = séroskopina neurčena

### 2.2.2 Nemocnost

Nejvyšší nemocnost byla zaznamenána v roce 1995, kdy dosahovala 2,2/100 000 obyvatel (*Tabulka 1, Graf 7*). V průběhu dalších let se postupně snižovala. Nejnižších hodnot bylo zaznamenáno v letech 2014 a 2016, kdy byla nemocnost 0,4/100 000 obyvatel.

*Graf 7: Nemocnost invazivním meningokokovým onemocněním, Česká republika 1993 – 2016 (Zdroj dat: SZÚ [41])*



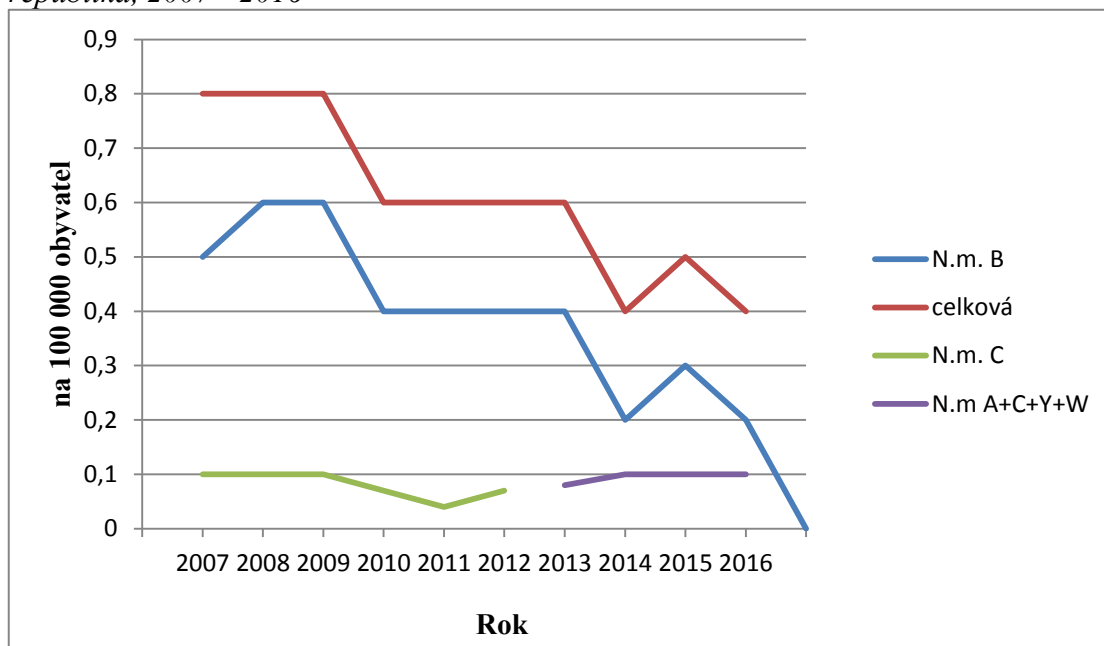
#### Nemocnost podle sérotypu

Dlouhodobé sledování nemocnosti ukazuje, že séroskupina B způsobuje nejvyšší nemocnost ze všech (*Tabulka 4, Graf 8*). Nejvyšší nemocnost séroskupiny *N. m. B* byla zaznamenána v letech 2008 a 2009 (0,6/100 000 obyvatel). Vzhledem ke klesající nemocnosti u sérotypu C se od roku 2013 udává nemocnost společně pro sérotyp A, C, Y, a W dohromady. Nejnižších hodnot bylo dosaženo v letech 2014 a 2016 (0,2/100 000 obyvatel).

*Tabulka 4: Nemocnost (na 100 000 obyvatel) invazivního meningokokového onemocnění dle séroskupin, Česká republika, 2007 – 2016 [32 – 41]*

Séroskupina	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
B	0,5	0,6	0,6	0,4	0,4	0,4	0,4	0,2	0,3	0,2
C	0,1	0,1	0,1	0,07	0,04	0,07				
A+C+Y+W							0,08	0,1	0,1	0,1
Celková	0,8	0,8	0,8	0,6	0,6	0,6	0,6	0,4	0,5	0,4

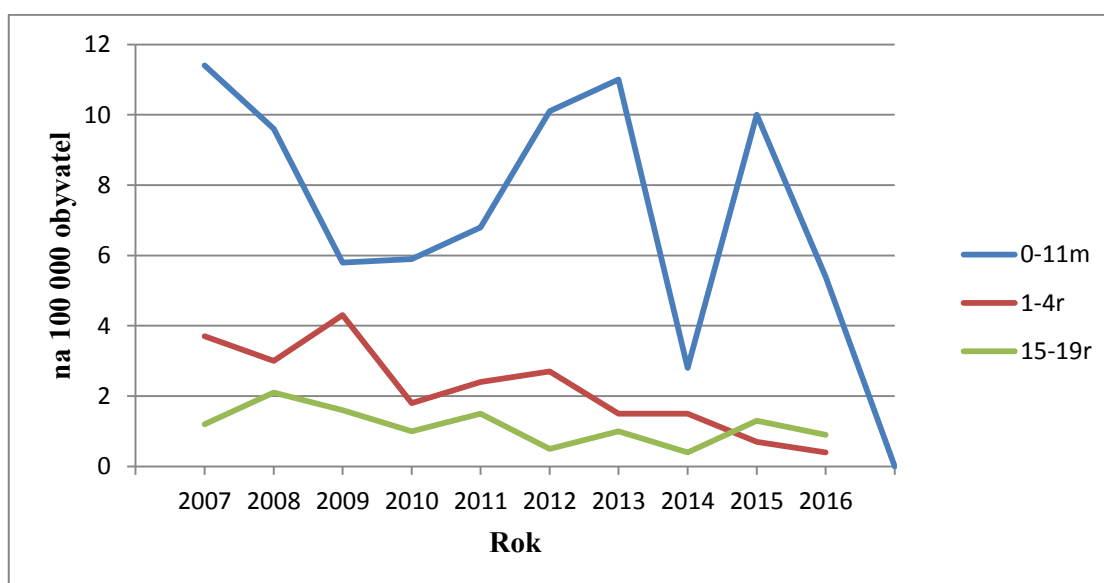
Graf 8: Nemocnost invazivního meningokokového onemocnění podle sérotypu, Česká republika, 2007 – 2016



### Nemocnost dle věkové distribuce

Z dostupných dat vyplývá, že nejvyšší nemocnost ve vybraných věkových kategoriích způsobuje séroskupina B, a to v nejmladší věkové skupině 0 – 11 měsíců, kde od roku 2007 měla klesající trend (*Tabulka 5, Graf 9*). Ten se ale v roce 2009 zastavil na 5,8/100 000 obyvatel. Od roku 2010 docházelo k postupnému růstu až na 11,0/100 000 v roce 2013.

Graf 9: Věková nemocnost způsobená *N. meningitidis B*, Česká republika, 2007 – 2016



Tabulka 5: Nemocnost (na 100 000 obyvatel) invazivního meningokokového onemocnění dle věku, Česká republika, 2007 – 2016 [32 – 41]

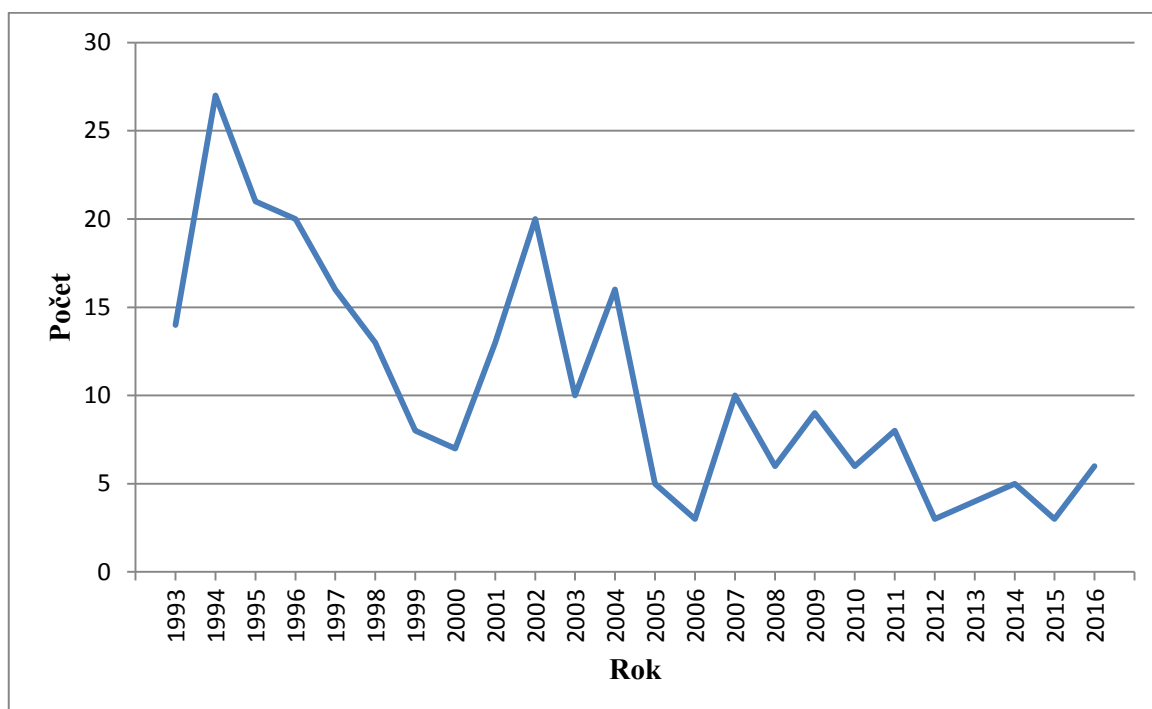
	2007		2008		2009		2010		2011		2012		2013		2014		2015		2016	
Séroskopina	B	C	B	C	B	C	B	C	B	C	B	C	B	C+A+Y+W	B	C+A+Y+W	B	C+A+Y+W	B	C+A+Y+W
Věk																				
0-11m	11,4	0	9,6	0	5,8	0	5,9	1,7	6,8	1,7	10,1	0,9	11,0	0	2,8	0	10,0	2,7	5,4	0
1-4r	3,7	0,2	3,0	0,2	4,3	1,4	1,8	0,2	2,4	0	2,7	0,6	1,5	0,6	1,5	0,9	0,7	0,2	0,4	1,1
5-9r	0,4	0,2	1,0	0,6	1,1	0	0,2	0	0,4	0	0,4	0,2	0,2	0	0,4	0,1	0	0,2	0,5	0
10-14r	0,6	0	0,8	0,4	0,4	0	0,6	0	0,2	0	0,4	0	0,2	0,2	0,2	0	0,4	0,2	0,4	0
15-19r	1,2	0,5	2,1	0,5	1,6	0,3	1,0	0,5	1,5	0,2	0,5	0,2	1,0	0,4	0,4	0,2	1,3	0,4	0,9	0,7
20-24r	0,7	0,1	1,0	0	0,1	0	0,7	0	0,3	0	0,9	0	0	0,3	0,1	0,1	0	0,3	0,3	0,3
25-34r	0,2	0,1	0,2	0,05	0,2	0	0,3	0	0,1	0	0,1	0,06	0,4	0,06	0,1	0,1	0,2	0	0	0,1
35-44r	0,1	0,2	0,1	0,06	0,3	0,06	0,1	0,06	0,2	0	0,1	0	0,05	0	0,2	0	0,1	0,1	0,15	0,05
45-54r	0,1	0,07	0	0	0,2	0,07	0	0,07	0,2	0	0,1	0	0,4	0	0,1	0,2	0,1	0,1	0,1	0
55-64r	0,1	0,06	0,1	0	0,3	0	0	0	0,1	0	0,1	0	0,06	0	0	0	0	0	0,1	0
65+r	0	0	0	0	0	0	0,06	0	0,1	0,06	0,05	0,05	0,2	0	0,1	0	0,2	0,1	0,05	0
Celkem	0,5	0,1	0,6	0,1	0,6	0,1	0,4	0,07	0,4	0,04	0,4	0,07	0,4	0,08	0,2	0,1	0,3	0,1	0,2	0,1



### 2.2.3 Počet úmrtí

V letech 1993 – 2016 byl nejvyšší počet úmrtí na IMO zaznamenán v roce 1994, kdy této chorobě podlehl 27 pacientů (*Tabulka 1, Graf 10*). Počet úmrtí měl od tohoto roku klesající tendenci. Od roku 2001 se počet zemřelých ale začal zvedat. V roce 2002 množství zesnulých pacientů dosáhlo čísla 20, následující rok se počet mrtvých snížil na polovinu. Nejnižší množství zesnulých pacientů bylo zaznamenáno v letech 2006, 2012 a 2015, kdy pokaždé zemřeli pouze 3 pacienti. Od roku 2015 se četnost úmrtí zvýšila.

*Graf 10: Počet úmrtí na invazivní meningokokové onemocnění, Česká republika, 1993 – 2016*



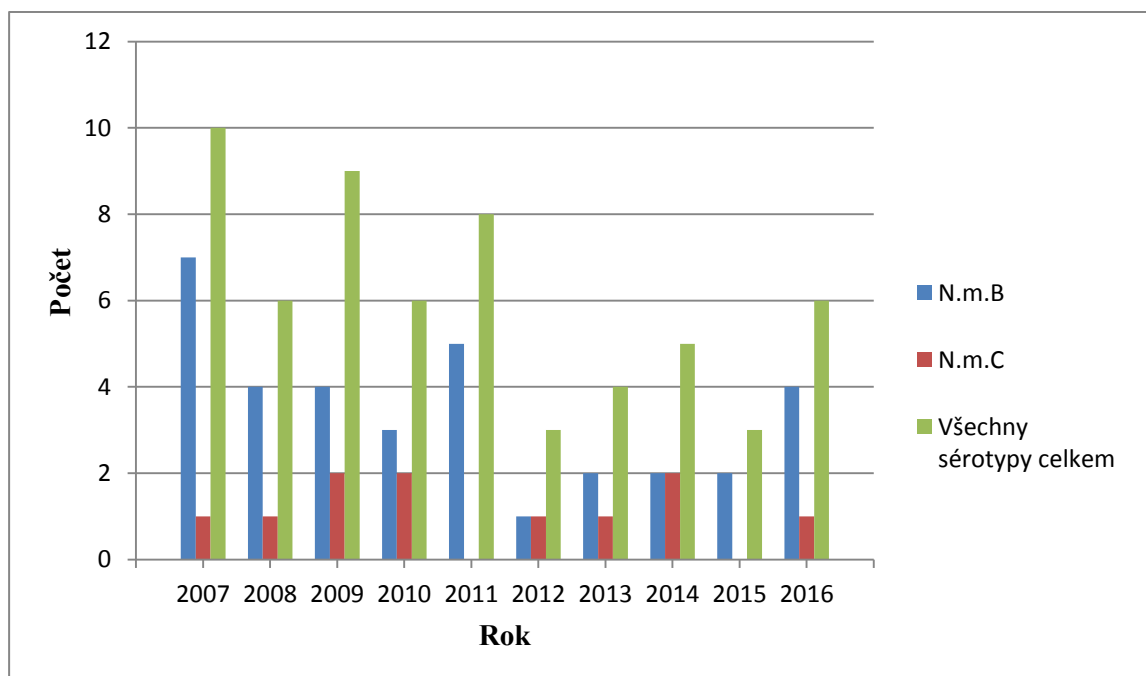
### Počet úmrtí dle sérotypu

Od roku 2007 bylo zaznamenáno největší množství úmrtí na *Neisseria meningitidis B* právě v tomto roce, kdy zemřelo 7 pacientů (*Tabulka 6, Graf 11*). Naopak nejnižší četnost byla zaznamenána v roce 2012, s počtem úmrtí 1. Nejvyšší počet úmrtí na sérotyp *Neisseria meningitidis C* byl v letech 2011 a 2015, kdy tomuto sérotypu nepodleh ani jeden pacient.

Tabulka 6: Úmrtí na invazivní meningokokové onemocnění - sérotypy B, C, Česká republika, 2007 – 2016 [32 – 41]

	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
B	7	4	4	3	5	1	2	2	2	4
C	1	1	2	2	0	1	1	2	0	1
Všechny sérotypy celkem	10	6	9	6	8	3	4	5	3	6

Graf 11: Počet úmrtí na invazivní meningokokové onemocnění- sérotypy B, C a všechny sérotypy celkem, Česká republika, 2007 – 2016



### Počet úmrtí dle věkové distribuce

Z dat uvedených v tabulce (*Tabulka 7*) vyplývá, že skupiny s nejvyšším počtem úmrtí v letech 2007 – 2016 jsou věkové kategorie 0 – 11 měsíců věku, 1 – 4 roky, 15 – 19 roků a 55 – 64 let. Nejvíce pacientů umírá na sérotyp B ve věku 0 – 11 měsíců.

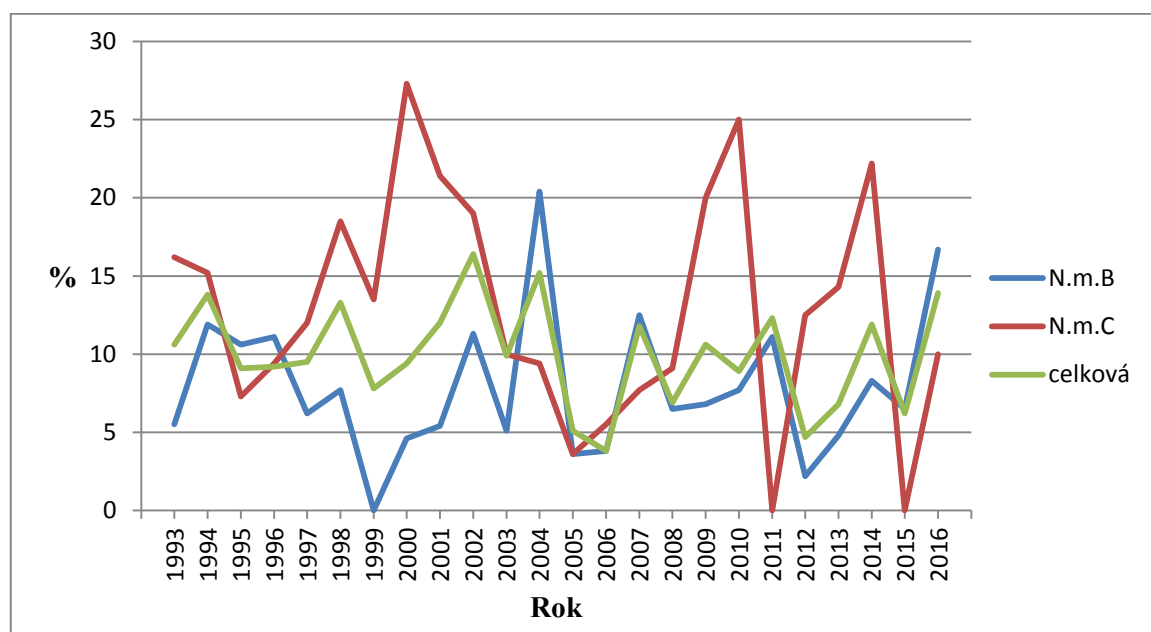
Tabulka 7: Celkový počet úmrtí na invazivní meningokokové onemocnění (sérotyp B, C) podle věku v letech 2007 – 2016, Česká republika [32 – 41]

Věk	Počet	
	Sérotyp B	Sérotyp C
0-11 m	13	2
1-4 r	8	3
5-9 r	0	1
10-14 r	0	0
15-19 r	2	3
20-24 r	1	1
25-34 r	1	0
35-44 r	2	1
45-54 r	2	0
55-64 r	3	0
65+ r	2	0

#### 2.2.4 Smrtnost

Od roku 1993 byla nejvyšší smrtnost zaznamenána v roce 2002, kdy dosáhla 16,4 % (*Tabulka 1, Graf 12*). V tomto roce zemřelo 20 obyvatel z celkově 122 nemocných. Další vysoká smrtnost byla v letech 2016 (13,9 %), kdy došlo k úmrtí 6 osob ze 43 nemocných, a 1994 (13,8 %). Tehdy zemřelo 27 osob z celkově 195 nakažených.

*Graf 12: Smrtnost (%) invazivního meningokokového onemocnění, Česká republika, 1993 – 2016 (Zdroj dat: SZÚ [41])*



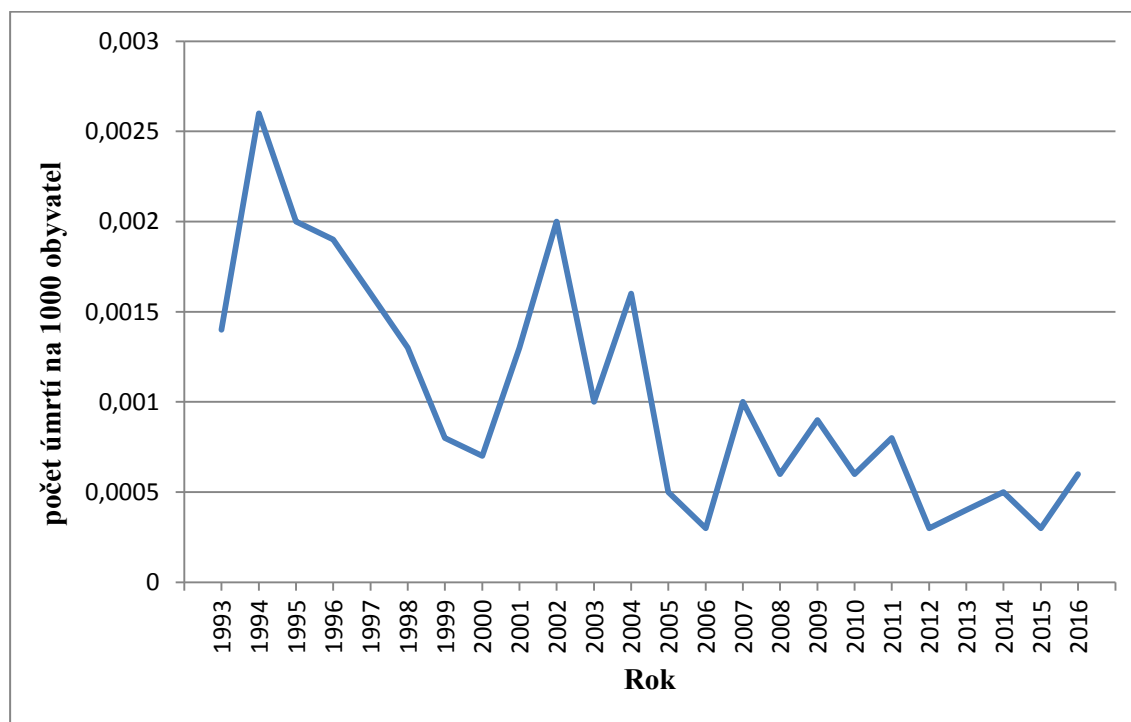
## 2.2.5 Úmrtnost

Úmrtnost neboli mortalita je počet zemřelých na dané onemocnění k celkovému počtu obyvatel za dané období, vyjádřená na 1000 obyvatel [43]. Hrubá míra úmrtnosti (počet zemřelých na dané onemocnění ke střednímu stavu obyvatelstva) [44] byla nejvyšší v roce 1994 (0,0026) a dále v letech 1995 a 2002, kdy dosáhla hodnot 0,0020 (**Tabulka 8, Graf 13**). Naopak nejnižších hodnot dosáhla v letech 2007 a 2003, kdy byla úmrtnost pouze 0,0010. Při porovnání roku 2003 s předchozím rokem (rok 2002), kdy byla mortalita 0,0020, plyne, že klesla na polovinu. Od roku 2008 se úmrtnost drží pod hranicí 0,0010.

*Tabulka 8: Hrubá míra úmrtnosti (počet úmrtí na 1000 obyvatel) na invazivní meningokokové onemocnění, Česká republika, 1993 – 2016 (dopočítáno podle dat z [42] a Tabulka 1)*

Rok	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004
Mortalita	0,0014	0,0026	0,0020	0,0019	0,0016	0,0013	0,0008	0,0007	0,0013	0,0020	0,0010	0,0016
Rok	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
Mortalita	0,0005	0,0003	0,0010	0,0006	0,0009	0,0006	0,0008	0,0003	0,0004	0,0005	0,0003	0,0006

*Graf 13: Hrubá míra úmrtnosti (počet úmrtí na 1000 obyvatel) na invazivní meningokokové onemocnění, Česká republika, 1993 – 2016*



## 2.3 Dostupné vakcíny

### 2.3.1 NeisVac-C

NeisVac-C je konjugovaná polysacharidová vakcína proti infekcím, které vyvolávají meningokoky séroskupiny C. Může se aplikovat kojencům od 2 měsíců věku. V základním očkování se podávají kojencům ve věku 2 až 4 měsíců věku dvě dávky o objemu 0,5 ml, přičemž minimální odstup od jednotlivých aplikací by měl být alespoň 2 měsíce. Dětem od 4 měsíců věku, adolescentům a dospělým se podává jedna dávka o objemu 0,5 ml. Po dokončení základního očkování kojenců ve věku 2 až 12 měsíců se má provést přeočkování (tzv. booster dávka). Má být podáno přibližně ve věku 12 – 13 měsíců dítěte s odstupem alespoň 6 měsíců od poslední vakcinace přípravkem NeisVac-C. U dětí, u kterých proběhlo základní očkování ve věku 12 měsíců a více, dosud nebyla stanovena potřeba podání booster dávky [45].

### 2.3.2 Nimenrix

Nimenrix je konjugovaná vakcína proti meningokokům skupin A, C, W – 135 a Y. Aplikace se může provádět již od 6 týdnů věku. V základním očkování se podávají dětem ve věku 6 až 12 týdnů celkem tři dávky, každá po 0,5 ml. Mezi první a druhou dávkou má rozestup tvořit 2 měsíce. Třetí dávku (posilovací, tzv. booster) se doporučuje podat ve 12 měsících věku dítěte. Dětem od 12 měsíců věku, dospívajícím a dospělým se podává jedna dávka o objemu 0,5 ml. Potřeba podání druhé dávky u těchto pacientů dosud nebyla stanovena. U určitých osob ji ale lze zvážit. [46].

### 2.3.3 Menveo

Menveo je konjugovaná vakcína proti meningokokům skupin A, C, W – 135 a Y. Je indikována k imunizaci dětí od 2 let. V základním očkování se podává dětem od 2 let, dospívajícím a dospělým jedna dávka vakcíny o objemu 0,5 ml. Toto primární očkování je nutno dokončit jeden měsíc před rizikem expozice kmeny *N. m.* A, C, W-135 a Y, aby byly zajištěny optimální hladiny protilátek proti všem séroskupinám. Potřebu a načasování aplikace posilovací dávky je třeba určit podle národních doporučení [47].

### 2.3.4 Trumenba

Trumenba je rekombinantní vakcína proti meningokokům skupiny B, která je indikována k aktivní imunizaci osob ve věku od 10 let. V České republice byla registrována teprve v květnu 2017, a tudíž podléhá dalšímu sledování. V primární sérii

očkovaní je možno vakcínu aplikovat dvěma dávkovacími schémata. Při výběru je nutno zvážit riziko expozice a náchylnost pacienta k onemocnění. Na obě schémata proběhly studie s různými výsledky ohledně imunitní odpovědi na dané dávkovací schéma. Jedním z nich je podání celkem dvou dávek (jedna o objemu 0,5 ml) v intervalu 6 měsíců. Druhou možností je podat celkem tři dávky vakcíny (jedna o objemu 0,5 ml). První dvě se aplikují s odstupem minimálně jednoho měsíce, třetí dávka se aplikuje nejméně 4 měsíce po dávce druhé [48].

### **2.3.5 Bexsero**

Bexsero je rekombinantní čtyřkomponentní vakcína proti meningokokům skupiny B [49]. Další informace jsou uvedeny v kapitole 2.4.

## **2.4 Informace o nové vakcíně Bexsero**

Vakcína Bexsero je v České republice dostupná od března roku 2014 a podléhá dalšímu sledování, které umožní získat nové informace o bezpečnosti. Je to rekombinantní čtyřkomponentní vakcína, která se používá k imunizaci proti IMO způsobenému kmeny *Neisseria meningitidis B*. Vakcína obsahuje rekombinantní fúzní protein NHBA 50 µg, rekombinantní protein NadA 50 µg, rekombinantní fúzní protein fHbp 50 µg a vezikuly vnější membrány (OMV) 25 µg. Lze ji podávat jedincům od 2 měsíců věku. Při vakcinaci je potřeba zvážit veškeré důsledky IMO v různých věkových kategoriích a variabilitu epidemiologie antigenu séro skupiny B v různých geografických oblastech [49].

### **2.4.1 Dávkování**

Dávkovací schéma je rozděleno do pěti skupin podle věku. (*Tabulka 9*). Vakcína se aplikuje intramuskulárně. V případě, že se současně aplikuje pacientovi více vakcín, je nutné použít různá místa vpichu injekce [49].

Kojencům ve věku 2 až 5 měsíců se u primární imunizace podávají celkem tři dávky (každá po 0,5 ml), přičemž prodlevy mezi nimi jsou vždy minimálně jeden měsíc. Booster dávka se pak aplikuje ve věku 12 až 15 měsíců. V případě prodlení se booster dávka má podat nejpozději ve 24 měsících věku.

Neočkovaným kojencům ve věku 6 až 11 měsíců a dětem ve věku 12 až 23 měsíců se v primovakcinaci podávají celkem dvě dávky (každá po 0,5 ml)

s odstupem minimálně 2 měsíců. Booster dávka se u kojenců ve věku 6 až 11 měsíců aplikuje ve 2 letech s odstupem nejméně 2 měsíce po primovakcinaci. Booster dávka u dětí ve věku 12 až 23 měsíců se podává s prodlevou 12 až 23 měsíců od primární vakcinace.

Dětem ve věku 2 roky až 10 let se v primární imunizaci aplikují dvě dávky (každá po 0,5 ml) s odstupem minimálně 2 měsíce. Potřeba booster dávky nebyla stanovena.

Dospívajícím (starším 11 let) a dospělým (do 50 let) se v primovakcinaci aplikují dvě dávky (každá po 5 ml) s prodlevou alespoň 1 měsíc. Potřeba booster dávky u pacientů této věkové kategorie nebyla stanovena. Pro dospělé ve věku nad 50 let nejsou dostupné žádné údaje [49, 50].

*Tabulka 9: Dávkovací schéma vakcíny Bexsero (převzato z [49])*

Věková skupina	Primární imunizace	Prodlevy mezi dávkami u primární imunizace	Booster
Kojenci, 2 až 5 měsíců	Tři dávky po 0,5 ml s první dávkou podanou ve 2 měsících věku	Minimálně 1 měsíc	Ano, jedna dávka mezi 12 a 15 měsíci věku
Neočkovaní kojenci, 6 až 11 měsíců	Dvě 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)	Dvě dávky po 0,5 ml	Minimálně 1 měsíc	Potřeba booster dávky nebyla stanovena

#### 2.4.2 Použití s jinými vakcínami

Klinické studie prokázaly, že při konkomitantním podávání vakcíny Bexsero a běžných vakcín nedošlo k ovlivnění jejich imunitní odpovědi [51]. Vakcínu lze současně podávat s vakcínami proti acelulární pertusi, difterii, *Haemophilu influenzae* typu b, hepatitidě B, s heptavalentní pneumokokovou konjugovanou vakcínou, inaktivované poliomyelitidě, vakcínou proti spalničkám, příušnicím, zarděnkám, tetanu, varicele a CRM – konjugovanou vakcínou proti meningokokům skupiny C [49, 51]. Současné podávání s jinými vakcínami nebylo doposud studováno [49].

Studie také prokázaly zvýšené riziko výskytu horečky. Abychom snížili její výskyt a intenzitu, doporučuje se podávat profylakticky antipyretika [51]. Ze skupiny antipyretik byl studován účinek paracetamolu. Bylo u něj prokázáno, že jeho profylaktické použití snižuje výskyt a závažnost horečky, a zároveň nedochází k ovlivnění imunitní odpovědi na vakcínu [49].

#### 2.4.3 Nežádoucí účinky

Jednotlivé NÚ (nežádoucí účinky) jsou rozděleny podle skupin orgánů a četnosti jejich výskytu. Jsou shrnuty z SPC (souhrn údajů o přípravku), databázi UpToDate a Micromedex. Při porovnání byla většina NÚ uvedena v SPC, až na výjimky, které jsou uvedeny v Tabulce 10 [49, 52, 53].

Četnosti výskytů jsou definovány takto: nad 10 % (velmi časté), 1 – 10 % (časté), pod 1 % (méně časté, vzácné, velmi vzácné), není známo. Vzhledem k tomu, že nežádoucí účinky dobrovolně hlásí populace neurčité velikosti, není vždy možné spolehlivě zhodnotit frekvenci jejich výskytu. Jsou tedy následně uvedeny s frekvencí výskytu „není známo“. Tento seznam obsahuje závažné události nebo události, které mají podezření na příčinnou souvislost s vakcínou Bexsero. Tyto události podléhají peregistračnímu sledování NÚ [49].



Tabulka 10: Nežádoucí účinky shrnuté z SPC, Micromedex a UpToDate [49, 52, 53]

Skupina orgánů / frekvence	Nežádoucí účinek
Poruchy imunitního systému	
Není známo	Alergické reakce (včetně anafylaktického šoku)
Poruchy metabolismu a výživy	
Nad 10 %	Poruchy příjmu potravy (u dětí do 10 let), bolest hlavy (u dětí starších 11 let a dospělých)
Poruchy nervového systému	
Nad 10 %	Ospalost a neobvyklý pláč u dětí do 10 let, bolest hlavy, databáze UpToDate uvádí ještě podrážděnost a zimnici
Pod 1 %	Záchvaty u dětí do 10 let (včetně febrilních křečí)
Není známo	Hypotonicko-hyporesponzivní epizoda, synkopa nebo vazovagální reakce na injekci
Cévní poruchy	
Pod 1 %	Bledost (vzácné po booster dávce) a Kawasakiho syndrom u dětí do 10 let
Gastrointestinální poruchy	
Nad 10 %	Průjem a zvracení (méně časté po booster dávce) u dětí do 10 let (databáze Micromedex zvracení jako NÚ neuvádí), nauzea u dětí starších 11 let a dospělých, databáze UpToDate uvádí i změnu chuti k jídlu
Poruchy kůže a podkožní tkáně	
Nad 10 %	Vyrážka u dětí od 12 do 23 měsíců (méně častá po booster dávce)
1 – 10 %	Vyrážka (kojenci a děti od 2 do 10 let), databáze UpToDate uvádí i kopřivku jako častý NÚ (kdežto SPC ji uvádí jako vzácný NÚ)
Pod 1 %	Ekzém a kopřivka u dětí do 10 let
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	
Nad 10 %	Artralgie, myalgie (u dětí starších 11 let a dospělých)

Respirační systém	
1 – 10 %	Nazofaryngitida (uvádí databáze Micromedex a UpToDate)
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	
Nad 10 %	Horečka ( $\geq 38$ °C) u dětí do 10 let, citlivost v místě injekce (u dětí do 10 let včetně závažné citlivosti v místě injekce, kdy docházelo k pláči po pohybu končetinou, do které byla injekce aplikována; u dospělých včetně závažné bolesti v místě injekce, kdy docházelo k neschopnosti provádět běžné denní činnosti), erytém, otok a indurace v místě injekce, podrážděnost, malátnost, databáze Micromedex uvádí ještě únavu
Pod 1 %	Horečka ( $\geq 40$ °C) u dětí do 10 let
Není známo	Reakce v místě injekce (včetně rozsáhlého otoku končetiny, do které byla vakcína podána, puchýřů v místě injekce nebo v jeho okolí a uzlíku v místě injekce, který může přetrvávat déle než jeden měsíc).

## 2.5 Doporučení České vakcinologické společnosti k očkování proti meningokokům

Vzhledem k aktuální epidemiologické situaci v České republice vydala v lednu 2018 Česká vakcinologická společnost České lékařské společnosti Jana Evangelisty Purkyně (ČVS ČLS JEP) doporučení pro očkování proti invazivním meningokokovým onemocněním [54].

Aby se dosáhlo co nejširšího pokrytí všech séro skupin, doporučuje se očkování vakcínami proti Men A, C, W, Y a MenB. Aplikace těchto vakcín je doporučena s odstupem alespoň dvou týdnů. Pokud je třeba vakcíny podat zároveň, je nutno injekci aplikovat do odlišných míst.

K očkování proti IMO jsou k dispozici dvě konjugované vakcíny proti Men A, C, W, Y (Nimenrix k použití od 6 týdnů věku, Menveo od 2 let věku) a proti MenB (Bexsero k aplikaci od 2 měsíců věku, Trumenba od 10 let věku).

Očkování proti IMO je doporučeno pro:

- Kojence ve věku od 2 až 11 měsíců věku, přičemž první dávka se upřednostňuje aplikovat v průběhu prvního půl roku života
- Děti ve věku 1 – 4 let věku
- Adolescenty a mladé dospělé ve věku od 13 do 25 let, přičemž očkování se upřednostňuje aplikovat ve věku 13 – 15 let
- Pacienty bez ohledu na výši věku, s následujícími zdravotními indikacemi:
  - Porušená nebo zaniklá funkce sleziny (hyposplenismus/asplenismus)
  - Autologní a alogenní transplantace kmenových hemopoetických buněk
  - Primární či sekundární imunodeficit nebo očekávaný imunodeficit
  - Deficit terminálního komplementu
  - Prodělaná bakteriální meningokoková meningitida a septikémie
  - Před zahájením léčby eculizumabem
- Osoby bez ohledu na věk, které cestují nebo plánují trvalý pobyt v zemích, kde je hyperendemický nebo epidemický výskyt meningokokových onemocnění

- Osoby, které jsou v profesionálním riziku IMO (zdravotnický personál pečující o pacienty s IMO, laboratorní pracovníci pracující s původci IMO)
- Osoby v ohnisku nákazy IMO

### **Dávkování a vakcinační schémata**

U dětí ve věku 2 až 5 měsíců se provede aplikace vakcíny proti MenB ve schématu 3+1 (Bexsero). V primovakcinaci se aplikují 3 dávky, poté následuje jedna booster dávka. Vakcína proti Men A, C, W, Y se podává ve věku do 12 týdnů ve schématu 2+1, ve věku do 5 měsíců věku ve schématu 2+0 (Nimenrix).

U dětí ve věku 6 až 11 měsíců se proti Men B očkuje ve schématu 2+1 (Bexsero), proti Men A, C, W, Y (Nimenrix) 2+0.

Ve věku 1 – 4 roky se proti Men B očkuje vakcínou Bexsero. Ve věku do 23 měsíců ve schématu 2+1, od 2 – 4 let 2+0. Vakcína proti MenA, C, W, Y (Nimenrix/Menveo) se očkuje 1+0.

U adolescentů a mladých dospělých (13 – 25 let) se očkuje proti MenB vakcínou Bexsero ve schématu 2+0 nebo Trumenba 2+0 (toto schéma se použije pouze u imunokompetentních jedinců). Proti MenA, C, W, Y se vakcína aplikuje podle schématu 1+0 (Menveo).

Osoby se zdravotní indikací se proti MenB očkují buď vakcínou Bexsero ve schématu podle věku (3+1 nebo 2+1 nebo 2+0) nebo vakcínou Trumenba 3+0. Proti MenA, C, W, Y se vakcína Nimenrix aplikuje ve schématu 2+0 (do věku 12 týdnů ve schématu 2+1).

U cestovatelů a osob v profesionálním riziku IMO nebo osob v ohnisku nákazy IMO se očkování provede v souladu s SPC dané vakcíny. Pokud je třeba zabezpečit co nejrychlejší protekci, v případě vakcíny Trumenba se doporučuje použít schéma 3+0 [54].

### 3 METODIKA PRÁCE

Data o spotřebě vakcíny Bexsero v letech 2014 – 2017 v České republice byla získána z databáze Státního ústavu pro kontrolu léčiv (SÚKL), přičemž spotřeba očkovací vakcíny byla vyjádřena v počtu balení. Jedná se o hlášení distributorů o dodávkách léčivých přípravků do lékáren a jiných zdravotnických zařízení.

Data o hlášených NÚ v České republice za období od března 2014 do 22. 05. 2017 byla získána z Centrální databáze nežádoucích účinků (CDNÚ) Státního ústavu pro kontrolu léčiv a zpracována deskriptivní statistikou. CDNÚ je systém pro registraci a další zpracování hlášení o podezření na nežádoucí účinky léčivých přípravků. Databáze je schopna elektronické výměny hlášení NÚ se všemi organizacemi, které jsou registrované v systému EudraVigilance (systém hlášení NÚ v rámci Evropské ekonomické oblasti) [55, 56]. Hlášení o podezření na NÚ podává zdravotnický pracovník (lékař, lékárník, zdravotní sestra atd.), pacient či jiná osoba (např. rodič hlásí reakci u dítěte), držitel rozhodnutí o registraci a další provozovatelé. Hlásí se jakékoliv podezření na závažný nebo neočekávaný nežádoucí účinek, zneužití nebo nesprávné použití léčivého přípravku, předávkování, podezření na lékovou interakci, teratogenní efekt nebo neúčinnost přípravku [57].

Nežádoucím účinkem se rozumí odezva na léčivý přípravek, která je nepříznivá a nezamýšlená. Závažné nežádoucí účinky mají za následek smrt, ohroží život, vyžadují hospitalizaci nebo prodloužení probíhající hospitalizace, mají za následek trvalé nebo významné poškození zdraví nebo omezení schopností nebo se projeví jako vrozená anomálie či vrozená vada u potomků. Neočekávané nežádoucí účinky jsou ty, jejichž povaha, závažnost nebo důsledek je v rozporu s informacemi uvedenými v souhrnu údajů o přípravku (SPC) u registrovaného léčivého přípravku nebo jsou v rozporu s dostupnými informacemi, například se souborem informací pro zkoušejícího u hodnoceného léčivého přípravku, který není registrován [58].

Dále byl hodnocen výskytu NÚ v rámci provedených klinických studií na vakcíně proti MenB. Klinické studie hodnotící nežádoucí účinky vakcíny proti MenB byly vyhledávány v elektronických databázích Pubmed a Embase. V databázi PubMed byly studie vyhledány podle klíčových slov "meningococcal serogroup B AND safety", "meningococcal serogroup B", "4CMenB" s filtrem "clinical trial". V databázi Embase pomocí "meningococcus vaccine AND adverse drug reaction", "meningococcal vaccine B", "Bexsero" s filtrem "article". Výběr studií byl limitován anglickým jazykem. Studie nebyly časově omezeny. Všechny studie byly randomizované, přičemž 7 z nich bylo otevřených a 6 zaslepených. Při výběru jsem volila tak, aby byly zahrnuty všechny věkové kategorie, u nichž se vakcína Bexsero podává, a vyloučeny byly studie s nízkým počtem účastníků.

## 4 VÝSLEDKY

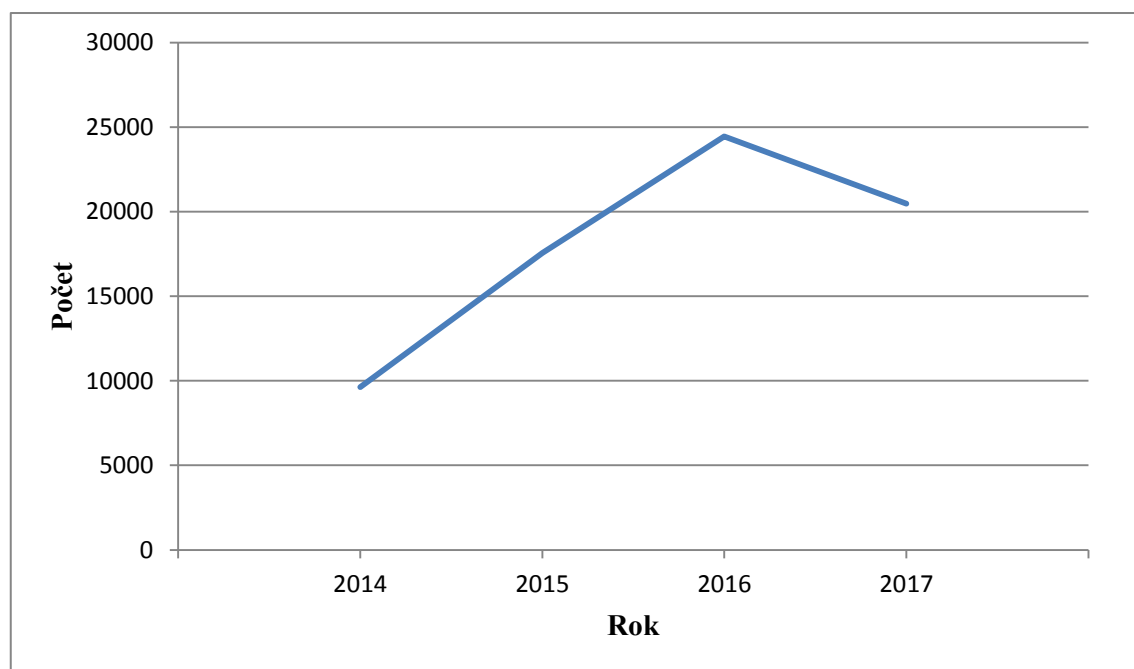
### 4.1 Spotřeba vakcíny Bexsero

Vakcína Bexsero byla v České republice k dispozici od března roku 2014, což má pravděpodobně za následek její nižší spotřebu v tomto roce oproti dalším (*Tabulka 11, Graf 14*). Spotřeba vakcíny měla od počátku stoupající tendenci, ale v loňském roce (2017) došlo k poklesu o 16,2 % oproti roku 2016.

*Tabulka 11: Spotřeba vakcíny Bexsero, Česká republika, 2014 – 2017*

Rok	Počet balení
2014	9 625
2015	17 555
2016	24 447
2017	20 476

*Graf 14: Spotřeba vakcíny Bexsero, Česká republika, 2014 – 2017*



## 4.2 Hlášení podezření na nežádoucí účinky vakcíny Bexsero v České republice

Od března 2014, kdy začala být vakcína Bexsero k dispozici v České republice, přišlo do CDNÚ SÚKLu 61 hlášení na 53 případů podezření na nežádoucí účinek, který souvisí s podáním této vakcíny, z nichž 35 bylo klasifikováno jako závažné.

Číselný rozdíl mezi počtem hlášení a počtem případů může být způsoben z jednoho či více důvodů:

- K již existujícímu případu bylo podáno následné hlášení, kdy osoba, která hlášení podala, změnila na základně nových informací údaje, týkající se nahlášeného léčivého přípravku, léčivé látky nebo podezření na nežádoucí účinek
- Případ nahlásila více než jedna osoba - např. lékař a lékárník (tato zdvojená hlášení byla odhalena v průběhu kontroly kvality dat a sloučena v jediné hlášení)
- Případ lze na žádost osoby, která hlášení podala, odstranit, obvykle z důvodu chybných údajů v hlášení [59]

Z celkových 61 hlášení jich 53 (tj. 87 %) nahlásili lékaři, 7 pacienti (tj. 11 %) a 1 hlásil jiný zdravotní pracovník (tj. 2 %). Lékařem bylo potvrzeno 1 hlášení, 6 jich nebylo potvrzeno a u 1 hlášení vyjádření lékaře chybí (týká se těch, které hlásili pacienti a jiní zdravotničtí pracovníci).

Od pediatrií bylo 34 hlášení (tj. 56 %), 5 od praktického lékaře, 2 z infekčního oddělení a u zbylých 20 případů toto nebylo uvedeno.

Děti se týkalo 19 případů (tj. 36 %), adolescentů 2 případy, dospělých 2 případy a u 30 případů toto nebylo uvedeno.

Ve 49 případech (tj. 92 %) byla vakcína podána samostatně, ve dvou případech byly nežádoucí účinky při konkomitantním podávání s jinou vakcínou (jeden případ s vakcínou Infanrix Hexa, druhý případ s vakcínou Nimenrix, kdy byl podán ještě i Xyzal). Při podávání Bexsero a Infanrix Hexa byly hlášeny reakce jako postižená chůze, otok v místě injekce, neklidný spánek, horečka, bolest v místě injekce.



Při podávání Bexsero a Nimenrix byly hlášeny reakce jako zvracení, generalizovaný erytém, ztížené dýchání a pruritus.

Nejčastější hlášenou systémovou reakcí byla horečka, která se objevila u 36 % případů (19 reakcí), zvýšená teplota byla hlášena ve 4 případech, třesavka ve 4 případech, mírná teplota a zimnice vždy po 2 případech.

Nejčastější lokální reakcí v místě vpichu byl erytém (19 případů, z toho 1 generalizovaný), který se vyskytl u 36 % hlášených případů. Další častou reakcí byla bolest v místě aplikace (15 případů, tzn. 28 %) a edém (10 případů). Dalšími hlášenými lokálními reakcemi byly indurace (5 případů), infiltrace v místě injekce (2 případy), citlivost (2 případy), blíže nespecifikované reakce v místě aplikace (2 případy), svědění (1 případ), puchýř (1 případ), rezistence v místě aplikace (1 případ).

Mezi hlášené kožní reakce patří exantém (ve 3 případech, z toho 1 makulózní a 1 generalizovaný), dermatitida (ve 2 případech, z toho 1 v obličeji), edém (3 případy, z toho 1 edém kotníku a 1 očního víčka), generalizovaná kožní reakce (1 případ).

Dalšími často hlášenými reakcemi byly bolest (10 případů, z toho ve 4 případech myalgie a v 5 případech bolest končetiny), zvracení (9 případů), nevolnost (6 případů), únava (6 případů, z toho 1 extrémní únava a 1 únava svalů), slabost (2 případy), průjem (2 případy), nechut' k jídlu (2 případy), rhinitida (2 případy), apatie (2 případy), malátnost (2 případy), podrážděnost (2 případy), utahanost (1 případ), závrat' (1 případ).

Z neočekávaných reakcí byly hlášeny následující reakce: třesavka (4 případy, zimnice (2 případy), porucha chůze (2 případy), necitlivost horní končetiny (1 případ), pálení v očích (1 případ), bolest oka (1 případ), porucha řeči (1 případ), močení (1 případ), rovnováhy (1 případ), neklidný spánek (1 případ), omezení kloubní hybnosti v místě injekce (1 případ), ztížené dýchání (1 případ), katar (1 případ), kašel (1 případ), akutní bakteriální pyelonefritida (1 případ), axilární lymfadenopatie (1 případ), krční lymfadenopatie (1 případ), zánět ledviny (1 případ), bolest lymfatické uzliny (1 případ), cyanóza (1 případ), epileptický záchvat (1 případ).

### 4.3 Nežádoucí účinky z klinických studií

Celkem bylo vybráno 13 studií. Studie 1 pochází z dob vývoje vakcíny, přičemž kandidátní vakcínou zde byla MeNZB. Studie 5 se zabývala profylaktickým podáním paracetamolu při konkomitantním podávání vakcíny Bexsero s rutinními vakcínami. Studie 3, 6, 7, 9, 10 a 11 se věnovaly vakcíně 4CMenB (Bexsero) jako takové, studie 2, 4 a 13 byly zaměřeny na konkomitantní podávání s rutinními vakcínami a studie 8 a 12 se zabývaly souběžnou aplikací vakcíny proti sérotypu B s vakcínou proti MenACWY nebo MenC. Lokální, systémové a neočekávané NÚ byly ve studiích zaznamenávány po dobu 7 dnů od aplikace. Závažné nežádoucí účinky byly zaznamenávány po celou dobu trvání studie.

**Studie 1: Thornthorn V, et al. Safety and immunogenicity of New Zealand strain meningococcal serogroup B OMV vaccine in healthy adults: Beginning of epidemic control [60]**

**Rok:** 2005

**Země:** Nový Zéland

**Velikost populace:** 75

**Věk:** 18 – 50 let

Studie zkoumala imunitní odpověď a bezpečnost kandidátní vakcíny MeNZB, která byla vyrobena podle předlohy – mateřské norské meningokokové vakcíny MenBvac. Účastníci byli rozděleni do 3 skupin (25, 24 a 26 účastníků). Jednotlivé skupiny dostaly vždy buď MeNZB, která obsahovala 25 µg na 0,5 ml OMV (skupina 1) nebo MeNZB s 50 µg na 0,5 ml OMV (skupina 2) nebo MenBvac (skupina 3).

Lokální reakce byly pozorovány u obou vakcín MeNZB přibližně se stejnou frekvencí. Nejčastější reakce byla bolest v místě injekce, která se objevila u skupiny 1 s četností 100 %, u skupiny 2 ve 100 % a u skupiny 3 v 96 % případů. Dále erytém (40 %, 67 %, 31 %), otok a indurace (*Tabulka 12*).

Ze systémových reakcí se nejčastěji objevila malátnost (48 %, 46 %, 54 %) a myalgie (40 %, 58 %, 42 %), dále bolest hlavy, nevolnost, artralgie. Horečka se vyskytla pouze u skupiny 2 (1 %) a 3 (4 %).

Ve studii byly podrobněji rozepsány reakce na kandidátní vakcínu MeNZB s 25 µg OMV (**Tabulka 13**). Mírná bolest v místě vpichu a mírná indurace se vyskytly nejčastěji po 3. dávce vakcíny. Malátnost a nevolnost byly nejčastější po první dávce vakcíny. Horečka se nevyskytla.

*Tabulka 12: Četnost (v %) lokálních a systémových reakcí, Studie 1 (Thorntorn V, et al. 2005)*

Lokální reakce (%)			
	MeNZB s 25 µg OMV n = 25	MeNZB s 50 µg OMV n = 24	MenBvac n = 26
Bolest	100	100	96
Erytém	40	67	31
Otok	20	58	35
Indurace	44	46	27
Systémové reakce (%)			
Nevolnost	32	25	38
Malátnost	48	46	54
Myalgie	40	58	42
Artralgie	8	17	12
Bolest hlavy	44	50	54
Horečka ≥ 38,5 °C	0	1	4

n = počet subjektů v jednotlivých skupinách

Tabulka 13: Četnost (v %) lokálních a systémových reakcí vakcíny MeNZB s 25 µg OMV dle závažnosti, Studie 1 (Thorntorn V, et al. 2005)

Lokální reakce (%)										
	Dávka 1 (n = 25)			Dávka 2 (n = 24)				Dávka 3 (n = 24)		
	Mírné	Středně závažné	Závažné	Mírné	Středně závažné	Závažné		Mírné	Středně závažné	Závažné
Bolest	64	28	0	54	46	0		83	8	4
Erytém	16	4	0	4	4	0		17	4	0
Otok	4	4	8	0	4	4		0	0	4
Indurace	8	4	4	13	4	0		21	4	0
Systémové reakce (%)										
Nevolnost	16	0	0	5	8	0		9	4	0
Malátnost	24	4	0	13	4	0		8	13	0
Myalgie	8	4	0	17	4	0		21	4	4
Artralgie	4	0	0	4	0	0		0	0	0
Bolest hlavy	16	4	0	17	8	0		17	4	0
Horečka $\geq 38,5$ °C	0	0	0	0	0	0		0	0	0

n = počet populace

Mírné – přechodná reakce bez omezení normální aktivity nebo erytém/indurace/otok o průměru 10 – 25 mm

Středně závažné – reakce způsobující určité omezení normální aktivity nebo erytém/indurace/otok o průměru 26 – 50 mm

Závažné – reakce vedla k tomu, že účastník nebyl schopen provádět normální aktivity nebo erytém/indurace/otok o průměru >50 mm

**Studie 2: Findlow J, et al. Multicenter, Open-Label, Randomized Phase II Controlled Trial of an Investigational Recombinant Meningococcal Serogroup B Vaccine With and Without Outer Membrane Vesicles, Administered in Infancy [61]**

**Rok:** 2010

**Země:** Spojené království Velké Británie a Severního Irska

**Velikost populace:** 147

**Věk:** 2 – 12 měsíců

Studie zkoumala imunogenicitu vakcíny a zaznamenávala také reaktogenitu na vakcíny proti MenB při konkomitantním podávání s rutinními vakcínami u 147 dětí ve věku od 2 měsíců. Jedinci byli rozděleni do 4 skupin. První skupina obdržela vakcínu rMenB (rekombinantní vakcína MenB) bez OMVs (outer membrane vesicles) ve věku 2, 4, 6, a 12 měsíců a rutinní očkování, druhá rMenB s OMVs ve věku 2, 4, 6, a 12 měsíců a rutinní očkování, třetí obdržela rMenB vakcínu ve věku 12 měsíců a rutinní očkování, čtvrtá skupina obdržela vakcínu rMenB a OMVs ve věku 12 měsíců a rutinní očkování.

Obě vakcíny (rMenB bez OMV a rMenB s OMV) byly obecně dobře tolerovány a rozdíly mezi nimi v četnosti reakcí byly velmi malé. Reakce byly hodnoceny z počtu 50 dětí.

Nejčastější lokální nežádoucí účinek byl erytém, který se objevil u ~ 90 % jedinců, dále indurace a citlivost. Všechny tyto reakce byly častější u vakcíny rMenB + OMV.

Ze systémových účinků ve studii zmiňují horečku, která se vyskytla u malého procenta jedinců, přičemž častěji se objevila u vakcíny rMenB + OMV. Celkem bylo zaznamenáno 18 závažných NÚ, např. hydrocele (vodní kýla), hluchota (pravděpodobně kongenitální), pyrexie, artritida kolena, sípání, purpura a 12 případů bakteriálních nebo virových infekcí. Jediná artritida byla nakonec klasifikována jako související s vakcínou, ostatní reakce s vakcínami ve studii nesouvisely.

**Studie 3: Santolaya ME, et al. Immunogenicity and tolerability of a multicomponent meningococcal serogroup B (4CMenB) vaccine in healthy adolescents in Chile: a phase 2b/3 randomised, observe-blind, placebo-controlled study [2]**

**Rok:** 2012

**Země:** Chile

**Velikost populace:** 1631

**Věk:** 11 – 17 let

Studie se zaměřila na imunogenicitu a bezpečnost vakcíny 4CMenB. Účastníci studie byli rozděleni celkem do 8 skupin podle různých očkovacích schémat, z nichž některé skupiny byly očkovány vakcínou a některé placebem. Reakce byly většinou popsány jako mírné až středně závažné. Nežádoucí účinky byly vyhodnocovány ve vztahu k počtu vpichů (4CMenB = 3330 vpichů, placebo = 2739 vpichů).

Nejčastější lokální reakcí byla bolest: 86 % 4CMenB (z toho 17 % závažná), 60 % placebo (z toho 4 % závažná), dále erytém, indurace, otok.

Nejčastější systémová reakce byla malátnost (51 % 4CMenB a 30 % placebo), bolest hlavy (42 % a 27 %), dále myalgie, artralgie, nauzea, horečka ( $\geq 38$  °C) 4 % 4CMenB a 2 % placebo. Horečka 39 °C a vyšší se objevila s četností vždy pod 1 %.

Byly hlášeny závažné nežádoucí účinky, z nichž dva případy juvenilní artritidy byly vyhodnoceny jako pravděpodobně související s očkováním 4CMenB vakcíny.

**Studie 4: Vesikari T, et al. Immunogenicity and safety of an investigational multicomponent, recombinant, meningococcal serogroup B vaccine (4CMenB) administered concomitantly with routine infant and child vaccinations: results of two randomised trials [62]**

**Rok:** 2013

**Země:** Finsko, Česká republika, Německo, Rakousko, Itálie

**Velikost populace:** 3630

**Věk:** 2 – 12 měsíců

Studie se zabývala imunogenicitou a bezpečností vakcíny 4CMenB při konkomitantním podávání s rutinními vakcínami (Infanrix hexa, Prevenar) nebo s vakcínou proti MenC (Menveo) u 3630 subjektů. Kojenci byli rozděleni do tří skupin podle různých kombinací vakcín.

Nejčastější lokální reakce po vpichu 4CMenB byla citlivost (87 %), dále erytém (83 %), indurace (77 %) a otok (47 %).

Mezi nejčastější systémové reakce, které vyvolalo podání 4CMenB s rutinními vakcínami, patřila podrážděnost (93 %), ospalost (87 %), neobvyklý pláč (85 %), změna stravovacích návyků (72 %), průjem (44 %), zvracení (27 %), vyrážka (13 %). Rektální teplota nad 38,5 °C byla hlášena u 65 %, teplota nad 40 °C u 1,2 % (**Tabulka 14**).

Jako závažné nežádoucí účinky byly nahlášeny febrilní křeče (16 případů z celkového počtu účastníků, tj. 0,4 %), 4 podezření na Kawasakiho nemoc (z toho 1 případ nebyl potvrzen). Dva případy febrilních křečí a dva případy Kawasakiho syndromu byly klasifikovány jako pravděpodobně související s očkováním.

Ze studie vyplývá, že vyšší reaktogenita byla zaznamenána u pacientů, kteří byli očkovaní 4CMenB současně s rutinními vakcínami, než u pacientů, kterým byly podány rutinní vakcíny samostatně nebo s MenC vakcínou.

Tabulka 14: Četnost (v %) systémových reakcí, Studie 4 (Vesikari T, et al. 2013)

	Systémové reakce (%)		
	4CMenB + rutinní n = 2478	Pouze rutinní vakcíny n = 659	Rutinní + MenC n=490
Změna stravovacích návyků	72	50	52
Ospalost	87	72	72
Zvracení	27	16	24
Průjem	44	33	33
Podrážděnost	93	83	76
Neobvyklý pláč	85	64	72
Vyrážka	13	12	9
Horečka $\geq 38$ °C	65	32	34

n = počet subjektů



**Studie 5: Prymula R, et al. A phase 2 randomized controlled trial of a multicomponent meningococcal serogroup B vaccine (I) [63]**

**Rok:** 2014

**Země:** Česká republika, Itálie, Maďarsko, Chile, Argentina

**Velikost populace:** 1507

**Věk:** 2 – 12 měsíců

Tato studie byla prováděna ve více střediscích v České republice, Itálii, Maďarsku, Chile a Argentiny od července 2009 do listopadu 2010. Zabývala se posouzením účinku, hodnocením bezpečnostního a imunogenního profilu různých formulací vakcíny proti meningokoku séroskupiny B. Celkem studie zahrnovala 8 skupin o počtu 1507 kojenců, z nichž 3 (o počtu 558 kojenců) jsou popsány v této zprávě. Kojenci byli ve věku 2 – 12 měsíců. První skupina byla očkovaná vakcínou Bexsero (4CMenB), druhá skupina vakcínou Bexsero + byl profylakticky podáván paracetamol a třetí skupina dostala vakcínu proti MenC (Menjugate). Všechny tři skupiny byly také očkované rutinními vakcínami: DTaP-HBV-IPV/Hib (Infanrix Hexa) a PCV7 (Prevenar).

Jako nejčastější lokální reakce po aplikaci vakcíny Bexsero byly zaznamenány citlivost v místě vpichu, erytém, indurace v místě vpichu a otok. Profylakticky podávaný paracetamol snížil frekvenci lokálních reakcí. Nejčastěji se objevila citlivost v místě vpichu – u 63 % (po první dávce vakcíny), 66 % (po druhé dávce), 56 % (po třetí dávce) a 75 % (po čtvrté dávce). V případě, že byl současně profylakticky podáván paracetamol, se četnost citlivosti snížila na 44 %, 47 %, 37 % a 58 % (**Tabulka 15**).

Nejčastěji hlášené systémové reakce byly ospalost a podrážděnost. Dále změna stravovacích návyků, zvracení, průjem, neobvyklý pláč, vyrážka. Dalším systémovým nežádoucím účinkem byla zvýšená teplota a horečka (měřeno rektálně). Horečka 38 – 38,9 °C po očkování vakcínou Bexsero se vyskytla u 49 % (po první dávce), 62 % (po druhé dávce), 50 % (po třetí dávce) a 50 % (po čtvrté dávce). Ve skupině s profylaktickým podáváním paracetamolu byla četnost horečky 48 %, 51 %, 34 % a 50%.

Výsledky studie ukazují, že profylakticky podávaný paracetamol u kojenců snižuje horečku a reaktogenicitu.

Tabulka 15: Četnost (v %) lokálních a systémových reakcí u kojenců, Studie 5 (Prymula R, et al. 2014)

Lokální reakce (%)								
	4CMenB + Infanrix Hexa + Prevenar				4CMenB + Infanrix Hexa + Prevenar + paracetamol			
Dávka	1. n = 182	2. n = 182	3. n = 181	4. n = 155	1. n = 179	2. n = 179	3. n = 179	4. n = 159
Citlivost	63	66	56	75	44	47	37	58
Erytém	59	57	61	58	41	53	51	51
Indurace	55	57	54	47	46	44	45	38
Otok	32	35	31	35	23	29	26	30
Systémové reakce (%)								
	4CMenB + Infanrix Hexa + Prevenar				4CMenB + Infanrix Hexa + Prevenar + paracetamol			
Dávka	1. n = 182	2. n = 182	3. n = 181	4. n = 155	1. n = 179	2. n = 179	3. n = 179	4. n = 159
Změna stravovacích návyků	42	34	27	48	37	30	27	42
Ospalost	66	58	41	49	65	47	42	50
Zvracení	13	10	4	4	12	11	11	13
Průjem	31	24	18	19	23	22	18	19
Podrážděnost	70	71	64	75	54	55	47	60
Neobvyklý pláč	52	49	42	48	41	40	26	31
Vyrážka	3	2	1	3	3	3	3	3
Rektální teplota:								
< 38,0 °C	29	23	43	30	47	43	63	41
38,0 – 38,9 °C	49	62	50	50	48	51	34	50
39,0 – 39,9 °C	20	15	7	19	4	5	3	10
≥ 40 °C	1	0	0	1	0	1	0	0

n = počet subjektů

**Studie 6: Toneatto D, et al. The first use of an investigational multicomponent meningococcal serogroup B vaccine (4CMenB) in humans [64]**

**Rok:** 2014

**Země:** Švýcarsko

**Velikost populace:** 70

**Věk:** 18 – 40 let

Studie se zabývala imunitní odpovědí a reaktogenitou po vakcinaci 3 dávkami 4CMenB u 70 dospělých osob.

Z lokálních reakcí byla nejčastější bolest v místě vpichu, kterou nahlásilo 69 ze 70 účastníků, dále indurace (~ 70 %) a erytém.

Ze systémových reakcí byla nejčastěji zaznamenána myalgie (~ 80 %), bolest hlavy, zimnice, artralgie, malátnost, nevolnost a horečka.

Jako závažný nežádoucí účinek nebyl klasifikován ani jeden NÚ.

**Studie 7: Perrett K, et al. Immune responses to a recombinant, four-component, meningococcal serogroup B vaccine (4CMenB) in adolescents: A phase III, randomized, multicentre, lot-to-lot consistency study [65]**

**Rok:** 2015

**Země:** Austrálie, Kanada

**Velikost populace:** 344

**Věk:** 11 – 17 let

Studie sledovala imunogenitu a bezpečnostní profil po podávání různých šarží vakcín 4CMenB. Adolescenti byli rozděleni do 2 skupin, přičemž každá skupina dostala dvě dávky vakcíny z jedné šarže. Vakcíny měly identické složení, ale byly formulovány na dvou různých místech v Itálii (Rosia – šarže 1, Siena - šarže 2).

Nejčastější lokální reakcí byla bolest – 96 % a 98 %. Dále indurace, erytém a otok. Nejčastější hlášenou systémovou reakcí byla myalgie (59 % a 68 %), následovala bolest hlavy, únava, nauzea, artralgie, vyrážka a horečka (**Tabulka 16**).

*Tabulka 16: Četnost (v %) lokálních a systémových reakcí u adolescentů, Studie 7 (Perrett K, et al. 2015)*

Lokální reakce (%)		
	Šarže 1 (n = 169)	Šarže 2 (n = 173)
Indurace	38	43
Bolest	96	98
Erytém	66	64
Otok	47	43
Systémové reakce (%)		
Artralgie	17	25
Únava	44	49
Bolest hlavy	44	51
Myalgie	59	68
Nauzea	29	32
Vyrážka	7	9
Horečka ≥ 38 °C	5	3
Horečka ≥ 40 °C	0	0

n = počet subjektů

**Studie 8: Block S, et al. A comparative evaluation of two investigational meningococcal ABCWY vaccine formulations: Results of a phase 2 randomized, controlled trial [66]**

**Rok:** 2015

**Země:** Spojené království Velké Británie a Severního Irska, Polsko

**Velikost populace:** 484

**Věk:** 10 – 25 let

Cílem této studie bylo vyhodnotit imunologickou odpověď a reaktogenitu dvou experimentálních formulací vakcíny MenABCWY u 484 jedinců. Zkoumané formulace MenABCWY obsahovaly úplnou (25 µg) nebo ¼ dávku (6,25 µg) OMV, nebo byla pacientům podána samostatná vakcína 4CMenB (Bexsero) nebo jako první dávku dostali placebo a jako druhou dávku MenACWY-CRM (Menveo).

Nejběžnější lokální reakcí byla bolest v místě vpichu, dále erytém a indurace (*Tabulka 17*).

Myalgie byla nejčastějším systémovým účinkem, přičemž se vyskytovala častěji při první dávce vakcíny. Jako další NÚ byla zaznamenána únava, bolest hlavy, zimnice, nevolnost, artralgie, ztráta chuti k jídlu, vyrážka a horečka.

Závažné NÚ se vyskytly u 1 – 3 % účastníků studie (nejběžnější byly infekce), které byly klasifikovány jako nesouvisející s očkováním.

Ze studie vyplývá, že podíl účastníků, kteří hlásili nežádoucí reakce, byl vyšší u skupin ABCWY než ve skupině s placebem/ACWY, ale byl srovnatelný se skupinou, která obdržela vakcínu 4CMenB (Bexsero).

Tabulka 17: Četnost (v %) lokálních a systémových reakcí, Studie 8 (Block S, et al. 2015)

Lokální reakce (%)								
	ABCWY+OMV		ABCWY+¼OMV		4CMenB		Placebo/ACWY	
	n = 120		n = 121		n = 122		n = 121	
Dávka	1	2	1	2	1	2	1	2
Erytém	45	40	38	29	50	45	12	25
Indurace	36	27	43	25	32	28	10	23
Bolest	86	79	84	73	90	83	27	42
Systémové reakce (%)								
Zimnice	7	12	14	11	16	20	4	10
Nevolnost	7	10	17	9	19	18	4	4
Únava	23	18	36	30	36	35	22	20
Myalgie	49	43	52	39	49	48	26	25
Artralgie	8	14	19	7	13	16	4	4
Bolest hlavy	23	21	29	25	32	34	20	23
Ztráta chuti k jídlu	9	8	17	7	17	13	9	8
Vyrážka	6	0	6	3	2	5	0	7
Horečka ≥ 38 °C	4	3	3	3	1	5	1	0
Profylaktické použití antipyretik	10	10	7	6	11	8	0	8
Terapeutické použití antipyretik	10	11	19	9	13	15	6	4

n = počet subjektů

**Studie 9: Lee HJ, et al. Immunogenicity and safety of a multicomponent meningococcal serogroup B vaccine in healthy adolescents in Korea – A randomised trial [67]**

**Rok:** 2016

**Země:** Korea

**Velikost populace:** 264

**Věk:** 11 – 17 let

Studie z Koreje hodnotila imunogenicitu a bezpečnost vakcíny 4CMenB u zdravých korejských jedinců. Adolescenti byli rozděleni do dvou skupin – první skupina (174 účastníků) byla očkována vakcínou 4CMenB (Bexsero) – dvěma dávkami, druhá – kontrolní skupina (88 účastníků) byla očkována vakcínou MenACWY-CRM (Menveo) – první dávka placebo, druhá dávka Menveo.

Bolest v místě vpichu byla nejčastějším zaznamenaným nežádoucím účinkem pro obě skupiny (první skupina kolem 80 – 85%, druhá skupina kolem 20 – 35 %). Jako další byl hlášený otok, indurace a erytém (*Tabulka 18*).

Ze systémových reakcí byla nejčastější malátnost (první skupina okolo 27 – 30 %, druhá skupina okolo 10 – 15 %) a bolest hlavy (první skupina kolem 25 – 30 %, druhá skupina zhruba 18 – 22 %). Další NÚ byly nauzea, myalgie, artralgie, ztráta chuti k jídlu a horečka.

U dvou subjektů ze skupiny 4CMenB byly pozorovány závažné nežádoucí účinky, a to parovariální cysta a gastroenteritida. Ani jeden z nich nebyl ve výsledku klasifikován jako související s očkováním.

Tabulka 18: Četnost (odečtená z grafu v %) lokálních a systémových reakcí, Studie 9 (Lee HJ, et al. 2016)

	Lokální reakce (%)			
	4CMenB n = 174		Men ACWY-CRM n = 88	
	1.	2.	1.	2.
Dávka	1.	2.	1.	2.
Bolest	85	80	20	35
Otok	30	25	0	20
Indurace	30	30	5	20
Erytém	35	25	7	20
	Systémové reakce (%)			
	4CMenB n = 174		Men ACWY-CRM n = 88	
	1.	2.	1.	2.
Dávka	1.	2.	1.	2.
Nauzea	11	9	8	5
Myalgie	27	17	11	10
Artralgie	8	9	5	8
Bolest hlavy	25	30	22	18
Ztráta chuti k jídlu	9	11	9	5
Malátnost	30	27	15	10
Horečka	2	5	1	1

n = počet subjektů



**Studie 10: Martínón-Torres F, et al. Reduced schedules of 4CMenB vaccine in infants and catch-up series in children: Immunogenicity and safety results from a randomised openlabel phase 3b trial [68]**

**Rok:** 2017

**Země:** Brazílie, Peru, Maďarsko, Španělsko

**Velikost populace:** 1158

**Věk:** 2,5 měsíců – 10 let

Tato studie hodnotila imunogenicitu a bezpečnost vakcíny 4CMenB (Bexsero) u 1158 jedinců. Účastníci studie byli rozděleni do 4 skupin podle věku (skupina 1: 2,5 – 11 měsíců, skupina 2: 3,5 – 11 měsíců, skupina 3: 6 – 11 měsíců, skupina 4: 2 – 10 let). Při hodnocení systémové reaktogenity byla skupina 4 rozdělena do dvou podskupin 4a (2 – 5 let) a 4b (6 – 10 let).

Ve skupinách 1 – 3 byla nejčastěji hlášenou lokální reakcí citlivost (41 – 53 %) a erytém (33 – 42 %). Ve skupině 4 to byla bolest (85 – 93 %). Další lokální NÚ byly erytém, indurace a otok (*Tabulka 19*).

Nejčastější systémovou reakcí u skupin 1 - 3 byla rektální horečka ( $\geq 38$  °C) 36 – 55 %. Dále neobvyklý pláč (34 – 60 %), ospalost (25 – 58 %) a podrážděnost (31 – 52 %).

Ve skupině 4a byla nejčastější systémovou reakcí podrážděnost (31 – 37 %), dále ospalost (20 – 28 %) a artralgie (19 – 27 %), dále změna chuti k jídlu, horečka, průjem, vyrážka, zvracení a bolest hlavy.

Ve skupině 4b byly jako nejčastější hlášeny myalgie (27 – 29 %) a malátnost (23 – 28 %), dále bolest hlavy, artralgie, horečka, nevolnost, zimnice a vyrážka.

Bylo zaznamenáno 45 závažných NÚ, z toho 3 byly klasifikovány jako související s očkováním. Dva případy pyrexie a jeden případ juvenilní idiopatické artritidy.

Tabulka 19: Četnost (v %) systémových NÚ po podání vakcíny Bexsero, Studie 10 (Martín-Torres F, et al. 2017)

Systémové reakce (%)			
	Skupiny 1 – 3 n = 754	Skupina 4a n = 104	Skupina 4b n = 300
Změna stravovacích návyků	~ 20 – 31	~ 22 – 23	-
Ospalost	25 – 58	20 – 28	-
Neobvyklý pláč	34 – 60	-	-
Zvracení	~ 5 – 12	~ 1 – 7	-
Průjem	~ 12 – 20	~ 8	-
Podrážděnost	31 – 52	31 – 37	-
Vyrážka	~ 2 – 4	~ 1 – 7	~ 2 – 4
Horečka $\geq 38$ °C	36 – 55	~ 10 – 11	~ 5 – 6
Artralgie	-	19 – 27	~ 5 – 10
Bolest hlavy	-	~ 2 – 5	~ 20 – 21
Malátnost	-	-	23 – 28
Zimnice	-	-	~ 7 – 8
Myalgie	-	-	27 – 29
Nevolnost	-	-	~ 5 – 7

Číselné údaje se znakem ~ byly odečteny z grafu, jsou tedy orientační

**Studie 11: Iro MA, et al. Persistence of bactericidal antibodies following booster vaccination with 4CMenB at 12, 18 or 24 months and immunogenicity of a fifth dose administered at 4 years of age-a phase 3 extension to a randomised controlled trial [69]**

**Rok:** 2017

**Země:** Česká republika, Itálie, Španělsko, Spojené království Velké Británie a Severního Irska

**Velikost populace:** 682

**Věk:** 12 měsíců – 4 roky

Studie hodnotila perzistenci protilátek a imunogenicitu po podání páté dávky vakcíny 4CMenB u 682 jedinců a také zaznamenala nežádoucí účinky. NÚ byly hodnoceny z počtu 433 účastníků, kteří byli ve věku 4 let.

Nejčastěji hlášenou lokální reakcí byla bolest v místě vpichu (84 – 100 %), dále erytém, indurace a otok.

Nejčastěji hlášenou systémovou reakcí byla podrážděnost (33 – 74 %), dále artralgie (21 – 47 %), změna chuti k jídlu (24 – 63 %), ospalost, zvracení, průjem, bolest hlavy a vyrážka. Horečka  $\geq 38$  °C se objevila u 11 %,  $\geq 39$  °C u 2 % a  $\geq 40$  °C u 1 %.

Jako závažné nežádoucí účinky byly nahlášený dva případy, a to záškrt a trauma. Oba byly klasifikovány jako nesouvisející se studovanou vakcínou.

**Studie 12: Safadi P, et al. Immunogenicity and safety of concomitant administration of meningococcal serogroup B (4CMenB) and serogroup C (MenC-CRM) vaccines in infants: A phase 3b, randomized controlled trial [70]**

**Rok:** 2017

**Země:** Brazílie

**Velikost populace:** 251

**Věk:** 83 – 104 dní

Cílem studie bylo zhodnotit ovlivnění imunogenicity a reaktogenity u 251 subjektů při souběžné aplikaci vakcín 4CMenB (Bexsero) a MenC – CRM (skupina 1) v porovnání s podáním pouze MenC – CRM (skupina 2) po primárním očkování a následné booster dávce.

Nejčastěji hlášenou lokální reakcí byla citlivost (skupina 1: 53 – 63 %, skupina 2: 34 – 46 %), dále erytém, indurace a otok. Lokální reaktogenita byla vyšší po první aplikaci vakcíny než po druhé a booster dávce a byla vyšší u skupiny 1.

Podobně jako v případě lokálních reakcí, míra systémových reakcí byla po prvním očkování vyšší a častější u skupiny 1. Nejčastěji hlášenou reakcí v obou skupinách byl neobvyklý pláč. Horečka ( $\geq 38$  °C) byla hlášena u 39 – 48 % dětí ve skupině 1 po každém očkování, ve skupině 2 u 10 – 20 %. Rektální teplota  $\geq 40$  °C byla hlášena pouze u jednoho dítěte (ze skupiny 1). Dále byla hlášena podrážděnost, ospalost, horečka, změna stravovacích návyků, průjem, zvracení a vyrážka.

Neočekávané NÚ byly hlášeny u 82 % dětí. Mezi nejčastěji hlášené patřily infekce horních cest dýchacích (skupina 1 – 47 %, skupina 2 – 40 %). Jako nežádoucí účinky, které mohou souviset s očkováním, bylo nakonec klasifikováno 10 – 11 % těchto NÚ. Závažné NÚ byly nahlášeny u 4 % subjektů ve skupině 1 a u 6 % ve skupině 2. Žádný z nich nebyl hodnocen jako související s očkováním v této studii.

**Studie 13: Chiu NC, et al. Safety and immunogenicity of a meningococcal B recombinant vaccine when administered with routine vaccines to healthy infants in Taiwan: A phase 3, open-label, randomized study [71]**

<b><u>Rok:</u></b>	2018
<b><u>Země:</u></b>	Taiwan
<b><u>Velikost populace:</u></b>	225
<b><u>Věk:</u></b>	2 – 12 měsíců

Studie se zabývala bezpečností a imunogenicitou vakcíny 4CMenB (Bexsero) při konkomitantním podávání s rutinními vakcínami. Kojenci byli rozděleni do dvou skupin. První skupina byla očkována vakcínou Bexsero i rutinními vakcínami, druhá skupina byla očkována pouze rutinními vakcínami.

V první skupině (4CMenB + rutinní) byla jako nejčastější lokální reakce hlášená citlivost v místě vpichu (48 – 51 %) po každém očkování 4CMenB a 27 – 34 % po každém rutinním očkování (**Tabulka 20**). Dále byla zaznamenána indurace po každé dávce 4CMenB (36 – 43 %) a 8 – 24 % po každé dávce rutinní vakcíny, erytém 36 – 42 % po každé dávce 4CMenB a 18 – 28 % po každé dávce rutinní vakcíny, otok 23 – 36 % po každé dávce 4CMenB a 7 – 18 % po každé dávce rutinní vakcíny. Četnost lokálních reakcí byla u obou skupin velice podobná, avšak častější byla u první skupiny (4CMenB + rutinní vakcíny).

Nejčastěji hlášenou systémovou reakcí po každé dávce vakcíny byla u obou skupin podrážděnost (první skupina 52 – 75 %, druhá skupina 22 – 44 %), přetrvávající pláč (42 – 65 % a 21 – 41 %), dále změna stravovacích návyků, ospalost, horečka, průjem, zvracení a vyrážka. Terapeutické použití analgetik/antipyretik bylo nejčastější v první skupině (15 – 27 %), a to zejména po druhé dávce vakcíny (27 %), v druhé skupině se použití analgetik/antipyretik pohybovalo v rozmezí 1 – 7 %.

Závažné nežádoucí účinky byly hlášeny u 21 kojenců. Žádné ale nebyly klasifikovány jako související s vakcinací.

Tabulka 20: Četnost (v %) systémových reakcí, Studie 13 (Chiu NC, et al. 2018)

Systémové reakce (%)								
	První skupina (4CMenB+rutinní) n = 150				Druhá skupina (rutinní) n = 75			
	1	2	3	booster	1	2	3	booster
Dávka								
Změna stravovacích návyků	62	51	52	42	36	29	24	26
Ospalost	53	47	36	26	45	29	18	13
Podrážděnost	75	64	68	52	44	43	39	22
Přetrvávající pláč	65	59	52	42	41	32	39	21
Zvracení	14	11	11	7	8	13	10	8
Průjem	19	21	14	20	11	13	6	14
Vyrážka	12	13	12	18	5	11	6	13
Horečka $\geq 38,0$ °C	48	51	49	44	15	15	17	8
Horečka $\geq 40$ °C	0	1	0	1	0	0	0	1
Terapeutické použití analgetik/antipyretik	24	27	22	15	1	3	7	4

n= počet subjektů

## 5 DISKUZE

Výskytu invazivního meningokokového onemocnění je vždy věnována značná pozornost.

Za časové období 1993 – 2016 se výskyt meningokokového onemocnění v České republice snižoval. Nejčastějším sérotypem vyskytujícím se na našem území byl sérotyp B. Nejvíce ohroženými skupinami byly děti ve věku 1 – 4 roky, dále pak 0 – 11 měsíců a 15 – 19 let. Celková nemocnost tohoto onemocnění měla klesající tendenci. V letech 2014 a 2016 dosáhla nemocnost nejnižších hodnot (0,4/100 000 obyvatel), což by mohlo mít souvislost se začátkem používání nové vakcíny Bexsero v České republice. Počet úmrtí se od roku 1993 rapidně snížil, na čemž se mohla podílet zvyšující se informovanost populace o projevech a příznacích IMO. Ze všech sérotypů vyskytujících se v ČR způsobil smrt nejčastěji sérotyp B. V období let 2007 – 2016 tomuto onemocnění nejčastěji podlely děti ve věku 0 – 11 měsíců, což by mohlo být spojené s nižší imunitou dětí v této věkové skupině. V roce 2016 byla smrtnost značně vysoká, a to 13,9 %. Úmrtnost měla v průběhu let 1993 – 2006 klesající tendenci. V roce 2015 a v roce 2016 se úmrtnost zvýšila na dvojnásobek oproti předchozímu roku.

Invazivní meningokokové onemocnění je celosvětový problém. V roce 2016 byla nemocnost v České republice 0,41/100 000 obyvatel. S podstatně vyšší nemocností se v tomto roce potýkaly některé země v Evropské unii (EU), jako například Litva (2,35/100 000 obyvatel), dále Irsko (1,80/100 000 obyvatel) a Kypr (1,41/100 000 obyvatel). Podobně jako ČR na tom byly Slovensko, Rakousko a Německo. Naopak podstatně lépe na tom byly Bulharsko (0,13/100 000 obyvatel) a Lucembursko (0,17/100 000 obyvatel). Nejvíce ohroženými skupinami v těchto zemích byly děti 0 – 4 roky a 15 – 24 let. Zajímavostí je, že v Lucembursku, kde je nemocnost IMO velice nízká, zasáhla nejvíce věkovou skupinu 25 – 49 let [72].

Nemocnost meningokoka sérotypu B v EU v roce 2016 nejvíc trápila Irsko (1,02/100 000 obyvatel), Litvu (1,00/100 000 obyvatel) a Kypr (0,83/100 000 obyvatel). Podobně jako ČR (0,23/100 000 obyvatel) na tom s nemocností byly Malta, Rakousko, Slovensko a Německo. Nejlépe na tom s nemocností *N. m. B* byl Island, kde se neobjevil ani jeden případ, dále Rumunsko (0,06/100 000 obyvatel) a Estonsko (0,08/100 000 obyvatel). Nejvíce ohroženými skupinami v těchto zemích byly děti 0 – 4 roky a 15 – 24 let. Menší výjimku tvořila Litva, kde nejvíce ohrožené byly děti

0 – 4 roky a dospělí 50 – 64 let [72]. Vzhledem k tomu, že nejsou dostupné informace o dávkování vakcíny Bexsero pro dospělé ve věku nad 50 let, Litva by se mohla zdát jako vhodná země, odkud by mohla vzejít nová studie o používání vakcíny Bexsero u této věkové skupiny.

Roční zpráva 2015 australského surveillance programu informuje o tom, že v roce 2015 bylo nahlášeno celkem 174 případů IMO, z nichž 64,2 % bylo způsobeno sérotypem B. V České republice tento rok sérotyp B způsobil 65 % případů tohoto onemocnění. Nejvíce ohroženy byly děti ve věku 1 – 4 roky a 15 – 19 let, v České republice děti 0 – 11 měsíců a 15 – 19 let. Druhým nejčastějším sérotypem vyskytujícím se v této zemi byl sérotyp W, v ČR to byl sérotyp C [73].

Nejčastější sérotypy, které způsobují meningokokové onemocnění, jsou A, B, C, W, a Y. V České republice jsou dostupné vakcíny proti pěti z nich. Patří mezi ně Neisvac-C (proti sérotypu C), Nimenrix a Menveo (obě proti sérotypu A, C, W, Y), Bexsero (proti sérotypu B) a od roku 2018 také Trumenba (proti sérotypu B). Proti sérotypu X dosud neexistuje žádná vakcína.

Vakcínu Bexsero je možné podávat kojencům od věku 2 měsíců. Vakcínu lze podávat současně s rutinními vakcínami proti acelulární pertusi, difterii, *Haemophilus influenzae* typu b, hepatitidě B, s heptavalentní pneumokokovou konjugovanou vakcínou, inaktivované poliomyelitidě, vakcínou proti spalničkám, příušnicím, zarděnkám, tetanu, varicele a CRM – konjugovanou vakcínou proti meningokokům skupiny C. Při konkomitantním podávání vakcíny s jinou vakcínou Bexsero dochází ke zvýšenému výskytu horečky, což je patrné i z uvedených Studií 4, 10 a 13. Studie 10 (Martín-Torres F, et al. 2017) hodnotila bezpečnost vakcíny Bexsero u dětí 2,5 měsíců – 10 let. Ve skupinách 1 – 3, kde byly očkovány děti ve věku 2,5 – 11 měsíců, byla četnost horečky  $\geq 38^\circ\text{C}$  36 – 55 %. Studie 4 (Vesikari T, et al. 2013) sledovala u dětí ve věku 2 – 12 měsíců četnost reakcí při podávání 4CMenB s rutinními vakcínami, podání pouze rutinních vakcín a rutinních vakcín společně s vakcínou proti MenC. Při konkomitantním podání 4CMenB spolu s rutinními vakcínami se horečka  $\geq 38^\circ\text{C}$  vyskytla u 65,3 % jedinců, zatímco po podání pouze rutinních vakcín byla četnost zhruba o polovinu menší, tj. 32,2 %. Studie 13 (Chiu NC, et al. 2018) sledovala, u dětí ve věku 2 – 12 měsíců četnost reakcí při konkomitantním podávání 4CMenB s rutinními vakcínami a četnost reakcí při podávání pouze rutinních



vakcín. Výskyt horečky  $\geq 38\text{ }^{\circ}\text{C}$  při podávání pouze rutinních vakcín se pohyboval po primovakcinaci mezi 15 – 17 %, zatímco při konkomitantním podávání vzrostl výskyt horečky zhruba o třetinu, tj. na 48 – 51 %. Všechny tři studie zahrnovaly děti přibližně ve stejném věku. Při podání samostatné vakcíny Bexsero byla četnost horečky 36 – 55 % (Studie 10 Martínón-Torres F, et al. 2017), při konkomitantním podávání s rutinními vakcínami se četnost zvýšila na 65,3 % (Studie 4 Vesikari T, et al. 2013) a na 48 – 51 % (Studie 13 Chiu NC, et al. 2018).

Aby se snížil výskyt horečky a její intenzita, je vhodné podat profylakticky paracetamol. Této problematice se věnuje Studie 5 (Prymula R, et al. 2014), která se zabývala reaktogenitou při konkomitantním podávání 4CMenB s rutinními vakcínami spolu s profylaktickým použitím paracetamolu nebo bez něj. Četnost rektální teploty  $> 38,0\text{ }^{\circ}\text{C}$  (po všech 4 dávkách vakcíny) při konkomitantním podávání vakcín bez paracetamolu byla 23 – 43 % a při profylaktickém podání paracetamolu byla četnost o něco vyšší, tj. 41 – 63 %. Výraznější snížení bylo u horečky  $38,0\text{ }^{\circ}\text{C}$  –  $38,9\text{ }^{\circ}\text{C}$ , a to ze 49 – 62 % na 34 – 51 %. Nejvýrazněji ovlivnilo profylaktické podávání paracetamolu horečku nad  $39,0\text{ }^{\circ}\text{C}$ , kdy se četnost ze 4 – 20 % snížila na 3 – 10 %.

Spotřeba vakcíny Bexsero (vyjádřena v počtu balení), která je v ČR dostupná od března 2014, měla stoupající tendenci. V roce 2017 došlo k poklesu spotřeby o 16,2 % oproti předchozímu roku 2016. V roce 2014 bylo distribuováno 9625 balení a na *N. m. B* onemocnělo 24 osob (nemocnost byla 0,2/100 000 obyvatel). V následujícím roce (2015) bylo distribuováno 17 555 balení a počet nemocných byl 31 (nemocnost byla 0,3/100 000 obyvatel). V roce 2016 bylo distribuováno 24 447 balení a počet nemocných klesl na 24 (nemocnost byla 0,2/100 000 obyvatel). Pro přesnější posouzení výskytu invazivního meningokokového onemocnění v souvislosti s proočkovanosí vakcínou Bexsero je nezbytné sledovat tento vývoj také v následujících letech.

Od dostupnosti vakcíny Bexsero v České republice k datu 22. 05. 2017 bylo zaznamenáno celkem 61 hlášení podezření na nežádoucí účinky. Z lokálních reakcí se nejčastěji v ČR vyskytl erytém, bolest v místě vpichu, edém a indurace. Nejčastěji hlášenými systémovými reakcemi v ČR byly horečka, zvracení, nauzea a únava. Tyto reakce se nejčastěji vyskytují také v uvedených studiích i v SPC, kde jsou zařazeny jako velmi časté NÚ, tzn. s četností nad 10 %.

Ze Studií 1, 3, 4, 6 a 9 vyplývá, že u dětí starších 10 let a dospělých se jako nejčastější systémová reakce objevily malátnost, myalgie a bolesti hlavy.

Za povšimnutí také stojí, že ne všechny NÚ popisované ve studiích se vyskytují v SPC. V klinických studiích byla mezi hlášenými reakcemi i zimnice. Ta byla hlášena i v České republice, a to ve 2 případech. Tento nežádoucí účinek se řadí mezi neočekávané. O výskytu této reakce ale informuje databáze UpToDate. Dalším příkladem reakce je infekce horních cest dýchacích (Studie 12), která se taktéž neobjevuje v SPC, ale zmiňují ji databáze Micromedex i UpToDate. Juvenilní idiopatickou artritidu, která byla zaznamenána ve Studiích 2, 3 a 10, nenajdeme v SPC ani v databázích Micromedex a UpToDate.

Je důležité edukovat pacienty, zdravotnický personál a celou společnost o tom, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky po očkování a pomohli tak následnému hodnocení bezpečnostního profilu léčivého přípravku po uvedení na trh. Kromě toho je samozřejmě nezbytné sledovat účinnost a bezpečnost vakcíny a získávat o ní další data. Dále je důležité zvyšovat informovanost populace o možnostech očkování proti tomuto onemocnění, protože i přes jeho závažnost je proočkovanost stále nízká. Určitou roli zde hraje i cena vakcíny Bexsero. Jedním z možných řešení by mohla být změna úhrady této vakcíny, například na částečně hrazenou ze zdravotního pojištění.

## 6 ZÁVĚR

V rámci této diplomové práce byl shrnut výskyt meningokokového onemocnění a dalších epidemiologických aspektů s ním souvisejících v období let 2007 – 2016. Dále byly popsány dostupné vakcíny proti pěti nejčastějším sérotypům bakterie *Neisseria meningitidis*, způsobujících toho onemocnění. V práci byla zmapována proočkovanost v ČR vakcínou Bexsero, včetně hlášených podezření na nežádoucí účinky. Na závěr bylo zahrnuto 13 klinických studií zaznamenávajících nežádoucí reakce po očkování proti meningokoku séroskupiny B. Výsledky proočkovanosti v ČR mohly lehce naznačovat, že používání vakcíny Bexsero by mohlo mít vliv na snížení četnosti tohoto onemocnění v ČR. Pro přesnější posouzení výskytu invazivního meningokokového onemocnění v souvislosti s proočkovaností touto vakcínou je nezbytné sledovat tento vývoj také v následujících letech. Stejně tak je potřeba neustále sbírat a hodnotit data o účinnosti a bezpečnosti vakcíny.

Vzhledem k celosvětovému rozšíření tohoto onemocnění se jako optimální řešení výskytu IMO v ČR jeví očkování proti bakterii, která toto onemocnění způsobuje.

## 7 SEZNAM TABULEK

<b>Tabulka 1:</b> Epidemiologické charakteristiky invazivního meningokokového onemocnění. Česká republika, 1993 – 2016 (převzato z [43]).....	27
<b>Tabulka 2:</b> Výskyt onemocnění na invazivní meningokokové onemocnění v letech 2007 – 2011, Česká republika [34 – 43] .....	28
<b>Tabulka 3:</b> Výskyt onemocnění na invazivní meningokokové onemocnění v letech 2012 – 2016, Česká republika[34 – 43] .....	29
<b>Tabulka 4:</b> Nemocnost (na 100 000 obyvatel) invazivního meningokokového onemocnění dle séro skupin, Česká republika, 2007 – 2016 [34 – 43].....	30
<b>Tabulka 5:</b> Nemocnost (na 100 000 obyvatel) invazivního meningokokového onemocnění dle věku, Česká republika, 2007 – 2016 [34 – 43] .....	32
<b>Tabulka 6:</b> Úmrtí na invazivní meningokokové onemocnění - sérotypy B, C, Česká republika, 2007 – 2016 [34 – 43] .....	34
<b>Tabulka 7:</b> Celkový počet úmrtí na invazivní meningokokové onemocnění (sérotyp B, C) podle věku v letech 2007 – 2016, Česká republika [34 – 43] .....	35
<b>Tabulka 8:</b> Hrubá míra úmrtnosti (počet úmrtí na 1000 obyvatel) na invazivní meningokokové onemocnění, Česká republika, 1993 – 2016 (dopočítáno podle dat z [58] a Tabulka 1) .....	36
<b>Tabulka 9:</b> Dávkovací schéma vakcíny Bexsero (převzato z [55]) .....	39
<b>Tabulka 10:</b> Nežádoucí účinky shrnuté z SPC, Micromedex a UpToDate.....	41
<b>Tabulka 11:</b> Spotřeba vakcíny Bexsero, Česká republika, 2014 – 2017 .....	47
<b>Tabulka 12:</b> Četnost (v %) lokálních a systémových reakcí, Studie 1 (Thorntorn V, et al. 2005).....	51
<b>Tabulka 13:</b> Četnost (v %) lokálních a systémových reakcí vakcíny MeNZB s 25 µg OMV dle závažnosti, Studie 1 (Thorntorn V, et al. 2005).....	52
<b>Tabulka 14:</b> Četnost (v %) systémových reakcí, Studie 4 (Vesikari T, et al. 2013).....	56
<b>Tabulka 15:</b> Četnost (v %) lokálních a systémových reakcí u kojenců, Studie 5 (Prymula R, et al. 2014) .....	58
<b>Tabulka 16:</b> Četnost (v %) lokálních a systémových reakcí u adolescentů, Studie 7 (Perrett K, et al. 2015).....	60
<b>Tabulka 17:</b> Četnost (v %) lokálních a systémových reakcí, Studie 8 (Block S, et al. 2015).....	62

<b>Tabulka 18:</b> Četnost (odečtená z grafu v %) lokálních a systémových reakcí, Studie 9 (Lee HJ, et al. 2016).....	64
<b>Tabulka 19:</b> Četnost (v %) systémových NÚ po podání vakcíny Bexsero, Studie 10 (Martinón-Torres F, et al. 2017) .....	66
<b>Tabulka 20:</b> Četnost (v %) systémových reakcí, Studie 13 (Chiu NC, et al. 2018).....	70

## 8 SEZNAM GRAFŮ

<b>Graf 1</b> :Počet hlášených případů na invazivní meningokokové onemocnění, Česká republika, 1993 – 2016 (převzato z [43]).....	22
<b>Graf 2</b> : Procentuální četnost onemocnění podle séro skupin u invazivního meningokokového onemocnění, Česká republika, 1993 – 2016 (převzato z [43]).....	23
<b>Graf 3</b> : Počet hlášených případů na invazivní meningokokové onemocnění - séro skupina B, Česká republika, 2007 – 2016 .....	24
<b>Graf 4</b> : Výskyt onemocnění podle věku na invazivní meningokokové onemocnění, Česká republika, 2007 – 2016 .....	25
<b>Graf 5</b> : Invazivní meningokokové onemocnění podle věku (roky) - séro skupina B, Česká republika, 2007 – 2016 .....	26
<b>Graf 6</b> : Věkový index a absolutní počet onemocnění, Česká republika, 1993 – 2016 ..	26
<b>Graf 7</b> : Nemocnost invazivním meningokokovým onemocněním, Česká republika 1993 – 2016.....	30
<b>Graf 8</b> : Nemocnost invazivního meningokokového onemocnění podle sérotypu, Česká republika, 2007 – 2016.....	31
<b>Graf 9</b> : Věková nemocnost způsobená N. meningitidis B, Česká republika, 2007 – 2016 .....	31
<b>Graf 10</b> : Počet úmrtí na invazivní meningokokové onemocnění, Česká republika, 1993 – 2016.....	33
<b>Graf 11</b> : Počet úmrtí na invazivní meningokokové onemocnění- sérotypy B, C a všechny sérotypy celkem, Česká republika, 2007 – 2016.....	34
<b>Graf 12</b> : Smrtnost (%) invazivního meningokokového onemocnění, Česká republika, 1993 – 2016 (převzato z [43]).....	35
<b>Graf 13</b> : Hrubá míra úmrtnosti (počet úmrtí na 1000 obyvatel) na invazivní meningokokové onemocnění, Česká republika, 1993 – 2016.....	36
<b>Graf 14</b> : Spotřeba vakcíny Bexsero, Česká republika, 2014 – 2017.....	47

## 9 SEZNAM OBRÁZKŮ

<b>Obrázek 1</b> : Obranné kaskády a vývoj meningokokového onemocnění [převzato z 6]..	13
--	----

## 10 LITERATURA

1. **McCarthy PC, Sharyan A, Moghaddam LS.** Meningococcal Vaccines: Current Status and Emerging Strategies. *Vaccines*. 2018, **6**(1), 12. ISSN 2076-393X.
2. **Santolaya ME, O’Ryan ML, Valenzuela MT, et al.** Immunogenicity and tolerability of a multicomponent meningococcal serogroup B (4CMenB) vaccine in healthy adolescents in Chile: a phase 2b/3 randomised, observer-blind, placebo-controlled study. *Lancet*. 2012;379:617 – 24.
3. **Beran J, Havlík J, Vonka V.** *Očkování: minulost, přítomnost, budoucnost.* Praha: Galén, c2005. ISBN 80-7262-361-3.
4. **Beran J, Havlík J.** *Lexikon očkování.* Praha: Maxdorf, c2008. Jessenius. ISBN 978-80-7345-164-6.
5. **Pavelka J, Homola L.** Invazivní meningokoková onemocnění. *Pediatric pro praxi*. 2017; 3: 150-153
6. **Křížová P, Rožnovský L.** *Meningokokové onemocnění: klinický obraz, epidemiologie, diagnostika, léčba a prevence.* Praha: Maxdorf, c2011. Jessenius. ISBN 978-80-7345-239-1.
7. **Wang X, Quinn PJ et editors.** *Endotoxins Structure, function and recognition.* Dordrecht: Springer Verlag, 2010. ISBN 9789048190782.
8. **Coureur M, Join-Lambert O, Lecuyer H, et al.** Pathogenesis of Meningococemia. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*. 2013, **3**(6), a012393-a012393. ISSN 2157-1422.
9. **Virji M.** Pathogenic neisseriae: surface modulation, pathogenesis and infection control. *Nature Reviews Microbiology*. 2009, **7**(4), 274-286. ISSN 1740-1526.
10. **Černý V.** Definice sepse. In: Černý V, Kula R, Novák I, et al., editors. *Sepse v intenzivní péči: vybraná doporučení v diagnostice a terapii.* 2nd ed. Praha: Maxdorf; 2005. p. 14-20. ISBN 80-7345-054-2.
11. **Pollard AJ, Britto J, Nadel S, et al.** Emergency management of meningococcal disease. *Arch Dis Child*. 1999; 80:290-296.
12. **Pařízková R.** Respirační systém v sepsi. IN: Černý V, Kula R, Novák I, et al., editors. *Sepse v intenzivní péči: vybraná doporučení v diagnostice a terapii.* 2nd ed. Praha: Maxdorf; 2005. p. 77-99. ISBN 80-7345-054-2.

13. **Roháčová H.** Hnisavé a nehnisané záněty centrální nervové soustavy. *Neurologie pro praxi*. 2006; 3: 128-130.
14. **Sáez-Llorens S, McCracken GH.** Bacterial meningitis in children. *Lancet*. 2003; 361: 2139-2148.
15. **Laho L.** Intrakraniální hypertenze. In: Fedor M, Minarik M, Kunovský P, et al., editors. *Intenzivní péče v pediatrii*. Martin, Slovensko: Osveta; 2006. p. 80-84. ISBN 80-8063-217-0.
16. **Málek V.** Chronický subdurální hematom. *Neurologie pro praxi*. 2003;6 : 307-311.
17. **Blechová Z.** Hnisavé meningitidy nejmladších věkových skupin. *Neurologie pro praxi*. 2006; 3: 131-133.
18. **Stephens DS, Greenwood B, Brandzaeg P.** Epidemic meningitidis, meningococcaemia, and Neisseria meningitidis. *Lancet*. 2007; 369: 2196-2210.
19. **Rožnovský L, Štruncová V, Křížová P, et al.** Anamnestické údaje u pacientů s invazivním meningokokovým onemocněním. *Klin Mikrobiol Inf Lek*. 2002; 8(2): 48-56.
20. **Kuzemenská P, et al.** Standardní metoda laboratorní diagnostiky nákaz vyvolaných Neisseria meningitidis. *AHEM*. 1986; Suppl 17: 1-38.
21. **Batista RS, Gomes AP, Dutra Gazineo JL, et al.** Meningococcal disease, a clinical and epidemiological review. *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine*. 2017, 10(11), 1019-1029. ISSN 19957645.
22. **De Souza AL, Marques Salgado M, Romano CC, et al.** Cytokine activation in purulent pericarditis caused by Neisseria meningitidis serogroup C. *International Journal of Cardiology*. 2006, 113(3), 419-421. ISSN 01675273.
23. **Sarinho JCGC, Arcadipane MSS, Menezes GTM, et al.** Primary Meningococcal Polyarthritits in an Adult Woman. *Case Reports in Medicine*. 2015, 2015, 1-3. ISSN 1687-9627.
24. **Chand DV, Hoyen CK, Leonard EG, et al.** First reported case of Neisseria meningitidis preorbital cellulitis associated with meningitis. *Pediatrics*. 2005; 116: e874-e875.
25. **Votava M, Ondrovčík P.** *Vybrané kapitoly z klinické mikrobiologie*. Brno: Masarykova univerzita, 1998. ISBN 80-210-1805-4.



26. **Hobstová J.** *Hnisavé meningitidy v dětském věku*. Praha: Galén, 1999. Alma mater. ISBN 80-7262-006-1.
27. **Křížová P.** Invazivní meningokokové onemocnění. *Pediatric pro praxi*. 2001;2 :74-78.
28. Initial therapy and prognosis of bacterial meningitis in adults. *UpToDate* [online]. [cit. 2018-05-07]. Dostupné z: [https://www-uptodate-com.ezproxy.is.cuni.cz/contents/initial-therapy-and-prognosis-of-bacterial-meningitis-in-adults?search=meningitis%20treatment&source=search\\_result&selectedTitle=1~150&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www-uptodate-com.ezproxy.is.cuni.cz/contents/initial-therapy-and-prognosis-of-bacterial-meningitis-in-adults?search=meningitis%20treatment&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1)
29. **Ministerstvo zdravotnictví ČR:** Standard efektivní klinické péče – invazivní meningokokové onemocnění. *Věstník MZČR*, Prosinec 2006; Částka 10: 18-24.
30. **Rožnovský L, Plíšek S, Dostál V.** Kde se nacházíme v diagnostice a léčbě meningokokových onemocnění? *Klin Mikrobiol Inf Lek*. 2001; 7:90-96.
31. **Helcl M, Příhodová J, Kabelková M, et al.** Amputace dolních končetin – následek meningokokové sepsy. *Klin Mikrobiol Inf Lek*. 2001; 7: 20-23.
32. **Křížová P, Kalmusová J, Musílek M.** Invazivní meningokokové onemocnění v České republice v roce 2007. *Zprávy EM (SZÚ Praha)* 2008, 17(1-2), 23-27.
33. **Křížová P, Kalmusová J, Musílek M.** Invazivní meningokokové onemocnění v České republice v roce 2008. *Zprávy EM (SZÚ Praha)* 2009, 18(4), 130-134.
34. **Křížová P, Kalmusová J, Musílek M.** Invazivní meningokokové onemocnění v České republice v roce 2009. *Zprávy EM (SZÚ Praha)* 2010, 19(1-2), 26-30.
35. **Křížová P, Kalmusová J, Musílek M.** Invazivní meningokokové onemocnění v České republice v roce 2010. *Zprávy EM (SZÚ Praha)* 2011, 20(2), 59-63.
36. **Křížová P, Kalmusová J, Musílek M.** Invazivní meningokokové onemocnění v České republice v roce 2011. *Zprávy EM (SZÚ Praha)* 2012, 21(3), 106-111.
37. **Křížová P, Kalmusová J, Musílek M.** Invazivní meningokokové onemocnění v České republice v roce 2012. *Zprávy EM (SZÚ Praha)* 2013, 22(3), 91-97.
38. **Křížová P, Kalmusová J, Musílek M.** Invazivní meningokokové onemocnění v České republice v roce 2013. *Zprávy EM (SZÚ Praha)* 2014, 23(3), 83-89.
39. **Křížová P, Kalmusová J, Musílek M.** Invazivní meningokokové onemocnění v České republice v roce 2014. *Zprávy EM (SZÚ Praha)* 2015, 24(3), 90-95.

40. **Křížová P, Kalmusová J, Musílek M.** Invazivní meningokokové onemocnění v České republice v roce 2015. Zprávy EM (SZÚ Praha) 2016, 25(3), 94-100.
41. **Křížová P, Kalmusová J, Musílek M.** Invazivní meningokokové onemocnění v České republice v roce 2016. Zprávy EM (SZÚ Praha) 2017, 26(2), 60-66.
42. Demografická příručka - 2016: Střední stavy obyvatelstva podle pohlaví v letech 1920–2016 (stav k 1. 7.). *Český statistický úřad* [online]. [cit. 2018-03-29]. Dostupné z: <https://www.czso.cz/documents/10180/45948568/130055170107.pdf/12fa1077-b783-44db-acb9-92d947a1772b?version=1.0>
43. Smrtnost. *Wikipedie, otevřená encyklopedie* [online]. [cit. 2018-03-27]. Dostupné z: <https://cs.wikipedia.org/wiki/%C3%9A smrtnost>
44. Úmrtnost: Základní ukazatele. *Demografie.info* [online]. [cit. 2018-03-27]. Dostupné z: [http://www.demografie.info/?cz\\_umrtnostukazatele](http://www.demografie.info/?cz_umrtnostukazatele)
45. NeisVac-C SPC. *Státní ústav pro kontrolu léčiv: Databáze léků* [online]. [cit. 2018-03-28]. Dostupné z: [www.sukl.cz](http://www.sukl.cz)
46. Nimenrix – SPC. *Státní ústav pro kontrolu léčiv: Databáze léků* [online]. [cit. 2018-03-28]. Dostupné z: [www.sukl.cz](http://www.sukl.cz)
47. Menveo – SPC. *Státní ústav pro kontrolu léčiv: Databáze léků* [online]. [cit. 2018-03-28]. Dostupné z: [www.sukl.cz](http://www.sukl.cz)
48. Trumenba – SPC. *Státní ústav pro kontrolu léčiv: Databáze léků* [online]. [cit. 2018-03-28]. Dostupné z: [www.sukl.cz](http://www.sukl.cz)
49. Bexsero – SPC. *Státní ústav pro kontrolu léčiv: Databáze léků* [online]. [cit. 2018-03-28]. Dostupné z: [www.sukl.cz](http://www.sukl.cz)
50. **Panatto D, Amicizia D, Lai P, et al.** New versus old meningococcal Group B vaccines: How the new ones may benefit infants & toddlers. *The Indian Journal of Medical Research*. 2013;138(6):835-846.
51. **Carter NJ.** Multicomponent Meningococcal Serogroup B Vaccine (4CMenB; Bexsero®): A Review of its Use in Primary and Booster Vaccination. *BioDrugs* . 2013, 27(3), 263-274. ISSN 1173-8804.
52. Meningococcal group B vaccine: Drug information: Adverse Reactions. *UpToDate* [online]. [cit. 2018-05-14]. Dostupné z: <https://www.uptodate-com.ezproxy.is.cuni.cz/contents/meningococcal-group-b-vaccine-drug->

[information?search=bexsero&source=search\\_result&selectedTitle=1~18&usage\\_type=default&display\\_rank=1#F24526119](http://www.micromedexsolutions.com.ezproxy.is.cuni.cz/micromedex2/librarian/CS/B8CA8C/ND_PR/evidencexpert/ND_P/evidencexpert/DUPLICATIONSHIELDSYNC/ECA35F/ND_PG/evidencexpert/ND_B/evidencexpert/ND_AppProduct/evidencexpert/ND_T/evidencexpert/PFActionId/evidencexpert.GoToDashboard?docId=930827&contentSetId=100&title=Meningococcal+Vaccine%2C+Group+B&servicesTitle=Meningococcal+Vaccine%2C+Group+B&brandName=Bexsero#)

53. *Meningococcal vaccine [Contained in: Bexsero]: Medication Safety* [online]. [cit. 2018-05-14]. Dostupné z: [http://www.micromedexsolutions.com.ezproxy.is.cuni.cz/micromedex2/librarian/CS/B8CA8C/ND\\_PR/evidencexpert/ND\\_P/evidencexpert/DUPLICATIONSHIELDSYNC/ECA35F/ND\\_PG/evidencexpert/ND\\_B/evidencexpert/ND\\_AppProduct/evidencexpert/ND\\_T/evidencexpert/PFActionId/evidencexpert.GoToDashboard?docId=930827&contentSetId=100&title=Meningococcal+Vaccine%2C+Group+B&servicesTitle=Meningococcal+Vaccine%2C+Group+B&brandName=Bexsero#](http://www.micromedexsolutions.com.ezproxy.is.cuni.cz/micromedex2/librarian/CS/B8CA8C/ND_PR/evidencexpert/ND_P/evidencexpert/DUPLICATIONSHIELDSYNC/ECA35F/ND_PG/evidencexpert/ND_B/evidencexpert/ND_AppProduct/evidencexpert/ND_T/evidencexpert/PFActionId/evidencexpert.GoToDashboard?docId=930827&contentSetId=100&title=Meningococcal+Vaccine%2C+Group+B&servicesTitle=Meningococcal+Vaccine%2C+Group+B&brandName=Bexsero#)
54. Doporučení a stanoviska: Doporučení České vakcinologické společnosti ČLS JEP pro očkování proti invazivním meningokokovým onemocněním. *Česká vakcinologická společnost ČLS JEP* [online]. [cit. 2018-03-30]. Dostupné z: [http://www.vakcinace.eu/data/files/imo\\_doporuceni\\_2018final.pdf](http://www.vakcinace.eu/data/files/imo_doporuceni_2018final.pdf)
55. Výkladový slovník: Centrální databáze nežádoucích účinků. *O lécích.cz* [online]. [cit. 2018-04-28]. Dostupné z: <http://www.olecich.cz/slovník/cdnu>
56. Výkladový slovník: EudraVigilance. *O lécích.cz* [online]. [cit. 2018-04-28]. Dostupné z: <http://www.olecich.cz/slovník/eudravigilance>
57. Hlášení podezření na nežádoucí účinky léčivého přípravku. *Státní ústav pro kontrolu léčiv* [online]. [cit. 2018-04-28]. Dostupné z: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>
58. Co jsou nežádoucí účinky léčiv: Co je nežádoucí účinek léčivého přípravku?. *Státní ústav pro kontrolu léčiv* [online]. [cit. 2018-04-28]. Dostupné z: <http://www.sukl.cz/leciva/co-jsou-nezadouci-ucinky-leciv>
59. *Evropská databáze hlášení podezření na nežádoucí účinky léčivých přípravků: Často kladené otázky* [online]. [cit. 2018-04-12]. Dostupné z: <http://www.adrreports.eu/cs/faqs.html>
60. **Thornton V, Lennon D, Rasanathan K, et al.** Safety and immunogenicity of New Zealand strain meningococcal serogroup B OMV vaccine in healthy adults: Beginning of epidemic control. *Vaccine*. 2006, **24**(9), 1395-1400. ISSN 0264410X.

61. **Findlow J, Borrow R, Snape MD, et al.** Multicenter, Open-Label, Randomized Phase II Controlled Trial of an Investigational Recombinant Meningococcal Serogroup B Vaccine With and Without Outer Membrane Vesicles, Administered in Infancy. *Clinical Infectious Diseases*. 2010, **51**(10), 1127-1137. ISSN 1058-4838.
62. **Vesikari T, Esposito S, Prymula R, et al.** Immunogenicity and safety of an investigational multicomponent, recombinant, meningococcal serogroup B vaccine (4CMenB) administered concomitantly with routine infant and child vaccinations: results of two randomised trials. *Lancet*. 2013;381:825 – 35.
63. **Prymula R, Esposito S, Zuccotti GV, et al.** A phase 2 randomized controlled trial of a multicomponent meningococcal serogroup B vaccine (I). *Human Vaccines & Immunotherapeutics*. 2014, **10**(7), 1993-2004. ISSN 2164-5515.
64. **Toneatto D, Ismaili S, Ypma E, et al.** The first use of an investigational multicomponent meningococcal serogroup B vaccine (4CMenB) in humans. *Human Vaccines*. 2014, **7**(6), 646-653. ISSN 1554-8600.
65. **Perrett KP, McVernon J, Richmond PC, et al.** Immune responses to a recombinant, four-component, meningococcal serogroup B vaccine (4CMenB) in adolescents: A phase III, randomized, multicentre, lot-to-lot consistency study. *Vaccine*. 2015, **33**(39), 5217-5224. ISSN 0264410X.
66. **Block SL, Szenborn L, Daly W, et al.** A comparative evaluation of two investigational meningococcal ABCWY vaccine formulations: Results of a phase 2 randomized, controlled trial. *Vaccine*. 2015, **33**(21), 2500-2510. ISSN 0264410X.
67. **Lee HJ, Choe YJ, Hong YJ, et al.** Immunogenicity and safety of a multicomponent meningococcal serogroup B vaccine in healthy adolescents in Korea – A randomised trial. *Vaccine*. 2016, **34**(9), 1180-1186. ISSN 0264410X.
68. **Martinón-Torres F, Safadi MAP, Martinez AC, et al.** Reduced schedules of 4CMenB vaccine in infants and catch-up series in children: Immunogenicity and safety results from a randomised open-label phase 3b trial. *Vaccine*. 2017, **35**(28), 3548-3557. ISSN 0264410X.
69. **Iro MA, Snape MD, Voysey M, et al.** Persistence of bactericidal antibodies following booster vaccination with 4CMenB at 12, 18 or 24 months and immunogenicity of a fifth dose administered at 4 years of age—a phase 3

extension to a randomised controlled trial. *Vaccine*. 2017, **35**(2), 395-402. ISSN 0264410X.

70. **Safadi MAP, Martinon-Torres F, Weckx LY, et al.** Immunogenicity and safety of concomitant administration of meningococcal serogroup B (4CMenB) and serogroup C (MenC-CRM) vaccines in infants: A phase 3b, randomized controlled trial. *Vaccine*. 2017, **35**(16), 2052-2059. ISSN 0264410X.
71. **Chiu NC, Huang LM, Willemsen A, et al.** Safety and immunogenicity of a meningococcal B recombinant vaccine when administered with routine vaccines to healthy infants in Taiwan: A phase 3, open-label, randomized study. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*. 2018, 1-9. ISSN 2164-5515.
72. Surveillance Atlas of Infectious Diseases. *European Centre for Disease Prevention and Control* [online]. [cit. 2018-05-01]. Dostupné z: <http://atlas.ecdc.europa.eu/public/index.aspx?Dataset=27&HealthTopic=36>
73. **Lahra MM, Enriquez RP; National Neisseria Network.** Australian meningococcal surveillance programme annual report, 2015. *Commun Dis Intell Q Rep* 2016; 40:E503–E11.