

MENINGOKOKOVÉ VAKCÍNY

MUDr. Pavla Křížová, CSc.

Národní referenční laboratoř pro meningokokové nákazy, Státní zdravotní ústav, Praha

Meningokokové vakcíny poskytují specifickou imunitu pouze proti těm antigenům (polysacharidovým či proteinovým), z nichž jsou vyrobeny. V České republice v letech 2004 a 2005 dochází k poklesu invazivních onemocnění způsobených *Neisseria meningitidis* C a masová vakcinace konjugovanou vakcínou C není za současné epidemiologické situace indikována. NRL doporučuje provádění očkování konjugovanou vakcínou C u dětí před dosažením 14 let věku. Aplikace konjugované vakcíny je vhodnější než aplikace polysacharidové vakcíny, vzhledem k dlouhodobějšímu zajištění ochranných hladin protilátek. Do České republiky je od roku 2005 dovážena polysacharidová tetravakcína A+C+Y+W135, která je vhodná při očkování do zahraničí a pro zájemce o získání co nejširšího spektra antimeningokokové imunity.

Klíčová slova: meningokoková vakcína, invazivní meningokokové onemocnění, očkování.

MENINGOCOCCAL VACCINES

Meningococcal vaccines provide specific immunity against the antigens (polysaccharide or proteins) included. A decrease of invasive meningococcal disease caused by *Neisseria meningitidis* C was observed in the Czech Republic in 2004/2005 and mass vaccination by conjugated MenC vaccine is not recommended in this epidemiological situation. NRL recommends vaccination by conjugated MenC vaccine of children before the age of 14 years. Conjugated vaccine is more suitable than polysaccharide vaccine because of building long-lasting persistence of protective level of immunity. The polysaccharide tetravaccine A+C+Y+W135, which is recommended for the vaccination of travellers and for achieving of the most broad immunity, is imported to the Czech Republic since 2005.

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

Invazivní meningokokové onemocnění je i v dnešní době medicínského pokroku stále onemocněním život ohrožujícím. Metody molekulární biologie již umožňují rozpoznat hypervirulentní meningokoky, které působí velmi závažné průběhy onemocnění s vysokou smrtností. Hypervirulentní klon *Neisseria meningitidis* séro skupiny C se poprvé objevil v České republice v roce 1993 a způsobil zvýšení nemocnosti i smrtnosti invazivního meningokokového onemocnění. Celková nemocnost kulminovala v polovině devadesátých let, kdy dosáhla hodnoty 2,2/100 000 obyvatel a séro skupina C způsobovala více než 50% invazivních meningokokových onemocnění (tabulka 1). Nemocnost způsobená meningokokem C dosahovala v polovině devadesátých let hodnotu 1,3/100 000. V roce 2000 se zdálo, že máme vyhráno: nemocnost klesla na hodnotu, kterou jsme dlouhodobě znali z období před rokem 1993 (0,7/100 000), smrtnost klesla pod 10% a séro skupina C způsobila jen 15% invazivních meningokokových onemocnění. Nicméně od roku 2001 pozorujeme opět vzestup nemocnosti, ale bohužel i smrtnosti invazivního onemocnění. Nemocnost dosahuje „jen“ polovičních hodnot nemocnosti zjišťované v polovině devadesátých let (1/100 000), avšak smrtnost je nepřijemně vysoká: v roce 2001 = 12%, 2002 = 16%, 2004 = 15%. Počet onemocnění a úmrtí v jednotlivých letech od roku 1993 zachycuje graf 1. Zvýšenou nemocnost invazivního meningokokového onemocnění způsobují kromě hypervirulentních kmenů séro skupiny C i hypervirulentní kmeny séro skupiny B, která od roku 2004 opět převažuje nad séro skupinou C

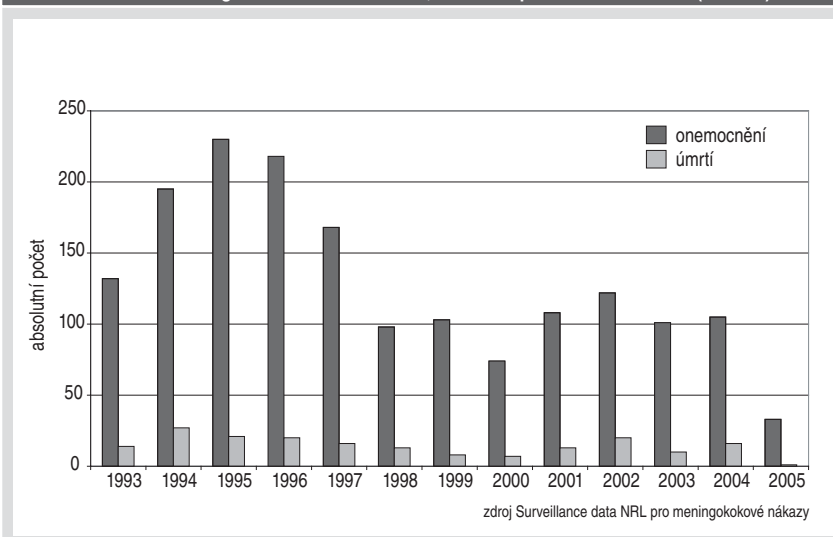
(graf 2). Nicméně hodnocení dlouhodobé křivky nemocnosti C ukazuje, že v horizontu více než 30 let má nemocnost způsobená séro skupinou B stabilní hodnoty, zatímco nemocnost způsobená séro skupinou C má stálý vzestupný trend, s výjimkou posledních pěti let (graf 3).

Zvýšená nemocnost a smrtnost invazivního meningokokového onemocnění v České republice vyvolává zvýšený zájem odborné i laické veřejnosti o možnosti co nejúspěšnější léčby a prevence tohoto závažného onemocnění. Komplexní informace o invazivním meningokokovém onemocnění byly poskytnuty na stránkách tohoto časopisu v roce 2001 a stále platí, včetně opatření doporučených v ohnisku onemocnění (7). V tomto článku byly rovněž poskytnuty informace o historii vývoje menin-

gokokových vakcín. Cílem současného článku je poskytnutí nejnovějších informací o meningokokových vakcínách a doporučení jejich účelného použití za současné epidemiologické situace v České republice. Článek je záměrně koncipován bez uvádění detailních mikrobiologických údajů, které však jsou k dispozici v článkách publikovaných v časopisu Klinická mikrobiologie a infekční lékařství (11) a ve Zprávách CEM (12). Nové informace o rozvoji laboratorních metod pro rychlou diagnostiku invazivního meningokokového onemocnění budou poskytnuty v některém z příštích čísel tohoto časopisu.

Vývoj meningokokové vakcíny má již dlouhou historii (od sedmdesátých let minulého století) a je k dispozici řada kvalitativně odlišných vakcín (16, 17, 20). Přesto nelze ani v nejmenším

Graf 1. Invazivní meningokokové onemocnění, Česká republika 1993–2005 (březen)



Tabulka 1. Invazivní meningokokové onemocnění, Česká republika, 1993-2005 (březen)
Surveillance data NRL pro meningokokové nákazy

	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005
Počet onemocnění	132	195	230	218	168	98	103	74	108	122	101	105	33
Nemocnost (na 100 000 obyvatel)	1,3	1,9	2,2	2,1	1,6	0,9	1,0	0,7	1,0	1,2	1,0	1,0	
Počet úmrtí	14	27	21	20	16	13	8	7	13	20	10	16	1
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	3,0
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	4,5
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	0
% 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	66,7
% 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	15,1
% 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	12,1

ND = séro skupina neurčena

konstatovat, že je k dispozici vakcína univerzálně účinná proti všem meningokokům. Dokonce ani nelze říci, že existuje jednotná vakcinační strategie, která by byla univerzálně aplikovatelná ve všech zemích. Každá z meningokokových vakcín má své limity a své indikace použití. Nejnovější zprávy napovídají, že nová vakcína, která by byla univerzálně účinná na všechny meningokoky, bez ohledu na jejich kapsulární či nekapsulární antigeny, bude vyvinuta genetickými metodami (reverzní vakcinologie) (6, 15). Tento vývoj však bude trvat ještě řadu let.

Do současné doby byly ve světě vyvinuty tři druhy meningokokové vakcíny: polysacharidová, proteinová a konjugovaná. Všechny vakcíny poskytují specifickou imunitu pouze proti těm antigenům (polysacharidovým či proteinovým), z nichž jsou vyrobeny.

Polysacharidová vakcína

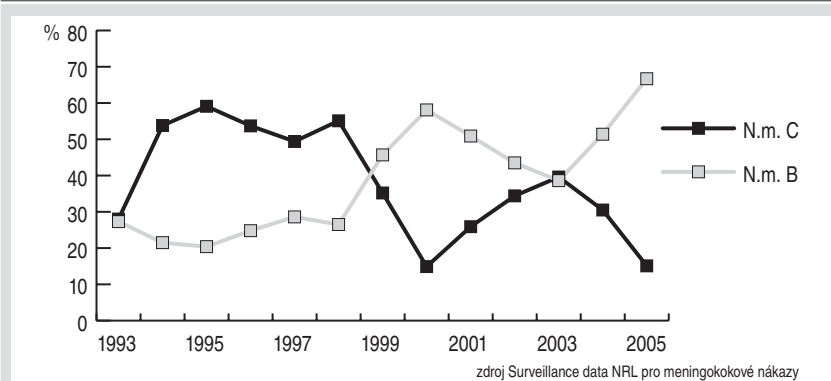
Vznikla extrakcí skupinově specifického pouzdra *Neisseria meningitidis* proti séro skupinám A, C, Y a W135. Zpočátku byly k dispozici monovakcíny proti jednotlivým séro skupinám, později se výroba ustálila na bivalentní A+C a tetravakcíně A+C+Y+W135.

Samotný skupinově specifický polysacharid *N. meningitidis* je málo imunogenní. V důsledku toho polysacharidová vakcína vyvolává krátkodobou ochranu: anti-A maximálně 5 let, anti-C maximálně 3 roky. Po uplynutí tohoto období klesají protitělká na nulové hodnoty a další očkování nevyvolává booster efekt. Recentně bylo zjištěno nebezpečí vzniku imunotolerance (18), kdy nedochází ke vzniku ochranných protitělek při četnější opakované aplikaci polysacharidové vakcíny. Z důvodu nízké imunogenicity samotného polysacharidu není polysacharidová vakcína účinná u dětí pod dva roky věku.

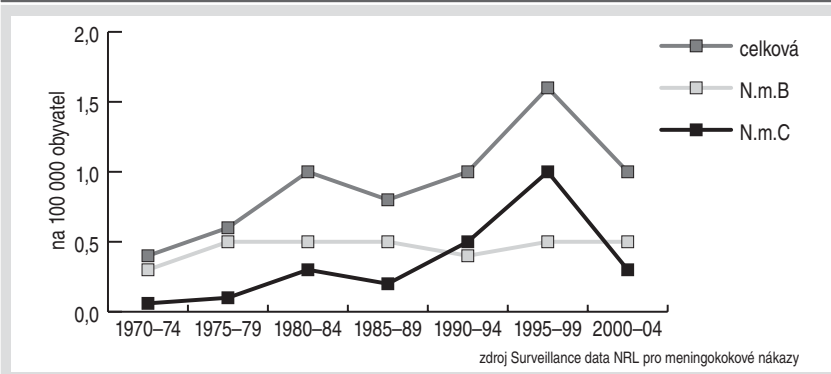
Proteinová vakcína

Vznikla extrakcí nekapsulárních antigenů (sérotypů a subtypů) ze stěny buněčné *N. meningitidis* B. Proti *N. meningitidis* B není k dis-

Graf 2. Séro skupiny N. meningitidis u invazivního meningokokového onemocnění, Česká republika 1993-2005 (březen)



Graf 3. Dlouhodobá nemocnost IMO – celková a dle séro skupin, Česká republika 1970-2004



pozici polysacharidová, a tudíž ani konjugovaná vakcína. Vakcína proti *N. meningitidis* B je proteinová, není však univerzálně účinná.

Meningokoky séro skupiny B jsou antigenně i geneticky velmi heterogenní populace a skupinově specifický polysacharid B je málo imunogenní. Navíc, polysacharid B může odstartovat u některých jedinců autoimunitní reakci (5). Vzhledem k těmto skutečnostem je vakcína proti *N. meningitidis* B vyvíjena z proteinů stěny buněčné, sérotypově a subtypově specifických. Populace *N. meningitidis* B jsou v jednotlivých zemích odlišné a z tohoto důvodu je proteinová vakcína vždy zaměřena na nekapsulární antigeny (typy + subtypy) odpovídajícího epidemického kmene v určité zemi.

Do současné doby bylo vyrobeno pět různých vakcín proti *N. meningitidis* B.

Zastoupení vakcinačních fenotypů *N. meningitidis* B je u kmenů izolovaných z invazivního onemocnění v České republice nízké, a tudíž zahraniční vakcíny proti meningokoku B nejsou vhodné pro použití v České republice. Navíc populace českých meningokoků B je velmi heterogenní a nelze najít žádný fenotyp, který by ve významném procentu převládal tak, aby bylo účelné vyrobit z něj vakcínu vhodnou pro Českou republiku.

Konjugovaná vakcína

Vznikla navázáním skupinově specifických polysacharidů *N. meningitidis* na pro-

Tabulka 2. Vakcinační strategie doporučená NRL pro meningokokové nákazy za současné epidemiologické situace při současně dostupných meningokokových vakcínách (duben 2005)

• cílená vakcinace rizikové části populace = při epidemiologické indikaci
• vakcinace kontaktů invazivního meningokokového onemocnění (až po uplynutí jednoho týdne od kontaktu)
• vakcinace osob v pracovním riziku
• vakcinace rekrutů
• vakcinace pacientů s poruchou imunity
• vakcinace cestovatelů
• vakcinace na žádost
• masová vakcinace není v ČR indikována

Tabulka 3. Meningokokové vakcíny dostupné v České republice

• polysacharidová
A+C (Aventis Pasteur) = registrovaná v ČR od sedmdesátých let
A+C+Y+W135 (Aventis Pasteur) = od konce roku 2004 dovoz do ČR
• konjugovaná
C
NeisVac-C (BAXTER) = registrovaná v ČR od roku 2001
Menjugate (Chiron) = registrovaná v ČR od roku 2003

teinový nosič. Byla vyvinuta nejdříve proti séro skupině C a poprvé použita v Anglii v roce 1999 v rozsáhlé vakcinační kampani (1). Od počátku tohoto století je k dispozici trivakcína A+C+W135, používaná k vakcinační kampani ve Rwandě. Podle nejnovějších zpráv je předpoklad, že od roku 2007 bude k dispozici konjugovaná tetravakcína A+C+Y+W135.

U konjugované vakcíny je skupinově specifický účinný polysacharid konjugován na proteinový nosič. Tento proteinový nosič sám nemá žádnou antigenní odezvu, způsobuje však významné zvýšení imunogenicity skupinově specifických meningokokových polysacharidů. Konjugovaná vakcína tedy vyvolává dlouhodobou ochranu a je účinná i u malých dětí. U dětí do jednoho roku věku je nutné aplikovat dvě či tři dávky konjugované vakcíny (počet dávek se u jednotlivých výrobců liší). Pojem dlouhodobá ochrana není u konjugované vakcíny v současné době zcela jednoznačně vyjasněn – vakcína je příliš mladá na to, aby trvání ochranné imunity bylo v praxi potvrzeno. Různí výrobci udávají 7–10 roků. Zkušenosti z Anglie ukazují, že trvání ochranné imunity je ovlivněno věkem očkováných: čím nižší věk očkováného, tím kratší doba ochranné imunity. Lze očekávat, že blízká budoucnost přinese přesnější informaci o trvání ochranné imunity a o eventuální potřebě přeočkování k získání celoživotní imunity.

Recentní zkušenosti z vakcinační kampaně v Anglii rovněž ukazují, že konjugovaná vakcína C snižuje procento nosičů *N. meningitidis* C ve zdravé populaci (14). Nosičství *N. meningitidis* ostatních séro skupin a nezařaditelných do některé ze známých sérologických skupin (=typicky nosičských) však zůstává neovlivněno.

Doporučená vakcinace v České republice a dostupné vakcíny

Jak již bylo řečeno, od roku 1993 se v České republice vyskytuje hypervirulentní klon meningokoka C, který zde způsobil vzestup nemoci i smrti invazivního meningokokového onemocnění. Nemocnost dosáhla vrcholu v polovině devadesátých let, v té době však byla k dispozici pouze polysacharidová vakcína, která není vhodná k plošné vakcinaci (zejména vzhledem ke krátkodobé účinnosti). Polysacharidová vakcína A+C byla v České republice úspěšně použita k cílené vakcinaci ohrožené části populace (8). V zemích, kde se plošně očkuje konjugovanou vakcínou C (Anglie, Belgie, Island, Irsko, Holandsko, Španělsko, Portugalsko), se nemocnost před zahájením vakcinační kampaně pohybovala v rozmezí 2,6–6,4/100 000 obyvatel, což je několikanásobně vyšší než maximální hodnoty v České republice z poloviny devadesátých let. Ve většině zemí Evropy se stále plošně neočkuje a nemocnost se zde pohybuje v rozmezí 0,2–3,5/100 000. V České republice v letech 2004 a 2005 dochází k poklesu invazivních onemocnění způsobených *N. meningitidis* C a masová vakcinace konjugovanou vakcínou C není tedy v České republice za současné epidemiologické situace indikována (10).

Za současné epidemiologické situace a při dostupných meningokokových vakcínách doporučuje NRL pro meningokokové nákazy vakcinační strategii, kterou shrnuje tabulka 2: cílenou vakcinaci rizikové části populace, vakcinaci osob po kontaktu s invazivním meningokokovým onemocněním (po uplynutí jednoho týdne od posledního kontaktu), vakcinaci osob v pracovním riziku, vakcinaci rekrutů, vakcinaci

pacientů s poruchou imunity, vakcinaci cestovatelů, vakcinaci na žádost za úhradu (bez epidemiologické či zdravotní indikace). V některých bodech se doporučení NRL liší od strategie prosazované MZ ČR (očkování dětí před dosažením 15 let věku konjugovanou vakcínou a očkování osob v profesionálním riziku).

Analýza specifické nemocnosti dle věku a séro skupin ukázala, že nemocnost způsobená *N. meningitidis* C měla v letech 2001–2003 ve věkové skupině 15–19letých vzestupný trend (1,7–2,7/100 000). Proto NRL pro meningokokové nákazy doporučila koncem roku 2003 hlavnímu hygienikovi ČR provádění cílené vakcinace 14letých dětí (=při ukončování povinné školní docházky) konjugovanou vakcínou C. Po projednání Poradním sborem pro epidemiologii byl tento návrh NRL zamítnut. Nicméně NRL i nadále doporučuje provádění očkování konjugovanou vakcínou C u dětí před ukončením základní školní docházky a vítá aktivity některých pojišťoven, které toto očkování finančně podporují.

Přehled meningokokových vakcín dostupných v České republice uvádí tabulka 3. Z polysacharidových vakcín je desítky let registrovaná bivalentní A+C. Polysacharidová tetravakcína A+C+Y+W135 není registrovaná vzhledem k očekávané malé poptávce. Od roku 2000 však vznikl v souvislosti s poutěmi do Mekky celosvětový problém hypervirulentního kmene *N. meningitidis* W135 a očkování cestovatelů tetravakcínou A+C+Y+W135 do této oblasti je mezinárodně požadováno. Vhodnost dostupnosti této tetravakcíny v České republice byla v posledních letech diskutována. Kromě vhodnosti očkování při cestování do zahraničí je dobré nabízet tuto vakcínu všem zájemcům o vakcinaci vzhledem ke skutečnosti, že od roku 1993 byl zjištěn vzestupný trend v počtu invazivních onemocnění způsobených *N. meningitidis* Y. Přestože procento invazivních onemocnění způsobených touto séro skupinou je za období 1993–2005 (březen) nízké (1,2%), má séro skupina Y prvenství v nejvyšší smrtelnosti: 23,8%. Za stejné období byla celková smrtelnost invazivního meningokokového onemocnění 10,2%, smrtelnost způsobená *N. meningitidis* B 8,4% a *N. meningitidis* C 12,7%. Od přelomu roku 2004/2005 je tetravakcína A+C+Y+W135 do České republiky dovážena. O této nové situaci byli informováni ředitelé Krajských hygienických stanic a Zdravotních ústavů. Dovozy tetravakcíny je realizován na základě doporučení NRL pro meningokokové nákazy, poradního sboru pro epidemiologii a hlavního hygienika ČR.

Z konjugovaných vakcín je v České republice registrovaná vakcína proti *N. meningitidis* C: od roku 2001 NeisVac-C a od roku 2003 Menjugate.

Očkování dětí

Jak již bylo řečeno, konjugovaná vakcína je účinná i u dětí do jednoho roku (kdy však je nutno aplikovat dvě či tři dávky – podle výrobce), na rozdíl od polysacharidové vakcíny, která je účinná až od dvou let věku. Při úvahách o očkování malých dětí je však vhodné brát v úvahu tyto okolnosti: přeplněný očkovací kalendář (do něhož je mnohdy obtížné přidat další vakcinaci za dodržení předepsaných intervalů mezi jednotlivými vakcinacemi) a častější výskyt onemocnění působených séro skupinou B. Navíc zkušenosti po vakcinační kampani v Anglii ukazují, že u malých dětí je přetrvávání ochranných hladin protilátek kratší než u starších dětí. Z těchto důvodů řada pediatriů doporučuje rodičům, aby očkování svých dětí odložili. Rozhodně by však neměly děti vstupovat do období adolescence, kdy meningokok C vyvolává relativně vysokou nemocnost i smrtnost, bez očkování konjugovanou vakcínou. Proto NRL doporučuje, aby děti byly očkovány před ukončením základní školní docházky. Aplikace konjugované vakcíny je vhodnější než aplikace polysacharidové vakcíny vzhledem k dlouhodobějšímu zajištění ochranných hladin protilátek. U malých dětí je aplikace polysacharidové vakcíny nevhodná, i když je podávána ve věku nad 2 roky. Imunita je velmi krátkodobá, což potvrzuje případ selhání polysacharidové vakcíny zjištěný v dubnu 2005 u čtyřletého dítěte, které bylo ve třech letech věku očkováno A+C polysacharidovou vakcínou a za rok onemocnělo meningitidou, kterou způsobil meningokok C.

Pokud chceme očkováním zajistit širší spektrum antimeningokokové imunity, lze kombinovat konjugovanou i polysacharidovou vakcínu. Kombinované očkování polysacharidovou a konjugovanou vakcínou se většinou neprovádí. Nicméně kombinace očkování polysacharidovou a konjugovanou vakcínou je možná (2, 3, 13, 19) a díky ní lze využít výhody poskytované oběma druhy vakcín (širší spektrum u polysacharidové vakcíny a dlouhodobý efekt u konjugované vakcíny). Provedení kombinace očkování polysacharidovou a konjugovanou vakcínou je doporučováno v tomto časovém sledu: nejprve očkovat polysacharidovou vakcínou a na ni (v měsíčním odstupu) navázat konjugovanou vakcínou. Tato kombinace má však pouze dočasné opodstatnění. Jakmile bude vyvinuta konjugovaná tetra vakcína (A+C+Y+W135), bude její použití vhodnější než výše uvedená kombinace. Očkování polysacharidovou a následně konjugovanou vakcínou přichází ke slovu u osob, které byly v minulosti očkovány polysacharidovou vakcínou (A+C), a po uplynutí 3 let řeší otázku, jak postupovat dál. Doporučení je jednoznačné: pokračovat konjugovanou vakcínou. Vzhledem k dlouhodobě zjišťovanému velmi nízkému (téměř nulovému) výskytu invazivního onemocnění působeného *N. meningitidis* A v České republice není očkování proti séro skupině A nezbytné (s výjimkou osob cestujících do oblastí s vysokým výskytem invazivního onemocnění působeného *N. meningitidis* A).

Někteří jedinci mohou opakovaně prodělat invazivní meningokokové onemocnění a zkušenosti v České republice ukazují, že opakované invazivní onemocnění bylo způsobeno jinou sérologickou skupinou *N. meningitidis*. Nicméně vzhledem k tomu, že postinfekční protilátky díky včasné antibiotické terapii nedosahují vysoké titry a rychle klesají, je k dosažení dlouhodobé imunity vhodné doporučit očkování konjugovanou vakcínou osobám, které prodělaly invazivní meningokokové onemocnění. Očkování je nutno provést až po ukončení rekonvalescence a ověření, že se nevyskytuje žádná kontraindikace.

Antimeningokoková imunita naší populace byla sledována od roku 1983 v imunologických přehledech metodou baktericidního testu proti *N. meningitidis* A, B a C. Opakovaně bylo zjišťováno, že dospělá populace (nad 20 let věku) má téměř ve 100 % ochranné hladiny protilátek vůči *N. meningitidis* A. Vůči *N. meningitidis* B a C se ochranné

hladiny protilátek vyskytují u dospělých maximálně u 20% a dětská a adolescentní populace prakticky nemá ochranné hladiny protilátek. Ke vzniku antimeningokokové imunity populace dochází přirozenou cestou, nosičstvím *N. meningitidis* ve zdravé populaci (4, 9). Výsledky imunologických přehledů umožňují provedení velmi kvalifikovaného odhadu prevakcinační antimeningokokové imunity dle věku, a proto není vyšetření antimeningokokových protilátek před vakcinací indikované. Postvakcinační imunita jednotlivých vakcín byla ověřena v řadě terénních studií, a rovněž tedy není indikováno její ověřování.

Očkování při cestách do zahraničí

Při očkování do zahraničí a při současně dostupných vakcínách (polysacharidová A+C, polysacharidová A+C+Y+W135 a konjugovaná C) je nezbytné aplikovat vakcínu dle cílové země. Očkovací centra mají většinou přesné informace o aktuální situaci v jednotlivých zemích. Do tropů a subtropů je vhodná vakcína se složkou A, do arabských zemí vakcína se složkou W135, do některých zemí vakcína se složkou C. Jakmile bude k dispozici konjugovaná tetravakcína A+C+Y+W135, bude vakcínou volby při očkování do zahraničí.

Literatura

1. Balmer P, Borrow R, Miller E. Impact of meningococcal C conjugate vaccine in the UK. *J Med Microbiol* 2002; 51: 717–722.
2. Borrow R, Southern J, Andrews N, et al. Comparison of antibody kinetics following meningococcal serogroup C conjugate vaccine between healthy adults previously vaccinated with meningococcal A/C polysaccharide vaccine and vaccine-naïve controls. *Vaccine* 2001; 19: 3043–3050.
3. Borrow R, Goldblatt D, Andrews N, et al. Influence of prior meningococcal C polysaccharide vaccination on the response and generation of memory after meningococcal C conjugate vaccination in young children. *J Infect Dis* 2001; 184: 377–380.
4. Burian V, Gotschlich EC, Kuzemenska P, Svandova E. Naturally occurring antibodies to *Neisseria meningitidis*. *Bull WHO* 1977; 55: 653–657.
5. Finne JM, Leinonen M, Makela PH. Antigenic similarities between brain components and bacteria causing meningitis. Implications for vaccine development. *Lancet* 1983; ii: 355–357.
6. Knaust A, Frosch M. Genome-based vaccines. *Int J Med Microbiol* 2004; 294: 295–301.
7. Křížová P. Invazivní meningokokové onemocnění. *Pediatric pro praxi* 2001; 2(2): 74–78.
8. Kriz P, Vlkova J, Bobak M. Targeted vaccination with meningococcal polysaccharide vaccine in one district of the Czech Republic. *Epidemiol Infect* 1995; 15: 411–418.
9. Kriz P, Kriz B, Svandova E, Musilek M. Antimeningococcal herd immunity in the Czech Republic – influence of an emerging clone, *Neisseria meningitidis* ET-15/37. *Epidemiol Infect* 1999; 123: 193–200.
10. Kriz P. Surveillance of invasive meningococcal disease in the Czech Republic. *Eurosurveillance Monthly* 2004; 9: 11–12.
11. Křížová P. Současné možnosti vakcinace proti meningokokům. *Klinická mikrobiologie a infekční lékařství* 2005; 11: 25–29.
12. Křížová P, Kalmusová J, Musilek M. Invazivní meningokokové onemocnění v České republice v roce 2004. *Zprávy CEM (SZÚ Praha)* 2004; 14(3): 129–139.
13. Lakshman R, Burkinshaw R, Choo S, Finn A. Prior meningococcal A/C polysaccharide vaccine does not reduce immune responses to conjugate vaccine in young adults. *Vaccine* 2002; 20: 3778–3782.
14. Maiden MC, Stuart JM, UK Meningococcal Carriage Group. Carriage of serogroup C meningococci 1 year after meningococcal C conjugate polysaccharide vaccination. *Lancet* 2002; 359: 1829–1831.
15. Mora M, Veggi D, Santini L, Pizzi M, Rappuoli R. Reverse vaccinology. *Drug Discov Today* 2003; 8: 459–464.
16. Pollard AJ. Global epidemiology of meningococcal disease and vaccine efficacy. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23 (12 Suppl): S274–S279.
17. Poolman JT. Development of a meningococcal vaccine. *Infect Agents Dis* 1995; 4: 13–28.
18. Richmond P, Kaczmarek E, Borrow R, et al. Meningococcal C polysaccharide vaccine induces immunologic hyporesponsiveness in adults that is overcome by meningococcal C conjugate vaccine. *J Infect Dis* 2000; 181: 761–764.
19. Southern J, Deane S, Ashton L, et al. Effects of prior polysaccharide vaccination on magnitude, duration, and quality of immune responses to and safety profile of a meningococcal serogroup C tetanus toxoid conjugate vaccination in adults. *Clin Diagn Lab Immunol* 2004; 11: 1100–1104.
20. Zollinger WD. New and improved vaccines against meningococcal disease. In: *New Generation Vaccines*. Levine MM, Woodrow GC, Kaper JB, and Cobon GS, eds. Marcel Dekker, New York. 1997: 469.