

# Komunitní purulentní meningitida

doc. MUDr. Olga Džupová, Ph.D.

3. lékařská fakulta Univerzity Karlovy, Klinika infekčních nemocí, Nemocnice Na Bulovce, Praha

Hnisavé infekce centrálního nervového systému jsou život ohrožující onemocnění. Vyskytují se s poměrně nízkou incidencí, jejich význam však spočívá ve vysoké letalitě a častých trvalých následcích. Prognóza závisí na řadě faktorů, především na rychlosti stanovení diagnózy a zahájení správné kauzální a podpůrné léčby. Proto je nezbytné edukovat lékaře všech oborů o významu a přístupu k těmto infekcím. Hnisavá meningitida je infekce měkkých plen mozkových vyvolaná pyogenními bakteriemi. Navzdory poklesu incidence v posledních 20 letech i medicínskému pokroku zůstává pro svou vysokou smrtnost a trvalé následky nadále velkou výzvou pro lékaře i vědce.

**Klíčová slova:** hnisavá meningitida, epidemiologie, diagnostika, léčba, komplikace.

## Community-acquired bacterial meningitis

Purulent infections of the central nervous system belong to life-threatening diseases. Their incidence is relatively low; however, their importance lies in high case fatality ratio and frequent permanent sequelae. The prognosis depends on a number of factors, most notably the speed of diagnosis and the initiation of correct causal and supportive treatment. Therefore, it is necessary to educate physicians of all disciplines about the importance and approach to these infections. Purulent meningitis is an infection of the soft meninges caused by pyogenic bacteria. Despite declining incidence over the last 20 years and medical progress, due to its high case fatality ratio and permanent sequelae meningitis remains a major challenge for physicians and scientists.

**Key words:** acute bacterial meningitis, epidemiology, diagnostics, treatment, complication.

## Úvod

Hnisavé infekce centrálního nervového systému (CNS) jsou život ohrožující onemocnění, která mají obvykle akutní průběh a vyžadují akční diagnostický a terapeutický přístup. Akutní hnisavá (purulentní) meningitida, v anglosaské literatuře označovaná ne zcela přesně „acute bacterial meningitis“, je hnisavý zánět měkkých plen mozkových a subarachnoidálního prostoru. Představuje urgentní neurologický stav, neboť bez rychle zahájené komplexní léčby nemocný prakticky nemá šanci nemoc přežít. Velkým úspěchem bylo snížení incidence hnisavých meningitid v důsledku očkování, avšak ani přes medicínské pokroky v posledních 20–30 letech se nepodařilo významně zlepšit prognózu ne-

mocných s meningitidou a letalita i frekvence následků jsou stále vysoké.

Hnisavá meningitida může vzniknout v komunitě (komunitní meningitida) nebo při porušení durální bariéry invazivním chirurgickým výkonem nebo kraniotraumatem (nozokomiální meningitida). S ohledem na využití v praktické medicíně je převážná část následujícího textu věnována problematice komunitní meningitidy.

## Epidemiologie

Během uplynulých 20–30 let se epidemiologie hnisavých meningitid dynamicky měnila především v důsledku zavedení očkování konjugovanými vakcínami proti hlavním patogenům – hemofilům, pneumokokům

a meningokokům. V evropských zemích a USA roční incidence postupně klesla na současných 0,7–0,9 případů na 100 000 obyvatel (Brouwer et al., 2018). Spektrum patogenů se změnilo a výskyt nemoci se přesunul z dětského do dospělého věku.

Po zahájení očkování konjugovanou vakcínou byl největší pokles zaznamenán ve výskytu hemofilových meningitid u malých dětí (v ČR v roce 2001). V zemích s plošným očkováním kojenců jsou nyní hemofily jen minoritním původcem meningitidy, a to u dospělých.

Zavedení sedmivalentní konjugované vakcíny proti pneumokokům do praxe v roce 2000 v USA vedlo k významnému poklesu incidence invazivních pneumokokových infekcí (Hsu et al., 2009). Následně však byl pozor-

**Tab. 1.** Etiologie purulentní meningitidy ve vztahu k věku a predisponujícím faktorům

Věk	
0–4 týdny	<i>Streptococcus agalactiae</i> , <i>Escherichia coli</i> a další Enterobacteriaceae, <i>Listeria monocytogenes</i>
děti*, dospělí	<i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Neisseria meningitidis</i>
> 50 let	<i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Listeria monocytogenes</i> , Enterobacteriaceae
Predisponující faktory	
mesotitida, mastoiditida, sinusitida	<i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> (různé typy)
neurochirurgická operace, kraniotrauma, shunt	<i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Staphylococcus epidermidis</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , Enterobacteriaceae
fraktura baze, likvoreja	<i>Streptococcus pneumoniae</i>
buněčný imunodeficit, cytostatiká léčba, chronická kortikoterapie	<i>Listeria monocytogenes</i> , Enterobacteriaceae, plísňe – <i>Cryptococcus</i>
protilátkový imunodeficit, asplenie	<i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Neisseria meningitidis</i>
deficit komplementu	<i>Neisseria meningitidis</i>
neutropenie, deficit fagocytózy	<i>Staphylococcus aureus</i>

\*u dětí ve věku 2 měs. 5 let neočkovaných proti hemofilovým infekcím zůstává významným patogenem *Haemophilus influenzae* typ b

ván nárůst onemocnění vyvolaných sérotypy neobsaženými ve vakcíně jako důsledek tzv. replacementu. Zvýšení počtu sérotypů v desetivalentní a třináctivalentní vakcíně bohužel nevedlo k dalšímu očekávanému poklesu pneumokokových infekcí (Olarie et al., 2015; Alari et al., 2016). Pneumokoky zůstávají i nadále nejčastějším původcem hnisavé meningitidy dětí (vyjma novorozence) a dospělých (Figueiredo et al., 2018).

Celosvětový pokles výskytu meningokokových meningitid je částečně projevem stochastických změn v jejich incidenci pozorovaných v průběhu několika desetiletí, částečně efektem očkování konjugovanými vakcínami. Nejvíce zasaženou oblastí světa je tzv. Africký pás meningitidy v subsaharské Africe s incidencí 10–40/100 000 a opakovanými epidemiemi v několikaletých intervalech, kde byla většina onemocnění ještě před několika lety vyvolána meningokoky skupiny A. Výsledkem očkovací kampaně v afrických zemích v letech 2010–2015 byl značný pokles incidence meningitidy vyvolané skupinou A, avšak zároveň došlo k nárůstu počtu onemocnění vyvolaných ostatními séroskupinami (Trotter et al., 2017). Mimo Afriku se vyskytují invazivní meningokokové infekce sporadicky a jsou nejčastěji vyvolané skupinou B (Evropa), C, Y (USA) a v posledních 5 letech také W. Plošné očkování dětí konjugovanou vakcínou proti skupině C, zahájené ve Velké Británii v roce 1999 a později v dalších evropských zemích, vedlo k poklesu výskytu meningitidy vyvolané skupinou C o 90 % (Whitaker et al., 2017).

Tento pokles byl v některých zemích následován vzestupem počtu případů vyvolaných hypervirulentním kmenem séroskupiny W; monovakcína C byla nahrazena tetravalentní vakcínou A, C, W, Y, což vedlo opět k rychlému poklesu případů vyvolaných skupinou W (Campbell et al., 2017). Popsané trendy jasně ukazují na potřebnost trvalé surveillance invazivních onemocnění vyvolaných zmíněnými patogeny pro adekvátní vakcinační strategii.

## Etiologie

Spektrum hlavních patogenů meningitidy odpovídající věku nemocného a predisponujícím faktorům je popsáno v tabulce 1. U novorozenců je etiologie meningitidy odlišná od ostatních dětí a dospělých.

## Patogeneze

Z patogenetického hlediska rozlišujeme primární a sekundární purulentní meningitidu. Při primární meningitidě, nejčastěji meningokokové, bakterie po pomnožení na sliznici nazofaryngu proniknou do krve, jsou zaneseny do meningeálních a chorioideálních cév a přestoupí přes hematolikorovou bariéru do subarachnoidálního prostoru. Při sekundární meningitidě je v organismu přítomno bakteriální zánětlivé ložisko v lebce (mesotitida, sinusitida), v páteři (spondylodiscitida) nebo v jiném orgánu (pneumonie, endokarditida, pyelonefritida) a z něj bakterie proniknou do likvorového prostoru buď přímo, nebo hematogenně. K sekundárním řadíme i meningitidy vzniklé po porušení bariéry při úrazech a invazivních výkonech.

V subarachnoidálním prostoru se bakterie množí a jejich rozpadové produkty aktivují cévní endotel, makrofágy, astrocyty, mikroglie a další imunokompetentní buňky, které začnou produkovat prozánětlivé cytokiny TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  a IL-6. Cílem zánětu v subarachnoidálním prostoru je eradikace infekce, avšak nevyhnutelným paralelním efektem je poškození nervové tkáně. Zánětlivá reakce vede ke zvýšení propustnosti hematoencefalické bariéry, poruše cirkulace likvoru, edému mozku, zvýšení nitrolebního tlaku a ztrátě autoregulace mozkové perfuze. Při intrakraniální hypertenzi se snižuje průtok krve mozkovými cévami a nastává difúzní ischemie mozku, která při zástavě krevního průtoku nakonec vyústí v mozkovou smrt.

## Klinické příznaky

Příznaky se do určité míry liší v závislosti na věku, základním onemocnění a závažnosti meningitidy. Klasické příznaky jsou horečka, bolest hlavy, pozitivní meningeální příznaky, porucha vědomí kvantitativní a kvalitativní (až 95 % dospělých má alespoň dva z uvedených příznaků), zvracení, světloplachost, někdy křeče (van de Beek et al., 2004). Při významné intrakraniální hypertenzi a pokračujícím útlaku mozkového kmene má nemocný hypertenzi, bradykardii, těžkou poruchu vědomí – kóma a parézy okohybných nervů. U dětí bývají popsány příznaky méně vyjádřeny, porucha vědomí je méně závažná, u kojenců bývá vyklenutá velká fontanela. Při meningokokové meningitidě mohou být přítomny kožní hemoragie. U novorozenců jsou projevy značně nespecifické – poruchy dýchání, svalového tonu a termoregulace, líné sání, zvracení, dráždivost nebo letargie, bledá nebo mramorovaná kůže.

Příznaky meningitidy se často kombinují s příznaky sepse – horečkou, tachykardií, tachypnoí, hypotenzí. Při hlubší poruše vědomí dochází k poruchám ventilace – zapadání jazyka, hypoventilaci, periodickému dýchání.

## Diagnostika

Nezastupitelnou roli v diagnostice všech neuroinfekcí má vyšetření mozkomíšního moku. Často je diskutována otázka, zda má být před lumbální punkcí (LP) provedeno zobrazovací vyšetření mozku. Hlavním argumentem

Tab. 2. Cytologické a biochemické nálezy v normálním a zánětlivě změněném likvoru

	Leukocyty (/mm <sup>3</sup> )	Bílkovina (g/L)	Glukóza (mmol/L)	G <sub>likvor</sub> / G <sub>serum</sub>	Laktát (mmol/L)	Patogen
Normální hodnoty	0–5, lymfocyty	0,1–0,45	2,2–4,2	0,6–0,8	< 2,0	
Aseptický, serózní zánět	desítky až stovky, převaha mononukleárů	mírně zvýšená	beze změny	beze změny	beze změny	viry, některé bakterie (spirochety, intracelulární bakterie)
Purulentní zánět	tisíce, převaha polymorfonukleárů	výrazně zvýšená	snížená	< 0,5	zvýšená	bakterie, améby

pro rutinní provedení CT před LP je riziko herniace mozku a náhlé smrti pacienta v důsledku punkce při těžké nitrolební hypertenzi, ať už je její příčinou těžký edém mozku, nebo expanzivně se chovající nitrolební proces. Nedávná holandská studie prokázala velmi nízké riziko herniace mozku u pacientů s akutní purulentní meningitidou (Costerus et al., 2018). Převoz nemocného na CT může způsobit zpoždění léčby a zhoršit tak jeho prognózu. CT vyšetření by nemělo být prováděno paušálně, ale pouze u pacientů s odpovídajícími příznaky, jakými jsou: ložiskové příznaky, nově vzniklé křeče, těžká porucha vědomí (GCS < 10), významný imunodeficit (např. HIV infekce, stav po transplantaci), z anamnézy známý intrakraniální ložiskový proces, edém papil na očních pozadí (bylo-li vyšetření provedeno, není jednoznačně doporučeno). Další kontraindikace LP jsou šokový stav, těžká porucha hemokoagulace a kožní onemocnění v místě provedení LP. Při odkladu LP z jakéhokoliv důvodu musí být léčba zahájena na základě klinického podezření, po předchozím odběru krve na hemokulturu (van de Beek et al., 2016).

Cytologické a biochemické vyšetření likvoru ukáže zánětlivý proces v subarachnoidálním prostoru a umožní (obvykle, ne vždy) rozlišit purulentní a serózní zánět. První informaci poskytne již samotný vzhled likvoru, který je u zdravého člověka i při serózní meningitidě bezbarvý a čirý, zatímco při purulentní meningitidě opalescentní až kalný, někdy nažloutlý. Základní likvorové nálezy jsou uvedeny v tabulce 2. Cytologické vyšetření je nutno provést co nejdříve po odběru, neboť při pokojové teplotě se během 1 hodiny rozpadne až 50 % buněk.

Při posuzování nálezu v likvoru je užitečný i výpočet koeficientu energetické bilance (KEB) podle vzorce  $KEB = 38 - 18 \times \text{konc. laktátu v likvoru} / \text{konc. glukózy v likvoru}$ , jehož referenční meze jsou 28–38. Hodnoty 10–28 svědčí pro serózní zánět, < 10 a záporné hodnoty pro purulentní zánět.

Pro určení etiologie meningitidy má zásadní význam mikrobiologické vyšetření likvoru: mikroskopické po obarvení podle Grama, kulturační se stanovením citlivosti na antibiotika (ATB), PCR průkaz bakteriální DNA pomocí multiplex sond nebo pan-detekce bakterií, a imunochromatografická detekce pneumokokového antigenu v moči, případně v likvoru. PCR vyšetření likvoru je důležité především u pacientů s negativním mikroskopickým a kulturačním nálezem, ale nemůže nahradit kulturační vyšetření, které jako jediné umožňuje stanovení citlivosti na ATB. Nezbytné je i vyšetření hemokultury, její význam je klíčový zejména při kontraindikaci LP a nutnosti zahájit léčbu meningitidy bez odběru likvoru.

Základní biochemické a hematologické vyšetření krve zahrnuje ukazatele zánětu, základní parametry vnitřního prostředí a koagulační vyšetření.

Při zjištění stafylokokové etiologie meningitidy je třeba pátrat po infekční endokarditidě (echokardiografie), případně po spondylodiscitidě (MR suspektní oblasti páteře).

### Léčba

Léčba musí být zahájena co nejdříve, optimálně do jedné hodiny po příjezdu pacienta do zdravotnického zařízení. Pacient má být ošetřován v režimu intenzivní péče s monitorací vitálních funkcí. Léčba se skládá z následujících postupů:

- antibiotická léčba (aplikovaná intravenózně):
  - úvodní empirická léčba musí pokrýt spektrum potenciálních patogenů, řídí se věkem pacienta, jeho rizikovými faktory a regionálním výskytem rezistence (tabulka 3),
  - po identifikaci patogenu se léčba upravuje cíleně podle citlivosti, při nezjištěné etiologii se pokračuje v empirické léčbě; léčba by měla být vždy konzultována s infektoletem nebo mikrobi-

logem; detailní doporučení přesahuje rozsah článku a je dostupné v českém doporučeném postupu (Džupová et al., 2017),

- anti-edematózní léčba:
    - dexametazon intravenózně v dávce 8–10 mg po 6 hod. pro dospělé a 0,15 mg/kg po 6 hod. pro děti, podávání má být zahájeno krátce před nebo s první dávkou ATB, celková délka podávání 4 dny,
    - hyperosmolární roztoky – 20% manitol nebo hypertonický roztok NaCl aplikované intravenózně – pro nedostatek důkazů nejsou v doporučeních uváděny, avšak pro empiricky pozorovaný příznivý efekt jsou na mnoha pracovištích v léčbě používány,
  - oběhová a ventilační stabilizace – dle potřeby podávání krystaloidů, katecholaminů, oxygenoterapie maskou či nosní cévkou (brýlemi), při známkách respirační insuficience intubace a umělá plicní ventilace,
  - další symptomatická léčba:
    - režimová – absolutní klid na lůžku, elevace horní poloviny těla 30 stupňů nad horizontálu,
    - farmakologická – sedativa, analgetika, antipyretika, antikonvulziva při riziku křečí,
    - chirurgická sanace zdrojového ložiska (sinusitidy, mastoiditidy) je nezbytná, pokud přetrvává v ložisku aktivní zánět navzdory ATB léčbě; optimální je provést výkon po vyléčení meningitidy nebo alespoň po odeznění těžkého edému mozku.
- Efekt léčby se hodnotí podle klinického stavu, zánětlivých ukazatelů a likvorového nálezu. Kontrola likvoru se neprovádí u meningokokových meningitid. Při meningitidě jiné etiologie je vhodné kontrolně vyšetřit likvor za 4–7 dní, při příznivém průběhu stačí až před ukončením ATB léčby. Při zhoršení klinického stavu nebo zánětlivých ukazatelů

**Tab. 3.** Empirická antibiotická léčba komunitní purulentní meningitidy v České republice, upraveno podle českého doporučeného postupu (Džupová et al., 2017)

Věk, rizikové faktory	Antibiotikum	Dávka
< 1 m	ampicilin nebo penicilin plus cefotaxim, nebo ampicilin plus aminoglykosid	ampicilin 50 mg/kg à 6–8 h penicilin G 50 000 j/kg à 6–8 h cefotaxim 50 mg/kg à 6 h gentamicin 2,5 mg/kg à 8–12 h amikacin 7,5–10 mg/kg à 8–12 h
1 m – 18 r	cefotaxim nebo ceftriaxon	cefotaxim 50 mg/kg à 6 h ceftriaxon 50 mg/kg à 12 h, při t. hm. ≥ 60 kg 3 g à 12 h
18– 50 r	cefotaxim nebo ceftriaxon	cefotaxim 3 g à 6 h, při t. hm. > 100 kg 4 g à 6 h ceftriaxon 2 g à 12 h, při t. hm. ≥ 60 kg 3 g à 12 h
> 50 r nebo rizikové faktory pro listérii	cefotaxim nebo ceftriaxon plus ampicilin nebo penicilin	cefotaxim 3 g v 6 h, při t. hm. > 100 kg 4 g à 6 h ceftriaxon 2 g à 12 h, při t. hm. ≥ 60 kg 3 g à 12 h ampicillin 3 g à 6 h, při t. hm. > 100 kg 4 g à 6 h penicillin G 5 mil. IU à 4–6 h
alergie na cefalosporiny a/nebo penicilin	meropenem nebo chloramfenikol	meropenem: < 18 let 100 mg/kg/24 h v 3–4 dávkách, max. 6 g/24h; ≥ 18 let 2 g à 8 h, při t. hm. > 100 kg 2 g à 6 h chloramfenikol: až 200 mg/kg/24 h v 3–4 dávkách, max. 12 g/24 h

Pozn.: V ČR při nízkém výskytu rezistence *S. pneumoniae* na penicilin a cefalosporiny 3. g. není doporučena empirická kombinace s vankomycinem a rifampicinem.

se provádí kontrolní vyšetření likvoru bez-odkladně a je-li likvorový nález zhoršený, je nutné urgentní zobrazovací vyšetření hlavy (obvykle CT) k objasnění stavu dalších fokusů (mastoiditidy, sinusitidy), případně intrakraniálních komplikací.

Doporučená délka léčby je pro pneumokokovou meningitidu 10–14 dní, meningokokovou 7 dní, listeriou min. 21 dní, hemofilovou 7–10 dní, stafylokokovou min. 14 dní a vyvolanou enterobakteriemi 21–28 dní. Délku léčby je třeba často individualizovat podle ústupu infekce.

## Komplikace

Neurologické a systémové komplikace purulentní meningitidy bývají příčinami úmrtí nebo trvalé invalidity. Příčinou smrti mozku může být hypoperfuze s hypoxií v důsledku těžkého edému nebo rozsáhlá cévní

komplikace – ischemie nebo krvácení. Další neurologické komplikace jsou křeče, trombóza splavu, subdurální efuze nebo empyém, absces mozku, hydrocefalus, porucha sluchu a centrálně podmíněné poruchy metabolismu sodíku a vody. Systémové komplikace jsou v podstatě komplikace průvodní sepse, případně komplikace těžkého stavu a péče obecně: septický šok s multiorgánovou dysfunkcí, diseminovaná intravaskulární koagulopatie, srdeční selhání u chronických kardiaků, renální insuficience, plicní embolie, nozokomiální infekce a další komplikace intenzivní a resuscitační péče.

## Prognóza a následky

Prognóza nemocného s meningitidou závisí na řadě faktorů – na věku, základním onemocnění, původci meningitidy, kvalitě a rychlosti poskytnuté péče (souvisí s úrovní

zdravotnického systému, a tedy s ekonomickými poměry v dané zemi). Horší prognózu mají nemocní v okrajových věkových skupinách – novorozenci a senioři, imunokompromitovaní a jinak základně nemocní jedinci, pacienti s pneumokokovou meningitidou, s těžkou vstupní poruchou vědomí a křečemi, nemocní v zemích ekonomicky slabých. Průměrná letalita se pohybuje kolem 20 %, u pneumokokové meningitidy dosahuje ≥ 40 % (Lucas, Brouwer et van de Beek, 2016).

Nejčastějším následkem je pozánětlivá encefalopatie charakterizovaná polymorfními potížemi – bolestmi hlavy, poruchami soustředění a paměti, nespavostí, které během týdnů až měsíců odezní. Trvalé následky jsou především poruchy sluchu, parézy a kognitivní deficity, které jsou nejčastější po pneumokokových meningitidách a postihují až polovinu nemocných.

## LITERATURA

- Alari A, Chaussade H, Domenech De Celles M, Le Foulher L, Varon E, Opatowski L, Guillemot D, Watier L. Impact of pneumococcal conjugate vaccines on pneumococcal meningitis cases in France between 2001 and 2014: a time series analysis. *BMC Med.* 2016; 14: 211.
- Brouwer MC, van de Beek D. Epidemiology of community-acquired meningitis. *Curr Opin Infect Dis.* 2018; 31: 78–84.
- Campbell H, Edelstein M, Andrews N, Borrow R, Ramsay M, Ladhani S. Emergency meningococcal ACWY vaccination program for teenagers to control group W meningococcal disease, England, 2015–2016. *Emerg Infect Dis.* 2017; 23: 1184–1187.
- Costerus JM, Brouwer MC, Sprengers MES, Roosendaal SD, van der Ende A, van de Beek D. Cranial computed tomography, lumbar puncture, and clinical deterioration in bacterial meningitis: a nationwide cohort study. *Clin Infect Dis.* 2018; 67: 920–926.
- Džupová O, Helcl M, Kračmarová R, Krbková L, Pařízková R, Rožnovský L. Doporučený postup diagnostiky a léčby purulentní meningitidy. *Klin Mikrobiol Infekc Lek.* 2017; 23: 76–84.
- Figueiredo AHA, Brouwer MC, van de Beek D. Acute community-acquired meningitis. *Neurol Clin.* 2018; 36: 809–820.
- Hsu HE, Shutt KA, Moore MR, Beall BW, Bennett NM, Craig AS, Farley MM, Jorgensen JH, Lexau CA, Petit S, Reingold A, Schaffner W, Thomas A, Whitney CG, Harrison LH. Effect of pneumococcal conjugate vaccine on pneumococcal meningitis. *N Engl J Med.* 2009; 360: 244–256.
- Lucas MJ, Brouwer MC, van de Beek D. Neurological sequelae of bacterial meningitis. *J Infect.* 2016; 73: 18–27.
- Olarte L, Barson WJ, Barson RM, Ling Lin P, Romero JR, Tan TQ, Givner LB, Bradley JS, Hoffman JA, Hultén KG, Mason EO, Kaplan SL. Impact of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine on pneumococcal meningitis in US children. *Clin Infect Dis.* 2015; 61: 767–775.
- Trotter CL, Lingani C, Fernandez K, Cooper LV, Bitá A, Tevi-Benissan C, Ronveaux O, Préziosi MP, Stuart JM. Impact of MenAfriVac in nine countries of the African meningitis belt, 2010–15: an analysis of surveillance data. *Lancet Infect Dis.* 2017; 17: 867–872.
- van de Beek D, Cabellos C, Džupová O, Esposito S, Klein M, Kloek AT, Leib SL, Mourvillier B, Ostergaard C, Pagliano P, Pfister HW, Read RC, Resat Sipahi O, Brouwer MC. ESCMID guideline: diagnosis and treatment of acute bacterial meningitis. *Clin Microbiol Infect.* 2016; 22: S37–62.
- van de Beek D, de Gans J, Spanjaard L, Weisfelt M, Reitsma JB, Vermeulen M. Clinical features and prognostic factors in adults with bacterial meningitis. *N Engl J Med.* 2004; 351: 1849–1859.
- Whitaker R, Dias JG, Ramliden M, Kodmon C, Economopoulou A, Beer N, Pastore Celentano L. The epidemiology of invasive meningococcal disease in EU/EEA countries, 2004–2014. *Vaccine.* 2017; 35: 2034–2041.