

Invazivní meningokoková onemocnění

MUDr. Jan Pavelka, MUDr. Lukáš Homola, Ph.D.

Klinika dětských infekčních nemocí, FN Brno

Lékařská fakulta Masarykovy univerzity, Brno

Vzhledem k často fulminantnímu průběhu invazivních meningokokových onemocnění je zásadní stanovit diagnózu urgentně, na základě anamnézy a klinického vyšetření a zahájit do 30 minut racionální léčbu dle platných doporučení – parenterálním cefalosporinem 3. generace a objemovou resuscitací při šoku. Smysluplným preventivním opatřením je očkování. Postexpoziční profylaxe rizikových kontaktů spočívá v podání penicilinu na 7 dní. Nosičství meningokoků v nosohltanu je častý jev, jedná se o imunizující proces. „Léčba“ nosičů není indikována.

Klíčová slova: *Neisseria meningitidis*, meningokok, invazivní, seps, šok, patogeneze, patogenita, nosičství, prevence, profylaxe, první kontakt, léčba.

Invasive meningococcal disease

Due to frequent fulminant course of invasive meningococcal disease, it is essential to diagnose urgently, based on a history and clinical examination, and to initiate rational treatment within 30 minutes according to valid recommendations by parenteral 3rd generation cephalosporin and volumetric shock resuscitation. Vaccination is the only significant preventive measure. Post-exposure prophylaxis of risky contacts consists of penicillin administration for 7 days. Meningococcus presence in the nasopharynx is widespread and key aspect of immunization. „Treatment“ of carriers is not indicated.

Key words: *Neisseria meningitidis*, meningococcus, invasive, seps, shock, pathogenesis, pathogenity, colonization, carriage, prevention, prophylaxis, first contact, treatment.

Úvod

Incidence invazivních meningokokových onemocnění (IMO) se v České republice v posledních 10 letech pohybuje kolem 65 případů za rok (1). Lékaři první linie se tedy s IMO setkávají spíše ojediněle než pravidelně. Přesto se od nich očekává, že při prvním kontaktu s nemocným budou schopni vyslovit důvodné podezření a realizovat předepsaný postup, neboť infekce probíhá často velmi prudce, zhruba 50 % smrtí pacientů je v prvních 24 hodinách od začátku potíží. Každá prodleva v zahájení terapie zhoršuje prognózu. Smrt není jediným nezvratným negativním následkem infekce. Pacienti mohou utrpět amputace akrálních částí těla, končetin, větších okrsků nekrotické kůže a podkoží, smy-

slové poruchy, psychomotorickou retardaci, hydrocefalus a další. Následující text si neklade za cíl poskytnout vyčerpávající informace o nejnovějších poznatcích v dané oblasti, ale dát lékařům v terénu odpovědi na nejpalčivější otázky a zvýšit šance na včasné rozpoznání a залечení IMO.

Původce

Původcem onemocnění je gramnegativní diplokok, *Neisseria meningitidis*, zkráceně meningokok. Stejně jako ostatní gramnegativní bakterie má dvě fosfolipidové membrány, mezi nimiž je peptidoglykanová buněčná stěna. Některé meningokoky mají schopnost vytvářet polysacharidové pouzdro. Toto pouzdro je

zásadním faktorem virulence, při invazi dává bakterii šanci uniknout primární imunitní odpovědi – lýze zprostředkované komplementem. Podle druhu polysacharidu pouzdra můžeme meningokoky rozdělit do séroskupin, označovaných velkými latinskými písmeny. Je jich třináct: A, B, C, D, E, H, I, K, L, W, X, Y, Z. Pouze šest z nich je schopných způsobit život ohrožující onemocnění (A, B, C, W, X, Y) (2). Další dělení je možné na základě variabilních proteinů zevní buněčné membrány – sérotyp dle proteinu PorB a sérosubtyp dle proteinu PorA – nebo lipopolysacharidového endotoxinu – imunotyp. Toto tradiční dělení hodnotí meningokoky dle antigenů exprimovaných toho času. Meningokoky jsou schopny střídavě vypínat

a zapínat transkripci různých genů a jejich antigenní charakteristika se tak v čase mění (3). Bylo pozorováno, že se u pacientů v průběhu stadia nosičství daného kmene meningokoka změnil nejen sérotyp a sérosubtyp, ale také přítomnost polysacharidového pouzdra – to znamená, že například meningokok zachycený výtěrem z nosohltanu, a pro nedetekovatelnost pouzdra zařazený jako netypovatelný a tudíž nepatogenní, může ve skutečnost patogenní být, ale nacházet se pouze ve stadiu vypnuté syntézy pouzdra (4). Z praktického hlediska je důležité vědět, nejen které antigeny meningokoky syntetizují toho času, ale které jsou schopné syntetizovat – tedy jejich genotyp. Metody genotypizace používané do roku 1998 trpěly řadou nedostatků – nízkou reprodukovatelností v rámci a mezi laboratořemi, neschopností stanovit genetické vztahy mezi izoláty, nemožností porovnávat výsledky různých laboratoří a podobně. Od roku 1998 se používá metoda multilokusové sekvenční typizace – MLST, která byla postupně standardizována v Evropské unii i dalších vyspělých zemích (3, 5). V České republice provádí molekulární typizaci touto metodou Národní referenční laboratoř pro meningokokové nákazy.

Patogenita

Při nákaze meningokokem, vůči němuž pacient nemá ochranné protilátky, se může v průběhu prvních 7 dnů rozvinout některá z forem IMO (6). Později už je meningokok pro svého hostitele nepatogenní. Člověk se stává bezpříznakovým nosičem, meningokok komenzálem na jeho sliznici.

Nosičství meningokoků je v populaci časté. Podle metaanalýzy publikované v Lancetu v roce 2010, je četnost nosičství *Neisseria meningitidis* v populaci průměrně 10%. Prevalence je věkově závislá, nejvyšší je ve věku 19 let, kdy dosahuje 23,7% (7). Běžným výtěrem z nosohltanu do transportního média jsme schopni zachytit jen nepatrný zlomek z tohoto počtu. (Pro účely studií se stěry očkují přímo na vhodná, často předešlá kultivační média, používají se selektivní antibiotika k potlačení jiné flóry a podobně. Také technika odběru je zásadní – meningokoky jsou zejména v nosohltanu). Průměrná délka nosičství se pohybuje kolem 9,6 měsíce. Jedná se o imunizující proces, v jehož průběhu vytváří pacient baktericidní protilátky a stává se imunním nejen

proti danému meningokoku, ale i proti meningokokům jiným. Tato zkřížená protekce je dána tím, že různé kmeny meningokoků mají společné některé proteiny zevní buněčné membrány. Pacient je imunní vůči danému meningokoku, pokud má sérové protilátky třídy IgG proti těmto proteinům nebo proti polysacharidu pouzdra (4, 8, 9, 10, 11, 12).

Zda se pacient po nákaze meningokokem, vůči němuž nemá protilátky, stane pouhým bezpříznakovým nosičem (většina) nebo onemocní IMO (menšina), závisí na souhře různých faktorů.

Patogeneze

Vstupní branou infekce je sliznice nosohltanu. Pokud ji meningokoky v průběhu 7 dnů od nákazy překonají, může dojít k rozvoji invazivního onemocnění. Neporušená sliznice potažená hlenovou vrstvou představuje bariéru. Může být narušena předchozí respirační infekcí, oschnutím, kouřením, pobytem v prašném prostředí a podobně (6). Některé kmeny meningokoků jsou geneticky predisponovány k vysoké invazivitě. Označují se jako hypervirulentní. Mají tendenci překonávat slizniční bariéru a množit se v cévním řečišti. Tyto kmeny jsou v menšině – vysvětlení dle všeho spočívá v tom, že dlouhodobé bezpříznakové nosičství je z hlediska životního cyklu meningokoků mnohem výhodnější, než krátké, smrtelné, invazivní onemocnění. Invazivita působí negativní selekční tlak (3, 4).

Fosfolipidová membrána epitelů je hydrofobní, polysacharid pouzdra meningokoka naproti tomu hydrofilní. Opouzdřený meningokok tedy sliznici nepřekoná. Musí být geneticky vybaven k tomu, aby ve vhodnou chvíli přestal pouzdro tvořit, adheroval na sliznici a vyvolal takové změny cytoskeletu cílové buňky, aby jí byl vakuolizován a aktivně transportován na bazolaterální stranu. Po dosažení cévního řečiště musí znovu vytvořit polysacharidové pouzdro, které chrání před fagocytózou a komplementem zprostředkovanou lýzou (6, 13, 14).

Různá vnímavost pacientů k meningokokové infekci je částečně vysvětlena polymorfismy genů pro různé složky imunitního systému (*TNF*, *FcγRIIA*, *FcγRIII*, *PAI-1*, *ACE-1*, *IL-1Ra*, *IL-1β*, *TLR4*, komplementu a další) (3, 6, 15).

Pro úplnost doplníme, že jediným přirozeným zdrojem a rezervoárem infekce je člověk, resp. jeho nosohltan (6, 14, 15).

Klinické projevy IMO

IMO většinou nabývá jedné ze tří forem: sepse s meningitidou – 50%, samotná meningitida – 25% a samotná sepe – 25%. Nejvyšší smrtnost má sepe – 25%. Smrtnost kombinované formy je 5%, samotné meningitidy 2% (16). (Existují i další formy, které jsou raritní a obecně méně závažné, mohou probíhat samostatně nebo jako komplikace výše uvedených).

Pro IMO je typický rychlý nástup, kdy se z plného zdraví rozvíjí febrilní infekce, zpočátku s necharakteristickým flu-like syndromem. Poměrně brzy se mohou objevit petechie na kůži, které jsou zvláště suspektní pro IMO, pokud se nacházejí na dolní polovině těla. Pacient může mít bolesti hlavy, světloplachost, poruchu vědomí kvalitativní i kvantitativní, nevolnost, zvracení, hypotenzi, tachykardii, tachypnoe, pozitivní meningeální jevy, chladnou periferii s prodlouženým kapilárním návratem při centralizaci krevního oběhu. K polovině úmrtí dochází do 24h od prvních klinických příznaků (16). Příčinou je většinou oběhové selhání při septickém a/nebo hemoragickém šoku. Na vině je systémová aktivace zánětlivých a koagulačních kaskád, kde ústřední roli hraje lipopolysacharidový endotoxin, který ve velkém množství uvolňuje do krevního oběhu extenzivně se množící meningokoky. Endotoxin je silným aktivátorem zánětlivých kaskád, čímž přispívá k rozvoji systémové zánětlivé odpovědi (SIRS), se zvyšující se permeabilitou kapilár a únikem plasmy do třetího prostoru, což vede k hypovolémii, kterou pacient kompenzuje tachykardií a centralizací krevního oběhu, aby udržel perfuzi vitálně důležitých orgánů. Po vyčerpání mechanismu krevního tlaku klesá (hypotenze + tachykardie = šok, periferie je chladná, prošetlá nebo mramorovaná) a pokud pacient nedostane adekvátní terapii, trpí orgány hypoperfuzí, selhávají (multiorganové selhání), ischemizují, uvolňují další prozánětlivé působky a circulus vitiosus se uzavírá. Pacientovi nemusí v této fázi být pomoci ani při maximálním léčebném úsilí. Současně je endotoxin silným aktivátorem koagulačních kaskád vnitřní i zevní cestou. Aktivuje přímo faktor XII (Hagemanův) a nepřímo tkáňový faktor, protože poškozuje endotel. Rozvíjí se diseminovaná intravaskulární koagulace (DIC), koagulační faktory se spotřebují a pacient následně krvácí do kůže, sliznic, dutin a orgánů (16, 17).

Z výše uvedeného by mělo být zřejmé, že včasná a správná léčba může zásadním způsobem ovlivnit prognózu. Společnost infek-

ního lékařství České lékařské společnosti Jana Evangelisty Purkyně uvedla na svých webových stránkách „Standard efektivní klinické péče v přednemocniční neodkladné péči“. Obsahuje mj. diagnostická kritéria IMO a zásady správné terapie při prvním kontaktu:

Kritéria pro vyslovení podezření na IMO (16)

Febrilní stav s exantémem + alespoň jeden z následujících příznaků:

- hemoragický exantém (petechie, sufuze)
- známky sepse: zchvácenost, tachykardie, tachypnoe
- počínající či rozvinutý šok
- porucha vědomí
- rychlý průběh nemoci (řádově hodiny)

Terapie v první linii

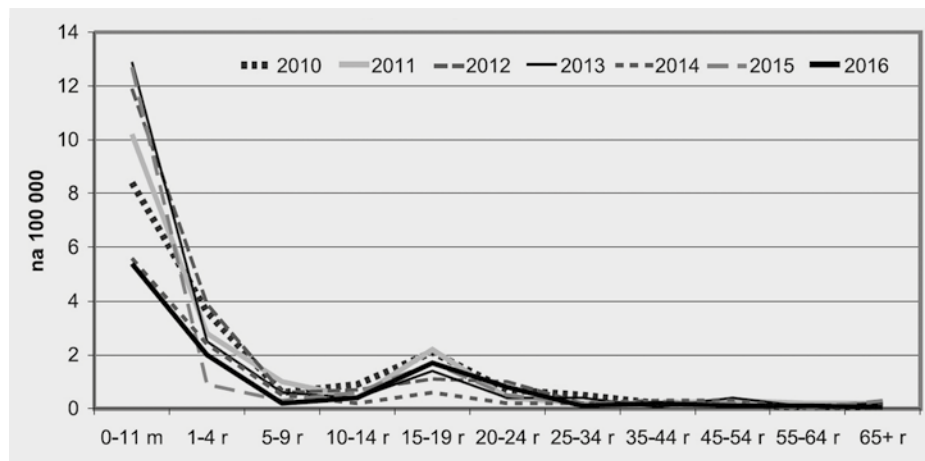
Léčba IMO musí být zahájena nejpozději **do 30 minut**. Následující postup se v konkrétním případě může modifikovat tak, aby tohoto cíle bylo dosaženo.

Při důvodném podezření na IMO volá lékař prvního kontaktu **RLP**. Posádka je vybavena k tomu, aby léčbu zahájila a transportovala pacienta na specializované pracoviště (JIP infekčního oddělení/kliniky, ARO). Z různých důvodů může být nezbytné, aby léčbu zahájil lékař prvního kontaktu.

Jestliže příčinou úmrtí pacientů na meningokokovou sepsi jsou ve většině případů následky septického šoku a DIC, a jestliže ústřední roli v jejich rozvoji hraje meningokok množící se v krevním řečišti a jím produkovaný endotoxin, pak se jeví jako zcela logické, že těžištěm léčby je **podání baktericidního antibiotika a korekce šoku**. První volbou je cefotaxim (příp. jiný cefalosporin 3. generace) intravenózně (intraoseálně) v dávce 50–100 mg/kg, maximálně 3 g. Pro **objemovou resuscitaci** při rozvinutém šoku používáme izonatremické **roztoky krystaloidů** (stačí i fyziologický roztok). Podávají se **rychle**. Uvádí se 20–40 ml/kg/h po dobu první půl hodiny. Poté se zhodnotí stav oběhu a při stabilizaci se rychlost sníží. Je menší chybou podávat v prvních 30 minutách infuzi zbytečně rychle, než zbytečně pomalu!

Při zajištění periferní žíly je vhodné vzít krev na hemokulturu a PCR, ale tyto úkony nesmí oddálit podání ATB do 30 min.

Graf 1. Specifická věková nemocnost invazivního meningokokového onemocnění, Česká republika, 2010–2016 (1)



Pro adekvátní oxygenaci podáváme kyslík, při křečích antikonvulziva (benzodiazepiny nebo barbituráty).

Další léčba probíhá na specializovaném pracovišti a není předmětem tohoto článku (16, 17).

Diagnostika

Je třeba jednoznačně zdůraznit, že diagnostika IMO je primárně klinická. **Podezření musíme vyslovit na základě anamnézy a klinického vyšetření.** Léčba se zahajuje empiricky při pozitivitě výše uvedených diagnostických kritérií. Potvrzení nebo nepotvrzení diagnózy pomocí výsledků laboratorních vyšetření se dočkáme až poté.

Velmi varujeme před nesprávnou interpretací CRP. Hladina tohoto zánětlivého markeru stoupá dle našich zkušeností až za 12 až 24 hodin od začátku potíží. Nízká hodnota na počátku onemocnění nesmí lékaře svést od podezření na IMO. Můžeme dát konkrétní příklad pacientky, která měla febrilní infekci s petechiemi, bolestí hlavy, vertigem a meningismem. Potíže trvaly 7 h a CRP byl 13 mg/l. Za 15 h od počátku potíží byl CRP 84 mg/l a za 20 h dosáhl 304 mg/l. Pacientka měla meningokokovou sepsi s meningitidou, jak se prokázalo později. Máme-li pacienta s podezřením na IMO, který má horečku déle než 24 h a CRP je negativní, pak je IMO málo pravděpodobné. V opačném případě nízké CRP IMO nevylučuje.

Diagnózu potvrzujeme přímým průkazem (kultivace, PCR) původce *Neisseria meningitidis* z primárně sterilního místa – krve, mozkomíšního moku, alternativně lze z aspirátu petechií nebo sufuží, synoviální, perikardiální nebo pleurální tekutiny. Výhodou kultivace je, že nám

poskytuje informaci o citlivosti meningokoků k antibiotikům (která je našťastí při použití parenterálních cefalosporinů 3. generace výborná). Nevýhodou pak je, že při odběru po podání antibiotik není výtěžná. PCR naproti tomu poskytuje pozitivní výsledek i mnoho hodin až několik dní po zahájení léčby, ale nedává informaci o citlivosti na ATB. Dle vyhlášky: „Vyšetřující laboratoř předá izoláty do Národní referenční laboratoře pro meningokokové nákazy k dalšímu určování.“

Průkaz *Neisseria meningitidis* v nazofaryngeálním výtěru je v diagnostice IMO bezcenný.

U pacientů s meningitidou prokazujeme při vyšetření mozkomíšního moku purulentní zánět (polymorfonukleáry většinou v řádu tisíců, zvýšenou bílkovinu, laktát, sníženou glukózu).

To je vše, co je zásadní pro stanovení diagnózy. Řada dalších parametrů standardně vyšetřovaných za hospitalizace přesahuje rámec tohoto sdělení.

Postexpoziční profylaxe

Lidé, kteří byli v kontaktu s pacientem s IMO, mohou být ve zvýšeném riziku onemocnění. Opět se budeme držet doporučení platných v České republice – za rizikový kontakt se považují: děti, mladiství, osoby starší 65 let, osoby s respiračním onemocněním, pacienti se známým imunodeficiencí, zdravotníci po resuscitaci z úst do úst či po potřísnění obličeje. Všichni tito dostanou terapeutickou dávku perorálního penicilinu na 7 dní (při alergii makrolidové antibiotikum). Ostatní kontakty mají nařízen lékařský dohled po dobu jednoho týdne. Při výskytu invazivního meningokokového onemocnění způsobeného séro skupinou, proti níž je dostupná vakcína, je osobám v kontaktu tato

vakcína nabídnuta po uplynutí jednoho týdne od posledního kontaktu s nemocným (18, 19).

Prevence

Jediným smysluplným opatřením, které významným způsobem snižuje riziko onemocnění, je očkování. V současné době naprostou většinu IMO v ČR způsobují meningokoky séro skupin B (55,8 %), C (23,3 %), W (9,3 %) a Y (2,3 %) – v závorce uvedeno procentuální zastoupení v roce 2016. U zbývajících případů (9,3 %) nebyla séro skupina určena (1).

Incidence IMO v různých věkových kategoriích je různá. Nejvyšší je u dětí do 1 roku věku a následně u adolescentů 15–19 let (viz graf 1).

Proti všem výše uvedeným séro skupinám jsou k dispozici vakcíny.

Proti séro skupinám A, C, W, Y – tetra valentní konjugovaná vakcína Menveo, použitelná od 2 let věku, nebo Nimenrix, použitelná od 6 týdnů věku.

Proti séro skupině B – rekombinantní vakcína Bexsero, použitelná pro pacienty od 2 měsíců věku. (Nově schválila Evropská agentura pro léčivé přípravky (EMA) rekombinantní vakcínu

Trumenba, určenou k očkování pacientů od 10 let věku proti meningokokům séro skupiny B).

Doporučení

České vakcinologické společnosti

„Vzhledem k aktuální epidemiologické situaci v České republice, kdy incidence invazivních meningokokových onemocnění je nízká (0,5–1,0/100 tisíc obyvatel za posledních 10 let), vstupuje do popředí význam individuální ochrany a očkování rizikových skupin populace. Cílem je zajistit co nejkomplexnější a nejdelší imunitu očkované osoby. Dokud nebude vyvinuta univerzálně účinná vakcína proti všem séro skupinám meningokoků, je doporučena kombinace konjugované tetra vakcíny A, C, W, Y a vakcíny MenB. Aplikace obou vakcín je doporučena v odstupu minimálně 14 dnů, v případě potřeby lze aplikovat současně, avšak do odlišných míst. K udržení dlouhodobé imunity je doporučeno u obou vakcín přeočkování. U konjugované tetra vakcíny A, C, W, Y v pětiletých intervalech. U MenB vakcíny jedno přeočkování u dětí do 2 let vě-

ku, u osob starších 2 let interval přeočkování není dosud stanoven.

Očkování je zejména doporučeno pro děti ve věku od 2 měsíců do 2 let proti séro skupině B, aplikace se upřednostňuje v průběhu prvního půl roku života; děti ve věku od 13 do 15 let; adolescenty a mladé dospělé, zejména před vstupem na vysokou školu, zařízení internátního typu a s ohledem na zvažování individuálního rizika (účast na hudebních festivalech, hromadných akcích, pobyt ve velkých kolektivech); cestovatelům do zemí s endemickým výskytem meningokokových onemocnění, osoby se zdravotními indikacemi (pacienti s hypo/asplenií, primárním nebo sekundárním imunodeficitem, poruchou komplementu, po transplantaci kmenových hemopoetických buněk, po prodělané bakteriální meningitidě/sepsi, před zahájením léčby eculizumabem) nebo v profesionálním riziku nákazy“ (20).

Význam nosičství – diskuze

Jestliže, jak jsme již uvedli výše, je nosičství častý jev – postihuje 10 % populace, ve věkové

skupině 19 let dokonce 23,7%, trvá průměrně 9,6 měsíce, jedná se o imunizující proces a jedinci v průběhu nosičství nejsou ohroženi IMO – jaký význam by mělo podávat jim antibiotika a pokoušet se meningokoky eradikovat? Musíme konstatovat, že žádný. Takový postup pacientovi nic pozitivního nepřináší a v České republice

není doporučen (18). Mnoho běžně používaných antibiotik, například penicilin, se nevylučuje na sliznice, takže k eradikaci by jejich použití nevedlo. Eradikací meningokoků ze sliznice přerušujeme proces přirozené imunizace. Navíc, vzhledem k vysoké prevalenci nosičů v populaci a pravděpodobnosti reinfekce, nelze předpo-

kládat, že bude trvalá. Jestliže v ČR je 1 milion nosičů, pak ze statistického hlediska eradikace meningokoků u několika náhodných jedinců nemůže incidenci IMO snížit. Při masivnějším nasazení širokospektrých antibiotik je zase reálné riziko indukce rezistence, a tím ohrožení racionální léčby skutečně nemocných pacientů.

LITERATURA

1. Křížová P, Musílek M, Vacková Z, et al. Invazivní meningokokové onemocnění v České republice v roce 2016. Zprávy centra epidemiologie a mikrobiologie. SZÚ, Praha. 2017; 26(2): 60–66.
2. Harrison O, Claus H, Jiang Y, et al. Description and Nomenclature of *Neisseria meningitidis* Capsule Locus. *Emerg Infect Dis.* 2013; 19(4): 566–573.
3. Caugant D. Genetics and evolution of *Neisseria meningitidis*: Importance for the epidemiology of meningococcal disease. *Infection, Genetics and Evolution.* 2008; 8(5): 558–565.
4. Yazdankhah S, Caugant D. *Neisseria meningitidis*: an overview of the carriage state. *J Med Microbiol.* 2004; 53(Pt 9): 821–832.
5. Maiden M, Bygraves J, Feil E, et al. Multilocus sequence typing: A portable approach to the identification of clones within populations of pathogenic microorganisms. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1998; 95: 3140–3145.
6. Deuren M, Brandtzaeg P, Meer J. Update on Meningococcal Disease with Emphasis on Pathogenesis and Clinical Management. *Clin Microbiol Rev.* 2000; 13(1): 144–166.
7. Christensen H, May M, Bowen L, et al. Meningococcal carriage by age: a systemic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2010; 10: 853–861.
8. Apicella M. *Neisseria meningitidis*. In: Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, 7th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone Elsevier; 2010: 2737–2752.
9. Reller B, MacGregor R, Beaty H. Bactericidal Antibody after Colonization with *Neisseria meningitidis*. *J Infect Dis.* 1973; 127(1): 56–62.
10. Guzzetta G, Manfredi P, Gasparini R, et al. On the relationship between meningococcal transmission dynamics and disease: remarks on humoral immunity. *Vaccine.* 2009; 27: 3429–3434.
11. Goldschneider I, Gotschlich E, Artenstein M. Human immunity to the meningococcus. I. The Role of Humoral Antibodies. *J Exp Med.* 1969; 129(6): 1307–1326.
12. Goldschneider I, Gotschlich E, Artenstein M. Human immunity to the meningococcus. II. Development of natural immunity. *J Exp Med.* 1969; 129(6): 1327–1348.
13. Uria M, Zhang Q, Li Y, et al. A generic mechanism in *Neisseria meningitidis* for enhanced resistance against bactericidal antibodies. *J Exp Med.* 2008; 205: 1423–1434.
14. Stephens D. Biology and pathogenesis of the evolutionarily successful, obligate human bacterium *Neisseria meningitidis*. *Vaccine.* 2009; 27(Suppl 2): B71–B77.
15. Strelow V, Vidal J. Invasive meningococcal disease. *Arq Neuropsiquiatr.* 2013; 71(9–B): 653–658.
16. Rožnovský L, Gutvirth J, Beneš J, et al. Standard efektivní klinické péče v přednemocniční neodkladné péči (PNP): Invazivní meningokoková onemocnění. Podpořeno projektem GA ČR reg. č. 310/96/K102. *Urgentní medicína.* 2002; 3: 18–19. (<http://infekce.cz/Standardy/MenPNPD.pdf>).
17. Novák I. Sepse. In: Intenzivní péče v pediatrii. 2008: 397–405.
18. Rožnovský L. Meningokokové infekce. In: Beneš J, et al. *Infekční lékařství.* 2009: 219–223.
19. Vyhláška č. 473/2008 Sb. o systému epidemiologické bdělosti pro vybrané infekce. Částka 151, příloha č. 6, Systém epidemiologické bdělosti invazivních meningokokových onemocnění (IMO): 8022–8024.
20. Doporučení České vakcinologické společnosti pro očkování proti invazivním meningokokovým onemocněním. 25. února 2014. (http://www.vakcinace.eu/data/files/downloads/dp_meningovakcinaci_2014final.pdf).