



Názov:

Purulentné meningitídy

Autori:

MUDr. Ľubica Piesecká, PhD.

MUDr. Beata Vaneková

Špecializačný odbor:

Infektológia

Ministerstvo zdravotníctva Slovenskej republiky podľa § 45 ods. 1 písm. c) zákona 576/2004 Z. z. o zdravotnej starostlivosti, službách súvisiacich s poskytovaním zdravotnej starostlivosti a o zmene a doplnení niektorých zákonov v znení neskorších predpisov vydáva štandardný postup:

Purulentné meningitídy

Číslo ŠP	Dátum predloženia na Komisiu MZ SR pre ŠDTP	Status	Dátum účinnosti schválenia ministrom zdravotníctva SR
0196	22. september 2021	schválené	1.október 2021

Autori štandardného postupu

Autorský kolektív:

MUDr. Ľubica Piesecká, PhD.; MUDr. Beata Vaneková

Odborná podpora tvorby a hodnotenia štandardného postupu

Prispievatelia a hodnotitelia: členovia odborných pracovných skupín pre tvorbu štandardných diagnostických a terapeutických postupov MZ SR; hlavní odborníci MZ SR príslušných špecializačných odborov; hodnotitelia AGREE II; členovia multidisciplinárnych odborných spoločností; odborný projektový tím MZ SR pre ŠDTP a patientske organizácie zastrešené AOPP v Slovenskej republike; Inštitút zdravotníckej politiky; NCZI; Sekcia zdravia MZ SR, Kancelária WHO na Slovensku.

Odborní koordinátori: MUDr. Helena Glasová, PhD., doc. MUDr. Peter Jackuliak, PhD., MPH; prof. MUDr. Mariana Mrázová, PhD., MHA; prof. MUDr. Juraj Payer, PhD., MPH, FRCP

Recenzenti

členovia Komisie MZ SR pre ŠDTP: PharmDr. Zuzana Baťová, PhD.; PharmDr. Tatiana Foltánová, PhD.; prof. MUDr. Jozef Glasa, CSc, PhD.; prof. MUDr. Jozef Holomáň, CSc.; doc. MUDr. Martin Hrubisko, PhD., mim.prof.; doc. MUDr. Peter Jackuliak, PhD., MPH; MUDr. Jana Kelemenová; MUDr. Branislav Koreň; prof. MUDr. Ivica Lazúrová, DrSc.; PhDr. Mária Lévyová; MUDr. Pavol Macho, PhD., MHA; MUDr. Boris Mavrodiev; Mgr. Katarína Mažárová; prof. MUDr. Mariana Mrázová, PhD., MHA; MUDr. Mária Murgašová; Ing. Jana Netriová, PhD. MPH; prof. MUDr. Juraj Payer, PhD., MPH, FRCP; Mgr. Renáta Popundová; MUDr. Jozef Pribula, PhD., MBA; MUDr. Ladislav Šinkovič, PhD., MBA; MUDr. Martin Vochyan; MUDr. Andrej Zlatoš

Technická a administratívna podpora

Podpora vývoja a administrácia: Ing. Peter Čvapek; Mgr. Barbora Vallová; Mgr. Ľudmila Eisnerová; Mgr. Mário Fraňo; Ing. Petra Hullová; JUDr. Marcela Virágová, MBA; Ing. Marek Matto; prof. PaedDr. PhDr. Pavol Tománek, PhD., MHA; JUDr. Ing. Zsolt Mánya, PhD., MHA; Ing. Martin Malina; Ing. Barbora Kováčová; Ing. Katarína Krkošková; Mgr. Miroslav Hečko; Mgr. Anton Moises; PhDr. Dominik Procházka; Ing. Andrej Bóka

Podporené grantom z OP Ľudské zdroje MPSVR SR NFP s názvom: "Tvorba nových a inovovaných postupov štandardných klinických postupov a ich zavedenie do medicínskej praxe" (kód NFP312041J193)

Kľúčové slová

purulentná meningitída, diagnostika, ATB liečba, vakcinácia

Zoznam skratiek a vymedzenie základných pojmov

ARO	anesteziologicko resuscitačné oddelenie
ATB	antibiotikum
CNS	centrálny nervový systém
CRP-C	reaktívny proteín
CSWS	cerebral salt-wasting syndrom/centrálny syndróm straty soli
CT	počítačová tomografia
DP	doporučené postupy
EEG	elektroencefalografia
ESCMID	Európska spoločnosť klinickej mikrobiológie a infekčného lekárstva
ESGIB	pracovná skupina pre infekcie mozgu
GCS	glasgow coma score
KAIM	Klinika anesteziológie a intenzívnej medicíny
LP	lumbálna punkcia
MIO	meningokokové invazívne ochorenie
MR	magnetická rezonancia
PCR	polymerázová reťazová reakcia
PNC	penicilín
RÚVZ	regionálny úrad verejného zdravotníctva
SIADH	syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion / syndróm neprimeranej sekrécie antidiuretického hormónu
SR	Slovenská republika
UPV	umelá pľúcna ventilácia

Kompetencie

Liečba purulentných meningitíd a meningitíd spojených so sepsou patrí do kompetencie infektológa. Pacient je hospitalizovaný na Infekčnej klinike/oddelení, podľa klinického stavu a nutnosti ventilácie na KAIM/ARO, pri operačnom zákroku na Neurochirurgickej klinike.

Nemocničná starostlivosť o týchto pacientov je medziodborová a podľa potreby sa jej zúčastňujú všetky medicínske odbory, hlavne lekár kliniky/oddelenia anesteziologicko-resuscitačné, neurológ, neurochirurg, psychológ, pediater, imunológ, sestra, fyzioterapeut, sociálny pracovník.

V diagnostickom procese má ústredné postavenie mikrobiológia, tiež je častokrát nutná spolupráca s rádioterapeutom.

Významnú úlohu zohráva v procese diagnostiky a liečby prednemocničná zdravotnícka starostlivosť – všeobecný lekár pre deti a dorast, všeobecný lekár pre dospelých a RLP, ktorí postupujú nasledovne.

V prípade podozrenia na neuroinfekciu je možné pacientov rozdeliť do dvoch veľkých skupín.

1. Pacient s rýchlo sa rozvíjajúcou poruchou vedomia, keď sú prítomné známky infekcie (horúčka, laboratórne markery zápalu) a/alebo meningeálne príznaky: diferenciálne diagnosticky prichádza do úvahy hlavne:

- purulentná meningitída,
- sepsa alebo infekčná endokarditída s embolizáciou do CNS,
- ťažká aseptická meningoencefalitída (včítane herpetickej nekrotizujúcej encefalitídy),
- úpal,
- subarachnoidálne krvácanie.

Medzi prvé opatrenia patrí zabezpečenie prevozu RLP na JIS nemocničného zariadenia, neinvazívne monitorovanie vitálnych funkcií, podľa potreby resuscitácia obehu, dýchania a zabezpečenie ďalších životných funkcií. O prežití pacienta často rozhodujú prvé hodiny od vzniku ochorenia.

Ak má pacient príznaky sepsy sprevádzanej purulentnou meningitídou (hypotenzia, schvátanosť, tras, hemoragie alebo embolizácie do kože) poskytuje:

- oxygenáciu pri prejave dušnosti,
- zaisťuje venózne vstup,
- podáva objemovú resuscitáciu (obvykle sa podáva dospelým fyziologický roztok 1000 ml v priebehu 30 – 60 minút, u detí 20 ml/kg. Ak nie je samostatné podanie tekutín dostatočne účinné, je indikovaná farmakologická podpora obehu. Základným liekom je noradrenalin za kontinuálneho monitorovania vitálnych funkcií (TK, tepová frekvencia, saturácia krvi kyslíkom, diuréza),
- Kortikosteroidy. Dexamethazon je vhodné podať cca 15 – 20 minút pred podaním ATB, podáva sa v dávke 8mg, u dieťaťa 0,5mg/kg, alebo ekvivalentná dávka iného kortikosteroidu,
- Antibiotiká: Ak ide o komunitnú infekciu u osoby bez zjavného defektu imunity, podá sa ako iniciálna terapia cefalosporin 3.generácie (cefotaxim 8 – 12g/deň, u detí 200 mg/kg/deň v 3 – 4 dávkach, prípadne ceftriaxon 4 – 6g/deň v dvoch dávkach, u detí 100mg/kg/deň v 1 – 2 dávkach.

2. Pacient s bolesťami hlavy a horúčkou a/alebo meningeálnymi príznakmi.

Na rozdiel od predchádzajúcej skupiny je zachované vedomie a celkový stav chorého je stabilizovaný. Je potrebné si uvedomiť, že bolesti hlavy pri meningitíde sú lokalizované uprostred hlavy a sú symetrické. Pacienti môžu udávať bolesť za očami, v oblasti čela, temena, v spánkovej oblasti alebo v zátylku.

Diferenciálno-diagnostická úvaha:

- aseptická meningoencefalitída,
- meningizmus pri horúčnatom ochorení (pneumonia, pyelonefritída...),
- purulentná meningitída,
- subarachnoidálne krvácanie,
- úpal.

Základný postup spočíva v zabezpečení hospitalizácie, rehydratácii a podaní analgetík, eventuálne antiemetík.

Úvod

Purulentná meningitída je závažné infekčné ochorenie mozgových obalov s vysokou úmrtnosťou, ktoré sa vyskytuje celosvetovo a vo všetkých vekových kategóriách. Napriek neustále sa zlepšujúcim diagnostickým metodikám a záplave nových antibakteriálnych preparátov, neuroinfekcie stále predstavujú celosvetový problém a nestrácajú nič na svojej aktuálnosti. Ich priaznivá prognóza závisí od mnohých faktorov ako preventívne opatrenia, vakcinácia, široká osвета, hygienický štandard, urgentná diagnostika, pričom najdôležitejšia je včasná a adekvátne terapia.

V posledných rokoch došlo k významnej zmene epidemiologického statusu meningitíd, spôsobenej predovšetkým vakcináciou. V dôsledku očkovania konjugovanými vakcínami sa výrazne znížila incidencia hemofilových meningitíd u detí, znížil sa výskyt meningokokových i pneumokokových meningitíd a vekový priemer sa posunul z detského veku do dospelého. Stúpa rezistencia pneumokokov a meningokokov na bežne podávané antibiotiká a v citlivosti patogénov sú veľké geografické rozdiely.

Do klinickej praxe boli zavedené nové diagnostické techniky, predovšetkým molekulárne genetické metódy.

Bolo realizovaných niekoľko štúdií zameraných na adjuvantnú liečbu meningitíd, ktoré priniesli rôznorodé klinické výsledky. Z týchto skutočností vyplynula potreba poskytnúť lekárom jasné praktické odporúčenia založené na dostupných dôkazoch, ako postupovať v diagnostike a liečbe pacientov s purulentnou meningitídou. Na pôde Európskej spoločnosti klinickej mikrobiológie a infekčného lekárstva /ESCMID/ vytvorila v rámci Pracovnej skupiny pre infekcie mozgu /ESGIB/ multidisciplinárna skupina expertov nový európsky doporučený postup, ktorý bol publikovaný 8. 4. 2016 v časopise *Clinical Microbiology and Infection* pod názvom „ESCMID Guideline: Diagnosis and treatment of acute bacterial meningitis“.

Doporučený postup vychádza z európskeho doporučeného postupu a je upravený pre aktuálnu epidemiologickú situáciu v Slovenskej Republike. Je zameraný predovšetkým na komunitnú purulentnú meningitídu s akútnym priebehom. U doporučení prevzatých z európskeho doporučeného postupu /DP/ je uvedená sila odporúčenia podľa klasifikácie ESCMID:

- Grade A – ESCMID silne odporúča,
- B – ESCMID stredne odporúča,
- C – ESCMID slabo odporúča,
- D – ESCMID neodporúča.

Prevenca, Profylaxia

Purulentné meningitídy vzhľadom k možnému hyperakútnemu priebehu s rizikom úmrtia a s vysokým rizikom závažných následkov patria medzi významné ochorenia. Najvhodnejšia je prevencia očkovaním.

Prevenia pneumokokovej meningitídy

Pre prevenciu vzniku ochorenia sa využíva vakcinácia. Po prekonaní pneumokokovej meningitídy bolo v štúdiách zachytené asi 5 % riziko rekurencie infekcie, najčastejšie opäť pneumokokovej etiológie u rizikových skupín pacientov (likvoreu, asplenia, hyposplenizmus). Očkovanie pneumokokovými vakcínami je doporučené pacientom po prekonanej pneumokokovej meningitíde a u pacientov s likvoreou. (ESCMID B).

Momentálne sú v SR registrované dve konjugované pneumokokové vakcíny a jedna polysacharidová vakcína. V súčasnosti sa používajú v plošnom očkovaní dojčiat obe vakcíny, 10- a 13-valentné konjugované vakcíny. 23-valentná polysacharidová vakcína je v SR momentálne nedostupná. U detí nad 2 roky a u osôb so zvýšeným rizikom nákazy sa používa 13-valentná konjugovaná vakcína.

Výhodou aplikácie Prevenaru 13 je vyššia imunogenita a neprítomnosť hyporesponzivity u vyšších vekových skupín (nad 65 rokov) a osôb s chronickými ochoreniami a zníženou funkciou imunitného systému. Nevýhodou je nižšie sérotypové pokrytie pri porovnaní s polysacharidovou vakcínou.

Kontraindikácie

Precitlivosť na akúkoľvek zložku vakcíny, u Pneumo 23 prvý trimester tehotenstva. Aplikácia sa neodporúča osobám očkovaným behom predchádzajúcich troch rokov. U Prevenaru 13 existuje i precitlivosť na difterický toxoid.

Prevenia meningokokovej meningitídy

Pre prevenciu ochorenia je najpodstatnejšia vakcinácia. Očkovanie proti MIO je doporučené hlavne pre deti vo veku od 2 mesiacov do 4 rokov (uprednostňuje sa aplikácia v priebehu prvého polroka života), deti vo veku 5 – 6 rokov (nástup do školského kolektívu), deti vo veku 13 – 15 rokov, adolescenti a mladí dospelí a s ohľadom na zvážením individuálneho rizika (účasť na hudobných festivaloch, hromadných akciách).

Ďalšími skupinami osôb, ktorým sa doporučuje očkovanie, sú cestovatelia do krajín s endemickým alebo epidemickým výskytom ochorenia, osoby v pracovnom riziku (zdravotníci, vojaci). Špecifickú kategóriu osôb s doporučeným očkovaním predstavujú osoby so zdravotnými indikáciami.

Univerzálna vakcína proti všetkým meningokokom neexistuje. Vakcíny navodzujú protekciu proti tým skupinám meningokov, ktoré sú v nich obsiahnuté.

Meningococcal polysaccharide A+C vaccine je konjugovaná vakcína špecifická tým, že typovo špecificky polysacharid *Neisseria meningitidis* je naviazaný na proteínový nosič, ktorým je tetanický anatoxin alebo difterický anatoxin CRM197. Tento typ vakcíny možno využiť u detí mladších ako 2 roky a vakcíny vyvolávajú dlhodobejšiu protekciu.

Konjugovaná tetravakcína **Menveo** je určená k aktívnej imunizácii detí od 2 rokov, dospievajúcich a dospelých osôb v riziku expozície *Neisseria meningitidis* skupín A, C, W a Y. V rámci základného očkovania sa aplikuje jedna dávka vakcíny.

Konjugovaná tetravakcína **Nimenrix** je indikovaná k aktívnej imunizácii osôb od 6 týždňov veku proti MIO spôsobenému *Neisseria meningitidis* skupiny A, C, W a Y. Základná očkovačia schéma u detí vo veku 6 – 12 týždňov tvoria tri dávky. Primárnu sériu tvoria dve dávky, prvá dávka sa podáva od 6 týždňov veku a druhá s intervalom 2 mesiacov medzi dávkami. Tretia (posilovacia) dávka sa doporučuje v 12 mesiacoch veku.

U detí od 12 mesiacov veku, dospievajúcich a dospelých sa ako základné očkovanie podáva jedna dávka. Nimenrix možno podať ako preočkovanie predtým očkovaným deťom od 12 mesiaca veku, dospievajúcim a dospelým, ktorí predtým dostali základné očkovanie konjugovanou alebo polysacharidovou meningokokovou vakcínou.

Potreba aplikácie posilovacej dávky očkovaným u všetkých konjugovaných vakcín nebola doteraz stanovená. Podávanie sa riadi v súlade s dostupnými oficiálnymi doporučeniami. V súčasnej dobe sa doporučuje pri zvážení individuálneho rizika preočkovanie po 5 rokoch.

Vzhľadom k variabilite antigénov *Neisseria meningitidis* séroskupiny B sa neočakáva, že vakcíny proti tejto séroskupine zabezpečia ochranu proti všetkým kolujúcim meningokokovým kmeňom skupiny B. Využitie týchto vakcín je obmedzené podľa aktuálnej epidemiologickej situácie v jednotlivých krajinách.

Proteinová vakcína **Bexsero** je určená k imunizácii jedincov od 2 mesiacov veku a starších proti MIO spôsobených *Neisseria meningitidis* skupiny B. Základné očkovanie u osôb starších ako 11 rokov a u dospelých sú dve dávky s minimálnym intervalom 1 mesiac. Potreba ďalšej posilovacej dávky nebola doteraz stanovená. Podávanie sa riadi v súlade s dostupnými oficiálnymi doporučeniami.

Proteinová vakcína **Trumenba** je indikovaná k aktívnej imunizácii osôb vo veku od 10 rokov a starších proti MIO spôsobených *Neisseria meningitidis* skupiny B. Základné očkovanie môže byť dvojdávkové, tvorené dvomi dávkami podanými s odstupom najmenej 1 mesiac, potom nasleduje tretia dávka najmenej 4 mesiace po druhej dávke. Potreba ďalšej posilovacej dávky nebola doteraz stanovená. Podávanie sa riadi v súlade s dostupnými oficiálnymi doporučeniami. Očkovacie látky Bexsero a Trumenba sú v SR registrované, ale nekategorizované.

Očkovanie proti MIO v dospelosti je doporučené pre:

- mladých dospelých vo veku od 13 do 25 rokov,
- pacientov bez ohľadu na vek, s nasledujúcimi zdravotnými indikáciami očkovania:
 - porušená alebo zaniknutá funkcia slezina (hyposplenizmus/asplenizmus),
 - autológne a alogénne transplantácie kmeňových hemopoetických buniek,
 - primárny alebo sekundárny imunodeficit alebo očakávaný imunodeficit,
 - deficit terminálneho komplementu,

- prekonaná bakteriálna meningokoková meningitída a septikémia,
- pred zahájením liečby eculizumabom,
- osoby bez ohľadu na vek cestujúce alebo plánujúce trvalý pobyt v krajinách s hyperendemickým alebo epidemickým výskytom meningokokových ochorení,
- osoby v profesionálnom riziku MIO (zdravotnícky personál starajúci sa o pacientov s MIO, laboratórni pracovníci pracujúci s pôvodcami MIO),
- osoby v ohnisku infekcie MIO.

Kontraindikácie


Vakcinácia nemôže byť realizovaná pri hypersenzitivite na akúkoľvek zložku vakcíny v anamnéze, pri výskyte závažných nežiadúcich reakcií po predchádzajúcom podaní vakcíny, akútnom závažnom alebo stredne závažnom horúčnatom ochorení a v období včasnej rekonvalescencie (cca 14 dní po odoznení akútneho horúčnatého ochorenia), prítomnosť ľahkej infekcie, ako je napr. nachladnutie, nie je kontraindikáciou očkovania. V prípade aplikácie vakcíny u imunosuprimovaných osôb môže prísť len k obmedzenej imunitnej odpovedi na očkovanie. Vakcinácia je však u týchto osôb možná.

Profylaxia meningokokovej meningitídy

Cieľom profylaxie je redukovať riziko invazívneho ochorenia eradikáciou nosičstva v ohnisku nákazy. Mal by byť zabezpečený zvýšený lekársky dozor v trvaní 1 týždňa.

Osobám, ktoré boli v blízkom kontakte s pacientom s invazívnym meningokokovým ochorením (sepsa alebo meningitída) je doporučené podať do 24 hodín od stanovenia diagnózy protektívnu chemopfylaxiu. Doporučujeme zvoliť fenoxymetylpenicilín perorálne v bežnom terapeutickom dávkovaní, v prípade alergie na penicilín je alternatívou makrolid, cefalosporín, event. u osôb nad 16 rokov možné podať ciprofloxacín jednorázovo (Tabuľka č. 1)

Tabuľka č. 1

 Odporúčaná ATB profylaxia pri výskyte MIO (meningokokové invazívne ochorenie)		
ATB	Dávka	Dĺžka
V-PNC p.o. deti do 25 kg deti 25 – 50 kg dospelí	3x denne 250 mg 3x denne 250 – 500 mg 3x denne 500 – 750 mg	7 – 10 dní
Rifampicín p.o. deti dospelí	10 mg/kg/deň 600 mg	2 dni 2x denne
Ciprofloxacín p.o.	500 – 700 mg	jednorázovo
Ceftriaxon i.m.	5 mg/kg/deň	jednorázovo

Horeuvedený postup sa odlišuje od európskeho doporučenia (jednorázová aplikácia ceftriaxonu/ciprofloxacínu, alebo dvojdňové podávanie rifampicínu), avšak je dlhodobo osvedčený.

Nosičstvo

Prítomnosť meningokoka v nosohltane možno zistiť u viac ako 10 % zdravých osôb, meningokok sa vyskytuje ako komensál horných dýchacích ciest. Ide o neinvazívne nosičské kmene, ktoré neohrozujú svojho nositeľa ani okolie.

Epidemiológia

V epidemiologickej situácii hnisavých meningitíd došlo k významnej zmene súvisiacej so zavedením celoplošnej vakcinácie konjugovanou vakcínou proti infekciám vyvolaným *Haemophilus influenzae* typ b a konjugovanými vakcínami proti pneumokokom a meningokokom. Výrazne sa znížil výskyt meningitíd u detí, vekový priemer postihnutých sa posunul z detského veku do dospeljej populácie.

Proti hemofilovým invazívnym ochoreniam sa v SR plošne očkujú dojčatá od roku 2000 konjugovanou vakcínou, ktorá je schopná vyvolať imunitnú odpoveď aj u malých detí. Od roku 2010 boli do očkovacieho kalendára zaradené vakcíny so širším spektrom pokrytia sérotypov pneumokoka, /a to 10-valentná vakcína alebo 13-valentná, pokrývajúca až 86 % invazívnych sérotypov/ s priaznivou odozvou a klesajúcou incidenciou pneumokokových meningitíd v detskom veku.

Spektrum obvyklých pôvodcov sa líši podľa veku chorého, prípadne podľa niektorých rizikových faktorov (napr. imunosupresia) alebo špecifického kontextu (kraniocerebrálne poranenie). Etiológiu zodpovedajúcu danej vekovej skupine je potrebné zohľadniť pri voľbe neodkladnej úvodnej antibiotickej liečby. Typickými vyvoláateľmi purulentných meningitíd sú *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* a *Haemophilus influenzae* (invazívny typ b). Vzácnejšie sú ochorenia vyvolané *Streptococcus agalactiae*, *Listeria monocytogenes* alebo enterobaktériami (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*). Vzácne sú infekcie mykotické vznikajúce väčšinou u imunokompromitovaných jedincov (*Cryptococcus neoformans*, *Candida* spp.). Posttraumatické meningitídy môžu vyvolať pneumokoky, hemofily, *Staphylococcus aureus* alebo *Streptococcus pyogenes*. V diferenciálnej diagnostike bakteriálnej meningitídy je treba počítať i s neuroboreliózou alebo vzácne s komplikáciou lues. Vzácna je i infekcia vyvolaná *Mycobacterium tuberculosis* (bazilárna meningitída).

Patofyziológia

Podľa patomechanizmu rozdeľujeme purulentné meningitídy na primárne a sekundárne.

U primárnych meningitíd je meningitída prvým klinicky významným prejavom ochorenia. Baktérie sa do likvoru dostávajú hematogénnou cestou, bránou vstupu infekcie do CNS sú drobné cievy chorioideálneho plexu a pia mater alebo cievy pretínajúce subarachnoideálny priestor. Typickými vyvoláateľmi sú meningokoky, ale i pneumokoky alebo *Haemophilus influenzae*.

U sekundárnych meningitíd je možné meningitídu považovať za komplikáciu prvotného hnisavého ochorenia. Primárne ložisko infekcie môže byť lokalizované v tesnom susedstve mozgových obalov, baktérie sa teda šíria per continuitatem. Klasickým príkladom je mesotitída sprevádzaná mastoiditídou, frontálna, či sfenoidálna sinusitída alebo osteomyelitída stavca, či lebky. Typickými patogénmi, ktoré spôsobujú tento typ meningitídy sú pneumokoky a Staphylococcus aureus. Sekundárna meningitída však môže vzniknúť i zo vzdialeného ložiska a potom je infekcia do mozgu zanesená krvou, rovnako ako u primárnych meningitíd.

Zvláštnu skupinu tvoria meningitídy, ku ktorým dochádza v dôsledku vrodenej, či získanej extra-intradurálnej komunikácie (trauma hlavy, neurochirurgický výkon, durálna píšťala). Etiológia meningitídy v tomto prípade bude záležať na bakteriálnom osídlení v okolí tohto oslabeného miesta.

Príčinou hnisavej reakcie v likvore môže byť tiež absces alebo iný fokus lokalizovaný v tesnej blízkosti likvorových ciest (absces mozgu, spondylodiscitída). Vyvolávateľom je najčastejšie Staphylococcus aureus, ale môžu to byť aj iné baktérie, napr. anaeróbne baktérie alebo enterobaktérie.

Klasifikácia

Podľa rýchlosti rozvoja príznakov možno hnisavé meningitídy rozdeliť do niekoľkých skupín:

- **Perakútne prebiehajúca meningitída** – klinické príznaky sa manifestujú behom niekoľkých hodín. U neliečených jedincov končí ochorenie do 24 hodín exitom, u liečených závisí prognóza na rýchlosti stanovenia diagnózy a zahájenia adekvátnej zdravotnej starostlivosti. Akútny priebeh meningitídy je najčastejší. K poruche vedomia dochádza obvykle behom 1 – 2 dní.
- **Subakútna meningitída** – porucha vedomia sa vyvíja v priebehu 1 – 2 týždňov. U uvedených troch foriem sa nedá podľa rýchlosti ochorenia usudzovať na etiológiu, do úvahy prichádzajú všetky patogény.
- **Chronické meningitídy** – sú vzácne. Ich rozvoj trvá týždne. Na rozdiel od predchádzajúcich foriem ide o inú skupinu ochorení s odlišnou etiológiou. Nález v likvore väčšinou nezodpovedá typickej purulentnej formule. Okrem polymorfonukleárov sú v likvore vo väčšom počte zastúpené i mononukleáry. Zápal môže mať granulomatózny charakter. Hlavným predstaviteľom je bazilárna meningitída vyvolaná Mycobacterium tuberculosis.
- **Recidivujúce meningitídy** – sú obvykle spôsobené pretrvávajúcou príčinou, napríklad nerozpoznanou a/alebo neliečenou píšťalou medzi extra a intradurálnym priestorom. Do tejto skupiny sa niekedy radia i viacpočetné relapsy ochorení, ktoré vznikajú z pretrvávajúceho ložiska (chronická osteomyelitída stavca, infikovaný stent v likvorových cestách a podobne) event. pacienti s imunodeficitom – pri poruche komplementu.

Klinický obraz

Intrakraniálne procesy podmienené zápalovým procesom sa manifestujú horúčkou a príznakmi meningeálneho syndrómu, ktorý vzniká na základe zvýšeného intrakraniálneho tlaku (bolesť hlavy, porucha vedomia, kŕče, vracanie), iritáciou motorických mozgových miechových koreňov (horné, dolné a stredné meningeálne príznaky), iritáciou senzitívnych miechových koreňov (svetloplachosť), dráždením n.vagus (bradykardia, vracanie).

Typický je náhly začiatok ochorenia z plného zdravia, rýchla progresia príznakov celkovej infekcie, rozvoj sepsy a postihnutie CNS (meningizmus, bolesti hlavy, porucha vedomia).

V novorodeneckom veku sú zvyčajne prítomné nešpecifické klinické príznaky ako hypotónia, poruchy termoregulácie a dýchacieho systému, dráždivosť, letargia, lenivé sanie, bledá alebo mramorová koža, centrálny plač. Objektívne známky meningeálnej iritácie ako vykľutie veľkej fontanely, kŕče, opistotonus sa vyskytujú menej často.

V detskom veku sú charakteristickými klinickými príznakmi bolesti hlavy, teplota, vracanie, pozitívne meningeálne príznaky a vo veku od 1 mesiaca do 18 mesiacov taktiež vykľutie veľkej fontanely. Svetloplachosť, kŕče a porucha vedomia sú prítomné nekonštantne. Kombinácia pozitívnych meningeálnych príznakov, teplota a vykľutie fontanely zvyšuje pravdepodobnosť meningitídy u detí na 84 %. [11]

Najčastejšie príznaky v dospelom veku sú horúčka, bolesť hlavy, pozitívny meningeálne príznaky a porucha vedomia. Senzitivita meningeálnych príznakov sa pohybuje okolo 10 – 30 %, u 50 % pacientov sa vyskytuje klasická triáda ako horúčka, bolesť hlavy, opozícia šije. Pri meningokokovej meningitíde môžu byť prítomné krvácavé prejavy na koži.

U niektorých chorých sa objavuje neklud až agresivita sprevádzaná poruchou rovnováhy, ktorá môže pripomínať opilosť, u iných prevažuje spavosť. Ochorenie ďalej pokračuje rozvojom soporu a pokiaľ nie je v tejto dobe zahájená adekvátne liečba, prechádza porucha vedomia do kómy a smrti. Prítomnosť kožných petéchií a sufúzií, ktoré je nutné od začiatku sledovať, vždy evokuje podozrenie na súbežnú sepsu (väčšinou meningokokovú) a je dôvodom k maximálnemu urýchleniu všetkých diagnostických a liečebných opatrení. Ložiskový neurologický nález je na začiatku meningitídy väčšinou normálny, v prípade, že je dokázaná fokálna, má skôr vzťah k ložisku, ktoré je zdrojom infekcie.

Vzácnnejšie sa hnisavá meningitída rozvíja v priebehu dní. V tomto prípade je ochorenie charakterizované febrilným stavom, progredujúcou slabosťou a bolesťou hlavy, ale bez výraznejšej poruchy vedomia a pacient je obetovo stabilizovaný. Boli vytvorené rôzne skórovacie systémy pre diagnostiku meningitídy alebo diferenciálnu diagnostiku purulentnej a seróznej meningitídy. Avšak žiaden z nich nemá 100 % senzitivitu a pri používaní môže dôjsť k opozdeniu diagnostiky.

Pri purulentnej meningitíde u detí i dospelých môžu byť prítomné len nešpecifické klinické príznaky, charakteristické príznaky môžu chýbať. Pri podozrení na meningitídu je doporučené

vyšetriť likvor, pokiaľ nie je lumbálna punkcia kontraindikovaná. (ESCMID A). Diagnostické skórovacie systémy môžu byť pomôckou pre stanovenie diagnózy meningitídy, avšak zásadný význam v rozhodnutí o zahájení liečby purulentnej meningitídy má klinický úsudok lekára. (ESCMID C).

Komplikácie

Komplikácie u pacientov s hnisavou meningitídou môžu vznikáť už na začiatku ochorenia a môžu viesť k trvalým následkom. Výskyt komplikácii závisí od infekčného agensu a veku pacienta. Komplikácie je možné špecifikovať na systémové a neurologické komplikácie. V novorodeneckom veku je meningitída najčastejšie komplikovaná rozvojom sepsy a septického šoku, hydrocefalu a kŕčovej aktivity. U detí môže dôjsť k psychomotorickej retardácii, instabilite, poruchám učenia. Najčastejšie neurologické komplikácie sú kŕčová aktivita, ischemia, hemoragia, subdurálna efúzia, empyém, mozgový absces, trombóza splavu, hydrocefalus, porucha sluchu, porucha metabolizmu sodíka a vody (SIADH, CSWS).

U pacientov s progresiou neurologického statusu v zmysle zhoršenia stavu vedomia alebo nového ložiskového nálezu je doporučené realizovať zobrazovacie vyšetrenie (ideálne MR, podľa dostupnosti CT vyšetrenie), prípadne kontrolné vyšetrenie likvoru a EEG (ESCMID A). K systémovým komplikáciám patria septický šok s následným rozvojom multiorgánovej dysfunkcie, diseminovaná intravaskulárna koagulopatia, kardiálne zlyhávanie, renálne zlyhanie, pľúcna embólia, nozokomiálne infekcie.

Diagnostika / Postup určenia diagnózy

Diagnostika

Vychádza z klinického obrazu a anamnézy. U akútne prebiehajúceho ochorenia by mala byť diagnóza stanovená do hodiny po prijatí do nemocnice, vrátane vykonania lumbálnej punkcie, ktorá je rozhodujúcim vyšetrením. Pri odklade LP musí byť zahájená empirická liečba na základe klinického podozrenia. (ESCMID A).

Laboratórna diagnostika

Likvor pri purulentnej meningitíde je skalený a obvykle vyteká pod zvýšeným tlakom. Pre biochemické vyšetrenie likvoru sú charakteristické nálezy ako leukocytárna pleiocytóza s prevahou polymorfonukleárov (stovky až tisícky buniek v 1 mm^3), zvýšená koncentrácia bielkoviny ($>1 \text{ g/l}$), znížená koncentrácia glukózy ($< 2,2 \text{ mmol/l}$), znížený glukózový kvocient, t.j. pomer koncentrácie glukózy v likvore a v krvi ($< 0,5$) a zvýšená koncentrácia laktátu ($> 3 \text{ mmol/l}$).

V dospeljej populácii a u detí nachádzame horeuvedený patologický likvorový nález u väčšiny pacientov, normálny likvorový nález je zriedkavý. Naopak u novorodeneckej meningitídy je nález väčšinou normálny alebo len ľahko patologický (horný limit proteinorachie u novorodenov je 1 g/l).

Koncentrácia laktátu je veľmi citlivý ukazovateľ pre diferenciálnu diagnostiku purulentnej a seróznej meningitídy, avšak citlivosť testu rýchlo klesá po zahájení antibiotickej terapie [16]. Zvýšená koncentrácia laktátu býva prítomná i pri iných postihnutiach CNS, napr. ako ischemia,

herpetické encefalitídy alebo po kŕčoch. V štúdií Spanose et al. boli zistené nasledujúce limitné hodnoty ako individuálne prediktory purulentnej meningitídy: celkový počet leukocytov $>2000/\text{mm}^3$, z toho neutrofilných segmentov $>1180/\text{mm}^3$, koncentrácia bielkoviny $>2,2 \text{ g/l}$, koncentrácia glukózy $< 1,9 \text{ mmol/l}$ a glukózový kvocient $< 0,23$. U 82 – 94 % pacientov bol prítomný najmenej jeden prediktor [13]. Neprítomnosť ani jedného prediktora nevylučuje diagnózu purulentnej meningitídy. Typické patologické likvorové zmeny sú charakteristické pre pneumokokové meningitídy, naopak pri listériovej meningitíde bývajú zmeny menej špecifické, zvyčajne je prítomný nižší počet polymorfonukleárov a u časti pacientov je prevaha lymfocytov [14,15].

Rozhodujúcim vyšetrením pre stanovenie etiológie meningitídy je kultivačné vyšetrenie likvoru. Senzitivita kultivácie je 60 – 90 % a závisí od etiologického agensu. Predchádzajúca antibiotická liečba znižuje citlivosť kultivácie o 10 – 20 % [17]. Senzitivita je asi 75 % u pneumokokovej meningitídy, 50 – 90 % u hemofilovej, 40 – 60 % u meningokokovej meningitídy. Po podaní antibiotickej liečby klesá o 20 % [2]. Hemokultúra má zásadný význam pokiaľ je likvor kultivačne negatívny alebo je lumbálna punkcia kontraindikovaná. Mikroskopické vyšetrenie likvoru má výbornú špecifickosť a kolísavú senzitivitu v závislosti od vyvolávajúceho agensu. U pneumokokov je asi 90 %, u meningokokov 70 – 90 %, u hemofilov cca 50 % a u listerií je senzitivita len okolo 30 %, býva len mierne znížená po podávaní antibiotickej liečby [2].

Latexová aglutinácia je rýchly a ľahko dostupný diagnostický test, ktorý má však malú prediktívnu hodnotu, keďže neovplyvňuje úvodnú empirickú liečbu. Jeho senzitivita je okolo 60 % a významne klesá po podaní antibiotickej liečby, u kultivačne negatívnych meningitíd je primárne veľmi nízka [2].

PCR metodika je prínosom predovšetkým u pacientov s negatívnym kultivačným a mikroskopickým nálezom. Nedokáže nahradiť kultiváciu, keďže neumožňuje stanoviť citlivosť na antibiotiká. Senzitivita PCR je 79 – 100 % u pneumokokov, 91 – 100 % u meningokokov a 67 – 100 % u hemofilov [12]. Imunochromatografické vyšetrenie likvoru na prítomnosť pneumokokového antigénu mal v dostupných štúdiách u detí vysokú senzitivitu 95 – 100 % i špecifickosť 99 % [18]. Falošne pozitívne výsledky boli zaznamenané u pacientov s meningitídou etiologicky vyvolanou inými streptokokmi.

Vyšetrenie sérových hladín CRP a prokalcitonínu sa ukázali ako vysoko prínosné v rámci diferenciálnej diagnostiky purulentnej a seróznej meningitídy, avšak nie pre odlišenie purulentnej meningitídy od sepsy a iných ťažkých bakteriálnych infekcií [19]. V štúdiách boli zhodnotené ďalšie diagnostické metódy, ako stanovenie cytokínov, komplementu a rôznych metabolitov v likvore, kvantitatívne EEG, magnetická rezonancia alebo termografia. Výsledky štúdií neposkytli presvedčivé výsledky pre zavedenie príslušných metód do praxe.

U pacientov so suspekciou na hnisavú meningitídu je nutné vyšetriť v likvore počet a druh leukocytov, koncentráciu bielkovín, glukózy, kultiváciu a mikroskopiu. Ku zhodnoteniu skutočnej hypoglykémie je nutné súčasne vyšetriť glykémiu a stanoviť glukózový kvocient (pomer $G_{\text{likvor}}/G_{\text{krv}}$). Pred zahájením ATB liečby je taktiež nutné odobrať krv na hemokultiváciu.

Podľa dostupnosti je vhodné realizovať imunochromatografické vyšetrenie likvoru na prítomnosť pneumokokového antigénu. (ESCMID A). PCR vyšetrenie likvoru je doporučené realizovať súčasne s kultiváciou alebo pri dodatočne negatívnej kultivácii likvoru za 24 hodín s použitím vzorky likvoru zo vstupnej lumbálnej punkcie uskladneného v chladničke.

V krvnom obraze pacienta je obvykle leukocytóza s posunom doľava. Hladina CRP v sére je mnohonásobne zvýšená, iba v prvých hodinách infekcie nemusí byť výraznejšie patologická. Rýchlejšie reaguje hladina prokalcitoninu.

Realizácia lumbálnej punkcie, riziká a kontraindikácie, indikácie CT

Lumbálna punkcia je základom diagnostiky purulentnej meningitídy, avšak u pacientov s významnou intrakraniálnou hypertenziou môže mať fatálne následky pre možný vznik herniácie mozgu do foramen magnum. Príčinou vnútrolebečnej hypertenzie môže byť expanzívne sa chovajúce ložisko (absces, krvácanie, tumor a ďalšie) alebo ťažký opuch mozgu pri samotnej meningitíde. Zobrazovacím vyšetrením mozgu (najčastejšie CT vyšetrenie) môžeme predchádzať riziku herniácie mozgu, avšak znamená odklad zahájenia liečby meningitídy, čo ohrozuje prognózu pacienta. CT vyšetrenie by nemalo byť realizované paušálne, ale iba u pacientov s podozrením na expanzívny proces alebo ťažký edém, t.j. u tých, u ktorých je splnené aspoň jedno z nasledujúcich kritérií stanovených na základe výsledkov švédskej štúdie: ložiskový neurologický nález (okrem paréz hlavových nervov), novovzniknuté krče (doba \leq týždeň), ťažká porucha vedomia (GCS < 10) a významný imunodeficit (napr. infekcia HIV, stav po transplantácii) [20,21]. Pokiaľ nie je splnené ani jedno kritérium, nemá význam realizovať CT vyšetrenie, lebo neposkytne ďalšiu informáciu o riziku herniácie a môže oddialiť antibiotickú liečbu. V ďalšom priebehu môže byť CT vyšetrenie robené z diagnostických dôvodov, napr. k dôkazu mastoiditídy a sinusitídy, komplikácií meningitídy. Popísaný postup bol overený v štúdiu dospelých s purulentnou meningitídou a je európskou expertnou skupinou doporučený i pre deti okrem novorodencov.

Kontraindikácie LP sú ťažké koagulačné poruchy, edém papíl, kožné infekcie v mieste LP, malformácie bedrovej chrbtice a nutnosť hemodynamickej a ventilačnej stabilizácie u nestabilného pacienta. V niekoľkých klinických štúdiách bolo dokázané, že odklad antibiotickej liečby zhoršuje výsledok liečby hnisavej meningitídy. Preto musí byť liečba zahájená čo najskôr, najneskôr do 1 hodiny od príchodu pacienta do nemocnice. Pri odklade LP z akéhokoľvek dôvodu musí byť zahájená terapia na základe klinického podozrenia, samozrejme po predchádzajúcom odbere hemokultúry.

CT vyšetrenie mozgu je doporučené realizovať pred lumbálnou punkciou, v prípade prítomnosti niektorých kritérií: ložiskový neurologický nález (okrem paréz hlavových nervov), novovzniknutá krčová aktivita (doba \leq 1 týždeň), ťažká porucha vedomia (GCS \leq 10), významný imunodeficit (HIV, stav po transplantácii). U pacientov s absenciou horeuvedených kritérií nie je doporučené realizovať CT vyšetrenie pred LP (ESCMID A).

Medzi ďalšie kritéria doporučené v SR sú známy intrakraniálny proces a edém papíl na očnom pozadí (ak bolo vyšetrenie realizované, u pacientov bez ložiskového nálezu nie je nutné

vyšetrenie očného pozadia realizovať). Antibiotickú terapiu purulentnej meningitídy je doporučené zahájiť čo najskôr, najneskôr do 1 hodiny. Pri odklade LP musí byť zahájená empirická liečba na základe klinického podozrenia (ESCMID A).

Liečba

Antibiotická liečba

Výber antibiotika pre empirickú liečbu meningitídy sa riadi vekom pacienta a regionálnym výskytom rezistencie (ESCMID A). Liekom prvej voľby v empirickej liečbe purulentnej meningitídy je cefalosporín 3. generácie (ceftriaxon, cefotaxim). V niektorých európskych oblastiach (Francúzsko, Španielsko, Rumunsko) s významným výskytom rezistencie voči PNC a cefalosporínov je doporučené už v empirickej liečbe pridať do kombinácie vankomycín alebo rifampicín.

V SR je výskyt rezistencie pneumokokov stabilne nízky, asi v 3 % kmeňov z invazívnych izolátov a pre empirickú liečbu je monoterapia cefalosporínom 3. generácie dostačujúca. U meningokokov je rezistencia na PNC v SR taktiež nízka, v súčasnosti sa vyskytuje cca 5 % kmeňov z invazívnych izolátov. Jednotlivé kmene so zníženou citlivosťou alebo rezistenciou majú zachovanú citlivosť na cefalosporíny 3. generácie. V prípade prítomnosti rizikových faktorov (imunodeficit, DM, renálna a hepatálna insuficiencia) pre listeriovú meningitídu je nutné už v empirickej liečbe skombinovať cefalosporín 3. generácie s ampicilínom.

V prípade, že pacient pochádza z oblastí s významným výskytom rezistencie pneumokokov alebo v danej oblasti prebýval, má byť empirická liečba doplnená podaním vankomycínu v bežnom dávkovaní, čiže úvodná dávka 2 g a pokračovacia dávka 10 – 20 mg/kg telesnej hmotnosti, á 8 – 12 hodín, za monitoringu hladín koncentrácie liečiva v krvi s cieľom dosiahnuť hladinu 15 – 20 µg/ml pred podaním liečiva. Pri záchyte vyvolávajúceho patogéna a zistení citlivosti na antibiotickú terapiu je možné pokračovať v empirickej liečbe alebo liečbu zmeniť na cielenú, ktorá sa riadi dokázanou citlivosťou i stanovaním MIC (ESCMID A). V Tabuľke č. 3 sú uvedené odporúčenia antibiotickej liečby pre rezistentné pneumokoky a meningokoky, keďže ich výskyt je v SR ojedinelý.


V prípade záchyty stafylokokovej etiológie meningitídy je nutné myslieť na ložiská infekcie ako endokarditída a/alebo hnisavá infekcia panvy a diagnostiku rozšíriť o echokardiografické vyšetrenie (optimálne transezofageálne) a zobrazovacie vyšetrenie panvy (optimálne MR). V terapii meningitídy bez záchyty etiologického agensu pokračujeme empiricky zvoleným antibiotikom po dobu minimálne 14 dní, event. musí byť upravená podľa klinickej odpovede. (ESCMID A).

Doporučená dĺžka antibiotickej liečby purulentnej meningitídy u pneumokokových, hemofilových a meningokokových meningitíd je 7 – 14 dní, v prípade listerii je dĺžka liečby minimálne 21 dní, u ostatných vid'. Tabuľka č. 3.


I napriek tomu, že v niektorých štúdiách u detí bol preukázaný rovnaký efekt liečby počas piatich i desiatich dní, dôkazy nie sú dostačujúce. Nie je doporučený skrátený režim

antibiotickej liečby meningitídy (ESCMID D). Antibiotická liečba môže byť podávaná buď v bolusových infúziách alebo v kontinuálnej infúzii. Doteraz nie sú dôkazy o benefite jedného zo spôsobov podávania (ESCMID C).


Tabuľka č. 2

 Empirická antibiotická terapia komunitnej purulentnej meningitídy v SR		
Pacient	Antibiotikum	Dávka
<1 mesiac	ampicillin/penicillin plus cefotaxim alebo ampicillin plus aminoglykosid	ampicilín: vek ≤ 7 dní – 50 mg/kg à 8 h, vek > 7 dní – 50 mg/kg à 6 h penicilín G: ≤ 7 dní: 50000 j/kg à 8 h, vek > 7 : 50000 j/kg à 6 h, pri PH < 2000 g: 50000 j/kg à 12 h; cefotaxim: 50 mg/kg à 6 h gentamicin: vek ≤ 7 dní: 2,5 mg/kg à 12 h, vek > 7 dní: 2,5 mg/kg à 8h amikacin: vek ≤ 7 dní: 7,5 – 10 mg/kg à 12 h, vek > 7 dní: 10 mg/kg à 8 h
1 mesiac – 18 rokov	cefotaxim alebo ceftriaxon	cefotaxim: 50 mg/kg à 6 h ceftriaxon: 50 mg/kg à 12 h, pri t.hm. > 60 kg 3 g à 12 h °
18 rokov – 50 rokov	cefotaxim alebo ceftriaxon	cefotaxim: 3 g à 6h, pri t.hm. > 100 kg 4 g à 6 h ceftriaxon: 2 g à 12 h, pri t.hm. ≥ 60 kg à 12 h °
> 50 rokov a/alebo iné rizikové faktory pre listériu	cefotaxim alebo ceftriaxon plus ampicilín alebo penicilín	cefotaxim: 3 g à 6 h, pri t.hm. > 100 kg 4 g à 6 h ceftriaxon: 2 g à 12 h, pri t.hm. ≥ 60 kg 3 g à 12 h ° ampicilín: 3 g à 6 h, pri t.hm. > 100 kg 4 g à 6 h; penicilín G 5 mil. IU à 4 – 6 h
alergia na PNC alebo cefalosporíny	meropenem alebo chloramfenikol	meropenem: < 18 rokov 100 mg/kg/24 h v 3-4 dávkach, max. 6 g/24 h; > 18 rokov 2 g à 8 h, pri t.hm. > 100 kg 2 g à 6 h; chloramfenikol: až 200 mg/kg/24 h v 3 – 4 dávkach, max. 12 g/24 h

Tabuľka č. 3

 Cielená antibiotická terapia a obvyklá dĺžka liečby komunitnej purulentnej meningitídy v SR			
Pôvodca	Antibiotikum voľby	Alternatíva	Dĺžka liečby
Streptococcus pneumoniae MIC PNC pod 0,12	penicilín G	cefotaxím, ceftriaxone, chloramfenikol	10 – 14 dní
Streptococcus pneumoniae MIC PNC 0,12 – 1,0	cefotaxim, ceftriaxon	meropenem, chloramfenikol	10 – 14 dní
Streptococcus pneumoniae MIC PNC 2 a >	vankomycín plus cefotaxim/ceftriaxon	Chloramfenikol	10 – 14 dní
Haemophilus influenzae beta-laktamáza negat.	ampicilín	cefotaxim, ceftriaxon, chloramfenikol	7 – 10 dní
Haemophilus influenzae beta-laktamáza pozit.	cefotaxim, ceftriaxon	Chloramfenikol	7 – 10 dní
Neisseria meningitidis	penicilín G	cefotaxim, ceftriaxon, meropenem, chloramfenikol	7 dní
Listeria monocytogenes	ampicilín	kotimoxazol, meropenem	21 dní
Streptococcus agalactiae	ampicilín	cefotaxim, ceftriaxon, vankomycín	14 – 21 dní
Streptococcus pyogenes	penicilín G	cefotaxim, ceftriaxon, vankomycín	10 dní
Staphylococcus aureus kmene citlivé k oxacilínu	oxacilin	Vankomycín	14 dní
Staphylococcus aureus MRSA	vankomycin	Linezolid	14 dní
enterobakterie	cefotaxim, ceftriaxon	Meropenem	21 dní
Pseudomonas aeruginosa	ceftadizim	meropenem (ciprofloxacín)	21 dní
Borrelia burgdorferi	ceftadizim	penicillin doxycyklin	14 – 28 dní

Tabuľka č. 4

 Dávkovanie antibiotickej terapie pri liečbe purulentnej meningitídy		
Antibiotikum	Dospelí	Deti
penicillin G	18 – 24 MIU denne, interval 4h	250000 IU/kg a deň, interval 4 – 6h
Amplicilin	12 – 16 g denne, interval 4h	200 – 300 mg/kg a deň, interval 6h
Oxacilin	12 – 18 g denne, interval 4h	200 mg/kg a deň, interval 6h
Cefotaxim	6g denne, interval 8h	200 mg/kg a deň, interval 6 – 8h
Ceftriaxon	2 – 4g dennem interval 12 – 24h	80 – 100 mg/kg a deň, interval 8h
Ceftazidim	8 – 12g denne, interval 4 – 6h	125 – 150 mg/kg a deň, interval 8h
meropenem	6 g denne, interval 8h	120 mg/kg a deň, interval 8h
vankomycín	2 – 3 g denne, interval 8 – 12h	50 – 60 mg/kg a deň, interval 6h
chloramfenikol	4 – 8 g denne, interval 6h	75 – 100 mg/kg a deň, interval 6h
ciprofloxacín	800 – 1200 mg denne, interval 12 – 8h	-
kotrimoxazol	10 – 20 mg/kg a den, interval 8 – 12h	10 – 12 mg/kg a deň, interval 6 – 12h
Rifampicin	600 – 1200 mg denne, interval 12h	10 – 20 mg/kg a deň, interval 12h
gentamicin	3 – 5 mg/kg a den, interval 8h	7,5 mg/kg a deň, interval 8h
Linezolid	1200 mg denne, interval 12h	-

Podporná liečba

Dexametazón

V randomizovaných kontrolovaných štúdiách bola preštudovaná modulácia zápalu pomocou kortikosteroidov. Vo väčšine štúdiách bol podávaný dexametazón, ich metaanalýza potvrdila zníženú frekvenciu porúch sluchu a neurologických následkov po prekonaní meningitídy akejkoľvek etiológie, bez vplyvu na letalitu. Subanalýzy dokázali, že v prípade pneumokokovej meningitídy liečba kortikosteroidmi mala najvýznamnejšie priaznivé dopady na klinický stav i letalitu, u hemofilovej meningitídy mala liečba vplyv na sníženú frekvenciu porúch sluchu a v prípade meningokokovej meningitídy nemala liečba steroidmi žiadny vplyv na hodnotené výsledky. Len jedna štúdia s menším počtom pacientov dokázala priaznivý klinický efekt kortikosteroidov v novorodeneckom veku, čo však nie je dostatočný dôkaz na vznik odporúčania pre túto skupinu pacientov.

Kortikosteroidy tlmia Herxheimerovu-Jarishovu reakciu (vyplavenie zápalových mediátorov po rozpade baktérií vplyvom podaných antibiotík). Terapia dexametazónom je doporučená dospelým v dávke 8 – 10 mg po 6 hodinách, počas 4 dní, v detskom veku (výnimka je novorodenecký vek) v dávke 0,15 mg/kg a 6 hodín 4 dni. Prvá dávka kortikosteroidov má byť podaná pred alebo súčasne s prvou dávkou antibiotík. (ESCMID A).

V prípade, že bola antibiotická liečba zahájená bez dexametazónu, nie je presne jasné, dokedy má zmysel liečbu zahájiť. Doporučenie pre načasovanie dexametazónu nie je podložené dôkazmi. Konsenzom expertov ESCMID je doporučené zahájiť liečbu dexametazónom najneskôr do 4 hodín od zahájenia antibiotickej liečby (ESCMID C).

Ak nie je dokázaný pôvodca meningitídy alebo je etiológia iná ako pneumokoková či hemofilová, je doporučené ukončenie podávania dexametazónu. Niektorí experti ESCMID doporučujú pokračovať v terapii kortikosteroidmi bez ohľadu na etiológiu meningitídy (ESCMID B).

Podporná liečba

Cieľom liečby pri podávaní hyperosmolárnych roztokov je znížiť edém mozgu. Efekt manitolu a hypertonického NaCl nebol preštudovaný žiadnou randomizovanou štúdiou a preto nie je možné stanoviť štandardné odporúčenia pre ich podávanie. Avšak v SR je podávanie manitolu súčasťou liečby hnisavej meningitídy v prvých dňoch liečby u pacientov s ťažkým edémom mozgu a empiricky je jeho efekt hodnotený ako priaznivý. Individuálne je možnosť zväziť podávanie 20 % manitolu u pacientov s ťažkým edémom mozgu, v dávke 100 – 150 ml po 6 hodinách a pre deti 5 – 10 ml/kg za 24 hod. rozdelené po 6 hodín (1 – 2 g/kg za 24 hod.) v rýchlej infúzii trvajúcej cca 10 – 15 minút. Niektorí autori opakované podávanie manitolu neodporúčajú pre možnosť prestupu manitolu do mozgového tkaniva a vznik „fixácie“ edému mozgu.

Monitoring intrakraniálneho tlaku a monitoring mozgovej perfúzie nie sú paušálne doporučené pre nedostatok presvedčivých dôkazov a riziko komplikácií, avšak v niektorých indikovaných prípadoch môžu byť prospešné pre vedenie antiedematóznej a sedatívnej terapie (ESCMID C).

Nasledujúce podporné liečebné prostriedky vzhľadom k ich nepreukázateľnej účinnosti event. dokázanej škodlivosti nie sú doporučené: paušálne podávanie paracetamolu alebo acetaminofenu (len v indikácii ako antipyretiká), terapeutická hypotermia, paušálne podávanie antiepileptík (len v indikácii ako antikonvulzíva), aktivovaný proteín C, intravenózne alebo intratekálne imunoglobulíny, heparín (len ako antikoagulačná profylaxia) (ESCMID D).

Monitoring efektu liečby

Efekt liečby sa hodnotí na základe klinického stavu pacienta (stav vedomia, neurologické príznaky, teplota), dynamiky zápalových markerov (CRP, leukocytov) a likvorového nálezu. Európsky DP nedoporučuje realizovať pravidelnú kontrolu likvorového nálezu počas terapie, len pri zhoršení neurologického statusu. Kontrola likvorového nálezu nie je potrebná u meningokokových meningitíd vzhľadom k dobrej antibiotickej citlivosti a neprítomnosti ložiskového zdroja infekcie. Pri meningitíde inej etiológie je možné kontrolovať likvorový nález za 4 – 7 dní od zahájenia liečby alebo pred plánovaním ukončením terapie. V prípade zhoršenia klinického stavu a laboratórnych parametrov je nutné realizovať LP ihneď, pri zhoršení likvorového nálezu je potrebné urgentné CT vyšetrenie mozgu za účelom vylúčenia intrakraniálnej komplikácie event. iných ložísk zápalového procesu (sinusitída, mastoiditída).

U sekundárnych meningitíd nie je vždy paušálna liečba dostačujúca (sinusitída, mastoiditída) a je nutná a doporučená chirurgická sanácia. Optimálne načasovanie chirurgickej intervencie je po vyliečení meningitídy, avšak v niektorých prípadoch je potrebné realizovať chirurgický výkon v akútnej fáze ochorenia (bez sanácie primárneho ložiska nie je možné dosiahnuť vyliečenie meningitídy). Doporučené je načasovať výkon aspoň do odoznenia ťažkého mozgového edému.

Prognóza

V predantibiotickej ére mala purulentná meningitída takmer stopercentnú úmrtnosť. V súčasnosti pri kompletnej zdravotnej starostlivosti sa mortalita udržiava 10 – 30 %.

Trvalé následky a dispenzarizácia

Trvalé následky hnisavej meningitídy postihujú všetky vekové kategórie, avšak najčastejšie a najzávažnejšie sú v novorodeneckom veku. V rámci neurologických následkov sa stretávame u 5 – 35 % pacientov vo všetkých vekových kategóriách s poruchami sluchu, ďalej vznikajú ložiskové deficity a neuropsychologické následky, ktoré sú prítomné u 10 – 30 % pacientov po prekonanej pneumokokovej meningitíde (u detí – poruchy učenia, kognitívny deficit).

U pacientov, ktorí prekonali hnisavú meningitídu je doporučené realizovať adekvátne vyšetrenie sluchu ešte počas priebehu hospitalizácie (u detí – otoakustické emisie event. sluchové evokované potenciály, dospelí – audiometriu). Pacienti s verifikovanou poruchou sluchu o viac ako 30 dB majú byť odoslaní na špecializované ORL pracovisko so zameraním na liečbu kochleárnymi implantátmi (ESCMID A). Neuropsychologické vyšetrenie je doporučené všetkým pacientom s denovo zistením kognitívnym deficitom, v prípade potvrdenia deficitu je doporučený neuropsychologický manažment (ESCMID B).

Dĺžka dispenzarizácie je prísne individuálna. Pacient by mal byť sledovaný do odoznenia trvalých následkov eventuálne ich stabilizácii.

Stanovisko expertov (posudková činnosť, revízná činnosť, PZS a pod.)

Z posudkového hľadiska posudkoví lekári Sociálnej poisťovne posudzujú dlhodobu nepriaznivý zdravotný stav dieťaťa, ktoré si vyžaduje osobitnú starostlivosť, a to na účely §15 ods. 1 d. zákona č. 461/2003 Z. z. o sociálnom poistení v znení neskorších predpisov, t. j. na účely dôchodkového poistenia osoby, ktorá sa riadne stará o takéto dieťa od dovŕšenia šiestich rokov jeho veku, najdlhšie do 18 rokov veku. Sociálna poisťovňa vydá posudok o zdravotnom stave dieťaťa z vlastného podnetu, na základe dát poskytnutých Ústredím práce, sociálnych vecí a rodiny, alebo aj na základe žiadosti opatrovateľa dieťaťa. Závažnosť zdravotného postihnutia u detí, ktoré prekonali purulentnú meningitídu s následnými systémovými a neurologickými komplikáciami sa určí na základe neurologického vyšetrenia vrátane odborných konziliárnych vyšetrení. Dôležité je funkčné postihnutie s dopadom na ovplyvňovanie sebestačnosti, mobility, psychického vývoja a somatického vývoja dieťaťa. Osobitná starostlivosť o takéto deti spočíva v dennej pomoci pri obliekaní, pri hygiene, pri rehabilitácii, pri sprevádzaní do zdravotníckych zariadení, prípadne do školských zariadení.

Purulentné zápaly mozgových obalov a zápaly mozgu sú závažné infekčné ochorenia, ktoré v každom prípade vyžadujú ústavnú starostlivosť s následnou dlhodobou práceneschopnosťou, ktoré trvanie sa určí podľa kontrolných laboratórnych výsledkov, kontrolného infekčného a neurologického vyšetrenia a ložiskových neurologických zmien centrálnej nervovej sústavy, kognitívnych zmien mozgových funkcií so zohľadnením pracovného zaradenia posudzovaného.

Zabezpečenie a organizácia starostlivosti

Režimové opatrenia

Pacient s verifikovanou neuroinfekciou má byť umiestnený a liečený minimálne prvých 24 hodín na JIS i v prípade, že nemá poruchu vitálnych funkcií a klinický stav je stabilizovaný. Napriek adekvátne zahájenej terapii sa môže klinický stav počas prvých hodín i dní vyvíjať a výrazne zhoršiť, podľa potreby je pacient umiestnený na KAIM, resp. ARO. Je potrebné monitorovať vitálne funkcie ako obeh, vedomie, ventiláciu, teplotu a bilanciu tekutín. K zabezpečeniu dostatočného perfúzneho tlaku v mozgu je potreba udržiavať stredný arteriálny tlak nad 70 mmHg, v prípade hypertonikov nad 80 mmHg. V prípade nedostatočného efektu volumoterapie, je nutné podávať katecholamíny – noradrenalín podľa aktuálnych hodnôt tlaku krvi. K zlepšeniu oxygenácie a normosaturácie u pacientov so spontánou dychovou aktivitou nutnosť podávania kyslíka tvárovou maskou, u pacientov s ťažkou poruchou vedomia a známami respiračného zlyhávania pristupujeme k intubácii a UPV.

Podstatnú úlohu zohráva i adekvátne sedácia, analgézia a antikonvulzívna liečba. Dočasné zníženie vnútrolebečnej hypertenzie môžeme dosiahnuť u pacientov na UPV hyperventiláciou, ktorá vedie k hypokapnii s cieľovou hodnotou $p_a\text{CO}_2$ 3,5 – 4,5 kPa a tým k vazokonstrikcii mozgových ciev (s výnimkou starších osôb pre riziko ischémie mozgu).

Zásadné režimové opatrenia pri liečbe pacienta s neuroinfekciou je absolútny klúd, zvýšená poloha hornej polovice tela o 30 st. nad horizontálou a obmedzená manipulácia s hlavou pacienta.

Fyzioterapeutická starostlivosť

Po ukončení liečby a prepustení z nemocničného zariadenia pacient absolvuje spravidla fyzioterapeutickú starostlivosť zameranú na obnovu prípadne reedukáciu motorických funkcií ako dôležitý predpoklad prinavrátiť, prípadne udržať funkčnú nezávislosť. Podľa medzinárodných odporúčaní má lekár FBLR participovať aj na manažmente rehabilitácie pacienta s meningitídou.

Zapojenie lekára špecialistu do rehabilitačného procesu odporúčajú aj súčasné guidelines. Indikácie na rehabilitáciu sú komplikácie neuroinfekcií najmä neurologické, psychomotorická retardácia u detí, motorické príznaky, fatické poruchy, sopor, kóma, radikulitída, poruchy koordinácie, postihnutie hlavových nervov, poruchy svalového tonusu, redukovaná mobilita, nesebestačnosť, dekonďícia, bolesti pohybového aparátu, zo systémových najmä pľúcne komplikácie. Lekár špecialista FBLR okrem štandardného klinického a funkčného vyšetrenia pacienta stanovuje funkčnú diagnózu, ktorá priamo nadväzuje na etiologickú diagnózu

stanovenú infektológom, pediatrom, prípadne neurológom. Na základe tejto schémy lekár FBLR zhodnotí štyri základné komponenty: telesné funkcie a štruktúry, aktivity, participácie a faktory prostredia. Určí podľa tejto schémy relevantné komponenty a domény. Aktivita je vykonanie úlohy (úkonu) alebo činu jedincom. Participácia je zapojenie sa do životnej situácie. Posúdi environmentálne faktory, facilitátory a bariéry (pozitívne a negatívne faktory prostredia). Vykoná analýzu aktuálnej funkčnosti z hľadiska obmedzení a potreby kompenzácie u konkrétneho jedinca. Na základe tejto analýzy indikuje ciele rehabilitačný program, stanoví rehabilitačný potenciál, modality fyzioterapie, krátkodobú a dlhodobú stratégiu rehabilitácie, definuje prognostické odhady, pravdepodobné charakteristiky stabilizácie, ústupu príznakov alebo ich progresiu.

Kritériá hodnotenia výkonu a kapacity – výkonnosti môžu byť použité na potrebu indikácie kompenzačných pomôcok, indikácie umiestnenie jedinca v zdravotníckom alebo sociálnom zariadení, posúdenia potreby osobnej asistencie alebo pre posudkové účely. Funkčná analýza môže byť podľa potreby vykonaná aj opakovane na posúdenie dynamiky stavu. Lekár FBLR má výsledky komplexnej analýzy funkčného stavu podľa potreby zosúladiť s medikamentóznou liečbou ako aj psychosociálnymi intervenciami po konzultácii s infektológom, neurológom, pediatrom prípadne inými odborníkmi.

Ďalšie odporúčania

Hlásenie infekčnej choroby

Purulentná meningitída podlieha povinnému hláseniu na príslušný regionálny úrad verejného zdravotníctva SR (RÚVZ), oddelenie epidemiológie.

Doplnkové otázky manažmentu pacienta a zúčastnených strán

Pacient (prípadne jeho zákonný zástupca) podpisuje v súlade so zákonom č. 576/ 2004 Z. z., § 6 informovaný súhlas. Týmto pacient vyjadří svoj súhlas s aktuálne aj v budúcnosti realizovanými diagnostickými aj liečebnými postupmi. V prípade špeciálnych postupov pacient (ev. zákonný zástupca) podpisuje nový informovaný súhlas.

Odporúčania pre ďalší audit a revíziu štandardu

Prvý plánovaný audit a prípadná revízia tohto štandardného postupu budú realizované po roku a následne každých 5 rokov, resp. pri známom novom vedeckom dôkaze o efektívnejšom manažmente diagnostiky alebo liečby so včasným zavedením tohto postupu do zdravotného systému v Slovenskej republike.

Literatúra

1. van de Beek D, Cabellos C, Dzapova O, et al. ESCMID Guideline: Diagnosis and treatment of acute bacterial meningitis. *Clin Microbiol Infect.* 2016;22:S37-62.
2. Jindrák V, Hedlová D, Urbášková a kol., Antibiotická politika a prevence infekcí v nemocnici, 2014; str.260-262
3. Brouwer MC, Tunkel AR, van de Beek. Epidemiology, diagnosis and antimicrobial treatment of acute bacterial meningitis. *Clin Microbiol Rev.* 2010;23:467-92.
4. van de Beek D, Brouwer MC, Thwaites GE, Tunkel AR. Advances in treatment of bacterial meningitis. *Lancet.* 2012;380:1693-702.
5. McIntyre PB, O'Brien KL, Greenwood B, van de Beek D. Effect of vaccines on bacterial meningitis worldwide. *Lancet.* 2012;380:1703-11.
6. Gaschignard J, Levy C, Romain O, et al. Neonatal bacterial meningitis: 444 cases in 7 years. *Pediatr Infect Dis J.* 2011;30:212-7.

7. Bijlsma MW, Bekker V, Brouwer MC, van de Beek D, van der Ende A. Epidemiology of invasive meningococcal disease in the Netherlands, 1960-2012: an analysis of national surveillance data. *Lancet Infect Dis.* 2014;14:805-12.
8. Dzupova O., Rozsypal H, Prochazka B, Benes J. Acute bacterial meningitis in adults: predictors of outcome. *Scand J Infect Dis.* 2009;41:348-54.
9. Andersen J, Christensen R, Hertel J. Clinical features and epidemiology of septicaemia and meningitis in neonates due to *Streptococcus agalactiae* in Copenhagen County, Denmark: a 10 year survey from 1992 to 2001. *Acta Paediatr.* 2004;93:1334-9.
10. Kimberlin DW. Meningitis in the neonate. *Curr Treat Options Neurol.* 2002;4:239-248.
11. Oostenbrink R, Moons KG, Theunissen CC, et al. Signs of meningeal irritation at the emergency department: how often bacterial meningitis? *Pediatr Emerg Care.* 2001;17(3):161-4.
12. Curtis S, Stobart K, Vandermeer B, Simel DL, Klassen T. Clinical features suggestive of meningitis in children: a systematic review of prospective data. *Pediatrics.* 2010;126:952-60.
13. Brouwer MC, Thwaites GE, Tunkel AR, van de Beek D. Dilemmas in the diagnosis of acute community-acquired bacterial meningitis. *Lancet.* 2012;380:1684-92.
14. Spanos A, Harrell FE, Jr., Durack DT. Differential diagnosis of acute meningitis. An analysis of the predictive value of initial observations. *JAMA.* 1989;262:2700-7.
15. Ostergaard C, Konradsen HB, Samuelsson S. Clinical presentation and prognostic factors of *Streptococcus pneumoniae* meningitis according to the focus of infection. *BMC Infect Dis.* 2005;5:93.
16. Koopmans MM, Brouwer MC, Bijlsma MW, et al. *Listeria monocytogenes* sequence type 6 and increased rate of unfavourable outcome in meningitis: epidemiologic cohort study. *Clin Infect Dis.* 2013;57:247-53.
17. Sakushima K, Hayashino Y, Kawaguchi T, Jackson JL, Fukuhara S. Diagnostic accuracy of cerebrospinal fluid lactate for differentiating bacterial meningitis from aseptic meningitis: a meta-analysis. *J Infect.* 2011;62:255-62.
18. Bohr V, Rasmussen N, Hansen B, et al. 875 cases of bacterial meningitis: diagnostic procedures and the impact of preadmission antibiotic therapy. Part III of a three-part series. *J Infect.* 1983;7:193-202.
19. Saha SK, Darmstadt GL, Yamanaka N, et al. Rapid diagnosis of pneumococcal meningitis: implications for treatment and measuring disease burden. *Pediatr Infect Dis J.* 2005;24:1903-8.
20. Dubos F, Korczowski B, Aygun DA, et al. Serum procalcitonin level and other biological markers to distinguish between bacterial and aseptic meningitis in children: a European multicenter case cohort study. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2008;162:1157-63.
21. Hasbun R, Abrahams J, Jekel J, Quagliarello VJ. Computed tomography of the head before lumbar puncture in adults with suspected meningitis. *N Engl J Med.* 2001;345:1727-33.
22. van de Beek D, de Gans J, Tunkel AR, Wijdicks EF. Community-acquired bacterial meningitis in adults. *N Engl J Med.* 2006;354:44-53.
23. Karageorgopoulos DE, Valkimadi PE, Kapaskelis A, Rafailidis PI, Falagas ME. Short versus long duration of antibiotic therapy for bacterial meningitis: a meta-analysis of randomised controlled trials in children. *Arch Dis Child.* 2009;94:607-14.
24. Mook-Kanamori BB, Geldhoff M, van der Poll T, van de Beek D. Pathogenesis and pathophysiology of pneumococcal meningitis. *Clin Microbiol Rev.* 2011;24:557-91.
25. Brouwer MC, McIntyre P, Prasad K, van de Beek D. Corticosteroids for acute bacterial meningitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;6:CD004405.
26. van de Beek D, Farrar JJ, de Gans J, et al.: Adjunctive dexamethasone in bacterial meningitis: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet Neurol.* 2010;9:254-63.
27. Vyhláška č. 473/2008 Sb. o systému epidemiologické bdělosti pro vybrané infekce. Částka 151, příloha č. 6, Systém epidemiologické bdělosti invazivních meningokokových onemocnění (IMO), str. 8022-4.
28. Adriani KS, van de Beek D, Brouwer MC, Spanjaard L, de Gans J. Community-acquired recurrent bacterial meningitis in adults. *Clin Infect Dis.* 2007;45:e46-51.
29. Heckenberg SG, Brouwer MC, van der Ende, Hensen EF, van de Beek D. Hearing loss in adults surviving pneumococcal meningitis is associated with otitis and pneumococcal serotype. *Clin Microbiol Infect.* 2012;18:849-55.
30. Koomen I, Grobbee DE, Roord JJ, et al. Prediction of academic and behavioural limitations in school-age survivors of bacterial meningitis. *Acta Paediatr.* 2004;93:1378-85.
31. Hoogman M, van de Beek D, Weisfelt M, de Gans J, Schmand B. Cognitive outcome in adults after bacterial meningitis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2007;78:1092-6.
32. Beneš J, et al., *Infekční lékařství*, 2009, str. 515-532.
33. European Physical and Rehabilitation Medicine Bodies Alliance. White Book on Physical and Rehabilitation Medicine (PRM) in Europe. Chapter 7. The clinical field of competence: PRM in practice. *Eur J Phys Rehabil Med* 2018;54:230-60. DOI: 10.23736/S1973-9087.18.05151-
34. International Classification of Functioning, Disability and Health (ICF). World Health Organization, Geneva, 2001, 302 p., ISBN -13 9789241545426
35. Medzinárodná klasifikácia funkčnej schopnosti, dizability a zdravia – MKF, slovenský preklad angl. verzie dokumentu SZO, Bratislava: EKOVS, 2003,198 s., ISBN 80-968689-1-8
36. Van de Beek, D., et al. "ESCMID guideline: diagnosis and treatment of acute bacterial meningitis." *Clinical microbiology and infection* 22 (2016): S37-S62.
37. Chlíbek R, et al., *Očkování dospělých*, 2018, str. 102-125.
38. Kružlíková A, Jančulová V, Gavačová D, Jakušová Reháková A, Goczeová J. Invazívne meningokokové ochorenia a stav nazofaryngeálneho nosičstva na Slovensku v r. 2015 a 2016. Aktuálne možnosti vakcinácie. *Pediatrica pre prax*, 2017, 18(3)

Poznámka:

Ak klinický stav a osobitné okolnosti vyžadujú iný prístup k prevencii, diagnostike alebo liečbe ako uvádza tento štandardný postup, je možný aj alternatívny postup, ak sa vezmú do úvahy ďalšie vyšetrenia, komorbidity alebo liečba, teda prístup založený na dôkazoch alebo na základe klinickej konzultácie alebo klinického konzília. Takýto klinický postup má byť jasne zaznamenaný v zdravotnej dokumentácii pacienta.

Účinnosť

Tento štandardný postup nadobúda účinnosť od 1. októbra 2021.

Vladimír Lengvarský
minister zdravotníctva