

Očkování proti meningokokovému onemocnění

MUDr. Pavla Křížová, CSc.

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

Invazivní meningokokové onemocnění je i v době současného pokroku medicíny jedním z nejvíce smrtících infekčních onemocnění, proti němuž je ve většině evropských zemí doporučeno očkování. V současné době neexistuje univerzálně účinná vakcína proti všem séro skupinám meningokoků, jsou však již dostupné vakcíny, jejichž kombinací lze dosáhnout ochrany proti většině séro skupin: MenB vakcína a konjugovaná tetra vakcína A, C, Y, W135. Národní imunizační komise jednotlivých zemí aktualizují doporučenou vakcinační strategii dle epidemiologické situace a dle vývoje i dostupnosti nových meningokokových vakcín.

Klíčová slova: invazivní meningokokové onemocnění, meningokoková vakcína, vakcinační strategie.

Vaccination against meningococcal disease

Despite the advances in medicine, invasive meningococcal disease is still one of the most deadly infectious diseases. In most European countries, vaccination against this disease is recommended. Although no vaccine universally effective against all meningococcal serogroups is currently available, protection against most meningococcal serogroups can be achieved by combining two available vaccines: MenB vaccine and tetravalent A, C, Y, and W135 conjugate vaccine. The national immunization committees in various countries update the vaccination guidelines, taking into account the epidemiological situation and development and availability of novel meningococcal vaccines.

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

Med. praxi 2015; 12(1): 27–29

Vývoj meningokokových vakcín má dlouhou historii, byl zahájen v sedmdesátých letech minulého století a jako první byly vyvinuty polysacharidové vakcíny z antigenů séro skupin A, C, Y, W135, z nichž nejčastěji používaná byla biva kcin A+C, později tetra vakcína A, C, Y, W135. Polysacharidové vakcíny však vyvolávaly krátkodobou imunitu, nefungovaly u dětí pod dva roky věku a nenavozovaly booster efekt, nebylo tedy možno použít je k přeočkování. Navázáním (konjugováním) polysacharidů na proteinový nosič začaly být k dispozici konjugované meningokokové vakcíny, nejčastěji monova kcin C a tetra vakcína A, C, Y, W135. Od dubna 2012 je v Evropě registrována meningokoková konjugovaná tetra vakcína A, C, W135 a Y pro použití od 12 měsíců věku a starších (NIMENRIX), v srpnu 2013 byla v USA rozšířena registrace meningokokové konjugované tetra vakcíny (MENVEO) pro použití od 2 měsíců věku, v Evropě je tato vakcína zatím registrována pro použití od 2 let věku.

Vývoj MenB vakcíny započal v osmdesátých letech minulého století, přípravou vakcín z proteinů zevní buněčné membrány (Outer Membrane Proteins) – OMP vakcíny. Nevýhodou OMP vakcín však byl jejich specifický účinek pouze na epidemický klon meningokoka v dané zemi, například norská vakcína, kubánská vakcína. Pokrytí českých invazivních izolátů *N. meningitidis* B těmito OMP vakcínami bylo velmi nízké až nulové, takže jejich použití v ČR nebylo vhodné (1). Teprve sekvenace celého genomu *N. meningitidis* otevřela cestu převratné technologii výroby nové vakcíny univerzálně

účinné: metodě reverzní vakcinologie (2). Zpočátku bylo definováno cca 350 antigenů, které byly exprimovány v *Escherichia coli* a po purifikaci byla na myších testována jejich imunogenita. Výsledky těchto studií vyústily ve výběr několika kandidátních antigenů, které jsou označovány Genome-derived Nesserial Antigen (GNA) a byly plánované v různých kombinacích k zařazení do těchto nových geneticky připravených vakcín proti meningokoku B.

V lednu 2013 byla registrována pro použití v Evropě nová MenB vakcína (BEXSERO) vyvinutá metodou reverzní vakcinologie, kterou lze aplikovat od 2 měsíců věku. Tato vakcína obsahuje čtyři proteinové antigeny (tři GNA a jeden OMP):

- fHbp (factor H binding protein) = GNA1870 = LP2086
- NHBA (Neisseria Heparin Binding Antigen) = GNA2132
- NadA (Neisserial adhesin A) = GNA1994
- protein zevní membrány buněčné (OMP) PorA P1.4

Protein zevní membrány buněčné (OMP) z úspěšné novozélandské vakcíny PorA P1.4 byl přidán s cílem zvýšení imunogenicity.

Přítomnost genů zařazených do čtyřkomponentní MenB vakcíny zjišťovaná sekvenací ukázala vysoké pokrytí touto vakcínou v řadě zemí. Pokrytí MenB vakcínou zjišťované sekvenací je však pouze hypotetické – zjištěné geny nemusí být funkční. Proto byla vyvinuta k testování pokrytí izolátů *N. meningitidis* novou čtyřkomponentní

MenB vakcínou metoda MATS (Meningococcal Antigen Typing System) pracující na bázi testu ELISA (3), která je uznána jako ukazatel antime ningokokové ochrany zjišťované baktericidním testem. Metodou MATS bylo testováno pokrytí epidemiologicky aktuálních izolátů *N. meningitidis* B z invazivního meningokokového onemocnění (IMO) ve vybraných evropských zemích. MATS predikuje pro Evropu pokrytí 78% (95% CI 63–90), s rozmezím 73–67% v jednotlivých zemích. České izoláty *N. meningitidis* B (108 izolátů z IMO z období 2007 – 2010) byly do tohoto evropského projektu zařazeny a bylo zjištěno pokrytí 74% (4, 5). V nové publikaci (6) je však konstatováno, že MATS patrně podhodnocuje pokrytí MenB vakcínou, protože do skutečné účinnosti v hostitelském organizmu se zapojují nejenom protilátkové, ale též buněčné složky imunity, což MATS netestuje. Antigeny zařazené do čtyřkomponentní MenB vakcíny byly sekvenací zjištěny u vysokého procenta českých izolátů *N. meningitidis* B z IMO i od zdravých nosičů. Závěr: čtyřkomponentní MenB vakcína (BEXSERO) registrována v Evropě v lednu 2013 je vhodná pro použití v České republice (7–9).

Vývoj vakcíny proti meningokokům však není ukončen. Kromě čtyřsložkové MenB vakcíny (BEXSERO) je ve vývoji MenB vakcína na bázi dvou variant fHbp (10) či potencionálně univerzálně účinná vakcína na bázi proteinu zevní membrány buněčné ZnuD (11).

Dostupné literární údaje naznačují, že některé GNA jsou přítomny v izolátech *N. meningitidis* z různých

ných zemí ve vysokém procentu, zatímco jiné se vyskytují pouze u malé části izolátů působících IMO (12). Studium přítomnosti GNA umožňuje predikci účinnosti nových meningokokových vakcín a jeho realizace v jednotlivých zemích byla doporučena na zasedání EMGM (European Monitoring Group on Meningococci) v roce 2009. Světová literatura rovněž ukazuje, že potenciál nové geneticky vyrobené meningokokové vakcíny přesahuje séroskupinu B – GNA byly zjištěny i v jiných séroskupinách a že vzhledem k zjištěné přítomnosti GNA i u nosičských meningokoků lze očekávat i postvakcinační redukci nosičství *N. meningitidis*, a tím snížení nemocnosti i v neočkovaných věkových skupinách (popisováno jako „herd“ efekt u konjugovaných vakcín).

Teprve v recentním období tedy začínají být k dispozici meningokokové vakcíny, jejichž kombinace umožňuje téměř univerzální ochranu proti devastujícímu a vysoce smrtelnému invazivnímu meningokokovému onemocnění: konjugovaná tetra vakcína A, C, Y, W135 a MenB vakcína. Při implementaci vhodné strategie přeočkování lze vybudovat dlouhodobou ochranu očkováných jedinců proti těmto pěti nejdůležitějším séroskupinám meningokoka.

Poprvé v historii je možnost vybudovat širokou (téměř univerzální) a dlouhodobou (celoživotní) antimeningokokovou imunitu očkováními kombinací konjugované tetra vakcíny A, C, Y, W135 a MenB vakcíny, jejich aplikací v časném věku a následným přeočkováváním.

Konjugované tetra vakcíny A, C, Y, W135 (MENVEO a NIMENRIX) a MenB vakcína (BEXSERO) jsou registrované pro použití v Evropě i v České republice. Jsou to tedy vakcíny s ověřenou účinností a není tedy potřeba po jejich aplikaci testovat vzestup protilátek. V žádné zemi se neprovádí u registrovaných vakcín testování postvakcinační imunity (tato se testuje pouze ve speciálních studiích při vývoji nových vakcín v několika málo laboratořích ve světě). Je však potřeba hlídat termíny k přeočkování (cca 5 let), k udržení dlouhodobé postvakcinační imunity.

Recentní publikace dokládají, že epidemiologická situace IMO se může rychle měnit v čase i lokalitě (13, 14). Závěry publikací i diskuzí na odborných specializovaných konferencích doporučují, aby strategii aplikace meningokokových vakcín určily Národní imunizační komise dle epidemiologické situace v jednotlivých zemích.

Kvalitní surveillance IMO, včetně molekulární epidemiologie, je nezbytná k rychlému detekování zvýšené nemocnosti a smrtnosti IMO a získání podkladů k doporučení odpovídající vakcinační strategie. Možnosti charakterizace *Neisseria meningitidis* se v posledních letech výrazně zlepšily díky

novým molekulárním metodám. Kromě sérologických skupin (z nichž IMO nejčastěji působí séroskupiny A, B, C, Y, W135) jsou sekvenčními metodami určovány sekvenční typy (ST), které jsou přiřazovány do klonálních komplexů (cc), dále jsou určovány geny/antigeny PorA, FetA, NHBA (Neisserial Heparin Binding Antigen), NadA (Neisserial adhesin A), fHbp (factor H binding protein). Metody molekulární charakterizace *N. meningitidis* jsou dostupné na Neisseria Sequence Typing Home Page (<http://pubmlst.org/neisseria/>). Některé klonální komplexy způsobují vyšší nemocnost a smrtnost IMO a jsou nazývány hypervirulentní, například cc23, který je příznačný pro *N. meningitidis* Y, nebo cc11 typický pro *N. meningitidis* C a *N. meningitidis* W135.

Dalším faktorem, který je nutno vzít v úvahu, je skutečnost, že postvakcinační imunita i u konjugovaných vakcín vyvine dříve, než bylo původně předpokládáno. Nejnovější výsledky ukazují, že posilovací dávka u konjugovaných meningokokových vakcín je nezbytná a že optimální doba pro přeočkování je cca 5 let (15, 16). Čím je očkovaný jedinec mladší, tím je kratší doba pro přeočkování.

Konjugovaná tetra vakcína je optimální z hlediska zajištění co nejširší dostupné ochrany zejména při častém cestování mladých osob do oblastí se zvýšeným výskytem IMO způsobeným séroskupinami A, C, Y a W135. V Evropě je v posledních letech zaznamenán zvýšený výskyt IMO způsobených séroskupinou Y (17), která v Evropě i v České republice způsobuje nejvyšší smrtnost ze všech séroskupin, na dalším místě je smrtnost způsobená séroskupinou W135 a C. Jak bylo v roce 2013 prezentováno na 16. konferenci EMGM (European Monitoring Group on Meningococci), některé země již zařadily konjugovanou tetra vakcínu A, C, Y, W135 do očkování adolescentů.

Je žádoucí, aby MenB vakcína byla aplikována zejména dětem pod jeden rok věku co nejdříve, vzhledem k nejvyšší nemocnosti IMO působené séroskupinou B v prvním půlroce života. U kojenců ve věku 2–5 měsíců je nutno aplikovat tři dávky MenB vakcíny s odstupem nejméně 1 měsíc s přeočkováním jednou dávkou vakcíny mezi 12.–23. měsícem věku. Vzhledem k nabitému očkovacímu kalendáři malých dětí je možné podávat MenB vakcínu současně s hexa vakcínou či konjugovanou pneumokokovou vakcínou a ke snížení frekvence febrilních reakcí profylakticky aplikovat paracetamol (18). Očkovací schéma u nové MenB vakcíny záleží na věku a je shrnuto v SPC. I u této nové MenB vakcíny je hledána odpověď na nutnost přeočkování, k zajištění solidní dlouhodobé imunity. Studium přetrvávání baktericidních postvakcinačních protilátek u malých a předškolních dětí ukazuje, že přeočkování MenB vakcínou bude

nutné, avšak ke stanovení potřebného intervalu k přeočkování je nutno získat více dat.

Zkušenosti v České republice

Vzhledem k současné příznivé epidemiologické situaci IMO v ČR (7, 9, <http://www.szu.cz/tema/prevence/invazivni-meningokokove-onemocneni-v-ceske-republice-v-roce-3>), probíhá zde očkování proti meningokokovým nákazám jako doporučené, dobrovolné očkování, je nutno předpokládat nízkou proočkovanost populace a nelze spoléhat na efekt kolektivní imunity, na rozdíl od zemí, kde je meningokoková vakcína zařazena do Národních imunizačních programů a proočkovanost je vyšší. Při předpokládané nižší proočkovanosti meningokokovou konjugovanou tetra vakcínou A, C, Y, W135 i MenB vakcínou v ČR je tedy žádoucí postavit v naší republice strategii doporučeného postupu pro očkování proti meningokokovým onemocněním na základě solidní ochrany jedince, nikoli kolektivní ochrany populace.

Po zhodnocení epidemiologické situace IMO v České republice a v perspektivě dostupnosti nové MenB vakcíny aktualizovala NRL pro meningokokové nákazy své doporučení k očkování proti meningokokovým onemocněním takto:

- Aktuální incidence IMO v ČR je nízká – není apel na masovou vakcinaci, která navozuje kolektivní imunitu.
- Vzhledem k očekávané nízké proočkovanosti meningokokovými vakcínami je však velký apel na budování ochrany jednotlivce: co nejdříve, co nejdéle, co nejširěji.
- Ideální je kombinace MenB vakcíny a konjugované tetra vakcíny A, C, Y, W135.
- Očkování tetra vakcínou A, C, Y, W135 od dětského předškolního věku a přeočkovávání až k dosažení preadolescentního věku, eventuálně mladého dospělého věku.
- Očkování MenB vakcínou v co nejmladším věku před dosažením jednoho roku a přeočkovávání až k dosažení preadolescentního věku, eventuálně mladého dospělého věku.

Tento podnět NRL k aktualizaci doporučeného očkování proti meningokokovému onemocnění byl projednán na Národní imunizační komisi (NIKO), která doporučila, aby výbor České vakcinologické společnosti ČLS JEP (ČVS) ve spolupráci s NRL připravil aktualizaci doporučení, které je zveřejněno na webových stránkách NIKO (<http://www.mzcr.cz/Verejne/dokumenty/doporučení-ceske-vakcinologicke-spolecnosti-pro-oc>

kovani-proti-invazivnim-mening_8893_1985_5.html) a ČVS (<http://www.vakcinace.eu/doporu-ceni-a-stanoviska>). V doporučení je zahrnuto i stanovisko k očkování osob se zdravotním rizikem a osob v profesionálním riziku.

Po zavedení meningokokových vakcín v České republice jsou kladeny zvýšené nároky na surveillance IMO, včetně molekulárních metod a hlášení vakcinačního stavu pacientů s IMO, k odlišení selhání vakcíny či nepokrytí vakcínou.

Zkušenosti v zahraničí

Vakcinační kampaň konjugovanou vakcínou proti *N. meningitidis* C byla poprvé aplikována v UK. Tato rozsáhlá vakcinační kampaň a následně zařazení MenC konjugované vakcíny do očkovacího kalendáře malých dětí vedlo v UK prakticky k vymizení IMO způsobeného séroskupinou C (19, 20) a nedostavil se obávaný efekt „serogroup replacement“, tj. vzestup IMO způsobených séroskupinou B, proti které v té době nebyla dostupná univerzálně účinná vakcína. Plošnou vakcinací a zařazení konjugované MenC vakcíny do očkovacího kalendáře malých dětí postupně zaváděla řada zemí v Evropě (například Belgie, Francie, Holandsko, Irsko, Island, Itálie, Kypr, Lucembursko, Německo, Portugalsko, Řecko, Španělsko, Švýcarsko) i v zámorí (například Kanada, Brazílie) a všude byl zaznamenán významný pokles IMO způsobených séroskupinou C. Počet dávek základního očkování se liší dle věku: u malých dětí pod jeden rok věku jsou aplikovány 2–3 dávky, od 13 měsíců věku jedna dávka.

Dlouhodobější zkušenosti s MenC konjugovanou vakcínou však ukázaly, že postupně dochází k „vyvanutí imunity“ očkováných jedinců a že k udržení ochrany navozené očkováním je potřeba zavedení přeočkování (21).

Informace o aktuální doporučené vakcinaci proti invazivnímu meningokokovému onemocnění v Evropských zemích je dostupná na webových stránkách ECDC (<http://vaccine-schedule.ecdc.europa.eu/Pages/Scheduler.aspx>). V 17 z 31 evropských zemích je meningokoková vakcína doporučena, v naprosté většině je to MenC konjugovaná vakcína. Očkování meningokokovou konjugovanou tetrařádkou A, C, Y, W135 jednotlivé země postupně začínají doporučovat (například USA, Kanada, Saudská Arábie, Chile, Irsko, Německo, Rakousko, Švýcarsko), totéž platí o postupném zavádění nově registrované MenB vakcíny (například Austrálie, Kanada, UK, Německo, Francie, Itálie, Polsko, Rakousko). Nová MenB vakcína (BEXSERO) je k červnu 2014 registrována v EU, Kanadě a Austrálii.

Distribuce vakcíny probíhá v UK, Irsku, Německu, Francii, Itálii, Řecku, Portugalsku, Rakousku, České republice, Austrálii, Kanadě.

U zdravých osob jsou meningokokové vakcíny nejčastěji doporučovány k očkování malých dětí, adolescentů a mladých dospělých, dále je doporučována post-expoziční vakcinace osob, které byly ve styku s invazivním meningokokovým onemocněním a vakcinace osob v profesionálním riziku, vakcinace cestovatelů a v některých zemích i vakcinace armády. V řadě zemí je meningokoková vakcína doporučena pro rizikové pacienty s poruchou imunity. Národní doporučení jsou pravidelně aktualizována dle epidemiologické situace v jednotlivých zemích, dle dostupnosti nových vakcín a dle nových znalostí o nutnosti přeočkovávání.

Závěry

- Invazivní meningokokové onemocnění je i v době současného pokroku medicíny jedním z nejvíce smrtících infekčních onemocnění, proti němuž je ve většině evropských zemí doporučeno očkování.
- V současné době neexistuje univerzálně účinná vakcína proti všem séroskupinám meningokoků, jsou však již dostupné vakcíny, jejichž kombinací lze dosáhnout ochrany proti většině séroskupin: MenB vakcína a konjugovaná tetrařádková A, C, Y, W135.
- Při implementaci vhodné strategie včasného očkování a následného přeočkovávání lze vybudovat dlouhodobou ochranu očkováných jedinců proti těmto pěti nejdůležitějším séroskupinám meningokoka.
- Konjugované tetrařádky A, C, Y, W135 (MENVEO a NIMENRIX) a MenB vakcína (BEXSERO) jsou registrované pro použití v Evropě i v České republice. Jsou to tedy vakcíny s ověřenou účinností a není tedy potřeba po jejich aplikaci testovat vzestup protilátek.
- Národní imunizační komise jednotlivých zemí aktualizují doporučenou vakcinační strategii dle epidemiologické situace a dle vývoje i dostupnosti nových meningokokových vakcín. Pro znalost aktuálních doporučení v ČR a v Evropě je vhodné sledovat výše uvedené webové stránky.

Literatura

1. Křížová P, Rožnovský L. Meningokokové onemocnění. Praha: MAXDORF, 2011: 272.
2. Rappuoli R. Reverse vaccinology, a genome-based approach to vaccine development. *Vaccine* 2001; 19(17–19): 2688–2691.
3. Donnelly J, Medini D, Boccadifuoco G, et al. Qualitative and quantitative assessment of meningococcal antigens to evaluate the potential strain coverage of protein-based vaccines. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010; 107(45): 19490–19495.
4. Vogel U, Taha MK, Vazquez JA, et al. Predicted strain coverage of a meningococcal multicomponent vaccine (4CMenB) in Europe: a qualitative and quantitative assessment. *Lancet Infect Dis*, 2013; 13(5): 416–425.
5. Křížová P, Musílek M, Vacková Z, Kozáková J, Claus H, Vogel U, Medini D. Predicted strain coverage of a new protein-

-based meningococcal vaccine in the Czech Republic. *Epidemiologie, mikrobiologie, imunologie* 2014; 63(2): 103–106.

6. Frosi G, Biolchi A, Lo Sapio M, et al. Bactericidal antipody against a representative epidemiological meningococcal serogroup B panel confirms that MATS underestimates 4CMenB vaccine strain coverage. *Vaccine* 2013; 31(43): 4968–4974.
7. Křížová P, Vacková Z, Musílek M, Kozáková J. Invazivní meningokokové onemocnění v České republice – surveillance a doporučení k vakcinační strategii. *Epidemiologie, mikrobiologie, imunologie* 2013; 62(4): 138–147.
8. Křížová P, Musílek M, Vacková Z, Bečvářová Z, Kozáková J. Sekvenční analýza antigenů zařazených v čtyřkomponentní vakcíně proti meningokoky B v českých izolátech *Neisseria meningitidis* v období 2007–2013. *Epidemiologie, mikrobiologie, imunologie* 2014; 63(1): 61–68.
9. Křížová P. Invazivní meningokokové onemocnění – aktuální epidemiologická situace a možnosti očkování proti meningokokům. *Vakcinologie* 2014; 8(1): 6–10.
10. Andrew L, Kwok-Leung L, Murphy E, et al. Sequence Diversity of the Factor H Binding Protein Vaccine Candidate in Epidemiologically Relevant Strains of Serogroup B *Neisseria meningitidis*. *The Journal of Infectious Diseases* 2009; 200: 379–389.
11. Hubert K, Devos N, Mordhorst I, et al. ZnuD a Potential Candidate for a Simple and Universal *Neisseria meningitidis* Vaccine. *Infection and Immunity* 2013; 81(6): 1915–1927.
12. Bambini S, Muzzi A, Olcen P, et al. Distribution and genetic variability of three vaccine components in a panel of strains representative of the diversity of serogroup B meningococcus. *Vaccine* 2009; 27: 2794–2803.
13. Halperin SA, Bettinger JA, Greenwood B, et al. The changing and dynamic epidemiology of meningococcal disease. *Vaccine*, 2012; 30(Suppl 2): B26–36.
14. Kriz P, Wiewer H, Holl K, et al. Changing epidemiology of meningococcal disease in Europe from the mid-20th to the early 21st Century. *Expert Review of Vaccines*, 2011; 10: 1477–1486.
15. Jacobson RM, Jackson LA, Reisinger K, et al. Antibody persistence and response to a booster dose of a quadrivalent conjugate vaccine for meningococcal disease in adolescents. *Pediatr Infect Dis J*, 2013; 32, doi: 10.1097/INF.0b013e318279ac38.
16. Khatami A, Snape MD, Davis E, et al. Persistence of the immune response at 5 years of age following infant immunisation with investigational quadrivalent MenACWY conjugate vaccine formulations. *Vaccine*, 2012; 30: 2831–2838.
17. Broker M, Jacobsson S, Kuusi M, et al. Meningococcal serogroup Y emergence in Europe: Update 2011. *Hum Vaccin Immunother*, 2012; 12(12): [Epub ahead of print]
18. Esposito S, Prymula R, Vesikari T, et al. Immunogenicity and safety of an investigational multicomponent, recombinant, meningococcal serogroup B vaccine (4CMenB) administered concomitantly with routine infant and child vaccinations: results of two randomised trials. *Lancet* 2013; 381: 825–835.
19. Ramsay ME, Andrews N, Kaczmarski EB, et al. Efficacy of meningococcal serogroup C conjugate vaccine in teenagers and toddlers in England. *Lancet*, 2001; 357(9251): 195–196.
20. Trotter CL, Andrews NJ, Kaczmarski EB, et al. Effectiveness of meningococcal serogroup C conjugate vaccine 4 years after introduction. *Lancet*, 2004; 364(9431): 365–367.
21. Campbell H, Andrews N, Borrow R, et al. Updated postlicensure surveillance of the meningococcal conjugate vaccine in England and Wales: effectiveness, validation of serological correlates of protection, and modelling predictions of the duration of herd immunity. *Clin Vaccine Immunol*, 2010; 17(5): 840–847.

Článek přijat redakcí: 31. 7. 2014

Článek přijat k publikaci: 14. 1. 2015

MUDr. Pavla Křížová, CSc.

Národní referenční laboratoř pro meningokokové nákazy, Státní zdravotní ústav
Šrobárova 48, 100 42 Praha 10
pavla.krizova@szu.cz