

Klinička slika i liječenje meningokokne bolesti

**Srđan ROGLIĆ, mr. sc., dr. med., specijalist
infektologije**

**Branko MIŠE, mr. sc., dr. med., specijalist
infektologije**

**Goran TEŠOVIĆ, prof. dr. sc., dr. med.,
specijalist pedijatrijske infektologije**

Zavod za infektivne bolesti djece
Klinika za infektivne bolesti "Dr. Fran
Mihaljević", Zagreb

Ključne riječi

Neisseria meningitidis
sepsa
meningitis

Key words

Neisseria meningitidis
sepsis
meningitis

Primljeno: 2014–03–24

Received: 2014–03–24

Prihvaćeno: 2014–06–11

Accepted: 2014–06–11

Pregledni rad

Neisseria meningitidis uzrokuje široki spektar infekcija od asimptomatskog kliconoštva do fulminantne sepse. Bitno je rano prepoznati i liječiti invazivne oblike bolesti kako bi se smanjio mortalitet i komplikacije. Kao rani dijagnostički pokazatelj invazivne bolesti navode se simptomi i znakovi sepse (bolovi u nogama, hladne okrajine, promjena boje kože). Osip se javlja kasnije i u početku ne mora biti hemoragičan. Odsutan je u značajnog broja bolesnika, pogotovo s meningitisom. Brzo započinjanje antimikrobnog i suportivnog liječenja ključno je za ishod. Antibiotici izbora su penicilin, ceftriakson ili cefotaksim. Odlučne suportivne mjere su izdašna nadoknada tekućine u šoku te mjere snižavanja intrakranijskog tlaka u meningitisu.

Clinical manifestations and treatment of meningococcal disease

Review article

Neisseria meningitidis infection varies in severity from asymptomatic carriage to fulminant sepsis. Early recognition and treatment of invasive disease reduces mortality and a number of complications. Symptoms and signs of sepsis (leg pain, cold hands and feet, changes in skin colour) are marked as early clues to diagnosis. Rash is seen later in the course of the disease and can sometimes be blanching. Rash is absent in a significant number of patients, especially in those suffering from meningitis. Early antibiotic and supportive treatment is crucial for outcome. Penicillin, ceftriaxone and cefotaxime are used in the treatment. Fluid resuscitation is the most important in patients with sepsis and management of increased intracranial pressure in those with meningitis.

Uvod

Meningokokna bolest često predstavlja dijagnostički problem kliničarima, a teški oblici bolesti i terapijski izazov. Uzročnik *Neisseria meningitidis* poseban je po krajnostima težine infekcije – od asimptomatskog kliconoštva preko neinvazivnih i blagih oblika bolesti do fulminantne sepse sa smrtnim ishodom unutar 24 sata od početka simptoma. Morbiditet i mortalitet meningokokne bolesti su značajni, iako su teški, fulminantni oblici bolesti znatno rjeđi od blagih i srednje teških oblika. Kvadivalentno cjepivo protiv meningokoka serogrupa A, C, W-135 i Y široko je u primjeni u svijetu, no u Hrvatskoj više od 80 % oboljenja uzrokuje uzročnik serogrupe B [1]. Iako novo cjepivo protiv meningokoka serogrupe B prema prvim izvještajima pruža dobru zaštitu uz zadovoljavajući sigurnosni profil, izvjesno je da će proći godine dok se u

našoj zemlji cijepljenjem značajno smanji incidencija meningokokne bolesti [2, 3]. Potreba da se u teškim oblicima bolesti čim prije posumnja na bolest i započne adekvatno liječenje nosi dodatnu odgovornost za sve uključene u brigu za bolesnika. Iskustvo Velike Britanije pokazuje da se boljom organizacijom zdravstvenog sustava može značajno reducirati mortalitet oboljelih od meningokokne bolesti, ali i druge djece liječene u jedinici intenzivnog liječenja [4, 5]. Kako su izgledi da se nešto slično provede kod nas mali, preostaje nam da što bolje educiramo sebe i druge. Ovaj rad usredotočen je na dva ključna problema za poboljšanje ishoda liječenja bolesnika oboljelih od meningokokne bolesti: rano prepoznavanje bolesti i inicijalno zbrinjavanje oboljelih.

Brojne su prepreke pravovremenom postavljanju dijagnoze meningokokne bolesti. Roditelji su nedovoljno

upoznati sa simptomima meningokokne bolesti, a većinom se kao glavni zabrinjavajući simptom navodi osip, dok se drugi, raniji simptomi rijetko spominju. Liječnici koji prvi dolaze u kontakt s oboljelima najčešće imaju skromno kliničko iskustvo, dapače, mnogi nisu nikad vidjeli oboljeloga od meningokokne bolesti. Većina liječnika je također usredotočena na osip kao najvažniji simptom, a nedovoljno pažnje posvećuje drugim simptomima i znakovima. Početni simptomi su nespecifični i bolest se lako može zamijeniti s drugim, ne tako opasnim bolestima poput streptokokne angine ili gripe, posebno za vrijeme epidemije. Osip se obično javlja relativno kasno u tijeku bolesti, a u oko četvrtine bolesnika bolest prolazi bez osipa [6]. U početku može biti nespecifičan i tako nas zavarati ili biti diskretan i ostati nezamijećen. Laboratorijski nalazi prvi dan bolesti često ne ukazuju na bakterijsku bolest, pa se nalaze niske vrijednosti C-reaktivnog proteina, dok leukociti mogu biti normalni, ali i povišeni ili sniženi (i tako nas učvrstiti u zabludi da se radi o streptokoknoj infekciji ili virusnoj bolesti) [7].

Skromno iskustvo i nedovoljna obučenost zdravstvenih djelatnika koji prvi dolaze u kontakt s oboljelima predstavlja problem i u zbrinjavanju oboljelih od meningokokne bolesti. Iz različitih razloga antimikrobno liječenje se odgađa usprkos kliničkoj sumnji na meningokoknu bolest [8]. Osim toga često se kasni s postupcima koji imaju bitan utjecaj na ishod bolesti poput liječenja šoka ili transfuzije svježe smrznute plazme zbog koagulopatije.

Invazivni oblici bolesti

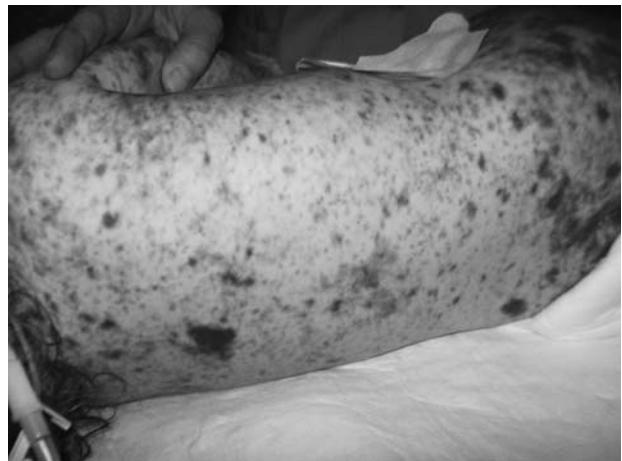
U invazivne oblike meningokokne bolesti ubrajaju se sepsa, sepsa s meningitisom i meningitis. Meningitis je najčešći oblik s oko 70 %, sepsa ima udio do 30 %, a sepsa s meningitisom oko 10 %, no udio varira ovisno o kriterijima [1, 9]. Inkubacija meningokokne bolesti traje od jedan do deset dana, a u pravilu je kraća od četiri dana.

Meningokokna sepsa počinje općim simptomima poput vrućice, slabosti, mučnine i povraćanja. Vrućica je u pravilu visoka, može biti praćena zimicama i tresavicama, često slabo odgovara na antipirezu. Javljaju se još bolovi u mišićima, pogotovo nogu, koji mogu biti toliko jaki da dijete odbija stati na noge [10]. Osip se gotovo uvijek javlja unutar prva 24 sata bolesti, ali 20–30 % oboljelih od meningokokne bolesti nema osip [11, 12]. Osip u početku bolesti može biti makulozan ili makulopapulozan i blijediti na pritisak [13, 14]. Nekada se vide nepravilne makule s centralnom hemoragijom veličine do nekoliko milimetara (Slika 1). Petehije u meningokoknoj bolesti uglavnom su veće i nepravilnijih rubova nego kod trombocitopenije, virusnih infekcija, povraćanja ili kašlja. Ekhimoze i nekroze znak su razvoja diseminirane intravaskularne koagulopatije (DIK) (Slika 2).



Slika 1. Makulozni osip s nekoliko središnjih hemoragija kod meningokokne sepse

Figure 1. Macular rash with few central haemorrhages in meningococcal sepsis



Slika 2. Opsežan hemoragičan osip kod fulminantne meningokokne sepse

Figure 2. Widespread haemorrhagic rash in fulminant meningococcal sepsis

Tranzitorna meningokokcemija blagi je oblik bolesti karakteriziran vrućicom i nespecifičnim osipom trajanja nekoliko dana. Do ozdravljenja može doći i spontano, a dijagnoza se često postavi tek po izolaciji meningokoka iz hemokulture.

Kronična meningokokcemija rijedak je oblik bolesti. Manifestira se vrućicom, artralgijsama i nespecifičnim makulopapuloznim osipom. Simptomi obično spontano nestaju i ponavljaju se tijekom tjedana ili mjeseci.

Meningokokni meningitis započinje sličnim simptomima kao i sepsa. Bolesnici se često žale na glavobolju i smetnje koncentracije. Vrućica, pozitivni meningealni znaci i poremećaj svijesti, trijas simptoma koji se smatra karakterističnim za bakterijski meningitis prisutan je u oko

četvrtine bolesnika. Ako im se pridoda osip, skoro 90 % bolesnika imat će barem dva od četiri navedena simptoma [15]. Ostali simptomi su povraćanje, fotofobija i pospanost. Osip je prisutan u više od polovine bolesnika, a konvulzije ima oko petine bolesnika.

Dobar pregled slijeda simptoma donio je članak "Clinical recognition of meningococcal disease in children and adolescents" objavljen 2006. godine koji je pokazao da se osip javlja relativno kasno u meningokoknoj bolesti i da vrijeme dolaska na pregled korelira s pojavom osipa [11]. Prema studiji prvo se javljaju opći simptomi (vrućica, glavobolja, inapetencija, mučnina, povraćanje). U većine su prisutni u prvih 6–12 sati bolesti. Slijede simptomi i znakovi koji se mogu povezati sa sepsom (bolovi u nogama, hladne okrajine, promjena boje kože, žeđ i promjene disanja). Njihov medijan pojave bio je 6–12 sati. Karakteristični simptomi (osip i krvarenja po koži i sluznicama) javljaju se od četvrtog do 26. sata bolesti. Medijan pojave osipa bio je 13 sati, najkraći je bio u djece mlađe od godinu dana (8 sati) i povećavao se s dobi do 19 sati za djecu dobi 15 i 16 godina. Hemoragični osip u trenutku prijema u bolnicu imalo je malo više od 60 % djece. Simptomi zahvaćenosti središnjeg živčanoga sustava (pozitivni meningealni znaci, fotofobija, poremećaj svijesti, izbočena fontanela, konvulzije) javljali su se zadnji, nekad i nakon 24 sata bolesti.

Rano postavljanje dijagnoze

Kod invazivnih oblika meningokokne bolesti pravovremeno postavljanje dijagnoze i započinjanje terapije značajno utječe na ishod. Godinama se hemoragični osip smatrao najvažnijim, neizostavnim i patognomičnim simptomom invazivne meningokokne bolesti. Na njega se stavljalo težište u edukaciji medicinskog osoblja, ali i ostatka populacije. Međutim, oko petine djece nema karakterističan osip, a dijagnozu je poželjno postaviti i prije pojave osipa. Kako to učiniti kada znamo da su u početku bolesti prisutni gotovo isključivo opći simptomi? Prvi korak je da razmišljamo o meningokoknoj bolesti. Trebamo biti oprezni pri pregledu bolesnika, a to su uglavnom djeca, koji su kratko bolesni i tražiti simptome i znakove koji upućuju na sepsu (bolovi u nogama, hladne okrajine, blijeda ili marmorizirana koža). Bolesnike treba skinuti i detaljno pregledati u potrazi za osipom imajući na umu da u toj fazi može biti nespecifičan. Dodatni oprez potreban je u slučaju izrazite zabrinutosti roditelja i ponovnog dolaska na pregled u kratkom vremenskom periodu jer se i to navodi kao važan rani znak meningokokne bolesti [14, 16, 17]. Liječnici s većim iskustvom slažu se da na meningokoknu bolest treba posumnjati i u bolesnika čije je opće stanje poremećeno nerazmjerno simptomima [18]. Ne smijemo zanemariti epidemiološki podatak o kontaktu s oboljelim, ali i s kliconošom.

Preporučujemo da se sa svakim bolesnikom koji ima vrućicu i hemoragični osip postupa kao da ima meningokoknu bolest dok se ne dokaže drukčije. Također, temeljitu sumnju na meningokoknu bolest treba postaviti u svih koji su febrilni i imaju makulozni ili makulopapulozni osip i/ili neki od ranije navedenih simptoma/znakova, pogotovo ako su bolesni manje od 24 sata i nemaju drugu klinički jasnu dijagnozu. Takav pristup može dovesti do pretjerane senzibilizacije i prečestog postavljanja sumnje na meningokoknu bolest, ali obzirom na moguću težinu i brzu progresiju meningokokne bolesti bolje je krivo posumnjati na meningokoknu bolest nego propustiti ijedan slučaj.

Neinvazivni oblici bolesti

Respiratorne infekcije su najčešći neinvazivni oblici bolesti: konjuktivitis, faringitis, pneumonija. Pneumonija se klinički ne razlikuje od drugih bakterijskih pneumonija, a izlječenje se postiže standardnom terapijom. Uzročnik je uglavnom serogrupe Y. Rijetko se dijagnosticiraju urogenitalne infekcije (uretritis i zdjelična upalna bolest).

Liječenje meningokokne bolesti

Liječenje meningokokne bolesti uključuje antimikrobno i suportivno liječenje. Što je klinička slika teža to je važnije pravovremeno započeti antimikrobno liječenje i to veću ulogu ima suportivno liječenje. Brojni pokušaji da se dodatnim terapijskim postupcima popravi ishod bolesti za sada nisu dali značajnijeg rezultata.

Sve bolesnike s težom kliničkom slikom treba liječiti u jedinici intenzivnog liječenja. Ipak, primarno zbrinjavanje bolesnika važnije je od kasnijih terapijskih postupaka. Budući da značajan udio bolesnika inicijalno biva primljen u ustanove niže razine zaštite, važno je da zdravstveno osoblje bude upoznato s osnovama dijagnostike i liječenja meningokokne bolesti te da bude obučeno za provođenje resuscitacijskih postupaka. Bolesnike koji su životno ugroženi treba zbrinuti po smjernicama za napredno održavanje života. Ugroženost dišnog puta i respiratorna nedostatnost problem su samo u bolesnika s najtežom kliničkom slikom. U tom slučaju potrebno je bolesnika intubirati i započeti mehaničku ventilaciju. Poželjno je postaviti tubus odgovarajuće veličine s *cuffom* zbog rizika reintubacije. Šok je značajan problem u meningokoknoj bolesti te je u svih oboljelih izrazito važno tragati za ranim znakovima šoka (tahikardija, hladne okrajine, produljeno vrijeme kapilarne reperfuzije, oligurija, metabolička acidoza) i odmah primijeniti odgovarajuće mjere (nadoknada tekućine, vazoaktivni lijekovi). Hipotenzija i poremećaj svijesti znaci su napredovaloga šoka u djece i prognostički su nepovoljni. Potrebno je postaviti venski put pri čemu je poželjno učiniti osnovnu laboratorijsku obradu, prvenstveno uzeti hemokulturu. Od drugih pretraga najvažnije

su kompletna krvna slika i parametri koagulacije kako bi ustanovili ima li potrebe za nadoknadom krvnih derivata i je li se razvio DIK. Važni su još vrijednost glukoze i elektrolita u serumu te acido-bazni status radi korekcije mogućih metaboličkih poremećaja. Sljedeći korak je započinjanje antimikrobnoga liječenja (penicilin ili ceftriakson). Ukoliko je potrebno bolesnika preseliti u zdravstvenu ustanovu više razine to se može učiniti po provođenju navedenih mjera i stabilizaciji stanja bolesnika.

U bolesnika s blažom kliničkom slikom i bez potrebe za resuscitacijskim postupcima potrebno je postaviti venski put, učiniti navedenu osnovnu laboratorijsku obradu i započeti antimikrobno liječenje. Čak i one bolesnike koji kod prijema ne imponiraju teže bolesni treba nadzirati tijekom prva 24 sata zbog mogućnosti nagloga pogoršanja stanja.

Primjena antibiotika prije mikrobiološke obrade smanjuje vjerojatnost dokazivanja uzročnika [19]. Ipak, danas se dijagnoza može postaviti molekularnim metodama visoke osjetljivosti i specifičnosti. Ukoliko one nisu dostupne može se skarifikat nekroze obojiti po Gramu (gram-negativni diplokokci) i kultivirati uzročnika čime se dijagnoza može postaviti i do 45, odnosno 13 sati nakon prve doze antibiotika [20]. Većina stručnjaka slaže se da je antimikrobno liječenje potrebno započeti čim prije, po mogućnosti kod liječnika primarne zaštite [21, 22]. Iako su studije o učinku antimikrobnog liječenja započetog kod liječnika primarne zaštite na mortalitet dale kontradiktorne rezultate, analiza pokazuje da su rezultati lošiji kada su liječeni samo teže bolesni [23]. Također teza da primjena antibiotika može pogoršati stanje oboljelih od meningokokne bolesti nema nikakvu znanstvenu podlogu [24, 25]. Lijek izbora su penicilin i ceftriakson koji se mogu primijeniti intravenski ili intramuskularno.

Kod sumnje na meningokoknu bolest lumbalna punkcija nije hitna pretraga. Dapače, treba ju odgoditi ukoliko postoje kontraindikacije: šok, povišeni intrakranijski tlak, koagulopatija [26–28]. Lumbalnu punkciju treba odgoditi u bolesnika s težom kliničkom slikom, pogotovo ako su potrebni resuscitacijski postupci. Punkcija se odgađa barem do stabilizacije stanja, u pravilu za 12–24 sata. Također, ukoliko sumnjamo da bolesnik ima gnojni meningitis treba procijeniti je li potrebna prethodna slikovna obrada (kompjuterizirana tomografija ili magnetska rezonancija mozga) prije lumbalne punkcije. Indikacije za slikovnu pretragu su žarišni neurološki ispadi, poremećaj svijesti i edem papile vidnoga živca. Prije lumbalne punkcije treba znati nalaz krvne slike i parametara koagulacije. Smatramo da se u svih bolesnika koje se planira premjestiti u drugu ustanovu treba odgoditi lumbalna punkcija. Više je razloga za ovakav stav. Priprema i izvođenje lumbalne punkcije oduzima dragocjeno vrijeme, pogotovo ako je potrebno prethodno učiniti slikovnu pretragu mozga [15]. Ponekad se neopravdano odgađa primjena antimikrobne

terapije do izvođenja punkcije, pa čak i do uvida u nalaz [8]. Osim toga lumbalna punkcija ima opasne komplikacije, pogotovo ako se ne uvažavaju kontraindikacije [29, 30]. Citološke i biokemijske promjene cerebrospinalnog likvora prisutne su barem 48 sati po započinjanju antimikrobne terapije. Iako se iz likvora uzročnici ne mogu uzgojiti već dva sata po davanju antibiotika, osjetljivost molekularnih metoda kod odgođene punkcije veća je od 80 % [31, 32]. U konačnici nalaz lumbalne punkcije ima mali utjecaj na liječenje bolesnika. Potvrda da bolesnik ima meningitis ne donosi promjenu antimikrobnog lijeka ni njegove doze, a sama sumnja na meningitis indicira primjenu odgovarajuće simptomatske terapije.

Antimikrobno liječenje

Antimikrobno liječenje treba započeti čim prije, cilj je da to bude unutar 30 minuta od dolaska bolesnika u zdravstvenu ustanovu. Ukoliko se sumnja da bolesnik ima meningokoknu bolest preporučuje se odmah uzeti hemokulturu i započeti antimikrobno liječenje. Ne treba ga odgađati do uvida u nalaze niti do izvođenja lumbalne punkcije ukoliko je indicirana [33]. Lijek izbora je penicilin G (250 000–300 000 IU/kg tjelesne mase dnevno, najviše 24 milijuna jedinica dnevno), ceftriakson (100 mg/kg tjelesne mase dnevno podijeljeno u dvije doze, najviše 2 × 2 grama), cefotaksim (225–300 mg/kg tjelesne mase podijeljeno u tri do četiri doze, najviše 12 g dnevno) ili ampicilin (200–400 mg/kg tjelesne mase podijeljeno u četiri doze, najviše 12 g dnevno). Empirijsko liječenje u pravilu se provodi cefalosporinima treće generacije (ceftriakson ili cefotaksim) što je ujedno i empirijska terapija gnojnog meningitisa. Po dokazu uzročnika i određivanju njegove antimikrobne osjetljivosti liječenje se može nastaviti penicilinskim antibiotikom. Danas se liječenje većinom dovršava cefalosporinima zbog njihove učinkovitosti, dobrog sigurnosnoga profila, manje dnevnih doza i povoljne cijene. U liječenju meningitisa prednost pred penicilinom im je i bolji prolazak preko krvno-moždane barijere. Također, bolesnik prestaje biti zarazan 24 sata po primjeni prve doze cefalosporina treće generacije, a ukoliko se liječenje provodi penicilinom potrebno je bolesnika izolirati te po završetku terapije primijeniti eradikaciju kličonoštva rifampicinom.

Rezistencija još uvijek nije problem kod *N. meningitidis*. Sporadično se izoliraju sojevi koji su smanjene osjetljivosti na penicilin (minimalna inhibitorna koncentracija (MIK) 0,12 do 1,0 µg/mL) i koje se može liječiti visokim dozama penicilina. Sojevi rezistentni na penicilin (MIK 2,0 µg/mL ili veći) rijetko se javljaju i ne povezuju se s povećanjem mortaliteta [34]. U Hrvatskoj su takvi sojevi iznimno rijetki [35].

Uobičajeno trajanje antimikrobnoga liječenja kod meningokokne bolesti je sedam dana, a više studija pokazalo

je da je i kraće trajanje liječenja (tri do pet dana) jednako učinkovito [36–38]. Davanje samo jedne doze ceftriaksona ili kloramfenikola u nerazvijenim zemljama nije dovelo do značajno više smrtnosti, no liječenje je bilo neuspješno u svakog desetog bolesnika [39].

Supportivno liječenje

Kod težih oblika invazivne meningokokne bolesti potrebni su razni oblici supportivnog liječenja. Oboljeli od fulminantne meningokokne sepse životno su ugroženi i potrebno ih je liječiti u jedinici intenzivnog liječenja.

Septički šok uzrokovan toksinima meningokoka, preventivno lipooligosaharidom glavni je uzrok smrtnosti meningokokne sepse. Šok je posljedica gubitka cirkulirajućeg volumena krvi zbog povećane kapilarne propusnosti, preraspodjele uslijed vazodilatacije, oslabljene kontraktilnosti miokarda i poremećaja staničnoga metabolizma. Upravo zbog toga, kao što je ranije navedeno, važno je uočiti rane znakove šoka i promptno primijeniti odgovarajuće mjere. Cilj je očuvati adekvatnu prokrvljenost i oksigenaciju tkiva kako bi se spriječila oštećenja. Rana izdašna nadoknada tekućine donosi bolje preživljavanje bez povećanja rizika razvoja plućnog edema [40]. Stoga je potrebno odmah postaviti venski put i započeti infuziju. Ukoliko nije moguće postaviti periferni venski put, treba primijeniti intraosealni pristup. Poželjno je postaviti centralni venski kateter zbog mogućnosti praćenja središnjeg venskoga tlaka te većega protoka infuzije i davanja vazoaktivnih lijekova (noradrenalin se ne preporučuje davati na perifernu venu zbog moguće vazokonstrikcije i ekstrasvazacije). Ipak, njegovo postavljanje ne smije odgoditi resuscitacijske postupke. Radi praćenja diureze kao osjetljivoga pokazatelja prokrvljenosti organa postavlja se urinarni kateter. Inicijalno treba primijeniti 20 mL tekućine po kilogramu tjelesne mase bolesnika tijekom 5–20 minuta. Neki autori u djece preporučuju davanje koloidnih otopina (humani albumini), dok drugi preferiraju kristaloidne, a studije nisu dokazale razliku [41, 42]. U odraslih se daju kristaloidi, a koloidi u slučaju potrebe za većim volumenom tekućine [43]. Čini se da je količina tekućine bitnija od vrste [44]. Ukoliko se stanje popravi bolesnika se dalje nadzire, ukoliko ne, treba ponovno dati bolus tekućine. Ako su nakon primjene 30–60 mL/kg infuzije prisutni znakovi šoka potrebno je započeti infuziju vazoaktivnih lijekova. U odraslih se preporučuje noradrenalin, a u djece dopamin ili noradrenalin [43, 44]. Većina eksperata preporučuje da se takvi bolesnici intubiraju i započne mehanička ventilacija zbog opasnosti od razvoja plućnog edema. Indikacija za primjenu inotropne potpore (trajna infuzija dobutamina) je ultrazvučno registrirana smanjena kontraktilnost miokarda i perzistirajući znaci hipoperfuzije tkiva usprkos dostatnoj nadoknadi tekućine i zadovoljavajućem srednjem arterijskom tlaku. Nekim bolesnicima u liječenju šoka ko-

risti davanje hidrokortizona (1 mg/kg tjelesne mase svakih šest sati), no nije dokazano da su kortikosteroidi učinkoviti u liječenju septičkoga šoka [45].

U većine bolesnika s meningokoknom bolešću zbrinjavanje dišnoga puta i potpora disanju mogu se odgoditi do stabilizacije cirkulacije. Osim respiratorne insuficijencije indikacije za mehaničku ventilaciju su poremećaj svijesti (*Glasgow coma score* manji od 8), povišen intrakranijski tlak i refrakterni šok.

Mnogi bolesnici trebaju transfuziju svježe smrznute plazme zbog DIK-a, a u obzir dolazi i davanje vitamina K. Rijetko je potrebno primijeniti krioprecipitat. Teža anemija indikacija je za transfuziju koncentrata eritrocita, a trombocitopenija s krvarenjem za transfuziju koncentrata trombocita.

U većine bolesnika u šoku dolazi do hipoperfuzije bubrega i oligurije. Ako se diureza ne oporavi niti nakon adekvatne nadoknade tekućine primjenjuju se diuretici. U težim slučajevima dolazi do akutnoga zatajivanja bubrega pa je potrebna hemodijafiltracija. Drugi mogući razlozi za nadomještanje bubrežne funkcije su plućni edem i teški metabolički poremećaji.

Također treba korigirati elektrolitske disbalanse, a češći su hipokalemija, hipokalcemija i hipomagnezija. Primjena bikarbonata preporučuje se kod teže metaboličke acidoze (pH manji od 7,2) zbog nepovoljnoga učinka na kontraktilnost miokarda. Nekad je potrebno primijeniti infuzijsku tekućinu s većom koncentracijom glukoze zbog hipoglikemije, dok je hiperglikemija rjeđe prisutna.

Glavni uzrok smrtnosti meningokoknoga meningitisa su edem mozga i povišeni intrakranijski tlak. Antiedematoznu terapiju treba započeti ukoliko bolesnik ima znakove povišenog intrakranijskog tlaka, a može se započeti i kod sumnje na meningitis prije izvođenja punkcije. Primjena kortikosteroida nije se pokazala učinkovitom kod meningokoknoga meningitisa osim statistički neznčajnoga smanjenja neuroloških posljedica u odraslih [46–48]. Zbog povoljnog učinka kod meningitisa uzrokovanog *H. influenzae* ili *S. pneumoniae* preporučuje se započeti liječenje do potvrde uzročnika. Bitno je prvu dozu deksametazona dati prije ili istovremeno sa započinjanjem antimikrobnoga liječenja [49]. Antikonvulzivne lijekove trebaju primati bolesnici koji su imali konvulzije ili teži poremećaj svijesti.

Većina dodatnih metoda liječenja nije pokazala učinkovitost dok su neke pokazale učinkovitost u manjim studijama.

Pokušaji da se utjecajem na koagulaciju poboljša ishod meningokokne bolesti nisu dali rezultata. Davanje heparina nema povoljni učinak. Primjena koncentrata aktiviranoga proteina C pokazala se učinkovitom u manjim studijama [50–53]. S druge strane studija učinka aktiviranoga proteina C u djece s teškom sepsom različite etiologije

(studija RESOLVE) prekinuta je zbog neučinkovitosti [54]. Zabilježen je i statistički značajan veći broj komplikacija liječenja u grupi koja je primala protein C. Rekombinantni ljudski tkivni aktivator plazminogena povećava rizik cerebralnoga krvarenja, a nema povoljan utjecaj na ishod [55].

Pokušaji liječenja inaktivacijom endotoksina (monoklonska protutijela, *recombinant bactericidal/permeability-increasing* protein (rBPI21)) nisu poboljšali ishod [56, 57].

Hemodijafiltracija i terapijska plazmafereza pokazale su se učinkovitima u manjim studijama iako ne smanjuju količinu lipooligosaharida i citokina u cirkulaciji. Moguće je da hemodijafiltracija pridonosi suportivnom liječenju, a da plazmafereza pomaže zbog primjene svježe smrznute plazme [52, 58].

I ekstrakorporalna membranska oksigenacija se pokazala učinkovitom u manjim studijama, također bez jasnoga mehanizma djelovanja [59, 60].

Ishod

Komplikacije meningokokne bolesti mogu biti posljedica direktnog učinka uzročnika, imunološkog odgovora te terapijskih postupaka. Ukoliko vrućica perzistira treba tražiti sekundarna žarišta. Kod meningitisa česti uzrok je subduralna efuzija. Novonastala vrućica većinom je posljedica bolničke infekcije, rjeđe je izazvana lijekovima. Novonastali osip i artralgije/artritis obično su bolest imunokompleksa i povlače se uz nesteroidne protuupalne lijekove.

Upotreba antibiotika donijela je značajno smanjenje smrtnosti od meningokokne bolesti koja je bila 70–90 %. Ipak, usprkos suvremenim mogućnostima liječenja smrtnost se nije značajnije smanjila u zadnjih pedesetak godina. U razvijenim zemljama iznosi oko 10 % za sve oblike bolesti i do 40 % za sepsu. Nepovoljni prognostički čimbenici su: kratko vrijeme od pojave simptoma do prijema, pothlađenost, konvulzije, šok, opsežne kožne promjene ili njihovo širenje, odsustvo meningitisa, leukopenija, trombocitopenija, normalna ili blago povišena vrijednost C-reaktivnoga proteina u plazmi, DIK, snižena vrijednost fibrinogena, visoke koncentracije citokina u plazmi.

Među posljedicama meningokokne bolesti izdvajaju se neurološke i one vezane uz ishemiju i nekroze. Značajne neurološke deficite od kojih je najčešći gluhoća ima do 10 % bolesnika, dok blaže psihološke i kognitivne smetnje ima oko trećine [61, 62]. U do 10 % bolesnika potrebna je kirurška intervencija – amputacija prstiju, rjeđe udova proksimalnije zbog ishemije ili korekcija defekta kože na mjestu veće nekroze. Rijetko zaostaje bubrežna insuficijencija ili kardiomiopatija.

Literatura

- [1] Čeljuska-Tošev E, Bukovski-Simonoski S, Gužvinec M, Knezović I. Epidemiološke i kliničke značajke bolesnika s invazivnom meningokoknom bolešću hospitaliziranih u Klinici za infektivne bolesti "Dr. Fran Mihaljević" u Zagrebu. *Infektol Glas* 2009; 29(3): 111–20.
- [2] Vesikari T, Esposito S, Prymula R 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(9869): 825–35.
- [3] Santolaya ME, O'Ryan ML, Valenzuela MT et al. Immunogenicity and tolerability of a multicomponent meningococcal serogroup B (4CMenB) vaccine in healthy adolescents in Chile: a phase 2b/3 randomised, observer-blind, placebo-controlled study. *Lancet* 2012; 379(9816): 617–24.
- [4] Booy R, Habibi P, Nadel S et al. Reduction in case fatality rate from meningococcal disease associated with improved healthcare delivery. *Arch Dis Child* 2001; 85: 386–90.
- [5] Ramnarayan P, Thiru K, Parslow RC et al. Effect of specialist retrieval teams on outcomes in children admitted to paediatric intensive care units in England and Wales: a retrospective cohort study. *Lancet* 2010; 376(9742): 698–704.
- [6] Brandtzaeg P, Dahle JS, Høiby EA. The occurrence and features of hemorrhagic skin lesions in 115 cases of systemic meningococcal disease. *NIPH Ann* 1983; 6(2): 183–90, 202–3.
- [7] Steihm ER, Damrosch DS. Factors in the prognosis of meningococcal infection. Review of 63 cases with emphasis on recognition and management of the severely ill patient. *J Pediatr* 1966; 68: 457–67.
- [8] Wilks D, Lever AM. Reasons for delay in administration of antibiotics to patients with meningitis and meningococcaemia. *J Infect* 1996; 32: 49–51.
- [9] Kaplan SL, Schutze GE, Leake JA et al. Multicenter surveillance of invasive meningococcal infections in children. *Pediatrics* 2006; 118(4): e979–84.
- [10] Inkelis SH, O'Leary D, Wang VJ et al. Extremity pain and refusal to walk in children with invasive meningococcal disease. *Pediatrics* 2002; 110: e3.
- [11] Thompson MJ, Ninis N, Perera R et al. Clinical recognition of meningococcal disease in children and adolescents. *Lancet* 2006; 367: 397–403.
- [12] Wong VK, Hitchcock W, Mason WH. Meningococcal infections in children: a review of 100 cases. *Pediatr Infect Dis J* 1989; 8(4): 224–7.
- [13] Marzouk O, Thomson AP, Sills JA et al. Features and outcome in meningococcal disease presenting with maculopapular rash. *Arch Dis Child* 1991; 66: 485–7.
- [14] Yung AP, McDonald MI. Early clinical clues to meningococcaemia. *Med J Aust* 2003; 178: 134–7.
- [15] Heckenberg SG, de Gans J, Brouwer MC et al. Clinical features, outcome, and meningococcal genotype in 258 adults with meningococcal meningitis: a prospective cohort study. *Medicine (Baltimore)*. 2008; 87(4): 185–92.
- [16] van Deuren M, Brandtzaeg P. Parents' and GPs' key role in diagnosis of meningococcal septicaemia. *Lancet* 2000; 356: 954–5.

- [17] Granier S, Owen P, Pill R, Jacobson L. Recognising meningococcal disease in primary health care: qualitative study of how general practitioners process clinical and contextual information. *BMJ* 1998; 316: 276–9.
- [18] Nielson HE, Andersen EA, Andersen J et al. Diagnostic assessment of haemorrhagic rash and fever. *Arch Dis Child* 2001; 85: 160–5.
- [19] Cartwright K, Reilly S, White D, et al. Early treatment with parenteral penicillin in meningococcal disease. *BMJ* 1992; 305: 143–7.
- [20] van Deuren M, van Dijke BJ, Koopman RJ et al. Rapid diagnosis of acute meningococcal infections by needle aspiration or biopsy of skin lesions. *BMJ* 1993; 306: 1229–32.
- [21] Strang JR, Pugh EJ. Meningococcal infections: reducing the case fatality rate by giving penicillin before admission to hospital. *BMJ* 1992; 305: 141–3.
- [22] Hall RG. The control of meningococcal disease [editorial]. *Med J Aust* 2002; 176: 573–4.
- [23] Hahné SJM, Charlett A, Purcell B et al. Effectiveness of antibiotics given before admission in reducing mortality from meningococcal disease: systematic review. *BMJ*. 2006; 332(7553): 1299–303.
- [24] Harnden A, Ninis N, Thompson M et al. Parenteral penicillin for children with meningococcal disease before hospital admission: case-control study. *BMJ* 2006; 332: 1295–7.
- [25] Brandtzaeg P, Kierulf P, Gaustad P et al. Plasma endotoxin as a predictor of multiple organ failure and death in systemic meningococcal disease. *J Infect Dis* 1989; 159: 195–204.
- [26] Poss WB, Brockmeyer DL, Clay B, et al. Pathophysiology and management of the intracranial vault. In: Rogers MC, ed. *Textbook of pediatric intensive care*. Baltimore: Williams and Wilkins, 1996: 645–65.
- [27] Nadel S. Lumbar puncture should not be performed in meningococcal disease. *Arch Dis Child* 2001;84:373.
- [28] Riordan FAI, Cant AJ. When to do a lumbar puncture. *Arch Dis Child* 2002; 87: 235–7.
- [29] Joffe AR. Lumbar puncture and brain herniation in acute bacterial meningitis: a review. *J Intensive Care Med* 2007;22(4):194–207.
- [30] Rennie G, Shann F, de Campo J. Cerebral herniation during bacterial meningitis. *BMJ* 1993; 306: 953–5.
- [31] Kanegaye JT, Solimanzadeh P, Bradley JS. Lumbar puncture in pediatric bacterial meningitis: defining the time interval for recovery of cerebrospinal fluid pathogens after parenteral antibiotic pretreatment. *Pediatrics* 2001; 108: 1169–74.
- [32] Van Gastel E, Bruynseels P, Verstrepen W, Mertens A. Evaluation of a real-time polymerase chain reaction assay for the diagnosis of pneumococcal and meningococcal meningitis in a tertiary care hospital. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2007; 26(9): 651–3.
- [33] Wood AL, O'Brien SJ. How long is too long? Determining the early management of meningococcal disease in Birmingham. *Public Health* 1996; 110: 237–9.
- [34] Trotter CL, Fox AJ, Ramsay ME et al. Fatal outcome from meningococcal disease – an association with meningococcal phenotype but not with reduced susceptibility to benzylpenicillin. *J Med Microbiol* 2002; 51: 855–60.
- [35] Čeljuska-Tošev E, Bukovski-Simonoski S, Gužvinec M, Kovačević G, Knezović I. Meningokokna bolest – epidemiološke i kliničke značajke. *Paediatr Croat* 2011; 55(S1): 98–105.
- [36] Brandtzaeg P, van Deuren M. Meningococcal infections at the start of the 21st Century. *Adv Pediatr* 2005; 52: 129–62.
- [37] Viladrich PF, Pallares R, Ariza J, Rufi G, Gudiol F. Four days of penicillin therapy for meningococcal meningitis. *Arch Intern Med* 1986; 146: 2380–2.
- [38] Ellis-Pegler R, Galler L, Roberts S, Thomas M, Woodhouse A. Three days of intravenous benzyl penicillin treatment of meningococcal disease in adults. *Clin Infect Dis* 2003; 37: 658–62.
- [39] Nathan N, Borel T, Djibo A et al. Ceftriaxone as effective as long-acting chloramphenicol in short-course treatment of meningococcal meningitis during epidemics: a randomised non-inferiority study. *Lancet* 2005; 366: 308–13.
- [40] Carcillo JA, Davis AL, Zaritsky A. Role of early fluid resuscitation in pediatric septic shock. *JAMA* 1991; 266: 1242–5.
- [41] Pollard AJ, Britto J, Nadel S et al. Emergency management of meningococcal disease. *Arch Dis Child* 1999; 80: 290–6.
- [42] Ngo NT, Cao XT, Kneen R et al. Acute management of dengue shock syndrome: A randomized double-blind comparison of 4 intravenous fluid regimens in the first hour. *Clin Infect Dis* 2001; 32: 204–13.
- [43] Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Crit Care Med* 2013; 41(2): 580–637.
- [44] Parker M, Hazelzet JA, Carcillo JA. Pediatric considerations. *Crit Care Med* 2004; 32: S591–4.
- [45] de Kleijn ED, Joosten KF, van Rijn B et al. Low serum cortisol in combination with high adrenocorticotrophic hormone concentrations are associated with poor outcome in children with severe meningococcal disease. *Pediatr Infect Dis J* 2002; 21: 330–6.
- [46] Brouwer MC, McIntyre P, Prasad K, van de Beek D. Corticosteroids for acute bacterial meningitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 6: CD004405.
- [47] de Gans J, van de Beek D, European Dexamethasone in Adulthood Bacterial Meningitis Study Investigators. Dexamethasone in adults with bacterial meningitis. *N Engl J Med* 2002; 347: 1549–56.
- [48] Gupta S, Tuladhar AB. Does early administration of dexamethasone improve neurological outcome in children with meningococcal meningitis? *Arch Dis Child* 2004; 89: 82–3.
- [49] Chaudhuri A. Adjunctive dexamethasone treatment in acute bacterial meningitis. *Lancet Neurol* 2004; 3(1): 54–62.
- [50] White B, Livingstone W, Murphy C et al. An open-label study of the role of adjuvant hemostatic support with protein C replacement therapy in purpura fulminans-associated meningococemia. *Blood* 2000; 96: 3719–24.
- [51] de Kleijn ED, de Groot R, Hack CE et al. Activation of protein C following infusion of protein C concentrate in children with severe meningococcal sepsis and purpura fulminans: a randomized, double-blinded, placebo-controlled, dose-finding study. *Crit Care Med* 2003; 31: 1839–47.
- [52] Smith OP, White B, Vaughan D et al. Use of protein-C concentrate, heparin, and haemodiafiltration in meningococcus-induced purpura fulminans. *Lancet* 1997; 29: 1590–3.
- [53] Etingshausen CE, Veldmann A, Beeg T et al. Replacement therapy with protein C concentrate in infants and adolescents with meningococcal sepsis and purpura fulminans. *Semin Thromb Hemost* 1999; 25: 537–41.

- [54] Nadel S, Goldstein B, Williams MD et al. Drotrecogin alfa (activated) in children with severe sepsis: a multicentre phase III randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 369: 836–43.
- [55] Zenz W, Zoehrer B, Levin M et al. Use of recombinant tissue plasminogen activator in children with meningococcal purpura fulminans: a retrospective study. *Crit Care Med* 2004; 32: 1777–80.
- [56] Derkx B, Wittes J, McCloskey R. Randomized, placebo-controlled trial of HA-1A, a human monoclonal antibody to endotoxin, in children with meningococcal septic shock. European Pediatric Meningococcal Septic Shock Trial Study Group. *Clin Infect Dis* 1999; 28: 770–7.
- [57] Levin M, Quint PA, Goldstein B, et al. Recombinant bactericidal/permeability-increasing protein (rBPI21) as adjunctive treatment for children with severe meningococcal sepsis: a randomised trial. rBPI21 Meningococcal Sepsis Study Group. *Lancet* 2000; 356: 961–7.
- [58] van Deuren M, Santman FW, van Dalen R et al. Plasma and whole blood exchange in meningococcal sepsis. *Clin Infect Dis* 1992; 15: 424–30.
- [59] Luyt DK, Pridgeon J, Brown J et al. Extracorporeal life support for children with meningococcal septicaemia. *Acta Paediatr* 2004; 93: 1608–11.
- [60] MacLaren G, Butt W, Best D, Donath S. Central extracorporeal membrane oxygenation for refractory pediatric septic shock. *Pediatr Crit Care Med* 2011; 12(2): 133–6.
- [61] Fellick JM, Sills JA, Marzouk O, et al. Neurodevelopmental outcome in meningococcal disease: a case-control study. *Arch Dis Child* 2001; 85: 6–11.
- [62] Viner RM, Booy R, Johnson H et al. Outcomes of invasive meningococcal serogroup B disease in children and adolescents (MOSAIC): a case-control study. *Lancet Neurol* 2012; 11(9): 774–83.