

Invazivna meningokokna bolest u osoba zaraženih HIV-om – povećani rizik ili logična pretpostavka

Šime ZEKAN, dr. med., specijalist infektolog

Referentni centar za dijagnostiku i liječenje zaraze HIV-om
Klinika za infektivne bolesti "Dr. Fran Mihaljević", Zagreb

Ključne riječi

invazivna meningokokna bolest
HIV-infekcija
MSM (men having sex with men)

Key words

invasive meningococcal disease
HIV-infection
MSM (men having sex with men)

Primitljeno: 2014-04-24

Received: 2014-04-24

Prihvaćeno: 2014-06-11

Accepted: 2014-06-11

Uvod

Infekcija virusom humane imunodeficijencije (HIV) povezana je s povećanim rizikom od niza bakterijskih infekcija. Najčešće se radi o bolestima koje izazivaju bakterije poput *Mycobacterium tuberculosis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Salmonellae*, *Haemophilus influenzae* i *Staphylococcus aureus* [1, 2]. S druge strane podaci o vezi infekcije HIV-om i *Neisseria meningitidis* su oskudni. Autori jedne ranije studije koja je retrospektivno analizirala podatke od 1988. do 1993. iz Atlante u Sjedinjenim

Pregledni rad

Infekcija HIV-om povezuje se s povećanim rizikom od obolijevanja od mnogih bakterijskih infekcija, ali podaci o povezanosti HIV-a i meningokoka su oskudni. Nedavne studije pokazuju povišeni rizik od invazivne meningokokne bolesti među HIV-zaraženima koji je i do 13 puta veći od onog u općoj populaciji. Također postoje i izvještaji o grupiranjima invazivne meningokokne bolesti među muškarcima koji imaju spolne odnose s drugim muškarcima (MSM) u nekoliko većih gradova poput Berlina, New Yorka i Los Angelesa. Skrb za HIV-zaražene u Hrvatskoj je centralizirana. Nije zabilježen niti jedan slučaj invazivne meningokokne bolesti u kohorti ovih bolesnika u Hrvatskoj. Udio MSM među našim HIV-zaraženim bolesnicima je visok. Stoga se može očekivati da će kombinacija ova dva rizična faktora opisana u literaturi (HIV-infekcija i pripadnost MSM zajednici), dovesti do slučaja invazivne meningokokne bolesti i u Hrvatskoj. Ako se to dogodi, bit će potrebna brza reakcija epidemiološke službe kako bi se spriječilo širenje infekcije i pojava novih bolesnika.

Invasive meningococcal disease among persons with HIV – an increased risk or plausible assumption

Review paper

Infection with HIV is associated with an increased risk for several bacterial infections but data on the relationship between HIV and *Neisseria meningitidis* are limited. Recent studies have reported an increased risk for invasive meningococcal disease among HIV-infected persons, up to 13 times greater than among the general population. There have been reports on outbreaks of invasive meningococcal disease among men who have sex with men (MSM) in few larger cities like Berlin, New York City, Los Angeles.

Care for HIV-infected patients in Croatia is centralized. There have been no cases of invasive meningococcal disease recorded among patients in our cohort. But since the rate of MSM among our HIV-infected patients is high, we expect that both confirmed risk factors from the literature (HIV-infection and belonging to MSM community) combined could result with invasive meningococcal disease in Croatia as well. Fast responses from the epidemiology service will be needed to prevent further spread of new infections.

Američkim Državama (SAD) zabilježili su da osobe zaražene HIV-om između 25 i 49 godina starosti imaju 24 puta veću šansu za obolijevanje od invazivne meningokokne bolesti nego HIV nezaraženi [3].

Rasprava

Većina studija u eri prije primjene visoko aktivne anti-retrovirusne terapije (HAART, od engl. *highly active anti-retroviral therapy*) nije pronašla povezanost HIV-zara-

ženih osoba i učestalijeg obolijevanja od invazivne meningokokne bolesti. Možemo spekulirati da je tada životni vijek HIV-zaraženih bio kraći, pa je vjerojatnost da će doživjeti invazivnu meningokoknu bolest kao ipak rijedak događaj, bila jednostavno manja.

Cohen i sur. u jednoj recentnijoj studiji pronašli su 11 puta veću incidenciju invazivne meningokokne bolesti kod HIV-zaraženih osoba u odnosu na HIV-nezaražene i to neovisno o dobi [4]. Studija je napravljena u jednoj provinciji Južnoafričke Republike, zemlje koja procjenjuje broj HIV-zaraženih na 6,5 milijuna što je više od bilo koje druge zemlje u svijetu. Pitanje je može li se incidencija bilo kojeg stanja kod HIV-zaraženih u zemlji s tako visokim stopama zaraze HIV-om generalizirati na populacije gdje je udio HIV-zaraženih puno manji.

Naposlijetku je i Centar za kontrolu i prevenciju bolesti iz SAD-a (CDC od engl. *Center for Disease Control and Prevention*) objavio podatke da je kumulativna godišnja incidencija invazivne meningokokne bolesti 13 puta veća u osoba s kriterijima za postavljenje dijagnoze AIDS-a nego u onih koje ne bi bili tako klasificirani. [5]

Na pitanje je li HIV-infekcija neovisan rizik za razvoj meningokokne bolesti pokušala je odgovoriti i Laura Miller sa suradnicima u studiji o povećanom riziku za invazivnu bolest kod osoba zaraženih HIV-om [6]. Uspoređujući podatke iz zdravstvenih registara New Yorka za osobe starosti od 15 do 64 godina u razdoblju od 2000. do 2011. zaključili su da je incidencija invazivne meningokokne bolesti 3,4 na 100 000 HIV-zaraženih u odnosu na 0,34 kod njihovih HIV-negativnih vršnjaka. Zaključak je da HIV-pozitivne osobe imaju 10 puta veću šansu za obolijevanje. Autori ističu da su u eri HAART-a osobe zaražene HIV-om nedvojbeno pod većim rizikom, a dodaju i da se skoro 90 % slučajeva među HIV-zaraženima moglo spriječiti tetravalentnim meningokoknim cjepivom jer je 35 od 38 dokazanih slučajeva pokazalo serogrupe A, C, Y ili W 135. Istaknuli su i potrebu za studijama koje bi ispitale isplativost preporuke za rutinskim cijepljenjem protiv meningokoka za osobe zaražene HIV-om.

U Hrvatskoj se sve osobe zaražene HIV-om liječe isključivo u Referentnom centru za HIV/AIDS koji se nalazi u Klinici za infektivne bolesti "Dr. Fran Mihaljević" u Zagrebu. Ovakav centralizirani pristup nosi mnoge prednosti. Objedinjavanje skrbi na jednom mjestu omogućuje da svi bolesnici imaju pristup referentnom centru, odgovarajućim laboratorijskim pretragama, centralnoj dostupnosti antiretrovirusne terapije te ekspertnom timu koji je specijaliziran za oboljele od HIV-infekcije. Od 1997. postoji i elektronska baza podataka u kojoj se vode svi bolesnici pa tako postoje i podaci o komorbiditetima. Ovakav pristup nam omogućava da možemo sa sigurnošću potvrditi kako do sada nismo imali niti jedan slučaj invazivne meningokokne bolesti kod HIV-zaraženih bolesnika u Hrvatskoj.

Jednako tako možemo vrlo brzo doći do drugih relevantnih epidemioloških podataka vezanih za ovu populaciju. Nekoliko podataka su vrlo zanimljivi i potencijalno važni za izloženost riziku od meningokokne bolesti za populaciju HIV-zaraženih.

Od svih otkrivenih slučajeva HIV-a u Hrvatskoj u razdoblju od 1984–2013. godine, 56,8 % su muškarci koji imaju spolne odnose s drugim muškarcima (MSM od engl. *men having sex with men*). Vjerojatno je taj postotak i veći jer se mnogi od njih zbog straha od stigmatizacije ne izjašnjavaju otvoreno o svojim seksualnim navikama. Njihov udio se zadnjih godina dalje povećava pa su tako 2012. godini, 84 % novootkrivenih infekcija HIV-om u Republici Hrvatskoj bile MSM osobe, što je najveći udio u Europi među novootkrivenim bolesnicima. Mnogi od njih su imali druge spolno prenosive bolesti (sifilis, gonoreja, infekcije klamidijom, hepatitis B i C), a epidemiološki su opet mnoge od tih infekcija vezane za boravak u velikim gradovima zapadne Europe, poput Berlina, gdje su imali seksualni kontakt s pripadnicima MSM zajednice.

Upravo u Berlinu je između listopada 2012. i svibnja 2013. zabilježeno 5 bolesnika s invazivnom meningokoknom bolešću koja je bila izazvana meningokokom serogrupe C. Radilo se o mladim MSM osobama od kojih su 3 umrle [7]. Javnozdravstvene službe u Njemačkoj su reagirale i ova informacija je prosljeđena MSM zajednici i organizacijama koje se skrbe o HIV-zaraženima kako bi se moglo brzo reagirati, a predloženo je i cijepljenje HIV-zaraženih kao i pripadnika MSM zajednice. Kako nakon toga nije bilo više slučajeva službena preporuka za cijepljenje u Berlinu je ostala na razmatranju i cijepljenje nije preporučeno.

Slična grupiranja invazivne meningokokne bolesti zabilježena su u MSM zajednici u SAD-u. U New York-u je od 2010. do 2012. zabilježeno 17 oboljenja sa 6 smrtnih ishoda, a svi izolati bili su meningokok serogrupe C [8]. Procjena je bila da MSM populacija ima 50 puta veću incidenciju obolijevanja od opće populacije iste dobi i zbog toga je Gradski ured za zdravstvo New York-a donio preporuku za cijepljenje svih MSM u tom gradu, bez obzira na HIV-status. U preporuci je naglašeno da se posebno odnosi na osobe koje se upuštaju u bliske kontakte s drugim muškarcima kontaktom preko Interneta i na mjestima gdje se okuplja više ljudi na malom prostoru kao što su barovi i klubovi za što se sve smatra da povećava rizike od zaraze.

Zašto bi ova bolest bila češća upravo u toj populaciji? Postoji nekoliko pretpostavki, a njihovo značenje je upitno. Ranije epidemiološke studije pronašle su visoke stope kliconoštva meningokoka kod ove populacije, orofaringealno 43 %, ali i 2 % rektalno te 1 % uretralno [9]. Već su zabilježena grupiranja invazivne meningokokne bolesti u ovoj populaciji i drugdje (Toronto 2001, Chicago 2003) [10]. Postoje spekulacije vezane uz specifična rizična ponašanja i mogućnost prijenosa koja imaju biološku lo-

gičnost, ali tek trebaju biti potvrđena molekularno-epidemiološkim istraživanjima.

Kako bismo mi kao infektolozi trebali gledati na sve ove podatke? Nadzor svakako treba prepustiti epidemiolozima kao i odluku o preventivnim akcijama. Lokalni zdravstveni dužnosnici su u nekim slučajevima preporučili cijepljenje za populaciju pod rizikom (MSM u New York-u i Los Angelesu) i čini se da su imali uspjeha jer se broj infekcija smanjio [11]. Treba istaknuti da je pokrivenost populacija kao MSM cijepljenjem u pravilu nezadovoljavajuća kao i kod drugih teško dostupnih skupina.

Nama ostaje da pratimo preporuke iz razvijenijih zemalja, procijenimo rizik kod naših HIV-zaraženih bolesnika, pogotovo onih iz skupine MSM i predložimo cijepljenje analogno s mogućim rizicima kojima bi bili izloženi. Ipak možda je najvažnije koordinirati sve službe od javnog zdravstva preko kliničara do udruga koje okupljaju ugrožene skupine kako bi, kada se invazivna meningokokna bolest pojavi, odgovor bio usklađen i brz da se spriječi mogućnost epidemijskog širenja bolesti.

Literatura

- [1] Hart CA, Beeching NJ, Duerden BI i sur. Infections in AIDS. *J Med Microbiol* 2000; 49(11): 947–67.
- [2] Huang L, Crothers K. HIV-associated opportunistic pneumonias. *Respirology* 2009; 14(4): 474–85.
- [3] Stephens DS, Hajjeh RA, Baughman WS, Harvey RC, Wenger JD, Farley MM. Sporadic meningococcal disease in adults: results of a 5-year population-based study. *Ann Intern Med* 1995; 123(12): 937–40.
- [4] Cohen C, Singh E, Wu H, et al. Group for Enteric, Respiratory and Meningeal disease Surveillance in South Africa (GERMS-SA). Increased incidence of meningococcal disease in HIV-infected individuals associated with higher case-fatality ratios in South Africa. *AIDS* 2010; 24(9): 1351–60.
- [5] Cohn AC, MacNeil JR, Clark T, et al. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevention and control of meningococcal disease: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 2013; 62(RR-2): 1–28.
- [6] Miller L, Arakaki L, Ramautar A, et al. Elevated risk for invasive meningococcal disease among persons with HIV. *Ann Intern Med* 2014; 160(1): 30–7.
- [7] Marcus U, Vogel U, Schubert A, et al. A cluster of invasive meningococcal disease in young men who have sex with men in Berlin, October 2012 to May 2013. *Euro Surveill* 2013; 18(28).
- [8] Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Notes from the field: serogroup C invasive meningococcal disease among men who have sex with men – New York City, 2010–2012. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2013; 61(51–52): 1048.
- [9] Janda WM, Bohnhoff M, Morello JA, Lerner SA. Prevalence and site-pathogen studies of *Neisseria meningitidis* and *N gonorrhoeae* in homosexual men. *JAMA* 1980; 244(18): 2060–4.
- [10] Schmink S, Watson JT, Coulson GB, et al. Molecular epidemiology of *Neisseria meningitidis* isolates from an outbreak of meningococcal disease among men who have sex with men, Chicago, Illinois, 2003. *J Clin Microbiol* 2007; 45(11): 3768–70.
- [11] Simon MS, Weiss D, Gulick RM. Invasive meningococcal disease in men who have sex with men. *Ann Intern Med* 2013; 159(4): 300–1.