

# Postekspozicijska profilaksa meningokokne bolesti

**Dragana JURIĆ<sup>1)</sup>, dipl. ing.**  
**Srđan ROGLIĆ<sup>2)</sup>, mr. sc., dr. med.,**  
**specijalist infektolog**  
**Marica MILETIĆ-MEDVED<sup>1)</sup>, dr. sc., dr.**  
**med., specijalist epidemiolog**  
**Suzana BUKOVSKI<sup>2)</sup>, doc. dr. sc., prim.**  
**dr. med., specijalist kliničke mikrobiologije**

<sup>1)</sup>Zavod za javno zdravstvo Brodsko-posavske županije, Slavonski Brod

<sup>2)</sup>Klinika za infektivne bolesti "Dr. Fran Mihaljević", Zagreb

## Ključne riječi

*meningokokna bolest*  
*kemoprofilaksa*  
*prevencija*

## Key words

*meningococcal disease*  
*chemoprophylaxis*  
*prevention*

**Primljeno:** 2014–03–20

**Received:** 2014–03–20

**Prihvaćeno:** 2014–06–20

**Accepted:** 2014–06–20

## Uvod

Invazivna meningokokna bolest (IMB) je akutna, potencijalno smrtonosna bolest uzrokovana striktno humanim patogenom *Neisseria meningitidis*. Meningokona bolest se u Hrvatskoj uobičajeno javlja sporadično. Kod nas, kao i drugdje u Europi, bolest je najčešće uzrokovana meningokokom serološke grupe B, dok su grupe A i C, kao i grupe W135, X, Y i Z, rjeđe uzrok IMB u nas. Meningokok se najčešće prenosi iz nazofarinksa asimptomatskoga kliconoše na druge osobe kapljicama kod kihanja, kašljanja i govora. Bolest ima sezonski karakter i

Prikaz bolesnika

Invazivna meningokokna bolest (IMB) javlja se najčešće sporadično, ali iznenađujuće i s visokim letalitetom. Uzročnik se prenosi kapljičnim putem iz nazofarinksa asimptomatskog kliconoše ili oboljele osobe, češće tijekom zimskih mjeseci. U Hrvatskoj, kao i u drugim dijelovima Europe, IMB najčešće uzrokuje *Neisseria meningitidis* serološke grupe B. Prosječna incidencija IMB u Hrvatskoj u proteklih petnaestak godina iznosi 1,07 na 100 000 stanovnika, dok u Brodsko-posavskoj županiji iznosi 0,78 na 100 000 stanovnika. Oboljeli se obavezno liječe u bolnici, a pravovremeno započeto antimikrobno liječenje povećava vjerojatnost povoljnog ishoda bolesti. Zbog visoke stope smrtnosti IMB, javnozdravstvene aktivnosti usmjerene su na otkrivanje bliskih kontakata u kojih se mora provesti pravodobna i učinkovita kemoprofilaksa. U ovom radu prikazujemo slučaj šestogodišnje djevojčice oboljele od IMB i protuepidemijske mjere provedene u cilju sprječavanja sekundarnih slučajeva.

## Post-exposure prophylaxis of meningococcal disease

Case report

Invasive meningococcal disease (IMD) occurs most often sporadically, but suddenly and with high mortality rates. The pathogen is transmitted by droplets from the nasopharynx of asymptomatic carrier or patient, commonly during the cold season. Serogroup B meningococcus dominates in Croatia as elsewhere in Europe. The average incidence over the past fifteen years has been 1,07 per 100 000 population in Croatia while in the Brod – Posavina County the average incidence has been 0,78 per 100 000 population. Patients with IMD should be hospitalized and treated immediately with antibiotics to improve patient outcome. Due to the high mortality rates of meningococcal disease, public health activities are focused on providing timely and effective chemoprophylaxis to close contacts. We describe a six-year-old girl with IMD and post-exposure prophylaxis activities in order to prevent secondary cases.

na druge kontakte. Razumijevanje trendova u epidemiologiji meningokokne bolesti važno je zbog redefiniranja potrebnih mjera kontrole i prevencije [3].

## Prikaz bolesnice

Do sada zdrava djevojčica u dobi od 6 godina pregledana je u Općoj bolnici "Dr. Josip Benčević" u Slavonskom Brodu drugi dan bolesti koja se očitovala vrućicom uz pojavu osipa u vidu ljubičastih mrlja koje su se brzo širile (Slika 1). Uz to se tužila na bolove u nogama, uglavnom je ležala i mirovala te je u dva navrata povratila. Nakon učinjene osnovne laboratorijske obrade i empirijske terapije ceftriaksonom, upućena je na dalju obradu i liječenje u Kliniku za infektivne bolesti "Dr. Fran Mihaljević" u Zagrebu zbog sumnje na meningokoknu bolest. Iz anamneze se doznalo da je tri dana pred prijemom kašljala uz sekreciju iz nosa, a braća su uzimala antibiotik zbog respiratorne infekcije.

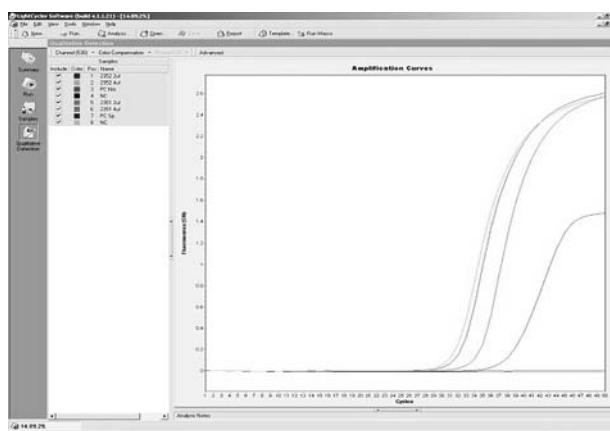


**Slika 1.** Promjene na koži u prikazane bolesnice s invazivnom meningokoknom bolešću

**Figure 1.** Haemorrhagic rash in our patient with invasive meningococcal disease

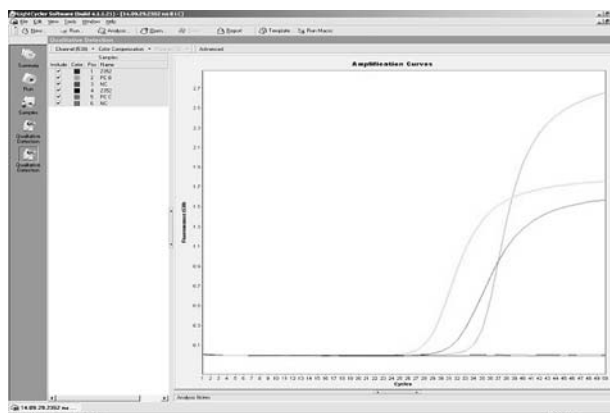
Pri prijemu u Kliniku bolesnica je bila afebrilna, urednoga stanja svijesti, urednih vitalnih funkcija (PGCS 15, krvni tlak 107/74 mmHg, puls 106/min, frekvencija disanja 18/min, SpO<sub>2</sub> 98 % uz udisanje sobnog zraka). Opće stanje nije bilo značajnije narušeno. Po koži čitavog tijela i udova imala je gust hemoragičan osip s morfama promjera od 0,5 do 2 cm. Meningitički sindrom bio je negativan. Ostali status bio je bez osobitosti.

Od laboratorijskih nalaza kod prijama izdvajala se ubrzana sedimentacija eritrocita (45 mm/sat), povišena serumska koncentracija C-reaktivnog proteina (189 mg/L) i leukocitoza ( $22 \times 10^9/L$ ) s neutrofilijom od 91 %. Poremećeni su bili parametri koagulacije (protrombinsko vrijeme udjel 0,49, fibrinogen 5,7 g/L, D-dimeri 1,50 mg/L). Nalazi rendgena pluća i srca te EKG-a bili su uredni. U uzorku krvi *in house* metodom lančane reakcije polimeraze u stvarnom vremenu (*real-time* PCR) detekcijom *ctrA* gena (prema Corless i suradnicima) detektirana je DNK *Neisseria meningitidis* grupe B [4] (Slike 2. i 3.).



**Slika 2.** Detekcija *N. meningitidis* metodom *real-time* PCR u uzorku krvi prikazane djevojčice s invazivnom meningokoknom bolešću

**Figure 2.** Detection of *N. meningitidis* in blood sample of our patient with invasive meningococcal disease by *real-time* PCR method



**Slika 3.** Određivanje serogrupe *N. meningitidis* u uzorku krvi oboljele djevojčice metodom *real-time* PCR

**Figure 3.** Serogrouping of *N. meningitidis* in blood sample of our patient with invasive meningococcal disease by *real-time* PCR method

Liječenje je provedeno parenteralnom primjenom ceftriaksona tijekom sedam dana uz simptomatske mjere. Prva dva dana boravka djevojčica je bila febrilna, treći dan subfebrilna, a potom afebrilna do otpusta. Cijelo vrijeme boravka bila je uredne svijesti i vitalnih parametara. Osip je tijekom hospitalizacije nepotpuno regresirao.

Već kod pregleda djevojčice u Općoj bolnici "Dr. Josip Benčević" u Slavonskom Brodu dežurni infektolog postavio je sumnju na meningokoknu bolest te je telefonom obavijestio pripravnog epidemiologa koji je unutar nekoliko sati obavio epidemiološki izvid. Bolesna djevojčica potjecala je iz ruralne sredine, a osim slobodnog prostora u dvorištu, zatvoreni stambeni prostor bio je deficitaran, osobito mala spavaća soba površine oko 15 m<sup>2</sup> u kojoj su boravili roditelji i četvero djece, što je moglo pogodovati nastanku infekcije. Epidemiolog je odmah poduzeo po-

**Tablica 1.** Kemoprofilaksa provedena u osoba u bliskom kontaktu s oboljelom djevojčicom**Table 1.** Chemoprophylaxis of high-risk contacts of the index-case patient with invasive meningococcal disease

<b>Djeca/Children</b>		
<b>Dob/Age (godine/years)</b>	<b>Tjelesna težina/Weight (kg)</b>	<b>Rifampicin (sirup/syrup) ā 20 mg/ml (per os/PO)</b>
2	12	2 × 120 mg tijekom dva dana/per two days
3	15	2 × 150 mg tijekom dva dana/per two days
5	17	2 × 170 mg tijekom dva dana/per two days
5	19	2 × 190 mg tijekom dva dana/per two days
5	19	2 × 190 mg tijekom dva dana/per two days
6	24	2 × 240 mg tijekom dva dana/per two days
<b>Broj odraslih osoba/ Number of adults</b>	<b>Rifampicin ā 300 mg/kapsula/ capsule (per os/PO)</b>	<b>Ciprofloksacin ā 500 mg/tableta/tablets (per os/PO)</b>
1	600 mg svakih 12 sati tijekom 2 dana/ every 12 hours per two days	
4		500 mg jednokratno/single dose

trebnu intervenciju u članova obitelji i drugih kontakata (djece iz susjedstva s kojima se bolesnica svakodnevno igrala do pojave bolesti) prema američkim smjernicama [5]. Započeta je kemoprofilaksa koja se u članova obitelji sastojala od primjene rifampicina po shemi: u djece 10 mg/kg dva puta na dan tijekom dva dana, a u odraslih 600 mg dva puta na dan tijekom dva dana. U četvero preostalih kontakata ordiniran je ciprofloksacin u jednokratnoj peroralnoj dozi od 500 mg (Tablica 1). Osobe koje nisu bile u bliskom kontaktu s bolesnicom nisu dobile kemoprofilaksu. Osobe koje su obuhvaćene kemoprofilaksom nadzirane su tijekom njene primjene. Nitko od njih nije razvio simptome bolesti, niti je imao nuspojave na primjenjivani lijek. Savjetovali smo preseljenje djece u susjednu prostoriju na spavanje kako bi se smanjenjem broja osoba u istoj prostoriji snizio rizik širenja meningokoka, ali i drugih respiratornih infekcija.

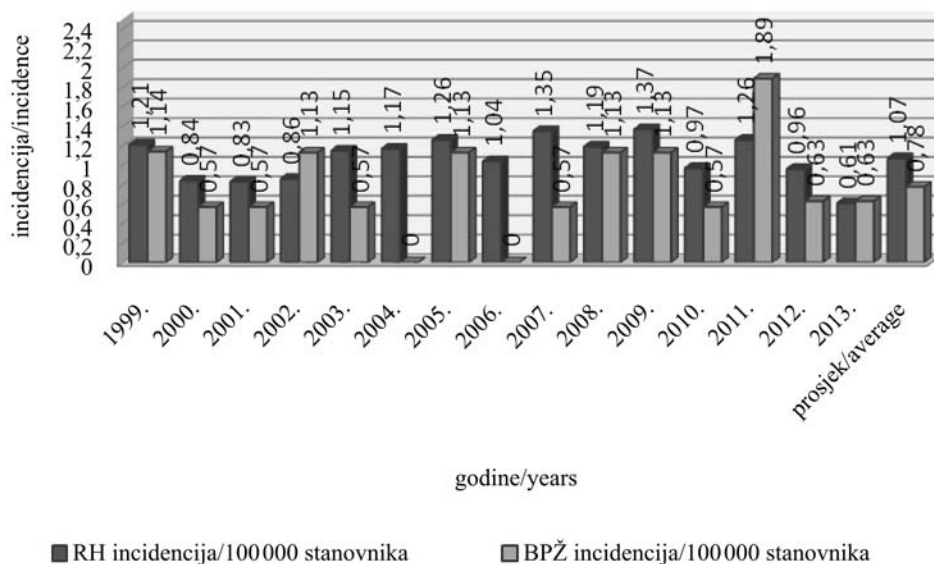
## Rasprava

Meningokokna bolest još uvijek predstavlja javno-zdravstveni problem, kako u nerazvijenom dijelu subsaharske Afrike gdje se javlja endemski i ugrožava preko 260 milijuna stanovnika (tzv. meningokokni pojas, engl. *meningitis belt*) [6], tako i u razvijenom svijetu. Uzročnik nije visoko kontagiozan, a znatno se češće nađe u obrisku nazofarinksa nego tonzila [2]. Meningokokna bolest se u Europi pojavljuje sporadično, rjeđe u manjim epidemijama. Temeljem podataka Službe za epidemiologiju Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo, u Hrvatskoj se u zadnjih petnaest godina godišnje bilježi između 26 i 61 bolesnika s IMB (meningokoknom sepsom i/ili meningitisom) što čini prosječnu incidenciju od 1,07 na 100 000 (raspon od 0,60 do 1,37) uz jedno manje grupiranje koje se dogodilo u jed-

nom velikom gradskom vrtiću. Tijekom istog razdoblja incidencija u Brodsko-posavskoj županiji kretala se od 0,57 do 1,89 na 100 000, odnosno prosječno 0,78 na 100 000 stanovnika (Slika 4). Na području Brodsko-posavske županije, kao i ostatka Hrvatske, većina oboljelih su djeca iz najmlađih dobnih skupina, bez i jednog registriranog sekundarnog slučaja. Prosječna incidencija meningokokne bolesti u Brodsko-posavskoj županiji iznosi 0,78 na 100 000 stanovnika i nešto je manja od prosječne incidencije IMB u Hrvatskoj [7].

Budući da meningokokna infekcija ima još uvijek visoku smrtnost i moguće značajne posljedice, iznimno je važno čim prije započeti antimikrobno i suportivno liječenje [8]. U naše bolesnice radilo se o akutnoj meningokokcemiji srednje teškoga tijeka. Odmah je postavljena klinička dijagnoza, a laboratorijski je potvrđena samo molekularnom dijagnostikom, jer je djevojčica dobila jednu dozu ceftriaksona prije uzimanja hemokulture. Promptno je započeto antimikrobno liječenje uz suportivne mjere što je u naše bolesnice polučilo povoljan ishod bolesti bez komplikacija i posljedica.

Članovi obitelji te ostale osobe koje su bile u bliskom kontaktu s oboljelim od IMB imaju povećani rizik dobivanja infekcije. Sekundarni slučaj IMB u obitelji se ne događa često. Procjenjuje se da do sekundarnog prijenosa dolazi u 2–4 slučaja na 1000 bliskih kontakata oboljele osobe. Međutim i tako je rizik od IMB u ovoj populaciji 500 do 800 puta veći nego u općoj populaciji [6]. Zbog toga je kod članova obitelji potrebno provesti učinkovitu kemoprofilaksu. Važno je da se kemoprofilaksa provede što ranije, najbolje unutar 24 sata od trenutka prijave sumnje na meningokoknu bolest. Prijava se podnosi telefonski na temelju kliničke slike, a kemoprofilaksa se provodi odmah ne čekajući mikrobiološku potvrdu bolesti [6].



**Slika 4.** Incidencija meningokokne bolesti u Hrvatskoj (RH) i u Brodsko-posavskoj županiji (BPŽ) od 1999. do 2013. godine  
**Figure 4.** Incidence of meningococcal disease in Croatia (RH) and Brod-Posavina County (BPŽ) in the period 1999 – 2013

Kemoprofilaksa se primjenjuje kod kontakata s visokim rizikom obolijevanja, a to su, osim članova uže obitelji, svi koji jedu i spavaju u istim prostorima, primjerice djeca koja su bila u istoj jasličkoj ili vrtičkoj skupini, osobe koje su višekratno spavale u istoj prostoriji, osobe u svakodnevnom bliskom ili intimnom kontaktu ukoliko je kontakt ostvaren unutar 7 dana od pojave prvih simptoma u prvoga slučaja [6]. Medicinsko osoblje koje je bilo u kontaktu s oboljelim treba dobiti profilaksu samo ukoliko je sudjelovalo u postupcima oživljavanja (endotrahealna intubacija, resuscitacija, disanje usta na usta). Ostalo medicinsko osoblje koje sudjeluje u liječenju i njezi bolesnika s IMB bi trebao nositi zaštitne maske uz standardne mjere zaštite [6].

U Hrvatskoj je praksa da se članovima najuže obitelji (roditeljima, partneru) kemoprofilaksa daje u bolnici gdje je zaprimljena osoba s IMB. Epidemološka služba, nakon izvida, provodi kemoprofilaksu u ostalim rizičnim skupinama koje su bile u kontaktu s oboljelim osobom, primjerice jasličkoj ili vrtičkoj.

Visoko rizičnim kontaktima uz antibiotik treba dati i upute da se odmah jave liječniku ukoliko se pojave simptomi IMB (vrućica, hladne okrajine, glavobolja). Kontaktima niskog rizika treba samo dati upute da se jave liječniku ako se pojave simptomi koji bi mogli upućivati na IMB.

Asimptomatsko kliconoštvo u gornjem dišnom sustavu nalazimo u do 10 % populacije, a prevalencija je veća u grupama ljudi koji žive u skućenom prostoru [9]. Kemoprofilaksa je djelotvorna u eliminaciji kliconoštva *N. meningitidis*, a osnovni joj je cilj smanjiti rizik obolijevanja od IMB za osobe koje su bile u bliskom kontaktu s

oboljelim. Međutim, kemoprofilaksom se ne može spriječiti pojava bolesti ako je osoba već u periodu inkubacije. Također, kemoprofilaksa se ne preporuča ako je prošlo više od 4 tjedna od kontakta s oboljelim osobom.

Osobe koje trebaju dobiti kemoprofilaksu morale bi biti upoznate s prednostima i rizicima uzimanja antibiotika i moraju dobiti jasne upute (u nekim zemljama trebaju dati pisani pristanak). Svako odbijanje kemoprofilakse mora biti zabilježeno. Antibiotička profilaksa i informiranje trebaju se završiti unutar 24 sata od prvog zabilježenog slučaja IMB [9].

Za putnike koji su u avionu sjedili uz oboljelu osobu duže do 8 sati također je predviđena kemoprofilaksa [6].

Kemoprofilaksu ne trebaju dobiti osobe koje su bile u povremenom kontaktu s oboljelim, bez dokaza o dužem zajedničkom boravku s oboljelim osobom (škola, radno mjesto, djeca iz različitih grupa u vrtiću ili igraonici), indirektni kontakti (obitelj osobe koja je bila u kontaktu s oboljelim osobom), osobe koje nisu bile u intimnom kontaktu (ljubljenje u obraz, osobe koje nisu koristile isti pribor za jelo i piće), kao ni medicinsko osoblje koje nije bilo direktno izloženo respiratornom sekretu oboljele osobe [6, 9].

U kemoprofilaksi članova obitelji osobe s IMB se najčešće upotrebljava rifampicin, dva puta dnevno tijekom 2 dana. Međutim u zemljama u kojima je zabilježena pojava sojeva meningokoka rezistentnih na rifampicin treba pažljivo pratiti stanje ukućana koji su dobili rifampicin kao kemoprofilaksu. Odraslim osobama može se dati i ciprofloksacin u jednoj dozi i dobra je alternativa rifampicinu u eradikaciji kliconoštva, ali se ne preporuča osobama mlađim od 18 godina. Ceftraksion se daje u jednoj dozi intramuskularno 250 mg odraslim osobama, odno-

**Tablica 2.** Izbor i doze lijekova za kemoprofilaksu invazivne meningokokne bolesti**Table 2.** Medications and dosages for chemoprophylaxis of invasive meningococcal disease

Lijek/drug	Dobna skupina/ Age group	Doziranje/Dosage	Način primjene/Route	Trajanje/Duration
Rifampicin	Djeca/Children <1 mjeseca/month	5 mg/kg svakih 12 sati/every 12 hours	per os/PO	2 dana/2 days
	Djeca/children ≥1 mjeseca/month	10 mg/kg svakih 12 sati/every 12 hours	per os/PO	2 dana/2 days
	Odrasli/Adults	600 mg svakih 12 sati/every 12 hours	per os/PO	2 dana/2 days
Ceftriakson	Djeca/Children <15 godina/years	125 mg	i.m./IM	jednokratno/single dose
	Odrasli/Adults	250 mg	i.m./IM	jednokratno/single dose
Ciprofloksacin	Odrasli/Adults	500 mg	per os/PO	jednokratno/single dose

sno 125 mg djeci. Posebno je pogodan za kemoprofilaksu trudinica i djece koja ne mogu uzeti lijek oralno. Rifampicin, ciprofloksacin i ceftriakson su 90–95 % djelotvorni u redukciji kliconoštva (Tablica 2) [6]. Roditelje i osoblje škole ili vrtića treba savjetovati da prate pojavu simptoma u visoko i nisko rizičnih osoba tijekom 4 tjedna od posljednjeg kontakta osobe s oboljelom osobom. Nakon tog razdoblja rizik oboljevanja od IMB za ove osobe jednak je riziku osoba iz opće populacije [9].

Uzimanje obriska nazofarinksa i/ili ždrijela i mikrobiološko kultiviranje prije i/ili nakon provođenja kemoprofilakse se ne preporuča [9].

Zahvaljujući brzom protuepidemijskoj intervenciji naše epidemiološke službe i provođenju specifične kemoprofilakse, u našem slučaju nije došlo do pojave sekundarnih slučajeva IMB među bliskim kontaktima naše bolesnice. Kemoprofilaksom su, osim članova obitelji oboljele djevojčice, bila obuhvaćena i djeca koja su bila u svakodnevnom bliskom kontaktu s oboljelom djevojčicom u zadnjih 7 dana prije početka bolesti. Kod djece bliskih kontakata primijenjen je rifampicin u sirupu, a u odraslih bliskih kontakata je jednokratno peroralno primijenjen ciprofloksacin. Davanje kemoprofilakse protiv meningokoka u Hrvatskoj je obvezno i propisano Zakonom o zaštiti pučanstva od zaraznih bolesti [10, 11, 12] i Pravilnikom o načinu provođenja imunizacije, seroprofilakse, kemoprofilakse protiv zaraznih bolesti te o osobama koje se moraju podvrgnuti toj obvezi [13], a liječnik koji ju propisuje treba obratiti pozornost na kontraindikacije primjenjivanog lijeka te dati posebna upozorenja.

U nekim zemljama oboljelim osobama i bliskim kontaktima za dugotrajniju zaštitu se preporuča i cijepljenje dostupnim cjepivima. Uz već postojeće kvadrivalentno cjepivo protiv meningokoka seroloških grupa A, C, Y i W135, koje se primjenjuje za cijepljenje putnika u zemlje s visokom prevalencijom bolesti uzrokovane ovim grupama meningokoka, i konjugiranog cjepiva protiv meningokoka

grupe C, koje se primjenjuje u razvijenim zemljama, može se očekivati i primjena novog cjepiva protiv meningokoka grupe B koje će pridonijeti smanjenju incidencije ove teške i potencijalno smrtonosne infekcije u zemljama u kojim prevladava IMB uzorkovana ovom grupom meningokoka.

## Zaključak

Na temelju karakteristične kliničke slike u naše je bolesnice brzo postavljena dijagnoza IMB što je kasnije potvrđeno mikrobiološkom obradom. Uz pravovremeno i odgovarajuće liječenje djevojčica se potpuno oporavila i nije imala fizičkih niti psihičkih posljedica što je potvrđeno naknadnim pregledima pedijatra i psihologa. Pravovremenom kemoprofilaksom u članova obitelji i djece iz susjedstva nisu zabilježeni sekundarni slučajevi meningokokne bolesti u ovom slučaju. Kako bi se smanjio rizik oboljevanja ostalih ukućana, sugerirana je mjera smanjenja broja osoba koje spavaju u zajedničkom prostoru.

## Literatura

- [1] Sheets CD, Harriman K, Zipprich J, et al. Fatal meningococcal disease in a laboratory worker California, 2012. *Morb Mortal Wkly Rep* 2014; 63(35): 770–2.
- [2] Orr HJ, Gray SJ, Macdonald M, Stuart JM. Saliva and meningococcal transmission. *Emerg Infect Dis* 2003; 9(10): 1314–5.
- [3] Moura AS, Pablos-Méndez A, Layton M, Weiss D. Epidemiology of meningococcal disease, New York City, 1989–2000. *Emerg Infect Dis* 2003; 9(3): 355–61.
- [4] Corless CE, Guiver M, Borrow R, Edwards-Jones V, Fox AJ, Kaczmarski EB, i sur. Simultaneous detection of *Neisseria meningitidis*, *Haemophilus influenzae*, and *Streptococcus pneumoniae* in suspected cases of meningitis and septicemia using real-time PCR. *J Clin Microbiol* 2001; 39: 1553–1558.

- [5] Mueller JE, Sangaré L, Njanpop-Lafourcade BM et al. Molecular characteristics and epidemiology of meningococcal carriage, Burkina Faso, 2003. *Emerg Infect Dis* 2007; 13(6): 847–54.
- [6] CDC. Control and prevention of meningococcal disease recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 2013; 62(RR02); 1–22.
- [7] Klišmanić Z, Barač Juretić K, Tripković I. Epidemiological characteristics of invasive meningococcal disease in the Split-Dalmatia County 1996–2010. *Acta Clin Croat* 2013; 52(4): 485–91.
- [8] 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 Glasn* 2009; 29:3, 111–20.
- [9] Flett P. Invasive Meningococcal Disease Guidelines for Public Health Staff –2009; Operational Directive OD 0236/09 2009. [http://www.health.wa.gov.au/circularsnew/print.cfm?Circ\\_ID=12575](http://www.health.wa.gov.au/circularsnew/print.cfm?Circ_ID=12575)
- [10] Zakon o zaštiti pučanstva od zaraznih bolesti. *Narodne novine* 79/2007.
- [11] Zakon o zaštiti pučanstva od zaraznih bolesti. *Narodne novine* 113/2008.
- [12] Zakon o zaštiti pučanstva od zaraznih bolesti. *Narodne novine* 43/2009.
- [13] Zakon o zaštiti pučanstva od zaraznih bolesti. *Narodne novine* 103/2013.