

# Epidemiološke i kliničke značajke bolesnika s invazivnom meningokoknom bolešću hospitaliziranih u Klinici za infektivne bolesti "Dr. Fran Mihaljević" u Zagrebu

*Elvira ČELJUSKA-TOŠEV, dr. med.,  
specijalist infektolog  
Suzana BUKOVSKI-SIMONOSKI,  
doc. dr. sc., dr. med., specijalist mikrobiolog  
Marija GUŽVINEC, mag.,  
molekularni biolog  
Ivica KNEZOVIĆ, prim., dr. med.,  
specijalist infektolog*

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

## Ključne riječi

*invazivna meningokokna bolest  
sepsa  
meningitis*

## Key words

*invasive meningococcal disease  
sepsis  
meningitis*

**Primljeno:** 2009-06-12

**Received:** 2009-06-12

**Prihvaćeno:** 2009-09-01

**Accepted:** 2009-09-01

Stručni rad

Restrospektivno su analizirane epidemiološke i kliničke značajke invazivne meningokokne bolesti (IMB) kod 108 hospitaliziranih bolesnika, u petogodišnjem razdoblju, od 2003. – 2007. godine, što je prosječno iznosilo 22 bolesnika godišnje. IMB je najčešća kod dojenčadi i male djece, te u djece školske dobi. Sveukupno 73 % bolesnika bila su djeca u dobi do 15 godina, prosječne starosti 2,8 godina, a 27 % su bili stariji bolesnici. Ukupna smrtnost među našim bolesnicima bila je 4,6 % (3,7 % među djecom do 15 godina, a u starijih bolesnika 6,8 %). Bolest se klinički prezentirala kao meningitis kod 14 (13 %), sepsa kod 28 (26 %) ili sepsa s meningitisom kod 66 (61 %) bolesnika. Etiološka dijagnoza bila je potvrđena kod svih bolesnika dokazom uzročnika iz primarno sterilnih materijala (krv i/ili cerebrospinalni likvor). Kultivacijom je uzročnik dokazan u 32 %, a molekularnim metodama (PCR) u 74 % bolesnika. Prevladavala je *N. meningitidis* serogrupe B (83 %), zatim serogrupe C (12 %) te serogrupa W 135 (1,8 %), dok je kod 2,7 % dokazan negrupabilan soj. Svi hospitalizirani bolesnici bili su sporadični slučajevi, nije zabilježena niti jedna epidemija. U razdoblju od 2003. do 2007. godine kod naših je bolesnika dokazano 7 izolata *N. meningitidis* smanjene osjetljivosti na penicilin. U svim se slučajevima radilo o izolatima serogrupe B. Uz već postojeća cjepiva protiv meningokoka (A, C, Y, W135), u tijeku su opsežna istraživanja u razvoju i primjeni djelotvornog cjepiva protiv *N. meningitidis* serogrupe B, koje će, nadamo se, doprinijeti smanjenju incidencije ove teške i potencijalno smrtonosne bolesti.

## Epidemiological and clinical characteristics of patients with invasive meningococcal disease hospitalized at the University Hospital for Infectious Diseases "Dr. Fran Mihaljević", Zagreb

Professional paper

We retrospectively analyzed epidemiological and clinical characteristics of invasive meningococcal disease (IMD) in 108 hospitalized patients in the period of five years, from 2003 to 2007. On average, 22 patients with meningococcal disease were treated per year. IMD was the commonest in infants and small children, and in school age children. Altogether 73 % of all patients were children up to 15 years of age (mean age 2,8 years) while the remaining 27 % were older patients. The total mortality rate among our patients was 4,6 % (3,7 % among children up to 15 years of age, and 6,8 % in older patients). The disease clinically presented as meningitis in 14 (13 %), as sepsis in 28 (26 %) or sepsis with meningitis in 66 (61 %) patients. Etiological diagnosis from primarily negative samples (blood and/or cerebrospinal fluid) proved positive in all patients. *N. meningitidis* was confirmed by cultivation in 32 %, and by PCR method in 74 % of cases. In etiologically confirmed cases, the most common serogroup of *N. meningitidis* was serogroup B (83 %), followed by serogroup C (12 %) and serogroup W 135 (1,8 %), while in 2,7 % of patients a non-groupable strain was isolated. All patients were sporadic cases. In the period from 2003 to 2007, *N. meningitidis* with reduced susceptibility to penicillin was detected in 7 isolates, all of them belonging to serogroup B. Along with currently available vaccine against meningococcus (A, C, Y, W 135), continuous efforts are undertaken worldwide to develop an efficient vaccine against *N. meningitidis* serogroup B, that would, we hope, contribute in reducing the incidence of this severe and potentially fatal disease.

## Uvod

Invazivna meningokokna bolest (IMB) i danas čini značajan javnozdravstveni problem, ne samo u zemljama u razvoju, već i u razvijenim zemljama. Bolest se u razvijenim zemljama najčešće javlja sporadično, a rjeđe u manjim epidemijama. Nakon uvođenja rutinskog cijepljenja protiv *Haemophilus influenzae* tip b i sve češće primjene cjepiva protiv *S. pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* postaje vodeći uzročnik meningitisa u djece. *N. meningitidis* vodeći je uzročnik bakterijskog meningitisa u djece i mlađih odraslih u SAD-u, s mortalitetom od 13 %, i drugi po redu uzročnik bakterijskog meningitisa kod odraslih. Na temelju razlika kapsularnih polisaharidnih antigena meningokoki su podijeljeni u 13 serogrupa, a većina infekcija uzrokovana je serogrupama A, B, C, Y i W135. Bolest se klinički može prezentirati kao meningitis, sepsa ili sepsa s meningitisom. U većini slučajeva radi se o teškim i srednje teškim kliničkim slikama. U rijetkim slučajevima fulminantne meningokokne sepsa smrtnost je najviša [1, 2, 3].

IMB se liječi suvremenim postupcima liječenja sepse i septičkog šoka u jedinicama intenzivnog liječenja.

Od antimikrobne terapije najčešće se primjenjuju cefalosporini treće generacije [4]. Incidencija meningokokne bolesti u Hrvatskoj u zadnjem desetljeću iznosila je 0,7–1,6/100 000 stanovnika, a u razdoblju od 2003.–2007. god. bila je 1,1–1,3/100 000. Od 2003.–2007. u Hrvatskom zavodu za javno zdravstvo (HZJZ) prijavljeno je 265 osoba s IMB, a prijava smrti bilo je 15 (5,6 %). Najčešće je bolest bila uzrokovana *N. meningitidis* serogrupe B, zatim serogrupe C i rijetko serogrupe W 135. U 2007. godini bilo je 58,3 % izolata serogrupe B, 6,7 % serogrupe C, a u 35 % nije bila prijavljena grupa. Bolest se u pravilu javlja sporadično [5].

## Ciljevi rada

Osnovni cilj rada je prikazati epidemiološke i kliničke značajke IMB u promatranom petogodišnjem razdoblju, ulogu suvremene dijagnostike u dokazivanju etiologije bolesti i značaj liječenja prema suvremenim principima intenzivnog liječenja.

Isto tako, cilj rada bio je utvrditi rane komplikacije i ishod bolesti.

## Bolesnici i metode

Retrospektivno su prikupljeni i analizirani epidemiološki i klinički pokazatelji bolesnika koji su zbog meningokokne bolesti liječeni u Klinici za infektivne bolesti "Dr. Fran Mihaljević" u Zagrebu (KZIB), u razdoblju od 1. siječnja 2003. do 31. prosinca 2007. godine.

Bolesnici su bili iz područja Zagreba, Zagrebačke županije, iz gradova središnje i istočne Hrvatske, te iz susjedne države BiH.

Podaci o bolesnicima prikupljeni su iz medicinske dokumentacije. U pretraživanju podataka koristili smo baze podataka Odjela za medicinsku dokumentaciju (KZIB), "Evidencija bolesnika" i novo izrađenu bazu "IMB" u kojoj su evidentirani samo bolesnici koji su preboljeli meningokoknu bolest te baze podataka Zavoda za kliničku mikrobiologiju KZIB. Korišteni su i podaci Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo.

Bolesnici su razvrstani prema vremenu stjecanja infekcije, dobi i spolu. Analizirani su klinički simptomi, laboratorijski nalazi, manifestacije bolesti, liječenje i komplikacije, osjetljivost na antimikrobne lijekove i ishod liječenja.

Kriterij za postavljanje dijagnoze bili su: klinička slika, laboratorijski nalazi i dokaz uzročnika u primarno sterilnim materijalima kao što su krv i/ili cerebrospinalni likvor. Glavni kriterij i definitivna dijagnoza bolesti bila je postavljena na temelju dokaza uzročnika iz krvi i/ili cerebrospinalnog likvora. Dokazivanje uzročnika iz nazofarinksa, i/ili bakterioskopski u likvoru i drugim materijalima, uz kliničku prezentaciju bolesti, nije bio sam po sebi dokaz bolesti i takove bolesnike nismo svrstali u našu grupu ispitanika.

U svih bolesnika učinjena je biokemijska, citološka i mikrobiološka pretraga krvi i u većine bolesnika analiza likvora. Lumbalnu punkciju (LP) učinili smo kod svih bolesnika kod kojih se sumnjalo na infekciju SŽS-a, ukoliko nije bila prisutna neka od relativnih kontraindikacija kao što su: znaci jako povišenog intrakranijskog tlaka, recentne ili prolongirane (>30 min) konvulzije, fokalne ili toničke konvulzije, ostali fokalni neurološki znaci, GCS manji od 13 ili pogoršanje stanja svijesti (npr. pad GCS s 15 na 13), stanje šoka, lokalna infekcija na mjestu LP i poremećaji koagulacije/antikoagulantna terapija/trombociti < 20 [6].

Klinička dijagnoza postavljala se na temelju najčešćih simptoma kao što su hemoragičan osip, opća slabost, izražen meningelani sindrom, vrućica, glavobolja, bolovi u nogama, hladne ruke i noge, otežano disanje, blijeda koža i/ili osip [7].

Bolest se prezentirala s tri sindroma i to kao meningokokna sepsa s meningitisom, zatim meningokokna sepsa bez meningitisa i kao meningokokni meningitis [10].

Mikrobiološka dijagnostika krvi i cerebrospinalnog likvora učinjena je konvencionalnim i molekularnim metodama.

Uzorci krvi i likvora kultivirani su na neselektivnoj čokoladnoj hranjivoj podlozi i krvnom agaru, u atmosferi s povećanim parcijalnim tlakom CO<sub>2</sub> (5–7 %) i povećanom vlagom u atmosferi pri 35 ± 1 °C tijekom 24 do 48 sati.

Izolirani uzročnik identificiran je biokemijskim testovima i serogrupiran aglutinacijom specifičnim antiserumima. Ispitana je i osjetljivost na antibiotike penicilin, ceftriakson, azitromicin, rifampicin i kotrimoksazol (AB Biodisk, Sweden). Uzorci likvora obojani su metodom po Gramu i mikroskopski pregledani radi utvrđivanja prisutnosti gram negativnih diplokoaka veličine 0,6 do 0,8  $\mu\text{m}$ . Direktno iz uzoraka likvora napravljena je aglutinacija sa specifičnim antiserumima za serogrupe A; B; C; W135 i Y (Pastorex, BioRad, Francuska). *In house* metodom real time PCR metodom detektiran je u uzorcima krvi i likvora *ctrA* gen *N. meningitidis* i napravljeno je genogrupiranje detekcijom *siaD* gena [8, 9].

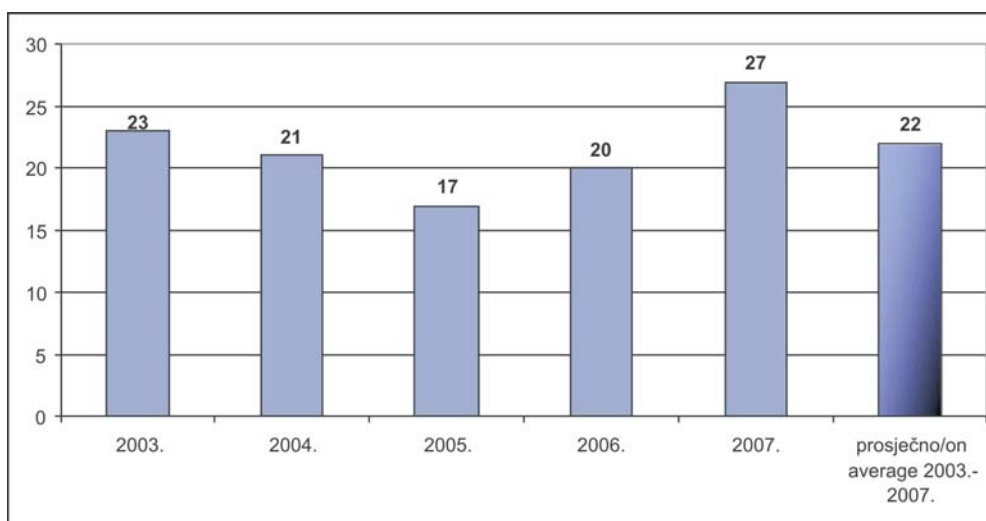
Podaci su obrađeni na osobnom računalu, a u statističkoj analizi korištena je deskriptivna statistika. Vrijednosti kontinuiranih varijabli opisani su aritmetičkom sredinom i standardnom devijacijom.

## Rezultati

U razdoblju od 1. siječnja 2003. do 31. prosinca 2007. u Klinici za infektivne bolesti "Dr. Fran Mihaljević" (KZ-IB) liječeno je 108 bolesnika s IMB, odnosno prosječno 22 bolesnika godišnje (Slika 1).

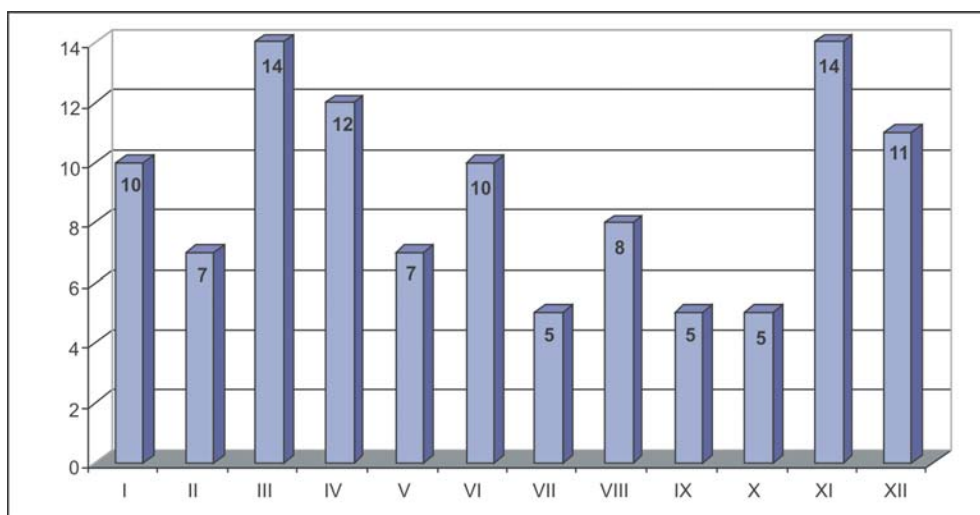
Bolest se pojavljivala tijekom čitave godine, ali s većom učestalošću u hladnijim mjesecima. Najviše bolesnika je hospitalizirano u ožujku i studenom (po 14 bolesnika), u travnju (12 bolesnika), u prosincu (11 bolesnika) te u siječnju (10 bolesnika) (Slika 2).

Najveći broj bolesnika 79/108 (73 %) bila su djeca u dobi od 0–15 godina, a 29/108 (27 %) su bili bolesnici stariji od 15 godina (Slika 3). Najmlađe dijete bilo je u dojenačkoj dobi, a najstarija bolesnica imala je 65 godina. Prosječna dob iznosila je 10 godina.



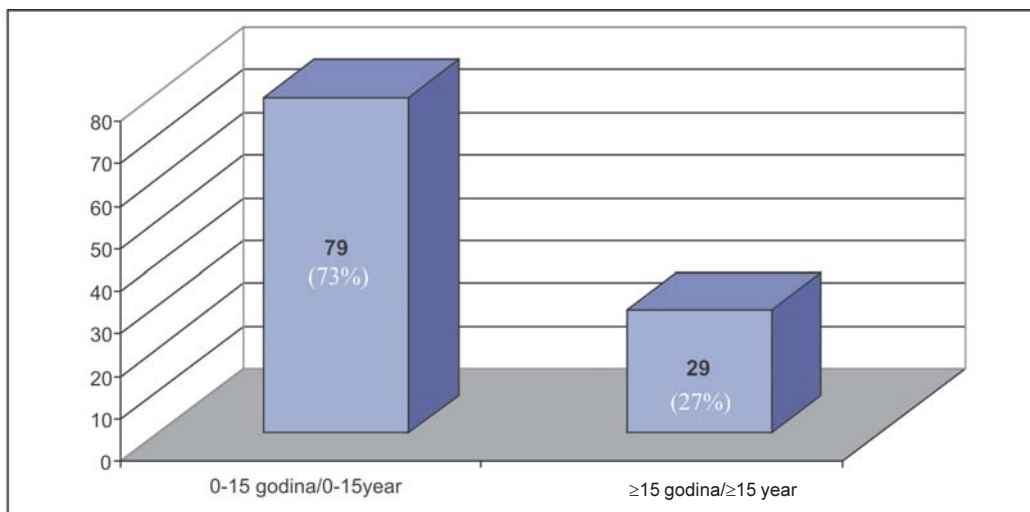
**Slika 1.** Broj bolesnika s invazivnom meningokoknom bolesti liječenih u KZIB 2003.–2007. ( $n=108$ )

**Figure 1.** The number of patients with invasive meningococcal disease treated at UHID from 2003–2007 ( $n=108$ )



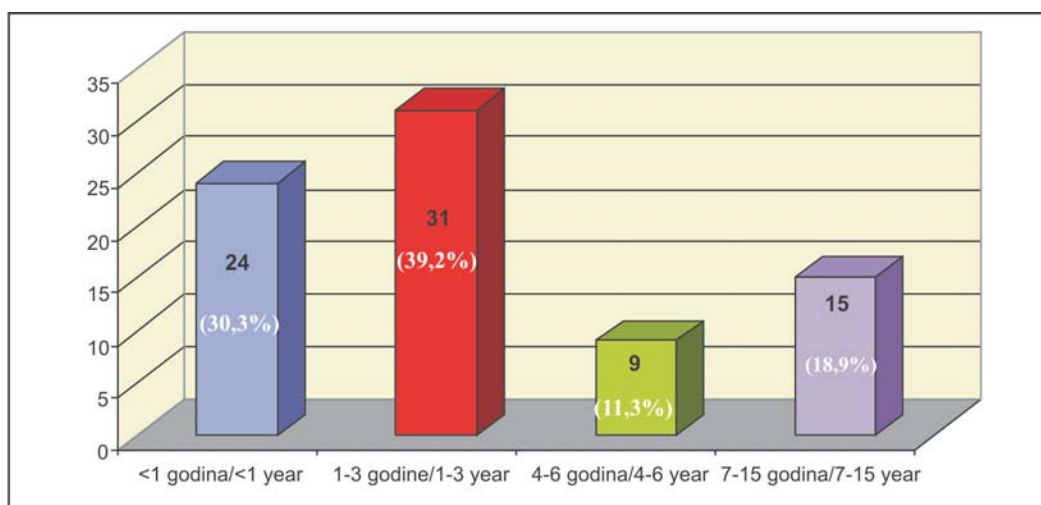
**Slika 2.** Sezonska raspodjela bolesnika s invazivnom meningokoknom bolesti u periodu od 2003.–2007.

**Figure 2.** Seasonal distribution of patients with invasive meningococcal disease in the period from 2003 to 2007



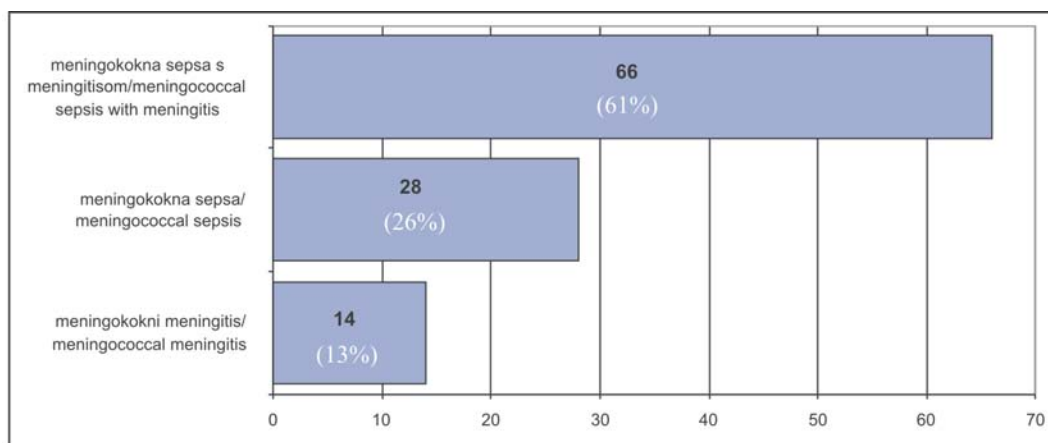
**Slika 3.** Raspodjela bolesnika s invazivnom meningokoknom bolesti po dobi ( $n=108$ )

**Figure 3.** Age distribution of patients with invasive meningococcal disease ( $n=108$ )



**Slika 3a.** Djeca (od 0 do 15 godina) s invazivnom meningokoknom bolesti raspoređena po dobnim skupinama ( $n=79$ )

**Figure 3a.** Distribution of children (0-15 years) with invasive meningococcal disease by age group ( $n=79$ )



**Slika 4.** Klinički oblici invazivne meningokokne bolesti ( $n=108$ )

**Figure 4.** Clinical presentation of invasive meningococcal disease ( $n=108$ )

Najviše oboljele djece bilo je u dobi od 1–3 godine – ukupno 31 (39,2 %). U dojenačkoj dobi bilo je 24 oboljelih (30,3 %), u predškolskoj dobi 9 (11,3 %), a u dobi od 7–15 godina 15 (18,9 %) (Slika 3a). U toj grupi bolesnika prosječna dob iznosila je 2,8 godina, a najmlađe dijete je imalo 3 mjeseca i 19 dana.

Invazivna meningokokna bolest se klinički manifestirala kao meningokokna sepsa s meningitisom u 66 (61 %) bolesnika, kao meningokokna sepsa u 28 (26 %) bolesnika i kao meningokokni meningitis u 14 (13 %) bolesnika (Slika 4).

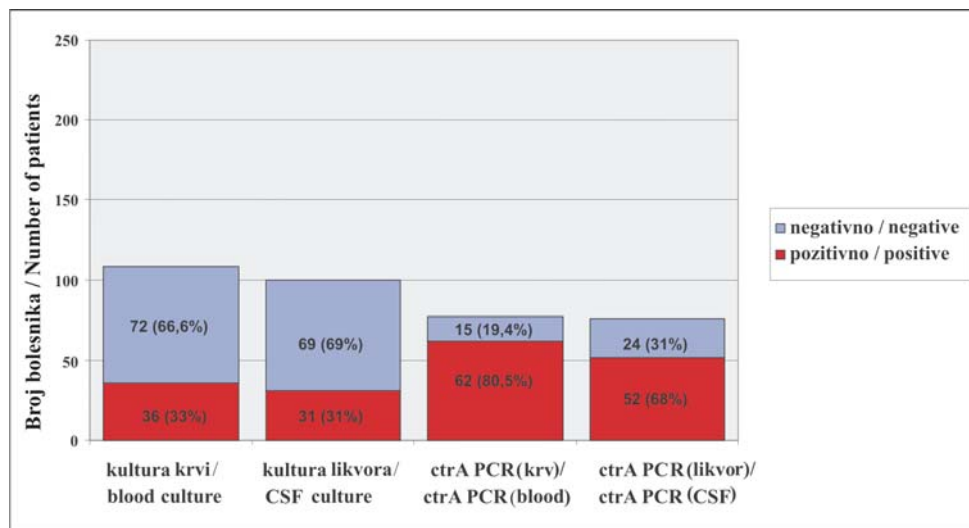
Među oboljelima bilo je više osoba muškog 59 (54,6%) negoli ženskog spola 49 (45,3 %).

Etiologija bolesti bila je potvrđena kod svih bolesnika kultivacijom uzročnika iz krvi i/ili likvora, i/ili detekcijom *ctrA* gena real time PCR metodom (PCR). Kultivacija uzročnika krvi učinjena je kod svih bolesnika (108), od čega je

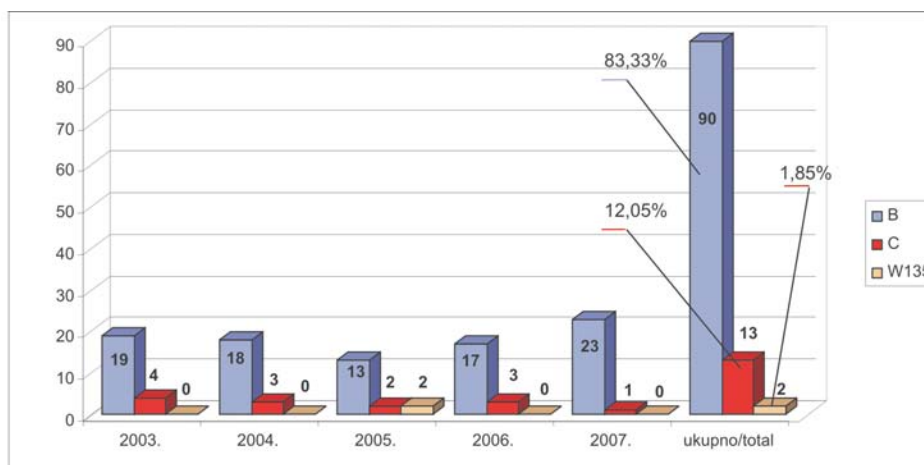
pozitivnih hemokultura bilo 36/108 (33 %), a negativnih 72/108 (66,6 %). Kultivacija likvora učinjena je kod 100 bolesnika, dok kod 8 ta pretraga nije učinjena. Pleocitoza je zabilježena kod 31/100 (31 %), a uredan nalaz kod 69/100 (69 %) bolesnika. PCR iz krvi učinjen je kod 77 bolesnika, a kod 31 ta pretraga nije rađena. Pozitivan PCR dobiven je kod 62/77 (80,5 %), a negativan kod 15/77 (19,4 %) bolesnika. PCR likvora rađen je kod 76 bolesnika, dok kod 32 bolesnika ta pretraga nije rađena. PCR-om dokazanih slučajeva iz likvora bilo je 52/76 (68 %), a negativnih 24/76 (31 %) (Slika 5).

Detekcija *ctrA* gena metodom real time PCR bila je pozitivna u krvi i/ili likvoru u 74 % bolesnika, a kultivacija uzročnika u 32 %.

Kod svih etiolški dokazanih slučajeva bolesti, učinili smo serogrupiranje i dokazali prevalenciju serogrupe B, i to u 90 (83,33 %) bolesnika. Na drugom mjestu je serogru-



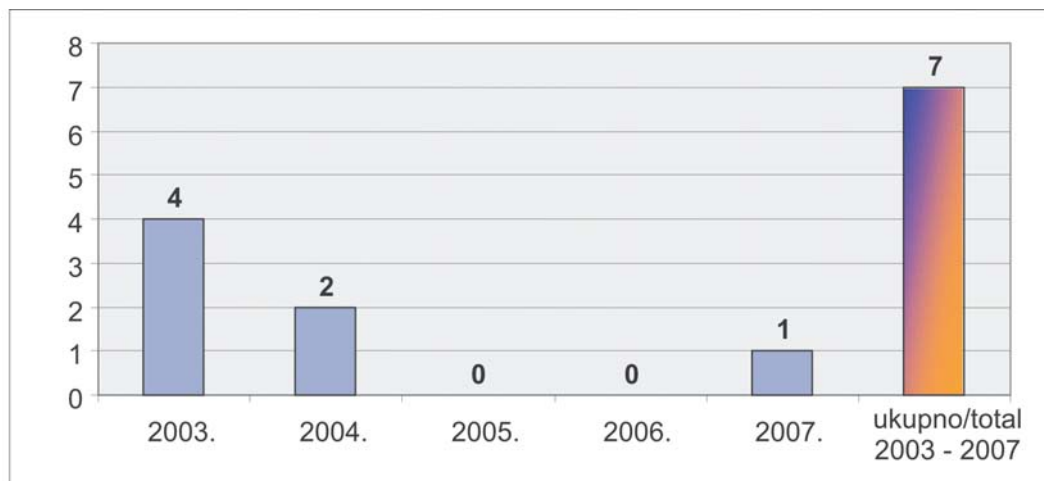
**Slika 5.** Etiološka dijagnostika IMB iz primarno sterilnih materijala krv i/ili cerebrospinalni likvor  
**Figure 5.** Etiological diagnosis of IMD from blood and/or cerebrospinal fluid



\*Serogrupe su određene u 105 od 108 slučajeva bolesti/Serogroups were determined in 105 of 108 cases

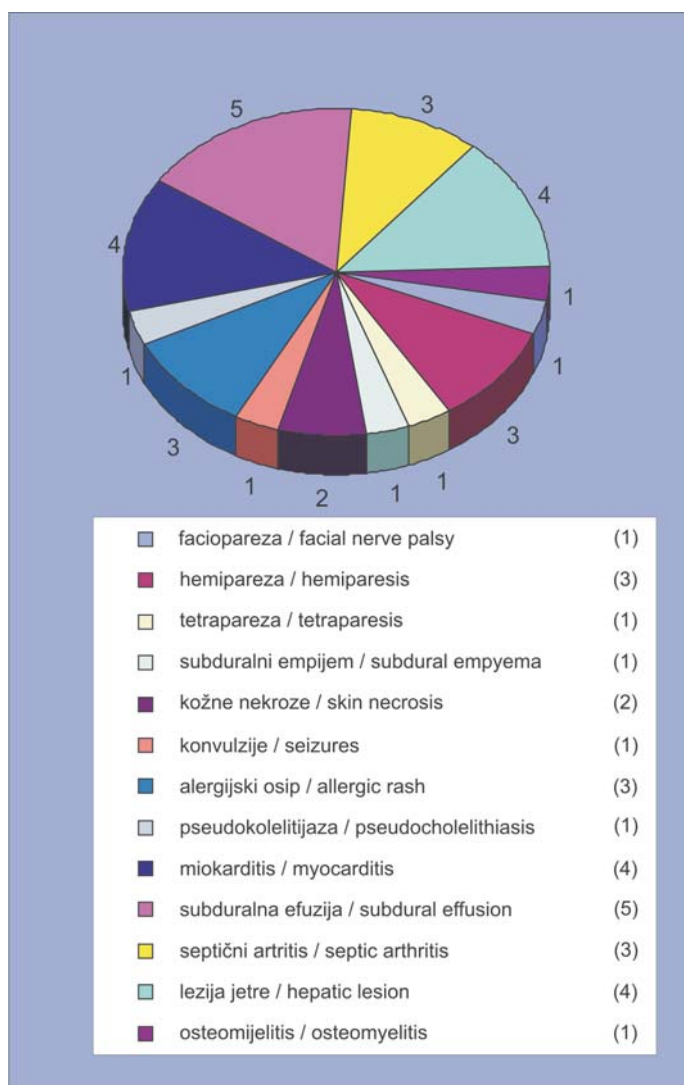
**Slika 6.** Serogrupe *N. meningitidis* kod invazivne meningokokne bolesti\*  
**Figure 6.** Serogroups of *N. meningitidis* in invasive meningococcal disease \*





**Slika 7.** Izolati *N. meningitidis* grupe B smanjene osjetljivosti na penicilin (MIK  $\geq 0,12 \mu\text{g/mL}$ )

**Figure 7.** Isolates of *N. meningitidis* group B with reduced susceptibility to penicillin (MIC  $\geq 0,1 \mu\text{g/mL}$ )



**Slika 8.** Komplikacije invazivne meningokokne bolesti ( $n=30$ )

**Figure 8.** Complications of invasive meningococcal disease ( $n=30$ )



**Slika 9.** Dijete s kožnim nekrozama u IMB (slikano 22/11/2007 u JIL za djecu)

**Figure 9.** A child with skin necrosis in IMD (picture was taken on 22/11/2007 in ICU for children)

pa C s 13 (12,03 %), a na trećem mjestu W135 s 2 (1,85 %) (Slika 6). U 3 slučaja (2,77 %) dokazan je negrupabilan soj.

Smanjena osjetljivost na penicilin, minimalna inhibitorna koncentracija (MIK)  $\geq 0,12$   $\mu\text{g/mL}$  utvrđena je za 7 izolata *N. meningitidis* serogrupe B (2003. godine u 4 bolesnika, 2004. g. u 2 bolesnika i 2007. g. u samo jednog bolesnika) (Slika 7).

Svi bolesnici liječeni su prema najsuvremenijim standardima intenzivnog liječenja koji se primjenjuju kod sepsa i meningitisa [4].

Od antimikrobne terapije najčešće su upotrebljavani cefalosporini treće generacije (C3G), u 82 % slučajeva (ceftriakson i cefotaksim), ili je korištena kombinacija gdje je terapija započeta s C3G, a po nalazu antibiograma nastavljena s penicilinom (u 16 %), dok je 2 % bolesnika liječeno samo penicilinom [17].

Komplikacije tijekom hospitalizacije bile su rijetke i pojavile su se kod 30 (27 %) bolesnika.

Najviše je bilo subduralnih efuzija (5 bolesnika), miokarditisa (4 bolesnika), jetrenih lezija (4 bolesnika), alergijskih osipa (3 bolesnika), septičnog artritisa (3 bolesnika), hemipareza (3 bolesnika), opsežnih kožnih nekroza (2 bolesnika) te u po jednog bolesnika zabilježene su pseudokolelitijaza, osteomijelitis, konvulzije, tetrapareza, faciopareza, subduralni empijem (Slika 8).

Dijete s kožnim nekrozama iz naše skupine bolesnika prikazano je na slici 9.

Subduralne efuzije su u većini slučajeva liječene konzervativno (kortikosteroidima), a veće su tretirane neurokirurški. Kod jednog djeteta kao nuspojava liječenja

razvila se ceftriaksonska pseudokolelitijaza. U troje djece primijećena je alergijska reakcija na ceftriakson koja se manifestirala kao osip. Kod jednog djeteta dijagnosticiran je osteomijelitis crijevne kosti. Septički artritis koljena primijećen je kod dvoje odraslih bolesnika, dok se kod jednog djeteta radilo o septičkom artritisu lakta. Jedno tromjesečno dojenče premješteno je na neurokirurgiju radi evakuacije i drenaže subduralnog empijema, a nakon zahvata je ponovno zaprimljeno radi nastavka liječenja, koje je uspješno dovršeno. Kod četvero bolesnika zabilježen je miokarditis odnosno mioperokarditis. Jedno dijete imalo je konvulzije.

Ishod bolesti u većine naših bolesnika bio je povoljan, pa je najveći broj bolesnika otpušten kući kao izliječen ili poboljšan. Od ukupno 108 bolesnika, 103 (95 %) su bili ispisani kao izliječeni ili poboljšani, dok je 5 bolesnika (4,6 %) umrlo. U dobnoj skupini djece do 15 godina smrtnost je iznosila 3/79 ili 3,7 %, dok je kod starijih bolesnika smrtnost bila 2/29 odnosno 6,8 %.

Od petero bolesnika koji su umrli zbog meningokokne bolesti bilo je troje bolesnika s fulminantnom sepsom (jedno 11-mjesečno dojenče, jedan 13-godišnji dječak i 65-godišnja bolesnica). Kod svo troje bolesnika nastupila je brza progresija bolesti, unutar 10 sati, s opsežnim potkožnim krvarenjima i multiorganskom disfunkcijom, a smrtni ishod nastupio je unutar 24–30 sati.

Na bolničko liječenje meningokokne bolesti u našoj ustanovi u ovom petogodišnjem razdoblju utrošeno je 1165 dana, a prosječno trajanje hospitalizacije kod svih bolesnika iznosilo je 15 dana. Prosječno trajanje hospitalizacije na dječjim odjelima bilo je kraće i iznosilo je 13 dana.

## Rasprava

Meningokokna je bolest zbog svog potencijalno smrtnog ishoda oduvijek izazivala strah i oprez, kako kod liječnika primarne zdravstvene zaštite tako kod infektologa i pedijatara.

U ovom radu smo kroz retrospektivnu analizu prikazali epidemiološke i kliničke osobitosti meningokokne bolesti kod bolesnika hospitaliziranih u KZIB u promatranom petogodišnjem razdoblju.

Naša Klinika ima dugogodišnje iskustvo u liječenju ove bolesti, pa se IMB sustavno prati i o tome redovito izvješćuje već više od 40 godina [13].

Naši bolesnici su bili većinom stanovnici grada Zagreba i Zagrebačke županije i to njih sedamdeset i petero (75/69 %), dok je trideset i dvoje (32/29 %) bolesnika bilo iz drugih gradova RH, a jedan (1/1 %) iz susjedne države BiH.

Većina naših bolesnika došla je u hitnu službu Klinike bez prethodnog pregleda liječnika opće prakse, čak njih 56 (51 %). Prethodno je bilo pregledano i upućeno iz primarne zdravstvene zaštite 43 (40 %) bolesnika. Na meningokoknu bolest postavljena je sumnja u njih 9 (8 %) i to su bili bolesnici koji su premješteni iz drugih ustanova gdje su prethodno bili hospitalizirani i obrađeni.

Bolesnici s meningokoknom bolesti često dolaze u našu ustanovu bez prethodne konzultacije liječnika iz primarne zdravstvene zaštite. U prvim satima bolesti teško je posumnjati na IMB s obzirom da su tada simptomi obično opći i nespecifični [7]. Međutim, opće stanje bolesnog djeteta, bljedilo kože, febrilitet ili pothlađenost, te bolovi u nogama mogu već i u prvim satima bolesti ukazati da je posrijedi ozbiljna bolest, iako specifičnog osipa tada još uglavnom nema [1, 2, 3, 7]. Hemoragični osip se obično javlja kasnije. Prema Thompsonu i suradnicima medijan javljanja osipa je 13 sati od pojave prvih simptoma bolesti [1, 7].

Što se epidemiološke situacije tiče, svi hospitalizirani bolesnici bili su sporadični slučajevi bolesti, jer iscrpnom epidemiološkom anamnezom i ispitivanjima nije se mogla naći povezanost između pojedinih bolesnika.

Činjenici da u navedenom razdoblju nije bilo epidemija, pridonosi i promptno obavješćavanje dežurne liječničke službe (unutar pola sata telefonom, a potom i prijavnicom) i prijavljivanje svakog slučaja, čak i sumnje na meningokoknu bolest, nadležnoj epidemiološkoj službi. Bliske kontakte se nadgleda i provodi se kemoprofilaksa.

Većina oboljelih javljala se u hladnijim mjesecima u godini, kada je povećana incidencija svih respiratornih virusnih infekcija, s vrhuncem pojavljivanja u ožujku kada je epidemija gripe u Hrvatskoj na kraju. Takovu povećanu incidenciju od ove bolesti spominje nekolicina autora u svijetu [1].

Kod naših bolesnika prevladava *N. meningitidis* serogrupe B (u 67 %), a ovakva distribucija serogrupa uklapa se u epidemiološka izvješća ECDC (European Commission for Disease Prevention and Control) gdje se u razdoblju od 2003.–2006. pretežno javlja *N. meningitidis* serogrupe B u 70–75 %, zatim serogrupa C u oko 18 %, a druge serogrupe javljaju se u oko 6 % [21] bolesnika. Incidencija IMB u Hrvatskoj u zadnjem desetljeću iznosila je 0,7–1,6 na 100 000 stanovnika, a u razdoblju od 2003.–2007. god. iznosila je 1,1–1,3/100 000. Incidencija u Hrvatskoj slična je podacima iz Europske unije gdje je 2005. godine incidencija IMB iznosila od 1,0–1,9/100 000 za zemlje iz našeg okruženja Mađarske i Austrije, te Švicarske, Francuske, Belgije, Nizozemske, Luksemburga i Danske. U 2006. god. incidencija ove bolesti u EU kreće se od 0,29/100 000 u Italiji do 4,37/100 000 u Irskoj [19].

U našem radu je odnos bolesnika 87/60 % muškog, prema 57/40 % ženskog spola. Bolest se javlja najčešće kod djece predškolske i školske dobi, tako da smo do petnaeste godine života liječili 77 % bolesnika, prosječne dobi od 2,8 god., što posve odgovara sličnim izvješćima u svijetu [1, 2, 7].

Kod dokazivanja etiologije bolesti, nizak postotak izolata *N. meningitidis* iz kulture krvi i/ili likvora (32 %) posljedica je prethodno dobivene antimikrobne terapije. Zato je u tim slučajevima vrlo važno u dijagnostici upotrebljavati molekularne metode za detekciju specifičnog gena. U naših je bolesnika postotak dokazivanja uzročnika *ctrA* gena PCR metodom u krvi iznosio 80,5 %, a u likvoru 68 %. Rezultati su gotovo identični onima u svijetu [1].

Upotrebom te dijagnostičke metode značajno se povećava mogućnost etiološke potvrde IMB, ali i ubrzava postavljanje dijagnoze.

Kao što je prikazano i objavljeno u mnogim multicentričnim studijama u svijetu, IMB se u većini slučajeva prezentirala sindromima kao što su sepsa s meningitisom, sepsa bez meningitisa i samo meningitis [7, 10].

U liječenju IMB primijenili smo sve suvremene standarde koji se primjenjuju u jedinicama intenzivnog liječenja u koje ubrajamo: rano prepoznavanje, ranu resuscitaciju, hitno započinjanje terapijskih postupaka, stalnu reevaluaciju stanja, anticipiranje komplikacija, po potrebi modificiranje terapije, aktivno traganje za ishodištem i uzročnicima, bez odgađanja empirijske antimikrobne terapije i hitni transport u jedinicu intenzivnog liječenja, bez odlaganja rane resuscitacije [4, 17, 18].

Od antimikrobne terapije primijenjeni su uglavnom cefalosporini treće generacije, odnosno ceftriakson u 80 % bolesnika, a rjeđe cefotaksim. Utvrđena je smanjena osjetljivost na penicilin (MIC veći od 0,12 µg/mL) u 7 izolata *N. meningitidis* serogrupe B, što klinički nije bilo značajno, ali svakako ima epidemiološku važnost [10, 11, 12].

Komplikacije su u naših bolesnika bile rijetke i sve su uspješno izliječene.



Smrtnost od IMB u svijetu prosječno iznosi 10–15 % usprkos najsvremenijoj terapiji [1, 2, 3, 7]. Howitz M. i suradnici iz Danske, u radu s velikim brojem bolesnika s meningokoknom bolešću (5924), navodi smrtnost od 7,6 % [20]. U našoj promatranoj skupini smrtnost je bila 4,6 % (5/108 umrlih). U dobnj skupini djece do 15 godina bio je 3/79 ili 3,7 %, dok je kod stariji bolesnika bilo 2/29 odnosno 6,8 %.

Tako niska smrtnost rezultat je više faktora: brzi pristup bolesnika specijaliziranoj ustanovi kao što je KZIB, kao i educiranost liječnika koji imaju veliko iskustvo u prepoznavanju i liječenju meningokokne bolesti. Nisko smrtnosti pridonosi svakako i liječenje prema suvremenim standardima u jedinicama intenzivnog liječenja.

Cijepljenjem se danas u svijetu pokušava smanjiti incidencija ove bolesti. Tako su u zadnjih nekoliko godina registrirane različite vakcine za sojeve A, C, Y i W135, koje su pokazale dosta dobre rezultate, i u tim zemljama gdje se primjenjuju znatno se snizila incidencija IMB izazvana serogrupom C, te serogrupama A, Y i W135 [19, 21].

Kako velika većina naših izolata pripada grupi B, korist od današnjih cjepiva u Hrvatskoj i mnogim zemljama je mala, ali se u svijetu rade opežna istraživanja u otkrivanju učinkovitog cjepiva za ovu serogrupu i u budućnosti se očekuje smanjenje incidencije ove grupe bolesti [21, 22].

## Zaključak

Invazivnu meningokoknu bolest u Hrvatskoj najčešće izaziva *N. meningitidis* serogrupe B i to u više od polovice slučajeva. Znatno rjeđe je izazvana s *N. meningitidis* grupe C i još rjeđe grupama W135 i Y.

Bolest se javlja sporadično i u promatranom razdoblju nisu zabilježene epidemije.

IMB se klinički najčešće prezentira kao sepsa s meningitisom ili samo sepsa, a rjeđe kao meningitis.

Većinom se radi o srednje teškoj i teškoj kliničkoj slici bolesti, dok je fulminantni najteži oblik bolesti, koji najčešće ima smrtni ishod, bio rijetkost i u promatranj skupini iznosio je 3 %.

Oboljeli su najčešće bila dojenčad i mala djeca do 3 godine (prosječna dob je iznosila 2,8 godina), odnosno grupa djece do 15 godina.

Za povoljan ishod meningokokne bolesti ključno je pravodobno prepoznavanje i pravodobno započinjanje adekvatnog liječenja, i to već prije dolaska u jedinicu intenzivnog liječenja, gdje se primjenjuju suvremeni standardi liječenja sepse i septičkog šoka.

Budućnost rješavanja ove teške i potencijalno smrtonosne bolesti bit će u prevenciji, odnosno u otkrivanju učinkovitog cjepiva za najčešću serogrupu B.

## Literatura

- [1] Apicella M. *Neisseria meningitidis*. U: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, (ur.). Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 6.izd. Philadelphia: Elsevier/Churchill Livingstone; 2005., str. 2498–513.
- [2] Božinović D, Boras A. *Neisseria meningitidis*. U: Begovac J, Božinović D, Lisić M, Baršić B, i sur. Infektologija. Zagreb: Profil; 2006., str. 598–607.
- [3] Božinović D. Akutni bakterijski meningitis. U: Barišić N. Pedijatrijska neurologija. Zagreb: Medicinska naklada; 2009., str. 456–75.
- [4] Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, i sur. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. Crit Care Med 2008;36(1):296–327.
- [5] Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Hrvatski zdravstveno-statistički ljetopis 2007. URL: <http://www.hzjz.hr/>
- [6] Kneen R, Solomon T, Appleton R. The role of lumbar puncture in suspected CNS infection – a disappearing skill? Arch Dis Child 2002;87(3):181–3.
- [7] Thompson MJ, Ninis N, Perera R, i sur. Clinical recognition of meningococcal disease in children and adolescents. Lancet 2006;367:397–403.
- [8] Bukovski-Simonoski S, Gužvinec M, Tambić-Andrašević A. Invasive meningococcal disease in Croatia - should our health care policy be changed in the near future? 9th Meeting of The European Monitoring Group on Meningococci-Abstract Book. Rome, Italy; 2007.
- [9] Bukovski Simonoski S, Tambić-Andrašević A, Gužvinec M, Boras A, Božinović D. Comparison of Real-Time PCR detection and traditional laboratory cultivation of *Neisseria meningitidis*. 8th Meeting of The European Monitoring Group on Meningococci - Abstract Book. Dublin, Ireland; 2005.
- [10] Michael A, Stephen BC, Morven SE, Anna RT. Clinical manifestations of meningococcal infection. URL: <http://www.uptodate.com>
- [11] Tambić Andrašević A. Rezistencija na antibiotike najvažnijih bakterijskih patogena u dječjoj dobi. Pediatr Croat 2005;49(Suppl. 1):198–201.
- [12] Tambić Andrašević A. Otpornost bakterija na antibiotike – vodeći problem medicine u 21. stoljeću. Medicina 2007;43:7–14.
- [13] Klinika za infektivne bolesti "Dr. Fran Mihaljević", Zagreb. Izvješće o medicinskom radu – godišnja izvješća 1969.–2007.
- [14] Tunkel AR, Hartman BJ, Kaplan SL, i sur. Practice guidelines for management of bacterial meningitis. Clin Infect Dis 2004; 171:632–8.
- [15] Harrison LH. Prospects for Vaccine Prevention of Meningococcal Infection. Clin Microbiol Rev 2006;19:142–64.
- [16] Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, i sur. Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. Crit Care Med 2004;32:858–73.
- [17] Giroir BP. Meningococemia as a model for testing the hypothesis of antiseptic therapies. Crit Care Med 2000;28:S57–S59.
- [18] Department of Paediatric Neurology, Leeds teaching Hospitals NHS Trust. Guidelines when considering lumbar puncture. May 2008. URL: <http://www.leedspct.nhs.uk/attachment/e7b2c3bb40c3f78be49766a9c0e35f6f/bbd1902e51299e10ffb73462fa26c3ea/Lumbar+Puncture+Guidelines.pdf>

- [19] Chandra M, Ramsay M. EU-IBIS: Surveillance and epidemiology of invasive meningococcal disease in Europe 1999–2006. URL: [http://www.euibis.org/documents/emgm\\_07\\_pdfs/euibis\\_surveillance\\_emgm07.pdf](http://www.euibis.org/documents/emgm_07_pdfs/euibis_surveillance_emgm07.pdf)
- [20] Howitz M, Lambersten L, Simonesn JB, Christensen JJ, Molbak K. Morbidity, Morbidity, mortality and spatial distribution of meningococcal disease, 1974–2007. *Epidemiol Infect* 2009;137: 1631–40.
- [21] EU-IBIS Network. Invasive Neisseria meningitidis in Europe 2006. Health Protection Agency, London 2006. URL: [www.euibis.com](http://www.euibis.com)
- [22] Pollard AJ, Nadel S, Ninis N, Faust SN, Levin M. Emergency management of meningococcal disease: eight years on. *Arch Dis Child* 2007;92(4):283–6.