

Javnozdravstveni aspekt infekcije HIB-om, evaluacija provedbe cijepljenja i utjecaja na pobol

Milanović, Silvia

Master's thesis / Diplomski rad

2014

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Split, School of Medicine / Sveučilište u Splitu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:171:209855>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-08-26**



Repository / Repozitorij:

[MEFST Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U SPLITU
MEDICINSKI FAKULTET**

Silvia Milanović

**JAVNOZDRAVSTVENI ASPEKT INFEKCIJE HIB-om, EVALUACIJA PROVEDBE
CIJEPLJENJA I UTJECAJA NA POBOL**

DIPLOMSKI RAD

**Akadska godina
2013./2014.**

Mentor: Prof. dr. sc. Rosanda Mulić

Split, rujan, 2014.

**SVEUČILIŠTE U SPLITU
MEDICINSKI FAKULTET**

Silvia Milanović

**JAVNOZDRAVSTVENI ASPEKT INFEKCIJE HIB-om, EVALUACIJA PROVEDBE
CIJEPLJENJA I UTJECAJA NA POBOL**

DIPLOMSKI RAD

**Akadska godina
2013./2014.**

Mentor: Prof. dr. sc. Rosanda Mulić

Split, rujna, 2014.

SADRŽAJ :

1. UVOD	1
1.1. HAEMOPHILUS INFLUENZAE	2
1.1.1. Mikrobiologija.....	2
1.1.2. Epidemiologija	3
1.1.3. Patogeneza.....	6
1.1.4. Imunologija	7
1.1.5. Kliničke manifestacije infekcija uzrokovanih s <i>Haemophilus influenzae</i> tipa b	9
1.1.5.1. Gnojni meningitis.....	10
1.1.5.2. Pneumonija i empijem	12
1.1.5.3. Epiglotitis	13
1.1.5.4. Septički artritis	14
1.1.5.5. Bakterijemija sa slikom sindroma sistemnog upalnog odgovora.....	14
1.1.6. Dijagnoza	14
1.1.7. Liječenje	16
1.1.8. Kemoprofilaksa	18
1.1.9. Cijepljenje	19
2. CILJ RADA	25
3. MATERIJALI I METODE	27
4. REZULTATI	29
4.1. Gnojni meningitis uzrokovan <i>H. influenzae</i> u djece do pet godina života u Hrvatskoj.....	30
4.2. Učinak cijepljenja protiv <i>H. influenzae</i> na pobol od invazivnih bolesti uzrokovanih <i>H. influenzae</i>	31
4.3. Obuhvat cijepljenjem i docijepljivanjem protiv Hib-a u Hrvatskoj	32
4.4. Oboljeli od invazivnih oblika bolesti uzrokovanih <i>Haemophilus influenzae</i> – podaci iz arhive Infektološke klinike KBC Split, razdoblje 1997-2013.....	33
5. RASPRAVA	36
6. ZAKLJUČAK	41
7. LITERATURA	43
8. SAŽETAK	48
9. SUMMARY	50
10. ŽIVOTOPIS	52

1. UVOD

1.1. HAEMOPHILUS INFLUENZAE

Haemophilus influenzae, poznat i kao Pfeiffer's bacil ili *Bacillus influenzae*, je G – kokobacil koji pripada porodici *Pasteurellaceae*. Richard Pfeiffer je prvi put opisao *Haemophilus influenzae* 1892. tijekom pandemije gripe. Ova bakterija posjeduje nekoliko čimbenika virulencije koji igraju ključnu ulogu u razvoju upalnog odgovora kao što su kapsula, adhezijski proteini, pili, vanjska membrana, IgA1 proteaze i na kraju, ali ne manje važno, i lipooligosaharid (1).

Meningitis je najčešći klinički oblik invazivne Hib bolesti, a ostale češće kliničke manifestacije invazivne Hib bolesti su bakterijemija/sepsa, epiglotitis, celulitis, septički artritis, osteomijelitis, perikarditis i pneumonija. Razvoju invazivne bolesti skloniji su bolesnici s asplenijom, anemijom srpastih stanica, limfomima, hipo- ili agamaglobulinemijom i deficitima komplementa, ali mogu oboljeti i inače zdrava djeca. U razdoblju prije sveobuhvatnog cijepljenja protiv ove bolesti, godišnja incidencija invazivne Hib bolesti u Europi se kretala od 23 do 41 na 100.000 djece mlađe od 5 godina. U 40-70% slučajeva radilo se o gnojnom meningitisu koji je u 15-30% preživjelih rezultirao oštećenjem sluha ili trajnim neurološkim oštećenjima, uz smrtnost od 3-6 %. (2). Gnojni meningitis najčešća je bolest uzrokovana Hib-om. Od njega oboljevaju djeca do 5. godine života, a najugroženija su ona od 6-11 mjeseci života. Bolest završava smrću za 2-5% oboljelih, a može ostaviti i trajne posljedice u vidu duševne zaostalosti, gluhoće i/ili poremećaja govora u 15-30% preživjele djece. Prvi je živući organizam kojem je u potpunosti izoliran genom 1995. godine. Najčešće parazitira sluznicu gornjeg respiratornog sustava, konjunktive i genitalnog sustava, a čovjek mu je jedini poznati domaćin. Lako se prenosi, osobito u zatvorenom kolektivu, kapljičnim putem ili izravnim kontaktom (1-3).

1.1.1. Mikrobiologija

Haemophilus influenzae je malena, G - , kokobacilarna, nepokretna i asporogena bakterija. Fakultativni je anaerob i promjenjive je morfologije. Godine 1930. definirane su dvije glavne kategorije *Haemophilus influenzae* s obzirom na posjedovanje kapsule: kapsulirani i nekapsulirani oblik. Kapsulirani oblik podrazumijeva 6 serotipova (a, b, c, d, e, f) koji se međusobno razlikuju ovisno kapsularnim antigenima. Serotip b je među

najpatogenijim sojevima i kao takav izaziva najveći broj kliničkih manifestacija kompliciranih bakterijemijom. Nekapsulirani oblici su genetski raznolikiji od kapsuliranih. Zbog nedostatka kapsularnih antigena ne mogu biti klasificirani po prethodno navedenom principu (netipabilni sojevi *H.Influenzae*), već se oni klasificiraju pomoću multilokularne sekvencijske tipizacije (2). Kapsulirani sojevi mogu izmaknuti obrani domaćina i uzrokovati fatalne infekcije, tj. sposobnost proizvodnje kapsule je jedan od najvažnijih faktora virulencije i upravo ti sojevi imaju kliničko značenje. Nekapsulirani sojevi se eliminiraju fagocitozom, manje su virulentni i stoga manje klinički signifikantni (3,4). Bakterijska kultura *H.influenzae* raste na podlogama obogaćenim krvlju poznate i kao čokoladni agar, jer ne posjeduje vlastitu sposobnost sinteze faktora X (hemin) i V (NAD). Faktor X služi bakteriji za sintezu respiratornih enzima i citokroma, a faktor V je koenzim nužan u oksido-redukcijskim procesima. Na uobičajenim hranilištima raste vrlo oskudno. Formirane kolonije na podlozi su konveksnog oblika, glatke površine, a boja im može biti od bijele, sive do transparentnih. Otkriveno je da *H.influenzae* ne može iskoristiti faktor V, iako je on prisutan u agaru, pa je taj problem riješen kultivacijom zajedno sa *Staphylococcus aureusom* koji izlučuje velike količine faktora V. Dakle, *H. Influenzae* neće rasti izvan hemolitičke zone *S.aureusa*, tj. veličina kolonija *H.influenzae* opada sa udaljenošću od kolonija *S.aureusa* zbog opadanja količine izlučenog faktora V. Opisana pojava naziva se satelitski fenomen i karakterističan je za *H.influenzae* (3-5).

1.1.2. Epidemiologija

Haemophilus influenzae, uključujući i *H. influenzae* tipa B, je uobičajena kod djece sa komenzalizmom nazofarinksa. U doba prije cijepljenja, većina neimune djece su bila kolonizirana od strane Hib-a u nazofarinksu na neko vrijeme, ponekad mjesecima, iako stopa bakterijske kolonizacije znatno varira s godinama i socioekonomskim čimbenicima. Nazofaringealna kolonizacija ovog agensa pada dramatično kod populacija gdje je postignuta Hib imunizacija sa visokom pokrivenošću, djelomično kao posljedica učinka snažne inducirane imunosti s konjugiranim Hib cjepivima. Samo mali dio onih koji su nosioci ovog organizma u njihov respiratornome sustavu naknadno će razviti kliničku bolest. Međutim, budući da se Hib prvenstveno prenosi kapljicama nazofaringealnog sekreta, oni koji ga nose su snažan medij za prenošenje bolesti (3,4).

Hib oboljenje, prvenstveno upala pluća i meningitis kod male djece, predstavlja značajan javnozdravstveni problem u mnogim dijelovima svijeta gdje još uvijek nije provedena krupna Hib imunizacija. Najmanje 3 milijuna slučajeva ozbiljnih oboljenja i približno 386 000 smrtnih slučajeva se javljaju svake godine; većina Hib morbiditeta i mortaliteta se događa u zemljama u razvoju. Težina bolesti je najviša među onima u dobi od 4 mjeseca i 18 mjeseci, ali Hib oboljenje se povremeno nalazi kod dojenčadi mlađe <3 mjeseca i kod onih u dobi od > 5 godina. Kod necijepljene populacije, Hib je dominantan uzrok ne-epidemiološkog bakterijskog meningitisa tijekom prve godine života. Čak i uz brze i odgovarajuće liječenje antibioticima, 3-20% bolesnika s Hib meningitis umre. Ondje gdje su medicinski resursi ograničeni, smrtna stopa za Hib meningitis može biti znatno viša, a teške neurološke posljedice su često uočene kod preživjelih (u čak 30-40%). Ostale važne, ali rjeđe očitovane Hib infekcije uključuju sepsu, septički artritis, osteomijelitis, perikarditis, celulitis i naročito u razvijenim zemljama, epiglottitis. Hib oboljenje je definirano kao invazivno kada je bakterijski agens detektiran u tjelesnim tekućinama ili tkivima koja su obično sterilna (tj. u krvi, cerebrospinalnoj tekućini, peritonealnoj tekućini, pleuralnoj tekućini ili plućnim aspiratima) (3,6).

Cjepiva su jedina javnozdravstvena sredstva koja u kratkom roku mogu utjecati na dramatičan pad u učestalosti Hib oboljenja, kako u razvijenim tako i u zemljama u razvoju. Ozbiljno Hib oboljenje je praktički eliminirano u roku od nekoliko godina u većini zemalja gdje je imunizacija protiv istog uvedena u nacionalni program cijepljenja. Sprečavanje Hib bolesti putem imunizacije je postalo važnije nego ikada, zahvaljujući povećanju otpornosti bakterija na neke od najučinkovitijih antibiotika (3,6).

Haemophilus influenzae je jedan od vodećih uzroka teške bakterijske infekcije kod djece u zemljama u razvoju, te uzrokuje 30% slučajeva pneumonije i 20% do 60% slučajeva bakterijskog meningitisa(8).

Prijenos *Haemophilus influenzae* tip b je čest u djece školske dobi, koji su značajni rezervoar kod prijenosa Hib-a na osjetljive osobe. Nadzor prijenosa i imuniteta u svim dobnim skupinama stanovništva je bitna u praćenju evolucije Hib epidemiologije

Preporuke *World Health Organization* (WHO) u svezi kontrole i nadzora invazivnih bolesti uzrokovanih *Haemophilus influenzae* su:

- Tijekom epidemijske sezone, važno je imati dobro funkcionirajući sustav za izvještavanje o slučajevima i smrtnim slučajevima sa sumnjom na meningitis u svim područjima (županijama) uz posjedovanje laboratorijske potvrde inicijalnih slučajeva u svakom epidemijskom području.
- Epidemije između sezona i tijekom cijele godine u zemljama bez epidemijskog meningitisa: preporuča se rutinsko mjesečno izvještavanje o nadziranim podacima iz periferne razine na srednje i središnje razine.

Opseg nadzora tijekom cijele godine u zemljama bez epidemijskog meningitisa varira u odnosu na mogućnosti pojedinih zemalja. Bolnički/klinički ili laboratorijski nadzor indikatora može biti dovoljan za ispunjenje ciljeva. U ovom kontekstu, u nekim područjima je važnije imati dobro funkcionirajući sustav, nego imati nacionalni sustav koji funkcionira loše (7).

U Hrvatskoj, postoji dobro uhodan nacionalni sustav kontrole i prijavljivanja zaraznih bolesti, a invazivna *Haemophilus influenzae* bolest u obvezi je prijavljivanja, i samim tim i nadzora (9).

Kao preventivne i protuepidemijske mjere, a u slučaju pojave oboljelih, preporučuje se:

- Tijekom sezone epidemije:
 1. Pravovremeno otkrivanje epidemije,
 2. Pravovremeno prepoznavanje uzročnog patogena,
 3. Osiguranje dovoljnih količina antibiotika za zbrinjavanje slučajeva, te
 4. Odabir i pružanje odgovarajućeg cjepiva kao odgovor na epidemiju.
- U svako doba, opisati epidemiologiju bakterijskog meningitisa po etiološkom čimbeniku kako bi se:
 1. Odredila težina lokalne bolesti (slučajevi, smrti, invalidnosti);
 2. Odredili prioriteta bakterijskog meningitisa na spram drugih bolesti od javnozdravstvene važnosti;
 3. Zagovarala i provodila odgovarajuća strategija nadzora poput imunizacije;
 4. Procijenio utjecaj imunizacijskih usluga, utvrdila područja sa slabim performansama i pružila pomoć.

1.1.3 Patogeneza

Većina sojeva *H. influenzae* su oportunistički patogeni, tj. oni obično žive u domaćinu, bez izazivanja bolesti, ali uzrokuje probleme samo kada drugi faktori (kao što su virusne infekcije, imunokompromitiranost, kronično upaljeno tkivo) stvore uvjete za nastanak infekcije. Netipabilni sojevi *Haemophilus influenzae* ubrzano koloniziraju donji dio respiratornog sustava što je u osnovi nastanka kronične opstruktivne plućne bolesti i cistične fibroze. Veći broj različitih sojeva kolonizira respiratorni trakt istovremeno (10,11).

Među glavnim adhezinima u *H. influenzae* tipa b je protein nazvan Hsf, veliki protein kojeg tvore vlakna poput strukture na površini bakterije, te postoji značajna sličnost s proteinom netipabilnih sojeva *H. Influenzae* (12). Interakcija između *H.influenzae* i prirodnog domaćina tj. čovjeka je tkivno vrlo specifična i ovisi o receptorima tkiva čovjeka, ligandima koje bakterija proizvodi, mikrookolišu tkiva, te o drugim naseljenim mikroorganizmima.

Sposobnost *H.influenzae* da se pričvrsti na sluznicu ili ekstracelularni matriks je neophodna kako bi se organizam mogao umnožiti u domaćinu.

Prvenstveno dolazi do kolonizacije sluznice respiratornog trakta čovjeka. U kolonizaciji sudjeluju adhezini i to fimbrije (pili), proteini vanjske membrane, filamentozni hemaglutinini, faktori Hsf, Hap, Hia i lipooligosaharidi. *H.influenzae* stvara najmanje dva ciliostatična faktora, koji suprimiraju cilijarnu aktivnost mukoznih stanica (13).

Neki faktori virulencije *H.influenzae* mogu narušiti tu ravnotežu. To su peptidoglikan i lipopolisaharid, koji inhibiraju djelovanje cilija, zatim IgA 1 proteaze, koji cijepaju sekretorna protutijela, te kapsularni polisaharidi i lipopolisaharid, koji inhibiraju aktivaciju komplementa, opsonizaciju i fagocitozu.

Razlike u lipopolisaharidu *Haemophilus influenzae* također utječu na sposobnost kapsuliranog Hib da opstane u makrofazima. Prisutnost živih intracelularnih organizama u makrofazima može biti odgovorno za nastanak bakterijemije i može posredovati u ulasku Hib-a u središnji živčani sustav (50).

Ključni faktor virulencije koji je odgovoran za invazivnost bakterije je njena polisaharidna kapsula. Nakon invazije submukoze sluznice nazofarinksa i ubrzo zatim limfogene i hematogene diseminacije, preživljavanje *H.influenzae* u krvnoj struji je posljedica

sinergističkog djelovanja kapsularnog polisaharida i lipopolisaharida stanične ovojnice (13,14).

Poduzete su studije kako bi se dobio uvid u virulentnost *Haemophilus influenzae* tip b, u usporedbi s ostalim tipovima *Haemophilus influenzae*. Pronađena je virulentna povezanost između različitih *H.influenzae* tipova, te njihova otpornost na baktericidni učinak komplementa bez antigena. Tip b je najotporniji na baktericidni učinak komplementa, a druge vrste se mogu podijeliti u tri skupine na temelju njihove osjetljivosti prema komplementu (15).

Nakon invazije submukozne sluznice nazofarinska, te limfogene i hematogene diseminacije, preživljavanje *H.influenzae* u krvnoj struji je posljedica sinergističkog inhibitornog djelovanja kapsularnog polisaharida i lipopolisaharida stanične ovojnice na opsonofagocitozu.

Preživljavanje *H.influenzae* tip b se obično je pretpostavka razvoja sepse i septičko-metastatskih manifestacija, npr. gnojnog meningitisa.

H. influenzae izražava razne molekulske oblike adhezina, od kojih svaka ima svoju specifičnost za receptore domaćina. Učestalosti i distribucija adhezina varira između netipabilnih i tip b sojeva. Dok netipabilni sojevi uzrokuju uglavnom lokalne infekcije, tip b sojevi su lokalno invazivni i dopijevaju u krvotok.

Dakle, može se reći da lokalne infekcije srednjeg uha, sinusa i donjeg dijela respiratornog trakta, koje uzrokuju netipabilni sojevi *H.influenzae*, nastaju zahvaljujući različitim adhezinskim molekulama. S druge strane inkapsulirani sojevi, tj. tip b nakon atezije dopijeva u krvotok, te limfogenom i hematogenom diseminacijom izaziva klinički manifestnu bolest.

1.1.4. Imunologija

Uloga lokalnih imunosnih reakcija, koje na sluznicama potiču netipabilni sojevi *H.influenzae*, sa stvaranjem specifičnih protutijela serumskog ili sekretornog podrijetla je vrlo kompleksna. Prema najjednostavnijem tumačenju sekretorna protutijela na sluznici djeluju

tako da blokiraju atheziju uzročnika, no sudeći prema istraživanjima u patogenezi sudjeluju i drugi mehanizmi. Nedjelotvornost specifičnih obrambenih mehanizama uzrokuju razmjerno česte točkaste mutacije do kojih dolazi na sluznici respiratornog trakta. Rezultat je rekurentna ili perzistentna infekcija.

Invazivna bolest se najčešće javlja u djece od 3 mjeseca do 3 godine života. U toj dobi djeca ne posjeduju protutijela prema kapsularnom polisaharidu PRP. Specifična anti-PRP protutijela sudjeluju u uklanjanju uzročnika aktivirajući komplement, opsonizaciju i fagocitozu. Razina maternalno stečenih PRP-antitijela opada odmah nakon rođenja, te doseže kritičnu točku otprilike tijekom 18. do 24. mjeseca starosti, a tada je najveća incidencija meningitisa uzrokovanog s *Haemophilus influenzae* tipa b u neimuniziranog djeteta. Nakon toga, razina PRP antitijela počinje postepeno rasti kao posljedica izloženosti *H.influenzae* tip b ili križno-reaktivnim antigenima. Sistemska bolest se rijetko javlja nakon 6 godine života, čak i ako osoba nije bila imunizirana, jer najvjerojatnije posjeduje prirodno stečena PRP antitijela.

Sojevi s promjenama u penicilin veznom proteinu, osobito PBP3 su u porastu, osobito u Japanu, uz sve veću otpornost na ampicilin, amoksicilin, amoksicilin-klavulanate, a i na cefalosporine (16).

U jednoj studiji je uočeno da sojevi *H. influenzae* tip b, koji uzrokuju bakterijemiju i meningitis izolirani iz uzoraka respiratornog trakta, proizvode više betalaktamaza od netipabilnih i drugih sojeva (17).

Obilježje infekcije uzrokovane netipabilnim sojevima *H.influenzae* je njihova sklonost recidivu. Studije na životinjskim modelima, u odraslih s COPD i kod djece sa upalom srednjeg uha su pokazali da je najistaknutiji odgovor antitijela usmjeren prema specifičnoj determinanti soja (18,19). Upravo zbog toga, domaćin ne razvija imunost prema ostalim sojevima *H.influenzae*. Na primjer protein vanjske membrane P2, porin, posjeduje deformaciju specifične determinante na površini bakterije. Odrasle osobe s KOPB-om će producirati zaštitna antitijela specifično usmjerena na P2, ali će i dalje biti podložni infekcijama od strane drugih sojeva. Upravo zbog toga, domaćin ne razvija imunost prema ostalim sojevima *H.influenzae*. Na primjer protein vanjske membrane P2, porin, posjeduje deformaciju specifične determinante na površini bakterije. Osim toga, P2 geni sojeva koji

koloniziraju odrasle s COPD prolaze točkaste mutacije u ljudskom respiratornom traktu. (20,21).

Prisutnost serumskih bakterijskih antitijela je povezana sa zaštitom od srednjeg uha uzrokovanim netipabilnim sojevima *Haemophilus influenzae* (18,22).

Prirodna opsonofagocitoza *H.influenzae* ovisi i o funkciji fagocitnih stanica (neutrofilni leukociti, monociti i makrofazi), pa će osobe s oštećenjem tog sustava, npr one s asplenijom, srpastom anemijom i Hodgkinovim limfomom, biti osobito primljive za razvoj sepse i meningitisa.

Ukupno 28 sojeva *Haemophilus influenzae* (HI) i b izolirani iz kliničkih uzoraka prije i nakon uvođenja konjugiranog cjepiva Hib u Brazilu su analizirani kako bi se utvrdile inačice gena kapsule. Rezultati ukazuju na pojavu novih varijanti koji su u bliskom odnosu s tipovima I i II. Ovo istraživanje je pokazalo da se postupna promjena u kapsularnim genima *H. influenzae* vjerojatno događa, te dolazi do nastajanja novih varijanti među brazilskim izolatima (23).

Antibiotska rezistencija *Haemophilus influenzae* je izučavana u sklopu epidemioloških istraživanja o raspodjeli biotipova *Haemophilus influenzae* i *H. parainfluenzae* iz različitih kliničkih izolata. Biotip II *H. Influenzae* je bio najčešći izolirani biotip, ali biotip III najčešće pokazuje otpornost na antibiotike. Otpornost na ampicilin (15,1%) je najčešća, te potom slijede sulfonamid, tetraciklin, trimetoprim i kloramfenikol(24).

Tijekom posljednjih 10 godina uočen je porast broja sojeva *Haemophilus influenzae* koji produciraju beta-laktamaze. Osim toga, beta-laktamaza-negativni ampicilin-rezistentni sojevi su identificirani i češće izolirani. U istom razdoblju, otpornost na tetracikline i kloramfenikol se smanjio (25).

1.1.5. Kliničke manifestacije infekcija uzrokovanih s *Haemophilus influenzae* tipa b

Procjenjuje se da *Haemophilus influenzae* tip b (Hib) izazva najmanje 3 milijuna oboljelih od teških bolesti svake godine, kao i oko 386 000 smrtnih slučajeva. Iako se slučajevi javljaju diljem svijeta, breme Hib bolesti je vrlo značajno u zemljama sa siromašnim

resursima. Hib oboljenje, prvenstveno upala pluća i meningitis kod male djece, predstavlja značajan javnozdravstveni problem u mnogim dijelovima svijeta gdje još uvijek nije provedena sveobuhvatna Hib imunizacija. Većina Hib morbiditeta i mortaliteta se događa u zemljama u razvoju. Težina bolesti je najviša među onima u dobi od 4 mjeseca i 18 mjeseci, ali Hib oboljenje se povremeno nalazi kod dojenčadi mlađe <3 mjeseca i kod onih u dobi od > 5 godina

1.1.5.1. Gnojni meningitis

Gnojni meningitis je teško infektivno, potencijalno smrtonosno oboljenje pri kojem dolazi do stvaranja gnojnog eksudata u subarahnoidalnom prostoru (prostor ispod mekih moždanih opni), a klinički je obilježen pojavom meningealnih simptoma i znakova. Najčešće obolijevaju djeca do 2 godine, vrlo rijetko novorođenčad, dok odrasli rijetko i to najčešće nakon ozljede glave s likvorejom, neurokirurških zahvata i raznih procesa u mozgu. Može nastati hematogenim širenjem iz udaljenih upalnih žarišta u drugim organima (nazofaringitis, pneumonija, apsces, endokarditis, osteomijelitis) ili tijekom nekih bakterijemijskih, odnosno septičkih stanja (trbušni tifus).

Brojna istraživanja tijekom posljednjih 40 godina su rasvijetlila mnoge patogene i patofiziološke mehanizme koji sudjeluju u nastanku bakterijskog meningitisa (26,27).

Rani patogenetski slijed događaja koji dovode do bakterijskog meningitisa ovisi o međugri specifičnih čimbenika virulencije i obrambenih mehanizama domaćina. Do infekcije dolazi tek nakon nazofaringealne kolonizacije (28,29).

Cerebralni protok krvi je mjereno kod bolesnika s bakterijskim meningitisom, te je utvrđeno da u ranim fazama bolesti postoji povećanje protoka krvi, a kod uznapredovalog stadija je protok moždane krvi smanjen (30).

Indukcija upalnog odgovora u subarahnoidalnom prostoru pridonosi mnogim patofiziološkim posljedicama bakterijskog meningitisa, a time i značajan morbiditet i mortalitet. Invazija leukocita može doprinijeti štetnim učincima upale u mozgu s naknadnim razvojem neuronalnog oštećenja (31).

Bakterije dospijevaju do moždanih ovojnica krvlju ili neposredno, odnosno na mjestima dodira moždanih ovojnica s nosnom šupljinom ili kožom. U većini slučajeva, do meningitisa dolazi ulaskom mikroorganizama u krv koji se nalaze na sluznici nosne šupljine. Bakterije potom ulaze u subarahnoidalni prostor na mjestima gdje je krvno–moždana barijera slabija, kao što je korioidni pleksus. Do neposredne zaraze cerebrospinalne tekućine može doći zbog ugrađenih naprava, prijeloma lubanje ili infekcija nazofarinksa ili sinusa, kod kojih je došlo do spoja sa subarahnoidalnim prostorom, a uzrok ponekad mogu biti urođene promjene dure mater. Nakon ulaska, obrambeni mehanizmi ne uspijevaju kontrolirati razvoj infekcije u SŽS-u, a posljedica je neograničeno razmnožavanje bakterija do visokih koncentracija.

Povezanost labirintitisa s bakterijskim meningitisom je proučavana histopatološkim pregledom unutarnjeg uha kod 114 štakora koji su bili već oboljeli od meningitisa uzrokovanog s *Haemophilus influenzae* tip b. Rezultati su pokazali da upala dosegne unutarnje uho šireći se iz subarahnoidalnog prostora. Bakterijska invazija Cortijevog organa može biti jedan od mehanizama zbog kojeg se javlja gluhoća kod bakterijskog meningitisa (32).

Prvi znakovi oboljenja su simptomi infekcije gornjih dišnih puteva, a na to se nadovezuje naglo pogoršanje sa hiperpireksijom, iritabilnošću, poremećajem svijesti. U akutnoj fazi najčešća komplikacija je subduralna efuzija. Klinički se očituje produljenom hiperpireksijom, žarišnim konvulzijama, napetošću fontanele kod dojenčadi, hemiparezom. Žarišni neurološki ispadi i konvulzije najčešće su posljedica kortikalne i supkortikalne ishemije, koje uzrokuju vaskulitisi i tromboze u krvnim žilama, te porast intrakranijalnog tlaka s regionalnom hipoperfuzijom i hipoksijom mozga.

Svaka osoba s naglom pojavom vrućice ($> 38,5$ °C rektuma ili $38,0$ °C

pazušne) i jednim od sljedećih znakova: ukočenost vrata, promjene svijesti ili drugi meningealni znakovi, sumnjiva je na meningitis.

Mogućnost: Sumnjivi slučaj nakon CSF pregleda koji prikazuje barem jedno od sljedećeg:

- Fulminantna pojava;
- leukocitoza (> 100 stanica/mm³);

- leukocitoza (10-100 stanica/mm³) i/ili povišeni protein (> 100 mg/dl) ili smanjen nivo glukoze (<40 mg/dl).

Liječenje se sastoji od antimikrobne i suportivne terapije. Često terapija mora započeti prije dobivanja rezultata lumbalne punkcije, pretrage CST, uzimanja krvi i brisova za bakteriološku pretragu. To je tzv. empirijsko liječenje, lat. *ex iuvantibus*, tj. bez postavljene konačne dijagnoze. Empirijsko liječenje se može provoditi prema dobi bolesnika, bez obzira da li je infekciji prethodila ozljeda glave ili je bio podvrgnut neurokirurškom zahvatu. Danas je standardna terapija cefalosporinima treće generacije. Simptomatska terapija se sastoji od liječenja povišene temperature, glavobolje i konvulzija. Za brzo prekidanje konvulzivnog napada koriste se antikonvulzivi kratkog djelovanja, a najbolji antiinflamatorni učinak ima kortikosteroid deksametazon.

Neliječeni meningitis najčešće završava smrtno. O tome govore brojni povijesni podatci, kao i nalazi s obdukcija klinički neprepoznatih i neliječenih bolesnika. Čak i kada je bolest rano prepoznata, prognoza ovisi o mnogim faktorima: životnoj dobi, uzročnika, cijelokupnog zdravstvenog stanja prije početka bolesti, postojanja drugih bolesti CNS-a, težine bolesti. Meningitis uzrokovan HiB-om završava smrću za 5 do 10% oboljelih, u zemljama u razvoju i do 40% dok kod 10 – 20% preživjelih može ostaviti trajne posljedice poput cerebralne paralize, epilepsije, poremećaja funkcije moždanih živaca i hipertenzivni hidrocefalus.

Uz *H. influenzae* tip b najčešći uzročnici gnojnog meningitisa do 1990.godine u razvijenim zemljama bili su još i *Streptococcus pneumoniae* i *Neisseria meningitidis*. Ukupna incidencija bakterijskog meningitisa iznosila je 3-5/100 000. U nerazvijenim zemljama najčešći uzročnici bakterijskog meningitisa su isti, ali na njih otpada nešto više od 60% slučajeva. *H.influenzae* je uz meningokok najvažniji uzročnik bakterijskog meningitisa u dječjoj dobi u zemljama u kojima se ne provodi cijepljenje Hib cjepivom.

1.1.5.2. Pneumonija i empijem

Početak bolesti je najčešće postepen i po tome se primarna pneumonija uzrokovana s *H.influenzae* tip b u dječjoj dobi razlikuje od pneumokokne i stafilokokne. Alveolarna

konsolidacija plućnog parenhima često je praćena zahvaćanjem pleure. Razvoj teške dispneje, tahikardije i kardiocirkulatorne slabosti upućuje na razvoj rijetke ali teške komplikacije, perikarditisa. Primarna infekcija pluća se javlja pretežno zimi i u proljeće. Oboljevaju djeca od 4 mjeseca do 4 godine života. Prema istraživanjima provedenim u ruralnim područjima Afrike čini se da na *H.influenzae* tip b otpada oko 20% svih pneumonija dječje dobi.

1.1.5.3. Epiglottitis

Epiglottitis je potencijalno po život opasno stanje koje nastaje kada epiglotis postane upalno promijenjen i edematozan i posljedično blokira protok zraka u plućima. Karakterističan je eksplozivni početak i fulminantni tijek. Svoj potencijalno letalni značaj zahvaljuje mogućnosti razvoja akutne respiratorne opstrukcije zbog edema epiglotisa, ariepiglotičkih nabora i potpune obliteracije vaskularnih i piriformnih sinusa. Najčešće oboljevaju djeca u dobi od 2 do 7 godina, no mogu oboljeti i odrasli. Očituje se povišenom temperaturom, grloboljom, slinjenjem, disfagijom i inspiratornom dispnejom. Dijete obično zauzima prisilan sjedeći položaj s ekstendiranim vratom i izbačenom bradom kako bi umanjilo opstrukciju dišnih puteva. Progresivno oticanje grla može dovesti do cijanoze i gušenja. Suviše agresivni pokušaji pregleda usne šupljine mogu uzrokovati respiratorni arrest. Do rane i nagle smrti može doći već nekoliko sati od početka bolesti zbog opstrukcije dišnih puteva ili septičkog šoka. Od uvođenja *Haemophilus influenzae* (Hib) cjepiva u mnogim zapadnim zemljama, incidencija u djece je smanjena, dok je u odraslih incidencija ostala ista. Bolest tako postaje relativno češća u odraslih nego djece.

Hospitalizacija akutnog epiglotitisa u vrijeme Hib cjepljenja se javlja uglavnom u odraslih, te su rijetko uzročnici Hib ili drugi organizmi, iako su mikrobiološki podaci često nepotpuni. Raskorak između hospitalizacije i mikrobioloških podataka se javlja najvjerojatnije zbog pogreški u zabilježenom broju hospitaliziranih (33).

1.1.5.4. Septički artritis

Može se pojaviti kao jedina septičko-metastatska manifestacija bakterijemične bolesti ili kao jedna od septičko-metastatskih manifestacija obično kod djece mlađe od 2 godine. Zahvaćeni su veliki zglobovi koji trpe težinu, bez zahvaćanja kosti. Uz kliničke manifestacije SIRS-a nalazimo i znakove artritisa. Zglob je otečen i bolan, a aktivna i pasivna pokretnost reducirana. Znakovi mogu biti mnogo diskretniji osobito onda kada se septički artritis razvija uz druge manifestacije sistemske i metastatske infekcije. U tim slučajevima artritis je unatoč provođenju primjerene antimikrobne terapije obično uzrok protražiranog febriliteta i iritabilnosti. Septički artritis uzrokovan s *H.influenzae tip b* se može pojaviti i u odrasloj dobi, osobito u osoba koje boluju od dijabetesa, reumatoidnog artritisa, lupusa eritematodesa, multiplog mijeloma, limfoma, alkoholizma, hipogamaglobulinemije i nakon trauma (34).

1.1.5.5. Bakterijemija sa slikom sindroma sistemnog upalnog odgovora

Ovakvo oboljenje se manifestira povišenom temperaturom, gubitkom apetita i letargijom. Bolest ima tendenciju pogoršanja i razvoja endotoksičnog šoka. U krvnoj slici se nalazi neutrofilna leukocitoza često sa skretanjem ulijevo. Iako znakova razvoja manifestacija septičko-metastatskih žarišta u pravilu nema, mogu se javiti u slučajevima kad se dijagnoza ne postavi pravodobno i ne započne odgovarajuće antimikrobno liječenje. Pojavljuje se najčešće u dječjoj dobi između 6 i 36. mjeseci (14).

1.1.6. Dijagnoza

Dijagnoza invazivnih infekcija uzrokovanih s *H. influenzae tip b* temelji se na anamnestičkim podacima i kliničkoj slici i potvrđuje dokazom uzročnika u primarno sterilnom materijalu metodama mikrobiološke izolacije i identifikacije. Uzorke treba dostaviti na obradu u mikrobiološki laboratorij u što kraćem vremenskom roku zbog osjetljivosti *H.influenzae* na nepovoljne uvjete okoline. Za izolaciju se rabe obogaćene hranjive podloge.

U jednoj studiji, mjerenje CRP-a u serumu je bilo prikladno za razlikovanje gram negativnog bakterijskog meningitisa od virusnog meningitisa s osjetljivošću od 96%, specifičnošću od 93%, a negativna prediktivna vrijednost je iznosila 99%. U drugoj studiji, koncentracija prokalcitonina u serumu viša od 0,2 ng / ml je imala osjetljivost i specifičnost i do 100% u dijagnostici bakterijskog meningitisa, iako lažno negativnih rezultata nije bilo(35,36,37).

Kod bolesnika koji nisu primali antibiotike prije uzimanja materijala za dijagnostiku, *H.influenzae* tip b u velikoj se većini slučajeva može dokazati u krvi, cerebrospinalnom likvoru, eksudatima i tkivnim tekućinama kao što je sinovijalna, perikardijalna i pleuralna.

Karakterističan izgled cerebrospinalnog likvora u tijeku gnojnog meningitisa je zamućen ili mutan što potiče od velikog broja staničnih elemenata. Taj broj se kreće od nekoliko stotina do nekoliko tisuća u mm³ (najčešće >2000 u mm³). Najveći postotak staničnih elemenata čine polimorfonuklearni leukociti. Može se naći i niz biokemijskih promjena u CSL-u. Vrijednosti proteina su povišene, dok su vrijednosti glikorahije snižene. Također su povišene vrijednosti C-reaktivnog proteina, laktata, LDH, endotoksina.

Najsavremenije metode kojima se dokazuje prisustvo DNA bakterija i tako vrši njena identifikacija, kao što je lančana reakcija polimeraze (PCR), sve više nalazi primjenu u dijagnostici. Ipak kultivacija CSL-a ostaje „zlatni standard“ za etiološku dijagnozu, jer se poslije izolacije bakterije mogu uraditi testovi osjetljivosti na antibiotike (tzv. antibiogram), što će omogućiti primjenu odgovarajućeg antibiotika. Izuzetno je i korisna hemokultura, kao i kultivacija sadržaja i to iz bakterijemijskih kožnih lezija, petehija i pustula.

Kod gnojnog meningitisa, na kompjuteriziranoj tomografiji mozga, najčešće postoje samo znaci edema, a ponekad se vide i prošireni subarahnoidalni prostori. U slučaju postojanja komplikacija nalazi su vrlo karakteristični i ovo je dijagnostička metoda izbora za njihovo prepoznavanje.

Može se izolirati i iz obrisaka uzetih s površine epiglotisa kod bolesnika s epiglotitisom. *H.influenzae* može se izolirati i iz brisa nazofarinksa, konjunktive, uretre, rodnice, sputuma i tekućine iz srednjeg uha nakon timpanocenteze ili perforacije bubnjića. Dokazivanje *H.influenzae* tip b u primarno nesterilnom materijalu, npr. u obriscima

nazofarinksa, nema dijagnostičko značenje zbog proširenog kliconoštva u populaciji zdravih osoba.

Iako je uzimanje primarno sterilnog materijala za izolaciju uzročnika opravdano i onda kad je bolesnik primao antibiotike, ipak je u tim slučajevima vjerovatnost postavljanja etiološke dijagnoze dokazivanjem kapsularnog antigena *H.influenzae* tip b veća. Za dokazivanje antigena rabe se serum, cerebrospinalni likvor, koncentrirani urin i eksudati, a metode dokazivanja su imunoelektroforeza, lateks-aglutinacija i ELISA. Sve se odlikuju visokom specifičnošću i osjetljivošću. Mogu se upotrijebiti i za određivanje antigenemije, što može biti koristan pokazatelj u predviđanju kliničkog tijeka i ishoda bolesti.

Kada god je moguće, materijal uzet za mikrobiološku dijagnostiku nakon bojenja po Gramu pregledati i citološki. U slučajevima meningitisa u sedimentu cerebrospinalnog likvora obojenom po Gramu u oko 70% uzoraka vidjet će se tipični pleomorfni gram-negativni kokobacili.

1.1.7. Liječenje

Ako se etiološko antibiotsko liječenje ne provede, invazivne infekcije uzrokovane s *H.influenzae* tip b će imati smrtonosni ishod. Antimikrobno liječenje provodi se cefalosporinima III.generacije (cefotaksim,ceftriakson), jer oni djeluju baktericidno i dobro prodiru kroz oštećenu krvno – moždanu barijeru. Daju se intravenskim putem. Kod djece dajemo cefotaksim 200 mg/kg/24 sata podijeljeno u 4 doze, a ceftriakson 100mg/kg/24 sata podijeljeno u 2 doze. Odraslima se cefotaksim daje u dozi 2 g svakih 4 – 6 sati, a ceftriakson 2g svakih 12 sati. Liječenje se provodi sve dok bolesnik ne bude afebrilan 3-5 dana i bez kliničkih i laboratorijskih znakova infekcije. Liječenje traje prosječno 10 – 14 dana. U slučaju pojave komplikacija kao što su endokarditis, endoftalmitis, perikarditis i osteomijelitis liječenje traje duže, 3 – 6 tjedana. Većina autora smatra da za život opasne infekcije uzrokovane s *H.influenzae* tip b ne bi trebalo liječiti ampicilinom, čak ni onda kad postoji dokaz o dobroj osjetljivosti uzročnika na ampicilin. U jednom velikom istraživanju, koje je provedeno 1995. godine, od 1537 sojeva *H.influenzae* tip b gotovo 39% bilo je rezistentno na ampicilin, više od 36% ih je proizvodilo beta-laktamaze, 4,5 % bilo je rezistentno na amoksicilin-klavulansku kiselinu, 0,2% bilo je rezistentno na kloramfenikol, a 39 sojeva koji

nisu proizvodili beta-laktamaze bilo je ipak rezistentno na ampicilin. Do danas objavljeni podaci o rezistenciji na kloramfenikol nisu više tako povoljni, osobito u nekim ograničenim područjima Europe, gdje ona prelazi 50%. Treba međutim istaknuti i to da današnji rezultati liječenja meningitisa cefalosporinima III. generacije nisu bolji od rezultata koji su postignuti primjenom starijih antibiotika. Ako se u liječenju primjene ampicilin ili kloramfenikol, treba ih također davati intravenskim putem, ampicilin u dozi 300mg/kg/24 sata podijeljeno u 4-6 doza, a kloramfenikol 100mg/kg/24 sata podijeljeno u 4 doze. Kloramfenikol treba primjeniti najprije kod bolesnika koji su preosjetljivi na penicilin. Reverzibilna toksična oštećenja koštane srži ovisna o dozi uzrokovana kloramfenikolom i idiosinkratična ireverzibilna aplazija koštane srži sveukupno su rijetke, no valja voditi računa o tome da im je incidencija značajno veća u populacijama novorođenčadi i osoba s bolestima jetre. Uz antimikrobno liječenje važno je i primjereno suportivno i simptomatsko liječenje, kojim treba suzbiti manifestacije sepse, uznapredovale sepse i mnogostrukog zatajivanja organa ili organskih sustava u kojima se upalne reakcije događaju. Bolesnicima s meningitisom npr. treba osigurati optimalnu ventilaciju, izmjenu plinova i oksigenaciju, primjerenu nadoknadu tekućina i adekvatnu perfuziju tkiva, treba suzbiti acidozu, hipotenziju, edem mozga i poremećaje koji nastaju kao posljedica neprimjerene sekrecije antidiuretskog hormona, zbog kojih je potrebno provesti kompleksan program restrikcije unosa tekućine, koji neće kompromitirati arterijski tlak i protok krvi kroz mozak. Potrebno je i suzbiti konvulzije, elektrolitni disbalans u krvi i SŽS-u, rast subduralne efuzije itd.

Imunomodulacijska primjena kortikosteroida u početku liječenja meningitisa uzrokovanog s *H.influenzae* tip nedvojbeno je opravdana, jer smanjuje učestalost nekih neuroloških komplikacija, u prvom redu gluhoće. Kortikosteroide treba primjeniti u samom početku liječenja, čak i prije prve doze antibiotika, kako bi se na krvno – moždanoj barijeri neutraliziralo proinflamatorno djelovanje velike količine molekula lipooligosaharida stanične ovojnice i peptidoglikana stanične stijenke bakterija, oslobođenih baktericidnom djelovanjem antibiotika. Daje se deksametazon parenteralnim putem, u dozi 0,6 mg/kg/24 sata podijeljeno u 4 doze tijekom 4 dana, djeci starijoj od 2 mjeseca (2,4,14).

1.1.8. Kemoprofilaksa

Kemoprofilaktičnim davanjem antibiotika sprječava se pojava sekundarnih slučajeva invazivnih infekcija s *H.influenzae* tip b u okolini primarnog slučaja. Osjetljivi kontakti su osobe koje su bile u kontaktu s primarnim slučajem i kod kojih je pojava bolesti vjerojatnija nego u općoj populaciji. U osjetljive kontakte ubrajaju se svad jeca mlađa od 4 godine koja nisu cijepljena Hib-vakcinom ili su nepotpuno cijepljena. Diješe se na kućne kontakte i kontakte u dječjim vrtićima. Ako se kemoprofilaksa ne provede, među osjetljivim kontaktima će oboljeti 3,8% djece < 2 godine, 1,5% djece u dobi 2 – 3 godine, 0,1% djece u dobi 4 – 5 godina i 0% djece > 6 godina. Pod kućnim kontaktom podrazumijeva se dijete koje živi u istoj kući ili je s primarnim slučajem provodilo 4 i više sati na dan 5 – 7 dana prije pojave primarnog slučaja. Kemoprofilaksom treba zaštititi sve osjetljive kućne kontakte. Ako u kući postoji osjetljivi kontakt u dobi < 4 godine, kemoprofilaksom treba obuhvatiti i sve odrasle osobe.

Provođenje kemoprofilakse u dječjim vrtićima nije sasvim jasno definirano. Postoji više različitih preporuka, od kojih se navodi jedna koja se odlikuje racionalnim pristupom. Kemoprofilaksom treba zaštititi sve osjetljive kontakte, dakle nevakciniranu ili nepotpuno vakciniranu djecu mlađu od 2 godine, koji su s primarnim slučajem bili u kontaktu najmanje 25 sati tijekom 7 dana prije pojave primarnog slučaja, ili svu djecu i osoblje ako se tijekom 60 dana jave dva ili više slučajeva primarnih invazivnih infekcija. Uspjeh kemoprofilakse bit će to bolji što se s njom ranije započne i obuhvati barem 75% djece i odraslih. Primarni slučaj treba primiti kemoprofilaksu ako je liječenje invazivne bolesti provedeno ampicilinom ili kloramfenikolom. Ako se liječenje provodi cefotaksinom ili ceftriaksonom, kemoprofilaksa nije potrebna.

Kemoprofilaksu nije potrebno provesti kod potpuno vakcinirane djece. Potpuno vakcinirano je dijete koje je u dobi 15 mjeseci ili kasnije primilo jednu dozu Hib-vakcine, između 12. i 14. mjeseca života dvije doze vakcine, između 2.-12. mjeseca dvije ili tri doze i jednu dopunsku (buster) dozu vakcine u 12.mjeseci života ili kasnije. Izuzetak su djeca koja su u vrijeme vakcinacije Hib-vakcinom bila imunodeficitarna. Njih unatoč potpuno provedenoj vakcinaciji treba smatrati osjetljivim kontaktima.

Kemoprofilaksa se provodi rifampicinom u dozi 20mg/kg/24sata u 1 dozi, najviše 600 mg/24h per os tijekom 4 dana. Eradikacijska uspješnost iznosi 95%. Pakira se u obliku

kapsula po 150 i 300 mg. Maloj djeci se može dati s bilo kojom prihvatljivom tekućinom. Doza za novorođenčad nije definirana. Kemoprofilaksu rifampicinom treba početi najkasnije do 7.dana nakon pojave primarnog slučaja.

Prema Pravilniku o načinu provođenja imunizacije, seroprofilakse, kemoprofilakse protiv zaraznih bolesti te o osobama koje se moraju podvrgnuti toj obvezi (NN br. 103 od 9.8. 2013., Članak 52.) u Hrvatskoj je kemoprofilaksa protiv bolesti uzrokovane *Haemophilus influenzae* tip b obvezna za:

1. sve članove obitelji osobe koja je oboljela od meningitisa ili sepse uzrokovane *Haemophilus-om influenzae* tip b, ako u obitelji ima djece necijepljene protiv *Haemophilusa influenzae* tip B, a mlađe od 5 godina;

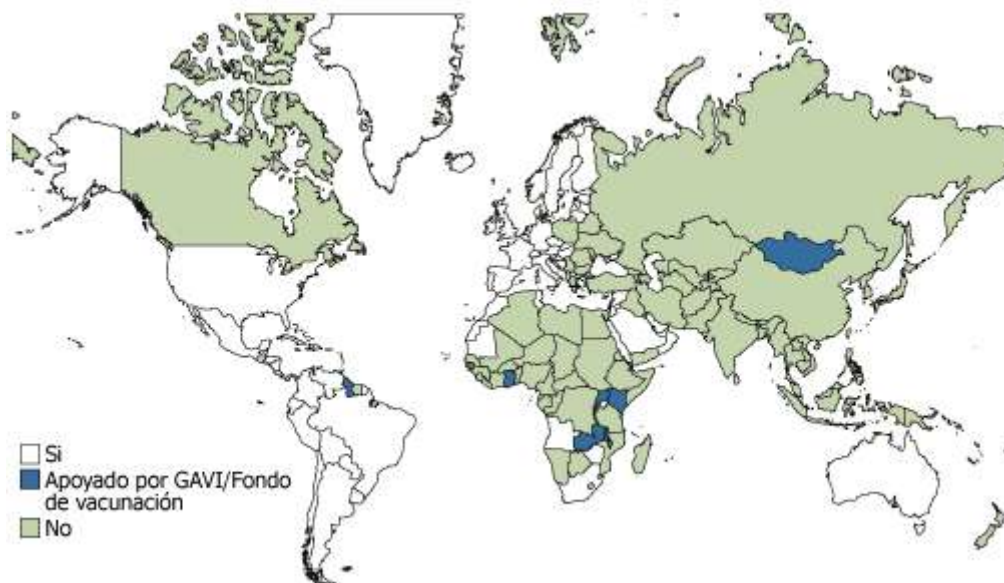
2. necijepljenu djecu i osoblje ustanova predškolske dobi, ako se unutar mjesec dana od inicijalnog slučaja pojavi novi slučaj meningitisa ili sepse uzrokovane *Haemophilus-om influenzae* tip b.

(2) Kemoprofilaksa protiv bolesti uzrokovane *Haemophilus-om influenzae* tip b provodi se odgovarajućim dozama rifampicina kroz četiri dana. Za kemoprofilaksu kod odraslih osoba može se upotrijebiti ciprofloksacin u jednokratnoj dozi (38).

1.1.9. Cijepljenje

Haemophilus influenzae, tip B (Hib) cjepivo je uvedeno u 184 zemlje do kraja 2012. (uključujući i dijelove Bjelorusije, Indije, Maldiva i Nigerije), što je više nego u 2011. kada je bilo 177 zemlje. U Hrvatsku obvezno cijepljenje je uvedeno u Program obvezne imunizacije 2002. godine. Globalna pokrivenost s tri doze cjepiva protiv Hib-a procjenjuje se na 45% u 2012., dosegnuvši 91% u Sjevernoj i Južnoj Americi, ali samo 11% i 14% u jugoistočnoj Aziji i u zapadno - pacifičkoj regiji, (39,40).

Slika 1. Zemlje u kojima je uvedeno cijepljenje protiv *Haemophilusa influenzae* tip b, stanje 2013. godina



Izvor: Svjetska zdravstvena organizacija

- uvedena je imunizacija
- nije uvedena imunizacija
- cijepljenje podržano od “*Global Alliance for Vaccines and Immunisation*”(GAVI)

U Hrvatskoj se konjugirano cjepivo primjenjuje u obliku zajedničkog kombiniranog cjepiva DTaP-IPV-Hib. Cijepljenje se započinje od napunjenih 2 ili 3 mjeseca života sa 3 doze u razmaku od 1 ili 2 mjeseca, npr s napunjenih 2, 3 i 4 mjeseca ili 2, 4 i 6 mjeseci, ili s napunjenih 3,4 i 5 mjeseci ili 3, 5 i 7 mjeseci (u skladu s nacionalnim programom cijepjenja). Docijepjivanje se vrši godinu dana nakon treće injekcije primovakcinacije, odnosno u pravilu između 16 i 18 mjeseci života. Preporučuje se injekciju aplicirati intramuskularno. Preporučeno mjesto aplikacije je antero-lateralna regija bedra (srednja trećina) (41,42,43)

Konjugirana Hib cjepiva su tekuća ili zamrzavanjem osušeni preparati PRP-a kovalentno vezani na proteinski nosač. Kada je konjugiran, proteinski nosač potiče B-stanični imunološki odgovor T-stanica ovisnih o polisaharidu. Trenutačno dostupna Hib cjepiva za imunizaciju dojenčadi se temelje na PRP-u konjugiranom bilo na netoksični mutirani difterijski toksin CRM 197 (oligosaharidni konjugat PRP-CRM197), toksoidtetanus (PRP-T), ili meningokokni protein vanjske membrane (PRP-OMP). Hib cjepivo na temelju sintetičkog PRP-a povezan s toksoidnim tetanusom nedavno je licenciran na Kubi. PRP-CRM197, PRP-T i PRP-OMP su vrlo učinkoviti ako je provedena kompletna serija cijepjenja. Hib cjepivo na temelju PRP konjugiranog na difterijski toksoid (PRP-D) bio je manje imunogen među djecom u dobi <18 mjeseci, nego ostali konjugati, te je povučen s tržišta.

Postoji izvješće koje pokazuje utjecaj pentavalentnog cjepiva koje uključuje *Haemophilus influenzae* tip b (Hib) konjugirano cjepivo za bakterijski meningitis u djece mlađe od 5 godina u Gani. Došlo je do značajnog smanjenja broja oboljelih ($P = 0.042$ i 0.017) od gnojnog meningitisa u djece mlađe od 1 godine, uspoređujući prvu godinu, kada je uvedeno cjepivo, s drugom i trećom godinom (44).

Podaci iz novoosnovanog nacionalnog sustava za nadzor laboratorijske baze su pokazali smanjenje broja Hib bolesti među južnoafričkom djecom zahvaljujući uvođenju konjugiranog Hib cjepiva (45).

Od uvođenja Hib cjepiva, incidencija bolesti uzrokovana s *H. influenzae* tipa b među djecom je dramatično pala, dok je učinak na invazivne *H. influenzae* bolesti kod odraslih mnogo složeniji. Prosječna incidencija u osoba > 65 godina je $2.74/100,000$ osoba godišnje, što čini 51% slučajeva i 67% smrtnih slučajeva. Incidencija je najveća kod netipabilnih sojeva *H. influenzae* ($0.23/100,000$ osoba-godina), nakon čega slijedi *H. influenzae* tip f ($0.14/100,000$ osoba-godina) (46).

Korištenjem konjugiranog *Haemophilus influenzae* tipa b (Hib) cjepiva je rezultiralo eliminacijom Hib invazivne bolesti kod djece u SAD-u u samo 10 godina, što je među najznačajnijim javnozdravstvenim dostignućima u posljednjih deset godina. To je radikalno promijenilo našu percepciju glavnih uzroka bakterijskog meningitisa i invazivne bakterijske bolesti među djecom (47).

Dostupne formulacije uključuju tekućine Hib cjepiva kao i liofilizirana (*engl. freeze-dried*) Hib cjepiva, bilo monovalentna ili u kombinaciji s jednim ili više drugih cjepiva, poput DTP, hepatitis B i inaktiviranih cjepiva. Sastav i sadržaj ekscipijenata može varirati od liofiliziranih i tekućih cjepiva do monodoznih i višedoznih preparata.

Sva Hib konjugirana cjepiva trebaju biti pohranjena na temperaturi između $+2$ °C i $+8$ °C. Tekuća Hib cjepiva nikada ne treba zamrzavati. Liofilizirano cjepivo može biti zamrznuto do rekonstitucije, ali budući da se najčešće koristi diluens (DTP) koji ne može biti zamrznut, preporučuje se čuvanje liofilizirana Hib cjepiva na temperaturama od $+2$ °C do $+8$ °C kako bi se izbjegle greške. Preporuke za izradu i kontrolu Hib konjugiranih cjepiva su u WHO Tehničkom izvještaju.

Hib konjugirano cjepivo je imunogenično i smanjuje *Haemophilus influenzae* tip b kolonizaciju. Svaka zemlja treba istražiti težinu Hib bolesti i prirodni imunitet u male djece, te bi se trebala utvrditi doza antigena, broj datih doza i intervali doza prije nego što se odluči hoće li se uvesti Hib konjugirano cjepivo u rutinski program imunizacije(48).

Cjepiva su jedini javnozdravstveni alat sposoban za sprečavanje većine ozbiljnih slučajeva Hib bolesti. Hib cjepiva trenutno odobrena za upotrebu kod dojenčadi sastoje se od polyribosylribitol fosfata (PRP) (polisaharida kapsule Hib) konjugiranog na proteinski nosač. Cjepiva su formulirana ili kao pojedinačni antigeni ili kao dio kombinacije cjepiva. Hib cjepiva su sigurna i učinkovita, čak i kada se primjenjuju u ranom djetinjstvu; oni su uključeni u rutinske programe cijepljenja u djetinjstvu u 184 zemlje svijeta. Kao posljedica toga, invazivna Hib bolest je praktički eliminirana u mnogim razvijenim zemljama, a njena pojava je dramatično smanjena u nekim dijelovima zemalja u razvoju. Do sada, međutim, cijepljenje protiv ove bolesti je dostupno samo dijelu djece koja žive u zemljama s niskim dohotkom.

Podaci pokazuju da je Hib cjepivo smanjilo incidenciju infekcije kostiju i zglobova uzrokovanih s *Haemophilus influenzae* gotovo na 0%. (49)

Dostupno je nekoliko različitih vrsta (brandova) cjepiva. Dijete će dobiti 3 ili 4 doze u ovisnosti koje se cjepivo rabi.

Doze Hib cjepiva obično se preporučuju kod ovih uzrasta:

- Prva doza: 2 mjeseca starosti
- Druga doza: 4 mjeseca starosti
- Treća doza: 6 mjeseci starosti (ukoliko je potrebno, ovisno o vrsti cjepiva)
- Konačna doza: 12 - 15 mjeseci starosti

Hib cjepivo se može istovremeno primiti s drugim cjepivima

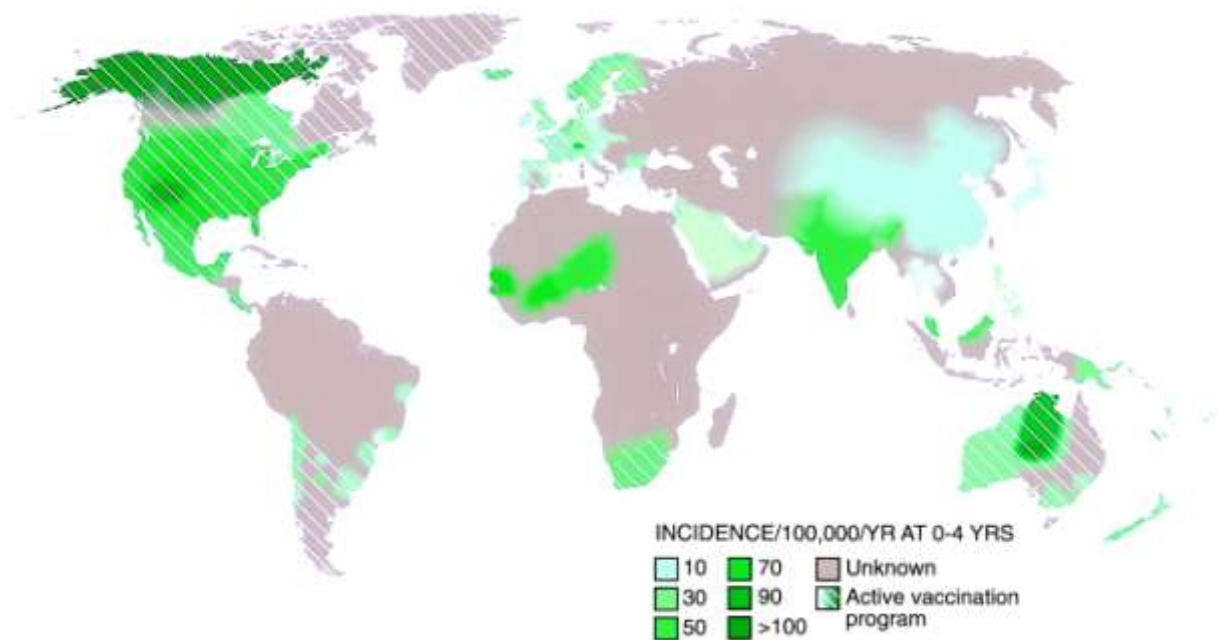
Hib cjepivo se može primiti i kao dio kombiniranog cjepiva. Kombinirana cjepiva se izrađuju onda kad su dvije ili više vrsta cjepiva uvrštene u jedno cjepivo, kako bi se cijepljenjem moglo zaštititi od više vrsta oboljenja.

Osobe preko 5 godina starosti obično ne trebaju Hib cjepivo. Međutim, cjepivo se može dati starijoj djeci i odraslima prije operacija kao što su uklanjanje slezene ili nakon

transplantacije koštane srži. Također, može se dati svakome s određenim zdravstvenim problemima, kao što su bolesti srpastih stanica ili HIV/AIDS.

U početku se rabilo polisaharidno cjepivo, a kasnije, tijekom kasnih 80-tih godina prošlog stoljeća u uporabu je uvedeno konjugirano cjepivo (PELTOLA).

Slika 2. Incidencija Hib meningitisa djece od 0 do 4 godine života u Svijetu, prije i poslije uvođenja konjugiranog cjepiva



Crtasto označena područja su područja gdje se provodi imunizacija.

Preuzeto iz: Peltola H. Worldwide haemophilus influenzae Type B disease at the Beginning of the 21st Century: Global Analysis of the Disease Burden 25 years after the Use of the Polysaccharide Vaccine and a Decade after the Advent of Conjugate. Dostupno na: <http://cmr.asm.org/content/13/2/302.long>

Stajalište Svjetske zdravstvene organizacije o konjugiranim cjepivima za *Haemophilus influenzae* tipa B

U skladu sa svojom ulogom za osiguravanje pomoći državama članicama po pitanju zdravstvene politike, WHO izdaje seriju redovno ažuriranih radova u vezi cjepiva i kombinacija cjepiva koji se koriste protiv bolesti i koji imaju međunarodni javnozdravstveni učinak. Ovi izvještaji, koji se prvenstveno bave pitanjima korištenja cjepiva u velikim

programima imunizacije, rezimiraju osnovne informacije o bolestima i cjepivima, prikazujući konačno stajalište WHO o trenutnom položaju njihove primjene u globalnom kontekstu. Ovi izvještaji su bili pregledani od strane brojnih stručnjaka unutar i izvanWHO, a od travnja 2006., oni su pregledani i ovjereni od strane WHO-Strateške savjetodavne skupine stručnjaka za imunizaciju. Izvještaji su dizajnirani kako bi se njima koristili poglavito nacionalni zdravstveni djelatnici i menadžeri imunizacijskih programa. Međutim, oni također mogu biti od interesa za međunarodne agencije za financiranje, industrije koje se bave proizvodnjom cjepiva, medicinske zajednice i znanstvene medije.

2. CILJ RADA

Cilj rada je prikazati epidemiološke karakteristike infekcije uzrokovane *Haemophilus influenzae* tipa *b* u Hrvatskoj u razdoblju prije i poslije uvođenja obvezne imunizacije. Hipoteza je da je uvođenjem obvezne imunizacije u djece, došlo do značajnog smanjenja oboljelih od gnojnih meningitisa i ostalih teških oblika infekcije izazvanih ovim uzročnikom kod djece. S obzirom da odrasli nisu cijepljeni, kod njih vjerojatno neće doći do promjene pobola.

3. MATERIJALI I METODE

Korišteni su podatci iz literature te podatci o broju oboljelih i mjestu obolijevanja, kao i mjesecu prijavljivanja bolesti koji se redovito objavljuju u Epidemiološkom vjesniku. Korišteni su i podatci o obuhvatu cijepljenjem iz Hrvatskoga zdravstveno-statističkog ljetopisa te podatci Službe za epidemiologiju Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo.

Također je pretražena arhiva KBC Split – Klinike za infektivne bolesti za razdoblje 2007.-2013. da bi se dobio kompletan uvid o broju hospitaliziranih oboljelih od teških, invazivnih oblika Hib infekcije, prvenstveno meningitisa.

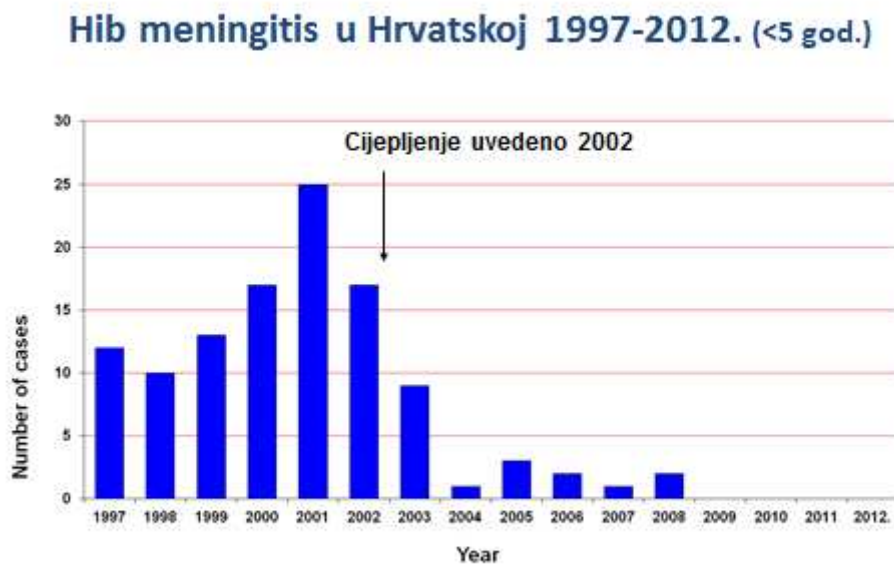
Prema Zakonu o zaštiti pučanstva od zaraznih bolesti i Listi zaraznih bolesti čije je sprječavanje i suzbijanje od interesa za Republiku Hrvatsku (NN br. 79 od 8.7. 2009.) u Hrvatskoj je obvezno prijavljivanje Invazivne bolesti uzrokovana *Haemophilus influenzae* tipa B (sepsis, meningitis, arthritis, osteomyelitis).

4. REZULTATI

4.1. GNOJNI MENINGITIS UZROKOVAN *H. INFLUENZAE* U DJECE DO PET GODINA ŽIVOTA U HRVATSKOJ

Prema podacima Epidemiološke službe Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo izrazito opadanje oboljelih od Hib meningitisa kod djece ispod pet godina života počelo je odmah nakon uvođenja cijepljenja, a posljednjih godina nije zabilježen nijedan takav oboljeli - grafikon 1.

Grafikon 1.



4.2. UČINAK CIJEPLJENJA PROTIV *H. INFLUENZAE* NA POBOL OD INVAZIVNIH BOLESTI UZROKOVANIH *H. INFLUENZAE*

Analizom podataka Epidemiološke službe Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo kretanju pobola od bolesti protiv kojih se cijepi (i čije pojavljivanje se obvezno prijavljuje), očevidno je da je pobol od meningitisa i sepse uzrokovan Hib-om tijekom posljednjih pet godina reduciran 100% - Tablica 1.

Tablica 1. Kretanje pobola od zaraznih bolesti protiv kojih je obvezno cijepljenje, R. Hrvatska

Bolest	Prosječni broj oboljelih na godinu		Redukcija bolesti (%)
	Petogodišnje razdoblje prije / u vrijeme uvođenja cijepjenja	Zadnje petogodišnje razdoblje (2008-2012)	
Difterija	1 133	0	100
Tetanus	186	3	98
Hripavac	7 393	78	99
Poliomijelitis	219	0	100
Ospice	15 183	15	>99
Rubela	11 248	1	>99
Mumps	8 569	53	99
Tuberkuloza	13 785	782	94
Hepatitis B (akutni)	224	79	65
Invazivna Hib bolest (meningitis i sepsa)	18	0	100

4.3. OBUHVAT CIJEPLJENJEM I DOCIJEPLJIVANJEM PROTIV HIB-A U HRVATSKOJ

Ovakva redukciji morbiditeta rezultat je vrlo uspješnog provođenja Programa obvezne imunizacije, u ovom slučaju imunizacije protiv Hib-a – Tablica 2.

Tablica 2. CIJEPLJENJE PROTIV *HAEMOPHILUS INFLUENZAE* TIP b, U R.HRVATSKOJ, U RAZDOBLJU 2008. – 2012. GODINA

GODINA	Hib Primovakcinacija			Hib Revakcinacija		
	Predviđeno osoba po Programu	Cijepljeno osoba	Postotak cijepljenja	Predviđeno osoba za cijepljenje	Cijepljeno osoba po programu	Postotak cijepljenja
2008.	42.634	40.967	96,1 %	40.462	38.442	95,0 %
2009.	44.066	42.432	96,3 %	41.713	39.641	95,0 %
2010.	44.757	43.155	96,4 %	43.916	41.723	95,0 %
2011.	42.570	40.941	96,2 %	43.617	41.395	94,9 %
2012.	42.497	40.703	95,8 %	42.656	40.231	94,3 %
SVEGA	216.524	208.198	96,2 %	212.364	201.432	94,8 %

Prema prikazanim podacima u Tablici 2., očividno je da je obuhvat primovakcinacijom iznad zakonskog praga od 95% obuhvata obveznika, dok je kod revakcinacije taj obuhvat nešto ispod zakonom predviđenog obuhvata od 95% i iznosi 94,8%.

**4.4. OBOLJELI OD INVAZIVNIH OBLIKA BOLESTI
UZROKOVANIH *HAEMOPHILUS INFLUENZAE*– PODACI IZ
ARHIVE INFEKTOLOŠKE KLINIKE KBC SPLIT, RAZDOBLJE
1997-2013.**

Iako posljednjih pet godina u Hrvatskoj (pa tako ni u Splitsko-dalmatinskoj županiji) nije bilo prijavljene oboljele djece do pet godina života od gnojnog meningitisa uzrokovanog *Haemophilusom influenzae* tip b (grafikon 1) pretraživanjem arhiva KBC Split za razdoblje od 2007. do 2013. godine nađena su dva slučaja invazivne bolesti odraslih uzrokovane *Haemophilus-om influenzae* – Tablica 3.

Tablica 3. Prikaz broja liječenih po godinama i spolu od bolesti uzrokovanih Hib-om, Klinika za infektivne bolesti KBC Split

Godina	Ukupan broj liječenih	Broj muških	Broj ženskih
1997.	3	1	2
1998.	4	2	2
1999.	9	6	3
2000.	6	5	1
2001.	5	3	1
2002.	4	2	2
2003.	1	1	0
2004.	0	0	0
2005.	1	0	2
2006.	0	0	0
2007.	1	1	0
2008.	0	0	0
2009.	0	0	0
2010.	1	1	0
2011.	1	0	1

2012.	0	0	0
2013.	0	0	0
Ukupan broj liječenih	36	22	14

U promatranom razdoblju (1997.- 2013.) oboljelo je ukupno 36 osoba. Iz tablice 3 je vidljiva spolna struktura oboljelih i činjenica da muškarci češće obolijevaju nego žene (22 muškarca: 14 žena)

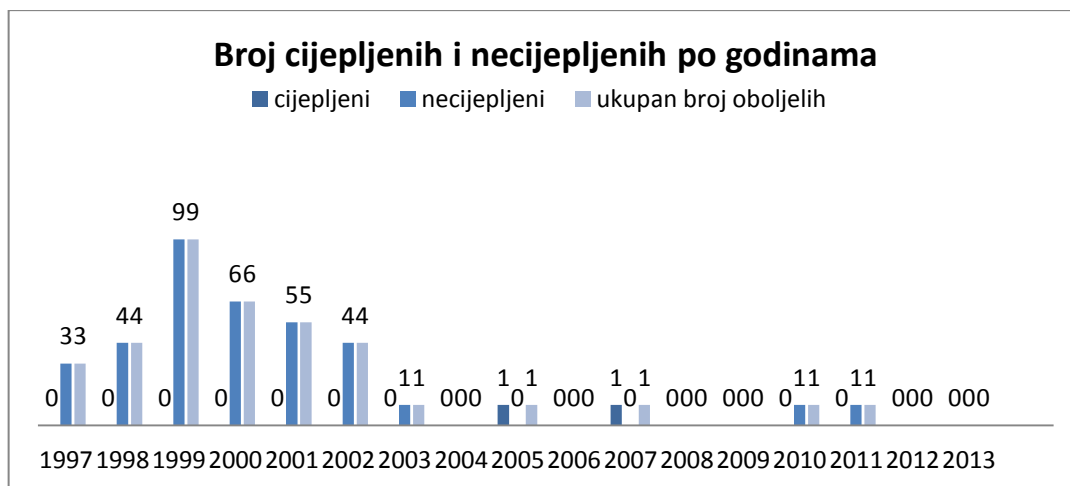
Od 01. siječnja 1997. godine do 31. prosinca 2007. godine na Klinici za Zarazne bolesti KBC Split su ukupno liječene 34 osobe oboljele od gnojnog meningitisa uzrokovanog s *Haemophilus-om influenzae* tip b.

Od 1997. do 2002., tj. u razdoblju prije uvođenja cjepiva, ukupno je oboljela 31 osoba, prosječno pet po godini, a u razdoblju od 2003. do 2007. su oboljele 3 osobe, prosječno manje od jedne godišnje (0,75), što predstavlja pad od 96.77% u broju liječenih od gnojnog meningitisa uzrokovanog *Haemophilus-om influenzae* tip b. U posljednjem promatranom razdoblju (2008. - 2013.) nije bilo djece do pet godina života (a ni odraslih) oboljelih od meningitisa uzrokovanog *Haemophilus-om influenzae* tip b.

Od početka 2008. do kraja 2013. na Klinici za infektivne bolesti KBC Split na liječenju su bile dvije odrasle osobe oboljele od invazivne *Haemophilus influenzae* tip b bolesti. Prvi oboljeli je zabilježen 2010. godine a radilo se o gnojnom meningitisu osobe životne dobi 58 godina (dakle nije cijepljena), a drugi oboljeli (2011. godine) je također necijepljena osoba životne dobi 80 godina kod koje je ustanovljena bakterijemija. Oba oboljela su primljena pod dijagnozom „Vrućica nepoznatog podrijetla“.

Broj cijepljenih i necijepljenih osoba koje su liječene od infekcija uzrokovanih Hib-om u promatranome razdoblju (1997.- 2013.) je vidljiv iz Grafikona 2. Od ukupno 36 oboljelih osoba, cijepljene su samo njih dvije, i to oboljeli u 2005. i 2007. godini, što predstavlja postotak oboljelih od 5.55%.

Grafikon 2. Oboljeli od invazivne bolesti uzrokovane *H. Influenzae*, liječeni u Infektivnoj klinici KBC Split, razdoblje 1997.- 2013., prema cijeplnom statusu



Iz prethodno navedenih podataka, jasno je da, među liječenima u Infektivno klinici KBC Split, nije zabilježena invazivna *H. influenzae* bolest među djecom životne dobi do pet godina od 2007. Godine.

Također je očividno da je, uvođenjem cijepljenja pobol (morbidity) drastično pao, s naglaskom na činjenicu da posljednjih pet godina nije zabilježen nijedan slučaj invazivne *H. influenzae* bolesti kod djece do pet godina života, što se podudara s podacima iz Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo.

5. RASPRAVA

H. influenzae je bio vodeći uzročnik gnojnog meningitisa, teške akutne upale mekih opni mozga i leđne moždine, u djece od 3 mjeseca do 3 godine starosti. Invazivna *Haemophilus influenzae* bolest bila je, do uvođenja imunizacije, javnozdravstveni problem kako u razvijenim tako i u nerazvijenim zemljama svijeta. Kako je gnojni meningitis teška bolest koja može ostaviti teške posljedice i trajni invaliditet, još od sredine sedamdesetih godina 20. stoljeća traju napori za razvitak učinkovitog cjepiva. Učinkovito polisaharidno konjugirano cjepivo je uvedeno u upotrebu 1987. godine u Sjedinjenim Američkim Državama i većini zemalja zapadne Europe.

U svijetu je cijepljenje protiv *Haemophilusa influenzae* tip b (Hib) počelo još ranih sedamdesetih godina prošlog stoljeće. Jedna od prvih država koja je uvela obvezno cijepljenje bila je Finska, gdje je provedena prospektivna studija učinkovitosti cjepiva.

Krajem 80.-tih godina prošlog stoljeća počela je primjena konjugiranih cjepiva, koja se i danas upotrebljavaju, a cijepljenje se provodi u 184 zemlje svijeta (podaci za 2012. godinu).

Obvezno cijepljenje u Hrvatskoj je uvedeno 2002. godine i obavlja se primovakcinacijom sa tri doze cjepiva i revakcinacijom u drugoj godini života.

Cijepljenja protiv Hib počela su krajem 70-ih godina prošlog stoljeća u Finskoj, najprije polisaharidnim, a kasnije konjugiranim cjepivima. Razvojem Hib cjepiva proširila se njihova primjena poglavito u zemljama tzv. razvijenog svijeta, dok u nerazvijenim i zemljama u razvoju invazivna Hib bolest predstavlja još uvijek velik teret za javno zdravstvo, te kao takva i globalni problem. Zahvaljujući obveznom rutinskom cijepljenju protiv Hib, u zemljama koje ga provode incidencija invazivne Hib bolesti u dojenčadi i male djece smanjila se za >95%, praktički na razinu <1/100.000 djece <5godina (25, 26).

Kao i u većini razvijenih zemalja svijeta, nakon uvođenja konjugiranih Hib cjepiva (monovakcina i kombiniranih s drugim cjepivima), invazivna Hib bolest u Hrvatskoj se prvenstveno javljala kod djece koja su nepotpuno cijepljena - ili su bila premlada da bi bila u potpunosti primovakcinirana (3 doze cjepiva u dojenačkoj dobi) ili nisu revakcinirana u drugoj godini života. U tzv. "vakcinacijskom" razdoblju u nas se bilježi značajan pad invazivne Hib bolesti. Posljednjih pet godina za koje su nam dostupni podaci (2008-2012) nije zabilježen nijedan slučaj gnojnog meningitisa kod djece mlađe od pet godina. Međutim, u

radovima drugih autora (1) navodi se da su zabilježena 2 slučaja gnojnog meningitisa uzrokovanog drugim invazivnim sojem - *H. Influenzae* tipa f. Oba su djeteta izliječena bez posljedica. U radu tih autora koji obuhvaćaju razdoblje od 2003. do 2010. također je opisano 5 bolesnika s invazivnom bolešću uzrokovanom netipabilnim sojevima *Haemophilus influenzae* (NTHi). Praktičnom isčeznuću invazivne *Haemophilus influenzae* bolesti (IHB) u nas doprinosi činjenica visoke procijepljenosti djece. Tako je primjerice u Gradu Zagrebu obuhvat djece u primovakcinaciji protiv Hib 95,2%, a u docjepljivanju 93,4% (podaci za 2009. godinu). Prosjek obuhvata primovakcinacije protiv *Haemophilus influenzae* tipa b u razdoblju 2008. – 2012. u Hrvatskoj iznosi iznad 96%. Nešto niži obuhvat u docjepljivanju (<95%) tumači se razlozima kao što su akutna bolest, preseljenje ili druge privremene ili trajne kontraindikacije.

Zahvaljujući široko rasprostranjenom cijepljenju protiv Hib došlo je, prema izvješćima iz svijeta, i do značajnog pada sveukupne prevalencije okultne bakterijemije, naročito u dobnoj skupini djece od 3-36 mjeseci (28). S padom sveukupne prevalencije bakterijemije dolazi do relativnog porasta udjela *S.pneumoniae* kao uzročnika >90% okultnih bakterijemija. Smatra se da će svega 3 do 5 % djece s neliječenom pneumokoknom bakterijemijom možda razviti meningitis ili drugu ozbiljnu komplikaciju. Sve šira uporaba konjugiranih cjepiva protiv pneumokoka (PCV7 "pokriva" 7 najčešćih serotipova pneumokoka, odgovornih za 80% invazivne pneumokokne bolesti - IPB), rezultirala je u zemljama u kojima se cijepljenje protiv pneumokoka rutinski provodi značajnim padom incidencije pneumokokne bakterijemije na 1-2% i manje (29-31). Nova pneumokokna konjugirana cjepiva (PCV13 "pokriva" i druge češće invazivne sojeve pneumokoka koji nisu sadrža ni u PCV7, poglavito 19A) predstavljaju bitni napredak ka daljnjem smanjenju incidencije IPB i njenoj mogućoj eliminaciji u skorjoj budućnosti. Invazivna meningokokna bolest (IMB) u nas je u većini slučajeva uzrokovana serogrupom B za koju nam nije dostupno odgovarajuće cjepivo kao najmoćnije oruđe u prevenciji. Prema zagrebačkim autorima, u razdoblju od 2003.-2010. godine u Klinici za infektivne bolesti „Fran Mihaljević“ bilježi se porast prosječnog broja djece s IMB - sada 17,3 godišnje, a u ranijem razdoblju od 1997.-2002. 11,5 godišnje, što je statistički značajno. Brojna su istraživanja i klinički pokusi u tijeku, s ciljem razvoja "univerzalnog" cjepiva protiv meningokoka serogrupe B. Zadnjih se godina intenzivno razvijaju cjepiva protiv meningokoka metodom tzv. "reverzne vakcinologije"

Prvo smanjenje pobola od invazivne *Haemophilus influenzae* bolesti kod djece u Hrvatskoj je zabilježeno već 2003. godine, a značajan pad pobola 2004. godine, vjerojatno zbog vremena potrebnog da se manifestira učinak cijepljenja. I pored uvedenog obveznog cijepljenja, bilježimo sporadične slučajeve obolijevanja. U 2005. zabilježen je jedan oboljeli, 2006. niti jedan, a 2007. ponovno jedan, i to importirani, iz Norveške. Ovakvi sporadični slučajevi objašnjavaju se propustima u izvođenju imunizacije bilo da se radi o kontraindikacijama za cijepljenje ili, možda, o nepravilnom čuvanju cjepiva i mogućoj neučinkovitosti zbog toga. Od 2009. godine nema oboljelih od gnojnog meningitisa uzrokovanog *H. influenzae* u Hrvatskoj pa se može zaključiti da je jedan od ciljeva imunizacije postignut. Međutim, prema istraživanju drugih autora (LIT), zbog uvođenja imunizacije protiv dolazi do promjena, te se umjesto *H. influenzae* tip b kao uzročnik bolesti javlja *Haemophilus influenzae* tip f ili neki drugi tipovi.

U istraživanju provedenom na materijalu Mikrobiološkog laboratorija KBC Split analizirani su rezultati osjetljivosti izolata *H. influenzae*, na slijedeće antibiotike: ampicilin/amoksisilin, amoksisilin + klavulanska kiselina, cefuroksim, cefotaksim, azitromicin i kotrimoksazol. U periodu od 1999. godine do 2002. godine, prije uvođenja cijepljenja, izolata *H. influenzae* otpornih na ampicilin je bilo 11,61%, dok su svi izolati bili osjetljivi na cefalosporine treće generacije (cefotaksim, ceftriakson). U Velikoj Britaniji u razdoblju od 1999. godine do 2007. godine bilo 15% izolata *H. influenzae* otpornih na ampicilin (26). U Europi, 70-ih godina, je otkriven enzim TEM-1 - β laktamaza, koji je bioglavni uzrok nastanka rezistencije *H. influenzae* na ampicilin (26). Nakon uvođenja cijepljenja vidi se značajna razlika u rezistenciji izolata *H. influenzae* na ampicilin, koja je porasla s 11,61% na 26,92%, dok se na kotrimoksazol značajno smanjila rezistencija, sa 44% na 19%. Na preostale antibiotike nije bilo značajne razlike u broju rezistentnih izolata.

U tijeku 2011. godine rezistencija *H. influenzae* na ampicilin u cijeloj Hrvatskoj (13%) je neznatno povećana u odnosu na prethodnu godinu (11%) što se može pripisati i primjeni osjetljivijeg diska u rutinskom testiranju osjetljivosti (27,28).

Broj izolata *H. influenzae*, u Hrvatskoj, se statistički značajno smanjio nakon uvođenja cijepljenja. Radovi drugih autora pokazuju da je i u drugim zemljama došlo do promjene epidemiološke slike invazivnije bolesti uzrokovane *H. influenzae*. U jednoj studiji, gdje je sudjelovalo pet engleskih regija, istraživala se stopa incidencije infekcije *H. influenzae* u razdoblju od 1990. godine do 1996. godine, dvije godine prije uvođenja cijepljenja i četiri

godine nakon uvođenja cijepljenja (30). U prevakcinacijskom razdoblju vodeći uzročnik invazivnih bakterijskih bolesti bio je *H.influenzae* tip b u 89% djece mlađe od pet godina (30). Nakon uvođenja cijepljenja, stopa incidencije infekcija *H. influenzae* tip b, godišnje je pala do 16 puta (30). U Italiji, se istraživala učestalost infekcija *H. influenzae* tip b u periode od 10 godina nakon uvođenja cijepljenja (31). Došlo je do značajnog pada infekcija *H. influenzae* tip b, kao glavnog uzročnika invazivnih bakterijskih bolesti kod djece mlađe od pet godina, dok su infekcije uzrokovane ostalim serotipovima *H. influenzae* porasle sa 4,1% tijekom 1997. do 2002.godine na 16,7% od 2007. do 2009. godine (31).

6. ZAKLJUČAK

Kao rezultat uspješnog provođenja imunizacije protiv *Haemophilus influenzae* tip b posljednjih pet godina nije zabilježen nijedan slučaj gnojnog meningitisa ni sepe uzrokovanih *Haemophilus influenzae* tip b u Hrvatskoj kod djece mlađe od pet godina. Ovaj podatak je vrlo značajan jer je do uvođenja imunizacije invazivna bolest uzrokovana *H. influenzae* bila vrlo česta infekcija djece životne dobi do pet godina.

Mikrobiološka istraživanja pokazuju porast rezistencije izolata *Haemophilus influenzae* na ampicilin, a klinička istraživanja pokazuju da je došlo do pomjeranja uzročnika infekcije prema drugim tipovima *H. influenzae*.

Prema raspoloživim podacima, invazivna bolest uzrokovana *Haemophilus influenzae* tip B nije više javnozdravstveni problem u Hrvatskoj, a takvo stanje će i ostati pod uvjetom sveobuhvatnog provođenja imunizacije protiv *H. influenzae* s minimumom obuhvata od 95%

7.LITERATURA

1. Kostyanov TS, Sechanova LP. Virulence factors and mechanisms of antibiotic resistance of *Haemophilus influenzae* Folia Med (Plovdiv). 2012;54(1):19-23.
2. Knezović I, Čeljuska-Tošev E, Kovačević G, Tešović G. Invazivne bakterijske bolesti prije i nakon uvođenja cijepljenja protiv *Haemophilus influenzae* tip b. Paediatr Croat 2011;55(Supl 1):91-7.
3. Weekly epidemiological record. *Haemophilus influenzae* type b (Hib) Vaccination Position Paper – July 2013. WER. 2013;39:413-28.
4. Peltola H. Worldwide *Haemophilus influenzae* Type b disease at the Beginning of the 21st Century: Global Analysis of the Disease Burden 25 years after the Use of the Polysaccharide Vaccine and a Decade after the Advent of Conjugate. Clinical Microbiology Reviews. 2000;2:302-17.
5. Kalenić S, Mlinarić M i sur. Medicinska bakteriologija i mikologija. 2 izd., Merkur, Zagreb, 2001;233-7.
6. Weekly epidemiological record. WHO Position Paper on *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccines. WER. 2006;47:445-52.
7. WHO. WHO- recommended standards for surveillance of selected vaccine-preventable disease. WHO. Geneve 2003,pp4-9.
8. Funkhouser A, Steinhoff MC, Ward J. *Haemophilus influenzae* disease and immunization in developing countries. Rev Infect Dis. 1991;13 Suppl 6:S542-54.
9. Zakon o zaštiti pučanstva od zaraznih bolesti. Narodne novine br. 79/07, 113/08, 43/09
10. Murphy TF, Brauer AL, Schiffmacher AT, et al. Persistent colonization by *Haemophilus influenzae* in chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med. 2004;170:266-72
11. Starner TD, Zhang N, Kim G, et al. *Haemophilus influenzae* forms biofilms on airway epithelia: implications in cystic fibrosis. Am J Respir Crit Care Med. 2006;174:213-20
12. Cotter SE, Yeo HJ, Juehne T, St Geme JW 3rd. Architecture and adhesive activity of the *Haemophilus influenzae* Hsf adhesin. J Bacteriol. 2005;187(13):4656-64.
13. Turk DC. The pathogenicity of *Haemophilus influenzae*. J Med Microbiol 18.1984;1-16.
14. Božinović D, Boras A. *Haemophilus influenzae*. U: Bergovac J, Božinović, Ličić M i sur. Infektologija, Profil, Zagreb. 2007;622-9.
15. Sutton A, Schneerson R, Kendall-Morris S, Robbins JB. Differential complement resistance mediates virulence of *Haemophilus influenzae* type b. Infect Immun. 1982;35(1):95-104.

16. Tristram S, Jacobs MR, Appelbaum PC. Antimicrobial resistance in *Haemophilus influenzae*. *Clin Microbiol Rev.* 2007;20(2):368-89.
17. Yokota S, Ohkoshi Y, Sato K, Fujii N. High prevalence of beta-lactam-resistant *Haemophilus influenzae* type b isolates derived from respiratory tract specimens in Japanese patients. *Int J Infect Dis.* 2009;13(5):584-8. doi: 10.1016/j.ijid.2008.09.017. Epub 2009.
18. Faden H, Bernstein J, Brodsky L, et al. Otitis media in children, I. The systemic immune response to nontypable *Haemophilus influenzae*. *J Infect Dis.* 1989;160:999-1004
19. Sethi S, Wrona C, Grant BJ, et al. Strain specific immune response to *Haemophilus influenzae* in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 169:448-53
20. Duim B, Vogel L, Puijk W, et al. Fine mapping of outer membrane protein P2 antigenic sites which vary during infection by *Haemophilus influenzae*. *Infect Immune.* 1994;64:448-53
21. Duim B, van Alphen L, Eijk P, et al. Antigenic drift of encapsulated *Haemophilus influenzae major* outer membrane protein P2 in patients with chronic bronchitis caused by mutations. *Mol Microbiol.* 1994;11:1181-9
22. Shurin PA, Pelton SI, Tazer IB, et al. Bactericidal antibody susceptibility to otitis media caused by nontypeable strains of *Haemophilus influenzae*, *J Pediatr.* 1980;97:364-9.
23. Batalha A, de Almeida AE, Caldeira NG, de Filippis I. Changes in *Haemophilus influenzae* capsule locus: possible emergence of novel variants in Brazil. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2010;68(2):97-102. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2010.05.011.
24. Mehtar S, Aminiafshar S. Antibiotic resistance amongst various types of *Haemophilus* species. *J Antimicrob Chemother.* 1983;12(6):565-70.
25. Goldstein FW, Acar JF. Epidemiology of antibiotic resistance in *Haemophilus influenzae*. *Microb Drug Resist.* 1995;1(2):131-5.
26. Tunkel AR, Wispelwey B, Scheld WM. Bacterial meningitis: Recent advances in pathophysiology and treatment. *Ann Intern Med.* 1990;112:610-23
27. Tunkel AR, Scheld WM. Pathogenesis and pathophysiology of bacterial meningitis. *Clin Microbiol Rev.* 1993;6:118-36
28. Tunkel AR. *Bacterial Meningitis*. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins; 2001

29. Stephens DS, Farley MM. Pathogenic events during infection of the human nasopharynx with *Neisseria meningitidis* and *Haemophilus influenzae*. *Rev Infect Dis.* 1991;13:22-33.
30. Lu CH, Chang HW, Lui CC, et al. Cerebral hemodynamics in acute bacterial meningitis in adults. *QJM.* 2006;99:863-64
31. Grandgirard D, Leib SL. Strategies to prevent neuronal damage in pediatric bacterial meningitis. *Curr Opin Pediatr.* 2006;18:112-18.
32. Wiedermann BL, Hawkins EP, Johnson GS, Lamberth LB, Mason EO, Kaplan SL. Pathogenesis of labyrinthitis associated with *Haemophilus influenzae* type b meningitis in infant rats. *J Infect Dis.* 1986;153(1):27-32.
33. Wood N, Menzies R, McIntyre P. Epiglottitis in Sydney before and after the introduction of vaccination against *Haemophilus influenzae* type b disease. *Intern Med J.* 2005;35(9):530-5.
34. Andrew W, Darius V, Charles B. Reduction in Osteomyelitis and Septic Arthritis Related to *Haemophilus influenzae* Type B Vaccination *Journal of Pediatric Orthopaedics.* *Journal of Pediatric Orthopaedics.* 1999;19:705
35. Sormunen P, Kallio MJT, Kilpi T, et al. C-reactive protein is useful in distinguishing Gram stain-negative bacterial meningitis from viral meningitis in children. *J Pediatr.* 1999;134:725-29
36. Viallon A, Zeni F, Lambert C, et al. High sensitivity and specificity of serum procalcitonin levels in adults with bacterial meningitis. *Clin Infect Dis.* 1999;28:1313-16.
37. Schwartz S, Bertram M, Schwab S, et al. Serum procalcitonin levels in bacterial and abacterial meningitis. *Crit Care Med.* 2000;28:1828-32
38. Pravilnik o načinu provođenja imunizacije, seroprofilakse, kemoprofilakse protiv zaraznih bolesti te o osobama koje se moraju podvrgnuti toj obvezi. NN br 103/2013.
39. Peltola H, Kayhty H, Sivonen A, Makela PH, *Haemophilus influenzae* type b capsular polysaccharide vaccine in children: a double-blind field study of 100000 vaccinees 3 months to 5 years of age in Finland. *Pediatrics.* 1977, 60:730-7
40. Peltola H, Kayhty H, Virtanen M, Makela PH, Prevention of *Haemophilus influenzae* type b bacteremic infections with the capsular polysaccharide vaccine. *N Engl J Med.* 1984; 310:1561-6.
41. Tešović G. Aktivna imunizacija u Hrvatskoj. *Paediatr Croat.* 2005;49:179-83

42. Cijepljenje protiv *Haemophilus influenzae* tip b (hib), dostupno na URL <http://www.cybermed.hr/>Datum pristupa informaciji: 15. srpnja 2014.
43. Ministarstvo zdravlja R. Hrvatske. Provedbeni program obveznog cijepljenja u Hrvatskoj u 2014. Godini. Dostupno na: http://www.nzjz-split.hr/web/images/PDFs/Provedbeni_prog_obveznog_cijepljenja_2014.pdf
Datum pristupa informaciji 15. srpnja 2014.
44. Renner LA, Newman MJ, Ahadzie L, Antwi-Agyei KO, Eshetu M. Introduction of *Haemophilus influenzae* type B conjugate vaccine into routine immunization in Ghana and its impact on bacterial meningitis in children younger than five years. *Pediatr Infect Dis J.* 2007;26(4):356-8.
45. Von Gottberg A, de Gouveia L, Madhi SA, du Plessis M, Quan V, Soma K, Huebner R, Flannery B, Schuchat A, Klugman K. Impact of conjugate *Haemophilus influenzae* type b (Hib) vaccine introduction in South Africa. *Bull World Health Organ.* 2006;84(10):811-8.
46. Rubach MP, Bender JM, Mottice S, Hanson K, Weng HY, Korgenski K, Daly JA, Pavia AT. Increasing incidence of invasive *Haemophilus influenzae* disease in adults, Utah, USA *Emerg Infect Dis.* 2011;17(9):1645-50. doi: 10.3201/eid1709.101991.
47. Rosenstein NE, Perkins BA. Update on *Haemophilus influenzae* serotype b and meningococcal vaccines. *Pediatr Clin North Am.* 2000;47(2):337-52, vi.
48. Arvas A, Gur E, Bahar H, Torun MM, Demirci M, Aslan M, Kocazeybek B. *Haemophilus influenzae* type b antibodies in vaccinated and non-vaccinated children *Pediatr Int.* 2008;50(4):469-73. doi: 10.1111/j.1442-200X.2008.02591.x.
49. Bowerman SG, Green NE, Mencio GA. Decline of bone and joint infections attributable to *Haemophilus influenzae* type b *Clin Orthop Relat Res.* 1997;(341):128-33.
50. Williams AE, Maskell DJ, Moxon ER. Relationship between intracellular survival in macrophages and virulence of *Haemophilus influenzae* type b. *J Infect Dis.* 1991 Jun;163(6):1366-9.

8. SAŽETAK

U radu su opisane epidemiološke karakteristike infekcije uzrokovane *Haemophilus influenzae* tip b, prema dostupnim podacima dobivenim od Epidemiološke službe Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo. Pretražena je i arhiva Infektivne klinike KBC Split da bi se dobili podaci o liječenim pacijentima od ove bolesti u razdoblju 1997.- 2013. godina.

Do uvođenja cijepljenja protiv *H. influenzae* tipa b u Hrvatskoj i drugim zemljama, *H. influenzae* je bio vodeći uzročnik gnojnog meningitisa, teške akutne upale mekih opni mozga i leđne moždine, u djece od 3 mjeseca do 3 godine starosti i veliki javnozdravstveni problem.

Uvođenje imunizacije dovelo je do značajnih promjena u epidemiološkoj i javnozdravstvenoj slici bolesti. Za očevidan pad pobola u Hrvatskoj je bilo potrebno dvije godine od uvođenja cijepljenja, a posljednjih pet godina redukcija pobola od invazivnih *H. influenzae* bolesti kod djece do pet godina života je 100% - znači da su praktički eliminirane. Međutim, hoće li to stanje ostati takvo zavisi od obuhvata obveznom imunizacijom protiv Hib-a, koja, prema zakonskim propisima mora biti iznad 95%.

Kod odraslih osoba se, u kliničkoj praksi, i dalje, nakon uvođenja obveznog cijepljenja, bilježe oboljeli od invazivne bolesti uzrokovane *H. influenzae*, ali kod kojih se također bilježi se pad pobola.

Postizanje imuniteta cijepljenjem dovelo je do nekih „pomaka“ u mikrobiološkoj slici. Tako se bilježi povećanje rezistencije *H. influenzae* na ampicilin (što nije uzrokovano isključivo cijepljenjem) i pojavu bolesti uzrokovane drugim tipovima *H. influenzae* (f).

Ovim radom je dokazana već poznata činjenica da je cijepljenje najučinkovitija preventivna mjera i da se, kod bolesti koje su javnozdravstveni problem a za koje postoji učinkovito cjepivo, najisplativije (s bilo kojeg stajališta) uvesti cijepljenje.

9.SUMMARY

This study describes the epidemiological characteristics of infections caused by *Haemophilus influenzae* type b, according to available data obtained from the Epidemiological Service of the Croatian Institute for Public Health. The archives of the Clinic for Infectious Diseases Hospital Split was searched in order to obtain data on treated patients of this disease in the 1997th-2013th years.

Until the introduction of vaccination against *Haemophilus influenzae* type b in Croatia and other countries, *H. influenzae* was the leading cause of purulent meningitis, severe acute inflammation of the soft membranes of the brain and spinal cord in children from 3 months to 3 years old and a huge public health problem.

The introduction of immunization has led to significant changes in public health and epidemiology of the disease. For obvious decrease morbidity in Croatia was needed two years since the introduction of vaccination, and the last five years, the reduction of incidence of invasive *H. influenzae* disease in children under five years of age is 100% - meaning that they are virtually eliminated. However, will it remain such a situation depends on the scope of compulsory immunization against Hib, which, according to the regulations must be above 95%.

In adults, in clinical practice, and further, after the introduction of compulsory vaccination record suffering from invasive disease caused by *H. influenzae*, but in which also decreased morbidity.

Achieving immunity by vaccination has led to some "progress" in microbiological picture. Thus, the increased resistance of *H. influenzae* to ampicillin (which is not caused solely by vaccination) and the occurrence of other types of diseases caused by *H. influenzae* (f).

This work has demonstrated already a known fact that the most effective preventive measure vaccination and that, in diseases that are a public health problem for which there is no effective vaccine, the most profitable (from any point of view) to introduce vaccination.

10. ŽIVOTOPIS

OPĆI PODATCI

Ime i prezime: Silvia Milanović

Datum i mjesto rođenja: 23.2.1989, Sarajevo

Adresa: 21 000 Split

Broj telefona: 095/581 4568

E- pošta: silviamilanovic57@gmail.com

OBRAZOVANJE:

1996.-2004. Osnovna škola Katolički školski centar, Sarajevo

2004.-2007. Opća realna gimnazija Katolički školski centar, Sarajevo

2007. upisala Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, smjer doktor medicine

STRANI JEZIK

Engleski jezik