

## INVAZIVNE BAKTERIJSKE BOLESTI - PRIJE I NAKON UVOĐENJA CIJEPLJENJA PROTIV HAEMOPHILUSA INFLUENZAE TIPA B

IVICA KNEZOVIĆ, ELVIRA ČELJUSKA-TOŠEV, GORANA KOVAČEVIĆ, GORAN TEŠOVIĆ\*

*Haemophilus influenzae tip b (Hib) bio je uz pneumokok i meningokok vodeći uzročnik invazivnih bakterijskih bolesti (IBB) u djece mlađe od 5 godina. Nakon uvođenja rutinskog cijepljenja konjugiranim Hib cjepivom (u mnogim razvijenim zemljama sredinom 80-ih i 90-ih godina XX. stoljeća), dolazi do značajnog pada incidencije te gotovo do nestanka invazivne H. influenzae bolesti (IBB) u tim zemljama. Jedna od glavnih dvojbi bila je hoće li to izazvati promjene (npr. povećanje) u incidenciji IBB uzrokovanih drugim uzročnicima. U Hrvatskoj je cijepljenje konjugiranim Hib cjepivom uvedeno u kalendar obveznog cijepljenja 2002. godine. Šest godina kasnije, 2008. godine, registriran je zadnji slučaj IBB u nas koji je bio hospitaliziran. Međutim, jedan slučaj IBB zabilježen je 2010. u 8-godišnje djevojčice s Downovim sindromom, koja je liječena u dnevnoj bolnici. S obzirom da se u Hrvatskoj još ne provodi obvezno cijepljenje protiv pneumokokne bolesti te na činjenicu da nema cjepiva protiv meningokoka serogrupe B, incidencija IBB uzrokovanih tim uzročnicima ostala je praktički ista ili je čak i povišena. U ovom radu prikazujemo učestalost pojedinih uzročnika u djece hospitalizirane zbog IBB u Klinici za infektivne bolesti "Dr. Fran Mihaljević" u Zagrebu u razdoblju od 1997. do 2010. godine, s osvrtom na stanje prije i nakon uvođenja Hib cijepljenja.*

Deskriptori: HAEMOPHILUS INFLUENZAE TIP B, CIJEPLJENJE, INVAZIVNE BAKTERIJSKE BOLESTI, DJECA, STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE, NEISSERIA MENINGITIDIS

### UVOD

Vrućica je jedan od najčešćih razloga dolaska liječniku. U dječjoj populaciji gotovo svaki peti bolesnik javlja se u hitnu službu zbog vrućice. Najčešći uzrok vrućice u dječjoj dobi su samoizlječive virusne bolesti. Ipak, određeni broj bolesnika koji se prezentira vrućicom imati će neku bakterijsku infekciju, možda i invazivnu, koja se u prvim satima bolesti teško može klinički razlikovati od ostalih. Stoga je izazov svakom liječniku da u prvim satima bolesti razlikuje one bolesnike s vrućicom koji imaju potencijalno opasnu invazivnu bakterijsku bolest (IBB), koja zahtijeva promptno liječenje antibioticima (a često i druge hitne terapijske postupke), od onih bolesnika koji imaju ostale, najčešće samoizlje-

čive virusne bolesti. IBB karakterizira prodor bakterija u krv (bakterijemija) s mogućnošću razvoja sepse te nastanka infektivnih žarišta u praktički svim tkivima i organskim sustavima, a najčešće su to moždane ovojnice i mozak, kosti, zglobovi, pleura, perikard, itd. Najčešći uzročnici IBB ovisno o dobi djeteta prikazani su u Tablici 1.

Sveukupno, u populaciji djece <15 godina prije uvođenja specifičnih cjepiva najčešći su uzročnici IBB bili *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* tip b (Hib) i *Neisseria meningitidis*. Učestalost IBB uzrokovanih ovim uzročnicima najveća je u dojenačkoj dobi i u dobi malog djeteta. U razdoblju prije sveobuhvatnog cijepljenja konjugiranim cjepivima, Hib je bio jedan od najčešćih uzročnika IBB, poglavito bakterijskog meningitisa (1-9).

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, naravno, mogu oboljeti i inače zdrava djeca. U razdoblju prije sveobuhvatnog cijepljenja protiv ove bolesti, godišnja incidencija invazivne Hib bolesti u Europi kretala se 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%. Uvođenjem rutinskog cijepljenja protiv Hib u 17 zemalja Europe bolest je gotovo iskorijenjena, a godišnja incidencija Hib meningitisa reducirana je na razinu od 0-3/100.000 djece <5 godina (10). U Sjedinjenim Američkim Državama 1984. godine incidencija Hib meningitisa bila je 24/100.000, a zahvaljujući cijepljenju 1998. godine iznosila je 0,5/100.000 djece <5 godina (9). U Klinici za infektivne bolesti "Dr. Fran Mihaljević" u Zagrebu (KIB), u razdo-

\*Klinika za infektivne bolesti  
"Dr. Fran Mihaljević"

Adresa za dopisivanje:  
Prim. Ivica Knezović, dr. med.  
Klinika za infektivne bolesti "Dr. Fran Mihaljević"  
10000 Zagreb, Mirogojska 8  
E-mail: ivica\_knezovic@yahoo.com

Tablica 1.  
Najčešći uzročnici sepsu u djece

Table 1  
The most common causes of sepsis in children

Dob/Age	Uzročnici/Causes
<1 mjesec/month	Streptococcus agalactiae <sup>1</sup>
	Escherichia coli <sup>1</sup>
	Enterobacteriaceae
	Listeria monocytogenes
	Streptococcus pneumoniae
	Haemophilus influenzae (netipabilni/non-typeable)
	Staphylococcus aureus <sup>2</sup>
	Neisseria meningitidis
	Neisseria gonorrhoeae
	Salmonella spp.
	Enterococcus spp.
1-3 mjeseci/months	Virusi / Viruses (HSV, CMV, enterovirus, adenovirus, RSV) <sup>3</sup>
	Candida spp. <sup>3</sup>
	Streptococcus pneumoniae
	Streptococcus agalactiae
	Neisseria meningitidis
3 mjeseca/months - 3 godine/ years i starija djeca/and older children	Salmonella spp.
	Haemophilus influenzae tip b*
	Listeria monocytogenes
	Streptococcus pneumoniae
	Salmonella spp.
i starija djeca/and older children	Neisseria meningitidis
	Haemophilus influenzae tip b*
	Staphylococcus aureus
	Streptococcus pyogenes

Kratice i napomene/Abbreviations and notes: HSV, herpes simplex virus/herpes simplex virus; CMV citomegalovirus/cytomegalovirus; RSV, respiratorni sincicijski virus/respiratory syncytial virus; <sup>1</sup>u 70% slučajeva rane neonatalne sepsu/in 70% of early-onset neonatal sepsis; <sup>2</sup>češće u kasnoj neonatalnoj sepsi, u 30-50% slučajeva/more common in late-onset neonatal sepsis, in 30-50% of cases; <sup>3</sup>češće u kasnoj sepsi, u novorođenčadi vrlo niske porođajne težine/more common in late-onset sepsis, in newborns with very low birth weight; \*u necijepljene djece/in non-vaccinated children; <sup>4</sup>u ranoj i kasnoj neonatalnoj sepsi/in early-onset and late-onset neonatal sepsis.

blju od 1988. do 2001. prosječno smo godišnje liječili 9 bolesnika (raspon 6-12) s Hib meningitisom u dobi do 5 godina (94% u dobi 0-3 godine), a s obzirom da je većina bolesnika bila iz Grada Zagreba i Zagrebačke županije, te gravitirajućih županija središnje i istočne Hrvatske, godišnja je incidencija Hib meningitisa u obuhvaćenoj populaciji iznosila 7.1-14.3/100.000 djece do 5 godina starosti, odnosno 13.4-26.8/100.000 djece u dobi 0-3 godine. Smrtnost je iznosila 3%, a posljedice u preživjelih bile su senzorna naglušnost u 7%, subduralna efuzija u 37% te hidrocefalus u 2% slučajeva (11, 12).

U siječnju 2002. godine u Hrvatskoj je uvedeno obvezno cijepljenje protiv Hib bolesti (praktički je cijepljenje započelo tek u travnju 2002.), pa smo temeljem iskustava mnogih zemalja očekivali da

će u nekoliko godina po uvođenju cijepljenja doći do značajnog pada ako ne i eliminacije invazivne Hib bolesti u dječjoj populaciji u Hrvatskoj. Cjepivo je u Hrvatskoj bilo dostupno i nekoliko godina ranije (od 1995.) u obliku monovalentnih cjepiva koja sadrže polisaharid Hib (poliribozil-ribitol-fosfat; PRP) konjugiran na tetanusni toksoid (PRP-T), no tada još nisu bila uvrštena u kalendar obveznog cijepljenja, pa je njima cijepljen premali broj djece da bi bilo značajnog učinka na incidenciju invazivne Hib bolesti. Unatrag više godina u uporabi su i kombinirana cjepiva protiv difterije, tetanusa, pertusisa (acelularno), poliomijelitisa (inaktivirano) adsorbirano i *H. influenzae* tip b (konjugirano), tzv. cjepiva "5 u 1", a prednost im je da se dijete protiv više bolesti cijepi samo jednim ubodom, uz dobru imunogenost i zaštitnost. Prema kalendaru obveznog cijepljenja u

Hrvatskoj, primarna serija cijepljenja je u dojenačkoj dobi, i to sa 2, 4 i 6 mjeseci, a docjepljuje se u dobi od 15-18 mjeseci, odnosno u 2. godini života (13).

*S.pneumoniae* je najznačajniji bakterijski uzročnik u djece <5 godina. Najčešće izaziva niz neinvazivnih bolesti, a od invazivnih je najčešća okultna ("skrivena") bakterijemija, koja može u 90% slučajeva završiti spontanom izlječenjem, ali u određenog broja bolesnika može rezultirati invazivnom bolešću kao što je meningitis, sepsa, septički artritis, peritonitis, itd. Oko 20% bolesnika s pneumokoknom pneumonijom ima bakterijsku bolest.

Od invazivne pneumokokne bolesti (IPB) posebno su ugrožena djeca s prirodnim srčanim greškama, kroničnim plućnim bolestima, kroničnim bolestima jetre i bubrega, djeca s kohlearnim implantatom te oni s prirodnim i stečenim imunodeficiencijama. Uporaba pneumokoknih cjepiva - polisaharidnog (PPV, u starijih od 2 godine) te posebice konjugiranog (PCV) - omogućila je u zemljama u kojima se cijepljenje provodi značajan pad incidencije IPB (14, 15). S obzirom na činjenicu da, iako dostupna, pneumokokna cjepiva nisu uvrštena u kalendar obveznog cijepljenja, u Hrvatskoj još ne bilježimo značajan pad incidencije IPB, a ni drugih pneumokoknih bolesti među djecom (16).

Meningokokna bolest je još uvijek i u nas i u svijetu jedan od većih javnozdravstvenih izazova (17). Najčešći uzročnik invazivne meningokokne bolesti (IMB) u nas je *N. meningitidis* serogrupe B. Za manji broj slučajeva IMB odgovorne su serogrupe C, te rijetko Y i W135. Kako za sada nema učinkovitog cjepiva protiv *N. meningitidis* serogrupe B, nema ni smanjenja incidencije od ove potencijalno smrtonosne bolesti (18).

#### SVRHA RADA

Ovim smo radom željeli prikazati IBB u djece mlađe od 15 godina hospitalizirane u Klinici za infektivne bolesti "Dr. Fran Mihaljević" u Zagrebu (KIB) u zadnjih 14 godina, s naglaskom na stanje prije i poslije uvođenja obveznog sveobuhvatnog cijepljenja protiv Hib u Hr-

vatskoj, te s obzirom na učestalost najčešćih uzročnika IBB u djece, raspodjelu po dobi i spolu, ishodu bolesti i trajanje hospitalizacije.

#### BOLESNICI I METODE

Retrospektivno smo analizirali podatke o bolesnicima s etiološki dokazanim IBB u dobi od 0-14 godina, hospitaliziranima u KIB u razdoblju od 1. siječnja 1997. do 31. prosinca 2010. Podatci su prikupljeni iz baze podataka "Evidencija bolesnika" Odjela za medicinsku dokumentaciju KIB te godišnjih izvješća o medicinskom radu KIB (19). Većina je bolesnika iz područja Grada Zagreba i Zagrebačke županije te iz središnje i istočne Hrvatske. Obradeni su podatci o dobi i spolu bolesnika, dokazu uzročnika iz primarno sterilnih materijala, ishodu bolesti i trajanju hospitalizacije. Bolesnici su podijeljeni u dvije skupine: u prvu su uvršteni bolesnici s IBB hospitalizirani u razdoblju od 1. siječnja 1997. do 31. prosinca 2002. ("prevakcacijsko" razdoblje), a u drugu bolesnici s IBB hospitalizirani od 1. siječnja 2003. do 31. prosinca 2010. godine ("vakcacijsko" razdoblje). Uvršteni su isključivo bolesnici kod kojih je uzročnik IBB dokazan (kultivacijom i/ili molekularnim metodama) iz primarno sterilnih materijala (najčešće iz krvi i/ili likvora, ali i iz drugih primarno sterilnih materijala, npr. zglobove tekućine, pleuralnog punktata, itd.).

Uz metode deskriptivne statistike, učinjena je obradba podataka uporabom programa *MedCalc*, verzija 7.0.1.0. (*MedCalc Software, Mariakerke, Belgija*). Kvalitativni podatci su prikazani apsolutnom i relativnom učestalošću (frekvencijama). Kvantitativni podatci su prikazani mjerama prosjeka (najčešće aritmetičkom sredinom i medijanom) i odgovarajućim mjerama odstupanja ili raspršenja (standardna devijacija, raspon).

Podatci s normalnom raspodjelom prikazani su pomoću aritmetičke sredine i standardne devijacije. Kod nenormalne raspodjele korišten je medijan s 95% intervalom pouzdanosti (CI - *confidence interval*) ili prikaz 25.-75. percentile (odnosno 1.-3. kvartile). Statistička zna-

čajnost razlika između skupina bolesnika za određene parametre testirana je Hi-kvadrat testom i Fisherovim egzaktim testom. Vrijednost  $p < 0,05$  smatra se statistički značajnom (20, 21)

#### REZULTATI

U razdoblju od 1997.-2010. godine u KIB je hospitalizirano ukupno 706 djece u dobi 0-14 godina s dokazanom IBB; od toga broja 287 bolesnika (40,6%) je liječeno u "prevakcacijskom" razdoblju od 6 godina (1997.-2002.), prosječno 48 godišnje, a 419 bolesnika (59,4%) u "vakcacijskom" razdoblju od 8 godina (2003.-2010.), prosječno 52 godišnje. Treba naglasiti da su u našem uzorku bolesnika zastupljeni isključivo bolesnici koji su bili hospitalizirani, te jedna bolesnica s invazivnom Hib pneumonijom koja je liječena putem dnevne bolnice. Ukupan je broj IBB, pretpostavljeno poglavito IPB, znatno veći, s obzirom da se gotovo 60-75% od ukupnog broja bolesnika od 2002. g. liječi u dnevnim bolnicama. U ukupno promatranom razdoblju od 14 godina (1997.-2010.) vodeći uzročnik bila je *N. meningitidis* (29,5%), potom *S.pneumoniae* (21,5%) a na trećem mjestu *H. influenzae* (tip b, tip f i netipabilni) (13%). Ostatak od 36% činili su svi ostali uzročnici predvođeni *Salmonellom* spp. (6,9%), zatim *S.aureus* (5,8%) i *E.coli* (5,1%), dočim su ostali pojedinačni uzročnici bili zastupljeni svaki u manje od 3% slučajeva. Zajednička skupina "ostali" heterogena je grupa uzročnika izoliranih u djece s IBB (svaki u manje od 1,5% slučajeva), a navedeni su u napomenama uz Tablicu 2.

U "prevakcacijskom" razdoblju (1997.-2002.) *N. meningitidis*, *S. pneumoniae* i *H. influenzae* javljaju se podjednako učestalošću (24%, 22% i 24,4% redom). Na četvrtom je mjestu *S. aureus* (4,9%), a na petom *Salmonella* spp. (4,5%). U "vakcacijskom" razdoblju (2003.-2010.) *N. meningitidis* je zastupljena u 33,2%, *S. pneumoniae* u 21,2% a na trećem mjestu je *Salmonella* spp. u 8,6% slučajeva. Potom slijede *S. aureus* u 6,4% i *E. coli* u 6,0%, a na šestom je mjestu *H. influenzae* (tip b, tip f i netipabilni) u 5,2% slučajeva. *S. agalactiae* je na sedmom mjestu (4%), a ostali pojedinačni uzročnici zastupljeni su sva-

ki u manje od 3% slučajeva. Najčešći uzročnici IBB u djece hospitalizirane od 1997.-2010.g. u KIB prikazani su na Slici 1. i u Tablici 2.

*Invazivna bolest uzrokovana Haemophilusom influenzae (IHB)*. U razdoblju 1997.-2010. liječeno je ukupno 92 bolesnika s IHB, od čega 76% u "prevakcacijskom", a 24% u "vakcacijskom" razdoblju. 22,8% bolesnika s IHB imalo je sepsu a 77,2% meningitis. Među djece s meningitisom registrirano je dvoje djece s *H. influenzae* tip f, te šestero djece s netipabilnim *H.influenzae* (NTHi) od kojih 4 sa sepsom, a 2 s meningitisom. U razdoblju od 2003.-2010. godine u KIB bilježimo značajni pad prosječnog broja djece s IHB na 2,75 slučaja godišnje, a u ranijem razdoblju od 1997.-2002. bilo je prosječno 15,3 slučaja godišnje ( $p < 0,0001$ ). Također, udjel Hib u IHB u razdoblju od 1997.-2002. bio je 91,3%, da bi u razdoblju od 2003.-2010. pao na 68,2%. Udjel NTHi u IHB se sa 1,4% (1/70) u razdoblju od 1997.-2002. povećao na 22,7% (5/22) u razdoblju od 2003.-2010.

Od ukupnog broja djece s IHB, 57,6% bilo je muškog, a 42,4% ženskog spola. Medijan dobi iznosi 1 g. (raspon 1-2 g., 1.-3. kvartila). Aritmetička sredina dobi je  $1,5 \pm 2,1$  g. (min. 0, max. 11g.). 88,2% djece bilo je mlađe od 3 godine, s medijanom dobi 1g. (raspon 0-1g, 1. - 3. kvartila). Najviše bolesnika hospitalizirano je od ožujka do lipnja (41,2%) te od listopada do prosinca (35,3%). Ishod bolesti: 96,7% je otpušteno kao izliječeni ili poboljšani, a 3/92 djece je umrlo (3,3%).

Prosječno trajanje hospitalizacije bilo je 28,2 dana. Zadnji smrtni slučaj od IHB u djece hospitalizirane u KIB zabilježen je krajem listopada 2005. godine, a radilo se o 6-mjesečnom dječaku s Hib meningitisom. Zadnji hospitalizirani bolesnik s IHB povoljnoga ishoda bio je 2-godišnji dječak s Hib epiglottitisom, a liječen je u veljači 2008. godine. Nakon toga, zabilježen je slučaj 8-godišnje djevojčice s Downovim sindromom kod koje je dijagnoza bakterijemije Hib pneumonije postavljena ambulantno, a dijete se liječilo u dnevnoj bolnici krajem siječnja i početkom veljače 2010. godine, s povoljnim ishodom.

Tablica 2.  
Najčešći uzročnici IBB1 u djece <15 godina hospitalizirane od 1997.-2010. g. u KIB2

Table 2  
The most common causes of IBD1 in children <15 years hospitalized from 1997-2010 at UHID2

Uzročnici/Causes	Broj bolesnika/Number of patients		
	1997.-2010. N=706 (%)	1997.-2002. n=287 (%)	2003.-2010. n=419 (%)
Neisseria meningitidis	208 (29,5)	69 (24,0)	139 (33,2)
Streptococcus pneumoniae	152 (21,5)	63 (22,0)	89 (21,2)
Haemophilus influenzae*	92 (13,0)	70 (24,4)	22 (5,3)
Salmonella spp.	49 (6,9)	13 (4,5)	36 (8,6)
Staphylococcus aureus	41 (5,8)	14 (4,9)	27 (6,4)
Escherichia coli	36 (5,1)	11 (3,8)	25 (6,0)
Streptococcus agalactiae	18 (2,6)	1 (0,4)	17 (4,0)
Streptococcus pyogenes	1 (0,1)	0 (0)	1 (0,2)
Listeria monocytogenes	14 (2,0)	7 (2,4)	7 (1,7)
Klebsiella pneumoniae	14 (2,0)	4 (1,4)	10 (2,4)
Pseudomonas aeruginosa	11 (1,6)	5 (1,7)	6 (1,4)
Ostali/Other**	70 (9,9)	30 (10,5)	40 (9,6)

Kratice i napomene/Abbreviations and notes: \*uključena 2 izolata H. influenzae tip f i 6 netipabilnih/including 2 isolates of H. influenzae type f and 6 non-typeable; \*\*Enterococcus faecalis, Streptococcus viridans, Staphylococcus epidermidis, Acinetobacter baumannii, Proteus mirabilis, Morganella morganii, Streptococcus beta-haemolyticus grupe G/group G; IBB - invazivne bakterijske bolesti/IBD - invasive bacterial diseases; KIB - Klinika za infektivne bolesti "Dr. Fran Mihaljević", Zagreb/UHID - University Hospital for Infectious Diseases "Dr. Fran Mihaljević", Zagreb; N/n - broj bolesnika s IBB/number of patients with IBD

Invazivna pneumokokna bolest (IPB). U razdoblju od 1997.-2010. liječeno je ukupno 152 djece s IPB od čega 41,4% u razdoblju od 1997.-2002., a 58,6% u razdoblju od 2003.-2010. godine. 67,8% imalo je sepsu, a 32,2% pneumokokni meningitis. U broj bolesnika sa sepsom uključena su 3 bolesnika s celulitisom i 1 sa sinusitisom, te 24 bolesnika s bakterijemičnim pneumonijama (24/152, 15,8%). 56% djece s IPB bilo je muškog, a 44% ženskog spola.

Medijan dobi iznosi 1 g. ( 95% CI 1-2; raspon 1. i 3. kvartila 1-3 ). Aritmetička sredina za dob iznosi 2,6 ± 2,1 g. (min.0- max.14 g.). 66,5% djece bilo je mlađe od 3 godine, s medijanom 1g. (raspon 0-1g., 1.-3. kvartila). Najviše bolesnika hospitalizirano je od siječnja do svibnja (54,6%), zatim od rujna do prosinca (39,5%), a svega 5,9% u 3 ljetna mjeseca (lipanj, srpanj, kolovoz). Ishod bolesti: 96% je otpušteno kao izliječeni ili poboljšani, a 6/152 djece je umrlo (4%). Prosječno trajanje hospitalizacije bilo je 13,2 dana.

Invazivna meningokokna bolest (IMB). U razdoblju od 1997.-2010. liječeno je ukupno 208 bolesnika s IPB od čega 33,2% u razdoblju od 1997.-2002., a 66,8% u razdoblju od 2003.-2010. godine. U razdoblju od 2003.-2010. godine u KIB je liječeno prosječno godišnje 17,3 djece s IMB, a u ranijem razdoblju (1997.-2002.) njih 11,5 godišnje (p <0,0001).

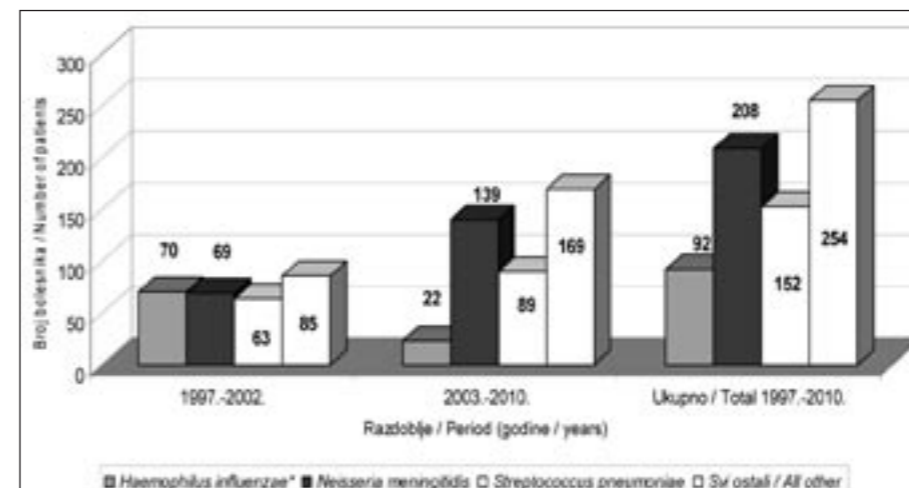
U djece s IMB bolest se prezentirala kao meningokokna sepsa s meningitisom u 53,9%, kao meningokokna sepsa u 29,3% i kao meningokokni meningitis u 16,8% bolesnika. Medijan dobi bio je 1 godina (raspon 0-5g., 1.-3. kvartila). U dojenačkoj dobi bilo je 35,1%, u dobi od 1-3 godine 38,5%, od 4-6 godina 11,0% i od 7-14 godina 15,4% djece. Prosječna dob dojenačke skupine iznosila je 7,04 ± 2,6 mjeseci (raspon od 2-12mj.). Bolesnici s IMB hospitalizirani su podjednako tijekom cijele godine, ipak, čini se, nešto više u rano proljeće. 51,4% djece bilo je muškog, a 48,6% ženskog spola. Ishod bolesti: 97,1% ispisan je kao izliječeni ili poboljšani, a 6/208 (2,9%) djece je

umrlo - 5 s fulminantnom sepsom i 1 s meningitisom. Prosječno trajanje hospitalizacije bilo je 13 dana.

Invazivna bolest uzrokovana salmonelama. U 14-godišnjem razdoblju liječeno je 49 djece sa salmonela vrućicom, od toga 26,5% u razdoblju od 1997.-2002., a 73,5% u razdoblju od 2003.-2010. godine. Bilo je 51% djece ženskog i 49% muškog spola. Medijan dobi iznosio je 3 g. (95% CI 3-5; raspon 1.-3. kvartile 1-7). Bolesnici su najčešće hospitalizirani (njih 40%) u ljetnim mjesecima (lipanj, srpanj, kolovoz). Svi bolesnici su otpušteni kao izliječeni ili poboljšani, a smrtnih ishoda nije bilo. Prosječno trajanje hospitalizacije iznosilo je 9,5 dana. Ostatak bolesnika s IBB s manje zastupljenim uzročnicima nije detaljnije obrađivan, prelazi okvire ovoga rada i biti će predmetom jednog od slijedećih istraživanja.

#### RASPRAVA

Većina djece s okultnom bakterijemijom oporaviti će se spontano (bez antimikrobnog liječenja) i neće se kom-



Kratice i napomene/Abbreviations and notes: IBB - invazivne bakterijske bolesti/IBD - invasive bacterial diseases; KIB - Klinika za infektivne bolesti "Dr. Fran Mihaljević", Zagreb/UHID - University Hospital for Infectious Diseases "Dr. Fran Mihaljević", Zagreb; \*uključena 2 bolesnika s H. influenzae tip f i 6 bolesnika s netipabilnim H. influenzae/including 2 patients with H. influenzae type f and 6 patients with non-typeable H. influenzae

Slika 1.

Najčešći uzročnici IBB1 u djece <15 godina hospitalizirane u KIB2

Figure 1

The most common causes of IBD1 in children <15 years hospitalized at UHID2

plicirati sepsom, meningitisom ili nekom drugom ozbiljnom komplikacijom. Pokazalo se da rizik od nastanka meningitisa kao komplikacije okultne bakterijemije varira s obzirom na uzročnika. Shapiro i suradnici su pokazali da je rizik razvoja meningitisa tijekom pneumokokne bakterijemije 1,8%, dok su šanse za nastanak meningitisa tijekom Hib bakterijemije 15 puta veće, a tijekom okultne meningokokne bakterijemije čak 81 puta veće u odnosu na pneumokoknu (22).

Cijepljenja protiv Hib počela su krajem 70-ih godina prošlog stoljeća u Finskoj, najprije polisaharidnim, a kasnije konjugiranim cjepivima (23, 24). 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 zdravlje, 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 kombinira-

nih 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, ali su zato zabilježena 2 slučaja gnojnog meningitisa uzrokovanog drugim invazivnim sojem - H. influenzae tipa f. Oba su djeteta izliječena bez posljedica. U tome razdoblju (2003.-2010.) također je registrirano 5 bolesnika s invazivnom bolešću uzrokovanom NTHi. Praktičnom ischeznuću IHB u nas doprinosi i činjenica visoke procijepljenosti djece. Tako je primjerice u Gradu Zagrebu obuhvat djece u primovakcinaciji protiv Hib 95,2%, a u docijepljivanju 93,4% (podaci za 2009. godinu). Nešto niži obuhvat u docijepljivanju (<95%) tumači se razlozima kao što su akutna bolest, preseljenje ili druge privremene ili trajne kontraindikacije (27).

Nadalje, 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% 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 sadržani u PCV7, poglavito 19A) predstavljaju bitni napredak ka daljnjem smanjenju incidencije IPB i njenoj mogućoj eliminaciji u skoroj budućnosti.

Invazivna meningokokna bolest (IMB) u nas je u većini slučajeva uzrokovana serogrupom B za koju nam nije dostupno adekvatno cjepivo kao najmoćnije oruđe u prevenciji. U razdoblju od 2003.-2010. godine u KIB bilježimo 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", a preliminarna izvješća su obećavajuća (32, 33).

#### ZAKLJUČAK

Tri najznačajnija patogena IBB u razdoblju prije Hib cijepljenja - pneumokok, meningokok i Hib - bili su u populaciji naših bolesnika <15 godina hospitaliziranih u KIB gotovo jednako zastupljeni. U razdoblju nakon uvođenja Hib cijepljenja u nas dominira meningokok, potom slijedi pneumokok, a na treće mjesto dopijeva *Salmonella spp.* Obvezno je cijepljenje protiv Hib u nas polučilo uspjeh u smislu značajnog smanjenja incidencije invazivne Hib bolesti, ali sporadični slučajevi još su mogući i na njih treba misliti (unatoč visokom obuhvatu od >95% u primarnom cijepljenju

protiv Hib, u docjepljivanju je u Gradu Zagrebu 2009. zabilježen obuhvat od 93,4%). Također se vidi relativno veća učestalost pojave IHB uzrokovane NTHi u "vakcinacijskom" razdoblju. Nadalje, s obzirom da se u našem materijalu radi o bolesnicima koji su bili hospitalizirani, te činjenici da se okultne (čitaj: pneumokokne) bakterijemije danas uglavnom liječe putem dnevne bolnice, te da nisu mogle biti u cijelosti obuhvaćene ovim prikazom, *S.pneumoniae* se kod nas zasigurno nalazi na prvom mjestu kao najčešći uzročnik IBB. Nadamo se da će u skoroj budućnosti uvođenje obveznog cijepjenja konjugiranim cjepivima protiv pneumokoka (PCV) u nas smanjiti incidenciju IPB, a time i sveukupnu incidenciju IBB u djece. Dosadašnja ograničena iskustva s PCV u nas su ipak obećavajuća, a egzaktno praćenje seroprevalencije uzročnika ključno je za odabir optimalnog cjepiva (16, 34, 35).

Stječe se dojam da unatoč rutinskom cijepjenju protiv Hib (a u svjetlu činjenice da se kod nas još rutinski ne cijepi protiv pneumokoka) u promatranoj populaciji postoji općenito porast učestalosti IBB, poglavito pneumokokne i meningokokne, a za objektivizaciju ove tvrdnje potrebno je detaljnije istraživanje uz širi obuhvat bolesnika, kako hospitaliziranih, tako i onih koji se liječe ambulantno i u dnevnim bolnicama.

#### LITERATURA

- Barenkamp SJ. Haemophilus influenzae. U: Feigin RD, Cherry JD, Demmler-Harrison GJ, Kaplan SL, ur. Feigin & Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Diseases, 6. izd. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2009; 1734-56.
- Božinović D, Boras A. Haemophilus influenzae. U: Begovac J, Božinović D, Lisić M, Baršić B, Schoenwald S, ur. Infektologija. 1. izd. Zagreb: Profil, 2006; 622-29.
- Baraff LJ, Schriger DL, Bass JW, Fleisher GR, Klein JO, McCracken GH Jr, i sur. Practice Guideline for the Management of Infants and Children 0 to 36 Months of Age With Fever Without Source. Pediatrics 1993; 92: 1-12.
- Kuppermann N. Occult bacteremia in young febrile children. Pediatr Clin North Am 1999; 46: 1073-109.
- Baraff LJ. Management of Infants and Young Children with Fever without Source. Pediatr Ann 2008; 37: 673-9.

- 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: 296-327.
- American Academy of Pediatrics. Haemophilus influenzae Infections. U: Pickering Baker CJ, Kimberlin DW, Long SS, ur. Red Book: 2009 Report of the Committee on Infectious Diseases. 28. izd. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics, 2009; 314-21.
- Adams WG, Deaver KA, Cochi SL, i sur. Decline of childhood Haemophilus influenzae type b (Hib) disease in the Hib vaccine era. JAMA 1993; 269: 221-6. Murphy TV, White KE, Pastor P, i sur. Declining incidence of Haemophilus influenzae type b disease since introduction of vaccination. JAMA 1993; 269: 246-48.
- Ward JI, Zangwill KM. Haemophilus influenzae. U: Feigin RD, Cherry JD. Textbook of Pediatric Infectious Diseases. 4. izd. Philadelphia: WB Saunders Co. 1998; 1464-82.
- Peltola H. Haemophilus influenzae type b disease and vaccination in Europe: lessons learned. Pediatr Infect Dis J 1998; 17: 126-32.
- Knezović I, Vukelić D, Miše B, Begovac J, Božinović D. Utjecaj primjene deksametazona na tijek i ishod Haemophilus influenzae tip b meningitisa u dječjoj dobi - Abstract. 1. hrvatski kongres o infektivnim bolestima s međunarodnim sudjelovanjem; 1998 Oct 1-1998 Oct 3; Dubrovnik: Hrvatski liječnički zbor, Hrvatsko društvo infektologa, Akademija medicinskih znanosti Hrvatske; 1998; 4: 5.
- Knezović I, Božinović D, Tešović G, Miše B. The impact of Haemophilus influenzae type b (Hib) vaccination on the incidence of Hib meningitis in Zagreb and Zagreb County. 3<sup>rd</sup> Croatian Congress on Infectious Diseases with International Participation-Abstract Book; 2002 Oct 12-2002 Oct 15; Dubrovnik. Zagreb: Croatian Medical association, Croatian Society of Infectious Diseases, Croatian Society of Chemotherapy, Academy of Medical Sciences of Croatia; 2002; 86: 51-2.
- Hrvatski zavod za javno zdrastvo. Kalendar kontinuiranog cijepjenja u Hrvatskoj. URL: <http://www.hzjz.hr/epidemiologija/cijepjenje.htm>
- Dagan R, Greenberg D, Jacobs MR, Phillips BL. Pneumococcal Infections. U: Feigin RD, Cherry JD, Demmler-Harrison GJ, Kaplan SL, ur. Feigin & Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Diseases, 6. izd. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2009; 1288-342.
- American Academy of Pediatrics. Pneumococcal Infections. U: Pickering LK, Baker CJ, Kimberlin DW, Long SS, ur. Red Book: 2009 Report of the Committee on Infectious Diseases. 28. izd. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics, 2009; 524-35.
- Tešović G. Invazivna pneumokokna bolest u djece. Pediatr Croat 2010; 54 (29): 55-7.

- Anderson MS, Glodé MP, Smith AL. Meningococcal Infections. U: Feigin RD, Cherry JD, Demmler-Harrison GJ, Kaplan SL, ur. Feigin & Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Diseases, 6. izd. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2009; 1350-66.
- Čeljuska-Tošev E, Bukovski-Simonoski S, Gužvinec M, Knezović I. Epidemiološke i kliničke značajke bolesnika s invazivnom meningokoknom bolešću hospitaliziranih u Klinici za infektivne bolesti "Dr. Fran Mihaljević" u Zagrebu. Infektološki glasnik 2009; 29: 111-20.
- Klinika za infektivne bolesti "Dr. Fran Mihaljević", Zagreb. Izvješće o medicinskom radu - godišnja izvješća 1969-2009.
- Petrovečki M. Uzorak i populacija. U: Marušić M, ur. Uvod u znanstveni rad u medicini. 4. izd. Zagreb: Medicinska naklada, 2008; 50-9.
- Petrovečki M. Obrada podataka. U: Marušić M, ur. Uvod u znanstveni rad u medicini. 4. izd. Zagreb: Medicinska naklada, 2008; 97-115.
- Shapiro ED, Aaron NH, Wald ER, i sur. Risk factors for development of bacterial meningitis among children with occult bacteremia. J Pediatr 1986; 109: 15-19.
- Peltola H, Kayhty H, Sivonen A, Mäkelä 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: 730-37.
- Peltola H, Kayhty H, Virtanen M, Makela PH. Prevention of Hemophilus influenzae type b bacteremic infections with the capsular polysaccharide vaccine. N Engl J Med 1984; 310: 1561-66.
- Peltola H. Worldwide Haemophilus influenzae type b disease at the beginning of the 21<sup>st</sup> century: global analysis of the disease burden 25 years after the use of polysaccharide vaccine and a decade after the advent of conjugates. Clin Microbiol Rev. 2000; 13: 302-17.
- Watt JP, Wolfson LJ, O'Brien KL, Henkle E, Deloria-Knoll M, McCall N, Lee E, Levine OS, Hajjeh R, Mulholland K, Cherian T. Burden of disease caused by Haemophilus influenzae type B in children younger than 5 years: global estimates. Lancet 2009; 374: 903-11.
- Lesnikar V, Vodopija R, Kosanović L, Gregurić-Beljak Ž. Zarazne bolesti. U: Štimac D, Polić-Vižintin M, ur. Zdravstveno stanje stanovništva i zdravstvena djelatnost u Gradu Zagrebu u 2009. godini. Zagreb: Zavod za javno zdravstvo "Dr. Andrija Štampar", 2010; 145-62.
- Alpern ER, Alessandrini A, Bell LM, i sur. Occult bacteremia from a pediatric emergency department: current prevalence, time to detection, and outcome. Pediatrics 2000; 106: 505-11.

- Centers for Disease Control and Prevention. Progress toward eliminating Haemophilus influenzae type b disease among infants and children, United States, 1987-1997. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 1998; 47: 993-8.
- Centers for Disease Control and Prevention. Direct and indirect effects of routine vaccination of children with 7-valent pneumococcal conjugate vaccine on incidence of invasive pneumococcal disease-United States, 1998-2003. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2005; 54: 893-7.

- Shapiro ED. Fever without Localizing Signs. U: Long SS, Pickering LK, Prober CG, ur. Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases. 3. izd. Philadelphia: Churchill Livingstone Elsevier 2008; 124-6.
- Kaplan S, Schutze G, Leake J, i sur. Multicenter surveillance of invasive meningococcal infections in children. Pediatrics 2006; 118: 979-84.
- Granoff DM, Harrison LH, Borrow R. Meningococcal vaccines. U: Plotkin SA, Orenstein WA, Offit P, ur. Vaccines 5. izd. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2008; 399-434.

- Gužvinec M, Tešović G, Tambić-Andrašević A, Židovec-Lepej S, Trošelj Vukić B, Begovac J. The epidemiology of invasive Streptococcus pneumoniae disease in Croatian children. Med Sci Monit 2008; 14: 59-64.
- Tešović G, Tambić Andrašević A, Gužvinec M. Neobjavljeni podaci.

#### Summary

#### INVASIVE BACTERIAL DISEASES - BEFORE AND AFTER THE INTRODUCTION OF VACCINATION AGAINST HAEMOPHILUS INFLUENZAE TYPE B

I. Knezović, E. Čeljuska-Tošev, G. Kovačević, G. Tešović

*Haemophilus influenzae type b (Hib) was together with pneumococcus and meningococcus the leading cause of invasive bacterial diseases (IBD) in children younger than 5 years. After the introduction of routine vaccination with Hib conjugate vaccine (in many developed countries from the mid 80's and 90's of the 20<sup>th</sup> century), there was a significant decline in the incidence of invasive H. influenzae disease (IHD) in those countries. One of the main concerns was whether this would cause a change (e.g. increasing) in the incidence of IBD caused by other pathogens. In Croatia, the Hib vaccination was introduced in the calendar of mandatory vaccination in 2002. Six years later in 2008, the last hospitalized case of invasive Hib disease in Croatia was registered. However, one more case of IHD was registered in 2010. The patient was 8-year-old girl with Down syndrome and IHD, and she was treated in day-treatment ward. Given that Croatia has not yet implemented mandatory vaccination against pneumococcal disease and the fact that there is no vaccine against serogroup B meningococcal disease available in Croatia, the incidence of IBD caused by these pathogens has remained virtually the same or became even higher. Here we present the occurrence of certain pathogens in children with IBD hospitalized at the University Hospital for Infectious Diseases "Dr.Fran Mihaljević", Zagreb, in the period 1997-2010, with reference to the situation before and after the introduction of Hib vaccination.*

Descriptors: HAEMOPHILUS INFLUENZAE TYPE B, VACCINATION, INVASIVE BACTERIAL DISEASES, CHILDREN, STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE, NEISSERIA MENINGITIDIS