Invazivna pneumokokna bolest u odraslih odnosno čimbenici rizika i klinički ishod

Novokmet, Anđa

Master's thesis / Diplomski rad

2014

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

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:275517

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-29**

Repository / Repozitorij:

Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET
SVEUČILIŠNI DIPLOMSKI STUDIJ SESTRINSTVA

Anđa Novokmet

Invazivna pneumokokna bolest u odraslih odnosno čimbenici rizika i klinički ishod

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, 2014.

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET
SVEUČILIŠNI DIPLOMSKI STUDIJ SESTRINSTVA

Anđa Novokmet

Invazivna pneumokokna bolest u odraslih odnosno čimbenici rizika i klinički ishod

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, 2014.

Ovaj diplomski rad izrađen je u Klinici za infektivne bolesti “Dr. Fran Mihaljević” u Zagrebu pod vodstvom prim. dr. sc. Roka Čivljaka i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2013./2014.

Popis i objašnjenje kratica

CDC ─ Američki centri za kontrolu i prevenciju bolesti (od engl. *Centers for Diseases Control and Prevention*)

HIV ─ virus humane imunodeficijencije

HZJZ ─ Hrvatski zavod za javno zdravstvo

HZZO ─ Hrvatski zavod za zdravstveno osiguranje

IPB ─ invazivna pneumokokna bolest

PCV7 ─ 7-valentno pneumokokno konjugirano cjepivo (od engl. *7-valent pneumococcal conjugate vaccine*)

PCV13 ─ 13-valentno pneumokokno konjugirano cjepivo (od engl. *13-valent pneumococcal conjugate vaccine*)

PPSV23 ─ 23-valentno pneumokokno polisaharidno cjepivo (od engl. *23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine*)

SZO ─ Svjetska zdravstvena organizacija

Sadržaj

		Stranica
1.	Popis i objašnjenje kratica	I
2.	Sadržaj	II
3.	Sažetak	III
4.	Summary	IV
5.	Uvod	1
6.	Hipoteza	10
7.	Ciljevi rada	11
8.	Ispitanici i metode	12
9.	Rezultati	13
10.	Rasprava	20
11.	Zaključci	23
12.	Zahvale	24
13.	Literatura	25
14.	Životopis	30

Sažetak

Invazivna pneumokokna bolest u odraslih odnosno čimbenici rizika i klinički ishod

Anđa Novokmet

Invazivna pneumokokna bolest (IPB) definira se kao infekcija uzrokovana bakterijom *Streptococcus pneumoniae* koja je dokazana u primarno sterilnom materijalu. Odgovorna je za nemali morbiditet i mortalitet u odraslih i u djece te predstavlja veliki javnozdravstveni problem, osobito u populaciji koja nije obuhvaćena programom obvezog cijepljenja protiv pneumokoka. Cilj istraživanja bio je istražiti epidemiološke i kliničke osobitosti IPB u odraslih bolesnika. Retrospektivno su analizirani podaci bolesnika liječenih u Klinici za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“ u Zagrebu tijekom 2010.–2013. godine u kojih je bolest potvrđena dokazom *Streptococcus pneumoniae* iz primarno sterilnih uzoraka. Obrada podataka napravljena je u paketu Statistical Package for Social Sciences (SPSS), verzija 20.0 (IBM corporation, Armonk, NY, USA). Tijekom ispitivanog četverogodišnjeg razdoblja hospitalizirano je 130 bolesnika s IPB od čega je bakterijemiju/sepsu imalo 11 (8,4%), meningitis 43 (33,1%), a pneumoniju 76 (58,5%) bolesnika. Dobnoj skupini 18–64 godine pripadalo je 56,9% bolesnika. Jedan od čimbenika rizika za razvoj IPB imalo je 67,7% bolesnika, a najčešći su bili alkoholizam (26,9%), pušenje (24,6%), maligna bolest (18,4%), šećerna bolest (18.4%) te kronična bolest kardiovaskularnog sustava (16,9%). Ukupna smrtnost od IPB iznosila je 16,9%, a u bolesnika s meningitisom 13,9%, s pneumonijom 17,1%, a s bakterijemijom/sepsom 27,3%. Smrtnost u bolesnika dobi ≥75 godina iznosila je 29,4%, a ≥85 godina čak 75%. Obzirom da su među kliničkim izolatima u naših bolesnika dominirali serotipovi sadržani u cjepivima PCV13 (82,1%) i PPSV23 (94%), možemo zaključiti kako bi uvođenje obveznog cijepljenja odrasle populacije pridonijelo smanjenju morbiditeta i mortaliteta od IPB.

Ključne riječi: invazivna pneumokokna bolest, sepsa, meningitis, pneumonija, čimbenici rizika, klinički ishod

Summary

Invasive pneumococcal disease in adults with respect to risk factors and clinical outcome

Anđa Novokmet

Invasive pneumococcal disease (IPD) is defined as an infection caused by *Streptococcus pneumoniae* that is detected in primarily sterile material. It is responsible for high morbidity and mortality in adults and children and continues to be an important public health issue, especially among population not covered by mandatory pneumococcal immunisation program. The aim was to investigate the epidemiological and clinical characteristics of IPD in adults. We retrospectively analyzed medical history data of patients treated at the University Hospital for Infectious Diseases in Zagreb in the period 2010─2013, in whom the disease was confirmed by detection of *Streptococcus pneumoniae* from primarily sterile samples. Data analysis was performed using the Statistical Package for Social Sciences (SPSS), version 20.0 (IBM corporation, Armonk, NY, USA). During the analyzed period, a total of 130 patients with IPD were hospitalized, 11 (8.4%) of whom had bacteremia/sepsis, 43 (33.1%) meningitis, and 76 (58.5%) pneumonia. A total of 56.9% patients belonged to the age group 18─64 years. A total of 67.7% patients had one risk factor for development of IPD, the most frequent being: alcoholism (26.9%), smoking (24.6%), malignant disease (18.4%), diabetes mellitus (18.4%), and chronic cardiovascular disease (16.9%). The overall IPD mortality was 16.9%, in patients with meningitis 13.9%, in those with pneumonia 17.1%, and in patients with bacteremia/sepsis 27.3%. The mortality in patients ≥75 years was 29.4%, and in those ≥85 years even 75%. Given that serotypes contained in vaccines PCV13 (82.1%) and PPSV23 (94%) dominated among the clinical isolates, we can conclude that the introduction of mandatory pneumococcal vaccination among adult population would contribute to decreasing the morbidity and mortality from IPD.

Keywords: invasive pneumococcal disease, sepsis, meningitis, pneumonia, risk factors, clinical outcome

Uvod

Invazivna pneumokokna bolest (IPB) definira se kao infekcija uzrokovana bakterijom *Streptococcus pneumoniae* koja je dokazana u primarno sterilnom materijalu (npr. krvi ili cerebrospinalnoj tekućini).

IPB je odgovorna za nemali morbiditet i mortalitet odraslih i u djece te predstavlja veliki javno zdravstveni problem diljem svijeta. Prema podacima Svjetske zdravstvene organizacije (SZO), od IPB godišnje umre oko 1,6 milijuna ljudi u svijetu (WHO 2014). Procjenjuje se da u Sjedinjenim Američkim Državama (SAD) samo od pneumokokne pneumonije godišnje oboli oko 500 000 bolesnika, od IPB oko 30 000 odraslih ≥50 godina starosti, dok istovremeno od pneumokoknih bolesti godišnje umre oko 25 000 osoba (Weycker et al. 2010).

Ukupni troškovi koji su posljedica IPB se procjenjuju na 5,8 milijardi dolara godišnje samo u SAD-u, od čega 2/3 otpada na izravne, a ostalo na neizravne troškove liječenja, poput posljedica izostajanja s posla radno aktivnog stanovništva, smanjene produktivnosti i dr. (Weycker et al. 2010).

Incidencija IPB u populaciji ovisi o geografskom položaju, godišnjem dobu, dobi bolesnika, komorbiditetu, serotipu uzročnika i cjepnom statusu bolesnika. Najveća je incidencija IPB u krajnjim dobnim skupinama (≥65 godina i <2 godine) kao i u onih s nekim predležećim bolestima i stanjima. Već u ljudi starijih od 40 godina pneumonija je 3 do 4 puta češća nego u mlađih (Kuzman 2006). Prema američkim podacima, u odraslih bolesnika ≥65 godina incidencija IPB iznosi 36,4/100 000 stanovnika, dok u djece <1 godine iznosi 34,2/100 000 djece, u usporedbi s 3,8/100 000 stanovnika u dobi 18–34 godine (CDC 2011).

Procjenjuje se da incidencija IPB među djecom u Hrvatskoj iznosi 36,8/100 000 djece godišnje u djece mlađe od 2 godine, 16,3/100 000 u djece dobi od 2 do 5 godina te 2,9/100 000 u djece dobi >5 godina (Tešović et al. 2011).

Za razliku od odraslih bez predležećih bolesti, u onih s predležećim bolestima incidencija je veća; primjerice u onih s hematološkim malignim bolestima

incidencija iznosi 186/100 000 stanovnika, a u osoba zaraženih HIV-om 173/100 000 stanovnika (CDC 2012).

Incidencija IPB ovisi i o spolu: učestalije su u muškaraca nego u žena (omjer 3:2) u svim dobnim skupinama. Također su IPB češće u nekih rasnih/etničkih skupina, poput osoba porijekla iz Afrike, Aljaske, među američkim Indijancima i sl. (Kuzman 2006).

Najviše se pneumokoknih infekcija pojavljuje zimi i u rano proljeće (od studenoga do travnja), kada je i najviša incidencija virusnih respiratornih infekcija, koje im nerijetko prethode. Zimi je i viši postotak kliconoša čemu pridonosi duži boravak u zatvorenim, zagrijavanim, a nedovoljno provjetravanim prostorijama (Kuzman 2006). Povezanost IPB i nekih virusnih bolesti dišnog sustava, osobito gripe, potvrđuju brojni radovi (Ampofo et al. 2008). Pretpostavlja se da je razlog tomu pojačana ekspresija receptora za pneumokoke na epitelnim stanicama sluznice dišnog sustava prethodno promijenjenoj virusnom bolešću (Tuomanen et al. 1995). U prospektivnoj studiji je dokazana vremenska povezanost između IPB i izloženosti najčešćim respiratornim virusima tijekom zimskih mjeseci (Talbot et al. 2005).

Osim ovih demografskih i okolišnih čimbenika, incidencija IPB je veća i u bolesnika s nekim predležećim bolestima i stanjima, kao što su:

- kronične kardiovaskularne bolesti (npr. zatajenje srca, kardiomiopatija)
- kronične bolesti pluća (npr. kronična opstruktivna plućna bolest, emfizem, astma)
- kronične bolesti jetre (npr. ciroza)
- kronično zatajenje bubrega ili nefrotski sindrom
- šećerna bolest
- funkcionalna ili anatomska asplenija ili hiposplenija (npr. anemija srpastih stanica, splenektomija)
- imunosupresivna stanja (npr. HIV-infekcija, prirođene imunodeficijencije, maligne bolesti, zloćudne B–stanične novotvorine, multipli mijelom)

- bolesnici koji se liječe alkilirajućim lijekovima, antimetabolitima ili sistemskim kortikosteroidima
- primatelji transplantata (solidnih organa i hematopoetskih stanica),
- bolesnici s patološkim oticanjem cerebrospinalne tekućine,
- bolesnici s kohlearnim implantatima
- alkoholizam
- pušenje duhana
- zlouporaba kokaina (Lipsky et al. 1986; Kuzman 2006).

Stoga većina zemalja, pa i Hrvatska, preporuča cijepljenje protiv pneumokoka u svih osoba s nekim od gore spomenutih čimbenika rizika s ciljem prevencije IPB i smanjenja njene incidencije u populaciji te svih njenih negativnih učinaka na zdravlje pučanstva (CDC 2010; CDC 2012; Ministarstvo zdravlja 2013).

Uzročnik IPB je *Streptococcus pneumoniae* (pneumokok), gram-pozitivna bakterija koja često oblikuje parove (diplokok), a katkada tvori kratke lance ili male nakupine. Somatski dio pneumokoka sadrži proteinski M-antigen, karakterističan za svaki tip pneumokoka, i polisaharidni C-antigen, koji je zajednički svim tipovima. No, najvažniju mu patogenu odliku daje polisaharidna kapsula koja u obliku hidrofilnog gela široko obavija mikroorganizam. Kapsula ima zaštitnu ulogu za bakteriju jer sprečava fagocitozu (Kuzman 2006).

Prema kapsularnom polisaharidnom antigenu, koji djeluje kao jaki čimbenik virulencije, pneumokoki se mogu podijeliti u preko 90 različitih serotipova, od kojih neki imaju veći virulencijski i epidemijski potencijal, a neki manji (CDC 2011; Briles et al. 1992; Gray et al. 1979). Primjerice, otkriveno je da se kod djece određeni serotipovi (1, 5 i 7) mogu češće izolirati u bolesnika s razvijenom invazivnom pneumokoknom bolesti, dok se drugi serotipovi (3, 6A i 15) mogu češće izolirati iz zdravih, asimptomatskih individua (Brueggemann et al. 2004).

Većinu pneumonija (oko 80%) uzrokuje 8 do 10 serotipova pneumokoka, a 23 tipa koja sadržava polivalentno cjepivo odgovorna su za oko 90% svih pneumokoknih bolesti. Neki su serotipovi češće zastupljeni u odraslih, a drugi u djece. U odraslih su najvažniji tipovi: 1, 3, 4, 7, 8, 9, 12 i 14, a u djece: 1, 4, 6, 9, 14, 18, 19 i 23. Dakle, najčešći su uzročnici pneumonije tip 1 i 3, odnosno općenito oni s nižim brojčanim oznakama, koji su ranije bili identificirani i imenovani, dok su pneumokoki visoke brojčane oznake slabije patogeni i kasnije identificirani. Sojevi bez kapsule malokad uzrokuju teže infekcije, a pretežno su uzročnici konjunktivitisa (Kuzman 2006).

Serotip pneumokoka može biti i značajna determinanta težine kliničke slike pneumokoknog meningitisa. Tako se u studiji provedenoj u Danskoj pokazalo da serotip 1 uzrokuje znatno manju stopu smrtnosti u bolesnika s meningitisom od serotipa 3 i 9V (3%:23%:32%) (Østergaard et al. 2004). S druge strane, istraživanje na bolesnicima s nozokomijalnom pneumokoknom bakterijemijom je pokazalo da nema značajnijih razlika u težini kliničke slike i smrtnosti između bolesnika s invazivnim seriotipovima 1, 5 i 7 kao niti među bolesnicima s cijepnim i necijepnim sojevima pneumokoka. No, smrtnost je značajno bila ovisna o čimbenicima domaćina: dobi (≥65 godina), imunosupresiji i drugim predležećim bolestima (Alanee et al. 2007). Dodatna rasprava o kompleksnoj korelaciji između serotipova i rizika IPB može se naći u editorijalu koji prati ovu studiju (Garau & Calbo 2007).

Kao i neki drugi mikroorganizmi, *S. pneumoniae* je našao svoje ekološko utočište u kolonizaciji nazofarinksa, gdje se može otkriti u 5─10% zdravih odraslih osoba i u čak 20─70% zdrave djece, osobito predškolske dobi. Postotak je kolonizacije, odnosno kliconoštva još veći tijekom zime i u osoba koje su u zajedničkome smještaju (vrtići, domovi, škole, koledži, vojarne). Prva kolonizacija u dojenčeta najčešće nastaje u šestom mjesecu života, a kliconoštvo prosječno traje četiri mjeseca. U odraslih, ovisno o serotipu pneumokoka, kliconoštvo traje različito dugo, od jednog mjeseca do godinu i pol. Čovjek može biti koloniziran pneumokokom više puta i istodobno s više različitih serotipova (Kuzman 2006).

Pneumokok u ljudi uzrokuje dvije skupine bolesti: neinvazivne (sluznične) i invazivne. Neinvazivne (sinusitis, otitis i nebakterijemijska pneumonija) su

češće od invazivnih (bakterijemijska pneumonija, meningitis i sepsa) koje nastaju prodorom pneumokoka kroz sluznicu dišnog sustava u krvotok. Pneumokokna bakterijemija može nastati u sklopu pneumonije, ali i u njenom odsustvu. Kada je prisutna, mogu nastati druge sekundarne komplikacije bolesti, kao što su artritis, meningitis i endokarditis. Pneumonija se razvija kad veća količina virulentnih pneumokoka, poglavito aspiracijom, a vjerojatno i inhalacijom, dospije u donji dio dišnog sustava i nadvlada obrambene mehanizme domaćina. Unatoč vrlo učestaloj kolonizaciji, infekciju i bolest uspješno sprečavaju nespecifični obrambeni mehanizmi. U toj obrani važnu zadaću ima epiglotis koji svojom funkcijom onemogućava aspiraciju. Zatim su tu još i refleks kašlja, mukocilijarni transportni sustav, neutrofilni leukociti, alveolarni makrofazi i sposobnost opsonizacije bakterija. No, u stalnoj su interakciji s obrambenim mehanizmima brojni negativni čimbenici iz čovjekova okoliša (onečišćenje zraka, pušenje, virusne infekcije) ili poticajna stanja samog domaćina (Kuzman 2006).

Insuficijencija lokalnih mehanizama obrane u dišnome sustavu rezultira širenjem pneumokoka u limfne čvorove. Ako se infekcija ne zaustavi ni na toj razini, pneumokoki kroz duktus toracikus dospijevaju u cirkulaciju. Tako nastala bakterijemija također može biti svladana, bez kliničkih znakova ili simptoma zahvaćenosti drugih organskih sustava. Bakterijemija, dakle, odražava nesposobnost organizma da lokalizira respiratornu infekciju. Metastatske (sekundarne) infekcije u tijeku bakterijemije mogu se pojaviti na meningama, endokardu, zglobovima, peritoneumu i drugim organima gdje uzrokuju gnojni meningitis, endokarditis, artritis, peritonitis i druge invazivne oblike bolesti. Bakterijemija/sepsa se može dokazati i bez jasnog ishodišta i/ili udaljenih septičkih komplikacija pa ju tada nazivamo primarnom bakterijemijom/sepsom. Važno je naglasiti da pneumonija može biti bakterijemijska (s dokazanim uzročnikom iz hemokulture) i nebakterijemijska (bez dokazane bakterijemije) (Kuzman 2006).

U bolesnika s IPB rutinski laboratorijski nalazi su posve nespecifični: mogu se naći ubrzana sedimentacija eritrocita, povišene vrijednosti C-reaktivnog proteina, leukocitoza (L $>12x10^9$/L), anemija. Loš su prognostički znak povišene vrijednosti jetrenih testova (alanin aminotransferaza >100 IU/L) i

leukopenija (L <4x10^9/L) koji dobro koreliraju s povećanim rizikom smrti u bolesnika s IPB (Ma et al. 2002).

Etiološka dijagnoza IPB postavlja se dokazom pneumokoka jednom od direktnih odnosno indirektnih mikrobioloških metoda. Osnovu bakteriološke dijagnostike i zlatni standard čine izravni mikroskopski pregled bolesničkih uzoraka obojenih po Gramu i kultura. Međutim, pri bakteriološkoj obradi iskašljaja i drugih uzoraka iz dišnog sustava postoje brojna ograničenja zbog niske osjetljivosti i specifičnosti ovih pretraga u ovim slučajevima. S druge strane, ako se radi o primarno sterilnim uzorcima (krv, likvor, ascites, punktat zglobne tekućine i apscesa) ove pretrage imaju visoku osjetljivost i specifičnost pa pozitivan nalaz nedvojbeno potvrđuje etiologiju i dokaz IPB (Kuzman 2006).

Danas se primjenjuju i različite brze metode za otkrivanje polisaharidnih antigena pneumokoka u iskašljaju i tjelesnim tekućinama (serum, mokraća, pleuralni izljev, likvor). Te su brze metode u svakodnevnom kliničkom radu vrlo dragocjene, jer se različitim tehnikama (suprotnosmjerna imunoelektroforeza, aglutinacija, ELISA) antigen pneumokoka može identificirati u svega nekoliko sati. Antigen se može otkriti i u bolesnika koji su prije toga liječeni antibioticima, što je velika prednost ove metode pred klasičnom bakteriološkom. Prednost je i u dugoj perzistenciji antigena (2 do 4 tjedna). No, zbog ukriženih reakcija s polisaharidima drugih bakterija nalaz može biti i lažno-pozitivan. Danas se najčešće koristi brzi imunokromatografski test koji detektira C polisaharidni antigen stanične stijenke koji je zajednički svim serotipovima pneumokoka. Test se izvodi u uzorcima urina u kojima je pozitivan u slučaju bakterijemije, ali i u uzorcima likvora bolesnika s meningitisom. Treba imati na umu da test može biti i lažno pozitivan u slučaju bakterijemije uzrokovane nekim drugim streptokokima (Samra et al. 2003).

Danas se pneumokok uspješno može dokazati i lančanom reakcijom polimeraze (PCR), ali je zbog specijaliziranosti laboratorija i skupoće ova pretraga slabije primjenjivana u kliničkoj praksi (Kuzman 2006).

Serološkim se testovima mogu dokazati protutijela na četiri pneumokokna antigena: C polisaharidni antigen stanične stijenke, kapsularne polisaharide, fosforilkolin i pneumolizin. Osjetljivost ove metode je niska, ali joj je specifičnost visoka što znači da pozitivan nalaz s velikom sigurnošću znači dokaz uzročnika, a potvrđuje i vjerojatnost da je na drugi način dokazana bakterija bila stvarni uzročnik, a ne rezultat kolonizacije ili kontaminacije (Kuzman 2006).

Definitivna dijagnoza pneumokokne bakterijemije i/ili invazivne pneumokokne bolesti postavlja se izolacijom pneumokoka iz kulture krvi i drugih primarno sterilnih uzoraka. No, iako je bakterijemija česta pojava u pneumokoknoj pneumoniji, pozitivne hemokulture u kliničkoj praksi ima manje od 20% bolesnika s pneumonijom. Kultivacija pneumokoka iz likvora u bolesnika s meningitisom gotovo je uvijek uspješna, ako prije toga bolesnik nije liječen antibioticima (Kuzman 2006).

Penicilin je od otkrića i kliničke primjene desetljećima bio lijek izbora za liječenje pneumokoknih bolesti (Jacobs et al. 1978). No, u posljednjih dvadesetak godina *S. pneumoniae* postupno postaje sve manje osjetljiv na penicilin, a u novije vrijeme i na druge antibiotike (neke cefalosporine, makrolide, kinolone, sulfonamide, tetracikline) zbog čega je danas liječenje IPB postao veliki problem (Rivera & Boucher 2011).

Rezistencija može utjecati i na ishod liječenja. Neke su studije pokazale da je liječenje betalaktamskim antibioticima bolesnika s ekstrameningealnim infekcijama uzrokovanim pneumokokom rezistentnim na penicilin bilo povezano s većom vjerojatnošću letalnog ishoda (Turett et al. 1999).

Stoga se danas kao empirijska terapija kod sumnje na IPB češće koriste cefalosporini treće generacije i vankomicin, a rjeđe penicilini. No, u slučaju dokazane dobre osjetljivosti izolata na penicilin, bolesnicima se daje penicilin G u 4 do 6 dnevnih doza od 1 do 2 milijuna jedinica. Septične se komplikacije, uključujući i gnojni meningitis, liječe vrlo visokim dozama penicilina G (do 24 milijuna jedinica na dan) (Rivera & Boucher 2011).

Zanimljivo je da se smrtnost od IPB desetljećima nije bitno mijenjala, bez obzira na napredak u dijagnostici i liječenju, osobito novim antimikrobnim

lijekovima. Tako je pedesetih godina prošlog stoljeća smrtnost iznosila oko 12–13% (Austrian & Gold 1964; Fine et al. 1996) dok u prvom desetljeću ovog stoljeća još uvijek iznosi 12,1% (Restrepo et al. 2008).

Rizik smrti u bolesnika s pneumokoknom bakterijemijom najveći je tijekom prvih 72 sata od dokaza bakterijemije odnosno u prva tri dana hospitalizacije (Yu et al. 2003). Ostali čimbenici rizika povezani s većom stopom smrti su dob ≥65 godina, teža klinička slika te prisustvo predležeće bolesti ili stanja povezanog s nekim oblikom imunosupresije, osobito HIV-infekcija (Alanee et al. 2007; Yu et al. 2003).

Cijepljenje za sada ostaje jedina učinkovita javnozdravstvena strategija koja može smanjiti teret invazivne pneumokokne bolesti (Prato 2010). Iako pneumokokno cjepivo smanjuje rizik IPB, u Hrvatskoj se preporuča samo posebno ugroženim skupinama bolesnika i ono nije obvezno (Ministarstvo zdravlja 2013).

Uvođenje cijepljenja dječje populacije protiv pneumokoka s konjugiranim cjepivom (PCV7, od engl. *7-valent pneumococcal conjugate vaccine*) 2000. godine dovelo je do pada incidencije IPB u djece <5 godina koja su bila obuhvaćena cijepljenjem. To cjepivo sadržavalo je serotipove 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F i 23F koji su bili konjugirani difteroidnim toksoidom. No istovremeno je smanjena incidencija IPB i u starije djece i odraslih, posrednim učinkom na smanjenje cirkulacije pneumokoka u općoj populaciji (*herd immunity*). Međutim, istovremeno je povećana incidencija bolesti uzrokovanih serotipovima koji nisu bili sadržani u cjepivu (*replacement strains*), iako sveukupno manje od pada incidencije slučajeva uzrokovanih cjepnim serotipovima (CDC 2005). Godine 2010. u SAD-u je u kalendar cijepljenja uvedeno 13-valentno konjugirano pneumokokno cjepivo (PCV13, od engl. *13-valent pneumococcal conjugate vaccine*) koje je zamijenilo prethodno (CDC 2010). Ovo cjepivo sadržavalo je i antigen serotipa 19A koji je postao značajan uzročnik multirezistentnog akutnog otitisa, mastoiditisa i kroničnog sinusitisa (Pichichero & Casey 2007). Nedavno je uvedeno i 23-valentno pneumokokno polisaharidno cjepivo (PPSV23, od engl. *23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine*) koje sadrži antigene 12 serotipova sadržanih u PCV13 uz još 11 drugih serotipova pneumokoka (CDC 2010).

Uvođenje cijepljenja protiv pneumokoka rezultiralo je i padom incidencije rezistentnih serotipova pneumokoka, vjerojatno stoga jer je cijepljenje s PCV dovelo do pada cirkulacije rezistentnih serotipova sadržanih u cjepivu, ali i stoga jer su cijepljena djeca manje koristila antibiotike pridonoseći tako smanjenju selektivnog pritiska na razvoj i širenje rezistentnih serotipova (Klugman 2004).

Hipoteza

U populaciji koja nije obuhvaćena programom obvezog cijepljenja protiv pneumokoka, incidencija i smrtnost invazivne pneumokokne bolesti su značajni.

Uvođenje obveznog cijepljenja protiv pneumokoka pridonijelo bi smanjenju morbiditeta i mortaliteta od invazivne pneumokokne bolesti, osobito bolesti uzrokovanih serotipovima pneumokoka sadržanim u cjepivu.

Ciljevi rada

Cilj ovog istraživanja bio je istražiti epidemiološke i kliničke osobitosti invazivne pneumokokne bolesti u odraslih bolesnika liječenih u Klinici za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“ u Zagrebu.

Specifični ciljevi bili su:

1) odrediti broj bolesnika hospitaliziranih od invazivne pneumokokne bolesti u Klinici;

2) odrediti udio pojedinih kliničkih oblika invazivne pneumokokne bolesti;

3) utvrditi učestalost pojedinih čimbenika rizika za razvoj invazivne pneumokokne bolesti u naših bolesnika;

4) odrediti učestalost pojedinih serotipova pneumokoka u našim kliničkim izolatima;

5) utvrditi težinu kliničke slike i smrtnost od invazivne pneumokokne bolesti u naših bolesnika, sveukupno, kao i ovisno o serotipu, dobi bolesnika i kliničkom obliku bolesti.

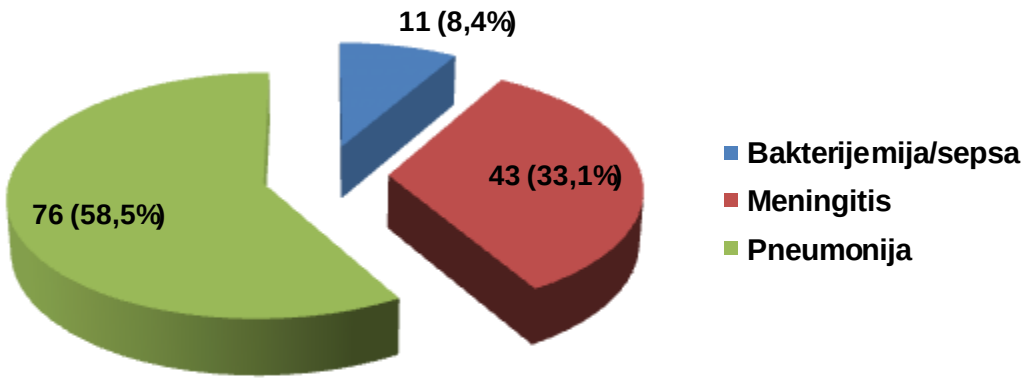
Ispitanici i metode

Istraživanje je načinjeno retrospektivnom analizom povijesti bolesti bolesnika s invazivnom pneumokoknom bolesti hospitaliziranih u Klinici za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević" u Zagrebu u razdoblju od 1. siječnja 2010. do 31. prosinca 2013. godine. U analizu su uključeni svi odrasli bolesnici s navršenih 18 godina starosti u kojih je bolest etiološki potvrđena dokazom *Streptococcus pneumoniae* iz primarno sterilnih uzoraka. Djeca i adolescenti nisu bili uključeni u ovo istraživanje, kao niti bolesnici koji su imali dokaz pneumokokne infekcije iz uzoraka respiratornih sekreta odnosno drugih tjelesnih uzoraka osim primarno sterilnih.

Demografski, epidemiološki, klinički i laboratorijski podaci o bolesnicima uneseni su u bazu podataka koja je kreirana za potrebe ovog istraživanja. Obrada podataka napravljena je u programskom paketu Statistical Package for Social Sciences (SPSS), verzija 20.0 (IBM corporation, Armonk, NY, USA). Sve kvantitativne varijable podvrgnute su Kolmogorov-Smirnovljevom testu kako bi se testirale na normalnost distribucije. Za sve normalno distribuirane varijable korišteni su odgovarajući parametrijski testovi, dok su za one varijable koje su odstupale od normalne raspodjele korišteni neparametrijski testovi.

Rezultati

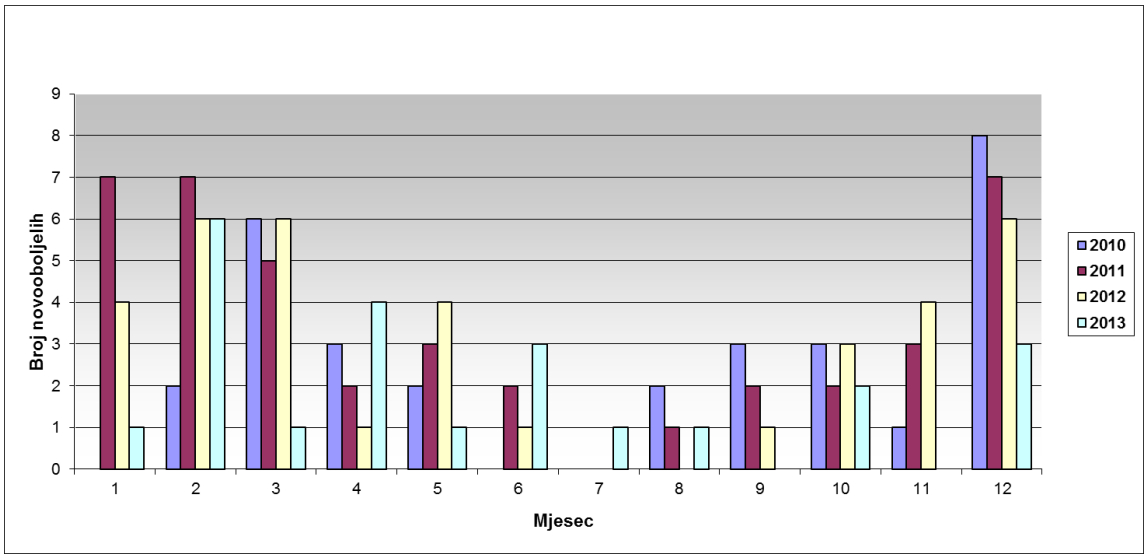
Tijekom ispitivanog razdoblja u Klinici je hospitalizirano 130 bolesnika s dokazanom IPB od čega je bakterijemiju/sepsu imalo 11 (8,4%), meningitis 43 (33,1%), a pneumoniju 76 (58,5%) bolesnika (Slika 1).



Slika 1. Broj (udio) bolesnika s invazivnom pneumokoknom bolesti hospitaliziranih u Klinici (2010.–2013. godine) (N=130)

Od ukupno 130 hospitaliziranih bolesnika, 65 (50%) je bilo muškog spola. Dobnoj skupini 18–54 godine pripadalo je 38 (29,2%) bolesnika, dobnoj skupini 55–64 godine 36 (27,7%), 65–74 godine 27 (20,8%), 75–84 godine 17 (13,1%) te ≥85 godina 12 (9,2%) bolesnika.

Incidenciju invazivne pneumokokne bolesti po mjesecima tijekom sve četiri ispitivane godine prikazuje Slika 2.



Slika 2. Broj oboljelih od invazivne pneumokokne bolesti koji su hospitalizirani u Klinici, po mjesecima (2010.–2013. godina) (N = 130)

Bez čimbenika rizika bilo je 42 (32,3%) bolesnika, a u 88 (67,7%) bolesnika kao čimbenici rizika utvrđeni su: alkoholizam u 35 (26,9%), pušenje duhana u 32 (24,6%), maligna bolest u 24 (18,4%), šećerna bolest u 24 (18,4%), kronična bolest kardiovaskularnog sustava u 22 (16,9%), kronična bolest dišnog sustava u 10 (7,6%), cerebrovaskularna bolest u 10 (7,6%), stacionarni smještaj u mirovnom domu u 7 (5,3%), imunosupresivna terapija u 6 (4,6%), kronična bubrežna bolest u 4 (3,0%), transplantacija organa u 2 (1,5%), asplenija u 2 (1,5%) te hipogamaglobulinemija u 1 (0,7%) bolesnika.

Tablica 1. Distribucija bolesnika obzirom na prisutnost pojedinih predležećih bolesti i čimbenika rizika

	N	***%***
Bez čimbenika rizika	**42**	**32,3**
S čimbenikom rizika (ukupno)	**88**	**67,7**
Alkoholizam	35	26,9
Pušenje duhana	32	24,6
Maligna bolest	24	18,4
Šećerna bolest	24	18,4
Kronična kardiovaskularna bolest	22	16,9
Kronična bolest dišnog sustava	10	7,6
Cerebrovaskularna bolest	10	7,6
Smještaj u mirovnom domu	7	5,3
Iatrogena imunosupresija	6	4,6
Kronična bolest jetre	5	3,8
Kronična bolest bubrega	4	3,0
Prirođena ili stečena asplenija	2	1,5
Transplantacija solidnog organa	2	1,5
Hipogamaglobulinemija	1	0,7
Ukupno	**130**	**100**

Od 130 bolesnika, indikaciju za cijepljenje protiv pneumokoka imalo je 104 (80%) bolesnika (Tablica 2), ali je samo jedan (0,8%) bio cijepljen. Ovaj cijepljeni bolesnik bio je splenektomiran i primio je pneumokokno cjepivo više od 10 godina prije pojave IPB.

U 102 (78,5%) bolesnika pneumokok je dokazan izoliracijom iz hemokulture, u 29 (22,3%) izolacijom iz cerebrospinalne tekućine, u 4 (3,1%) izolacijom iz pleuralnog izljeva, a u 21 (16,2%) je dokazan PCR-om u cerebrospinalnoj tekućini (Tablica 3).

Tablica 2. Distribucija bolesnika po dobnim skupinama i prisutnosti predležećih bolesti i čimbenika rizika te indikacija za cijepljenje

Dobna skupina (godina)	N (%)	Imalo barem jednu predležeću bolest N (%)	Broj bolesnika u kojih bi bilo preporučeno cijepljenje N (%)		Umrli N (%)
			PCV13*	PPSV23*	
18–54	38 (29,2)	13 (34,2)	8 (21,0)	23 (60,5)	3 (7,9)
55–64	36 (27,7)	25 (69,4)	14 (38,8)	25 (69,4)	3 (8,3)
65–74	27 (20,8)	13 (48,1)	5 (18,5)	27 (100)	2 (7,4)
75–84	17 (13,1)	13 (76,5)	5 (29,4)	17 (100)	5 (29,4)
≥ 85	12 (9,2)	10 (83,3)	2 (16,7)	12 (100)	9 (75,0)
Ukupno	130 (100)	74 (56,9)	34 (26,1)	104 (80,0)	22 (16,9)
*neki od bolesnika imali su neki od drugih čimbenika rizika (npr. pušenje duhana, alkoholizam, smještaj u mirovnom domu i sl.)					

Legenda

PCV13 ─ 13-valentno pneumokokno konjugirano cjepivo;
PPSV23 ─ 23-valentno pneumokokno polisaharidno cjepivo;

Tablica 3. Prikaz etiološke dijagnoze invazivne pneumokokne bolesti

Pozitivan nalaz	**N**	**%**
Hemokultura	83	63.8
Izolacija iz CST	11	8.5
Dokaz iz CST uz pomoć PCR	10	7.7
Izolacija iz pleuralne tekućine	2	1.5
Izolacija iz CST + PCR iz CST	5	3.8
Hemokultura + izolacija iz CST	11	8.5
Hemokultura + PCR iz CST	4	3.1
Hemokultura + izolacija iz pleuralne tekućine	2	1.5
Hemokultura + izolacija iz CST + PCR iz CST	2	1.5
Ukupno	**130**	**100**

Legenda

CST ─ cerebrospinalna tekućina; PCR ─ lančana reakcija polimeraze;

Serotip je bilo moguće determinirati u 67 (51,5%) izolata: serotip 3 dokazan je u 15 (22,3%) uzoraka, serotip 14 u 7 (10,4%), serotipovi 1, 4 i 6B u 6 (8,9%), serotip 19A u 5 (7,4%), serotipovi 7F, 19F i 9N u po 3 (4,5%), serotipovi 9V, 11A, 15C i 23F u po 2 (3%) te serotipovi 7A, 12F, 15A, 17F i 20 u po 1 (1,5%) uzorku. Među našim izolatima 55 (82,1%) pripadalo je serotipovima koji su uključeni u PCV13, a 63 (94%) pripadalo je serotipovima koji su uključeni u PPSV23 cjepivo (Tablica 4).

Tablica 4. Distribucija pojedinih serotipova izolata *Streptococcus pneumoniae* (po učestalosti i nazočnosti u cjepivima PCV13 i PPSV 23)

Serotip	**N**	**%**	**Sastavni dio PCV13 cjepiva**	**Sastavni dio PPSV23 cjepiva**
3	15	22,3	√	√
14	7	10,4	√	√
1	6	8,9	√	√
4	6	8,9	√	√
6B	6	8,9	√	√
19A	5	7,4	√	√
7F	3	4,5	√	√
19F	3	4,5	√	√
9N	3	4,5		√
9V	2	3,0	√	√
11A	2	3,0		
15C	2	3,0		√
23F	2	3,0	√	√
7A	1	1,5		
12F	1	1,5		√
15A	1	1,5		
17F	1	1,5		√
20	1	1,5		√
Ukupno	67	100	55 (82,1%)	63 (94%)

Legenda

PCV13 ─ 13-valentno pneumokokno konjugirano cjepivo;
PPSV23 ─ 23-valentno pneumokokno polisaharidno cjepivo;

Veći dio (ili cijelo vrijeme) hospitalizacije u jedinici intenzivnog liječenja provelo je 19 (25%) bolesnika s pneumonijom, 6 (54,5%) s bakterijemijom/sepsom te 38 (88,3%) bolesnika s meningitisom.

Prosječno trajanje hospitalizacije u bolesnika s pneumonijom iznosilo je 15,9 (medijan 13) dana, u bolesnika sa sepsom 18,4 (medijan 13) dana, a u bolesnika s meningitisom 37,5 (medijan 31) dana. Postoji statistički značajna razlika u prosječnom vremenu trajanja hospitalizacije obzirom na kliničku prezentaciju između pacijenata s meningitisom i pacijenata s pneumomnijom. Razlika je statistički značajna na razini 1.% (Korištena analiza varijance: F omjer iznosi 15,287).

Empirijska antimikrobna terapija započeta je parenteralnim pripravkom penicilina u 5 (3,8%), koamoksiklava u 18 (13,8%), cefalosporina treće generacije u 42 (32,1%), karbapenema u 3 (2,3%), dok je kombinacijom antimikrobnih lijekova započeta u 62 (47,6%) bolesnika. Najčešće kombinacije antimikrobnih lijekova koje su se primjenjivale u bolesnika bile su: cefalosporin treće generacije s azitromicinom u 26 (20%) bolesnika (samo u onih s pneumonijom), penicilin s cefalosporinom treće generacije u 14 (10,7%) te kombinacija koamoksiklava i azitromicina u 6 (4,6%) slučajeva.

Kod ukupno 68 (52,3%) bolesnika čitavo vrijeme hospitalizacije nije došlo do promjene inicijalne empirijske terapije, dok je kod 62 (47,7%) bolesnika uslijedila promjena antimikrobne terapije. Razlozi promjene bili su: deeskalacija antimikrobne terapije u 26 (20%), koinfekcija u 14 (10,7%), eskalacija antimikrobne terapije u 6 (4,6%), neuspjeh liječenja u 5 (3,8%), neadekvatna empirijska terapija u 5 (3,8%) i nuspojave liječenja u 5 (3,8%) slučajeva.

Preživjelo je 108 (83,1%) bolesnika, od kojih je 47 (43,5%) bilo izlječeno, a 61 (56,5%) nepotpuno oporavljeno; devetoro je imalo neurološke sekvele, a po jedan bolesnik kroničnu renalnu insuficijenciju, jatrogenu leziju jetre, hipotireozu i infarkt miokarda. Smrtni ishod nastupio je u 22 (16,9%) bolesnika: u 3/11 (27,3%) bolesnika s bakterijemijom/sepsom, u 6/43 (13,9%) bolesnika s meningitisom i 13/76 (17,1%) bolesnika s pneumonijom. U 11/22

(50%) smrtna slučaja, smrt bolesnika je uslijedila unutar 72 sata od prijema u bolnicu.

Smrtnost po dobnim skupinama prikazuje Tablica 2.

Tablica 5 prikazuje broj (udio) bolesnika koji su umrli obzirom na dokazani serotip pneumokoka. Od 14 bolesnika u kojih je dokazan serotip 3 umrla su 4/15 (26,6%), od 6 bolesnika u serotipovi 1, 4 i 6B u 1/6 slučaja (16.6%), serotip 14 u 1/7 slučaja (14.3%), serotipovi 15A, 17F i 19F u 1/1 slučaj (100%), a serotip 15 C u 1/2 slučaja (50%).

Tablica 5. Smrtnost bolesnika s invazivnom pneumokoknom bolesti obzirom na serotip izolata *Streptococcus pneumoniae*

Serotip	**Broj izolata**	**Broj smrtnih ishoda**	**Smrtnost (%)**
3	15	4	26,6
1	6	1	16,6
4	6	1	16,6
14	7	1	14,3
15A	1	1	100
15C	2	1	50
17F	1	1	100
19F	1	1	100
6B	6	1	16,6

Rasprava

Rezultati ovog istraživanja pokazuju osnovne epidemiološke i kliničke osobine bolesnika s invazivnom pneumokoknom bolesti hospitaliziranih u Klinici za infektivne bolesti "Dr. Fran Mihaljević" tijekom četverogodišnjeg razdoblja (2010.–2013. godine).

Najveći broj naših bolesnika obolio je tijekom zimskih i ranih proljetnih mjeseci (studeni–svibanj) što se može objasniti time da tijekom ovih mjeseci osobe češće borave u zatvorenim prostorima i češće su izloženi virusnim respiratornim infekcijama koje često prethode i pogoduju nastanku pneumokoknih bolesti (Kuzman 2006; Ampofo 2008).

Od IPB u našoj je Klinici hospitaliziran podjednaki broj muškaraca i žena (omjer 1:1), iako se u literaturi spominje češće oboljevanje muškaraca (Kuzman 2006).

Što se tiče dobi, ovim istraživanjem bili su obuhvaćeni samo odrasli bolesnici, a ne i djeca u kojoj je najveća incidencija IPB u najmlađim dobnim skupinama (Tešović et al. 2011). No, ovo je istraživanje pokazalo da u skupini odraslih u rizičnu populaciju ne spadaju samo osobe ≥65 godina već i mlađi od 65 godina. Naime, čak 74 (56,9%) naših bolesnika oboljelih od IPB bilo je mlađe od 65 godina. Među njima neki čimbenik rizika za pojavu IPB nije imalo čak 36 (48,6%) bolesnika, od toga 11 (30,5%) bolesnika u dobnoj skupini 55–64 godine i čak 25 (69,5%) bolesnika u dobnoj skupini 18–54 godine (Tablica 2). Ovi rezultati ukazuju na to da se cijepljenje protiv pneumokoka u cilju prevencije IPB treba uvesti ne samo u starijoj populaciji već i u svih odraslih osoba. Prema našim rezultatima proizlazi da bi u naših bolesnika da su bili cijepljeni prema indikacijama za PCV13 cjepivo bilo spriječeno sveukupno 26,1% IPB, a da su bili cijepljeni prema indikacijama za PPSV23 cjepivo čak 80% IPB u naših bolesnika (Tablica 2). Tome treba pridodati i podatak da bi cijepljenjem bilo spriječeno 22 (16,9%) smrtnih ishoda u naših bolesnika.

U Hrvatskoj nije raširena svijest o važnosti i potrebi primjene pneumokoknih cjepiva. Jedina indikacija za koju Hrvatski zavod za javno zdravstvo (HZJZ) pokriva troškove cijepljenja kod odraslih bolesnika je splenektomija. Međutim,

svakodnevno iskustvo pokazuje da naši splenektomirani bolesnici uglavnom nisu cijepljeni (Kuzman 2005). Veliki problem je što trenutno ne postoje jasne nacionalne smjernice za primjenu pneumokoknog cjepiva, kao niti financijski plan pokrivanja troškova cijepljenja od strane HZZO-a (Ministarstvo zdravlja 2013).

U većine naših bolesnika etiološka dijagnoza IPB je postavljena izolacijom pneumokoka u kulturi krvi, CST i pleuralnog izljeva, ali je u dijela bolesnika dokazana drugim metodama identifikacije, poput PCR-a, što je povećalo broj etiološki potvrđenih bolesti. Danas se u cilju povećanja udjela etiološki potvrđenih IPB koriste i druge metode identifikacije, kao što je dokaz antigena pneumokoka iz primarno sterilnih uzoraka (Petti et al 2005; Baggett et al. 2012; Zalacain et al. 2014).

Istraživanje provedeno na dječjoj populaciji u Hrvatskoj je pokazalo da su najzastupljeniji serotipovi u dječjoj dobi 14, 6B, 18C i 23F na koje otpada 67% izolata. U analizi zastupljenosti serotipova u osoba mlađih od 14 godina u Hrvatskoj, pokazalo se da je 72,7% izoliranih serotipova obuhvaćeno PCV7, a čak 90% obuhvaćeno PCV13 cjepivom (Gužvinec et al. 2008). Među našim izolatima, serotipu koji je sastavni dio PCV13 cjepiva pripadalo je 82,1%, a PPSV23 cjepiva čak 94% izolata. To znači da su serotipovi koji su bili uzročnici bolesti u naših bolesnika dobro pokriveni dostupnim cjepivima te da bi u slučaju da su bolesnici bili cijepljeni većina njih izbjegla akvirirati IPB.

Pokazalo se da serotip može biti i jedna od glavnih odrednica težine IPB. U studiji provedenoj u Danskoj je pronađeno kako serotip 3 ima viši letalitet od serotipa 1 (23%:3%) (Østergaard et al. 2004). To su pokazali i rezultati ovog istraživanja u kojemu je najveća smrtnost bila upravo među bolesnicima u kojih je uzrok IPB bio serotip 3.

Rezultati našeg istraživanja pokazuju da ukupna smrnost bolesnika od IPB iznosi 16,9%, ali je različita u pojedinim kliničkim entitetima. Omjer smrtnosti između bolesnika s pneumokoknom pneumonijom, meningitisom i bakterijemijom/sepsom kreće se oko 17,4%:22,9%:24,8% (Lexau et al. 2005). U našem istraživanju, smrtnost bolesnika s pneumokoknim

meningitisom bila je niža od očekivane, čak niža od smrtnosti bolesnika s pneumokoknom pneumonijom (17,1%:27,3%). Moguće objašnjenje leži u činjenici da je u simptomatsko liječenje bakterijskog meningitisa tijekom ispitivanog razdoblja u našoj Klinici uvedena metoda terapijske hipotermije za koju je utvrđeno da smanjuje smrtnost bolesnika s bakterijskim meningitisom (Kutleša et al. 2014).

Zaključci

Rezultati ovog istraživanja pokazali su da je u populaciji koja nije obuhvaćena programom obvezog cijepljenja protiv pneumokoka, incidencija i smrtnost invazivne pneumokokne bolesti veoma značajna.

Tijekom ispitivanog četverogodišnjeg razdoblja u Klinici je hospitalizirano 130 bolesnika s dokazanom IPB od čega je bakterijemiju/sepsu imalo 11 (8,4%), meningitis 43 (33,1%), a pneumoniju 76 (58,5%) bolesnika. Dobnoj skupini 18–64 godine, za koje nije predviđeno cijepljenje protiv pneumokoka jer se obzirom na dob ne smatraju rizičnom populacijom, pripadalo je 56,9% bolesnika.

Barem jedan od čimbenika rizika za razvoj IPB imalo je 67,7% bolesnika, a najčešći su bili alkoholizam (26,9%), pušenje duhana (24,6%), maligna bolest (18,4%), šećerna bolest (18.4%) te kronična bolest kardiovaskularnog sustava (16,9%).

Sveukupna smrtnost od IPB iznosila je 16,9%; najmanja je bila u bolesnika s meningitisom (13,9%), a najveća u bolesnika s bakterijemijom/sepsom (27,3%). Obzirom na dob, smrtnost u bolesnika dobi ≥75 godina iznosila je 29,4% dok je u onih ≥85 godina iznosila čak 75%.

Obzirom da su među kliničkim izolatima dokazanim u naših bolesnika dominirali serotipovi sadržani u cjepivima PCV13 (82,1%) i PPSV23 (94%), možemo zaključiti kako bi uvođenje obveznog cijepljenja odrasle populacije protiv pneumokoka pridonijelo smanjenju morbiditeta i mortaliteta od invazivne pneumokokne bolesti.

Zahvale

Hvala mojim roditeljima Mandi i Anđelku bez čije potpore ne bih ovo dosegla, te Emiliji, Svjetlani, Ivani i Josipi na dijeljenju radosti za moj uspjeh.

Prim. dr. sc. Roku Čivljaku, mom mentoru, suradniku i iskrenom prijatelju zahvalnost za podršku pri upisu na studij sestrinstva, pomoći tijekom njegovog svladavanja, a osobito pri izradi ovog diplomskog rada.

Mom šefu prof. dr. sc. Bruni Baršiću iskrena zahvalnost na poticaju za upis na studij sestrinstva, kao i razumijevanju tijekom mojih izostanaka.

Dr. sc. Marku Kutleši hvala na stručnoj, prijateljskoj i ljudskoj potpori za moj uspjeh.

Prof. dr. sc. Goranu Tešoviću hvala na pomoći pri izradi ovog rada.

Svim liječnicima, medicinskim sestrama, a osobito Andrei Deduš, te osoblju moga Zavoda s kojima sam provela godine u zajedničkoj skrbi i za ove bolesnike.

Literatura

Alanee SR, McGee L, Jackson D, Chiou CC, Feldman C, Morris AJ, Ortqvist A, Rello J, Luna CM, Baddour LM, Ip M, Yu VL, Klugman KP; International Pneumococcal Study Group (2007) Association of serotypes of Streptococcus pneumoniae with disease severity and outcome in adults: an international study. Clin Infect Dis 45(1):46–51.

Ampofo K, Bender J, Sheng X, Korgenski K, Daly J, Pavia AT, Byington CL (2008) Seasonal invasive pneumococcal disease in children: role of preceding respiratory viral infection. Pediatrics 122(2):229–237.

Austrian R, Gold J (1964) Pneumococcal bacteremia with especial reference to bacteremic pneumococcal pneumonia. Ann Intern Med 60:759–776.

Baggett HC, Rhodes J, Dejsirilert S, Salika P, Wansom T, Jorakate P, Kaewpan A, Olsen SJ, Maloney SA, Peruski LF (2012) Pneumococcal antigen testing of blood culture broth to enhance the detection of Streptococcus pneumoniae bacteremia. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 31(5):753–756.

Briles DE, Crain MJ, Gray BM, Forman C, Yother J (1992) Strong association between capsular type and virulence for mice among human isolates of Streptococcus pneumoniae. Infect Immun 60(1):111–116.

Brueggemann AB, Peto TE, Crook DW, Butler JC, Kristinsson KG, Spratt BG (2004) Temporal and geographic stability of the serogroup-specific invasive disease potential of Streptococcus pneumoniae in children. J Infect Dis 190(7):1203–1211.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC) (2005) 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 54(36):893–897.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC) (2010) Licensure of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV13) and recommendations for

use among children - Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2010. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 59(9):258–261.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC) (2010) Updated Recommendations for Prevention of Invasive Pneumococcal Disease Among Adults Using the 23-Valent Pneumococcal Polysaccharide Vaccine (PPSV23). MMWR Morb Mortal Wkly Rep 59(34):1102–1106.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC) (2011) Active Bacterial Core Surveillance (ABCs) Report, Emerging Infections Program Network, Streptococcus pneumoniae, 2010. http://www.cdc.gov/abcs/reports-findings/survreports/spneu10-orig.pdf. Accessed 21 March 2013

Centers for Disease Control and Prevention (CDC) (2012) Use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine for adults with immunocompromising conditions: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Morb Mortal Wkly Rep 61(40):816–819.

Fine MJ, Smith MA, Carson, CA, Mutha SS, Sankey SS, Weissfeld LA, Kapoor WN (1996) Prognosis and outcomes of patients with community-acquired pneumonia: a meta analysis. JAMA 274:134–141.

Garau J, Calbo E (2007) Capsular types and predicting patient outcomes in pneumococcal bacteremia. Clin Infect Dis 45(1):52–54.

Gray BM, Converse GM 3rd, Dillon HC Jr (1979) Serotypes of Streptococcus pneumoniae causing disease. J Infect Dis 140(6):979–983.

Jacobs MR, Koornhof HJ, Robins-Browne RM, Stevenson CM, Vermaak ZA, Freiman I, Miller GB, Witcomb MA, Isaäcson M, Ward JI, Austrian R (1978) Emergence of multiply resistant pneumococci. N Engl J Med 299(14):735.

Klugman KP (2004) Vaccination: a novel approach to reduce antibiotic resistance. Clin Infect Dis 39(5):649–651.

Kutleša M, Lepur D, Baršić B (2014) Therapeutic hypothermia for adult community-acquired bacterial meningitis-historical control study. Clin Neurol Neurosurg 123:181–186.

Kuzman I (2005) Pneumokokno cjepivo: Što čekamo? Medicus 14(1):153–154.

Kuzman I (2006) *Streptococcus pneumoniae*. U: Begovac J, Božinović D, Lisić M, Baršić B, Schoenwald S, ur. Infektologija. Zagreb: Profil.

Lexau CA, Lynfield R, Danila R, Pilishvili T, Facklam R, Farley MM, Harrison LH, Schaffner W, Reingold A, Bennett NM, Hadler J, Cieslak PR, Whitney CG; Active Bacterial Core Surveillance Team (2005) Changing epidemiology of invasive pneumococcal disease among older adults in the era of pediatric pneumococcal conjugate vaccine. JAMA 294(16):2043–2051.

Lipsky BA, Boyko EJ, Inui TS, Koepsell TD (1986) Risk factors for acquiring pneumococcal infections. Arch Intern Med 146(11):2179–2185.

Ma JS, Chen PY, Mak SC, Chi CS, Lau YJ (2002) Clinical outcome of invasive pneumococcal infection in children: a 10-year retrospective analysis. J Microbiol Immunol Infect 35(1):23–28.

Ministarstvo zdravlja (2013) Pravilnik o načinu provođenja imunizacije, seroprofilakse, kemoprofilakse protiv zaraznih bolesti te o osobama koje se moraju podvrgnuti toj obvezi. http://narodne-novine.nn.hr/default.aspx. Accessed 21 March 2014

Østergaard C, Brandt C, Konradsen HB, Samuelsson S (2004) Differences in survival, brain damage, and cerebrospinal fluid cytokine kinetics due to meningitis caused by 3 different Streptococcus pneumoniae serotypes: evaluation in humans and in 2 experimental models. J Infect Dis 190(7):1212–1220.

Petti CA, Woods CW, Reller LB (2005) Streptococcus pneumoniae antigen test using positive blood culture bottles as an alternative method to diagnose pneumococcal bacteremia. J Clin Microbiol 43(5):2510–2512.

Pichichero ME, Casey JR (2007) Emergence of a multiresistant serotype 19A pneumococcal strain not included in the 7-valent conjugate vaccine as an otopathogen in children. JAMA 298(15):1772–1778.

Prato R, Tafuri S, Fortunato F, Martinelli D (2010) Why it is still important that countries know the burden of pneumococcal disease. Hum Vaccin 6(11), 918–921.

Restrepo MI, Mortensen EM, Velez JA, Frei C, Anzueto A (2008) A comparative study of community-acquired pneumonia patients admitted to the ward and the ICU. Chest 133(3):610–617.

Rivera AM, Boucher HW (2011) Current concepts in antimicrobial therapy against select gram-positive organisms: methicillin-resistant Staphylococcus aureus, penicillin-resistant pneumococci, and vancomycin-resistant enterococci. Mayo Clin Proc 86(12):1230–1243.

Samra Z, Shmuely H, Nahum E, Paghis D, Ben-Ari J (2003) Use of the NOW Streptococcus pneumoniae urinary antigen test in cerebrospinal fluid for rapid diagnosis of pneumococcal meningitis. Diagn Microbiol Infect Dis 45(4):237–240.

Talbot TR, Poehling KA, Hartert TV, Arbogast PG, Halasa NB, Edwards KM, Schaffner W, Craig AS, Griffin MR (2005) Seasonality of invasive pneumococcal disease: temporal relation to documented influenza and respiratory syncytial viral circulation. Am J Med 118(3):285–291.

Tešović G, Gužvinec M, Tambić-Andrašević A (2011) Invazivna pneumokokna bolest u djece. Pediatr Croat 55(Supl 1):75–80.

Tuomanen EI, Austrian R, Masure HR (1995) Pathogenesis of pneumococcal infection. N Engl J Med 332(19):1280–1284.

Turett GS, Blum S, Fazal BA, Justman JE, Telzak EE (1999) Penicillin resistance and other predictors of mortality in pneumococcal bacteremia in a population with high human immunodeficiency virus seroprevalence. Clin Infect Dis 29(2):321–327.

Weycker D, Strutton D, Edelsberg J, Sato R, Jackson LA (2010) Clinical and economic burden of pneumococcal disease in older US adults. Vaccine 28:4955–4960.

WHO (2010) World Health Organisation International travel and health. Pneumococcal disease. http://www.who.int/ith/diseases/pneumococcal/en/. Accessed 29 June 2014

Yu VL, Chiou CC, Feldman C, Ortqvist A, Rello J, Morris AJ, Baddour LM, Luna CM, Snydman DR, Ip M, Ko WC, Chedid MB, Andremont A, Klugman KP; International Pneumococcal Study Group (2003) An international prospective study of pneumococcal bacteremia: correlation with in vitro resistance, antibiotics administered, and clinical outcome. Clin Infect Dis 37(2):230–237.

Zalacain R, Capelastegui A, Ruiz LA, Bilbao A, Gomez A, Uranga A, España PP (2014) Streptococcus pneumoniae antigen in urine: diagnostic usefulness and impact on outcome of bacteraemic pneumococcal pneumonia in a large series of adult patients. Respirology 19(6):936–943.

Životopis

Anđa Novokmet, bacc. med. techn. rođena je 1968. godine u Livnu, BiH. Školu za farmaceutske tehničare općeg smjera završila je 1985. godine u Zagrebu, a 1987. stekla zvanje medicinske sestre općeg smjera pri Školi za medicinske sestre općeg smjera u Zagrebu. Godine 1995. diplomirala je na Višoj medicinskoj školi (Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu) i stekla zvanje više medicinske sestre, a 2005. pri Visokoj zdravstvenoj školi u Zagrebu stekla stručno zvanje prvostupnice sestrinstva (bacc. med. techn.).

U Klinici za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“ u Zagrebu zaposlena je od 1987. godine gdje od 2006. godine obnaša funkciju glavne sestre Zavoda za intenzivnu medicinu i neuroinfektologiju. U tom razdoblju posvetila se pružanju zdravstvene skrbi bolesnicima s osobito teškim oblicima infektivnih bolesti te je u tom području stekla zavidne stručne rezultate. Uže područje stručnog i znanstvenog interesa su joj infekcije u jedinicama intenzivnog liječenja, infekcije kroničnih rana, ekstrakorporalna membranska oksigenacija te organizacija i unapređenje timskog rada u sestrinstvu.

Usavršavala se 1996. godine u sklopu *Leadership development* programa (Lebanon/Zagreb Partnership) u Stubičkim Toplicama, 1997. godine u sklopu *American International Health Alliance* programa (AIHA, Dartmount Hitchcock Medical Center, Lebanon, USA) u sklopu edukacije i suradnje o timskom radu i poboljšanju kvalitete rada u jedinicama intenzivne medicine, te 2011. godine u sklopu *ECMO/ECLS* programa u Leuvenu, Belgija.

Član je Organizacijskog i Stručnog odbora Hrvatskog društva za intenzivnu medicinu, član Radne grupe za specijalizaciju medicinskih sestara i tehničara u djelatnostima intenzivne njege pri Ministarstvu zdravstva i socijalne skrbi (od 2006.), član Radne grupe za izradu nacionalnih smjernica o sprečavanju infekcija prilikom upotrebe centralnih vaskularnih katetera pri Ministarstvu zdravstva i socijalne skrbi, član Stručnog odbora Infektološkog društva Hrvatske udruge medicinskih sestara, podružnice Klinika za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“, koordinator tima za provođenje postupaka

ekstrakorporalne membranske oksigenacije u Klinici za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“ pri ELSO (*Extracorporeal Life Support Organization*).

Stalni je edukator učenika srednjih medicinskih škola i medicinskih sestara pripravnica Klinike za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“, asistent na Katedri za zdravstvenu njegu pri Zdravstvenom veleučilištu, voditelj tečaja reanimacije za medicinske sestre zaposlene u Klinici za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“, predavač na predavanjima Hrvatske komore medicinskih sestara u okviru trajne edukacije medicinskih sestara i tehničara.

Član je Hrvatske udruge medicinskih sestara (HUMS), Hrvatskog društva za intenzivnu medicinu, Infektološkog društva HUMS-a, Hrvatske komore medicinskih sestara, Hrvatske udruge za rane te *European Wound Managment Association*. Aktivno je sudjelovala na brojnim domaćim i međunarodnim stručnim i znanstvenim skupovima te objavila desetak radova u domaćim i međunarodno citiranim publikacijama.