

2.**STANDARD EFEKTIVNÍ KLINICKÉ PÉČE – INVAZIVNÍ MENINGOKOKOVÁ ONEMOCNĚNÍ**

V Praze dne 15. 11. 2006

Ref.: Mgr. Eva Křemenová

Čl. 1**Obecné ustanovení**

Standard řeší úvodní diagnostiku, léčbu a rovněž i převoz pacientů, u nichž je vysloveno podezření na invazivní meningokokové onemocnění (IMO). Vychází ze standardu pro přednemocniční péči, ve kterém byla definována úloha zdravotnické záchranné služby (ZZS), zejména posádek vozů rychlé lékařské pomoci (RLP). Nově je podrobněji určena úloha praktických lékařů a lékařů na ambulancích a odděleních nemocnic.

Čl. 2**Definice**

Invazivní meningokoková onemocnění jsou v ČR málo častá, ale jejich smrtnost je relativně vysoká (původce *Neisseria meningitidis*, přibližně 100 onemocnění ročně, smrtnost kolem 10%). K polovině úmrtí dochází do 24 hodin od vzniku prvních klinických příznaků, část nemocných umírá už před přijetím do nemocnice a v těchto případech se většinou jedná o pacienty s meningokokovou sepsí v septickém šoku. IMO postihují především mladší věkové kategorie, maximum výskytu je ve věkové skupině 0-4 roky (prevalence séroskupiny B) a 15-19 let (prevalence séroskupiny C). Výskyt IMO je častější v nově vzniklých kolektivech (vojáci, studenti, pobyt v táboře, na diskotéce).

V rámci IMO je možno rozlišit 3 klinické formy:

- meningokokovou sepsi
- meningokokovou sepsi s meningitidou
- meningokokovou meningitidu

Doba zahájení úvodní komplexní léčby (současná triáda infuzní léčby až resuscitace oběhu, oxygenace až umělé plicní ventilace a antibiotické léčby) je nejdůležitějším ovlivnitelným faktorem průběhu onemocnění.

Klinický obraz meningokokové sepse a meningokokové sepse s meningitidou je charakteristický a může být vodítkem pro neodkladné zahájení léčby. Meningokoková meningitida je klinicky nerozlišitelná od jiných purulentních meningitid a není proto předmětem standardu.

Čl. 3**Klinický obraz**

Onemocnění vzniká náhle, většinou u dříve zdravých dětí a mladistvých. Zpočátku je klinický obraz necharakteristický (chřipkové příznaky, teplota, únavnost, někdy bolesti kloubů), už v této fázi se mohou objevit diagnosticky důležité nebolestivé petechie a sufuze. Pro IMO jsou typické nově vzniklé petechie, které jsou větší než 2 mm, mohou splývat, a které se nacházejí také na dolních končetinách a na břiše. Při lokalizaci petechií pouze na hlavě, krku a horní polovině trupu je IMO málo pravděpodobné. Rozlišení petechií od jiných exantémů je možné pomocí „sklíčkové“ metody (exantém při tlaku pod sklem vybledne až vymizí, petechie přetrvávají).

Klinický obraz meningokokové sepse zahrnuje hemoragický exantém (petechie a sufuze), horečku, příp. psychickou alteraci (neklid, agitovanost, zmatenost) a počínající či rozvinutý šok (tachykardie, tachypnoe, chladná periferie, opožděný kapilární návrat nad 2 vteřiny, periferní, ojedinele centrální cyanóza, hypotenze a oligurie).

Klinický obraz meningokokové sepse s meningitidou zahrnuje více či méně vyjádřené příznaky uvedené u sepse a navíc bolesti hlavy, zvracení, meningeální příznaky a event. výraznější poruchy vědomí.

Bolesti břicha a průjmy, nepřítomnost meningeálních příznaků a afebrilní průběh nevylučují IMO, naopak mohou zpomalit jeho rozpoznání. Vysoké riziko úmrtí je u pacientů s rozvinutým šokovým stavem a s těžkou poruchou vědomí.

Čl. 4

Diagnostika onemocnění

Vzhledem k možnému perakutnímu průběhu onemocnění je diagnostika suspektního IMO klinická. Přesto je nezbytné pokusit se i v podmínkách přednemocniční péče o průkaz patogenu: před podáním antibiotika provést odběr krve za aseptických podmínek na následné bakteriologické vyšetření, je však vhodné použít i bezkultivační PCR metodu, která mnohdy umožňuje prokázat patogen i po podání antibiotika.

Na IMO je nutno pomýšlet (a podle toho jednat), jestliže je u pacienta s febrilním stavem a exantémem (zejména dítě nebo mladistvý) přítomen alespoň jeden z následujících příznaků:

- hemoragický exantém (petechie a sufuze)
- rychlý průběh nemoci (řádově hodiny)
- známky sepse: zchvácenost, tachykardie, tachypnoe
- počínající či rozvinutý šok
- porucha vědomí

Klinická diagnostika spočívá na lékařích první linie (praktický lékař pro děti a dorost, praktický lékař pro dospělé, lékař lékařské služby první pomoci), lékařích ambulancí, urgentních příjmů a lůžkových oddělení nemocnic, lékařích rychlé lékařské pomoci (RLP) a operačních střediscích zdravotnické záchranné služby (ZZS). Při primární výzvě na operační střediska ZZS je indikován výjezd RLP při přítomnosti uvedených příznaků.

Lékařům první linie je doporučeno pacienty náležitě poučit, aby ihned vyhledali lékaře, pokud se u nich některý z příznaků projeví.

Čl. 5

Úvodní komplexní terapie

Příznivější prognózu mají pacienti, u kterých je v co nejkratší době zajištěna celá úvodní léčebná triáda (infuzní léčba až resuscitace oběhu, oxygenoterapie až umělá plicní ventilace, parenterální antibiotická léčba). Jednotlivé kroky jsou následující:

- Zajištění periferního nitrožilního přístupu, infuze krystaloidů (Ringerův roztok, roztok 0,9% NaCl). Šetrný postup k omezení progresu ischemických změn, žilní vstup na méně postižené končetině. Při nedostupnosti nitrožilního přístupu zajištění intraosseálního vstupu, kanylace centrální žíly je zatížena rizikem komplikací, proto v této fázi léčby není indikována.
- Oxygenoterapie (úměrná klinickému stavu, např. inhalační podání kyslíku maskou, přibližně 5 litrů/minutu).
- Odběr krve na kultivaci (3-5 ml u dětí, 10 ml u dospělých, aplikace do hemokultury). Vhodný je i odběr na PCR diagnostiku (2 ml srážlivé krve u všech osob do sterilní zkumavky označené „PCR“).

Nadměrné úsilí v zachycování infekčního agens nesmí znamenat časový odklad, který by mohl ohrozit život pacienta.

- Cefalosporin 3. generace (cefotaxim nebo ceftriaxon) intravenózně, intraosseálně, v krajním případě intramuskulárně. Např. úvodní dávka cefotaximu u dospělých 3 g, u dětí 50-100 mg/kg (maximálně 3 g). Je-li vysloveno podezření na IMO, je nezbytné aplikovat antibiotikum do 30 minut. Alergie na penicilinové antibiotikum není kontraindikací pro uvážlivé podání cefalosporinu 3. generace ve voze RLP, na urgentních příjmech nemocnic a na lůžkových oddělení nemocnic. Penicilin není antibiotikem první volby, protože vzácně mohou vyvolat podobný klinický obraz jako IMO i jiná agens (*Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, enterobakterie), z nichž některá nemusí být na penicilin citlivá.
- Objemová resuscitace pomocí krystaloidů či koloidů v případě špatného prokrvení periferie, hypotenze a jiných známkách šoku. Úvodní dávku aplikovat během 30 minut, u dospělých 500-1000 ml krystaloidu (nebo 300-500 ml koloidu), u dětí 20 ml/kg krystaloidu, následné zhodnocení klinického stavu, dle potřeby opakovat. Při trvajícím oběhové nestabilitě je kromě volumoterapie indikována umělá plicní ventilace a léčba vasopresory.
- Umělá plicní ventilace je indikována jak při perzistujícím šokovém stavu, tak při poruše vědomí a známkách těžké intrakraniální hypertenze (např. opakované křeče, ložiskové neurologické příznaky).
- Při poruše vědomí, křečích a jiných projevech intrakraniální hypertenze má prioritu protišoková léčba a umělá plicní ventilace (adekvátní perfúze a oxygenace mozku). Je vhodné podat dexamethazon (úvodní dávka 0,15 mg/kg, případně metylprednizolon v ekvipotentní dávce) a dle potřeby antikonvulsiva: diazepam pod 6 let 5 mg, nad 6 let 10 mg i.v. nebo rektálně. Zvýšení hlavy oproti trupu o 15-30% je vhodné, pokud nevede k poklesu krevního tlaku. Podání manitolu nebo furosemidu je indikováno až po stabilizaci oběhu, při úvodní léčbě IMO se většinou neaplikují.
- Další léčba (včetně léčby diseminované intravaskulární koagulace) není většinou v rámci úvodní léčby IMO nutná. Další léčba IMO je uvedena v doporučeních, navazujících na úvodní léčbu.

Čl. 6

Místo a rozsah poskytované péče na jednotlivých pracovištích, transport pacientů

- Lékař první linie diagnostikující invazivní meningokokové onemocnění (IMO) nebo podezření na toto onemocnění je povinen dle § 62, zákona č. 258/2000 Sb., o ochraně veřejného zdraví (tzv. osoba poskytující péči) hlásit IMO nebo podezření na toto onemocnění neprodleně příslušnému orgánu ochrany veřejného zdraví.
- Nejdůležitější a nezastupitelná úloha lékařů první linie spočívá v diagnostice onemocnění. Po vyslovení podezření na IMO lékaři první linie (mimo lékařů ZZS) neodkladně kontaktují dispečink pro přivolání vozu ZZS (vyhláškou určená dostupnost do 15 minut od primární výzvy na operační středisko ZZS). Do příjezdu posádky vozu ZZS podle svých možností poskytují úvodní léčbu, zejména zajišťují nitrožilní vstup, aplikují krystaloidy a monitorují životní funkce (tlak, puls, dýchání). Nejde v žádném případě o podcenění úlohy lékařů prvního kontaktu, ale o zdůraznění skutečnosti, že jakékoliv časové zdržení či neúplná péče zvyšují riziko úmrtí pacienta (např. časové zpoždění při obtížném zajišťování nitrožilního vstupu, izolované podání antibiotika s pocitem falešného uspokojení o úplnosti péče). Ordinance praktických lékařů nejsou povinně vybaveny cefalosporinem 3. generace ani kyslíkovým přístrojem, z důvodů úvodního ošetřování pacientů s IMO to není vyžadováno.
- Pokud vysloví podezření na IMO lékař ZZS, poskytuje ZZS úvodní léčbu v plném rozsahu. Po dojezdu vozu ZZS k lékařům první linie doplňuje personál vozu ZZS dosud neaplikovanou péči. V podmínkách přednemocniční péče je pouze personál vozu RLP schopen poskytnout komplexní triádu léčebných opatření až v rozsahu intenzivní péče. Ve voze RLP je navíc jedna dávka parenterálního antibiotika (3 g cefotaximu), transportní hemokultivační nádobka a sterilní zkumavka označená „PCR“.

- Pokud je diagnostikováno IMO na urgentních příjmech nemocnic, ambulancích s lůžkovým zázemím a na lůžkových odděleních nemocnic, poskytují uvedená pracoviště úvodní léčbu IMO v plném rozsahu samozřejmě včetně podání antibiotik.
- Dle § 45, odst. 3 výše citovaného zákona jsou nemocní s IMO nebo podezřením na toto onemocnění izolováni a léčeni na infekčních odděleních zdravotnických zařízení. Nemá-li zdravotnické zařízení zřízeno takové oddělení, je povinno zajistit zdravotní péči o fyzickou osobu v jiném zdravotnickém zařízení a převoz pacienta do tohoto zdravotnického zařízení. Pacienti s IMO jsou hospitalizováni na specializovaných pracovištích s adekvátním personálním a přístrojovým vybavením pro léčbu pacientů se závažným průběhem onemocnění (perzistující šokový stav, perzistující intrakraniální hypertenze, ischemická postižení končetin, multiorgánové selhání apod.). Volba specializovaného pracoviště se může v různých regionech České republiky lišit, podle místních podmínek se většinou jedná o jednotky intenzivní péče (JIP) infekčních oddělení a klinik, jednotky intenzivní a resuscitační péče (JIRP) pediatrických oddělení a klinik (zejména děti s potřebou umělé plicní ventilace či resuscitační péče) nebo lůžková oddělení anesteziologicko-resuscitačních oddělení a klinik.
- Primární převoz nemocného z ambulancí praktických lékařů, LSPP a ambulancí bez lůžkového zázemí uskuteční posádka ZZS. Během primárního transportu doplnit dosud neaplikovanou úvodní léčbu, pokračovat v léčbě, teplé infuzní roztoky, zabránit prochlazení (folie). Transport do zařízení, které bude schopno pacientovi poskytnout péči odpovídající zdravotnímu stavu, výjimečně do spádového zařízení (např. urgentní příjmy nemocnic, ambulance lůžkových infekčních a dětských oddělení) před zajištěním sekundárního převozu na specializovaná pracoviště. Pokud nebyla vzhledem ke krátkosti primárního transportu aplikována kompletní úvodní léčba, je nezbytné zajistit při předávání nemocného na lůžkové oddělení kontinuitu péče a zabránit časovému zpoždění péče (např. aplikace antibiotika do 30 minut od prvního vyslovení podezření na IMO, ne od přijetí do nemocnice). Převoz jinými prostředky je akceptovatelný pouze v případě, bude-li tím zajištěno včasnější zahájení léčby uvedené výše, vždy je nutný doprovod lékaře.
- Sekundární převoz pacientů na specializovaná pracoviště se provádí podle místních podmínek pomocí vozu RLP či letecké záchranné služby, před převozem musí být pacientovi poskytnuta úplná úvodní léčba (včetně podání antibiotik), ev. i další léčba.
- Po ukončení ošetření pacienta (vůz RLP, převozů infekčně nemocných, ambulantní či lůžkové zařízení) se vždy provede vyvětrání sanitního vozu nebo jakéhokoliv dopravního prostředku či místnosti v kombinaci s dezinfekčním přípravkem, který má minimálně baktericidní účinnost a ohnisková dezinfekce míst potřísněných krví či jinými sekrety pacienta běžnými dezinfekčními roztoky. Riziko nákazy zdravotnického personálu je malé pokud používá správné ochranné pomůcky, za rizikový kontakt se považuje resuscitace z úst do úst, potřísnění obličeje zdravotníka slinami či jinými sekrety pacienta při intubaci a dalším ošetřování. U těchto zdravotníků-kontaktů je nařízen lékařský dohled po dobu 1 týdne a protektivní chemoterapie (V-penicilin, při alergii makrolid) po dobu 7 dnů v běžné terapeutické dávce užívané u respiračních infekcí. Je nezbytné řádné uložení a zabezpečení nebezpečného odpadu. Protiepidemická opatření je nutno od počátku koordinovat s příslušným epidemiologem. Onemocnění (i podezření) je nutno okamžitě telefonicky (faxem, elektronickou poštou) hlásit orgánu ochrany veřejného zdraví a protiepidemická opatření provádět dle pokynu epidemiologa.

Čl. 7

Protiepidemická opatření v ohnisku nákazy invazivních meningokokových onemocnění

1. Lékařsky dohled u kontaktů po dobu jednoho týdne

- 1.1. U osob, které přišly do styku s nemocným, se zajišťuje lékařský dohled, který se provádí ihned po zjištění kontaktů a dále podle možnosti denně po dobu jednoho týdne od posledního styku s nemocným. U kontaktů lékař pátrá po příznacích suspektního meningokokového onemocnění: meningeálních příznacích, febrilních stavech, bolestech hlavy, petechie, zvracení, příznacích respiračního onemocnění. Při lékařském dohledu je nutné zvláště věnovat pozornost osobám

v úzkém kontaktu s nemocným (v rodinách, v internátech) a tzv. rizikovým kontaktům: osoby do jednoho roku, adolescenti a osoby nad 65 roků věku, osoby u nichž je známa imunodeficience, osoby po předchozím respiračním onemocnění, osoby zeslabené jinou chorobou.

- 1.2. U rizikových kontaktů a při zjištění příznaků suspektního onemocnění u ostatních kontaktů je ihned zahájena protektivní chemoterapie, před níž je dle možností zajištěno odebrání klinického materiálu na průkaz *N. meningitidis* - podle charakteru příznaků: výtěry laryngu a nasopharyngu, hemokultura. Antibiotika (dále ATB) jsou podána ihned všem rizikovým kontaktům a při zjištění příznaků suspektního onemocnění; nečeká se na výsledek kultivace. Pouhý průkaz *N. meningitidis* není podkladem pro zahájení aplikace ATB.

2. Omezení námahy u kontaktů po dobu jednoho týdne

Epidemiolog a lékař zajišťující lékařský dohled zajistí poučení kontaktů o riziku zvýšené fyzické zátěže pro prognózu případného onemocnění a doporučí její omezení po dobu jednoho týdne od posledního styku s nemocným, zvláště v kolektivech či profesích, kde zvýšená fyzická zátěž běžně přichází v úvahu (například učňovské kolektivy, sportovní kolektivy, vojenské kolektivy).

3. Protektivní chemoterapie

- 3.1. Protektivní chemoterapii je nutno aplikovat včas a cíleně. Proto epidemiolog zajistí epidemiologické šetření v ohnisku nákazy - onemocnění ihned po zjištění primárního (i suspektního) případu. Již při tomto epidemiologickém šetření je třeba určit, zda jsou mezi kontakty osoby, u nichž je aplikace ATB nutná, tj. rizikové kontakty či suspektní další meningokokové onemocnění (viz výše) a tuto aplikaci doporučit či zajistit ihned. Během lékařského dohledu po dobu jednoho týdne od posledního styku s nemocným lékař zjišťuje další eventuelní kontakty, u nichž vzniká indikace k okamžitému zahájení protektivní chemoterapie. Podle závažnosti klinického stavu kontaktů zajistí lékař jejich hospitalizaci na infekčním oddělení, případně i jinde.
- 3.2. V České republice je k cílené protektivní chemoterapii doporučen V-penicilin (dále V-PNC) perorálně v terapeutických dávkách po dobu jednoho týdne, vzhledem k dobré citlivosti *N. meningitidis* na penicilin. U malých dětí lze alternativně použít ampicilin v terapeutických dávkách, při alergii na PNC dostupné antibiotikum, jak je běžné v terapeutické praxi.
- 3.3. Rifampicin či minocyklin nejsou v České republice doporučeny vzhledem k řadě výrazných vedlejších účinků a rychlému vzniku resistance vůči nim. Navíc Rifampicin je v České republice vyhrazen pro jiné použití. Sulfonamidy jsou pro chemoprophylaxi použitelné pouze po předchozím testování *N. meningitidis* (což oddaluje včasnost aplikace) vzhledem k možnosti výskytu sulfonamidresistentních kmenů.

4. Vyšetření nasopharyngeálních a laryngeálních výtěrů u kontaktů

- 4.1. Vyšetření nasopharyngeálních a laryngeálních výtěrů u kontaktů zajišťuje epidemiolog a lékař zajišťující lékařský dohled při prvním epidemiologickém šetření v ohnisku onemocnění. Určení sérologických skupin se provádí v mikrobiologické laboratoři; určení sérotypů a subtypů provádí Národní referenční laboratoř (dále NRL) pro meningokokové nákazy Státního zdravotního ústavu (dále SZÚ).
- 4.2. Výsledky mikrobiologického vyšetření nasopharyngeálních a laryngálních výtěrů kontaktů informují o procentu výskytu *N. meningitidis* v ohnisku onemocnění a o antigenních vlastnostech kmene od nemocného a od kontaktů. Při vysokém procentu nálezů *N. meningitidis* v ohnisku, zejména v početnějších kolektivech, by měla být konzultována NRL pro meningokokové nákazy SZÚ, která doporučí další postup.

5. Snížení expozice infekci

Při zvýšeném výskytu invazivního meningokokového onemocnění epidemiolog zajistí omezení akcí, při nichž se shromažďuje více lidí v uzavřených prostorách na nezbytně nutnou míru, v závislosti na vývoji epidemiologické situace.

6. Cílená vakcinace

- 6.1. Polysacharidová ani konjugovaná meningokoková vakcína není aplikována rutinně ani masově. O zahájení cílené vakcinace rozhodne příslušný epidemiolog na základě epidemiologické indikace. O svém rozhodnutí, které musí být konzultováno s NRL pro meningokokové nákazy, informuje prostřednictvím příslušného ředitele Krajské hygienické stanice hlavního hygienika ČR (mimořádné očkování) a NRL pro meningokokové nákazy. Ve výjimečné epidemiologické situaci je doporučeno včasné zahájení cílené vakcinace (do tří týdnů od zjištění epidemiologické indikace vakcinace).
- 6.2. Cílenost vakcinace je antigenní, věková a místní. Cílená vakcinace prováděná místně musí být v souladu s celostátní vakcinační strategií. Do očkovacího průkazu a zdravotního záznamu očkovance je proveden záznam o očkování meningokokovou vakcínou (zákon č.258/2000 Sb., § 47 odst. 3, vyhl.č. 439/2000 Sb., § 22 v platném znění).
- 6.3. Vakcinace kontaktů v ohnisku invazivního meningokokového onemocnění není doporučována vzhledem ke krátké inkubační době onemocnění a vzniku ochranných protilátek nejdříve až od druhého týdne po vakcinaci.

MUDr. Markéta Hellerová v.r.
náměstkyně ministra zdravotnictví

Algoritmus úvodní péče při invazivním meningokokovém onemocnění (IMO).

