

Novosti u sprječavanju, dijagnostici i liječenju infektivnih bolesti



News in prevention, diagnostics and treatment of infectious diseases

Pripremila:

Marija Santini, dr. sc., dr. med., specijalist infektolog
Klinika za infektivne bolesti "Dr. Fran Mihaljević"

Preživljavanje nakon izloženosti virusu bjesnoće

Bjesnoća je gotovo redovito fatalna bolest za ljude. Ipak, nekoliko nedavnih izvješća otvara pitanje jesu li svi ljudi jednako podložni ovoj bolesti i postoji li mogućnost abortivne infekcije? Obzirom da je većina ljudi izuzetno podložna virusu bjesnoće, određeni stupanj otpornosti trebalo bi tražiti u manjim genetski izoliranim skupinama koje su endemski izložene virusu.

Kako bi provjerili ovu mogućnost, Gilbert i suradnici su proveli istraživanje na pripadnicima dvije izolirane zajednice u peruanskom dijelu Amazonije. Radi se o području u kojem su učestale epidemije bjesnoće povezane s ugrizima šišmiša.

Od ukupno 316 pripadnika navedenih zajednica, anketirane su 92 osobe (prosječna dob 25 godina; 55 % muškaraca) od kojih je 50 (54 %) osoba navelo podatke o prethodnom ugrizu šišmiša. Uzorci seruma prikupljeni su od 63 osobe. U uzorcima 7 (11 %) osoba pronađena su neutralizirajuća protutijela na virus bjesnoće (rVNA). Šestero od ovih sedmero ispitanika navelo je podatak o prethodnom ugrizu šišmiša, a samo jedna osoba je potvrdila da je zaprimila postekspozicijsku profilaksu. Protutijela na nukleoprotein virusa (RNP) klase IgG pronađena su kod 3 osobe (od kojih su dvije imale i neutralizirajuća protutijela), a klase IgM kod jedne (negativne na ostala protutijela). Svih devet seropozitivnih osoba navelo je izloženost šišmišima u anamnezi, a sedmero i ugriz. Seropozitivnost je bila povezana s dobi: osobe mlađe od 29 godina imale su značajno nižu vjerojatnost seropozitivnog nalaza.

U objašnjenju navedenih nalaza kao jedna mogućnost navodi se da je ova izolirana populacija ispitanika genetski i imunološki otpornija na infekciju virusom bjesnoće, u kojem slučaju bi sekvencioniranjem genoma i daljnjim istraživanjima mogli doći do saznanja o biokemijskim putovima odgovornim za otpornost na infekciju virusom bjesnoće. Kao drugo moguće objašnjenje navodi se moguća povezanost s utjecajem vektora (u ovom slučaju mikrobiološke flore u slini šišmiša) ili abortivna infekcija malog i perifernog inokuluma. U svakom slučaju, rezultati

ovog istraživanja mijenjaju općeprihvaćen pogled na bjesnoću u čovjeka kao na redovito fatalnu bolest i utiru put traženju novih terapijskih mogućnosti.

Izvor:

Gilbert AT et al. Evidence of rabies virus exposure among humans in the Peruvian Amazon. *Am J Trop Med Hyg* 2012 Aug; 87:206.

Odgovor na interferon- α /ribavirin kod osoba s hepatitisom C ne slabi s ponavljanjem terapije

Bolesnike oboljele od hepatitisa C koje uključujemo u terapijske studije obično dijelimo na one prethodno liječene interferonom, primjerice kombinacijom pegiliranog interferona- α i ribavirina (P/R terapija), i one koji još nisu liječeni interferonom. Prema koncentraciji HCV RNA u plazmi za vrijeme i nakon terapije, govorimo o bolesnicima koji na terapiju potpuno odgovaraju, koji uopće ne odgovaraju, koji odgovaraju djelomično, ili koji relapsiraju.

Do danas se nisu pojavile naznake da se na terapiju interferonom razvija ikakva otpornost pa je općenita pretpostavka da se uspjehnost odgovora na P/R terapiju ne bi trebala smanjivati ponavljanjem terapije. Kako bi provjerio tu pretpostavku, istraživački tim FDA-a analizirao je podatke iz osam ranijih istraživanja (ukupno 2996 prethodno neliječenih i 754 prethodno liječena bolesnika s infekcijom HCV-om genotipa-1, a koji su podvrgnuti P/R terapiji i imali dostupne podatke o razini HCV RNA u plazmi nakon 4 tjedna).

U obje skupine bolesnika, promjena razine HCV RNA nakon četiri tjedna od početka terapije snažno je korelirala s vjerojatnošću postizanja održanog odgovora na terapiju. Kada je terapijski odgovor uspoređen između prethodno neliječenih (stratificiranih prema odgovoru na trenutnu terapiju) i prethodno liječenih bolesnika (stratificiranih prema prethodnom odgovoru na terapiju), pad razine HCV RNA kroz 4 tjedna bio je usporediv između dvije grupe.

Autori navode kako rezultati ovog istraživanja podržavaju pretpostavku da odgovor na P/R terapiju ne slabi s njenim ponavljanjem, što po njima ima dvije važne implikacije. Prva je da se rezultati istraživanja novih trojnih terapija (P/R uz još jedan izravni antivirusni lijek) na prethodno liječenim bolesnicima mogu smatrati relevant-

nima i za prethodno neliječene, a druga je implikacija da podatak o prethodnoj terapiji interferonom ne bi trebao biti prepreka kliničkoj odluci za novu kuru liječenja interferonom.

Izvor:

Izvor: Liu J et al. Interferon responsiveness does not change in treatment-experienced hepatitis C subjects: Implications for drug development and clinical decisions. *Clin Infect Dis* 2012 Sep 1; 55:639.

Prethodna primjena kortikosteroida povezana je s višom smrtnošću od pneumonije stečene u jedinici intenzivnog liječenja

Terapija sustavnim kortikosteroidima česta je u kritično bolesnih bolesnika. Kako je poznato da isti utječu na imunološki odgovor, time mijenjajući dinamiku i tijek infekcije, postavlja se pitanje utjecaja njihove prethodne primjene na ishod pneumonije stečene u jedinici intenzivnog liječenja.

Kako bi odgovorili na to pitanje, Ranzani i suradnici su proveli prospektivno istraživanje na odraslim bolesnicima zaprimljenima u jedinicu intenzivnog liječenja u Barceloni između siječnja 2007. i siječnja 2011. godine, a kojima je pneumonija dijagnosticirana ≥ 48 sati nakon prijma. Od ukupno 316 bolesnika, 125 (40 %) je primalo sustavni kortikosteroid (u dozi ekvivalentnoj ≥ 20 mg/dan metilprednizolona) u trenutku postavljanja dijagnoze pneumonije. Medijan trajanja terapije kortikosteroidima iznosio je 6 dana, uz prosječnu dnevnu dozu od 50 mg. Najčešće indikacije za uporabu kortikosteroida bile su egzacerbacija kronične respiratorne bolesti, neurološki poremećaj, septički šok i dugotrajna terapija kortikosteroidima.

Bolesnici koji su primali kortikosteroide imali su sličnu težinu bolesti kao i bolesnici koji ih nisu primali, ali su usprkos tome imali veću stopu 28-dnevne smrtnosti od bilo kojeg uzroka (39 % naprema 28 %; $p = 0,045$) koja je ostala značajna i nakon prilagodbe prema prediktorima smrtnosti, poput dobi, traume i stupnja zatajivanja organa, te prilagodbe prema skorru sklonosti za indiciranje kortikosteroida (AHR 2,503; 95 %-tni interval pouzdanosti 1,176–5,330; $p = 0,017$).

Bolesnici koji su primali kortikosteroide također su imali značajno manji upalni odgovor (prema razinama CRP-a, prokalcitonina, IL-6 i TNF- α) te značajno veći broj bakterija u bronhalnom sekretu.

Rezultati ovog istraživanja ukazuju na to da sustavna primjena kortikosteroida slabi upalni odgovor što za posljedicu može imati kasnije postavljanje dijagnoze bolesti, veće bakterijsko opterećenje, ili oboje, što može rezultirati lošijim ishodom bolesti odnosno većom smrtnosti. Obzirom na uočenu povezanost prethodne uporabe kortikosteroida i smrtnosti od pneumonije stečene u jedinici intenzivnog liječenja, trebalo bi vrlo oprezno pristupati sustavnoj uporabi kortikosteroida u kritično bolesnih bolesnika, osobito u odsutnosti jasnih indikacija.

Izvor:

Ranzani OT et al. Association between systemic corticosteroids and outcomes of intensive care unit-acquired pneumonia. *Crit Care Med* 2012 Sep; 40:2552.

Štiti li doksiciklin osobe na terapiji ceftriaksonom od razvoja *C. difficile* infekcije?

Infekcija uzrokovana s *C. difficile* (CDI) rastući je problem u hospitaliziranih bolesnika koji primaju antimikrobnu terapiju. Rizik za njen razvoj varira u odnosu na vrstu antibiotika. Uloga doksiciklina nije u potpunosti jasna, ali mu se pripisuje nizak potencijal za razvoj CDI, čak i njegov protpektivan učinak.

Doernberg i suradnici su proveli retrospektivno istraživanje na odraslim bolesnicima hospitaliziranim u San Francisco General Hospital između lipnja 2005. i prosinca 2010. godine, a koji su za vrijeme hospitalizacije primili najmanje jednu dozu ceftriaksona. Od ukupno 2305 bolesnika, 43 bolesnika (od kojih je 5 primalo doksiciklin, a 38 nije) oboljela su od CDI unutar 30 dana od početka hospitalizacije.

Multivarijatnom analizom utvrđeno je smanjenje stope razvoja CDI među onima koji su primali doksiciklin u odnosu na one koji nisu (AHR 0,73; 95 %-tni interval pouzdanosti 0,56–0,96). Petodnevna terapija kombinacijom ceftriaksona i doksiciklina pokazala je manju stopu razvoja CDI u usporedbi s petodnevnom kombinacijom ceftriaksona i makrolida (AHR 0,15) te u usporedbi s petodnevnom kombinacijom ceftriaksona i fluorokinolona (AHR 0,13).

Ovi rezultati pokazuju da je rizik razvoja CDI niži u bolesnika koji uz ceftriakson primaju doksiciklin nego u onih koji uz ceftriakson primaju neki drugi antibiotik ili koji su na monoterapiji ceftriaksonom. Postavlja se pitanje primjene doksiciklina uz druge antibiotike u svrhu profilakse CDI. Osim toga, izrazito manji rizik razvoja CDI tijekom primjene kombinacije doksiciklina s ceftriaksonom trebalo bi potaknuti češću primjenu te kombinacije u odnosu na uobičajene kombinacije (ceftriakson + makrolid ili fluorokinolon) u liječenju hospitaliziranih bolesnika s pneumonijom iz opće populacije.

Izvor:

Doernberg SB et al. Does doxycycline protect against development of *Clostridium difficile* infection? *Clin Infect Dis* 2012 Sep 1; 55:615.

Povezanost razine protutijela na stafilokokne egzotoksine s vjerojatnošću razvoja sepse

S. aureus je dobro poznat uzročnik invazivne bolesti i sepse. Stopa smrtnosti povezana sa sepsom visoka je unatoč antibiotskoj terapiji. Nije u potpunosti poznato zašto neke osobe sa stafilokoknom bakterijemijom razvijaju sepsu, a druge ne. Postoji mogućnost da su niže razine pro-

tutijela na egzotoksine *S. aureus* povezane s većim rizikom razvoja sepse u odraslih bolesnika s bakterijemijom.

Adhikari i suradnici su proveli prospektivno istraživanje na odraslim imunokompetentnim bolesnicima sa stafilokoknom bakterijemijom u četiri bolnice u Marylandu. Uzorci seruma prikupljeni su prije ili u trenutku otkrivanja bakterijemije (0–3 dana prije prikupljanja uzoraka za hemokulturu). Mjerene su ukupna razina IgG te razine IgG specifičnih za pojedine stafilokokne egzotoksine (njih 11). Bakterijskim izolatima PCR-om je određena prisutnost ili odsustvo gena za iste.

Od ukupno 100 bolesnika uključenih u istraživanje, 27 je razvilo sepsu. Nakon prilagodbe za ukupnu razinu IgG i za prisutnost specifičnih bakterijskih gena, razine IgG protutijela na α -hemolizin (Hl α), δ -hemolizin (Hl δ),

Panton-Valentine leukocidin (PVL), stafilokokni enterotoksin C-1 (SEC-1) i fenol-solubilni modulin α 3 (PSM- α 3) bile su značajno niže u bolesnika sa sepsom nego u onih koji nisu razvili sepsu. Ukupna razina IgG također je bila značajno niža u bolesnika sa sepsom.

Navedeni rezultati mogli bi djelomično odgovoriti na pitanje zašto neki bolesnici sa značajnom bakterijemijom ne razviju kliničku sliku sepse. Ukoliko je ova povezanost zaista uzročno-posljedična, otvara se mogućnost nove strategije prevencije sepse i njenih komplikacija razvojem cjepiva specifičnog za stafilokokne egzotoksine.

Izvor:

Adhikari RP et al. Lower antibody levels to *Staphylococcus aureus* exotoxins are associated with sepsis in hospitalized adults with invasive *S. aureus* infections. *J Infect Dis* 2012 Aug 6; [e-pub ahead of print].