

Novosti u sprječavanju, dijagnostici i liječenju infektivnih bolesti



News in prevention, diagnostics and treatment of infectious diseases

Pripremili:

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

Marin Radmilović, dr. med.

Trojna terapija infekcija krvotoka uzrokovanih karbapenemaza-producirajućom *Klebsiella pneumoniae*

Karbapenemaza-producirajuće enterobakterije obično su rezistentne na velik broj antibiotika. Molekularna epidemiologija ovih bakterija dobro je proučena, ali nedostaju klinički podaci o liječenju i ishodu infekcija uzrokovanih ovim bakterijama.

Istraživači su retrospektivno obuhvatili 125 odraslih bolesnika s infekcijom krvotoka uzrokovanom karbapenemaza-producirajućom *Klebsiella pneumoniae* dijagnosticiranom između siječnja 2010. i lipnja 2011. godine u trija velikim bolnicama u Italiji. Svi izolati su bili rezistentni na peniciline, cefalosporine, ertapenem, ciprofloksacin, amikacin, kotrimoksazol i kloramfenikol. Većina izolata bila je osjetljiva na kolistin, tigeciklin i gentamicin.

Antibiogrami su pokazali kako je u 60 % slučajeva antimikrobni lijek primijenjen u empirijskoj terapiji bio neprikladan. Nakon pristiglog nalaza antibiograma najčešće je liječenje obuhvaćalo kolistin, tigeciklin i gentamicin (samostalno ili u kombinacijama), uz meropenem u nekim situacijama. Ukupno 46 (37 %) bolesnika primilo je monoterapiju, a 79 (63 %) dva ili više antibiotika.

Ukupna 30-dnevna stopa smrtnosti iznosila je 41,6 %, ali je bila značajno viša kod bolesnika na monoterapiji nego kod onih koji su primali dva ili više antibiotika (54,3 % vs 34,1 %, $p = 0,02$). Najniža (13 %) smrtnost je bila kod bolesnika na trojnoj terapiji koja je uključivala kolistin, tigeciklin i meropenem ($p = 0,01$; usporedba s drugim terapijama logističkom regresijom). Kod bolesnika čiji su izolati imali minimalnu inhibitornu koncentraciju $\leq 4\text{mg/L}$ za meropenem, dodatak ovog lijeka u kombinaciju bio je povezan sa stopom preživljenja od 87 %.

Dobiveni rezultati naglašavaju problem visoke smrtnosti kod infekcija krvotoka uzrokovanih karbapenemaza-producirajućom *K. pneumoniae*. Također potvrđuju sumnju da monoterapijski pristup ovim infekcijama vodi lošijem ishodu. Kombinirana antimikrobna terapija koli-

stinom, tigeciklinom i meropenemom pokazala se najučinkovitijom po pitanju preživljenja ovih bolesnika.

Izvor:

Tumbarello M et al. Predictors of mortality in bloodstream infections caused by *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing *K. pneumoniae*: Importance of combination therapy. *Clin Infect Dis* 2012 Oct 1; 55: 943.

Programi nadzora uporabe antibiotika smanjuju stopu infekcija uzrokovanih s *Clostridium difficile* (CDI)

Već dugo je poznato da je uporaba cefalosporina, fluorokinolona i klindamicina povezana s povišenim rizikom razvoja infekcija uzrokovanih s *Clostridium difficile* (CDI), ali je količina podataka o učinku primijenjenih programa nadzora uporabe ovih antibiotika oskudna.

Aldeyab i suradnici predstavili su rezultate programa nadzora provedenog u jednoj bolnici u Sjevernoj Irskoj. Program je ograničavao uporabu cefalosporina druge i treće generacije, fluorokinolona i klindamicina, a na snagu je stupio u siječnju 2008. godine. Osmišljen je prema analizi provedenoj u jednoj od povezanih ustanova u razdoblju od 2002. do 2007., a koja je pokazala kako se jedan slučaj CDI pojavljuje 14 bolesnika liječenih cefalosporinom druge generacije ili na 8 bolesnika liječenih cefalosporinom treće generacije, nasuprot 94 liječena koamoksilavom odnosno 78 liječenih makrolidima.

U razdoblju nakon uvođenja nadzora, od siječnja 2008. do lipnja 2010., cefalosporini, kinoloni i klindamicin znatno su rjeđe primjenjivani nego u prethodnom 4-godišnjem razdoblju, dok je uporaba ostalih antibiotika ostala nepromijenjena. Sveukupno je došlo do redukcije uporabe antibiotika (suprotno sveprisutnim trendovima). Ove promjene povezane su sa značajnim padom incidencije CDI (mjesečna stopa pada od 0,047/1 000 postelja-dana).

Rezultati navedenog istraživanja potvrđuju uzročno-posljedičnu vezu uporabe navedenih antibiotika i ove potencijalno ozbiljne nozokomijalne infekcije. Autori su naglasili važnost strogog nadzora propisivanja antibiotika kao ključ uspješne implementacije cjelokupnog programa.

Izvor:

Aldeyab MA et al. An evaluation of the impact of antibiotic stewardship on reducing the use of high-risk antibiotics and its effect on the inci-

dence of *Clostridium difficile* infection in hospital settings. *J Antimicrob Chemother* 2012 Aug 16; [e-pub ahead of print]. (<http://dx.doi.org/10.1093/jac/dks330>)

Neurološke promjene u ranoj HIV infekciji

Na samom početku epidemije HIV/AIDS-a, bolesnici su često pokazivali znakove značajnih neuroloških oštećenja, uključujući demenciju. Prevalencija istih vezana uz infekciju HIV-om značajno je smanjena uvođenjem HAART-a (od engl. *Highly Active Antiretroviral Treatment*). Ipak, ostaje pitanje mogućih suptilnih učinaka na mozak u ranoj fazi infekcije HIV-om.

Ragin i suradnici su podvrgnuli 43 bolesnika sa spolno stečenom, ranom infekcijom HIV-om, a bez prethodnih neuroloških bolesti i oštećenja (88 % muškaraca; prosječno trajanje infekcije \approx 1 godina; prosječan broj CD4 limfocita $550/\text{mm}^3$ krvi) kvantitativnom pregledu magnetskom rezonancom (MR) te neuropsihološkom testiranju. Rezultate su usporedili sa 21 dobro uparenom kontrolom bez HIV-infekcije.

HIV-pozitivni bolesnici pokazali su blago, ali statistički značajnu smanjenu količinu kortikalne sive tvari u odnosu na kontrole. Razlika je ostala prisutna i nakon što su kontrole uspoređene samo s bolesnicima inficiranim < 6 mjeseci. Osim infekcije HIV-om, jedino je još starija dob pokazala značajnu povezanost s volumetrijskim razlikama u MR (nedavna uporaba alkohola, kokaina ili amfetamina nije pokazala povezanost). Među 20 bolesnika inficiranih HIV-om koji su bili podvrgnuti HAART-u, niži stupanj penetracije terapije u središnji živčani sustav (SŽS) bio je povezan sa smanjenom količinom sive tvari.

U odnosu na kontrole, HIV-pozitivni bolesnici također su pokazali značajno niži funkcionalni stupanj na 8 od 14 neuropsiholoških mjera, uglavnom onima povezanim sa psihomotornom brzinom.

Iako ograničeno malim uzorkom ispitanika, ovo istraživanje nameće pitanje penetracije HAART-a u SŽS i

moguću korist terapije s višim stupnjem penetracije u sprječavanju suptilnih neuroloških posljedica infekcije HIV-om.

Izvor:

Ragin AB et al. Structural brain alterations can be detected early in HIV infection. *Neurology* 2012 Nov 28; [e-pub ahead of print]. (<http://dx.doi.org/10.1212/WNL.0b013e318278b5b4>)

FDA odobrio novo cjepivo protiv influence

FDA je 20. studenog 2012. godine odobrio Flucelvax, novo inaktivirano sezonsko cjepivo protiv influence, za bolesnike u dobi \geq 18 godina. Cjepivo se proizvodi koristeći staničnu kulturu sisavaca, te je prvo cjepivo protiv influence proizvedeno tom metodom do sada odobreno u SAD-u.

U randomiziranoj, placebo kontroliranoj studiji koja je obuhvatila 7700 osoba u dobi od 18 do 49 godina, Flucelvax je pokazao 84 %-tnu učinkovitost u prevenciji influence. U zasebnoj studiji koja je provedena na 1700 osoba starijih od 49 godina, imunogenost mu je bila slična onoj Agriflu cjepiva (proizvedenog na bazi pilećeg embrija). Od nuspojava su zabilježene uobičajene lokalne i opće reakcije. Učinkovitost Flucelvaxa nije uspoređena s ostalim cjepivima protiv influence.

Iako nije riječ o prvom cjepivu proizvedenom na staničnoj kulturi sisavaca, vrijedno je spomena jer ova metoda obećava mogućnost bržeg razvoja sezonskih cjepiva temeljenih na procjeni godišnjeg antigenskog drifta te bržeg odgovora na moguće pandemije uzrokovane novim sojevima, što bi moglo i otkloniti ili umanjiti probleme s nedostatkom cjepiva koji su se javljali prošlih godina.

Izvor:

FDA approves first seasonal influenza vaccine manufactured using cell culture technology [press release]. *Silver Spring, MD: U.S. Food and Drug Administration*; Nov 20, 2012. (<http://viajwat.ch/TUBrTi>)