

Novosti u sprječavanju, dijagnostici i liječenju infektivnih bolesti

News in prevention, diagnostics and treatment of infectious diseases

Pripremila:

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

Nova cjepiva protiv gastroenterokolitisa prouzročnog rotavirusom

Tijekom 2006. godine *New England Journal of Medicine* objavio je dva vrijedna istraživanja o novim cjepivima namijenjenim zaštiti djece protiv rotavirusa, vodećeg uzročnika gastroenteritisa u dječjoj dobi širom svijeta. Istraživanja koja su proveli Ruiz-Palacios i suradnici te Vesikari i suradnici proglašena su prema ocjeni urednika *Lanceta* najboljim originalnim istraživanjima u 2006. godini. Rezultati ovih radova bude nadu da će cijepljenje protiv rotavirusa konačno postati učinkovito, sigurno i dostupno, osobito nakon razočaranja i potrebe za povlačenjem rotavirusnog cjepiva 1999. godine.

Ruiz-Palacios i suradnici proveli su randomizirano, dvostruko slijepo istraživanje treće faze o sigurnosti i učinkovitosti atenuiranog G1P humanog rotavirusnog cjepiva (HRV). U istraživanje je uključeno 63 225 zdrave dojenčadi iz 11 latinskoameričkih država i Finske. Ukupno 31 673 ispitanika primili su dvije peroralne doze HRV, dok su 31 552 ispitanika primili placebo u dobi od dva i četiri mjeseca. Težina kasnije nastale bolesti je ocijenjena primjenom 20-bodovne Vesikari skale. Učinkovitost cjepiva je procijenjena u 20 169 dojenčadi (10 159 cijepljenih i 10 010 primatelja placeba). Učinkovitost cjepiva u smislu sprječavanja nastanka teškog rotavirusnog gastroenteritisa i smanjenja potrebe za hospitalizacijom iznosila je 85 % ($P < 0,001$ u usporedbi s placeboom), a u 100% slučajeva su izbjegnute teški oblici gastroenteritisa. Hospitalizacija zbog dijarealnih tegoba bilo kojeg uzroka smanjena je za 42 % (95% interval pouzdanosti, 29 do 53%; $P < 0,001$). Unutar 31 dana nakon primjene cjepiva intususcepcija je utvrđena u 6 primatelja cjepiva i 7 primatelja placeba (razlika u riziku, $-0,32$ na 10 000 dojenčadi; 95 % interval pouzdanosti, $-2-91$ dp 2,18; $P = 0,78$). Zaključno se može reći da su dvije doze HRV G1P cjepiva primijenjene peroralnim putem visoko učinkovite u zaštiti dojenčadi od teškog rotavirusnog gastroenteritisa, značajno smanjuju učestalost teškog gastroenteritisa zbog bilo

kojeg uzroka i nisu povezane s povećanim rizikom od intususcepcije.

Drugo istraživanje koje je proveo Vesikari sa suradnicima posvećeno je sigurnosti i učinkovitosti pentavalentnog humano-bovinog (WC3) rotavirusnog cjepiva. Radi se o dvostruko slijepom istraživanju provedenom na zdravoj dojenčadi u dobi 6 do 12 tjedana. Ispitanici su randomizirani u dvije skupine – skupina koja je primila tri doze oralnog živog pentavalentnog humano-bovinog (WX3) cjepiva (humani G1, G2, G3, G4 i P serotipovi), te skupina koja je primila placebo, obje u razmaku od 4 do 10 tjedana. Proveden je aktivni nadzor da bi se identificirale ozbiljne nuspojave. Nadzor ozbiljnih nuspojava proveden je u 34 035 cijepljenih i 34 003 primatelja placeba. Intususcepcija se javila u 12 primatelja cjepiva i 15 primatelja placeba unutar godinu dana od prve doze (relativni rizik, 1,6; 95% interval pouzdanosti, 0,4–6,4). Navedeni podaci o ispitanicima s ozbiljnim nuspojavama uključuju šestoro primatelja cjepiva i pet primatelja placeba kod kojih se razvila intususcepcija unutar 42 dana nakon bilo koje doze cjepiva. Primjena cjepiva je smanjila učestalost hospitalizacija i pregleda u hitnoj službi zbog gastroenteritisa prouzročnog G1 do G4 rotavirusima za 94,5 %, 14 ili više dana nakon primanja treće doze cjepiva (95% interval pouzdanosti, 91,2 do 96,6%). U podistraživanju unutar ove studije, učinkovitost protiv G1–G4 rotavirusnog gastroenteritisa tijekom prve sezone nakon cijepljenja iznosila je 74,0% (95% interval pouzdanosti, 66,8 do 79,9%); učinkovitost protiv teškog gastroenteritisa iznosila je 98,0% (95% interval pouzdanosti, 88,3 do 100%). Cjepivo je smanjilo učestalost pregleda zbog G1–G4 rotavirusnog gastroenteritisa za 86,0% (95% interval pouzdanosti, 73,9 do 92,5%). Zaključiti se može da se i ovo cjepivo pokazalo učinkovitim u sprječavanju rotavirusnog gastroenteritisa, u smanjenju učestalosti teškog oblika bolesti i učestalosti korištenja zdravstvene zaštite. Rizik za intususcepciju bio je sličan kod primatelja cjepiva i primatelja placeba.

Izvori:

Ruiz-Palacios GM, Perez-Schael I, Velazquez FR, et al. Safety and Efficacy of an Attenuated Vaccine against Severe Rotavirus Gastroenteritis. *N Eng J med* 2006;354:11–22.

Vesikari T, Matson DO, Dennehy P, et al. Safety and Efficacy of Pentavalent Human-Bovine (WC3) Reassortant Rotavirus Vaccine. *N Engl J med* 2006;354:23–33.

Makrolidi i rezistencija uzročnika respiratornih infekcija u Sloveniji

Makrolidi predstavljaju skupinu antimikrobnih lijekova koji se vrlo često propisuju za liječenje respiratornih infekcija, osobito u ambulantnim uvjetima. Brojna su istraživanja koja su pokazala povezanost između učestale primjene ovih lijekova i porasta rezistencije *Streptococcus pneumoniae* i *Streptococcus pyogenes*. Znatno je manje istraživanja koja su pokazala smanjenje razine rezistencije nakon smanjenja primjene makrolida. Stoga su Čižman i suradnici iz susjedne Slovenije sprovedli istraživanje kako bi pokazali povezanost između smanjene primjene makrolida i razine rezistencije uobičajenih uzročnika respiratornih infekcija od 1999. do 2004. god. Tijekom navedenog šestogodišnjeg perioda potrošnja makrolida u Sloveniji smanjila se za 21,3%; s 3,81 definiranih dnevnih doza/1000 stanovnika na dan (DID) na 3,0 DID. Primjena kratkodjelujućih makrolida smanjila se za 50%, srednjedjelujućih za 18%, a dugodjelujućih za 13%. U istom razdoblju, rezistencija invazivnih sojeva *Streptococcus pneumoniae* povećala se s 4,6% na 11,1%, rezistencija neinvazivnih sojeva *S. pneumoniae* povećala se s 12,8 na 20,2%, a *Streptococcus pyogenes* sa 7,8 na 12,0%. Rezistencija se značajno više povećala u djece nego u odraslih ($P=0,05$) i bila je značajno povezana s povećanjem primjene srednjedjelujućih makrolida u djece ($r=0,94$ za neinvazivne *S. pneumoniae* i $r=0,96$ za *S. pyogenes*). Razine rezistencije *Haemophilus influenzae* i *Moraxella catarrhalis* na makrolide bile su niske i nisu se mijenjale. Zamijećena je pojava i širenje multirezistentnih sojeva invazivnog *S. pneumoniae* u djece i u odraslih. Smanjenje primjene makrolida nije bilo praćeno smanjenjem razine rezistencije *S. pneumoniae* i *S. pyogenes* tijekom navedenog šestogodišnjeg perioda. Postojala je snažna korelacija između primjene srednjedjelujućih makrolida i rezistencije *S. pneumoniae* i *S. pyogenes* na makrolide u djece. Autori zaključuju da bi trebalo poticati daljnje smanjenje primjene srednjedjelujućih i dugodjelujućih makrolida.

Izvori:

Čižman M, Beović B, Seme K. Macrolide resistance rates in respiratory pathogens in Slovenia following reduced macrolide use. *International Journal of Antimicrobial Agents* 28 (2006) 537–542.

Liječenje HIV-1 infekcije – usporedba između zemalja s niskim i zemalja s visokim dohotkom

Kako je primjena vrlo učinkovite antiretrovirusne terapije (HAART) sve učestalija u zemljama u razvoju, au-

tori ovog istraživanja željeli su izvjestiti o radu programa za poboljšanje njezine primjene u Africi, Aziji i Južnoj Americi – »The antiretroviral Therapy in Lower Income Countries (ART-LINC) Collaboration«. Osim toga, cilj im je bio usporediti rani mortalitet, imunološki i virusološki odgovor bolesnika koji započinju HAART u ovim područjima s bolesnicima koji su uključeni u slične programe u zemljama s visokim prihodima – »ART Cohort Collaboration« (ART-CC) grupa. U ovom su istraživanju uspoređivane osnovne značajke i ishodi tijekom prve godine primjene HAART-a između HIV-1-zaraženih osoba. Prikupljeni su podaci za 4810 prethodno neliječenih bolesnika iz područja s niskim dohotkom (uključeno 18 HAART programa iz Afrike, Azije i Južne Amerike) te podaci za 22217 bolesnika iz područja s visokim dohotkom (12 kohortnih studija u Europi i Sjevernoj Americi). Praćeni su svi bolesnici iz područja s visokim dohotkom i 2725 (57%) bolesnika iz područja s niskim dohotkom. Izvršene su analize preživljavanja. Bolesnici iz područja s niskim dohotkom u usporedbi s bolesnicima iz područja s visokim imali su nižu razinu CD4 limfocita (medijan 108 stanica/ μL prema 234 stanica/ μL), prevladavao je ženski spol (51% prema 25%) i češće je započeto liječenje nenukleozidnim inhibitorom reverzne transkriptaze (NNRTI) (70% prema 23%). Nakon šest mjeseci, medijan broja CD4 limfocita bio je 106 stanica/ μL prema 103 stanica/ μL , a udjeli bolesnika koji su postigli razinu HIV-1 RNA nižu od 500 kopija/mL bili su slični (76% prema 77%). Mortalitet je bio veći u područjima s niskim dohotkom (124 smrti među 2236 bolesnika – jedna godina praćenja) nego u područjima s visokim prihodima (414 smrti među 20 532 bolesnika – jedna godina praćenja). »Adjusted hazard ratio« pao je s 4,3 (95% CI 1,6–11,8) tijekom prvog mjeseca na 1,5 (0,7–3,0) tijekom 7.–12. mjeseca. Omogućavanje liječenja bez naplate u područjima s niskim prihodima bilo je povezano s nižim mortalitetom (prilagođeni udio opasnosti »adjusted HR« 0,23; 95% CI 0,08–0,61).

Autori su zaključili da bolesnici koji započinju HAART u područjima s ograničenim sredstvima imaju veću stopu mortaliteta u prvim mjesecima terapije u usporedbi s bolesnicima iz razvijenih zemalja. Pravovremeno postavljanje dijagnoze, procjena potrebe za uvođenjem terapije i osiguravanje besplatne primjene HAART-a mogli bi smanjiti mortalitet.

Izvori:

Braitstein P, Brinkhof MW, Dabis F. et al. Mortality of HIV-1-infected patients in the first year of antiretroviral therapy: comparison between low-income and high-income countries. *Lancet* 2006;367:817–24.