

# 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 infektologije, subspecijalist intenzivne medicine**

Klinika za infektivne bolesti "Dr. Fran Mihaljević"

**Marija Kusulja, studentica pete godine Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu**

### Daklatasvir i sofosbuvir za prethodno liječene i neliječene kronične HCV infekcije

Kombinirana terapija lijekovima za peroralnu primjenu svakako se smatra povoljnom za liječenje kronične infekcije virusom hepatitisa C (HCV). Istraživači su pokušali procijeniti učinak daklatasvira (inhibitor NS54A replikacijskog kompleksa HCV) u kombinaciji sa sofosbuvvirom (nukleotidni analog inhibitora HCV NS5B polimeraze) u pacijenata zaraženih HCV-om genotipa 1, 2 ili 3. U ovoj otvorenoj studiji, 44 prethodno neliječena pacijenta s HCV genotip 1 infekcijom i 44 pacijenta s HCV genotip 2 ili 3 infekcijom, nasumično su primili daklatasvir u dozi od 60 mg, oralno, jednom dnevno, te sofosbuvir u dozi od 400 mg oralno jednom dnevno u kombinaciji sa ili bez ribavirina tijekom 24 tjedna. Istraživanje je prošireno te je uključeno 123 dodatnih pacijenata s infekcijom HCV genotip 1 kojima je nasumično dodijeljen daklatasvir i sofosbuvir, sa ili bez ribavirina, tijekom 12 tjedana (82 prethodno neliječena pacijenta) ili tijekom 24 tjedna (41 pacijent s prethodno neuspjelim liječenjem telaprevirom ili boceprevirom u kombinaciji s peginterferonom alfa-ribavirinom). Primarni cilj bio je trajni virološki odgovor (HCV RNA razina <25 IU/mL) 12 tjedana nakon kraja terapije. Ukupno, 211 pacijenata su primili terapiju. Među pacijentima s infekcijom HCV genotip 1, 98 % od 126 prethodno neličenih pacijenata, te 98 % od 41 pacijenata koji nisu imali trajni virološki odgovor s HCV proteaza inhibitorima, imali su trajni virološki odgovor 12 tjedana nakon kraja terapije. Ukupno 92 % od 26 pacijenata s HCV genotip 2 infekcijom, te 89 % od 18 pacijenata s genotip 3 infekcijom imali su trajni odgovor 12 tjedana nakon kraja terapije. Visoka učestalost trajnog virološkog odgovora 12 tjedana nakon terapije primjećena je među pacijentima s infekcijom HCV subtipa 1a te 1b (98 % i 100 %), te onima s CC i non-CC IL28B genotipom (93 % i 98 %), a također i među pacijentima koji su primali ribavirin te onima koji ga nisu primali (94 % i 98 %). Najčešće nuspojave bile su

umor, glavobolja i mučnina. Kombinacija jednom dnevno oralno uzetih daklatasvir i sofosbuvvirom povezana je s višom učestalošću trajnog virološkog odgovora među pacijentima zaraženim HCV genotipa 1, 2 ili 3, uključujući i pacijente koji nisu reagirali na prethodnu terapiju telaprevirom ili boceprevirom.

#### Izvor:

Sulkowski MS, Gardiner DF, Rodriguez-Torres M, et al. Daclatasvir plus sofosbuvir for previously treated or untreated chronic HCV infection. *N Engl J Med* 2014; 370: 211–21.

### Azitromicin i levofloksacin i rizik za aritmiju i smrt

Nakon što je američka Agencija za hranu i lijekove (engl. *Food and Drug Administration*, FDA) objavila javno upozorenje vezano uz azitromicin i povećani rizik za aritmije i kardijalnu smrt istraživači su odlučili provesti retrospektivno kohortno istraživanje među američkim veteranima i testirati hipotezu prema kojoj uzimanje azitromicina ili levofloksacina povisuje rizik za kardiovaskularnu smrt te srčane aritmije, u usporedbi s uzimanjem amoksicilina. Proučavali su kohortu američkih veterana (prosječna dob, 56,8 godina) koji su u izvanbolničkim uvjetima uzimali isključivo amoksicilin ( $n = 979\,380$ ), azitromicin ( $n = 594\,792$ ) ili levofloksacin ( $n = 201\,798$ ) od rujna 1999. god. do travnja 2012. god. Azitromicin je primjenjivan kroz 5 dana, dok su amoksicilin i levofloksacin uzimani kroz najmanje 10 dana. Tijekom prvog do petog dana liječenja, pacijenti koji su primali azitromicin imali su značajno povišeni rizik za smrt (*hazard ratio* [HR] = 1,48; 95 % CI, 1,05 – 2,09) te ozbiljne aritmije (HR = 1,77; 95 % CI, 1,20 – 2,62) u usporedbi s pacijentima koji su primali amoksicilin. Tijekom šestog do desetog dana liječenja, nije bilo statistički značajne razlike u rizicima. U usporedbi s pacijentima koji su primali amoksicilin, pacijenti koji su uzimali levofloksacin tijekom prvog do petog dana liječenja imali su veći rizik od smrti (HR = 2,49, 95 % CI, 1,7 – 3,64) te ozbiljnih srčanih aritmija (HR = 2,43, 95 % CI, 1,56 – 3,79); ovaj rizik ostao je statistički značajno različit i od šestog do desetog dana liječenja i za smrtnost (HR = 1,95, 95 % CI, 1,32 – 2,88) i za aritmije (HR = 1,75; 95 % CI, 1,09 – 2,82). U usporedbi s amoksicilinom, azitromicin je pokazao statistički značajan porast u riziku za mortalitet i aritmije tijekom prvog do petog dana liječenja, ali ne i tijekom šestog do desetog dana liječenja. Levofloksacin,

koji je većinom uziman tijekom najmanje 10 dana, rezultirao je većim rizikom kroz cijeli desetodnevni period.

#### Izvor:

Rao GA, Mann JR, Shoaibi A, et al. Azithromycin and levofloxacin use and increased risk of cardiac arrhythmia and death. *Ann Fam Med* 2014; 12: 121–7.

### Inaktivirano cjepivo protiv enterovirusa 71

Enterovirus 71 (EV71) može izazvati teški oblik enteroviroze sa smrtnim ishodom te se stoga pokušava razviti cjepivo protiv ovog virusa. U regiji Guangxi Zhuang Autonomous, u Kini provedeno je randomizirano, dvostruko slijepo, placebo kontrolirano istraživanje treće faze u koje su bila uključena zdrava djeca u dobi od 6 mjeseci do 71 mjesec. Inaktivirano EV71 cjepivo ili placebo su primijenjeni u dvije doze intramuskularno sa 4 tjedna razmaka između doza. Djeca su potom praćena tijekom 11 mjeseci. Primarni cilj bio je zaštita protiv bolesti šaka, stopala i usta uzrokovane EV71. Uključeno je 12 000 djece. U 549 djece koja su primila cjepivo analizirana su serumska neutralizirajuća protutijela. Četiri tjedna nakon cijepjenja stopa serokonverzije bila je 100 %, sa srednjim titrom 180,6. Tijekom sljedeće dvije epidemijske sezone, uspješnost cijepiva bila je 97,5 % (95 % *confidence interval* [CI], 92,9 – 99,0) prema *intention-to-treat* analizi te 97,3 % (95 % CI, 92,6 – 99,0) prema *per-protocol* analizi. Nuspojave, poput vrućice (koja se javila u 41,6 % sudionika koji su primili cjepivo, u usporedbi s 35,2 % onih koji su primili placebo), bile su značajno češće u tjednu nakon cijepjenja u djece koja su primila cjepivo u usporedbi s onima koji su primili placebo. Zaključno se može reći da je inaktivirano cjepivo EV71 izazvalo specifični imuni odgovor protiv EV71 te zaštitu protiv bolesti šaka, usta i stopala.

#### Izvor:

Li R, Liu L, Mo Z, et al. An inactivated enterovirus 71 vaccine in healthy children. *N Engl J Med* 2014; 370: 829–37.

### *Pneumocystis jirovecii* pneumonia u HIV-negativnih pacijenata: prospektivna studija s fokusom na imunosupresivne lijekove i markere smanjenog imuniteta

*Pneumocystis jirovecii* pneumonia (PCP) pojavljuje se i u HIV-negativnih pacijenata. Za ove bolesnike prognoza je značajno lošija, a čimbenici rizika su slabo definirani. Provedeno je opservacijsko, multicentrično, prospektivno istraživanje na 56 potvrđenih PCP u HIV-negativnih pacijenata. Glasni nalazi ove studije su sljedeći. Prvo, glavna predisponirajuća stanja su hematološke maligne bolesti (43 %), solidni tumori (25 %), upalne bolesti (20 %) te transplantacije solidnih organa (7 %). Drugo, većina pacijenata (80 %) primala je dugotrajnu terapiju kortikosteroidima, sa srednjom dnevnom dozom od  $47,3 \pm 32,8$  mg ekvivalenta prednizona u trenutku postavljanja dijagnoze

PCP-a, uz srednju kumulativnu dozu od  $5807 \pm 5048$  mg tijekom prethodnih 12 mjeseci. Treće, srednji broj CD4 stanica bio je  $0,12 \times 10^9/L$  (raspon 0,0 – 1,42), sa srednjim CD4/CD8 omjerom od 1,32 (0,0 – 6,4). Ovi pronalasci mogu biti korisni u uvođenju profilakse za PCP prema razini rizika te mogu doprinjeti smanjenju broja PCP-a u HIV-negativnih pacijenata.

#### Izvor:

Roblot F, Le Moal G, Kauffmann-Lacroix C, et al. *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in HIV-negative patients: a prospective study with focus on immunosuppressive drugs and markers of immune impairment. *Scand J Infect Dis* 2014; 46: 210–4.

### Pritelivir – inhibitor helikaze-primaze za HSV-2 infekciju

Pritelivir, inhibitor virusnog helikaza-primaza kompleksa, pokazuje antivirusnu aktivnost *in vitro* te u životinjskim modelima infekcije herpes simpleks virusom (HSV). Istraživači su testirali učinkovitost i sigurnosti pritelivira u inače zdravih osoba s genitalnom HSV-2 infekcijom. Nasumično su podijelili 157 HSV-2 pozitivnih osoba s genitalnim herpesom u četiri grupe s različitim doziranjem (5, 25, 75 mg dnevno ili 400 mg tjedno) ili placebo tijekom 28 dana. Sudionicima su dnevno uzimani brisevi genitalnog područja za HSV-2 testiranje, koje je provedeno PCR-om. Sudionici su također vodili dnevnik genitalnih simptoma i znakova. Primarni cilj bila je razina izlučivanja HSV-a. Izlučivanje HSV-a među primateljima placebo primijećeno je tijekom 16,6 % dana, dok je izlučivanje među primateljima pritelivira primijećeno tijekom 18,2 % dana u onih koji su primali 5 mg dnevno, 9,3 % dana u onih koji su primali 25 mg dnevno, 2,1 % dana u onih koji su primali 75 mg dnevno, te 5,3 % dana u onih koji su primali dozu od 400 mg tjedno. Relativni rizik izlučivanja virusa s pritelivrom, u usporedbi s placebo, bio je 1,11 (95 % sigurnosni interval [*confidence interval* = CI], 0,65 – 1,87) s dozom od 5 mg dnevno, 0,57 (95 % CI, 0,04 – 0,38) s dozom od 25 mg dnevno, 0,13 (95 % CI, 0,04 – 0,38) s dozom od 75 mg dnevno, te 0,32 (95 % CI, 0,17 – 0,59) s dozom od 400 mg tjedno. Postotak dana s genitalnim lezijama također je značajno smanjen, s 9,0 % u placebo grupi, na 1,2 % u grupama kojese primale 75 mg pritelivira dnevno (relativni rizik, 0,13; 95 % CI, 0,02 – 0,70) i 400 mg tjedno (relativni rizik, 0,13; 95 % CI, 0,03 – 0,52). Učestalost nuspojava bila je slična u svim grupama. Zaključno se može reći da pritelivir smanjuje stopu izlučivanja genitalnog HSV-a te broj dana s genitalnim lezijama u mjeri proporcionalnoj dozi.

#### Izvor:

Wald A, Corey L, Timmler B, et al. Helicase-primase inhibitor pritelivir for HSV-2 infection. *N Engl J Med* 2014; 370: 201–10.