

# Novosti u sprječavanju, dijagnostici i liječenju infektivnih bolesti



## News in prevention, diagnostics and treatment of infectious diseases

Pripremili:

**Marija Santini, doc. dr. sc., dr. med., specijalist infektolog, subspecijalist intenzivne medicine**

Klinika za infektivne bolesti "Dr. Fran Mihaljević"

**Marija Kusulja, dr. med., stažist Nastavnog zavoda za hitnu medicinu grada Zagreba**

### Usporedba kombinacije ceftozalan-tazobaktam i levofloksacina u liječenju kompliciranih infekcija mokraćnog sustava

Liječenje kompliciranih infekcija mokraćnog sustava predstavlja izazov zbog poticanja rasta antimikrobne rezistencije. Ova randomizirana, dvostruko slijepa studija uključila je 1083 odrasla pacijenta s piurijom i dijagnozom komplicirane infekcije donjeg mokraćnog sustava ili pijelonefritisa. Jedna grupa je dobivala 1,5 g ceftozalan-tazobaktama intravenski svakih 8 sati, a druga je grupa primala 750 mg levofloksacina jednom dnevno kroz 7 dana. Kliničko izliječenje 5 – 9 dana nakon liječenja postignuto je u 800 (73,9 %) pacijenata, od kojih je 656 (82 %) imalo pijelonefritis. Ceftozalan-tazobaktam nije bio inferioran levofloksacinu u mikrobiološkoj eradikaciji uzročnika (306 [76,9 %] od 398 u odnosu na 275 [68,4 %] od 402, 95 % IP 2,3 – 14,6). U zaključku, statistika daje naslutiti da je ova kombinacija superiorna levofloksacinu u liječenju pacijenata s kompliciranim infekcijama mokraćnog sustava.

#### Izvor:

Wagenlehner FM et al. Ceftolozane-tazobactam compared with levofloxacin in the treatment of complicated urinary-tract infections, including pyelonephritis: a randomised, double-blind, phase 3 trial (ASPECT-cUTI). *Lancet*. 2015 May 16; 385(9981): 1949–56. doi: 10.1016/S0140-6736(14)62220-0. Epub 2015 Apr 27.

### Bakterijski meningitis u odraslih: ranije liječenje i poboljšani ishod nakon revizije smjernica i promicanja rane lumbalne punkcije

Pri sumnji na akutni bakterijski meningitis preporuča se učiniti CT mozga prije lumbalne punkcije, što dovodi do odgode početka liječenja te veće incidencije nepoželjnih ishoda. Švedske smjernice su revidirane 2009. godine, izbacujući promjenjen mentalni status kao kontraindikaci-

ju za lumbalnu punkciju prije učinjenog CT-a. Retrospektivnom analizom registra vanbolničkih bakterijskih meningitisa i usporedbom perioda od 2005. do 2009. godine i period nakon uvođenja novih smjernica od 2010. do 2012. godine utvrđeno je da uz nove smjernice adekvatno liječenje počelo 1 – 2 h ranije, mortalitet je smanjen s 11,7 % na 6,9 %, a rizik sekvela s 49 % na 38 %. Odgađanje liječenja bilo je povezano sa značajnim porastom rizika smrtnog ishoda, s relativnim porastom mortaliteta od 12,6 % sa svakim satom odgađanja terapije. Zaključno se može reći da je ranija lumbalna punkcija, bez odgode radi CT-a, dovela do značajno ranijeg uvođenja terapije i povoljnijeg ishoda, a autori pozivaju na sličnu reviziju međunarodnih smjernica.

#### Izvor:

Glimåker M et al. Adult bacterial meningitis: earlier treatment and improved outcome following guideline revision promoting prompt lumbar puncture. *Clin Infect Dis*. 2015 Apr 15; 60(8): 1162–9. doi: 10.1093/cid/civ011. Epub 2015 Feb 5.

### Preekspozicijska antiretrovirusna profilaksa u prevenciji zaraze HIV-om (PROUD)

Randomizirane studije s placebom kao kontrolom pokazale su da dnevna antiretrovirusna profilaksa prije izlaganja (PrEP, eng. *pre-exposure prophylaxis*) s tenofovirom i emtricitabinom smanjuje rizik zaraze HIV-om. PROUD je otvorena randomizirana studija provedena u Engleskoj u koju su uključeni HIV negativni muškarci koji su imali nezaštićene odnose s drugim muškarcima unazad 90 dana. Dio sudionika, njih 275, odmah je dobilo dnevnu kombinaciju 245 mg tenofovir disproksil fumarata i 200 mg emtricitabina, te su u toj grupi utvrđene 3 HIV infekcije (1,2/100 osoba-godina). U drugoj grupi s 269 sudionika, kombinacija lijekova dodijeljena je nakon perioda od 1 godine, te je unatoč 174 propisanih PrEP utvrđeno 20 HIV infekcija (9,0/100 osoba-godina). Relativno smanjenje rizika iznosi 86 % s IP 90 % (64 – 96,  $p = 0,0001$ ), a apsolutna razlika 7,8/100 osoba-godina s IP 90 % (4,3 – 11,3). Zaključno se može reći da je dnevna kombinacija tenofovira i emtricitabina pokazala još veću učinkovitost nego što su obećavali rezultati placebo kontroliranih studija, što potvrđuje potrebu dodatka PrEP-a kao standarda prevencije u muškaraca koji imaju odnose s muškarcima.

#### Izvor:

McCormack S et al. Pre-exposure prophylaxis to prevent the acquisition of HIV-1 infection (PROUD): effectiveness results from the pilot phase of a pragmatic open-label randomised trial. *Lancet*. 2015 Sep 9. pii: S0140-6736(15)00056-2. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00056-2. [Epub ahead of print]

### Veza između deficijencije vitamina D i infekcije meticilin rezistentnim zlatnim stafilokokom

Poznato je da vitamin D igra ulogu u imunološkom sustavu. Ova studija imala je za cilj istražiti utjecaj deficijencije vitamina D na infekciju meticilin rezistentnim zlatnim stafilokokom (MRSA). Uparivanjem 6405 pacijenata iz medicinskog centra za veterane u Atlanti kojima je mjerena razina 25(OH)D s prospektivnom bazom podataka o MRSA infekcijama u istom centru, primjećeno je da je srednja vrijednost razine vitamina D u zaraženih pacijenata bila 21,2 ng/mL, a u onih bez infekcije iznosila je 24,0 ng/mL ( $p < 0,0001$ ). Multivarijatnom logističkom regresijom potvrđena je veza MRSA infekcije sa spolom, rasom, indeksom tjelesne mase, zaraženosti HIV-om te razinom vitamina D (omjer rizika za vitamin D: 1,94; IP 95 % [1,51 – 2,49]). Zaključno se može reći da su pacijenti zaraženi MRSA-om imali značajno niže vrijednosti vitamina D, neovisno o drugim mogućim čimbenicima rizika.

#### Izvor:

Thomason J et al. Association between vitamin D deficiency and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection. *Infection*. 2015 Dec; 43(6): 715–22. doi: 10.1007/s15010-015-0815-5. Epub 2015 Jul 4.

### Imunogenost, sigurnost i tolerancija heksavalentnog cjepiva u dojenčadi

Ova otvorena studija treće faze slučajnim je odabirom dodijelila 981 dojenče grupi cijepljenoj DTaP5-IPV-Hib-HepB, PCV13 te RV5 cjepivom u dobi od 2, 4 i 6 mjeseci te zatim DTaP5, Hib-OMP i PCV13 u dobi od 15 mjeseci; dok je druga gupa s 484 dojenčadi cijepljena s DTaP5-IPV/Hib, PCV13 i RV5 u dobi od 2, 4 i 6 mjeseci, s HepB u dobi od 2 i 6 mjeseci, a zatim s DTaP5, Hib-TT i PCV13 s 15 mjeseci. Imunološki odgovor u prvoj grupi promatran jedan mjesec nakon treće doze bio je neinferioran onome u drugoj grupi, s iznimkom koncentracije filamentoznog hemaglutinina protiv hripavca, no i ti su nalazi izjednačeni nakon docijepeljivanja u starijoj dobi. Zaključno se može reći da je novo kombinirano cjepivo DTaP5-IPV-Hib-HepB usporedivo s registriranim analognim cjepivima, te bi se kao takvo moglo uvrstiti u kalendar obaveznih cijepjenja.

#### Izvor:

Marshall DS et al. Immunogenicity, Safety, and Tolerability of a Hexavalent Vaccine in Infants. *Pediatrics*. 2015 Aug; 136(2): e323–32. doi: 10.1542/peds.2014-4102.

### Započinjanje antiretrovirusnog liječenja u ranoj asimptomatskoj infekciji HIV-om

Randomizirane studije ne nude informacije o dobiti i rizicima započinjanja antiretrovirusne terapije u pacijenata s asimptomatskom HIV infekcijom i brojem CD4+ stanica većim od 350/mm<sup>3</sup>. Ova studija je 3 godine pratila 4685 pacijenata sa srednjim brojem kopija HIV-a od 12,759/mm<sup>3</sup> te srednjim brojem CD4+ stanica od 651/mm<sup>3</sup>. Slučajnim odabirom pacijenti su dodijeljeni grupi koja je odmah započela s antiretrovirusnom terapijom ili grupi u kojoj je liječenje odgođeno do pada broja CD4+ stanica na 350/mm<sup>3</sup> ili razvoja AIDS-a. Do razvoja ozbiljne bolesti vezane uz AIDS ili smrti došlo je u 42 pacijenta iz grupe koja je odmah započela s liječenjem (1,8 %; 0,60 slučajeva na 100 osoba-godina), u usporedbi s 96 pacijenata u grupi s odgođenim liječenjem (4,1 %; 1,38 slučajeva na 100 osoba-godina) [omjer rizika 0,43 (IP 95 %, 0,30 – 0,62,  $p < <0,001$ )]. Zaključno se može reći da započinjanje antiretrovirusne terapije u HIV pozitivnih odraslih osoba s brojem CD4+ stanica većim od 500/mm<sup>3</sup> donosi jasnu prednost u usporedbi s odgađanjem terapije do pada broja CD4+ stanica.

#### Izvor:

INSIGHT START Study group. Initiation of Antiretroviral Therapy in Early Asymptomatic HIV Infection *N Engl J Med*. 2015 Aug 27; 373(9): 795–807. doi: 10.1056/NEJMoa1506816. Epub 2015 Jul 20.

### Ledipasvir i Sofosbuvir u liječenju HCV pacijenata koinficiranih HIV-om 1

Zadovoljavajuće liječenje hepatitisa C u pacijenata koinficiranih HIV-om još uvijek nije postignuto. Ova otvorena studija uključila je 335 bolesnika zaraženih HIV-om tip 1 te hepatitis C virusom genotipa 1 ili 4. Pacijenti su primali antiretrovirusnu terapiju koja se sastojala od tenofovira i emtricitabina s efavirenzom, rilpivirinom ili raltegravinom. Svi pacijenti su primali ledipasvir i sofosbuvir. Ukupno 322 bolesnika (96 %) su imali stalan virološki odgovor 12 tjedana po završetku terapije (IP 95 %, 93 – 98), s najboljim odgovorom u grupi zaraženoj HCV tipa 4 (100 %). Od 13 pacijenata koji nisu postigli stalni virološki odgovor, u 10 je došlo do recidiva nakon kraja liječenja. Virološki odgovor bio je sličan bez obzira na prethodno liječenje ili prisutnost ciroze. Zaključno se može reći da je liječenje ledipasvirom i sofosbuvikom u trajanju od 12 tjedana polučilo stalan virološki odgovor u pacijenata zaraženih HIV-om tipa 1 i HCV genotipa 1 ili 4.

#### Izvor:

Naggie S et al. Ledipasvir and Sofosbuvir for HCV in Patients Co-infected with HIV-1. *N Engl J Med*. 2015 Aug 20; 373(8): 705–13. doi: 10.1056/NEJMoa1501315. Epub 2015 Jul 21.

## Randomizirana studija identifikacije kultura pomoću brze multiplex lančane reakcije polimeraza

Ova prospektivna randomizirana studija uzela je za cilj proučiti rezultate brze multipleks lančane reakcije polimeraza (rmPCR, eng. *rapid multiplex polymer chain reaction*) u detekciji bakterija, gljiva i gena rezistencije izravno iz hemokultura. Vrijeme potrebno za identifikaciju mikroorganizma bilo je značajno kraće u grupi hemokultura analiziranoj pomoću rmPCR-a (1,3 h), u odnosu na kontrolnu grupu standardno obrađenih hemokultura (22,3 h) ( $p < 0,001$ ). Pacijenti čije su hemokulture obrađene rmPCR-om kraće su vrijeme primali antibiotike širokog spektra (kontrolna grupa dobivala je piperacilin-tazobaktam kroz 56 sati, a rmPCR grupa 44 sati), dulje vrijeme su liječeni beta-laktamskim antibioticima uskog spektra (42

sata u kontrolnoj grupi, tj. 71 sat u rmPCR grupi), te je liječeno manje kontaminacija (25 % u kontrolnoj grupi, 11 % u rmPCR grupi). Vrijeme do promjene antimikrobne terapije bilo je najkraće u rmPCR grupi uz nadzor tima za antimikrobno liječenje (de-eskalacija: rmPCR/AS 21 h, kontrolna grupa 34 h, rmPCR 38 h,  $p < 0,001$ ; eskalacija: rmPCR/AS 5 h, kontrolna grupa 24 h, rmPCR 6 h,  $p < 0,04$ ). Zaključno se može reći da je obrada hemokultura pomoću rmPCR-a smanjila liječenje pacijenata s kontaminiranim hemokulturama te je skratila liječenje antibioticima širokog spektra, a uz dodatni nadzor tima za antimikrobno liječenje postignuta je bolja de-eskalacija terapije.

### Izvor:

Banerjee R et al. Randomized Trial of Rapid Multiplex Polymerase Chain Reaction-Based Blood Culture Identification and Susceptibility Testing. *Clin Infect Dis*. 2015 Oct 1;61(7):1071–80. doi: 10.1093/cid/civ447. Epub 2015 Jul 20.