

# 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«

### Pojava novog virusa influence A H1N1

Vijest koja je ovog proljeća najviše uzdrmala svjetsku javnost svakako je pojava pandemije influence prouzročene novim virusom A H1N1.

Prvi slučajevi ove bolesti javili su se u Meksiku i Sjedinjenim američkim državama u ožujku i travnju. Sredinom travnja američki Centar za kontrolu bolesti (CDC) utvrdio je da se radi o virusu influence A H1N1 koji je genetski svinjskog podrijetla (swine origin influenza virus, S-OIV). Bolest je stoga inicijalno nazvana "svinjskom" gripom. Pobol svinja prethodno nije zamijećen. Pokazalo se da novi virus ima jedinstvenu kombinaciju genskih segmenata koja nikada ranije nije utvrđena među ljudskim ili svinjskim virusima influence A (u dijagnostici je primjenjena kultivacija virusa na MDCK staničnim kulturama i real-time RT-PCR). Provedeno je nukleotidno sekvencioniranje i filogenetska analiza virusa. Pokazalo se da se novi virus razlikuje od prethodno identificiranih tzv. "trostruko presloženih" svinjskih virusa po tome što ima gene NA i M koji su najbliži genima virusa influence A koji cirkuliraju među euroazijskim svinjama. Virus je kasnije službeno nazvan 2009 H1N1 influenza A virus. Gotovo svi virusi influence identificirani od početka pandemije su 2009 H1N1 influenza A. Virus pokazuje vrlo male antigenske varijacije.

Kao i sezonska influenza, pandemijska influenza se prenosi interhumano dominantno kapljičnim aerosolom te preko predmeta.

Usprkos vrlo dramatičnim prvim izvješćima iz Meksika koja su govorila o vrlo teškim slučajevima bolesti i visokoj razini smrtnosti, bolest se nije pokazala teškom. Kliničko očitovanje je slično kao i kod sezonske influence. Najčešći simptomi su vrućica, kašalj, nazalna kongestija i sekrecija te grlobolja. Jedna četvrtina bolesnika tužila se na gastrointestinalne simptome (povraćanje i dijareju). Prema podacima iz SAD oko 9 % bolesnika bili su u kliničkom stanju koje je zahtijevalo hospitalno liječenje. Udio u smrtnosti zbog pneumonija i influence u SAD je nizak i unutar granica očekivanih za ljeto. Dosadašnja is-

traživanja pokazuju da je rizik infekcije manji u osoba starijih od 65 godina.

Za potvrđivanje kliničke sumnje na pandemijsku influencu preporučuje se tzv. real-time RT-PCR i/ili kultivacija virusa. Dosadašnja istraživanja su pokazala da tzv. "brzi" testovi za dijagnostiku nove influence nisu dovoljno osjetljivi.

Analiza osjetljivosti novog virusa pokazala je da je osjetljiv na inhibitore neuraminidaze (oseltamivir i zanamivir), dok je rezistentan na adamantane uz vrlo male promjene u osjetljivosti. Stoga se u liječenju i profilaksi pandemijske influence H1N1 2009 savjetuje primjena oseltamivira ili zanamivira. Liječenje se preporučuje za sve hospitalizirane bolesnike s potvrđenom, mogućom ili sumnjivom novom gripom H1N1 te za osobe s većom mogućnošću komplikacija gripe (djeca mlađa od 5 godina, odrasli  $\geq 65$  god., osobe s kroničnim bolestima, imunokompromitirani, trudnice, mlađi od 19 godina koji primaju dugotrajno aspirin, štice domova za starije i kronično bolesne osobe). Lijekove treba primjeniti unutar 48 h od pojave prvih simptoma bolesti.

Od prvih prijavljenih slučajeva Svjetska zdravstvena organizacija pomno je pratila razvoj situacije i poduzimala protuepidemijske mjere da bi 11. lipnja 2009. god. proglasila tzv. šestu fazu širenja infekcije tj. pandemijsku fazu. Prema podacima Svjetske zdravstvene organizacije do 29. lipnja 2009. godine bolest se pojavila u 116 svjetskih država. Zabilježeno je ukupno 70 893 laboratorijski potvrđenih slučajeva, od čega je 311 imalo smrtni ishod.

Kako je cjepivo najsnažnije sredstvo za kontrolu infekcije pokrenut je proces izrade cjepiva protiv novog virusa H1N1. Izrada cjepiva je složen proces i vjerojatno će trebati više mjeseci za njegovu proizvodnju i testiranje. Nema preciznijih naznaka kada će cjepivo biti dostupno, ali se očekuje da će biti ove jeseni. Cjepivo protiv sezonske gripe koje je u redovitoj pripremi neće štiti protiv novog virusa H1N1. Očekuje se da će biti dostupno prije nego cjepivo protiv novog virusa, a ako budu dostupna u isto vrijeme pretpostavlja se da će biti moguće istodobno provesti cijepljenje protiv sezonskog i novog virusa. Ciljne skupine za cijepljenje protiv novog virusa su: trudnice, osobe koje žive s ili se brinu za djecu mlađu od 6 mjeseci, zdravstveni djelatnici, osobe u dobi od 6 mjeseci do 24 godine i osobe u dobi od 24 do 64 godine koje imaju kronične bolesti ili su imunokompromitirane.

Pojava ove pandemije svakako je jedinstvena i povjesna još po jednom njezinom aspektu. Ovo je prva pandemija u povijesti čije je svjetsko širenje praćeno putem Interneta, putem službenih stranica Svjetske zdravstvene organizacije i Centra za kontrolu bolesti u SAD, ali i putem tzv. web-mapiranja, mikroblogiranja i različitih "online" društvenih mreža koje su neformalni oblici brzog širenja informacija.

#### Izvori:

1. www.cdc.gov/h1n1flu/
2. www.euro.who.int/influenza/ah1n1
3. Brownstein JS, Freifeld CC, Madoff LC. Influenza A (H1N1) virus, 2009—online monitoring. *N Engl J Med* 2009;360:2156.
2. Dawood FS, Jain S, Finelli L, et al. Emergence of a novel swine-origin influenza A (H1N1) virus in humans. *N Engl J Med* 2009;360:2605–15.

### Nitazoksamid u liječenju kroničnog hepatitisa C

Nitazoksamid je tiazolid koji je aktivan protiv anaerobnih bakterija, protozoa i virusa. Njegov antivirusni učinak protiv HBV i HCV otkriven je slučajno tijekom liječenja kriptosporidioze u bolesnika s HIV-om koji su bili koinficirani s HBV ili HCV. Istraživanja primjene nitazoksamida u liječenju kroničnog hepatitisa C dodatno su potaknuta povoljnim rezultatima istraživanja primjene nitazoksamida u liječenju dijareje u Egiptu gdje postoji visoka prevalencija HCV infekcije (dominantno genotip 4, nakon masovne imunizacije protiv šistosomijaze '50.-tih godina prošlog stoljeća).

Rossignol i suradnici su u niže navedenom radu prezentirali rezultate randomiziranog, kontroliranog istraživanja sigurnosti i učinkovitosti primjene nitazoksamida i pegiliranog interferona alfa-2a uz primjenu ili bez primjene ribavirina. Istraživanje je provedeno u dva centra u Egiptu u bolesnika s kroničnim hepatitisom C (genotip 4) koji nisu bili prethodno liječeni. Kao parametri ishoda liječenja promatrani su: brzi virološki odgovor (nedetektabilna HCV RNA nakon 4 tjedna kombinirane terapije) i trajni virološki odgovor (nedetektabilna HCV RNA nakon 24 tjedna od završetka terapije, tj. 72 tjedna od početka terapije). Bolesnici su randomizirani u tri skupine: prva skupina je primala standardnu terapiju pegiliranim interferonom alfa-2a i ribavirinom kroz 48 tjedana ( $n=40$ ), druga je primala prvo monoterapiju nitazoksamidom kroz 12 tjedana te potom kombinaciju nitazoksamida i pegiliranog interferona alfa-2a kroz 36 tjedana ( $n=28$ ), dok je treća skupina primala prvo monoterapiju nitazoksamidom kroz 12 tjedana te potom kombinaciju nitazoksamida, peginterferona alfa-2a i ribavirina kroz 36 tjedana ( $n=28$ ). Nitazoksamid je doziran 500 mg dva puta dnevno, pegilirani interferon alfa-2a 180 µg jednom tjedno, a ribavirin ovisno o masi 1000–1200 mg/dan. Bolesnici koji su primali trojnu terapiju imali su značajno veći postotak brzog virološkog odgovora (64 % vs. 38 %,  $P=0,048$ ) te značajno veći posto-

tak postojanog virološkog odgovora (79 % vs. 50 %,  $P=0,023$ ) nego bolesnici koji su primali standardnu terapiju. Bolesnici koji su primali nitazoksamid i interferon imali su srednju stopu brzog (54 %) i postojanog (61 %) virološkog odgovora. Neželjeni učinci su bili slični u svim skupinama, osim veće učestalosti anemije u skupini koja je primala ribavirin. Zaključno se može reći da primjena kombinacije nitazoksamida, pegiliranog interferona alfa-2a i ribavirina povećava postotak bolesnika s brzim i trajnim virološkim odgovorom bez povećanja učestalosti neželjenih učinaka.

#### Izvor:

Rossignol JF, Elfert A, El-Gohary Y, Keeffe EB. Improved virologic response in chronic hepatitis C genotype 4 treated with nitazoxanide, peginterferon, and ribavirin. *Gastroenterology* 2009;136:856–62.

Darling JM, Fried MW. Nitazoxanide: beyond parasites toward a novel agent for hepatitis C. *Gastroenterology* 2009;136:760–3.

### Nove smjernice za liječenje streptokoknog faringitisa i prevenciju reumatske vrućice

Američko kardiološko društvo (American Heart Association) uz podršku Američke pedijatrijske akademije (American Academy of Pediatrics) objavilo je nove stavove i nove smjernice za dijagnostiku i liječenje akutnog faringitisa prouzročenog beta-hemolitičkim streptokokom grupe A (BHS-A) te za prevenciju reumatske vrućice (RV). Najvažniji segmenti ovog izvješća su:

- trećina akutnih RV nastaje nakon streptokoknih infekcija koje nisu bile klinički očite,
- streptokokni faringitis primarno zahvaća djecu u dobi 5 do 15 godine, dok se streptokokna infekcija u mlađe djece može očitovati eksokrijacijama na nosnicama ili gnojnim iscjetkom iz nosa,
- akutna RV je rijetka u djece mlađe od 3 godine,
- kako bi se razlikovao streptokokni faringitis od drugih faringitisa potreban je mikrobiološki dokaz,
- ni brzi antigenski test, kao niti nalaz kulture obriska ždrijela ne može pomoći u razlikovanju infekcije od kliconoštva,
- antigenski testovi su vrlo specifični, ali imaju izrazito malu osjetljivost,
- ako bolesnik ima negativan brzi test, ali postoji visoki stupanj kliničke sumnje treba učiniti kulturu obriska ždrijela,
- liječenje je indicirano za bolesnike s akutnim faringitisom i pozitivnim antigenim testom ili pozitivnom kulturom,
- ne preporučuje se uzimanje kontrolnih kultura,
- prvi izbor terapije za primarnu prevenciju RV je:
  - fenoksimetilpenicilin (250 mg za djecu mase  $\leq 27$  kg ili 500 mg za djecu mase  $>27$  kg, 2–3 puta dnevno, kroz 10 dana)

- amoksicilin (50 mg/kg jednom dnevno, maksimalna doza 1g, kroz 10 dana)
- benzatin-penicilin (jednokratno 600 000 ij. za djecu mase  $\leq 27$  kg ili 1 200 000 ij. za djecu mase  $>27$  kg)
- za pacijente alergične na penicilin:
  - klindamicin (20 mg/kg/dan podijeljeno u 3 doze, maksimalno 1,8 g dnevno, kroz 10 dana)
  - azitromicin (12 mg/kg/dan, maksimalno 500 mg/dan, kroz 5 dana)
  - klaritromicin (15 mg/kg/dan podijeljeno u 2 doze, maksimalno 250 mg dva puta dnevno, kroz 10 dana)
- kod asimptomatske djece čija je kultura obriska pozitivna i nakon provođenja terapije ne treba ponavljati terapiju.

**Izvor:**

Gerber MA, Baltimore RS, Eaton CB, et al. Prevention of rheumatic fever and diagnosis and treatment of acute Streptococcal pharyngitis: a scientific statement from the American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young, the Interdisciplinary Council on Functional Genomics and Translational Biology, and the Interdisciplinary Council on Quality of Care and Outcomes Research: endorsed by the American Academy of Pediatrics. *Circulation* 2009;119:1541–51.