

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"

Učinkovitost kvadrivalentnog cjepiva protiv HPV-a kod muškaraca

Ova studija prikazuje sigurnost i učinkovitost kvadrivalentnog cjepiva protiv humanog papiloma virusa (genotipovi 6, 11, 16 i 18) u prevenciji pojave vanjskih anogenitalnih lezija u adolescenata i muškaraca. Radi se o randomiziranoj, dvostruko slijepoj, placebo kontroliranoj studiji u koju je uključeno 4065 zdravih adolescenata i muškaraca iz 18 zemalja u dobi 16 do 26 godina. Glavni cilj studije bio je pokazati da kvadrivalentno cjepivo smanjuje incidenciju vanjskih genitalnih lezija povezanih s genotipovima 6, 11, 16 i 18. Analiza učinkovitosti cjepiva je provedena u dvije osnovne skupine – u "per-protocol" populaciji u kojoj su ispitanici na početku bili negativni na HPV i dobili tri doze cjepiva te u "intention-to-treat" populaciji u kojoj su ispitanici primili ili cjepivo ili placebo, bez obzira na početni HPV status. U "per-protocol" populaciji učinkovitost cjepiva u prevenciji lezija uzrokovanih HPV genotipovima 6, 11, 16 ili 18 je bila 90,4 % (95 % CI, 69,2 do 98,1). U "intention-to-treat" populaciji zabilježeno je 36 vanjskih genitalnih lezija u skupini koja je primila cjepivo što predstavlja učinkovitost od 60,2 % (95 % confidence interval [CI], 40,8 do 73,8), u usporedbi s 89 lezija u placebo skupini gdje je učinkovitost iznosila 65,5 % (95 % CI, 45,8 do 78,6). Učinkovitost cjepiva u "intention-to-treat" skupini iznosila je 47,8 % (95 % CI, 36,0 do 57,6) za sprječavanje perzistencije infekcije HPV genotipovima 6, 11, 16 i 18 te 27,1 % (95 % CI, 16,6 do 36,3) za mogućnost detekcije HPV DNK u bilo koje vrijeme. U "per-protocol" populaciji učinkovitost za sprječavanje perzistencije HPV infekcije učinkovitost iznosi 85,6 % (97,5 % CI, 73,4 do 92,9) i za mogućnost detekcije HPV DNK 44,7 % (95 % CI, 31,5 do 55,6). Bol na mjestu injiciranja je bila znatno češća kod primjene kvadrivalentnog cjepiva nego kod placeba (57 % vs. 51 %, $P < 0,001$). Zaključno se može reći da kvadrivalentno cjepivo prevenira infekciju HPV genotipovima 6, 11, 16 i 18, kao i razvoj vanjskih genitalnih lezija kod muških osoba u dobi od 16 do 26 godina.

Izvor:

Giuliano AR, Palefsky JM, Goldstone S, Moreira ED Jr, Penny ME, Aranda C, i sur. Efficacy of quadrivalent HPV vaccine against HPV Infection and disease in males. *N Engl J Med* 2011;364(5):401–11.

Liječenje akutne upale srednjeg uha u djece do 2 godine starosti

Preporuke za liječenje akutne upale srednjeg uha u djece dobi do 2 godine starosti su različite. Neki autori preporučaju primjenu antimikrobnih lijekova već kod prvih simptoma, dok drugi imaju ekspektativni stav. U ovu studiju uključeno je 291 dijete u dobi od 6 mjeseci do 23 mjeseca s dijagnozom upale srednjeg uha koja je postavljena prema strogim prethodno definiranim kriterijima. Djeca su primala koamoksiklav ili placebo kroz 10 dana. Istraživači su mjerili odgovor prema smanjenju simptoma i prema učestalosti kliničkog neuspjeha koji je definiran kao otoskopski dijagnosticirana perzistencija znakova upale. Među djecom koja su primala koamoksiklav 35 % je imalo inicijalnu regresiju simptoma do drugog dana, 61 % do 4. dana te 80 % do 7. dana terapije. U skupini koja je primala placebo 28 % djece je imalo inicijalnu regresiju simptoma do drugog dana, 54 % do 4. dana i 74 % djece do 7. dana terapije ($P = 0,14$). Kada se promatrao trajni nestanak simptoma, odgovarajuće vrijednosti su bile 20 %, 41 % i 67 % u skupini koja je dobivala koamoksiklav, odnosno 14 %, 36 % i 53 % u placebo skupini ($P = 0,04$). Ukupni zbroj simptoma ("mean symptom score") tijekom prvih sedam dana bio je niži u djece liječene koamoksiklavom ($P = 0,02$). Stopa kliničkog neuspjeha je bila statistički značajno niža u djece liječene koamoksiklavom nego u djece koja su primala placebo. Mastoiditis se pojavio kod jednog djeteta koje je primalo placebo. Proljev i dermatitis u pelenskoj regiji su bili češći u djece koja su primala kamoksiklav. Nije bilo značajne razlike u stopi kolonizacije nazofarinksa rezistentnim pneumokokom. Zaključno se može reći da liječenje akutne upale srednjeg uha koamoksiklavom u djece starosti od 6 do 23 mjeseca značajno skraćuje trajanje simptoma, ukupan broj simptoma te perzistenciju otoskopski vidljivih znakova upale.

Izvor:

Hoberman A, Paradise JL, Rockette HE, Shaikh N, Wald ER, Kearney DH, i sur. Treatment of acute otitis media in children under 2 years of age. *N Engl J Med* 2011;364(2):105–15.

Usporedba fidaksomicina i vankomicina u liječenju infekcija izazvanih s *Clostridium difficile*

Iako simptomi postantimikrobnog kolitisa kojeg uzrokuje *C. difficile* regrediraju tijekom liječenja metronida-

zolom ili vankomicinom, stopa recidiva je velika. Ovom studijom istraživači su pokušali pokazati učinkovitost i sigurnost primjene fidaksomicina u usporedbi s vankomicinom u liječenju postantimikrobnog kolitisa. Bolesnici su primali fidaksomicin u dozi 200 mg dva puta dnevno ili vankomicin 125 mg četiri puta dnevno per os kroz 10 dana. Stopa izlječenja uz fidaksomicin se nije pokazala lošijom od stope izlječenja uz vankomicin u modificiranoj "intention-to-treat" analizi (82 % prema 85,8 %), kao ni u "per-protocol" analizi (92,1 % prema 89,8 %). Značajno manje bolesnika u skupini liječenoj fidaksomicinom je imalo recidiv infekcije. Manja stopa recidiva je zamiječena u bolesnika s tzv. non-North American Pulsed Field tip 1 sojevima. Učestalost pojave neželjenih reakcija je bila slična. Zaključno se može reći da stopa kliničkog izlječenja postantimikrobnog kolitisa uz terapiju fidaksomicinom nije lošija od stope uz terapiju vankomicinom te da je fidaksomicin bio statistički značajno manje povezan s manjom stopom recidiva non-North American Pulsed Field tip 1 sojeva.

Izvor:

Louie TJ, Miller MA, Mullane KM, Weiss K, Lentnek A, Golan Y, i sur. Fidaxomicin versus vancomycin for *Clostridium difficile* infection. *N Engl J Med* 2011;364(5):422-31.

Polimorfizam pojedinačnih nukleotida u genu za toll-like-receptor 9 (TLR 9) povezan sa sklonošću za bakterijski meningitis kod djece

Poznato je da toll-like-receptor 9 (TLR9) prepoznaje DNA bakterije i potiče unutarstanični signalni put koji dovodi do amplifikacije upalnog procesa. Iako je polimorfizam pojedinačnih nukleotida u TLR9 genu povezan sa sklonošću za brojne bolesti, nije opisana povezanost polimorfizma pojedinačnih nukleotida s bakterijskim meningitisom. Istraživači su ovim radom htjeli pokazati ulogu polimorfizma TLR9 u obrani domaćina od uzročnika gnojnog meningitisa. Određivali su dva polimorfizma pojedinačnih nukleotida u TLR9 i četiri TLR9 haplotipa kod 472 bolesnika koji su preboljeli bakterijski meningitis u usporedbi s 392 zdrava ispitanika u kontrolnoj skupini. Bolesnici s meningokoknim meningitisom su imali značajno manji udio nosilaštva TLR9+2848-A mutante, a TLR9 haplotip I je povezan s većom sklonošću za obolijevanje od meningokoknog meningitisa. "In silico" analiza je pokazala vrlo izražen imunoinhibitorni potencijal DNK *N. meningitidis* nakon što je prepoznata TLR9. Zaključno se može reći da postoji povezanost između polimorfizma pojedinačnih nukleotida TLR9 i sklonosti za razvoj gnojnog meningitisa, osobito meningokoknog. TLR+2848-A alel ima protektivni učinak. Autori izlažu hipotezu da mutanti koji imaju TLR+2848-A gen imaju pojačan imunološki odgovor induciran TLR9 te da na taj način kompenziraju jaki inhibitorni potencijal DNK *N. meningitidis*.

gitijski meningitis nakon što je prepoznata TLR9. Zaključno se može reći da postoji povezanost između polimorfizma pojedinačnih nukleotida TLR9 i sklonosti za razvoj gnojnog meningitisa, osobito meningokoknog. TLR+2848-A alel ima protektivni učinak. Autori izlažu hipotezu da mutanti koji imaju TLR+2848-A gen imaju pojačan imunološki odgovor induciran TLR9 te da na taj način kompenziraju jaki inhibitorni potencijal DNK *N. meningitidis*.

Izvor:

Sanders MS, van Well GT, Ouburg S, Lundberg PS, van Furth AM, Morré SA. Single nucleotide polymorphisms in TLR9 are highly associated with susceptibility to bacterial meningitis in children. *Clin Infect Dis* 2011;52(4):475-80.

Sok od brusnice ne prevenira rekurentne infekcije mokraćnog sustava

Niz opservacijskih i nekoliko malih randomiziranih kliničkih istraživanja ukazuju da američke brusnice mogu smanjiti incidenciju rekurirajućih infekcija mokraćnog sustava (IMS). Cilj ove dvostruko slijepa, placebom kontrolirane studije bio je odrediti učinak primjene soka od brusnice na rekurentne IMS. U studiju je uključeno 319 zdravih studentica koje su se prezentirale simptomima akutne IMS i koje su autori pratili do druge epizode IMS ili do ukupno 6 mjeseci. IMS je definirana na temelju simptoma i pozitivne urinokulture. Ispitanice su uzimale dva puta dnevno 240 mL 27 % soka od brusnice. Studija je dizajnirana tako da otkrije dvostruku razliku između skupine koja uzima sok od brusnice i placebo skupine (a koja je nađena u studijama koje nisu dizajnirane kao dvostruko slijepa). Ukupna stopa rekurentnih infekcija je bila 16,9 % (95 % confidence interval, 12,8 %–21,0 %) te je bila slična u obje skupine, s time da je u skupini koja je uzimala sok od brusnice stopa recidiva bila malo viša (20,0 % vs 14,0 %). Prisutnost urinarnih simptoma trećeg dana, nakon 1–2 tjedna ili nakon više od mjesec dana je bila slična u obje skupine. Zaključno, kod mladih žena sa simptomima IMS uzimanje soka od brusnice nije smanjilo učestalost recidiva IMS tijekom perioda praćenja od 6 mjeseci.

Izvor:

Barbosa-Cesnik C, Brown MB, Buxton M, Zhang L, DeBusscher J, Foxman B. Cranberry juice fails to prevent recurrent urinary tract infection: results from a randomized placebo-controlled trial. *Clin Infect Dis* 2011;52(1):23-30.