

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

Tuberkulozni imunorekonstruktivni sindrom (TB IRIS) u bolesnika s HIV infekcijom

Ovom studijom istraživači su pokušali prikazati ozbiljnost, učestalost i komplikacije tuberkuloznog imunorekonstruktivnog sindroma (TB IRIS) uspoređujući pojavu istog u bolesnika s ranom (unutar prva dva tjedna od početka liječenja tuberkuloze) primjenom antiretrovirusne terapije (ART) i bolesnika s kasnijom primjenom ART (8–12 tjedana nakon početka liječenja tuberkuloze).

U 806 sudionika, TB IRIS je definiran kliničkim kriterijima. Slučajevi su klasificirani kao teški (hospitalizacija ili smrt), srednje teški (uporaba kortikosteroida ili invazivnih procedura) ili blagi (bez hospitalizacije i kortikosteroida).

Tuberkulozni imunorekonstruktivni sindrom javio se u 61 (7,6 %) pacijenata: 10,4 % u ranom i 4,7 % u kasnom ART, 11,5 % u bolesnika s brojem CD4 limfocita $<50/\text{mm}^3$, odnosno 5,4 % s $\text{CD4} \geq 50/\text{mm}^3$. Povezanost razlike CD4 i vremena započinjanja ART bila je značajna, $P = 0,014$, sa 44,3 % svih TB IRIS-a u pacijenata s $\text{CD4} < 50/\text{mm}^3$ i ranijim početkom ART. TB IRIS javlja se ranije s ranijim početkom ART, s medijanom od 29 dana od početka liječenja tuberkuloze, u odnosu na 82 dana kod kasnog ART ($P < 0,001$). Manifestacije IRIS uključivale su limfadenopatiju (59,0 %), opće simptome (54,1 %), te radiografske promjene (41,0 %). TB IRIS središnjeg živčanog sustava bio je rijedak (6,6 %). TB IRIS bio je blag u 27,9 % slučajeva, srednje težak u 41,0 % i težak u 31,1 %. Nije bilo smrti povezanih s TB IRIS-om. Liječenje IRIS-a zahtijevalo je ≥ 1 invazivnih procedura u 34,4 % slučajeva, hospitalizaciju u 31,1 %, i kortikosteroide u 54,1 %.

Zaključno se može reći da se TB IRIS češće javlja s ranijim početkom ART i s manjim brojem CD4 limfocita (<50 stanica/ mm^3). Kako se ART uvodi sve ranije u koinfekcijama HIV-om i tuberkulozom, programi za liječenje ove koinfekcije će trebati biti dijagnostički, klinički i edukacijski spremni na liječenje TB IRIS-a.

Izvor:

Luetkemeyer AF, Kendall MA, Nyirenda M, et al. Adult AIDS Clinical Trials Group A5221 Study Team. Tuberculosis immune reconstitution inflammatory syndrome in A5221 STRIDE: timing, severity, and implications for HIV-TB programs. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2014; 65(4): 423–8.

Randomizirano, dvostruko slijepo, placebom kontrolirano istraživanje profilakse kaspofunginom i preemtivne terapije invazivne kandidoze u visoko rizičnih odraslih pacijenata u jedinicama intenzivnog liječenja

Kako je invazivna kandidoza (IK) u jedinicama intenzivnog liječenja (JIL) česta i povezana sa značajnom smrtnošću i morbiditetom vrlo često se koristi antifungalna profilaksa i preemtivna terapija. Istraživači su odlučili provesti multicentrično, randomizirano, dvostruko slijepo, placebom kontrolirano istraživanje učestalosti pojave dijagnosticiranja dokazane/vjerojatne IK (prema EORTC/MSG kriterijima) u bolesnika s profilaktičkom prijenom i preemtivnom primjenom kaspofungina.

Istraživanje je uključilo 222 odrasle osobe koje su provele barem 3 dana u JIL-u, uz mehaničku ventilaciju, antibiotike, centralni venski kateter te su imali još 1 dodatni čimbenik rizika (parenteralna prehrana, dijaliza, operacija, pankreatitis, sistemska prijena kortikosteroida ili drugih immunosupresivnih lijekova). Analiza preemtivnog pristupa uključivala je sve pacijente koji su primali istraživani lijek, uključujući one koji su bili pozitivni na početku istraživanja.

Učestalost dokazane/vjerojatne invazivne kandidijaze u placebo i kaspofungin grupi bila je 16,7 % (14/84) i 9,8 % (10/102) uz profilaksu ($P = 0,14$), te 30,4 % (31/102) i 18,8 % (22/117) uz preemtivno liječenje ($P = 0,04$). Ipak, ova je analiza je uključivala i pacijente s bolesti na početku istraživanja. Nije bilo značajnih razlika u sekundarnim rezultatima kao što su mortalitet, korištenje drugih antifungalnih lijekova ili dužina hospitalizacija. Nije bilo razlike u sigurnosti primjene kaspofungina.

Zaključno se može reći da je kaspofungin siguran i uglavnom smanjuje incidenciju invazivne kandidoze kada se koristi u profilaktičke svrhe, ali bez statistički značajne razlike. Za preemtivnu terapiju potrebna su daljnja istraživanja.

Izvor:

Ostrosky-Zeichner L, Shoham S, Vazquez J, et al. MSG-01: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of caspofungin prophylaxis followed by preemptive therapy for invasive candidiasis in high-risk adults in the critical care setting. *Clin Infect Dis* 2014; 58: 1219.

Liječenje hepatitis C virusne infekcije s kombinacijom ABT-450, ritonavir, ombitasvirom, dasabuvikom i ribavirinom

Kombinacija proteaza inhibitora ABT-450 bez interferona s ritonavinom (ABT-450/r) te NS5A inhibitora ombitasvira (također poznato kao BAT-267) uz nukleozidni inhibitor polimeraze dasabuvir (također poznat kao ABT-333) i ribavirin pokazala je djelotvornost protiv hepatitis C virusa (HCV) u pacijenata s HCV infekcijom genotipa 1. U ovom istraživanju procijenjena je učinkovitost ovog antimikrobnog pristupa uz procjenu stope prekida liječenja.

Radi se o multicentričnom, randomiziranom, dvostruko slijepom, placebo kontroliranom istraživanju u pacijenata s prethodno neliječenom HCV genotip 1 infekcijom.

Bolesnicima je u omjeru 3:1 dodijeljeno aktivno liječenje koje se sastojalo od jedne tablete koja je sadržavala ABT-450/r-ombitasvir (150 mg ABT-450, 100mg ritonavir i 25mg ombitasvir) + dasabuvir (250mg dvaput dnevno) + ribavirinom (u dozama određenim prema tjelesnoj težini) (grupa A) ili placebo (grupa B). Pacijenti su lijekove primali tijekom 12 tjedana, dvostruko slijepim postupkom. Primarna mjera bila je stalan virološki odgovor u dvanaestom tjednu od početka liječenja. Primarna analiza usporedila je odgovore grupe A s odgovorom u prethodnim kontrolnim grupama neliječenih pacijenata bez ciroze koji su primali telaprevir s peginterferonom i ribavirinom. Nuspojave koje su se pojavile tijekom dvostruko slijepog perioda uspoređene su između grupa A i B.

Ukupno 631 pacijent primio je barem jednu dozu istraživanih lijekova. Stopa stalnog virološkog odgovora u grupi A bio je 96,2 % (95 % confidence interval, 94,5 do 97,9), što je bolje od prethodnih kontrolnih grupa. Neuspjeh liječenja i relaps nakon početka liječenja dogodio se u 0,2 % i 1,5 % slučajeva, među pacijentima grupe A. Odgovor na terapiju u grupi A bio je 95,3 % među pacijentima s HCV genotip 1a infekcijom i 98,0 % među pacijentima s HCV genotip 1b infekcijom. Stopa prekida liječenja zbog nuspojave bila je 0,6 % u svakoj od istraživanih grupa. Mučnina, pruritus, nesanica, proljev, te astenija javili su se u značajno više pacijenata u grupi A u odnosu na grupu B.

Zaključno se može reći da je u prethodno neliječenih pacijenata s HCV genotip 1 infekcijom bez ciroze 12-tjedno liječenje s ABT-450/r-ombitasvirom, dasabuvikom i

ribavirinom bilo je visoko učinkovito te povezano s niskom stopom prekida liječenja.

Izvor:

Feld JJ, Kowdley KV, Coakley E, et al. Treatment of HCV with ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin. *N Engl J Med* 2014; 370(17): 1594–603.

Ledipasvir i sofosbuvir kroz 8 i 12 tjedana za kronični HCV bez ciroze

Visoke stope stalnog virološkog odgovora primjećene su među pacijentima s infekcijom hepatitis C virusom (HCV) koji su primili 12-tjedno liječenje nukleotidnim inhibitorom polimeraze sobosfuvirom u kombinaciji s NS5A inhibitorom ledipasvirom. Ova studija istraživala je 8-tjedno liječenje ovim režimom.

U ovom otvorenom istraživanju uključeno je 647 prethodno neliječenih bolesnika s infekcijom HCV genotip 1b bez ciroze kojima je slučajnim odabirom dodijeljena jeda od sljedećih terapija: ledipasvirom i sofosbuvikom (ledipasvir-sofosbuvir) tijekom 8 tjedana, ledipasvir-sofosbuvir plus ribavirin kroz 8 tjedana, ili ledipasvir-sofosbuvir kroz 12 tjedana. Primarna mjera ishoda bio je stalan virološki odgovor nakon 12 tjedana od početka liječenja.

Stopa stalnog virološkog odgovora bila je 94 % (95 % confidence interval [CI], 90 do 97) nakon 8 tjedana ledipasvir-sofosbuvir liječenja, 93 % (95 % CI, 89 do 96) nakon 8 tjedana ledipasvir-sofosbuvir plus ribavirin liječenja, te 95 % (95 % CI, 92 do 98) nakon 12 tjedana ledipasvir-sofosbuvir liječenja. U usporedbi sa stopom stalnog virološkog odgovora u grupi koja je ledipasvir-sofosbuvir primala tijekom 8 tjedana, stopa stalnog virološkog odgovora u 12-tjednoj grupi bila je za 1 postotak viša (97,5 % CI, -4 do 6), a stopa u grupi koja je primala 8-tjednu terapiju ledipasvir-sofosbuvir plus ribavirin bila je za 1 postotak niža (95 % CI, -6 do 4). Ovi rezultati ukazuju na neinferiornost 8-tjednog režima ledipasvir-sofosbuvir, na bazi margine neinferiornosti od 12 postotaka. Nuspojave su bile češće u skupini koja je primala ribavirin u usporedbi s ostale dvije grupe. Niti jedan pacijent koji je primao 8-tjednu terapiju ledipasvir-sofosbuvir nije prekinuo terapiju zbog nuspojave.

Zaključno se može reći da je ledipasvir-sofosbuvir terapija tijekom 8 tjedana povezana je s visokom stopom stalnog virološkog odgovora među prethodno neliječenim pacijentima s infekcijom HCV genotipa 1 bez ciroze. Niti uključanjem ribavirina, ni produljenjem terapije na 12 tjedana, nisu nađene dodatne prednosti.

Izvor:

Kowdley KV, Gordon SC, Reddy KR, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for 8 or 12 weeks for chronic HCV without cirrhosis. *N Engl J Med* 2014; 370:1 879–1888

Transplantat fekalne mikrobiote koristeći zamrznuti inokulum od nesrodnih donora za relapsirajuću infekciju *Clostridium difficile*: randomizirano, otvoreno, kontrolirano pilotno istraživanje

Rekurentna infekcija *Clostridium difficile* (CDI) sa slabim odgovorom na standardnu antimikrobnu terapiju postaje sve veći problem. Cilj je bio istražiti ishod transplantacije fekalne mikrobiote (FMT, fecal microbiota transplant) koristeći zamrznute suspenzije od nesrodnih donora, uspoređujući kolonoskopsku primjenu s primjenom na nazogastričnu sondu (NGS).

Probrani su zdravi volonteri donori od kojih je generirana zamrznuta fekalna suspenzija. Pacijenti s relapsirajućim/refraktornim CDI slučajnim su odabirom primali donorsku stolicu putem kolonoskopije ili putem NGS. Primarni cilj bilo je kliničko smirenje dijareje bez relapsa nakon 8 tjedana. Sekundarni cilj bilj bio je samododijeljena zdravstvena bodovna ocjena kroz standardizirane upitnike.

Ukupno 20 pacijenata je uključeno u istraživanje, po 10 u svakoj skupini. Pacijenti su imali medijan od 4 (raspon, 2 – 16) relapsa prije uključanja u istraživanje, s 5 (raspon, 3 – 15) neuspjeha antibiotskog liječenja. Smirenje dijareje postignuto je u 14 pacijenata (70 %) nakon jedne FMT (8 od 10 u kolonoskopskoj grupi i 6 od 10 u NGS grupi). Pet pacijenata je ponovno prošlo postupak FMT te ih je 4 izliječeno, ukupna stopa izlječenja od 90 %. Dnevni broj stolica promjenio se s medijana od 7 (*interquartile range* [IQR], 5 – 10) na dan prije FMT, na 2 (IQR, 1 – 2) nakon davanja FMT. Samododijeljena zdravstvena ocjena značajno je porasla, s medijana od 4 (IQR, 2 – 6) prije transplantacije, na 8 (IQR 5 – 9) nakon transplantacije. Nije bilo ozbiljnih ni neočekivanih nuspojava.

Zaključno se može reći da je FMT uz korištenje zamrznutog inokuluma od nesrodnih donora djelotvorana je u liječenju relapsirajućeg CDI. NGS administracija se čini jednako djelotvorna kao kolonoskopska.

Izvor:

Youngster I, Sauk J, Pindar C, et al. Fecal microbiota transplant for relapsing *Clostridium difficile* infection using a frozen inoculum from unrelated donors: A randomized, open-label, controlled pilot study. *Clin Infect Dis* 2014 Jun; 58(11): 1515–22.

Infekcija središnjeg živčanog sustava humanim parehivirusom u djece u južnoj Kaliforniji

Humani parehivirusi (HpeV) se sve više prepoznaju kao značajni etiološki agensi u meningoencefalitisu, posebno u mlađe djece, ali testiranje cerebrospinalnog likvora (CSL) na hPeV PCR metodom ne izvodi se rutinski.

Istaživači su koristili samo *real-time reverse transcriptase* PCR za detekciju serotipova 1 – 6 u CSL uzorcima 440 djece koja su podvrgnuta lumbalnoj punkciji kako bi se isključila infektivna etiologija njihove bolesti. Osim toga, istraživači su usporedili kliničku sliku u djece sa CSL pozitivnim na hPeV s kliničkom slikom u djece pozitivne na enterovirus (EV).

hPeV je detektiran u 2,7 % , a EV u 10,7 % uzoraka CSL. Većina hPeV pozitivnih pacijenata bilo je mlađe od 3 mjeseca, te su uglavnom imali parametre CSL u rasponu normalnih vrijednosti za dob. Ipak, djeca s hPeV-pozitivnim CSL-om prezentirala su se s neurološkim simptomima češće od onih s EV-pozitivnim CSL-om.

Zaključno se može reći da se hPeV infekcije središnjeg živčanog sustava javljaju se uglavnom u mlađe dječadi, te su češće povezane s neurološkim simptomima, bez obzira na činjenicu da su nalazi CSL-a u rasponu normalnih vrijednosti u većini ovih slučajeva. hPeV treba biti uključen u diferencijalnu dijagnozu u male djece sa znakovima i simptomima od strane središnjeg živčanog sustava i u bolestima nalik na sepsu, čak i u prisutnosti normalnog nalaza CSL.

Izvor:

Izvor: Felsenstein S, Yang S, Eubanks N, Sobrera E, Grimm JP, Aldrovandi G. Human parechovirus central nervous system infections in southern California children. *Pediatr Infect Dis J* 2014 Apr; 33(4): e87–91.