

Оценка на ефективността на пневмококовата Ваксина PCV13

Превенцията на детската пневмония и менингита е област на много научни открития, разработване на ваксини и практическо приложение на резултатите през последните две години; пример за това е разработването на конюгатната ваксина с *Haemophilus influenzae* тип b (Hib), последвана от разработване и бързо въвеждане в практиката на пневмококова конюгатна ваксина (PCV). Подходът за превенция на пневмококовата болест е много по-сложен в сравнение с хемофилусната инфекция поради наличие на множество пневмококови серотипове, многообразната промяна на капсулата им и техническите предизвикателства пред разработването на поливалентна ваксина. Бяха успешно разработени 10-валентна (Synflorix, GlaxoSmithKline, Philadelphia, PA) и 13-валентна ваксина (Prevnar-13, Pfizer, New York, NY), които са в ранна фаза на въвеждане в практиката.

В публикацията на Singleton et al.¹ се съобщават данни от проучване на имуногенността на PCV13 и влиянието ѝ върху болестта при деца от нативната популация на Аляска. Резултатите са едновременно очаквани и неочаквани, което показва, че трябва да си изясним още много въпроси, преди да стигнем до ясно разбиране за ефекта на PCV във всичките му измерения.

В това проучване нито едно дете, което е получило дори само една доза PCV13, не е развило инвазивна пневмококова болест за ваксиналните серотипове за периода на наблюдението. Тези данни са получени в популация, която нормално е изложена на изключително висок риск за инвазивна пневмококова болест, вероятно поради социално-икономическите и географските условия. Наблюдението на ефекта на PCV13 в условията на висок патогенен риск предполага подобен ефект и в други географски области с висок риск за пневмококова трансмисия. Трудно е да се прецени до каква степен редуцията на инвазивната пневмококова болест се дължи на приложението на PCV13; още веднъж стават ясни предизвикателствата и епидемиологичните затруднения при интерпретацията на обсервационните данни, дори в това проучване, в което данните са безспорни.

Неочакваните резултати от това проучване са свързани с факта, че честотата на инвазивната пневмококова болест се понижава през 2007 и 2008 г., преди началото на проучването на PCV13. Наблюдаваното понижение през 2009 г. е по-високо от очакваното при директен ефект на ваксинацията при малък брой деца, участници в проучванието, и не е вероятно да се дължи само на ваксинацията.

В периода на понижението на честотата на пневмококовата болест е наблюдавано и относително голямо понижение на честотата на инфекциите с неваксинални серотипове (2009–2011 г.). През 2009 г. – годината преди широкото приложение на PCV13, не е наблюдаван нито един случай на инвазивна пневмококова болест сред децата под 5-годишна възраст в изследваната популация.

Следователно ясната каузална зависимост между приложението на PCV13 при тази популация и значителната редукция на пневмококовата болест може да се подложи на съмнение в светлината на тенденцията за промяна на честотата на това заболяване. Това не означава, че такава каузална зависимост липсва – данните за имуногенността на PCV13 от това и други проучвания, множеството данни за ефекта на PCV7 в тази и други популации, както и многобройните предварителни доклади за ефекта на PCV13 в други популации (на VIII Международен симпозиум по пневмококи и пневмококова болест, Бразилия, 11–15 май 2012 г. и на 30 Среца на Европейската общност по детски инфекциозни болести, Солун, Гърция, 8–12 май 2012 г.) потвърждават, че приложението на PCV13 допринася за понижението на честотата на инвазивната пневмококова болест. Ефектът върху пневмококовата болест обаче не е ясно

изразен и трябва да бъде изследван внимателно. Понижението на честотата на пневмококовата болест може да не се дължи изцяло на приложението на Ваксината.

Пневмококовите серотипове циркулират в множество популации, които не се ваксинират. Следователно е възможно да съществува имунитет на популационно ниво, механизми на вирусни коинфекции, температурни вариации. Тези тенденции в серотипно-специфичното разпространение са наблюдавани в по-ранни обсервационни проучвания на пневмококовата болест, преди и след въвеждането на PCV. Промени в серотип-специфичното разпространение на болестта могат да се дължат и на промени в методологията (напр. активни или пасивни методи за идентификация), промени в лабораторните методи (култури, методи на полимеразно-верижна реакция) или клинични диагностични промени (клинични прагови стойности за набирание на течности за диагностични изследвания).

Ефектът на тези епидемиологични предизвикателства бе подчертан от Стратегическата експертна група на Световната здравна организация по отношение на имунизациите. Експертната група препоръчва 5-годишно проследяване след приложение на PCV и поне 2-годишно проследяване по отношение на пневмококовата болест преди приложение на ваксината². Смята се, че само чрез продължителни периоди на наблюдение преди и след приложение на Ваксината може да се оцени реалният ефект на PCV върху болестта. Предвид повишението на заболяемостта от специфични щамове след въвеждането на PCV7, е необходимо стриктно проследяване след приложение на PCV10 и PCV13, за да бъде установено повишение на честотата на други щамове. Не е вероятно това повишение да настъпи бързо или да е значимо, тъй като не са открити предразполагащи условия за нито един серотип. За да се повиши значително един болестен серотип, е необходимо той да има широка колонизация, висока инвазивност и висока антимикробна резистентност. Съчетанието на тези три фактора се среща при серотип 19A, но до днес не е установено за нито един друг серотип.

Това проучване разкрива трудностите при интерпретирането на данните от проследяването от популации с малки размери и важността от съобщаването на данните за честотата в отделните популации с интервали на доверителност. В тази популация с годишна раждаемост 625 един случай на заболяване възлиза на честота около 100 случая на 100 000, така че дори промени в честотата с относително висока степен могат да бъдат интерпретирани пропорционално. Изникват и важни въпроси за типове-специфичната ефективност по отношение на важни серотипове, като серотип 1. Индивидуалното проследяване на пневмококовата болест е малко вероятно да доведе до набирание на достатъчно клинични случаи за оценка на ефективността на ваксината в серотипно отношение. Усилията за разработване на общи протоколи, които да могат да бъдат адаптирани към множество различни случаи, могат да позволят извършването на комбиниран анализ на серотипната ефективност на ваксината.

Като оставим настрана тези ограничения, приложението на PCV13 в нативната американска популация е голяма стъпка към по-добро здраве на населението. Необходимо е провеждането на проучвания, изследващи количествения ефект на ваксината при децата, които да проследят заболяемостта в неваксинираните популации и да установят промените в екологията на пневмококите, за да бъде постигнато елиминирането и контрола на пневмококовата болест.

Литература

1. Singleton R, Wenger J, Klejka JA, et al. The 13-valent pneumococcal conjugate vaccine for invasive pneumococcal disease in Alaska Native children: results of a clinical trial. – *Pediatr Infect Dis J.*, 2013, 32:257–263.
2. Pneumococcal vaccines WHO position paper–2012. – *Wkly Epidemiol Rec.*, 2012, 87:129–144.

Антибиотици при остри респираторни инфекции – малко рискове и малко ползи

Пациентите от Великобритания, които приемат антибиотици за остри неспецифични респираторни инфекции, нямат повишен риск за развитие на тежки странични ефекти, а имат леко понижен риск за развитие на пневмония, изискваща хоспитализация, показва ново популяционно проучване. Броят на пациентите, при които е необходимо лечение за превенция на една хоспитализация, е по-голям от 12 000.

Д-р Шарън Меропол от Детското отделение на Медицинския университет в Кливланд и сътрудниците ѝ съобщиха резултатите от проучването си на 18 март 2013 г. в *Annals of Family Medicine*.

Всяка година повече от 2 милиона амбулаторни пациенти във Великобритания и 46 милиона амбулаторни пациенти в САЩ посещават своите лекари по повод на остра респираторна инфекция, показва проучването. Проучването не успя да докаже, че приемът на антибиотици помага на пациентите с остри респираторни инфекции, като остър назофарингит или остър бронхит. Много клинични препоръки се обявяват против назначаването на антибиотици за лечение на остри респираторни инфекции. Въпреки това около половината от пациентите с диагностицирана остра респираторна инфекция във Великобритания и САЩ получават предписания за антибиотик.

С цел охарактеризиране на рисковете и благоприятните ефекти от приема на антибиотици от пациентите с остри респираторни инфекции, изследователите анализират базата данни за първичната медицинска помощ във Великобритания, за да идентифицират популяцията от възрастни пациенти с остра респираторна инфекция за периода от юни 1986 г. до август 2006 г. От 1.53 млн. посещения по повод на остра респираторна инфекция, 65% от пациентите са получили предписания на антибиотик. Преобладаващата част от пациентите, на които е назначен антибиотик, са по-възрастни.

„Пациентите с остри респираторни инфекции, лекувани с антибиотици, нямат повишен риск за тежки нежелани реакции, пише д-р Меропол. Ние установихме, че общият риск за хоспитализация по повод на пневмония, придобита в популяцията, след остра респираторна инфекция, при сравнение на пациентите, приемащи и не приемащи антибиотици, е по-нисък с 8.16/100 000; необходимо е лечение на 12 255 пациенти, за да се предотврати една хоспитализация.“

Ограниченията на проучването включват липса на рандомизиране за терапевтичните групи, потенциална възможност някои от случаите, определени като остри респираторни инфекции, да са погрешно диагностицирани бактериални инфекции, и невъзможност за обобщаване на резултатите по отношение на пациентите със заболявания, различни от остри респираторни инфекции. Освен това електронните медицински картони на пациентите не показват дали пациентите са изпълнили рецептите си за прием на антибиотик или не.

Авторите отбелязват, че малката полза от антибиотичната терапия създава голямо напрежение, тъй като „обществото притиска лекарите да се въздържат от назначаване на антибиотици, за да се ограничи антибиотичната резистентност, въпреки че пациентите, които приемат антибиотици, имат малка полза от тях“. „Този въпрос се превърна в голямо предизвикателство, заключават авторите. Освен необходимост от практически препоръки и образователни кампании за лекарите и обществото, са необходими и допълнителни проучвания, които да изследват алтернативни подходи, които са в интерес и на отделния пациент, и на обществото.“

Литература

1. Sharon B. Meropol, A. Russell Localio, and Joshua P. Metlay. *Annals Journal Club: Risks and Benefits Associated With Antibiotic Use for Acute Respiratory Infections: A Cohort Study.* – *Ann Fam Med March/April 2013 11:165–172; doi:10.1370/afm.1449*

Програма за контрол на антибиотичните прескрипции понижава честотата на неправилно изписване на антибиотици

Интервенцията, която комбинира клиничното образование с контрол и обратна връзка, подобрява придържането към препоръките за прескрипция на антибиотици за остри респираторни инфекции от педиатрите в първичната медицинска помощ, показва ново проучване.

Подобренето е най-изразено за пневмонията, каза ръководителят на проучването д-р Джефри Гербер от Центъра за педиатрична клинична ефективност към Детската болница на Филаделфия.

Въпреки че програмите за назначаване на антибиотици като правило се препоръчват за изпълнение в болниците, повечето антибиотици се назначават в амбулаторни условия, обясни д-р Гербер. Повече от 40 млн. амбулаторни прескрипции на деца с остри респираторни инфекции се назначават ежегодно, половината от които – за широкоспектърни антибиотици.

Педиатричните програми за контрол на антибиотичните прескрипции са относително праволинейни, отбеляза д-р Гербер. „Има само няколко нови условия за антибиотичните прескрипции при деца – типичните остри инфекции на респираторния тракт, ушни инфекции, пневмония, синусити“. 80–90% от антибиотичите при деца се изписват за тези състояния в амбулаторни условия.

С цел изследване на ефекта на амбулаторните програми за назначаване на антибиотици за остри респираторни инфекции при деца, д-р Гербер и сътрудниците му изследват група от практики, в която участват 5 академични и 24 частни практики в градски и селски условия.

Цел на тази програма е антибиотичната прескрипция за вирусни инфекции и предписването на широкоспектърни антибиотици за условия, при които са индицирани тясноспектърни антибиотици. Изследователите поставят акцент върху амоксицилин и клавулонова киселина, цефалоспорици и азитромицин.

Интервенцията се състои от сесии за обучение на клиницистите относно правилата за назначаване на антибиотици, контрол и обратна връзка на ниво на индивидуалните прескрипции.

Случаите на синусит и фарингит поради инфекция със стрептококи от група А (GAS) и пневмония са идентифицирани според кодовете на международната класификация на болестите, 9 ревизия (ICD-9), а електронна система отчита закупуването на антибиотичите.

Програмата изключва случаите на антибиотична алергия, на антибиотична прескрипция в предходните три месеца, на конкурентна бактериална инфекция и на комплексни, хронични заболявания.

НАЧИНЪТ, ПО КОЙТО СЕ ПРЕДПИСВАТ АНТИБИОТИЦИТЕ, СЕ ПРОМЕНИ САМО ЗА ЕДИН МЕСЕЦ

По време на 32-месечното проучване са набрани данни от 185 212 пациенти, които са направили 1 435 605 посещения при 174 лекари.

„Нашата интервенционална група понижи предписването на широкоспектърни антибиотици с 48%, а контролната група – с 18%“, съобщава д-р Гербер. В интервенционалната група прескрипциите, които не следват препоръките, се понижават от 29% в началото до 15% на 12 месец след интервенцията; в контролната група понижението е от 30% до 24% ($P=0.001$). Разлика в честотата на неправилна прескрипция между двете групи започна да се проявява още към края на първия месец след интервенцията; в 20-месечния период преди интервенцията честотата на неправилна прескрипция е еднаква за двете групи.

След началото на интервенцията използването на широкоспектърни антибиотици се понижи и в двете групи. В интервенционалната група то се понижи от 31% преди интервенцията до 15% на 12 месец след интервенцията, а в контролната група понижението е до около 25% ($P=0.01$).

„Открихме, че най-сигнификантното подобрение на антибиотичните предписания настъпи по отношение на широкоспектърните антибиотици при пневмония, каза д-р Гербер. Антибиотичните предписания се понижиха със 75% в интервенционалната група и само с 6% в контролната група ($P<0.001$)“, каза той.

Не са наблюдавани сигнификантни разлики за синусит ($P=0.12$) или за фарингит ($P=0.82$), въпреки че честотата на фарингита е много ниска в началото. Не е наблюдавана и разлика между интервенционалната и контролната група по отношение на честотата на антибиотичните предписания за вирусни инфекции ($P=0.093$).

Д-р Гербер каза, че е обнадежден от резултатите на проучването и се надява, че с относително прости техники може да бъде променена клиничната практика.

Някои ограничения на проучването са възможната контаминация на контролната група при интервенцията, грешки при употребата на кодовете по ICD-9, генерализирането на резултатите от академичната мрежа към амбулаторната педиатрична практика.

В заключение д-р Гербер каза, че проучването показва, че клиничното обучение, съчетано с контрол и обратна връзка, подобрява придържането към препоръките за лечение на остри респираторни инфекции, с най-изразен ефект при пневмонията.

НЕОБХОДИМО Е И ОБУЧЕНИЕ НА ПАЦИЕНТИТЕ

Д-р Лиз-Ан Пирофски, завеждащ отделението по инфекциозни болести на Медицинския колеж „Албърт Айнщайн“ в Ню Йорк и модератор на конференцията, на която бяха съобщени тези резултати, каза, че „резултатите от това проучване са много силни“.

Д-р Пирофски съобщи, че няма данни от много амбулаторни програми, но вярва, че този подход е от изключително значение, тъй като преобладаващата част от антибиотиците се назначават в амбулаторната практика. Важен проблем е, че много от по-старите генерични тясноспектърни антибиотици изискват многократен дневен прием и са по-неудобни за прием от новите антибиотици. „Много от широкоспектърните антибиотици са проектирани така, че да са лесни за приложение – особено азитромицин и цефалоспориновите от трето поколение за перорално приложение“, отбеляза д-р Пирофски.

Тя смята образователния компонент за есенциален. Не само клиницистите, но и пациентите се нуждаят от повече информация за приложението на антибиотиците, смята д-р Пирофски.

„Съществува напрежение между лекари и пациенти; лекарите не желаят да предписват антибиотици, а пациентите ги изискват в много случаи“, подчерта д-р Пирофски.

Въпреки че е необходима електронна система, чрез която да се осъществява контрол върху предписанията на антибиотиците и обратна връзка, образователният компонент на тези програми не зависи от тези системи. „Личната комуникация е това, което определя успеха на тези програми за контрол на антибиотичните предписания“.

Литература

1. ID Week 2012: Abstract 109. Presented October 18, 2012.