Az antibiotikum terápia aktualitásai

Ludwig Endre
Semmelweis Egyetem, Bajcsy-Zsilinszky Kórház

Tények

- Egyre magasabb a rezisztens baktériumok aránya
- Ezen belül egyre magasabb a multirezisztens kórokozók aránya
- Az antibiotikum fejlesztés nem tud lépést tartani a rezisztencia fokozódásának mértékével
- A rezisztencia növekedéséhez hozzájáruló tényezők változatlanul fennállnak (nőnek ???)
- Az antibiotikumok értékvesztésének mérsékléséhez sokoldalú, igen jelentős erőfeszítések lennének szükségesek

globalizáció
nagyfokú mobilitás



állattenyésztés
állatgyógyászat

→

rezisztencia
fokozódás

←

humán
felhasználás



alacsony hatékonyságú
infekciókontroll

A rezisztencia nem csak az infektológus gondja!!!

A rezisztencia mint klinikailag fontos jelenség

1970

2050

változó beteg populáció növekvő antibiotikum igénnyel
Több idős, illetve csökkentimmunitású beteg
Több idegentest, intervenció, műtét,
Szélesedő kórokozó spektrum
Növekvő rezisztencia, növekvő antibiotikum igény
És így tovább……..

2021

2030

Alapvető ellentmondás

alacsony fogyasztás

versus

magas rezisztencia

Lehetséges okok:

-inadekvát alkalmazás

-elégtelen infekció kontroll

A hazai antibiotikum alkalmazás jellemzői

A széles spektrumú antibiotikumok túlhasználata

- **Túl sok fluorokinolon alkalmazás**
- **Amoxycillin/klavulánsav alkalmazása ampicillin vagy amoxicillin helyett**
- **Carbapenemek használata penicillinek helyett**

Leggyakoribb általános hibák

- megalapozott indikáció hiánya:

--felső légúti infekciók antibiotikum kezelése

--asymptomatikus bacteriuria kezelése

-- szerológiai vizsgálatok eredményének hibás értékelése és kezelése

- a szükségesnél hosszabb időtartamú kezelés

-- a perioperatív profilaxis alkalmazás folytatása 1x dózis helyett

-- rekurráló alsó húgyúti infekciók illetve krónikus bronchitisek, sinusitisek tartós vagy rendszeres antibiotikum kezelése

Béta-hemolizáló streptococcusok -kórokozók

A csoportú streptococcusok (GAS)
S.pyogenes
humán patogén (torok, bőr)

B csoportú streptococcusok (GBS)
S. agalactiae
(genitáliák, alsó gastroint. traktus)

C,G csoportú streptococcusok GCGS
S. dysgalactiae *subspecies* ***equisimilis***
(humán és állat patogén torok, gastroint. traktus)

Patogenitás:

- virulencia faktorok
- M protein
- exotoxinok:
- -erythrogen toxin, skarlát
- -pyrogen exotoxin A, B

A felsorolt **patogenitási faktorok** minden fenti streptococcus csoportban megjelenhetnek, változhatnak időben és térben. A pyrogén exotoxinok leggyakrabban a *S.pyogenesben* fordulnak elő

Klinikai megjelenési formák

- **Lokalizált** infekciók, mint cellulitis, pharyngitis

- **Invaziv** infekciók, toxikus shock szindróma (TSS) nélkül, leggyakoribb megjelenési formái:
- nekrotizáló lágyrész infekció
- bacteremia nyilvánvaló fókusz nélkül
- pneumonia (nekrotizáló)
- gyermekágyi láz

- **Toxikus shock szindróma**, az invaziv *S.pyogenes* infekciók mintegy harmadában, ami minden megjelenési formában kialakulhat

Figure 3

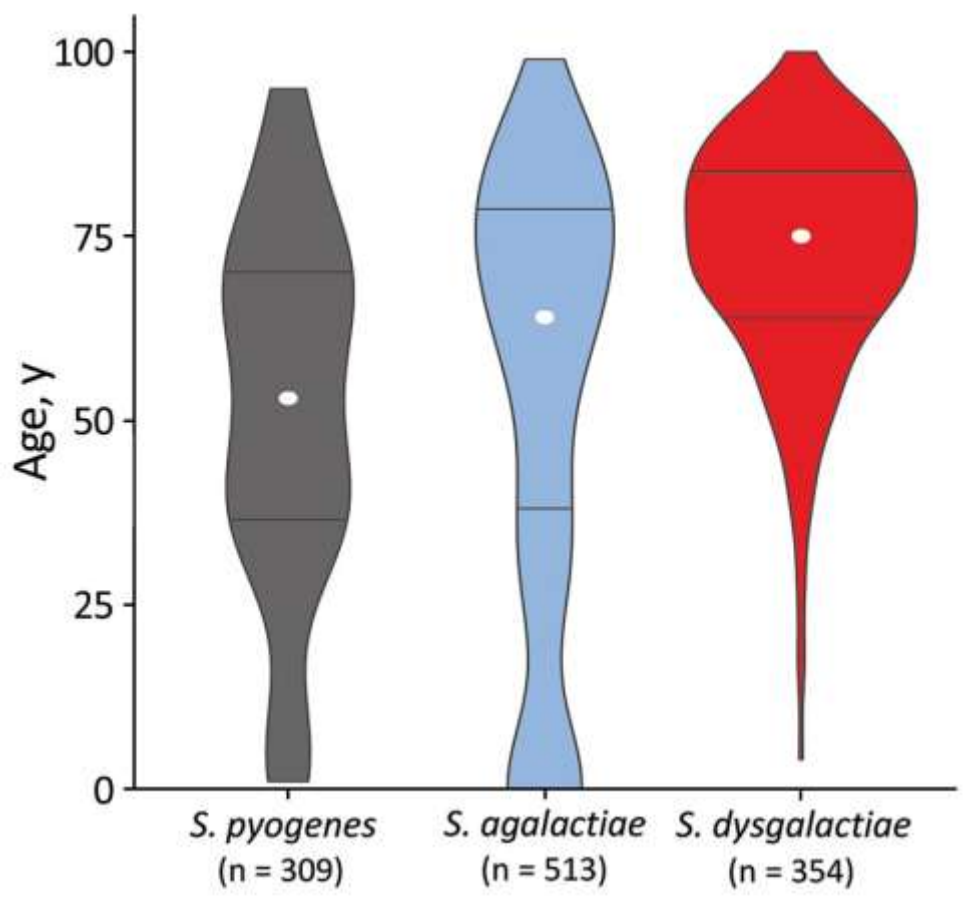


Figure 3. Age distribution for patients with β-hemolytic streptococcal bloodstream infections, western Norway, 1999–2021. The violin plot is based on 1,176 cases of β-hemolytic streptococcal bloodstream infection in Health Region Bergen, Bergen, Norway. The total number of cases is indicated for each species. The width of each figure corresponds to the proportion of patients in that age group. White circles represent the median age and horizontal bars indicate interquartile range.

Oppegaard O, Glambek M, Skutlaberg D, Skrede S, Sivertsen A, Kittang B. Streptococcus dysgalactiae Bloodstream Infections, Norway, 1999–2021. Emerg Infect Dis. 2023;29(2):260-267. https://doi.org/10.3201/eid2902.221218

2017-től ismét jelentősen nő A S.pyogenes infekciók gyakorisága

UK Health Security Agency iGAS

Group A streptococcal infections: update on seasonal activity in England, 2021 to 2022
Updated 20 September 2022 alapján

	Megerősitett esetszám	7 napon belüli halálozás
2017-18	**2825**	**354**
2018-19	**2185**	**202**
2021-22	**1747**	**180**
2022-23	**3581**	**491**

Coutore-Cossette A et al: Secular trends in incidence of invasive beta-hemolytic streptococci and efficacy of adjunctive therapy in Quebec, Canada, 1996-2016

PLoS One. 2018; 13(10): e0206289

	A n=249 Streptococcus pyogenes	B n=304 Streptococcus agalactiae	C, G n=188 Streptococcus dysgalactiae
Medián életkor (év)	42,7	59,7	70,7
Cellulitis %	20,5	22	51,6
Nekrotizáló fasciitis	14,1	1	2,1
Pneumonia	24,9	11,8	8,5
Primer bacteriaemia	4,8	17,4	9,0
Septikus shock	26,9	15,5	13,8
Halálozás	8,0	7,9	9,0

Streptococcus pyogenes Pneumonia in Adults: Clinical Presentation and Molecular Characterization of Isolates 2006-2015. Tamayo E et al. PLOS ONE | DOI:10.1371/journal.pone.0152640

Összesen 40 beteg, 37 otthon szerzett infekció, 21 invaziv infekció, 10 STSS

Koinfekció: 4 betegnél influenza, egyébként a megbetegedések 52,5% nem influenza szezonban történt
Klinikum:
-15 esetben multilobularis -11 esetben cavitatio, pleuralis fluidum

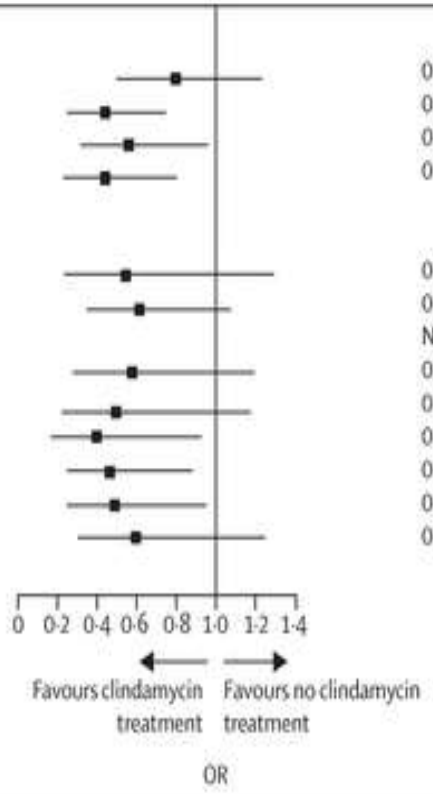
Társbetegségek:
- **67,5% idős, súlyos társbetegségekkel**
- **13 fiatalabb, társbetegség nélkül (2 halálos kimenetel)**

Kimenetel:
- **Halálozás: 8 (20%)**
- **Halálozás: 24 órán belül 4 (10%)**
- **65 évnél idősebbekben 30%**

Babiker A et al: Effectiveness of adjunctive clindamycin in β-lactam antibiotic-treated patients with invasive β-haemolytic streptococcal infections in US hospitals: a retrospective multicentre cohort study

Lancet Infect Dis. 2021 May; 21(5): 697–710.

	Clindamycin treatment		No clindamycin treatment		p value	OR (95% CI)
	Patients	Mortality (%)	Patients	Mortality (%)		
Primary analysis						
Unmatched, unadjusted	343	28 (8·2%)	736	74 (10·1%)	0·32	0·80 (0·50–1·24)
Unmatched, adjusted*					0·0031	0·44 (0·25–0·75)
Propensity-matched (1:2), unadjusted	277	18 (6·5%)	500	55 (11·0%)	0·042	0·56 (0·32–0·96)
Propensity-matched (1:2), adjusted*					0·011	0·44 (0·23–0·81)
Subgroup analysis†						
Early clindamycin treatment	97	6 (6·2%)	500	55 (11·0%)	0·16	0·53 (0·22–1·28)
Proven invasive β-haemolytic streptococcal infection	153	18 (11·8%)	282	51 (18·1%)	0·087	0·60 (0·33–1·06)
Probable invasive β-haemolytic streptococcal infection	124	0	218	4 (1·8%)	1·00	NA‡
Intensive care unit patients	55	13 (23·6%)	90	32 (35·6%)	0·13	0·56 (0·26–1·18)
Without vasopressor-dependent shock or necrotising fasciitis	37	12 (32·4%)	57	28 (49·1%)	0·11	0·48 (0·21–1·16)
Without vasopressor-dependent shock	239	6 (2·6%)	442	27 (6·1%)	0·043	0·40 (0·15–0·91)
Clindamycin treatment for >1 days	226	12 (5·3%)	500	55 (11·0%)	0·016	0·45 (0·23–0·87)
Clindamycin treatment for >2 days	183	10 (5·5%)	500	55 (11·0%)	0·032	0·47 (0·23–0·94)
Clindamycin treatment for >3 days	122	9 (6·9%)	500	55 (11·0%)	0·17	0·58 (0·29–1·24)



OR of in-hospital mortality in patients with *invasive group A β-haemolytic* streptococcal infection treated with versus without adjunctive clindamycin

Beta-Haemolytic Group A, C and G Streptococcal Infections in Southern Hungary: A 10-Year Population-Based Retrospective Survey (2008–2017) and a Review of the Literature Gajdács Márió et al Infect Drug Resist. 2020; 13: 4739–4749

Rezisztencia %	Strep pyogenes	Strep dysgalactiae
erithomycin	10,5	21,4
clindamycin	9,2	17,2

Magyarországon jelentett *Streptococcus pyogenes* és *Streptococcus agalactiae* antibiotikum érzékenység (%) 2023-ben

antibiotikum	penicillin	ampicillin	erythromycin	clindamycin
Streptococcus pyogenes				
érzékeny	100	100	85,2	86,9
rezisztens	0	0	14,8	13,1
Streptococcus agalactiae				
érzékeny	99,9	100	60,2	61,1
rezisztens	0,1	0	39.8	38,9

Forrás NNK Bakteriológiai Surveillance

Toxikus shock szindróma

Bakteriális toxin hatására kialakuló sokszervi elégtelenség:
pyrogén exotoxin (A, B, C): megkerülve a normális immun mechanizmust, direkt módon óriási mennyiségű cytokin termelést indukál (TNF, IL-1, IL- 6, IL-8). **„Szuper antigén”**
Elsődleges kórokozó: ***Streptococcus pyogenes***
Kórokozó lehet még:

- *Staphylococcus aureus*
- *Clostridiumok ssp* pl *perfringens*

Halálozás *S. pyogenes* okozta TSS-ban **30-70%** (akár 48 órán belül is)

A TSS klinikuma 1

Rizikófaktorok

- ***Enyhe trauma*** **(bőrfelszín sérülése nélkül)**
- **Sebészeti beavatkozás**
- **Varicella**
- **Szülés**
- **NSAID alkalmazása**
- -elnyomja a kezdeti tüneteket
- -gátolja a neutrophil funkciót és fokozza cytokin kiáramlást

Leggyakoribb behatolási kapuk:

- **bőr, hüvely, garat (kb 50%-ban nincs nyilvánvaló fókusz)**

A TSS klinikuma 2

Aránytalan nagy fájdalom az érintett területen, akár minimális bőrelváltozás nélkül (ami aztán nekrotizáló fasciitissé alakul át, az esetek 60-70%-ában)

+

Gyorsan (órák alatt) romló általános állapot, influenza szerű tünetekkel (láz, myalgia, hányinger, hasmenés)

+

Shock klinikai és labor tünetei (hypotenzió, oliguria, DIC),

A legfontosabb jel a kórkép rohamos progressziója!!!

Mikrobiológiai diagnózis:

-direkt kenet

-tenyésztés

-hemokultura

TSS szupportiv terápia
- minden a korai felismerésen múlik és ez néhány óra

- Intenziv ellátás
- Ha lehet sebészi feltárás, amputáció
- Immunglobulin adagolás

(az immunglobulin pozitiv szerepét több vizsgálati eredmény kétségbe vonja, nem homogén beteg populáció)

TSS antibiotikum terápia – minden a korai felismerésen múlik és ez néhány óra

Empirikus (nincs kimutatott kórokozó) terápiában:

Vancomycin (2 g) +

Clindamycin (3x900 mg) +

Piperacillin/tazobactam (4-5 x 4,5 g) vagy

Imipenem (3x1 g)

Streptococcus esetén célzott terápiában

penicillin (6x4 MU)+ clindamycin (3x900 mg)

Alternatívák

Penicillin helyett : ampicillin (4x3g), ceftriaxon (1x4g) cefazolin(3x2)

Clindamycin helyett: linezolid (2x600 mg)

Összefoglalás 1.

- **a súlyos, invaziv streptococcus infekciók száma az 1960-as évektől világszerte növekszik**

- **a *Streptococcus pyogenes* okozta súlyos infekciók száma mellett egyre több a *S.agalactiae* és a *S. dysgalactiae* okozta szisztémás infekció. 2017 óta újra emelkedő invaziv *S.pyogenes* gyakoriság**

- **az invaziv infekciók megjelenhetnek nekrotizáló fasciitis, pneumonia, cellulitis, bacteriaemia formájában és mindegyikhez csatlakozhat toxikus shock szindróma**

- **„megjelent” a toxikus shock szindróma azon formája, mely főleg a fiatal, többnyire egészséges populációt érinti (szerencsére még viszonylag ritka)**

Összefoglalás 2

-bár még megtartott a streptococcusok penicillin érzékenysége, 20-40%-ra emelkedett a makrolid illetve clindamycin rezisztencia, ami esetén csökken a kezelés hatékonysága az invaziv kórképekben

-A diagnózis a klinikai képen és a mikrobiológiai vizsgálat eredményén alapszik (Gram festés)

-Terápia:
szupportiv (intenziv) ellátás+ sebészi ellátás + antibiotikum ±immunglobulin

Minden a korai felismerésen múlik és ez néhány óra!!!