

Az antibiotikum terápia aktualitásai, alapelvei

Dr. Nemes Zsuzsanna

Klinikai főorvos

PTE I Belgyógyászat Infektológia Tanszék

2019

Preantibiotikus, antibiotikus (golden ages), posztantibiotikus korszakok

- MDR-,
- XDR-,
- Pandrug rezisztens kórokozók.
- ESCAPE Kórokozók: *Enterococcus faecium*,
S. aureus,
Klebsiella pneumoniae,
Acinetobacter baumannii,
Pseudomonas aeruginosa,
Enterobacter spp.
- WHO: priority 1: kritikus-carbapenem rezisztens GNB
priority 2: sürgős- vancomycin rezisztens GPB,
fluoroquinolon rezisztens *Campylobacter*-, *Salmonella*,
clarithromycin rezisztens *Helicobacter*,
cephalosporin, fluoroquinolon rezisztens *Neisseria gonorrhoeae*.

Változás a kórokozókban

- Kezdetben Gram pozitív baktériumok egészségesekben (*S. aureus*, *S. pneumoniae*)
- 1950-1980-ig Gram negatív baktériumok, a betegek 95%-ában hajlamosító tényező, vagy alapbetegség.
- 1980-tól ismét Gram pozitív mikrobák-centrális intravénás kanülök, katéterek (MRSA, *Enterococcus sp.* *S pneumoniae*).
- 2000-MDR Gram negatív
- Gombák,
- Polimikróbás szepszisek.

Alapelvek

- Pontos (mikrobiológiai) diagnózis.
- Az empirikus és a célzott terápia különbségének ismerete.
- Rövid ideig hatékony kezelés.
- farmakokinetika/farmakodinamia.

farmakokinetika: a gyógyszerek szervezeten belüli sorsa,
farmakodinamia: a gyógyszer szervezetre kifejtett hatása

- A beteg adottságai.
- Költséghatékonyság.

Az empirikus kezelést befolyásoló tényezők

- A beteg állapota, az infekció helye.
- Helyi rezisztencia viszonyok, a korábbi antibiotikum kezelés.
- Kombináció, vagy monoterápia?
kellő spektrumú legyen, ne legyen a kórokozó
rezisztens vele szemben, legyen meg a szinergista kombináció lehetősége.

A kombinációk alkalmazása

- Szinergén hatás esetén (*Enterococcus sp.* penicillin+aminoglicosid)
- Ha a kezelés rövidül a kombinációval: *Streptococcus viridans* endocarditis –
- penicillin+gentamycin,
- ceftriaxon+gentamycin } 2 hét
- vagy penicillin, ceftriaxon 4 hét
- kritikus állapotú beteg nosocomiális infekcióval (MDR *Pseudomonas aer.*, *Acinetabacter baum.*),
- HIV, TBC.

Mit kezeljünk?-Kolonizáció-kórokozó

- Normal flóra tagjai esetén (pl. *Pneumococcus*, *Staphylococcus sp.*) a klinikai kép dönt.
- Ha az egyébként steril helyekről izoláljuk a mikroorganizmust (vér, mellüregi folyadék), egyértelmű.
- Korábbi kolonizáció ismerete a betegben. Dekolonizáció kérdései
- MRSA bőrről, coagulase negatív *St. epidermidis* hemokultúrában

pharmakokinetika/ pharmakodinamia (pk/pd) szempontjai

- Az időfüggő antibiotikumoknak lassan alakul ki a baktericid hatásuk (β -laktámok), a koncentrációjuk a következő dózis beadásáig kell, hogy meghaladja a MIC értéket.
- A koncentráció dependens antibiotikumok (aminoglicosidok, fluoroquinolonok) a serum koncentráció csökkenése után is aktívak: „csúcs koncentráció” határozza meg az effektivitást.

(Augmentin vs. amikin)

Az antimikróbás kezelés egyéb szempontjai

- Vese, illetve májfunckió
- Életkor -idős korban a creatinin clearance-t (életkor és a testsúly) is figyelembe kell venni.
- Genetikai variációk-HIV infekció esetén abacavir kezelés a HLA-B*5701 genetikai variánsban súlyos allergiás reakció-ARDS, anaphylaxia, bőrexanthema.
- G6PD hiány dapson, nitrofurantoin, primaquin hemolízist okoz.
- Cytochrome P450 rendszer vizsgálata antimikróbás szer használata előtt. (rifamed induktor, makrolid, azolok inhibitor).

Az antibiotikum kezelés időtartama

- Az Ab kezelés legyen rövid, hatékony.
- UTI-3 nap,
- Otthon szerzett pneumonia 5 nap,
- Lélegeztetett beteg 8 nap.
- Hosszú ideig tartó kezelés: invazív gombainfekció
endocarditis
osteomyelitis

Meghatározó a kezelésre adott válasz-láz, CRP, prokalcitonin, leukocytózis, képalkotó-radiológiai regresszió késik!

Perzisztáló bakteremia jelentősége! (endocarditis)

Antibiotikum kezelés beültetett implantátumok, eszközök esetén

- Biofilm, polymer matrix képződik.
- Az elhúzódó antibiotikus kezelés eredménytelen lehet, mellékhatások kialakulásához, rezisztens baktériumok megjelenéséhez vezethet. *Staphylococcusok* esetében biofilm képződéskor jó hatása van a rifamednek és a fluoroquinolonoknak (műbillentyű, ízületi protézisek).
- Ha az implantátum eltávolítása nem lehetséges, szupresszív, hosszú idejű AB kezelés javasolt.

Az antimikróbás rezisztencia Magyarországon és az Európai Unió országok átlagában 2015-ben (European Centre for Disease Prevention and Control, EARS-Net surveillance adatok 2016).

Pathogen	Magyarország	Európai országok (30 átlaga)	Tendencia 2012-2015	
			Mo	EU
ESBL- <i>Escherichia coli</i>	17 %	13 %	=	>
MDR <i>Escherichia coli</i>	6.7 %	5.3 %	<	>
ESBL- <i>Klebsiella pneumoniae</i>	36 %	26 %	<	<
CR <i>Klebsiella pneumoniae</i>	0,1 %	8,1 %	>	>
MDR <i>K. pneumoniae</i>	30,2 %	18,6%	<	>
CR <i>Acinetobacter spp</i>	51,7 %	35 %	>	>
CR <i>Pseudomonas aer.</i>	27 %	15 %	>	>
MRSA	24,7 %	16,8 %	=	<
VRE vancomycin rezistens <i>E. faecium</i>	16,7 %	8.3 %	>	>

Eltérő, illetve közös trendek

- Nagy a különbség Észak-, Nyugat, -valamint Dél-, és Kelet- Európa országai között.
- Fokozódik a colomycin és carbapenem rezisztens *Klebsiella pneumoniae* elterjedése.
- Fokozódik a colomycin rezisztencia (Görögország, Olaszország).
- Nő a vancomycin rezisztens *Enterococcus faecium* törzsek száma.

A rezisztens kórokozók terjedése globális fenyegetés-l „Iraqibacter”,
Clostridium difficile.

Az átlag populáció is érintett, azonban a nosocomiális infekció gyakoribb, súlyosabb, magas mortalitású.

Következmények

- Mortalitás: **jelenleg** 700 000 ember hal meg évente világszerte rezisztens baktériumok által okozott infekcióban, Európában 25000.

A fejlődő országokban évi 210000 halálos
neonatólis szepszis

2050-re 10 millió ember halálát becslik évente MDR kórokozók által okozott infekcióban.

Célkitűzés

Maximalizáljuk az infekciók kezelését, minimalizáljuk annak a lehetőségét, hogy egy kezelhető fertőzést ne gyógyítsunk meg.

1. „10x20” progress-10 új AB új kémiai struktúrával, széles spektrummal, több támadásponttal.
2. Új kombinációk-különböző osztályokba tartozó AB-k eltérő támadásponton hatva szinergén hatásúak: sejtfal szintézis gátlók, fehérje szintézist gátlók, DNS szintézist gátlók.
3. Orális antibiotikumok.
4. Gyermekekben, terhesekben biztonsággal adható AB-k.

Régi AB új kombinációkban Colomycin

- Gram negatív MDR kórokozók (carbapenemase termelő Enterobaktériumok) Utolsó választás!
Növekvő rezisztencia.

Szinergén kombinációk újabb lehetőségek:

Colomycin+Tygacil, CR	<i>A. baumannii</i> , pandrug rezisztens <i>A. baumannii</i> ,
"	+aminoglycosid :MDRGNB,
"	+rifampicin, VAP <i>A. baumannii</i> ,
"	+ imipenem, MDR <i>A. baumannii</i> , <i>K. pn</i>
"	+meropenem, MDR <i>A. baumannii</i> ,
"	+sulbactam-MDR <i>A. baumannii</i>

Kombinációk

- Colistin+meropenem+tigecyclin-KPC-carbapenemase
- Meropenem+ceftazidime/avibactam KPC-carbapenemase
- Fosfomicin+colomycin MDRGNB UTI esetén

Régi AB új dózisban Tigecyclin-Tygacil

- Glycylcyclin-bacteriostatikus, új AB struktúra, 1x100 mg, majd 2x50 mg naponta iv.
- G+, G- és anaerob spektrum (ESBL, MRSA, VRE, VISA. CR enterobaktériumok-
Acinetobacter baumannii ellen is aktív).

Pseudomonasra, *Proteusra* nem hat.

- Javasolt:komplikált bőr és lágyrész infekció,
komplikált intraabdominális infekció,
otthon szerzett pneumonia.(„cid”legionella, pneumococcus ellen)
Clostridium difficile sepsis.
- **Újabb alkalmazás:** dupla dózis (200 mg, majd 2x100 mg) kritikus állapotú
betegben multirezisztens kórokozók esetén.
Colomycinnel kombináció:”GNB superbag”.

Clostridium difficile- Fidaxomicin

- Makrociklikus antibiotikum, a vancomycinnél 8x jobb aktivitást mutat *Clostridium difficile*-vel szemben.
- Dózisa 2x200 mg 10 napig.
- Szelektív hatású, a bélből nem szívódik fel, a bélflórát kevésbé károsítja.
- Protokoll szerint enyhe, vagy közép súlyos CDI-ben is elsőként adható, ha rekuráló infekcióra hajlamosító rizikófaktor van jelen:
 1. <65 év,
 2. korábbi CDI az anamnezisben,
 3. egyidejű AB használat,
 4. súlyos alapbetegség,
 5. egyidejű protonpumpa inhibitor kezelés,
 6. súlyos klinikai képpel kezdődő CDI.
- Infektológus szakvéleménnyel kedvezménytel írható.
- Amerikai ajánlás szerint (IDSA) felnőttben metronidazol alkalmazása nem javasolt.

MDRGPB: Oxazolidinones-új antibiotikum struktura

- Bakteriosztatikus fehérje szintézis gátlók: linezolid, Zyvox
tedizolid, Syvextro.
- MDRGPB kórokozók ellen hatékonyak: MRSA,
VRSA,
penicillin rezisztens
pneumococcusok
M. tuberculosis, *M. avium*.

Cadazolid-*Clostridium difficile* kezelésére.

Linezolid-Zyvox

- Súlyos infekcióban: 2x600mg iv.: komplikált bőr-és lágyrész, nosocomiális pneumonia,
- Nem súlyos infekcióban: 2x400mg iv.: otthon szerzett pneumonia,
nem komplikált bőr-és lágyrész.

Orális kezelés sequenciálisan.

Serotonin antagonistákkal interakció.

Tedizolid-Sivextro

- Bakteriostatikus AB, parenterálisan, orálisan alkalmazható.
- Indikáció: Gram pozitív kórokozók által okozott bőr-és lágyrész infekciók.
- Dózisa 200mg/nap 1x parenterálisan, vagy orálisan 5 napig.
- A rövidebb alkalmazás miatt kevesebb mellékhatás, nincs interakció serotonin antagonistákkal.

MDRGPB Lipopeptidek

- Daptomycin (Cubicin) MDR Gram pozitív infekció, VRE is. Komplikált bőr-és lágyrész fertőzésekben 4mg/kg iv. 1x.
- Endocarditisben 6 mg/kg (iv). 1x.
- Baktericid aktivitású, hosszú posztantibiotikus hatás. Naponta 1x adható parenterálisan.
- Pneumoniában nem adható.
- Surotomyacin-orális lipopeptid Clostridium difficile kezelésére.

MDRGPB-Glycopeptidek

- Telavancin (Vibativ) AbSSSi esetén napi 1x parenterálisan
- Dalbavancin (Dalvance) :hosszú felezési idő (250 óra), heti 1x
- Oritavancin (Orbativ): hosszú felezési idő (350 óra), 1 dózis/
infekció AbSSSi ambulans kezelés.

MDRGPB Streptograminok (dalfopristin-quinupristin)

Synercid, parenterálisan adható. 7,5 mg/kg iv 8-12 óránként.

Baktericid hatású a Gram pozitív kórokozókkal szemben. Súlyos, multirezisztens Gram pozitív fertőzésekben indikált.

VRSE szeptikémia, súlyos bőr –és lágyrészfertőzések.

β -laktamáz gátlók

- Tazobactam,
- Avibactam,
- Vaborbactam,
- Relebactam.

MDRGNB β éta laktám AB: ceftolozane/tazobactam-Zerbaxa

- Új cefalosporin (ceftolozane)+
régi β -laktamaze inhibitor (tazobactam).
- Indikáció: Gram negatív (MDR is) kórokozók-*Pseudomonas aeruginosa*, *ESBL*
termelők, néhány anaerob.
- Indikációja:Komplikált húgyuti infekció,
komplikált intraabdominális
infekció(+metronidazol),
VABP.

Dózis:3x1,5g/nap iv.

Ceftazidime / avibactam-Zavicefta

- 3. gen. cephalosporin+új β -laktamaze inhibitor.
- MDR GNB: ESBL, carbapenemaze termelők.
- Indikáció: komplikált ÚTI,

Komplikált intraabdominális infekció,
(+metronidazol).

VAP, HAP

Dózis: 3x2,5g/nap

Új AB-k a közeljövőben Gram negatív „superbugs”

- Imipenem/cilastatin/relebactam: cUTI, cIABD, HAP, VAP
- Meropenem/vaborbactam :cUTI cIABD, VAP, HAP, lázas neutropenia
- Aztreonam/avibactam :cIABD
- Cefiderocol siderophore cephalosporin siderophore monosulfactam: ÚTI
- Plazomicin: ÚTI,HAP, VAP, cIABD, CRE,
- Eravacyclin: cIABD, ÚTI,
- Omadacyclin: CAP,AbSSSi, ÚTI,
- Solithromycin: pneumonia, STD.

Fosfomicin-régi AB parenterális adagolásban

- 3 g egyszeri orális alkalmazása 2 napig megfelelő koncentrációt biztosít alsó UTI-ban
- ESBL és carbapenemase termelő, Gram negatívok ellen is hatékony.
- Parenterális alkalmazás pyelonephritisben 2 g 4x/nap 7 napig.
- MDRGNB , carbapenemase termelők ellen is hat.
- Kombinációban (tigacyl, colomycin, aminoglycosid) hatékonyabb.

Fluoroquinolonok

- Delafloxacin, (Baxdera):MSSA, MRSA, MDRGNB
- Indikáció:COPD exacerbáció,
Pneumonia,
intraabdominális inf
ABSSSI

Monobaktam

- Aztreonam (Azactam): Gram- kórokozók esetén
Nem hatékony ESBL, KPC carbapenemase termelő
baktériumokkal szemben.
- Aztreonam/avibactam kombináció-hatékonyság nő

Aminoglycosid

- Plazomycin (ZEMDRI): Baktericid
MDRGNB (CR *K. pneumoniae*, *Acinetobacter*).
Pseudomonas spp-re kevésbé hatékony.
- Javasolt : komplikált ÚTI,
súlyos CRE infekciók esetén.

Ketolid

- Solithromycin (Solithera)- respirációs kórokozók ellen, az azithromycinre rezisztensek esetén.
- Otthon szerzett pneumonia, STD.
- Parenterális, orális.
- Gyermeknek, terheseknek is.

Tetracyclin

- Erevacycline-(Xerava) MDRGPB és GNB

Komplikált intraabdominális fertőzések iv.

UTI

- Omadacycline- MDR GPB és GNB, anaerobok és atípusos baktériumok.

IV és orális forma ABSSI, CABP kezelésére

Teendők

- Bed side diagnosztikus tesztek,
- Vakcinálás,
- Kéz higiéné,
- Izolálás,
- Infekció kontroll,
- Antimikrobás stewardship.

Az infekciók nem antimikróbás kezelése

- Sebészi ellátás,
- Corticosteroidok,
- Granulocyta stimuláló,
- Immunglobulin,
- Probiotikumok.

Az antimikróbás kezelés káros hatásai

- Direkt

Allergia,

Toxikus mellékhatás

Gyógyszer interakció

Terápiás kudarc

- Indirekt

Megváltozott bélflóra-emberben, állatban: *Clostridium difficile*,

MDR,

Környezeti hatás

A gyermekkori antibiotikum fogyasztás és a gyermekkori elhízás, valamint az IBD között kapcsolat van.

