

Az antibiotikum terápia aktualitásai, alapelvei

Dr. Nemes Zsuzsanna

Klinikai főorvos

PTE I Belgyógyászat Infektológia Tanszék

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*,
cephalosporin, fluoroquinolon rezisztens *Neisseria gonorrhoeae*.

Alapelvek

- Pontos (mikrobiológiai) diagnózis-megfelelő indikáció-kórokozó által irányított kezelés.
- Az empirikus és a célzott terápia különbségének ismerete.
- Rövid ideig hatékony kezelés.
- Pharmacokinetika, pharmacodynamia.
- AB koncentráció az infekció helyén.
- A beteg adottságai.
- Költséghatékonyság.

A rezisztencia kialakulásának gátlása-korrekt antibiotikum kezeléssel

1. Több fajta antibiotikum egyidejű használata! Ha kevés antibiotikumot használnak nagy mennyiségben, az magas szelekciós nyomást jelent.
2. Az átlagos MIC értéket meghaladó dózisú AB koncentrációt érjünk el! Alacsony dózis tartós alkalmazása káros!
Hatékony, magas koncentrációt alkalmazzunk **rövid** ideig.
3. Bizonyos kórokozók esetében (*S. pneumoniae*) az antibiotikumok szokásosnál nagyobb dózisának alkalmazásával a rezisztenciát át lehet törni.

EUCAST 2020 European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing

- Mérsékelten érzékeny kórokozók emelt dózis, illetve megnövelt expozíció esetén érzékennyé válnak, azaz ha a szokásos dózis fölé emeljük a dózist az AB hatékonnyá válik
- Az expozíciót megnövelhetjük:
 1. Egyszeri adag emelésével,
 2. Gyakoribb alkalmazással,
 3. Elhúzódozó alkalmazással-infúzióban (3h Meronem)
- Példa: ***Pseudomonas aeruginosa*** esetén a piperacillin/tazobactám-Tazocyn dózisa 3x4,5 g helyett 4x4,5 g/nap
- emelni kell a cefepime, ceftazidime és az imipenem, a ciprofloxacin, a levofloxacin dózisát is a hatékonyság eléréséhez *Pseudomonas aeruginosa* kezelésekor.

EUCAST-*Pseudomonas aeruginosa*

- Normális dózis is hatékony:
- Colistin,
- Amikacin,
- Tobramycin,
- Ceftazidime/avibactam,-Avicaz
- Meronem esetén

Emelt dózisok

- Penicillin-(6x2M) 6x4M
- Ampicillin (3x2 g) 4x2 g iv, listeriózisban 6x2g iv.
- Amoxicillin/clav (3x1,2g) 3x2,4 g p os 3x1g

Emelt dózisok (Infekciós endocarditis, osteomyelitis kezelésénél)

- Cefazolin (3x1g) 3x2 g
- Ceftriaxon (1x2 g) 2x2g, 1x4g
- Cefotaxim (3x1g), 3x2g
- Cefepime (2x2g) 3x2g
- Amikacin (15 mg/kg) 30mg/kg
- Gentamycin (1-3 mg/kg /nap) 6mg/kg
- imipenem/cilastatin (4x500 mg) 4x1g.
- Meropenem (3x1g) 3x2g

Sumetrolim: emelt dózis szükséges

- Sumetrolim: *Pneumocystis jiroveci* (2x2
10mg/kg)

2x3 tabl -20mg/kg

- *Stenotrophomonas maltophilia* :
Emelt dózisban:3x2 tabl

Emelt dózis szükséges kórokozók szerint

- *Acinetobacter* –ciprofloxacin
- *Staphylococcus aureus*-cephazolin (moxifloxacin dózisát nem kell emelni
- *Streptococcus pyogenes*} levofloxacin emelt dózis
- *Streptococcus pneumoniae*} levofloxacin emelt dózis
- *Enterococcus faecalis* :imipenem/ cilastatin-emelt dózis

Hemophilus influenzae

- Amoxicillin} p. os emelt dózis, iv nem
- cefuroxim} p. os emelt dózis, iv nem

Moraxella catarrhalis

- Cefuroxim emelt dózis

Mit kezeljünk?-Kolonizáció-kórokozó

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

Időzítés

- Azonnal empirikus antimikróbás kezelés életveszélyes infekciókban neutropenia, sepsis, meningitis,
- Késleltetve- mikrobiológiai diagnosztika után-osteomyelitis, endocarditis, ahol hosszú idejű az AB kezelés.

Pharmacodynamiás jellegzetességek

- Az időfüggő antibiotikumoknak lassan alakul ki a baktericid hatásuk (vancomycin, 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)

A kombinációk alkalmazása a gyakorlatban

- Ha a szerek szinergén hatást fejtenek ki (*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

- *Pseudomonas aeruginosa* lehetősége-Pseudomonasra is ható β -laktam+fluoroquinolon vagy,
 β -laktam + aminoglicosid.
- Hasi infekciókban anaerobok-metronidazol
- Tuberculózis, HIV infekció-rezisztencia gyorsan kialakul, a terápiás lehetőségek limitáltak.

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, de 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, leukocytózis, képalkotó-radiológiai regresszió késik!

Perzisztáló bakteremia jelentősége! (endocarditis)

Antibiotikum kezelés beültetett implantátumok, eszközök esetén

- Beültetett implantátum:
 - Ideiglenes (iv. kanül, hólyagkatéter),
 - végleges (műbillentyű, protézisek)
- Biofilm, polymer matrix képződik, ami az antimikróbás kezelés hatékonyságát rontja.
- Ezen infekciók elhúzódó antibiotikus kezelése 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, suppresszív, hosszú idejű AB kezelés javasolt.

A Gram negatív spektrummal bíró AB nehezebben diffundál.

- A Gram pozitív baktériumokat a peptidoglycan falon kívül a cytoplasma membran veszi körül
- A Gram negatív baktériumokban a peplidoglycan fal szendvics szerűen 2 membran között helyezkedik el, a cytoplasma -és egy külső membran között.

Az antimikróbas 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.
- Nő a vancomycin rezisztens *Enterococcus faecium* törzsek száma.

A rezisztens kórokozók terjedése globális fenyegetés-*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.

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 *A. baumannii*, pandrug rezisztens *A. baumannii*,

- " +aminoglycosid :MDRGNB,
- " +rifampicin, VAP *A. baumannii*,
- " + imipenem, MDR *A. baumannii*, *K pneumoniae*,
- " +meropenem, MDR *A. baumannii*,
- " +sulbactam-MDR *A. baumannii*

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

- Macrociclikus 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 középsúlyos 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 kedvezménnyel 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

- Bakteriosztatikus 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.
- Pneumóniában nem adható.
- Surotomycin-orális lipopeptid Clostridium dfficile 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/ceftolozane, Zerbaxa
- Avibactam/ceftazidime, Avycaz
- Avibactam/aztreonam, Actavis
- Avibactam/ceftaroline,
- Vaborbactam/meropenem, Carbavance
- Relebactam/imipenem/cilastatin.

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-Avycaz

- 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 antimikróbas kezelés kudarca

- Nincs indikáció : gyógyszer indukált láz, autoimmun betegség , tumorok.
- Colonizáló baktérium kezelése,
- Célzott kezelés halogatása a kórokozó ismeretében,
- Profilaktikus kezelés meghosszabítása,
- Kevés antimikróbas szer excesszív használata (fluoroquinolon , ampicillin rezisztens *E. coli*)



Az AB „stewardship”

- Az antibiotikum kiválasztásának, a dozírozás, a terápia időtartamának, módjának optimalizálása abból a célból, hogy maximalizáljuk a hatékonyságot és minimalizáljuk a káros hatást.
- Team koordinálja; infektológus , mikrobiológus, hygenikus.
- Infekció kontroll.

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.

