

Az antibiotikum terápia aktualitásai, alapelvei

Dr. Nemes Zsuzsanna

főorvos

2024

Csendes járvány

1. Az MDR kórokozók terjedése „poszt antibiotikus” évek eljövételét hozhatja.
2. Európában évente 33000 halálos esetet becsülnek.
3. A SARS-CoV-2 pandemia fokozta a rezisztens kórokozók elterjedését.
4. Az antibiotikum rezisztencia terjedése politikai hangsúlyt is kapott, 2017-ben G20 országok: intenzív, összehangolt kollaborációt sürgettek.

WHO global priority pathogens list of antibiotic-resistant bacteria 2017

- **Priority 1: CRITICAL**

- *Acinetobacter baumannii*, carbapenem-resistant
- *Pseudomonas aeruginosa*, carbapenem-resistant
- *Enterobacteriaceae*, carbapenem-resistant, ESBL-producing

-

- **Priority 2: HIGH**

- *Enterococcus faecium*, vancomycin-resistant
- *Staphylococcus aureus*, methicillin-resistant, vancomycin-intermediate and resistant
- *Helicobacter pylori*, clarithromycin-resistant
- *Campylobacter spp.*, fluoroquinolone-resistant
- *Salmonellae*, fluoroquinolone-resistant
- *Neisseria gonorrhoeae*, cephalosporin-resistant, fluoroquinolone-resistant

-

- **Priority 3: MEDIUM**

- *Streptococcus pneumoniae*, penicillin-non-susceptible
- *Haemophilus influenzae*, ampicillin-resistant
- *Shigella spp.*, fluoroquinolone-resistant

Aktualizálás 2024-ben

Kritikus pathogenek	Magas kockázatú pathogenek	Közepes kockázat
<i>Acinetobacter baumannii</i> carbapenem rezisztens	<i>Salmonella typhi</i> fluoroquinolon rezisztens	Group A Streptococci makrolid rezisztens
Enterobacteriumok 3.gen cephalosporin rezisztens	<i>Shigella</i> spp. fluoroquinolon rezisztens	<i>Streptococcus pneumoniae</i> makrolid rezisztens
Enterobacteriumok carbapenem rezisztens	<i>Enterococcus faecium</i> vancomycin rezisztens	<i>Haemophilus influenzae</i> ampicillin rezisztens
<i>Mycobacterium tuberculosis</i> rifampicin rezisztens	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> carbapenem rezisztens	Group B Streptococcus penicillin rezisztens
	Non typhoidal <i>Salmonella</i> fluoroquinolon rezisztens	
	<i>Neisseria gonorrhoeae</i> cephalosporin és fluoroquinolon rezisztens	
	MRSA	

Az antimikróbás stewardship

- Mérsékli a rezisztencia terjedését
- 5D stewardship:diagnózis, drug, dose, duration, de-escaláció
 1. helyes indikáció alapján,
 2. legalkalmasabb antibiotikum,
 3. kellő dózisban,
 4. kellő ideig
 5. de-eszkaláció elveit figyelembe véve.
- Fontos a klinikusok mellett a betegek edukációja az antibiotikum használat visszaszorításában.
- Monitorozás-watchfull waiting
- Késleltetett antibiotikum rendelés

Járóbetegség leggyakoribb infekcióinak kezelése

CDC 2024 április

Kórkép	epidemiológia	diagnózis	kezelés
Akut rinosinusitis	90-98% vírusos	Súlyos, perzisztáló, v. 3-4 nap alatt romló tünetek Sinus rtg nem szükséges	Amoxicillin, amoxicillin/clav. Makrolid nem javasolt. PA: doxycyclin
Akut bronchitis	Köhögés jellemző. Színes köpet lehet.	Pneumonia kizárása! MRTG nem szükséges	Köhögés csillapítók, tüneti szerek
Felső légúti infekció	Legalább 200 vírus okozza	Láz, köhögés, torokfájás, orrfolyás stb.	Non steroid, tüneti
Pharyngitis	A csoportú beta- hemolizáló streptococcus 5-10% felnőttben	Gyors antigen teszt. Garatleoltás nem rutin	10 napos amoxicillin. Allergia esetén cephalosporin. Azithromycin rezisztencia nő.
Akut nem komplikált cystitis	Rendszerint <i>E. coli</i> okozza	Nitrit és leukocytá esteraze	nitrofurantoin, fosfomicin

1. Helyes indikáció-korrekt diagnózis

- A gyors diagnosztikus tesztek segítenek (group A *Streptococcus* -vizelet *S. pneumoniae*, *Legionella pneumophila* antigen , MRSA PCR -bőr)
- A biomarkerek-CRP, prokalcitonin,
- Hemokultúra,
- Aktiv monitorozás „watchful waiting” pl. COPD akut exacerbációja, divertikulitis, akut sinusitis.
- Késleltetett AB kezelés-a mikrobiológiai lelet megérkezése után.

2. Legalkalmasabb antibiotikum

Pharmakokinetika (pk) pharmakodinámia (pd)

- PK- a gyógyszer szervezetben belüli sorsa
- PD- a szervezetre gyakorolt hatása

A szer az infekció helyén hasson,

Mekkora legyen a napi dózis,

Mi legyen a bevitel módja,

Milyen legyen az alkalmazás gyakorisága.

Pharmakokinetika pk,

- Felszívódás,
- Biohasznosulás –az a gyógyszer mennyiség, ami a szisztémás keringésbe kerül),
- Eloszlás,
- Szöveti koncentráció,
- Fehérje kötő helyek,
- Metabolizmus,
- Kiválasztás,
- Gyógyszer interakció,
- Védekező mechanizmusok.

Pharmakodinamia

- Koncentráció függő-pl. beta laktamok szintje tartósan a MIC érték felett legyen az adagolások között (pl.tartós infúzióban adjuk),
- Időfüggő,
- Koncentráció és időfüggő AB.

3. Megfelelő időtartam

- Az Ab kezelés legyen rövid, de hatékony, magas cc rövid ideig. Individualizálni kell!
- ÚTI 1-3-5-7 nap,
- Otthon szerzett pneumonia 5-7 nap,
- Lélegeztetett beteg 8 nap.
- Endocarditis 4-6 hét
- Osteomyelitis 6 hét

Meghatározó a kezelésre adott válasz-radiológiai regresszió késik!

Perzisztáló bakteremia jelentősége:

endocarditis, osteomyelitis,

MDR kórokozó,

nem megfelelő antibiotikum,

nem jó diagnózis!

4. Korrekt dózis

EUCAST 2020 European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing

- Mérsékelten érzékeny kórokozók emelt dózis, illetve megnövelt expozíció esetén érzékennyé válnak.
 - Az expozíciót megnövelhetjük:
 1. Egyszeri adag emelésével,
 2. Gyakoribb alkalmazással,
 3. Elhúzódó alkalmazással-infúzióban (3h Meronem)
- Ajánlást tesz kórokozók (*pl. Pseudomonas aeruginosa, Acinetobacter baumannii*),
Kórképek szerint (endocarditis, osteomyelitis).

Emelt dózisok betegségek szerint: infekciós endocarditis, osteomyelitis

- Cefazolin (3x1g) 3x2 g
- Ceftriaxon (1x2 g) 2x2g, 1x4g
- Cefotaxim (3x1g), 3x2g
- Cefepime (2x2g) 3x2g
- imipenem/cilastatin (4x500 mg) 4x1g.
- Meropenem (3x1g) 3x2g

Emelt dózis kórokozók szerint

Staphylococcus aureus-cephazolin

Streptococcus pyogenes} levofloxacin emelt dózis

Streptococcus pneumoniae} levofloxacin emelt dózis

Enterococcus faecalis :imipenem/ cilastatin-emelt dózis

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

2x3 tabl -20mg/kg

Stenotrophomonas maltophilia :

Emelt dózis

A 2024.01.01-től érvényes EUCAST szerinti breakpoint értékek (https://www.eucast.org/clinical_breakpoints/)

Penicillinek	Standard dózis	Emelt dózis	Speciális esetek
ampicillin	2g 3x iv	2g 4x iv	Meningitis:2g 6x iv
Ampicillin/sulbact iv	2g amp+1g sulb 3x	2g amp+1gsulb 4x	
Amoxicillin iv	1g 3-4x	2g 6x	Meningitis 2g 6x
Amoxicillin oral	0,5g 3x	0,75-1g 3x	
Amox+clav iv	1g amox+0,2gclav 3-4x iv	2g amox+0,2g clav 3xiv	
Amox+clav oral	0,5g amox+0,125g clav 3x oral	0,875g amox+0,125g clav x3	
Piperacillin-tazobactam	4g pip+0,5g taz 4x iv 30 perc, v, 3x4 óra alatt	4g pip+0,5g taz 4 x 3 órás infúzióban	3. Gen cephalosporinra rezisztens kórokozók esetén emelt dózis
oxacillin	1g 4x	1g 6x a dózis az infekció helyétől függ	Az infekció helyétől függ

Cephalosporin dózisok EUCAST

Cephalosporinok	standard	emelt	Speciális esetek
cefepime	1g x3 vagy 2gx2	2g x3	2g3x 4 óráig P. Aer.
cefotaxim	1g x3	2g x3	Meningitis 2g x4
ceftazidime	1g3 x iv	2g 3 x iv vagy 1g 6x	
Ceftazidim-avibactam	2 g ceftazidime+0,5g avibactam x 3 iv .2 óráig		
Ceftolozane-tazobactam (IA, ÚTI)	1g ceftolozane+0,5g tazobactam 3x 1 órán át		
Ceftolozane-tazobactam (VAP,HAP)	2g ceftolozane+1g tazobact 3x 1 órán át		
ceftriaxone	2g 1x iv	2g2x iv. vagy 4 g1x	Meningitis:emelt dózis
Cefuroxime iv	0,75g x 3 iv	1,5g x3	
Cefuroxime oral	0,25g 2x	0,5g 2 x	

fluoroquinolonok

fluoroquinolonok	standard	emelt	speciális
ciprofloxacin	0,5g 2x oral, v. 0,4g 2x iv	0,75g 2x oral, vagy 0,4g 3x iv	Meningitis 0,4g 3x
delafloxacin	0,45g 2x oral, vagy 0,3g 2x iv	nincs	
levofloxacin	0,5g 1x oral, vagy 0,5g 1x iv	0,5g 2x oral v. iv	
moxifloxacin	0,4g 1x oral, vagy 0,4g 1x iv	nincs	
ofloxacin	0,2g 2x oral, vagy iv	0,4g 2x oral, vagy iv.	
norfloxacin	-	-	Nem komplikált ÚTI 2x0,4g

Carbapenem dózisek

Carbapenem	standard	emelt	speciális
doripenem	0,5g 3x 1 órán át	1g 3x 1 órán át	HAP/VAP Pseudomonas, Acinetobacter 1g 3x 4 órán át
ertapenem	1g iv -30 perc	---	
imipenem	0,5g 4x 30 percig	1g 4x 30 percig	
Imipenem-relebactam	0,5g imip+0,25g relebactam 4x 30 perc	----	
meropenem	1g 3x 30 perc	2g 3x 3 óra	Meningitis:emelt dózis
Meropenem+vaborbactam	2g meropenem+2g vaborbactam 3x iv 3 órán át		

tetracyclinek

tetracyclin	standard	emelt	speciális
doxycyclin	0,1g x1 p.os	0,2g x1 p.os indikációtól függ	
eravacyclin	1mg/kg 2x iv	-	
minocyclin	0,1g 2x p.os	-	
tetracyclin	0,25g 4x p.os	0,5g 4x p.os indikációtól	
tigecyclin	0,1g bev. dózis, majd 50mg 2 x iv	-	

Egyéb szerek

egyéb	standard	emelt	speciális
colistin	9MU bev.,majd 4,5MU _{2x}	--	
Daptomycin St.aureus bacterémia nélkül	4mg/kg 1x iv		
Daptomacin S.aureus bacterémiával	6mg/kg 1x iv		Enterococcus sepsis, endocarditis
Trimethoprim/sulfam etoxazole	0,16g trimeth.+0,8 g sulf. p os,vagy iv 2x	0,24g trimeth+1,2g sulf.2x p.os,vagy iv.	Meningitis 5mg/kg trimetoprim+25mg sulfametoxaol 3x iv

5. Swich terapia, de-eskaláció

1. Swich th:parenterálisról orálisra-költséghatékony.
 2. De eskaláció: a mikrobiológiai érzékenység birtokában lehetséges spektrum szűkítés.
- Kiváló felszívódás és orális biohasznosulás jellemzi:
fluoroquinolon,
metronidazol,
linezolid,
trimethoprim/sulfamethoxazole,
delafloxacin (Baxdela),
omadacyclin (Nuzyra).

A felesleges antibiotikum rendelés leggyakoribb okai (Antibiotics 2023,12,1435)

1. Nem értékeljük helyesen a tüneteket,
2. Nem ismerjük a protokollt,
3. Az adott antibiotikum mindenható, minden infekciót meggyógyít (one size fits all).
4. A betegek nincsenek megfelelően tájékoztatva a felesleges antibiotikum szedés ártalmairól.

Oxazolidinones-új antibiotikum struktura

- Bakteriosztatikus fehérje szintézis gátlók: linezolid, Zyvox
tedizolid, syvextro.
- MDRGPB kórokozók ellen hatékonyak: MRSA,
VRSA,
penicillin rezisztens
pneumococcusok,
Mycobacteriumok .

Linezolid-Zyvox

- Dózisa: 2x600mg iv.: komplikált bőr-és légúti rész infekció, nosocomialis pneumonia,

Orális készítmény is.

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.

Lipopeptidek

- Daptomycin (Cubicin) MDR Gram pozitív infekció. Komplikált bőr-és lágyrész fertőzésekben 4-6 mg/kg iv. 1x.
- Sepsisben 6mg/kg
- Enterococcus endocarditisben dózisa (VRE) ≥ 10 mg/kg (iv), amit kombinálni kell egy második antibiotikummal, hogy növeljük az aktivitását és gátoljuk a rezisztencia kialakulását.
- Baktericid aktivitású, hosszú posztantibiotikus hatás.
- Pneumoniában nem adható.

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.

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 légyszfertőzések.

β -laktamáz gátlók

- Tazobactam/ceftolozane, Zerbaxa
- Avibactam/ceftazidime, Avycaz
- Avibactam/aztreonam, Actavis
- Avibactam/ceftaroline,
- Vaborbactam/meropenem, Carbavance
- Relebactam/imipenem/cilastatin.
- Zidebactam/cefepime
- Taniborbactam/cefepime

ceftolozane/tazobactam-Zerbaxa

- Új 5. gen 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 inf 1g/0,5 g 3x iv 1 órán át (+metronidazol),
VAP, HAP 2g+1g 3x iv 1 órán át.

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 2 órán át

Recarbrio

- Imipenem/cilastatin+relebactam
- 0,5g imip+0,5 cilastatin+0,25g relebactam
- Indikáció:MDR Gram negatív inf.
- cUTI, cIABD, HAP, VAP
- Dozis: 6 óránként 30 perces infúzióban iv.

Cefiderocol (Fectroja) 5. gen cephalosporin

- Az antibiotikum a vashoz kötődve aktív transzporttal kerül a sejtbe, új kémiai struktúra
- Spektrum: MDR aerob Gram negatív kórokozók
WHO kritikus pathogenek ellen hatásos
(carbapenemase termelő *Pseudomonas aeruginosa*.
Acinetobacter baumannii)
cUTI, HAP, VAP
- Dózis: 2g 3x iv. 3 órán át

Ceftarolin-fosamil (Zinforo)

- 5. gen cephalosporin

- Spektrum:

MDR Gram poz és néhány MDR Gram negativ kórokozó.

- Indikáció:

Szövődményes bőr-és légyszínfektiók.

Területen szerzett pneumonia.

Dózis:600 mg 2-3x iv 2 órán át.

Fosfomicin-régi AB parenterális adagolásban

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

Fluoroquinolonok

- Delafloxacin, (Baxdela):MSSA, MRSA, MDRGNB
- Orális és iv
- Indikáció:COPD exacerbáció,
Pneumonia,
intraabdominális inf
ABSSSI
- 0,45g 2x oral, vagy 0,3g 2x iv

Monobaktam

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

Aminoglikozid

- Plazomicin (Zemdri)

komplikált húgyúti infekciók
kezelésében

- Nem hatékonyabb a pseudomonassal és az acinetobacterrel szemben, mint a többi AG.
- Kevésbé toxikus.

Ketolid

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

Tetracyclin

- Erevacycline-(Xerava) MDRGPB és GNB

Komplikált intraabdominális fertőzések iv.

cUTI

1 mg/kg 2x iv.

- Omadacycline-(Nuzyra) MDR GPB és GNB, anaerobok és atípusos baktériumok.

IV és orális forma ABSSI, CABP kezelésére. Hosszú felezés idő, napi 1x.

Régi antibiotikumok in vitro aktivitása MDR Gram negatív kórokozókkal szemben (EUCAST)

	CRAB	ESBL	CRPA-non-MBL	CRE-nonCP	CRE-KPC	CRE-oxa-48	CRE-MBL	indikáció
Polymyxinek (colomycin)	+	+	+	+	+	+	+	Súlyos Gram neg inf.
Aminoglycosid	+ -	+ -	+ -	+ -	+ -	+ -	+ -	Sok inf.
Fosfomicin iv	-	+	+ -	+ -	+ -	+ -	+ -	Ha más lehetőség nincs
tigecycline	+	+	-	+	+	+	+	SSTI, IAI, CAP

Új AB	CRAB	ESBL	CRPA non-MBL	CRE non-CP	CRE-KPC	CRE-oxa-48	CRE-MBL	indikáció
Ceftolozane-ttobactam	-	+	+	-	-	-	-	cUTI, cIAI, HAP, VAP
Ceftazidime-avibactam	-	+	+	+ -	+	+	-	„ EMA limitált eset
Meropenem-vaborbactam	-	+	-	+ -	+	-	-	„
Imipenem-cilastatin/relebactam	-	+	+	+ -	+	-	-	„ EMA limitált eset
plazomicin	-	+	+ -	+	+	+	+ -	cUTI, EMA visszavonta
Eravacyclin	+	+	-	+	+	+	+	cIAI
Cefiderocol	+	+	+	+	+	+	+	cUTI, HAP, VAP, EMA limitált eset

Új lehetőségek

1. Új antibiotikumok fejlesztése-WHO: új cél, új kémiai struktúra, új hatásmechanizmus, ne legyen keresztrezisztencia.
2. Bakteriophagok használata a terápiában,
3. A baktériumok virulenciáját gátló anyagok fejlesztése,
4. A baktériumok növekedését, szaporodását indirekt módon gátló szerek használata (pl. immunmodulatorok),
5. Speciális fertőzésekben a monoclonalis antitestek használata,
6. Új vakcinák kifejlesztése (*S. aureus*, *E. coli*, *St. pyogenes*)
7. A biofilm destrukciója-polimer lipid nanopartikulák segítségével:
 - a) chitosan polimerbe kapszulázott clarithromycin a *Helicobacter pylori* eradikálására,
 - b) ramnolipid burokkal ellátott ezüst, vagy vas oxid, *Ps. aeruginosa*, *S. aureus* eradikálására,
 - c) nanopartikulákat tartalmazó rifampicin *S.aureus* eradikálására

Nano antibiotikumok, nanokristályok: Clarithromycin nanokristály formulája rezisztens *H pylori* ellen is aktív.

A toxicitás is csökken, a szöveti eloszlás nő, a MIC érték is csökken-növekszik a hatékonyság.

