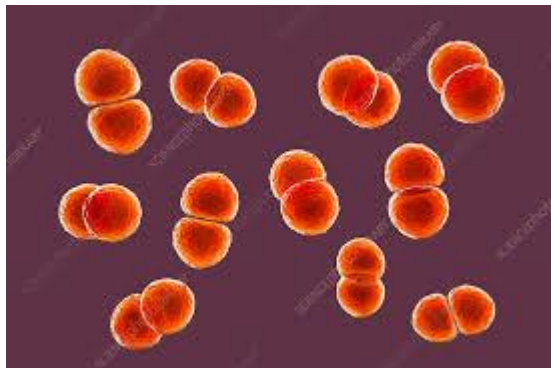
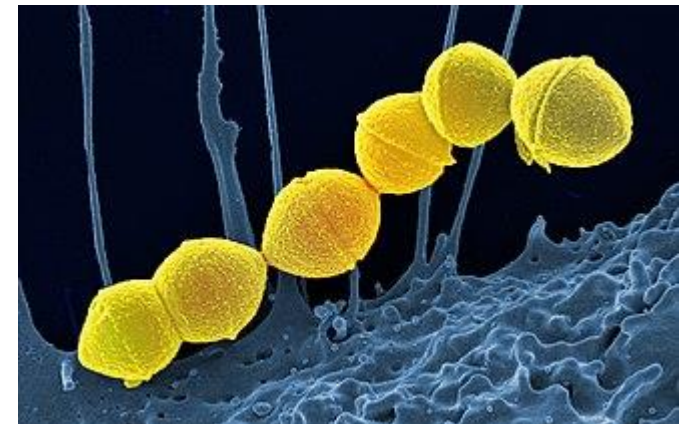


INVAZIVNE STREPTOKOKNE OKUŽBE PRI OTROCIH

Aida Granda, Klinika za infektivne bolezni in vročinska stanja, UKC
Ljubljana



Dan sepse 2024



Streptokoki, ki pogosteje povzročajo okužbe pri človeku

Bakterijska vrsta	Skupina po Lancefieldovi	Hemoliza	Okužbe, ki jih povzroča
<i>S. pyogenes</i>	A	β	Akutno vnetje žrela, škrlatinka, pokužbe kože in podkožja, pljučnica, sepsa, endokarditis
<i>S. agalactiae</i>	B	β	Poporodna sepsa, neonatalna sepsa in meningitis
<i>S. dysgalactiae</i> subspecies <i>equisimilis</i>	C/G, (lahko tudi A ali L)	β	Akutno vnetje žrela, okužbe kože in podkožja, pljučnica, sepsa, endokarditis
Skupina <i>S. bovis</i>	D	γ	Sepsa, endokarditis
<i>S. viridans</i>	/	α	Endokarditis, abscesi
<i>S. pneumoniae</i>	/	α	Okužbe spodnjih in zgornjih dihal, bakteriemija, sepsa, meningitis

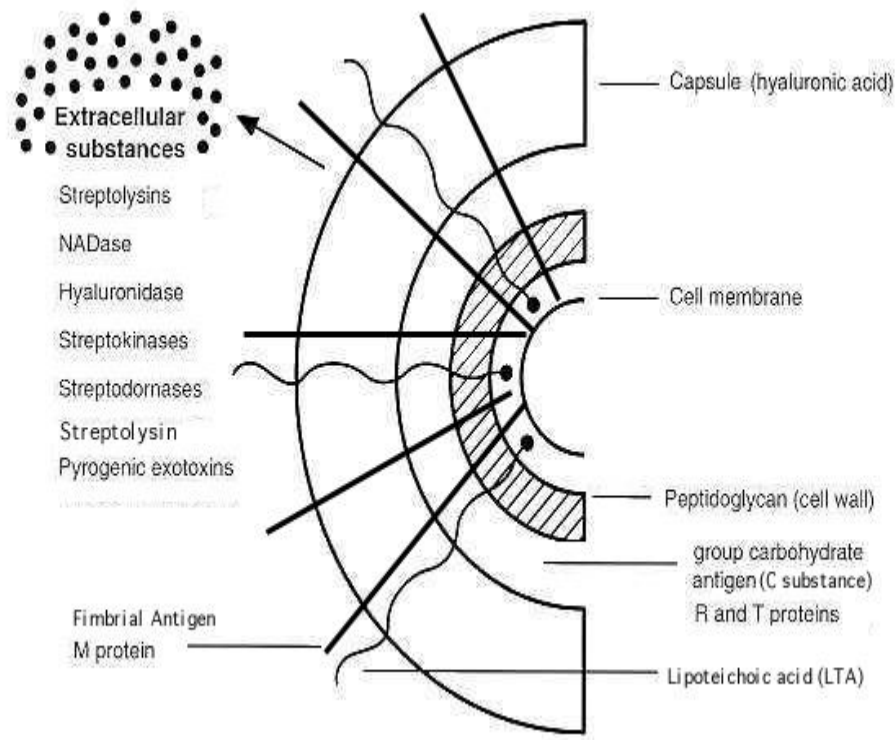
PNEVMOKOK (*S. pneumoniae*)

- oportunistični patogen zgornjih dihal, ki lahko povzroči lokalizirane ali hude invazivne okužbe (pljučnica, bakteriemija, sepsa, meningitis)
- odrasli nosilci: manj kot 10%
- otroci: 27–64% nosilcev v nosno-žrelnem prostoru
- otroci < 5 let so še posebej dovzetni za kolonizacijo in okužbo
 - pogosto izpostavljeni drugim otrokom v vrtcih in imajo ne povsem razvit imunski sistem
- najvišja incidenca pri > 65 let, otrocih <2 leti, HIV, bolnikih s kronično ledvično/jetrno/pljučno boleznijo, asplenija
- likvorska fistula, polžkov vsadek- dejavnika tveganja za meningitis

STREPTOKOK SKUPINE B (*S. agalactiae*)

- Globalno vodilni vzrok sepse in meningitisa pri novorojenčkih in dojenčkih
- Povezan s sepsom pri otročnicah, mrtvorojenostjo in prezgodnjimi rojstvi
- Povzroča bolezni pri imunsko oslabele odraslih in starejših
- Najvišja incidenca pri novorojenčkih in dojenčkih do 3 meseca starosti
- V povprečju 18% nosečnic koloniziranih (nožnica, črevo)
- Antibiotična profilaksa pred porodom lahko pomembno zniža incidenco zgodnje okužbe NE pa tudi pozne, kjer do okužbe pride po rojstvu
- Presejanje nosečnic med 35. in 37. tednom
 - SLO: od leta 2020 za vse nosečnice

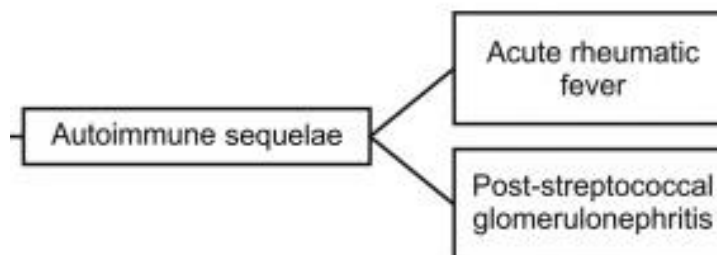
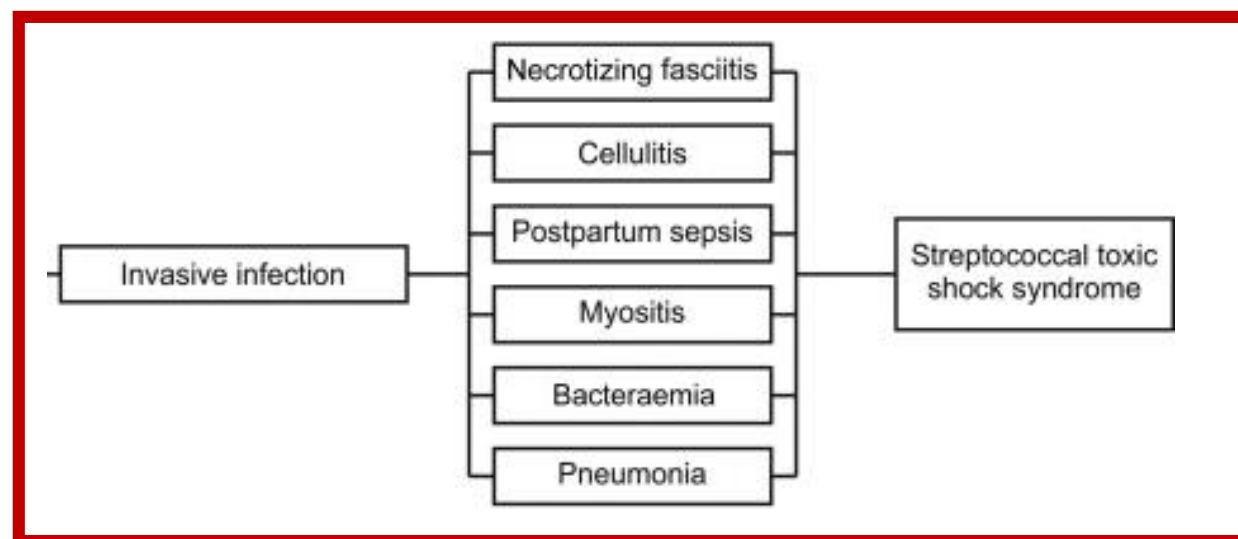
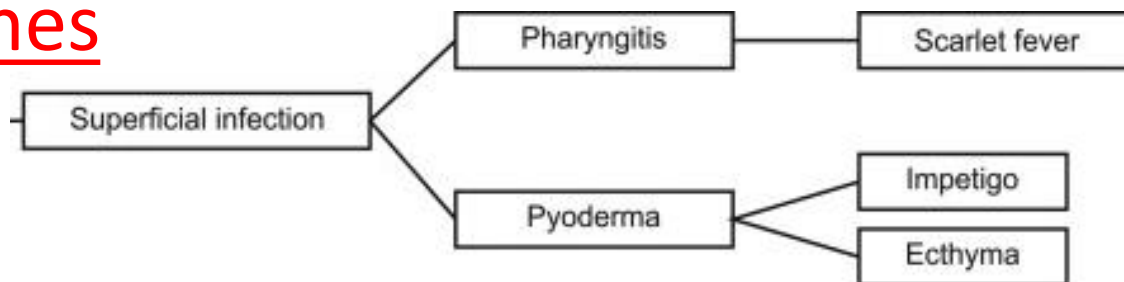
Streptococcus pyogenes (SP)



- Po gramu pozitiven β hemolitični streptokok skupine A
- Več kot 240 serotipov
- Poglavitni virulenčni faktor- površinska beljakovina M (gen emm)
- Polisaharidna kapsula
- Encimi (streptolizin O, streptokinaza, DNAza, serinske proteaze, pirogeni eksotoksini)

OKUŽBE POVZROČENE S *S. pyogenes*

- Omejene okužbe zgornjih dihal
- Okužbe kože in mehkih tkiv
- Redkeje **invazivne okužbe**
 - Nekrotizirajoče okužbe mehkih tkiv (nekrotizirajoči fasciitis, miozitis, celulitis)
 - Bakteriemijs/sepsa
 - Okužba spodnjih dihal
 - Okužba kosti/sklepov
 - Meningitis
 - Peritonitis
 - Poporodna sepsa
 - Streptokokni sindrom toksičnega šoka (zaplet v do 1/3 invazivnih okužb)



INVAZIVNE OKUŽBE POVZROČENE S *S. pyogenes*

- **Osamitev povzročitelja iz sterilnega mesta**
(kri, plevralna, perikardialna ali sklepna tekočina, likvor)
- **Značilnosti:** hitro napredovanje, pogosta potreba po kirurškem zdravljenju
- **Smrtnost:** pri otrocih 2 – 8 % (odrasli 10 – 27%)
- **Najbolj ogrožene skupine:** otroci, starejši, imunsko oslabei



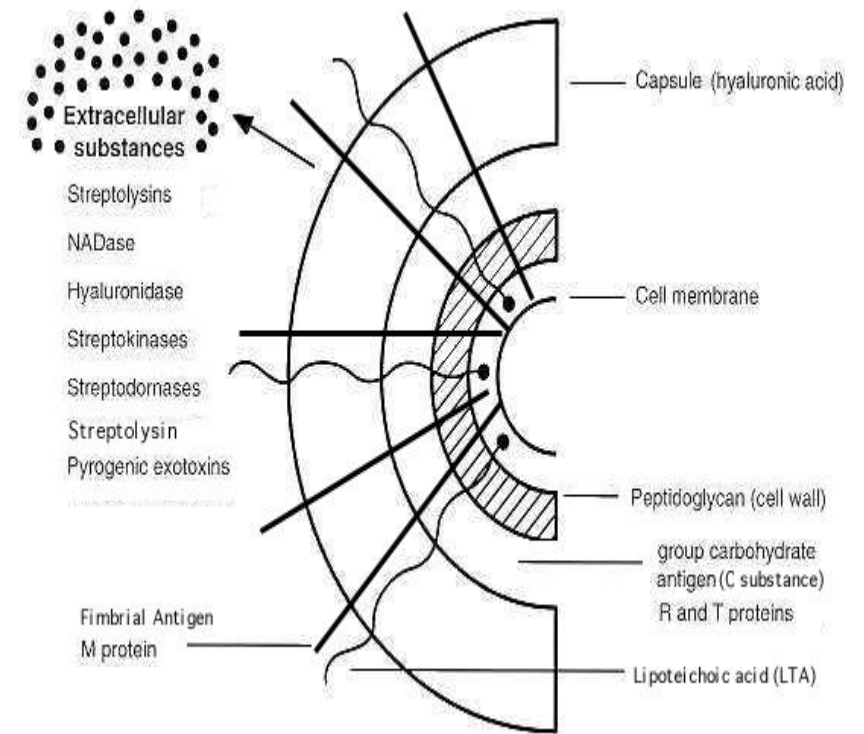
DEJAVNIKI TVEGANJA

- pri otrocih: hkrati/prej akutna okužb dihal ali norice
- večje število živečih na majhnem prostoru
- uporaba NSAR
- poškodba kože in mehkih tkiv,
- nedavna operacija,
- intravenska uporaba drog,
- maligna obolenja,
- poporodno obdobje

Factor SH, Levine OS, Harrison LH, Farley MM, McGeer A, Skoff T, Wright C, Schwartz B, Schuchat A. Risk factors for pediatric invasive group A streptococcal disease. Emerg Infect Dis 2005.11(7):1062-6

INVAZIVNE OKUŽBE POVZROČENE S *S. pyogenes*

- **Virulentni faktor – M-protein**
- **Značilnosti:** nahaja se na površini bakterije, jo varuje pred fagocitozo in ji s tem olajša kolonizacijo
- **Določeni tipi emm** so povezani s hujšimi kliničnimi prezentacijami:
 - 1,3,4,6,28 in 89: do 70 % odgovornih za invazivne okužbe
- **Toksini:** Sevi, ki proizvajajo
 - streptokokne pirogene toksine (SpeA - škrlatinka in SSTŠ),
 - streptokokni mitogeni toksin in
 - streptokokni superantigen (SAA)



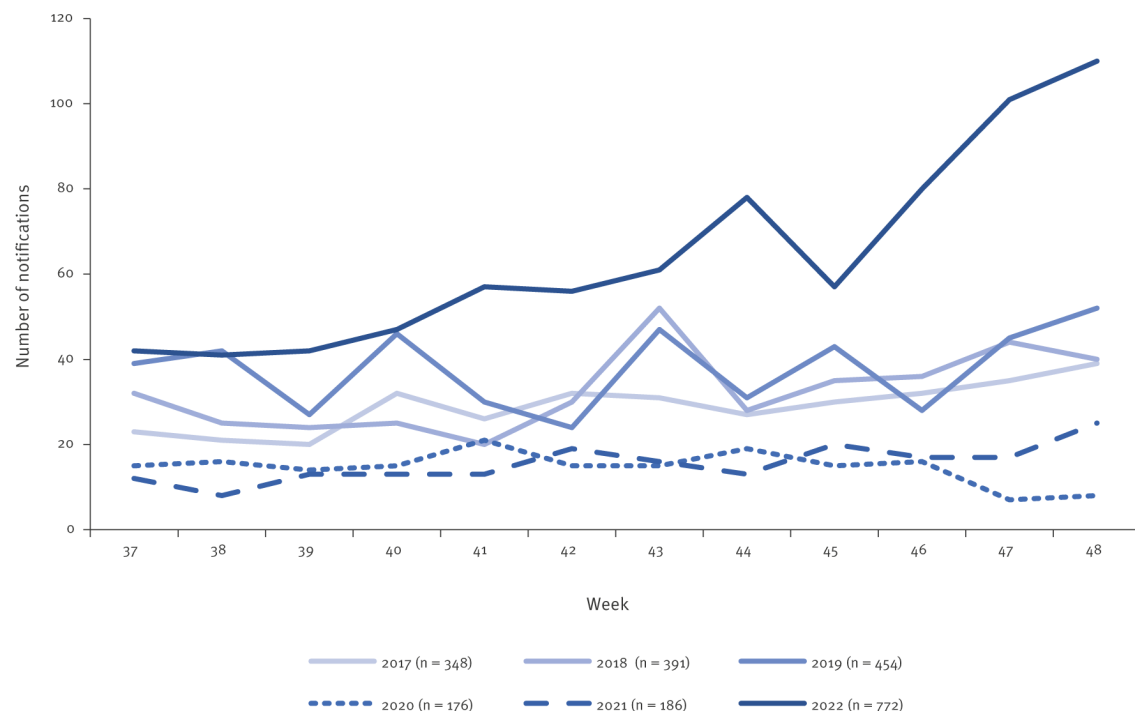
Porast okužb – po koncu pandemije covid-19

Rapid communication

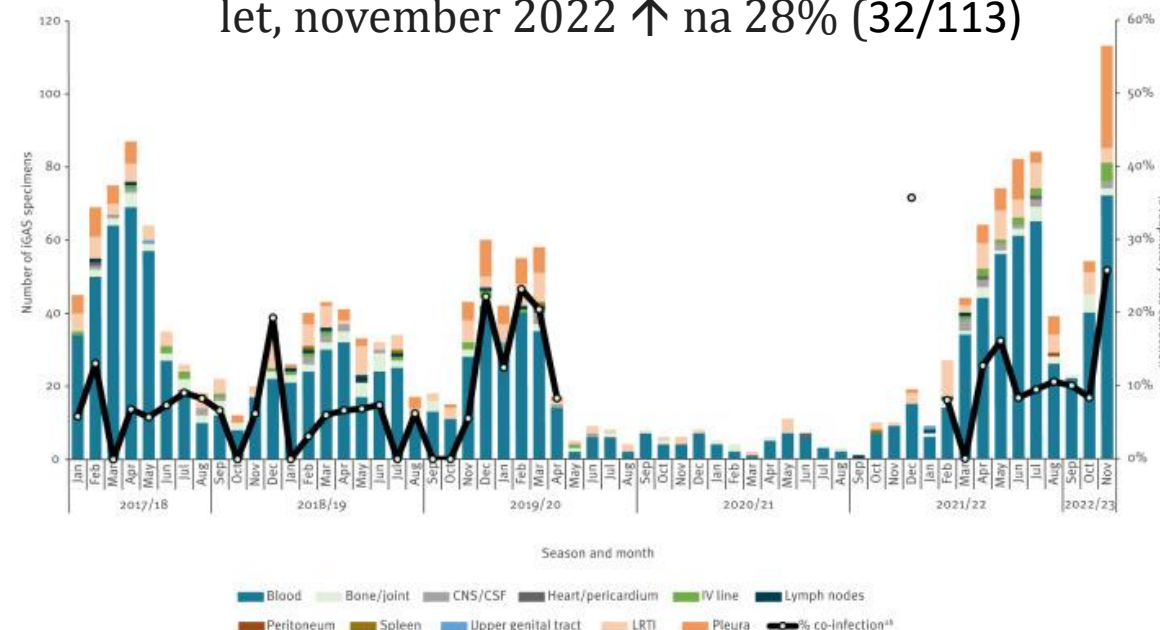
Increase in invasive group A streptococcal infection notifications, England, 2022



Rebecca Guy¹ , Katherine L Henderson¹ , Juliana Coelho², Helen Hughes³, Emily L Mason¹, Sarah M Gerver¹, Alicia Demirjian^{1,4,5}, Conall Watson⁶, Ashley Sharp¹, Colin S Brown¹, Theresa Lamagni¹



Diagnoza okužbe z iGAS iz vzorcev spodnjih dihalnih poti pri otrocih ≤ 15 let, november 2022 $\uparrow$ na 28% (32/113)



Porast okužb – po koncu pandemije covid-19



RAPID COMMUNICATIONS

Increase in invasive group A streptococcal (*Streptococcus pyogenes*) infections (iGAS) in young children in the Netherlands, 2022

Brechje de Gier¹, Niek Marchal¹, Ilse de Beer-Schuurman², Margreet te Wierik¹, Mariëtte Hooiveld³, ISIS-AR Study Group⁴, GAS Study group⁵, Hester E. de Melker¹, Nina M. van Sorge^{2,6}

1. Center for Infectious Disease Control, National Institute for Public Health and the Environment (RIVM), Bilthoven, the Netherlands
2. Netherlands Reference Laboratory for Bacterial Meningitis, Amsterdam University Medical Center location AMC, Amsterdam, the Netherlands
3. Nivel, Utrecht, the Netherlands
4. Members of the ISIS-AR Study Group are listed under Collaborators.
5. Members of the GAS Study Group are listed under Collaborators.
6. Department of Medical Microbiology and Infection Prevention, Amsterdam UMC location University of Amsterdam, Amsterdam Institute for Infection and Immunity, Amsterdam, the Netherlands

Correspondence: Brechje de Gier (brechje.de.gier@rivm.nl)

NIZOZEMSKA 2022

- 7 x porast iGAS okužb pri otrocih 0-5 let
 - 42 primerov (42 vs 6)
 - 2022 vs 2019 (1232 vs 911)
 - Močan porast izolatov iz krvi in OŽS (61 vs 24)

Multicenter Study > Lancet Child Adolesc Health. 2024 Feb;8(2):112-121.

doi: 10.1016/S2352-4642(23)00295-X. Epub 2023 Dec 13.

Invasive group A streptococcal infections in children and adolescents in Denmark during 2022–23 compared with 2016–17 to 2021–22: a nationwide, multicentre, population-based cohort study

Ulrikka Nygaard¹, Ulla Birgitte Hartling², Charlotte Munkstrup³, Allan Bybeck Nielsen⁴, Kia Hee Schultz Dungu⁴, Lisbeth Samsø Schmidt⁵, Jonathan Glenthøj⁶, Astrid Thaarup Matthesen⁷, Maren Johanne Heilskov Rytter⁸, Mette Holm⁹

Affiliations + expand

PMID: 38103567 DOI: 10.1016/S2352-4642(23)00295-X

DANSKA 2023

22,6/100.000 v letih 2016-2017
66,0/100.000 v letu 2023

Povišana incidenca kot posledica hkratnega porasta respiratornih okužb in noric

ZAKAJ?

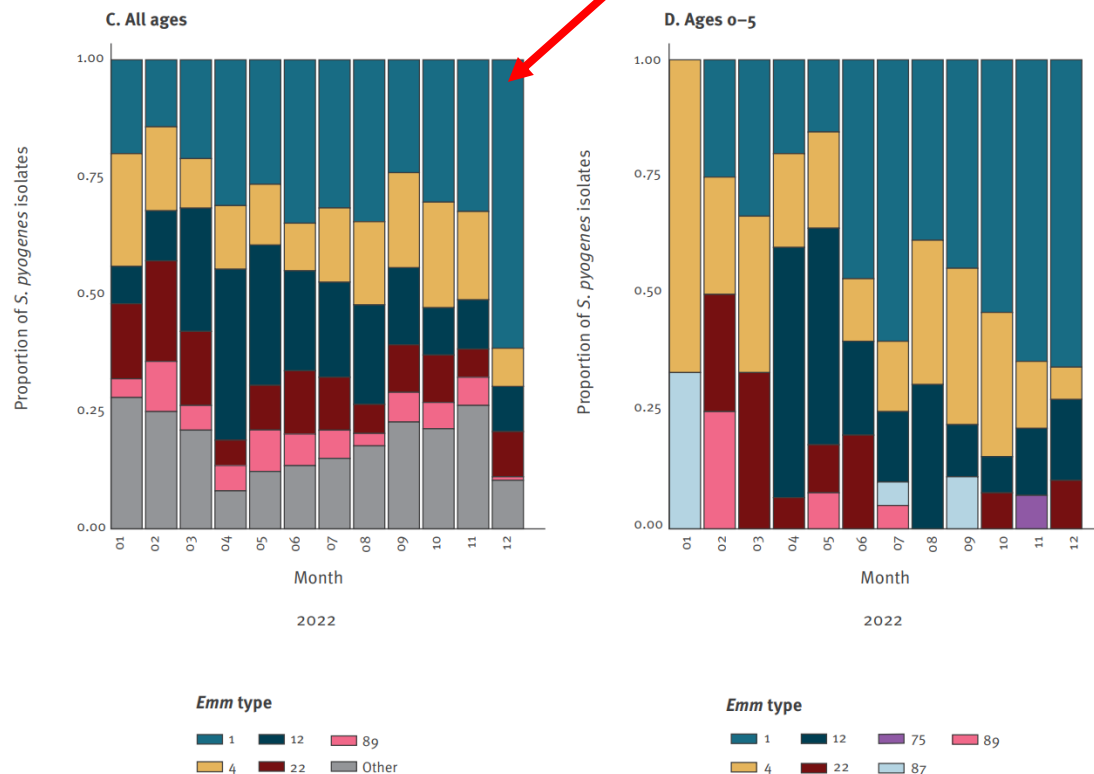
- Razvoj bolj virulentnih tipov emm oz. sevov SP
- Socialno distanciranje → manj okužb s SP (manjša imunost), manj okužb z respiratornimi virusi
- Po pandemiji brez sezonske porazdelitve okužb dihal in večja obolevnost zaradi okužb dihal
- *S. pyogenes* serotip M1 ('M1_{UK}') v Združenem kraljevstvu povezan s sezonskimi izbruhi škrlatinke in porastom invazivnih okužb – povečana ekspresija superantigena SpeA.

Increase in invasive group A streptococcal (*Streptococcus pyogenes*) infections (iGAS) in young children in the Netherlands, 2022

Brechje de Gier¹, Niek Marchal¹, Ilse de Beer-Schuurman², Margreet te Wierik¹, Mariëtte Hooiveld³, ISIS-AR Study Group⁴, GAS Study group⁵, Hester E. de Melker¹, Nina M. van Sorge^{2,6}

1. Center for Infectious Disease Control, National Institute for Public Health and the Environment (RIVM), Bilthoven, the Netherlands
2. Netherlands Reference Laboratory for Bacterial Meningitis, Amsterdam University Medical Center location AMC, Amsterdam, the Netherlands
3. Nivel, Utrecht, the Netherlands
4. Members of the ISIS-AR Study Group are listed under Collaborators.
5. Members of the GAS Study Group are listed under Collaborators.
6. Department of Medical Microbiology and Infection Prevention, Amsterdam UMC location University of Amsterdam, Amsterdam Institute for Infection and Immunity, Amsterdam, the Netherlands

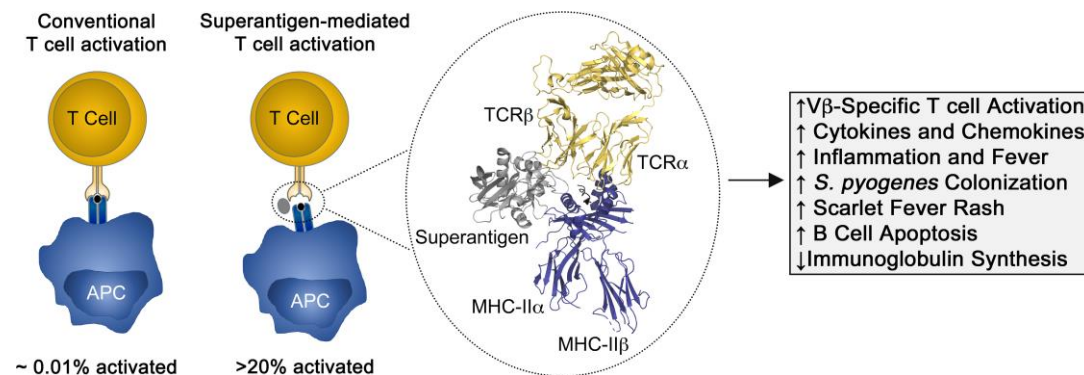
Correspondence: Brechje de Gier (brechje.de.gier@rivm.nl)



emm1_{UK}

- Bolj virulenten od globalne različice
- 10x več produkcije toksina SpeA

Jacklyn R et al, PlosOne 2021



2022
79 % izolatov eem1

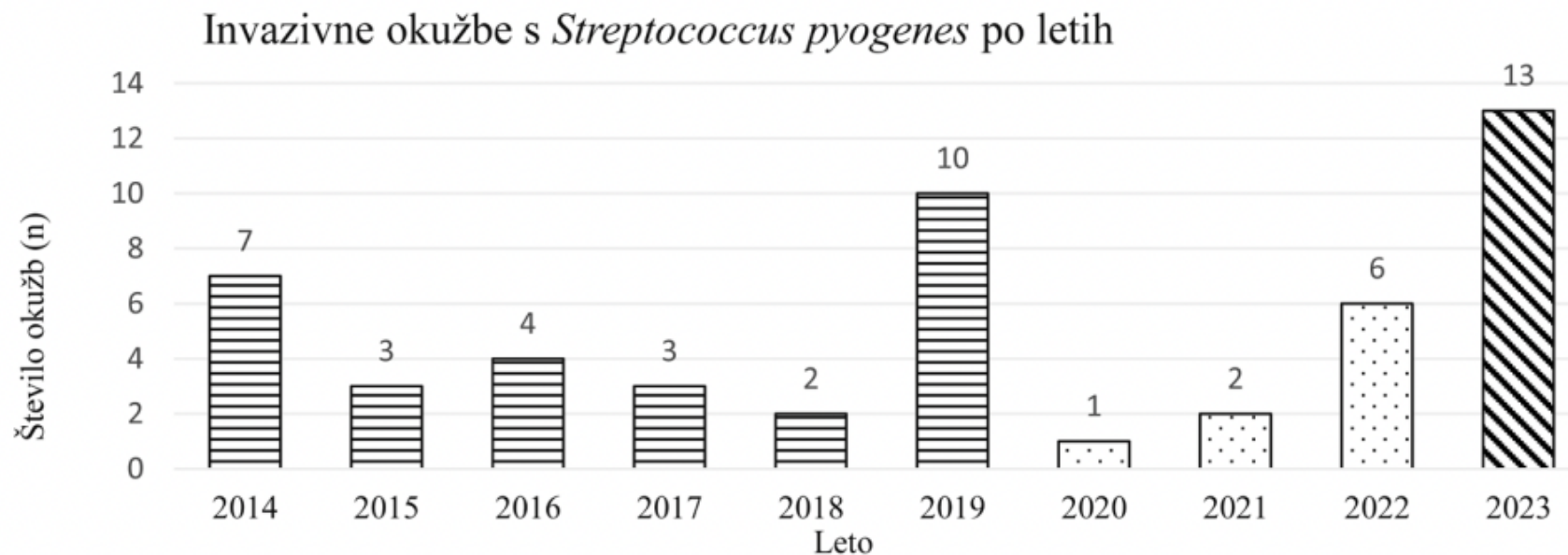
OKUŽBE S *S. pyogenes* PRI OTROCIH v UKC Lj

Retrospektivna raziskava

Januar 2014 – oktober 2023

Vključenih **51 otrok** z invazivno okužbo povzročeno s *S. pyogenes*

Graf 1. Letno število invazivnih okužb s *Streptococcus pyogenes*



Legenda: čas pred pandemijo (2014–2019) – vodoravne črte; čas pandemije (2020–2022) – pike; čas po pandemiji (2023) – diagonalne črte

OKUŽBE s *S. pyogenes* PRI OTROCIH V UKC LJ

DEMOGRAFSKI PODATKI IN DOKAZOVANJE

Mediana starost 3 leta, 62,7 % otrok mlajših od 4 leta

Dokaz povzročitelja s sterilnih mest (kultura ali PCR)

	Vsi bolniki (n = 51)	Zdravljeni v EIT (n = 26)	Zdravljeni na otroškem oddelku (n = 25)	p vrednost
Mediana starost [leta]	3	2,75	3,5	0,60
Število otrok po starostnih skupinah				
0–4 let [n (%)]	32 (62,74)	16 (61,5)	16 (64)	0,86
5–9 let [n (%)]	12 (23,53)	4 (15,38)	8 (32)	0,16
10–17 let [n (%)]	7 (13,72)	6 (23,07)	1 (4)	0,05
Moški spol [n (%)]	30 (58,82)	14 (53,85)	16 (64)	0,46

Legenda: EIT – enota intenzivne terapije

Mikrobiološke preiskave	Vsi bolniki (n = 51)
Pozitivna kultura ali PCR iz sicer sterilnega mesta [n (%)]	50 (98,2)
Hemokultura [n (%)]	19 (37,25)
Aspirat traheje [n (%)]	3 (5,9)
Sklepni punktati [n (%)]	5 (9,8)
Plevralni punktati [n (%)]	25 (49,02)
Druge kužnine [n (%)]	9 (17,64)
Bris žrela [n (%)]	2 (3,92)
Streptoliateksi [n (%)]	2 (3,92)
Bris kože [n (%)]	6 (11,76)
Več pozitivnih kužnin [n (%)]	14 (27,45)

OKUŽBE S *S. pyogenes* PRI OTROCIH V UKC LJ

Klinična slika

Tabela 3. Klinične lastnosti otrok, zdravljenih zaradi invazivne okužbe s *Streptococcus pyogenes*

	Vsi bolniki (n = 51)	Zdravljeni v EIT (n = 26)	Zdravljeni na otroškem oddelku (n = 25)	p vrednost
Prisotnost kronične bolezni [n (%)]	11 (21,57)	6 (23,08)	5 (20)	0,79
Redno jemanje zdravil [n (%)]	6 (11,76)	4 (15,38)	2 (8)	0,41
Sočasna akutna okužba [n (%)]	29 (56,86)	16 (61,54)	13 (52)	0,49
Norice [n (%)]	13 (41,94)	4 (15,38)	9 (60)	0,09
Gripa [n (%)]	4 (12,90)	4 (15,38)	0	0,04
Druga virusna okužba dihal [n (%)]	11 (21,56)	8 (30,77)	3 (20)	0,10
Drugo [n (%)]	5 (13,73)	0	5 (20)	0,02
Diagnoza				
Pljučnica z/brez izliva [n (%)]	26 (50,98)	23 (88,46)	3 (12)	< 0,01
Okužba kosti in sklepov [n (%)]	12 (23,53)	0	12 (48)	< 0,01
Sepsa/bakteriemija [n (%)]	11 (21,56)	5 (19,23)	6 (20)	0,68
Meningitis [n (%)]	3 (5,88)	1 (3,85)	2 (8)	0,53
Okužba kože in mehkih tkiv [n (%)]	4 (7,84)	1 (3,85)	3 (12)	0,28
Akutni traheitis [n (%)]	1 (1,96)	1 (3,85)	0	0,32
Vnetje srednjega ušesa [n (%)]	1 (1,96)	0	1 (4)	0,30

Legenda: EIT – enota intenzivne terapije

Okužba kosti in sklepov – osteomielitis ali septični artritis

Okužba kože in mehkih tkiv – sekundarna impetiginizacija, celulitis, septični burzitis

Druga sočasna akutna okužba – akutno vnetje srednjega ušesa, akutni gastroenteritis, okužba z *Moraxella catarrhalis*, vročinski krči, več mikroorganizmov

Tabela 2. Klinične značilnosti otrok ob sprejemu

Klinične značilnosti ob sprejemu	Vsi bolniki (n = 52)
Trajanje simptomov pred sprejemom [dni]	4,8 (1–10)
Vročina [n (%)]	47 (92,16)
Mrzlica [n (%)]	11 (21,57)
Kašelj [n (%)]	23 (45,09)
Izpuščaji [n (%)]	20 (39,22)
Bruhanje [n (%)]	10 (19,61)
Bolečina v trebuhu	6 (11,76)
Odvajanje tekočega blata [n (%)]	4 (7,84)
Dispneja [n (%)]	6 (11,76)
Bolečina v sklepu/udu [n (%)]	6 (11,76)
Šepanje/nezmožnost hoje [n (%)]	5 (9,80)
Bolečina v prsnem košu [n (%)]	5 (9,80)
Glavobol [n (%)]	2 (3,92)
Bolečina v ušesu [n (%)]	2 (3,92)
Bolečina v žrelu [n (%)]	1 (1,96)
Splošno slabo počutje [n (%)]	3 (5,88)
Prizadet videz [n (%)]	21 (41,18)
Tahikardija [n (%)]	13 (25,49)
Hipotenzija [n (%)]	4 (7,84)
Potreba po dodatku kisika [n (%)]	10 (19,61)

OKUŽBE s *S. pyogenes* PRI OTROCIH V UKC LJ

Zdravljenje in potek bolezni

Najpogosteje **izkustveno uveden antibiotik**:

1. Amoksisicilin s klavulansko kislino (29 %)
2. Flukloksacilin (27 %)
3. Penicilin G (17 %)
4. Cefalosporini redkejši
5. Večtirno antibiotično zdravljenje (15,7 %)

Usmerjeno antibiotično zdravljenje:

1. Kristalni penicilin 86,27 %, EIT (81%)
2. Dodatek klindamicina v 21 % otrok

Tabela 4. Zdravljenje in potek bolezni

	Vsi bolniki (n = 51)	Zdravljeni v EIT (n = 26)	Zdravljeni na otroškem oddelku (n = 25)	p vrednost
Potek bolezni				
Trajanje bolnišničnega zdravljenja [dni (najnižja – najvišja vrednost)]	15,65 (3–77)	19,59	12,04	0,07
Trajanje parenteralnega antibiotičnega zdravljenja [povprečno št. dni]	12,28	21,91	11,13	0,26
Trajanje celokupnega antibiotičnega zdravljenja [povprečno št. dni]	24,09	26,85	21,56	0,29
Kirurško zdravljenje [n (%)]	35 (68,83)	24 (92,31)	11 (44)	< 0,01
Smrt [n (%)]	2 (3,92)	2 (7,69)	0 (0)	0,16

Legenda: EIT – enota intenzivne terapije

DODATNO ZDRAVLJENJE

- **IVIG**- izboljšajo opsonizacijo in fagocitozo bakterij, nevtralizirajo toksine, imajo imunomodulatorni učinek
- Pri vseh hemodinamsko nestabilnih bolnikih sprejetih v EIT, ki imajo SSTŠ ali nekrotizirajoči fasciitis
- **KLINDAMICIN**- odlično prodira v tkivo in deluje ne glede na velikost inokuluma
- Sinergistično delovanje z betalaktamskimi antibiotiki
- Zavira sintezo proteinov: transkripcijo in nastajanje virulentnih faktorjev
- Svetujejo ga ne le pri NF in SSTŠ, temveč pri vseh invazivnih okužbah, ki terjajo zdravljenje v EIT

PREPREČEVANJE PRI TESNIH STIKIH

- Tesen stik: 7 dni pred začetkom znakov in do 24 ur po začetku ATB zdravljenja
→skupno gospodinjstvo, ustanove, osebje, neposreden stik z izločki zgornjih dihal preko sluznic ali poškodovane kože)
- Tveganje najvišje v prvih 7 dneh, ostaja visoko 30 dni po zadnjem stiku
- Ni dogovora glede sekundarnega preprečevanja
- CDC, Francija, VB, Avstralija: opozorilo tesnim stikom glede znakov in pomena takojšnjega pregleda v 30 dneh
- ZDA, Francija: antibiotik tistim z visokim tveganjem za invazivno okužbo
- VB: antibiotik mami ali novorojenčku, če kateri izmed njiju zboli v prvih 28 dneh
- Cefadroksil, le za alergične azitromicin

CEPLJENJE - *S. agalactiae*

- razvoj cepiv za nosečnice, ki bi učinkovito ščitila novorojenčke in dojenčke pred **zgodnjo in pozno** okužbo s prenosom protiteles preko posteljice
- *S. agalactiae* - 10 serotipov glede na izražene kapsulne polisaharidne antigene, 5 serotipov povzroča veliko večino bolezni (Ia, Ib, II, III and V)
 - Konc. protiteles proti kapsulnim polisaharidom pri nosečnicah je obratno povezana s tveganjem za nastanek invazivne bolezni pri dojenčku
 - Razvoj 3- in 6-valentnih konjugiranih kandidatnih cepiv
 - V fazi II preizkušanja

CEPLJENJE - *S. pneumoniae*

- 2015: 10 valentno konjugirano pnevmokokno cepivo
- 2019: 13 valentno konjugirano cepivo
- 2023: 20 valentno konjugirano cepivo

- Cepljenje za otroke neobvezno, a brezplačno, l. 2021 precepljenost 58,2%
- Znižanje pogostosti invazivnih okužb po uvedbi 10 valentnega cepiva za 44%, po uvedbi 13 valentnega še za 43%

ZAKLJUČEK

- Invazivne streptokokne okužbe ostajajo pomemben vzrok obolevnosti otrok vseh starosti
- Po pandemiji porast invazivnih okužb s *S. pyogenes*
- Najpogosteje pri mlajših od 4. let s sočasno okužbo kože (norice) ali diha
- Značilen buren potek- potrebna sta hitra prepoznava in ukrepanje
- PREPREČEVANJE:
 - testiranje nosečnic za SGB
 - cepljenja proti pnevmokoku

THE CASE OF
The **Flesh-Eating
Bacteria**

HVALA ZA POZORNOST!

