



Invazivne streptokokne okužbe pri odraslih

Natalija Planinc Strunjaš

Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja

Univerzitetni klinični center Ljubljana

Svetovni dan sepse

Ljubljana, 12.9.2024

RESNE BAKTERIJSKE OKUŽBE, KI JIH POVZROČAJO STREPTOKOKI

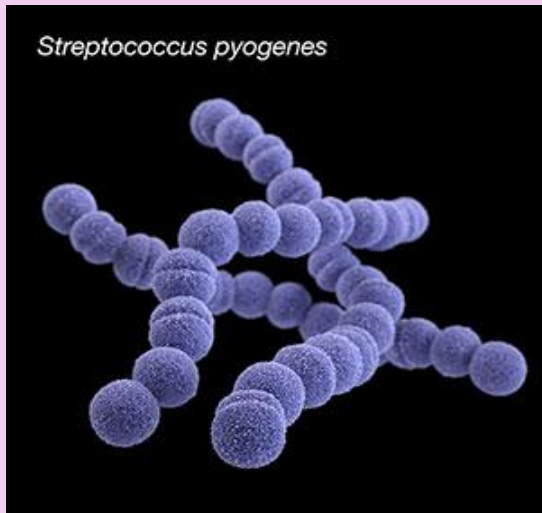
- **okužbe prodrejo v sterilne dele telesa**, kot so kri, pljuča ali mehka tkiva, kar vodi do različnih bolezenskih stanj, kot so bakteriemija, pljučnica, meningitis, nekrotizirajoči fasciitis, toksični šok sindrom...
- Osredotočili se bomo na poglavitna predstavnika:
 - *Streptococcus pyogenes* (skupina A)
 - *Streptococcus pneumoniae*

Invazivne streptokokne okužbe predstavljajo pomembno zdravstveno tveganje zaradi visoke smrtnosti, resnih zapletov in hitrega napredovanja bolezni



Streptococcus pyogenes





Po Gramu pozitiven β -hemolitični streptokok skupine A

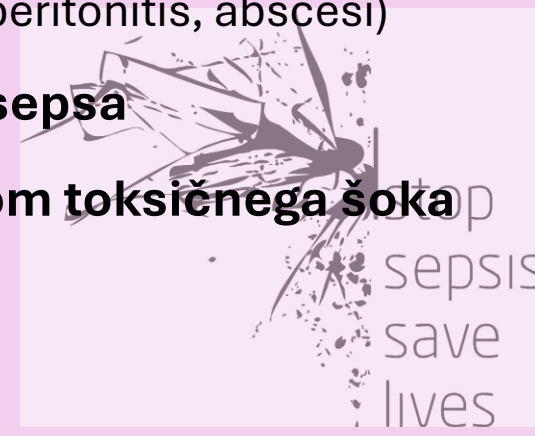
- Letno > 700 mio okužb in ~ 500.000 smrti po svetu

Carapetis et al. 2005 Lancet Inf Dis.

- > 240 serotipov
- Poglavitni virulenčni faktor - površinska beljakovina M
 - **Gen emm** kodira beljakovino M
- Polisaharidna kapsula
- Encimi
 - Streptolizin O in S, streptokinaza, DNAza, serinske proteaze, pirogeni eksotoksini

Okužbe

- streptokokni faringitis
 - (akutna revmatska vročica, poststreptokokni GNF)
- škrlatinka
- **pljučnica**
- povrhnje okužbe kože in mehkih tkiv
 - šen, impetigo, celulitis
- globoke okužbe mehkih tkiv
 - **nekrozantni fasciitis**
- **bakteriemija** (endokarditis, meningitis, sep. artritis, osteomielitis, peritonitis, abscesi)
- **sepsa, poporodna sepsa**
- **streptokokni sindrom toksičnega šoka**



Invazivne okužbe, ki jih povzroča *S. pyogenes*

Okužba primarno sterilnega mesta = invazivna okužba

Dejavniki tveganja:



Oblike:

- nekrotizirajoči fasciitis
- pljučnica
- gnojni meningitis
- okužbe kosti in sklepov
- bakteriemija
- streptokokni sindrom toksičnega šoka (SSTS)

The global burden of group A streptococcal diseases

Jonathan R Carapetis, Andrew C Steer, E Kim Mulholland, Martin Weber

Disease	Number of existing cases	Number of new cases each year	Number of deaths each year
Severe GAS diseases			
Rheumatic heart disease	15.6 million	282 000*	233 000†
History of acute rheumatic fever without carditis, requiring secondary prophylaxis	1.88 million	188 000*	8000
RHD-related infective endocarditis	642 000	34 000	108 000
RHD-related stroke	..	144 000	5000
Acute post-streptococcal glomerulonephritis	..	472 000	163 000
Invasive group A streptococcal diseases	18.1 million	663 000	517 000
Total severe cases	111 million	1.78 million	..
Superficial GAS diseases	..	..	..
Pyoderma	..	616 million	..
Pharyngitis	..	..	..

RHD=rheumatic heart disease. All estimates rounded off. Note that these estimates assume constancy of incidence and prevalence over time.
 *New rheumatic heart disease cases were calculated based on the proportion of incident acute rheumatic fever cases expected to develop rheumatic heart disease. †From Kilifi, Kenya data (see text for details). ‡Median incidence from studies in indigenous populations in USA and Australia (see full report for details).
 †Includes acute rheumatic fever deaths. Rheumatic heart disease deaths are based on proportion of existing rheumatic heart disease cases expected to develop rheumatic heart disease. ‡No attempt has been made to quantify the prevalence of acute post-streptococcal glomerulonephritis-induced chronic renal impairment.

Table 7: Minimum summary estimates of the global burden of group A streptococcal diseases

Region	Population	Incidence rate (cases per 100 000 person-years)	Annual number of cases	Case fatality rate	Annual number of deaths
More developed countries	1 193 872 000	2.45*	29 000	15%*	4400
Less developed countries					
Low estimate	4 876 709 000	2.45*	119 500	15%*	18 000
Middle estimate	..	13.00†	634 000	25%†	158 500
High estimate	..	46.00‡	2 243 000	25%†	561 000
Total (using middle estimate)	..	..	663 000	..	163 000

*Median rates from studies in more developed populations listed in appendix 5 of the full report. †From Kilifi, Kenya data (see text for details). ‡Median incidence from studies in indigenous populations in USA and Australia (see full report for details).

Table 5: Estimated number of cases and deaths due to invasive group A streptococcal diseases

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)



2022

- > 2x porast iGAS okužb v primerjavi s povprečjem pred pandemijo covid 19 (319 vs 149 primerov)
 - mediana starost 55 (rang 34-68) let
 - 149/319 (47%) ženske
 - 170/319 (53%)

- 7x porast iGAS okužb pri otrocih 0-5 let
 - 42 primerov (42 vs 6)
 - 7 spremljajoča VZV okužba;
 - 9 smrti

stop
sepsis
save
lives

Nekrotizirajoči fasciitis

Najpogostejša tipa:

- Tip 1:** Polimikrobna okužba – pri bolnikih s pridruženimi boleznimi
- Tip 2:** Monomikrobna okužba z *S. pyogenes* ali *S. aureus* – pri sicer zdravih osebah

Klinične značilnosti:

- Huda bolečina**, ki je neskladna s kožnimi spremembami
- Ob napredovanju okužbe: **eritematozna ali temneje razbarvana koža**, oteklina, toplina
- Sistemiški znaki:** vročina, tahikardija, sepsa, septični šok

Zdravljenje:

- Zgodnja prepoznava** znakov okužbe!
- Čimprejšnja uvedba antibiotikov**
- Kirurška intervencija:** nekrektomija, drenaža abscesov, odvzem histopatoloških in mikrobioloških vzorcev



Pljučnica

Redek povzročitelj zunajbolnišnične pljučnice

Zapleti: plevralni izliv, empiem, pljučni absces, sepsa in septični šok



Podatki iz literature *S. pyogenes* pljučnice in njihova analiza

1. Serija 17 primerov *S. pyogenes* pljučnice:

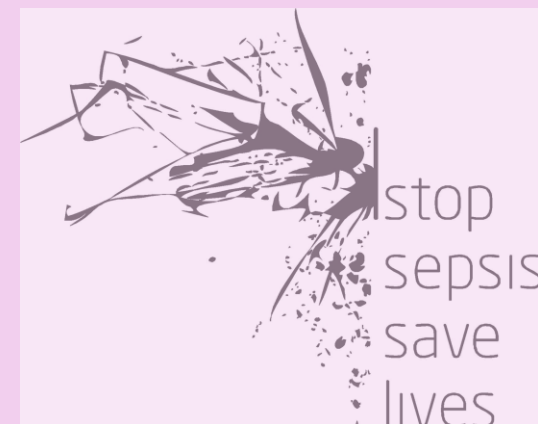
1. Smrtnost: **47 %**
2. **65 %** bolnikov je imelo vsaj en dejavnik tveganja
3. **2 bolnika** sta imela STSS (streptokokni toksični šok sindrom)

2. Povzetek 16 kliničnih primerov (zadnjih 30 let):

1. Skupna smrtnost: **38 %**
2. **63 %** bolnikov brez pridruženih bolezni
3. **3 bolniki** s sočasno okužbo z gripo

3. Retrospektivna raziskava v španski regiji (350.000 prebivalcev, 10-letno obdobje):

1. **40 primerov**; več kot polovica invazivna oblika
2. **10 bolnikov** s STSS
3. Smrtnost: **20 %**
4. **67,5 %** oseb s pridruženimi boleznimi
5. **5 primerov** sočasne okužbe z gripo



Meningitis

Group a streptococcal meningitis in adults: report of 41 cases and a review of the literature

- 2 % bolnikov z ISO
→ cca 0,2-1 % vseh meningitisov
- Triada simptomov < 50%

> Clin Infect Dis. 1999 Oct;29(4):929-31. doi: 10.1086/520461.

Group A beta-hemolytic streptococcus meningitis: clinical and microbiological features of nine cases

R Sommer ¹, P Rohner, J Garbino, R Auckenthaler, R Malinverni, D Lew, L Kaiser

Retrospektivna raziskava v Švici **devetih primerov GAS meningitisa**.

- **6 bolnikov** je imelo nevrokirurška stanja
- **5 bolnikov** je imelo okužbo zgornjih dihalnih poti
- **8 primerov** je bilo pridobljenih v skupnosti

•Izidi GAS meningitisa:

- Ugoden potek bolezni, le **en bolnik je umrl** zaradi nevrokirurških zapletov.
- Noben bolnik ni imel toksičnega šok sindroma.

•Zaključek:

- GAS meningitis pri odraslih je povezan z nevrokirurškimi stanji in/ali okužbo zgornjih dihalnih poti.

•**Analiza 41 primerov** pri odraslih s streptokoknim meningitisom je pokazala

•da je bolezen pridobljena v skupnosti in se večinoma pojavlja pri bolnikih s predispozicijskimi dejavniki.

- **60 %** (24 od 40) bolnikov je imelo otitis ali sinusitis.

•Najpogostejši klinični znaki:

- Vročina in otrdel vrat
- Visoka pojavnost epileptičnih napadov (**32 %**), žariščnih nevroloških izpadov (**36 %**) in hiponatremije (**58 %**).

•Zaključki:

- Bolezen je fulminantna s smrtnostjo **27 %** (10 od 37 bolnikov).
- **Nevrološke posledice** se pojavijo pri **36 %** (12 od 38) preživelih bolnikov.



Bakteriemija

Pojavnost bakteriemije pri invazivnih okužbah z *S. pyogenes* **narašča**

Najpogosteje se pojavi ob okužbah kože, smrtnost znaša med **27–38 %**

Dejavniki tveganja za bakteriemijo:

- Okužba zgornjih dihal
- Okužba z virusom varicella zoster (VZV)
- Maligna obolenja, imunska oslabelost
- Sladkorna bolezen, periferna žilna bolezen

Trajanje antibiotičnega zdravljenja:

- Priporočila se razlikujejo od **7 do 14 dni**, konsenza o optimalnem trajanju ni

• **Avstralska retrospektivna raziskava** (286 primerov *S. pyogenes* bakteriemije):

• **79,4 %** bolnikov je imelo pridružene kronične bolezni, najpogosteje sladkorno bolezen.

• Ni bilo pomembne razlike v smrtnosti med skupinami, ki so prejemale zdravljenje manj kot 10 dni (1,5 %) in več kot 10 dni (1,7 %).

• Ni bilo pomembnih razlik v smrtnosti, če so bolniki prejemali intravensko zdravljenje več ali manj kot 5 dni

Nguyen ADK, Smith S, Davis TJ, Yarwood T, Hanson J. The efficacy and safety of a shortened duration of antimicrobial therapy for group A Streptococcus bacteremia. Int J Infect Dis. 2023 Mar;128:11-19. doi: 10.1016/j.ijid.2022.12.015. Epub 2022 Dec 16. PMID: 36529371.

• **Retrospektivna večcentrična raziskava** (176 bolnikov s streptokokno bakteriemijo, razen *S. pneumoniae*):

• Preučevali so 30-dnevno smrtnost, ponovno hospitalizacijo in ponovitev bakteriemije.

• Brez pomembnih razlik v izidih med skupinami, ki so prejemale zdravljenje manj (26 %) ali več kot 10 dni (23 %)

Boulos JM, Fabre V, Dzintars K, Dzintars K, Jones G, Cosgrove SE, Cosgrove SE, Bernice F, Tamma P, Tamma P. 195. Duration of Therapy for Streptococcal Bacteremia. Open Forum Infect Dis. 2021 Dec 4;8(Suppl 1):S205. doi: 10.1093/ofid/ofab466.397. PMID: 36529371.

Streptokokni toksični šok sindrom (STSS)

Akutna bolezen, ki se kaže z vročino, hipotenzijo, izpuščajem, podobnim opeklini, in okvaro organov.

Etiologija:

najpogosteje povzročajo toksigene vrste *Staphylococcus aureus* ali *Streptococcus pyogenes* (lahko tudi druge vrste, ki proizvajajo superantigene)

Povezava s tamponi:

- Klasično je bil TSS povezan z uporabo tamponov z visoko vpojnostjo pri menstruirajočih ženskah, dokler teh niso umaknili s trga. Od takrat naprej je pomembno upoštevati tudi nemenstrualne primere STSS (okužbe mehkih tkiv, pooperativne okužbe, opekline, tujki (npr. nosna obloga), dializni katetri)!

Pojavnost:

- ocenjena na približno 0,8 do 3,4 na 100.000 prebivalcev v ZDA
- višja pozimi in pogostejša v državah v razvoju
- Največje tveganje dojenčki in starejši, vendar se od 1/5 do 1/3 primerov pojavi pri bolnikih brez predispozicijskih dejavnikov



Streptokokni toksični šok sindrom (STSS)

bolezen, posredovana s toksini, ki jo povzročajo toksin-producirajoči streptokoki ali *S. aureus*

→ Superantigeni obidejo normalno aktivacijo T celic, kar povzroči prekomerno aktivacijo citokinov in vnetnih celic, kar vodi v vročino, izpuščaj, hipotenzijo in odpoved organov zaradi kapilarnega uhajanja

Klinična slika

- običajno se začne hitro z vročino, izpuščajem in hipotenzijo
- Prodromalna faza lahko vključuje vročino, mrzlico, slabost, bruhanje, mialgije, glavobol ali faringitis

ZDRAVLJENJE

Hidracija: Agresivna IV hidracija s kristaloidi.

Odstranitev vira: Odstranitev virov bakterij (tamponi, povoji); zdravljenje okužb mehkih tkiv.

Izkustveno zdravljenje: širokospektralni antibiotiki; dodatek klindamicina za zaviranje toksinov (ne samostojno)

Usmerjeno zdravljenje: Prilagoditev antibiotikov glede na patogen; penicilin za streptokoke.

Podpora pri šoku: Vazopresorji IVIG pri neodzivnosti na zdravljenje

Dodatno zdravljenje: Kortikosteroidi trenutno niso priporočeni kot dopolnilna terapija



Merila za streptokokni toksični šok sindrom (STSS) po CDC

Hipotenzija:

- Sistolični krvni tlak ≤ 90 mm Hg pri odraslih ali manj kot 5. percentila za starost pri otrocih, mlajših od 16 let.

Odpoved več organov, ki vključuje dva od naslednjih kriterijev:

- **Okvara ledvic:** Kreatinin ≥ 2 mg/dL (≥ 177 μ mol/L) pri odraslih ali ≥ 2 x zgornje meje normalnega za starost. Pri bolnikih z obstoječo ledvično boleznijo: > 2 x zvišanje nad izhodiščno ravnijo
- **Koagulopatija:** Število Tr $\leq 100.000/\text{mm}^3$ ($\leq 100 \times 10^9/\text{L}$) ali razširjena intravaskularna koagulacija, opredeljena s podaljšanim časom strjevanja, nizko ravnijo fibrinogena in prisotnostjo razgradnih produktov fibrina
- **Prizadetost jeter:** ALT, AST ali skupni bilirubin ≥ 2 x zgornje meje normalnega za starost. Pri bolnikih z obstoječo jetrno boleznijo: > 2 x zvišanje nad izhodiščno ravnijo
- **Akutni respiratorni distresni sindrom:** akutni pojav difuznih pljučnih infiltratov in hipoksemije brez srčnega popuščanja ali z dokazom difuznega kapilarnega uhajanja, ki se kaže kot akutni pojav splošnega edema ali plevralnih ali peritonealnih izlivov s hipoalbuminemijo
- **Splošni eritematozni makularni izpuščaj,** ki lahko deskvamira
- **Nekroza mehkih tkiv,** vključno z nekrotizirajočim fasciitisom, miozitisom ali gangreno



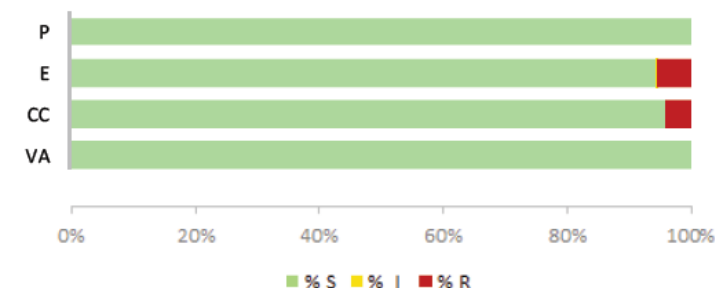
Zdravljenje invazivnih okužb povzročenih s piogenimi streptokoki

Streptococcus pyogenes

Zajeti izolati: prvi izolati pri bolnikih, iz vseh kliničnih vzorcev.

Poudarki, dodatki, pojasnila: Odpornost proti penicilinu ali vankomicinu še ni bila opisana. Podatki za eritromicin veljajo tudi za azitromicin, klaritromicin in roksitromicin ⁽²¹⁾. Odpornost proti tetraciklinu v tabeli in na sliki ni prikazana, ker je bilo z njim testiranih manj kot polovica izolatov – pri testiranih izolatih je bil delež odpornosti 8,3 % - nekajkrat manjši kot je delež odpornosti proti tetraciklinu pri vrsti *S. agalactiae*.

Antibiotik	Okrajšava	% S	% I	% R	Število prvih izolatov
Penicilin	P	100	/	0	1431
Eritromicin	E	94,2	0,3	5,5	1428
Klindamicin	CC	95,9	/	4,1	1428
Vankomicin	VA	100	/	0	1431



- Zdravilo izbora je **penicilin**
- Alergija na beta laktamske antibiotike → azitromicin ali klindamicin
- Kombinirano antibiotično in kirurško zdravljenje (nekrotizirajoči fasciitis, plevralni empiem ali osteomielitis)
- Dodatek klindamicina poleg penicilina?
- Dodatek IVIG?

Štrumbelj I, Pirš M, Berce I, Bombek Ihan M, Fišer J, Golle A, et al. Pregled občutljivosti bakterij za antibiotike – Slovenija 2017. Ljubljana: Slovenska komisija za ugotavljanje občutljivosti za protimikrobna zdravila (SKUOPZ); 2018.



Table 2

Studies assessing the clinical efficacy of IVIG and clindamycin in iGAS.

References	Design study	Number of patients	Type of patients	Treatments compared	Results	Conclusions
IVIG						
Carapetis et al. (19)	Prospective- retrospective	84	Children and adults (Average age of the two groups compared: 56.2 vs. 70.4 years)	Clindamycin vs. no clindamycin; analyzed subgroup: clindamycin + IVIG vs. clindamycin without IVIG	OR mortality: 0.12 (95% CI: 0.1–1.29 [#])	IVIG further reduces mortality when added to clindamycin in case of STSS or NF ✓
Linnér et al. (21)	Prospective	67	Adults (Average age of the two groups compared: 60 vs. 65 years)	IVIG vs. no IVIG	OR survival: 5.6 (95% CI: 1.2–2.9, $p = 0.03^{\ddagger}$)	IVIG decrease mortality in STSS ✓
Kaul et al. (27)	Prospective	53	Adults (Average age of the two groups compared: 52 vs. 60 years)	IVIG vs. no IVIG	OR survival: 8.1 (95% CI: 1.6–45, $p = 0.009^{\ddagger}$)	IVIG decrease mortality in STSS ✓
Darenberg et al. (28)	A multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled	21 ^a	Adults (Average age of the two groups compared: 51.3 vs. 52.6 years)	IVIG vs. placebo	Death rate: 3.6 times higher in the placebo group ($p = 0.3^{\#}$)	IVIG seem to decrease mortality in STSS ✓
Kadri et al. (29)	Retrospective	322	Adults (Average age of the two groups compared: 48.8 vs. 54 years)	IVIG vs. no IVIG	Same mortality ($p = 0.99^{\#}$) and hospital length of stay ($p = 0.84^{\#}$) in the two groups	No difference on mortality or hospital length of stay in NF X
Madsen et al. (30)	Randomized, blinded, placebo-controlled clinical trial (INSTINCT)	100	Adults (Average age of the two groups compared: 59 vs. 61 years)	IVIG vs. placebo	No effect on self-reported physical functioning at 6 months ($p = 0.81^{\#}$) Same mortality in the two groups	No difference on physical functioning or mortality in NF X
(31)	Retrospective	192	Children (Average age: 8.8 years)	IVIG vs. no IVIG	Same mortality in the two groups ($p = 1^{\#}$)	No difference in mortality in STSS X
Adalat et al. (32)	Prospective (survey which results are based on participating centers only)	49	Children (Average age: 4.8 years)	IVIG vs. no IVIG	No death in the IVIG group	IVIG decrease mortality in STSS ✓
Alejandro et al. (33)	Meta-analysis	1958	Children and adults (Average age not mentioned)	IVIG vs. placebo or no intervention	RR mortality: 0.77 (95% CI: 0.68–0.87 [‡])	IVIG decrease mortality in adults with septic shock, no matter the bacteria involved ✓
Parks et al. (34)	Meta-analysis	165	Children and adults (Average age not mentioned)	IVIG vs. no IVIG in clindamycin-treated patients with STSS	RR mortality: 0.46 (95% CI: 0.26–0.83 [‡])	IVIG decrease mortality in STSS ✓

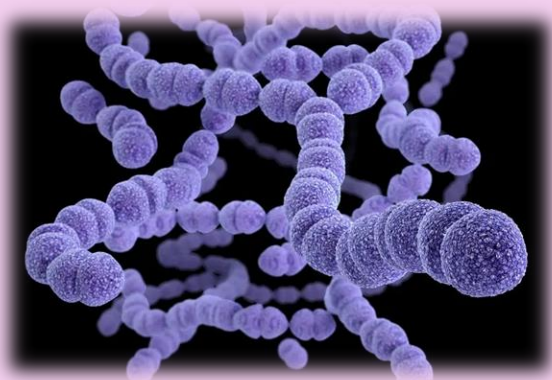


Streptococcus pneumoniae





- 1881 Louis Pasteur
- 1883 povezava med lobarno pljučnico in pnevmokokom (barvanje po gramu)
- 1940 znanih > 80 različnih serotipov



- G + fakultativni anaerob
- od l 2020 → 100 serotipov
 - večina serotipov lahko povzroči resno bolezen
 - Pred PCV 7 → 7 serotipov – 80 % okužb otrok do 5 leta
in 50% okužb pri starejših
 - Razširjenost serotipov se razlikuje glede na starost in geografsko območje

Mehanizem okužbe ni natančno pojasnjen

- Kolonizacija sluznice zgornjih dihal
- Večina okužb 2 – 3 dni po kolonizaciji

Za prenos pomembni zdravi nosilci

Najpogosteje do 5. leta in po 65. letu

- Bolniki po splenektomiji
- Funkcionalna asplenija



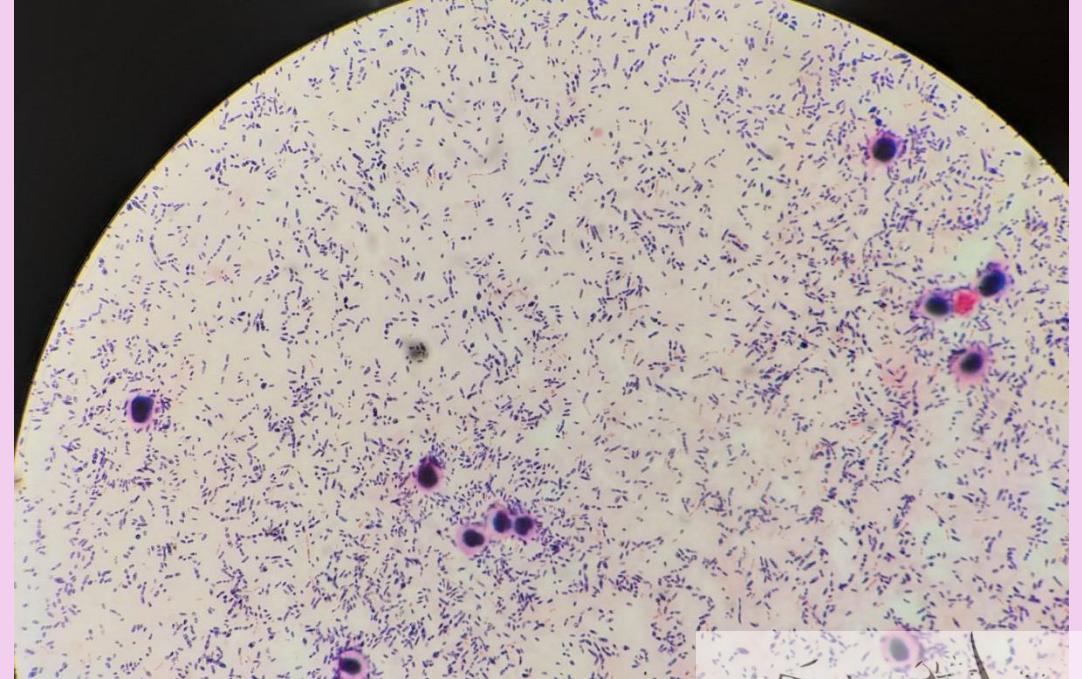
Pnevmokokne okužbe

Neinvazivne okužbe

- Okužbe srednjega ušesa
- Okužbe obnosnih votlin
- Pljučnice

Invazivne okužbe

- Bakteriemične pljučnice
 - 20 % smrtnost pri starostnikih
- Gnojni meningitis
- Primarna bakteriemija pri otrocih



Gramski razmaz likvor; pnevmokokni meningitis; osebni arhiv



Kdo je ogrožen?

Ljudje z oslabiljenim imunskim sistemom najbolj izpostavljeni tveganju za okužbo s pnevmokoki

- HIV ali sladkorna bolezen
- se zdravijo ali jemljejo zdravila, ki oslabijo njihov imunski sistem (kemoterapija)

Druge ogrožene skupine

- dojenčki in majhni otroci, mlajši od dveh let
- odrasli nad 65 let
- ljudje, ki kadijo ali zlorabljajo alkohol



Protimikrobna odpornost (AMR) pri invazivnih izolatih v EU/EEA (brez Združenega kraljestva): 2018–2022
Skupno število izolatov (n) in % z AMR po bakterijskih vrstah in protimikrobnih sredstvih

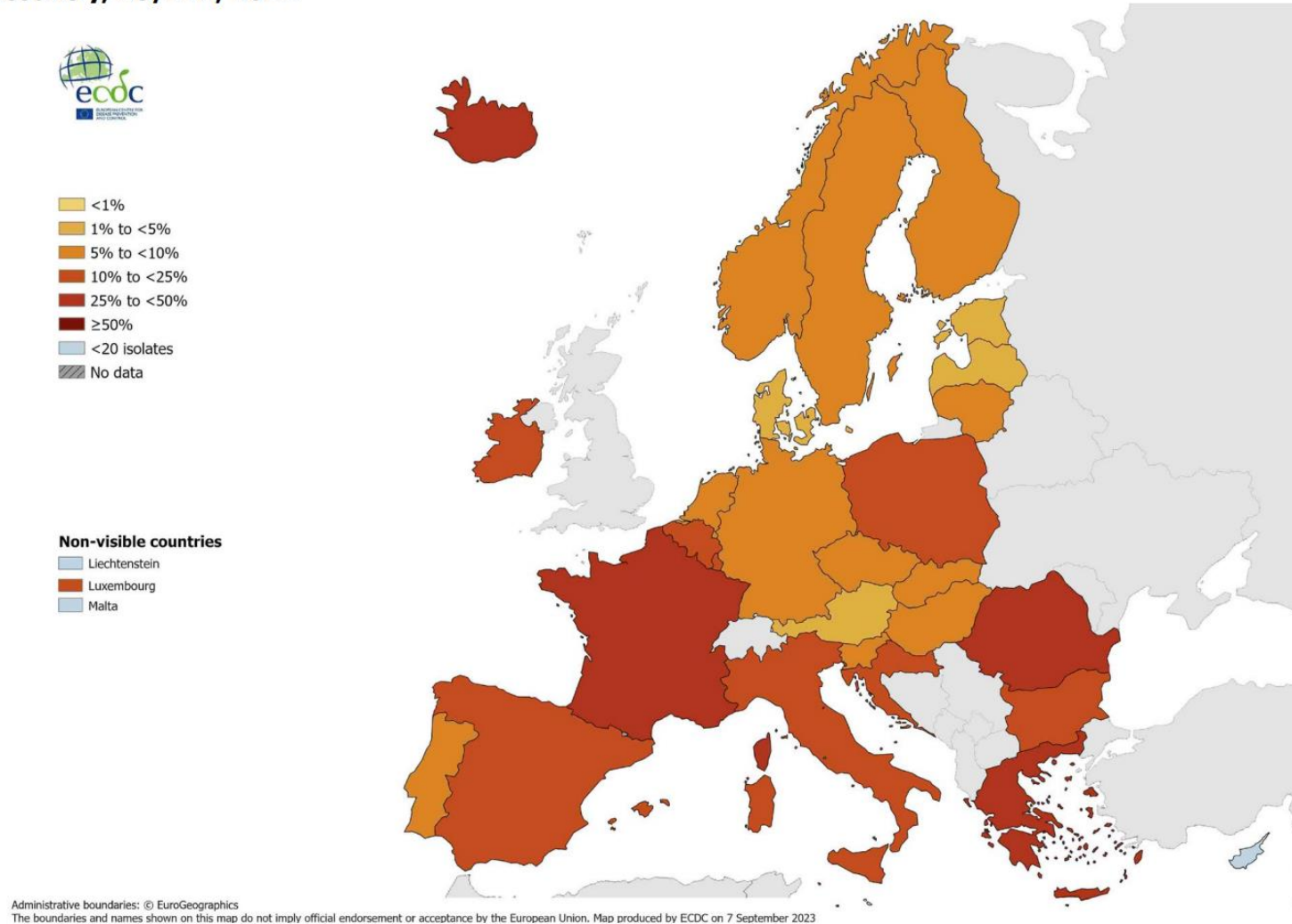
Bacterial species	Antimicrobial group/agent resistance	2018		2019		2020		2021		2022		2022 EU/EEA country range ^b	Trend 2018–2022 ^c
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%		
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Penicillin non-wild-type ^a	14 498	14.0	14 568	13.2	8 076	15.5	8 479	16.2	13 230	16.3	2.8–46.7	↑*
	Macrolide (azithromycin/clarithromycin/erythromycin) resistance	14 753	16.6	15 069	15.9	8 407	16.8	8 773	18.3	13 947	17.9	3.4–36.1	↑*
	Combined penicillin non-wild-type and resistance to macrolides ^a	14 016	8.6	14 102	8.0	7 782	8.9	8 155	9.8	12 694	9.7	0.8–33.3	↑*

Table 9. *Streptococcus pneumoniae*. Total number of invasive isolates tested (n = 9 076)^a and percentage non-wild-type/ AMR (%) per phenotype, EU/EEA, 2022

AMR pattern ^b	Number of isolates	Percentage of total ^c
Susceptible to all included antimicrobial groups^d	7 180	79.1
Single non-wild-type/resistance (to indicated antimicrobial groups)		
Total (any single resistance)	1 192	13.1
Macrolides	596	6.6
Penicillin non-wild-type ^e	496	5.5
Fluoroquinolones	99	1.1
Other antimicrobial groups	1	<0.1
Non-wild-type/resistance to two antimicrobial groups		
Total (any two-group combinations)	668	7.4
Penicillin non-wild-type + macrolides	622	6.9
Other antimicrobial group combinations	46	0.5
Non-wild-type/resistance to three antimicrobial groups		
Total (any three-group combinations)	33	0.4
Other antimicrobial group combinations	33	0.4
Non-wild-type/resistance to four antimicrobial groups		
Penicillin non-wild-type + third-generation cephalosporins + fluoroquinolones + macrolides	3	<0.1



Figure 9. *Streptococcus pneumoniae*. Percentage of penicillin^a non-wild type^b invasive isolates, by country, EU/EEA, 2022



^a Penicillin results are based on penicillin or, if unavailable, oxacillin.

^b For *S. pneumoniae*, the term penicillin non-wild-type is used in this report, referring to *S. pneumoniae* isolates reported by local laboratories as susceptible, increased exposure (I) or resistant (R) to penicillin, assuming MIC for benzylpenicillin above that for wild-type isolates (> 0.06 mg/L). The qualitative susceptibility categories (S/I/R) as reported by the laboratory are used, since quantitative susceptibility information is missing for a large part of the data.

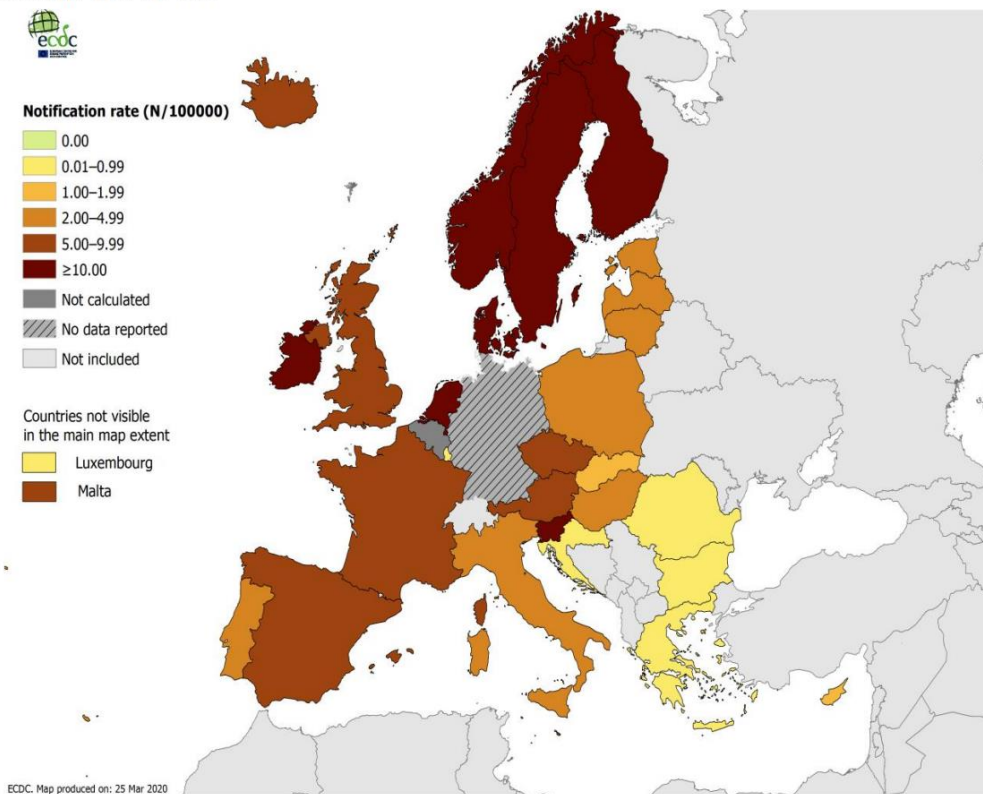




Leta 2018 **24 663** potrjenih primerov invazivne pnevmokokne bolezni

- 6,4 primera / 100.000 prebivalcev (↑ od leta 2014)
 - ≥65 let 18,7 /100.000 prebivalcev
 - ≤ 1 leto 14,4 /100.000 prebivalcev
- **Najpogostejši serotipi**
8, 3, 19A, 22F, 12F, 9N, 15A, 10A, 23B, 6C
- **Povzročitelji po starostnih skupinah**
 - < 5 let → 75 % serotip, ki ni v nobenem konjugiranem PCV
 - > 65 let → 73 % v PSV 23; 29 % v PCV13

Figure 1. Distribution of confirmed invasive pneumococcal disease cases per 100 000 population by country, EU/EEA, 2018



Source: Country reports from Austria, Bulgaria, Croatia, Cyprus, the Czech Republic, Denmark, Estonia, Finland, France, Greece, Hungary, Iceland, Ireland, Italy, Latvia, Lithuania, Luxembourg, Malta, the Netherlands, Norway, Poland, Portugal, Romania, Slovakia, Slovenia, Spain, Sweden and the United Kingdom.

Polisaharidno pnevmokokno cepivo vs. konjugirano pnevmokokno cepivo

Nekonjugirana polisaharidna cepiva

Delno prečiščeni pnevmokokni kapsularni polisaharidi

- povzročijo zanemarljiv imunski odziv pri otrocih, mlajših od dveh let in ne povzročijo anamnestične reakcije v nobeni starosti
- neodvisen T-celični odziv brez vzpostavitve B-celičnega spomina

Konjugirana cepiva

Pnevmokokni kapsularni polisaharidi, ki so kovalentno povezani (konjugirani) na imunogeni protein (najpogostejši je CRM197, netoksična različica toksina davice)

- izzove T-celično odvisen odziv z vzpostavitvijo B-celičnega spomina in dolgoročno imunizacijo

Prednosti PCV

- delovanje pri majhnih otrocih in njegovo potencialno dolgotrajnejše delovanje

Slabosti PCV

- odvisnost od T-celičnega odziva in manjšo pokritost pnevmokoknih serotipov s cepivi, ki so do sedaj na voljo

Pnevmokokna cepiva

• **Nekonjugirana polisaharidna cepiva**

- **23 – valentno PSV (PNEUMOVAX 23)**

• **Konjugirana cepiva**

- 7-valentno PCV (Pevnar 7)
- 10-valentno PCV (Synflorix)
- **13-valentno PCV (Pevnar 13)**
- 15-valentno PCV (Vaxneuvance)
- **20-valentno PCV (Pevnar 20™)**



Konjugirana cepiva						Polisaharidno cepivo
PCV7 (Prevnar 7, ni več na voljo)	PCV10 (Synflorix)	PCV10 (Pneumosil)	PCV13 (Prevnar 13)	PCV15 (Vaxneuvance)	PCV20 (Prevnar 20)	PPSV23 (Pneumovax 23)
–	1	1	1	1	1	1
–	–	–	–	–	–	2
–	–	–	3	3	3	3
4	4	–	4	4	4	4
–	5	5	5	5	5	5
–	–	6A	6A	6A	6A	–
6B	6B	6B	6B	6B	6B	6B
–	7F	7F	7F	7F	7F	7F
–	–	–	–	–	8	8
–	–	–	–	–	–	9N
9V	9V	9V	9V	9V	9V	9V
–	–	–	–	–	10A	10A
–	–	–	–	–	11A	11A
–	–	–	–	–	12F	12F
14	14	14	14	14	14	14
–	–	–	–	–	15B	15B
–	–	–	–	–	–	17F
18C	18C	–	18C	18C	18C	18C
–	–	19A	19A	19A	19A	19A
19F	19F	19F	19F	19F	19F	19F
–	–	–	–	–	–	20
–	–	–	–	22F	22F	22F
23F	23F	23F	23F	23F	23F	23F
–	–	–	–	33F	33F	33F



Primerjava lastnosti pnevmokoknega polisaharidnega in konjugiranega cepiva

	Polisaharidno cepivo	Konjugirano polisaharidno cepivo
Spodbuja Ab pri dojenčkih in malčkih	ne	ja
Spodbuja Ab pri zdravih odraslih	ja	ja
Spodbuja Ab pri imunsko oslabeledih odraslih	+/-	+/-
Ab so dolgotrajna	+/-	+/-
Imunološko pripravi za izboljššan odziv	ne	mogoče
Stimulira imunost sluznice, kar ima za posledico zmanjšano kolonizacijo	ne	ja
Kaže učinek črede (sekundarna zaščita necepljenih posameznikov)	ne	ja
Uporaba je povezana z nadomestnimi sevi	ne	ja

Polysaccharide and conjugate vaccines to *Streptococcus pneumoniae* generate distinct humoral responses

Leela R. L. Davies,^{1,2} Deniz Cizmeci,¹ Wenyue Guo,¹ Corinne Luedemann,¹ Ronika Alexander-Parrish,³ Lindsay Grant,³ Raul Isturiz,³ Christian Theilacker,⁴ Luis Jodar,³ Bradford D. Gessner,^{3,†} and Galit Alter^{1,†}

• PPSV 23 vs PCV 13

- obe cepivi izzoveta podobno opsonofagocitno uničevanje
- konjugirana cepiva pokazala dosledno učinkovitost proti NF prenašalstvu in neinvazivni pljučnici ter za nekatere prevladujoče posamezne serotipe

profil biofizikalnih in funkcionalnih značilnosti serumskih Ab, ki jih inducirata PCV13 in PPSV 23

- po 1 mesecu
- po 1 letu

PCV 13

- ↑ titri Ab
- trajnejši odzivi Ab IgG, IgA in IgM
- povečana antigenska širina
- PCV aktivacija ne-opsonizacijskih protiteles in z njimi povezanih imunskih funkcij
 - Aktivacija monofagocitne fagocitoze
 - Aktivacija naravnih celic ubijalk

Cepiva proti pnevmokoknim okužbam: Učinkovitost

- **7-valentno konjugirano cepivo**

- Raziskava s skoraj 38.000 otroki:
 - 1. 3,5-letno spremljanje:
 - 1. 3 primeri invazivne okužbe pri cepljenih otrocih
 - 2. 49 primerov pri kontrolni skupini
- 1. Varno in učinkovito pri otrocih do 5 let

- **13-valentno konjugirano cepivo**

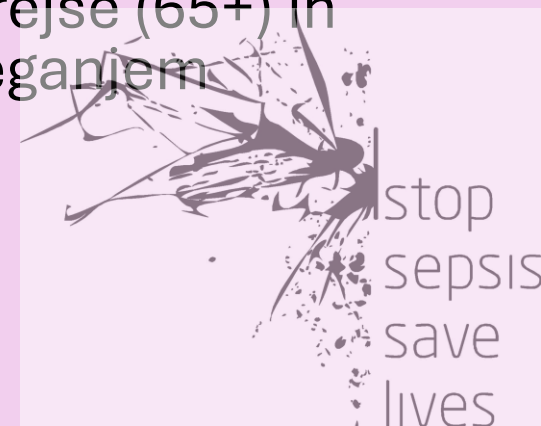
1. Podoben ali boljši imunski odziv kot 7-valentno cepivo
2. Boljši odziv po poživitvenem odmerku
3. Ne vpliva na odziv pri drugih rutinskih cepivih

- **20-valentno konjugirano cepivo**

- Podoben ali boljši odziv kot 13-valentno cepivo pri starejših (60+)
- Boljši odziv kot 23-valentno cepivo za večino skupnih serotipov
- Učinkovito tudi pri starostni skupini 18-59 let

- **23-valentno polisaharidno cepivo**

1. 50 %–80 % učinkovito pri preprečevanju invazivne bolezni
2. Priporočeno za starejše (65+) in osebe z visokim tveganjem



Priporočila za cepljenje odraslih in otrok, starih 5 let in več, proti pnevmokoknim okužbam

Skupina	Starost	PCV20 Cepljenje	PCV13 Cepljenje	PPV23 Cepljenje	Revakcinacij a ^s	Sheme [‡]	Plačnik
Zdravi							
	5-64	M	M	M		1	Samo-plačniško
	≥65	P	P	P	Izjemoma	1	PPV23 – ZZZS ; PCV13 in PCV20 – samo-plačniško;
Širše indikacije							
Kronični bolniki*	≥5	P	P	P		1	PPV23 – ZZZS ; PCV13 in PCV20 – samo-plačniško
Ožje indikacije							
Anatomska ali funkcionalna asplenija, okrnjena imunost**;	≥5	P	P	P	V določenih primerih	2	ZZZS
Likvorfistula, polžev vsadek	≥5	P	P	P		2	ZZZS
PKMC	≥5	P	P	P	V določenih primerih	3	ZZZS

PCV-20 – 20-valentno pnevmokokno konjugirano cepivo (registrirano od 18. leta);

PCV13 – 13-valentno pnevmokokno konjugirano cepivo;

PPV23 – pnevmokokno polisaharidno cepivo;

M – možno (smiselnost?); P – priporočljivo;

PKMC – presaditev krvotvornih matičnih celic

Sheme cepljenja proti pnevmokoknim okužbam

1. Cepljenje za odrasle:

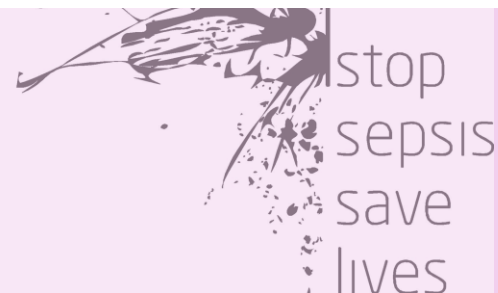
- Ena doza **PPV23** ali **PCV20** ali **PCV13**
- Na željo osebe možno tudi **PCV13 + PPV23** (začeti s PCV13)

2. Priporočila za odrasle:

- Priporočeno cepljenje z enim odmerkom **PCV20**
- Alternativa: cepljenje s **PCV13** in **PPV23**
- Če je že prejet **PCV13** ali **PPV23**, se lahko nadaljuje s **PCV20** (najmanj 1 leto po zadnjem odmerku)

3. Cepljenje za osebe, mlajše od 18 let:

- Najprej cepljenje s **PCV13**, nato po najmanj 8 tednih s **PPV23**
- Če je prejet odmerek **PPV23**, se cepi s **PCV13** najmanj 1 leto po zadnjem odmerku
- Poživitveni odmerek **PPV23**: najmanj 8 tednov po **PCV13** in 5 let po zadnjem **PPV23**

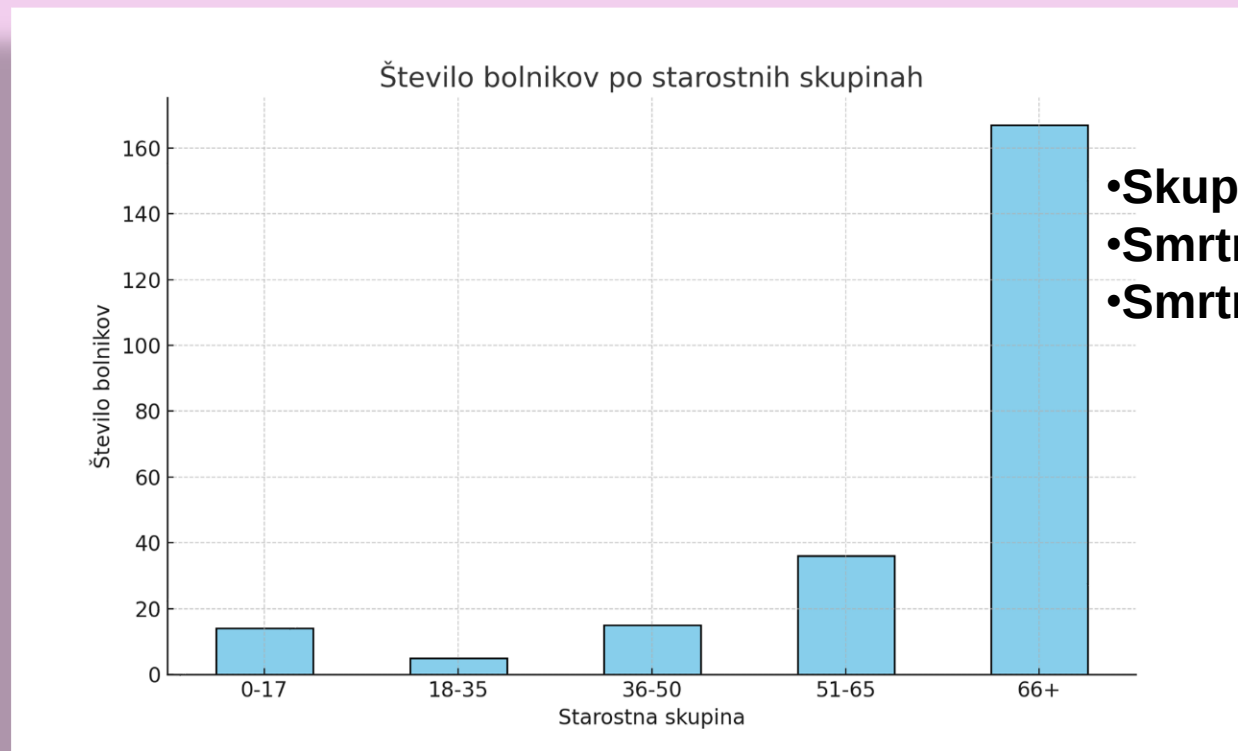


Priporočila za cepljenje in revakcinacijo s pnevmokoknim polisaharidnim cepivom

Skupine za katere je priporočeno cepljenje	Priporočena revakcinacija
Vse osebe ≥ 65 let	NE (izjemoma enkrat - če je od cepljenja minilo najmanj 5 let in je bila starost osebe ob zadnjem odmerku <65)
Osebe 2-64 let, ki imajo kronične bolezni obtočil, dihal, jeter, sladkorno bolezen, polžev vsadek, nevromišično bolezen, ki povečuje tveganje za aspiracijo, sum na likvorfistulo	NE
Osebe ≥ 2 leti z boleznimi in stanji, ki slabijo imunski odziv: HIV, funkcionalna ali anatomska asplenija (anemija srpastih celic, splenektomija), kronična ledvična odpoved, nefrotski sindrom, Hodgkinova bolezen, limfom, multipli mielom, generaliziran malignom, levkemija; prejemniki imunosupresivne th (kemoterapije, kortikosteroidov ali bioloških zdravil), osebe po presaditvi notranjih organov	DA – enkrat, če je od cepljenja minilo najmanj 5 let



Naši podatki september 2022 – september 2024 „Pnevmokokna pljučnica“



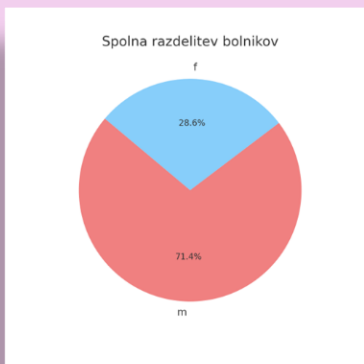
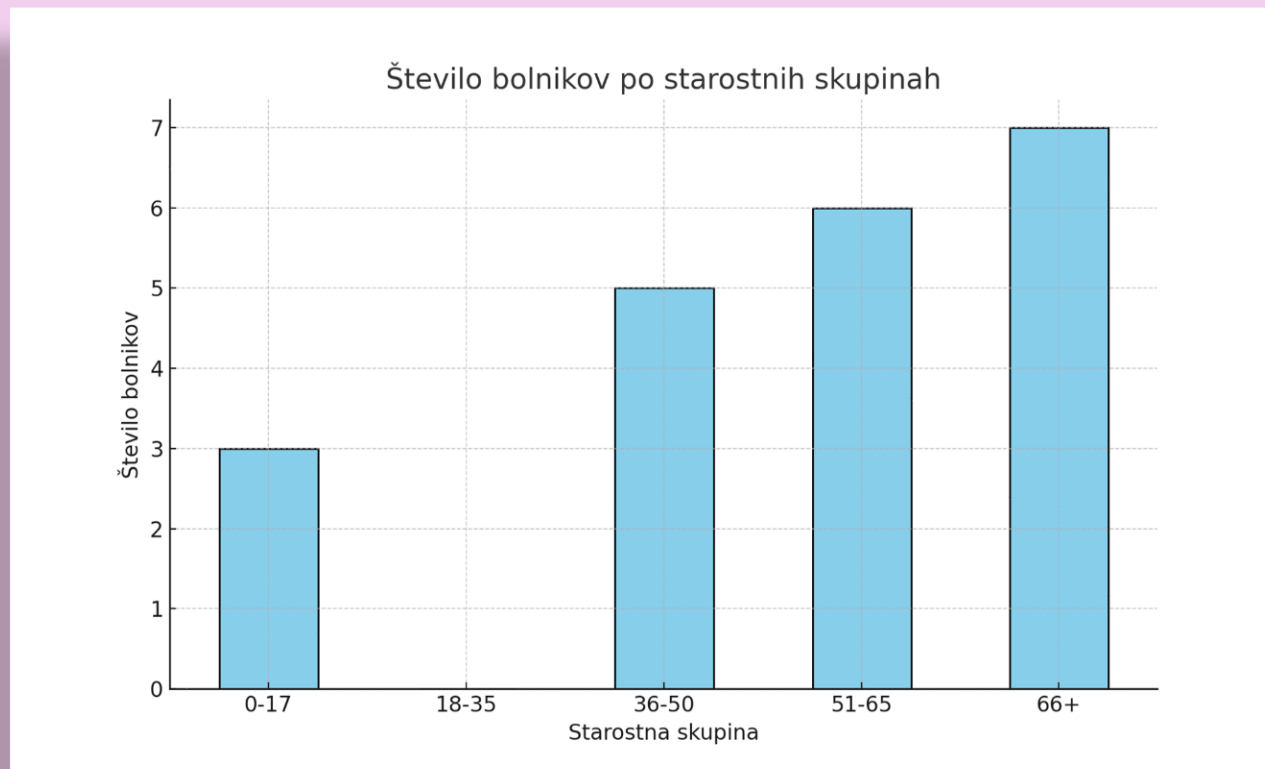
- Skupna smrtnost: 9,7 % (n= 23)
- Smrtnost pri odraslih: 10,4 %
- Smrtnost pri otrocih: 0,0 %

- 0-17 let: 0%
- 18-35 let: 0%
- 36-50 let: 0%
- 51-65 let: 0%
- 66+ let: 25%



- Število bolnikov s pnevmokokno pljučnico: 237
- Povprečna starost: 68,9 let (razpon od 0 do 98 let)

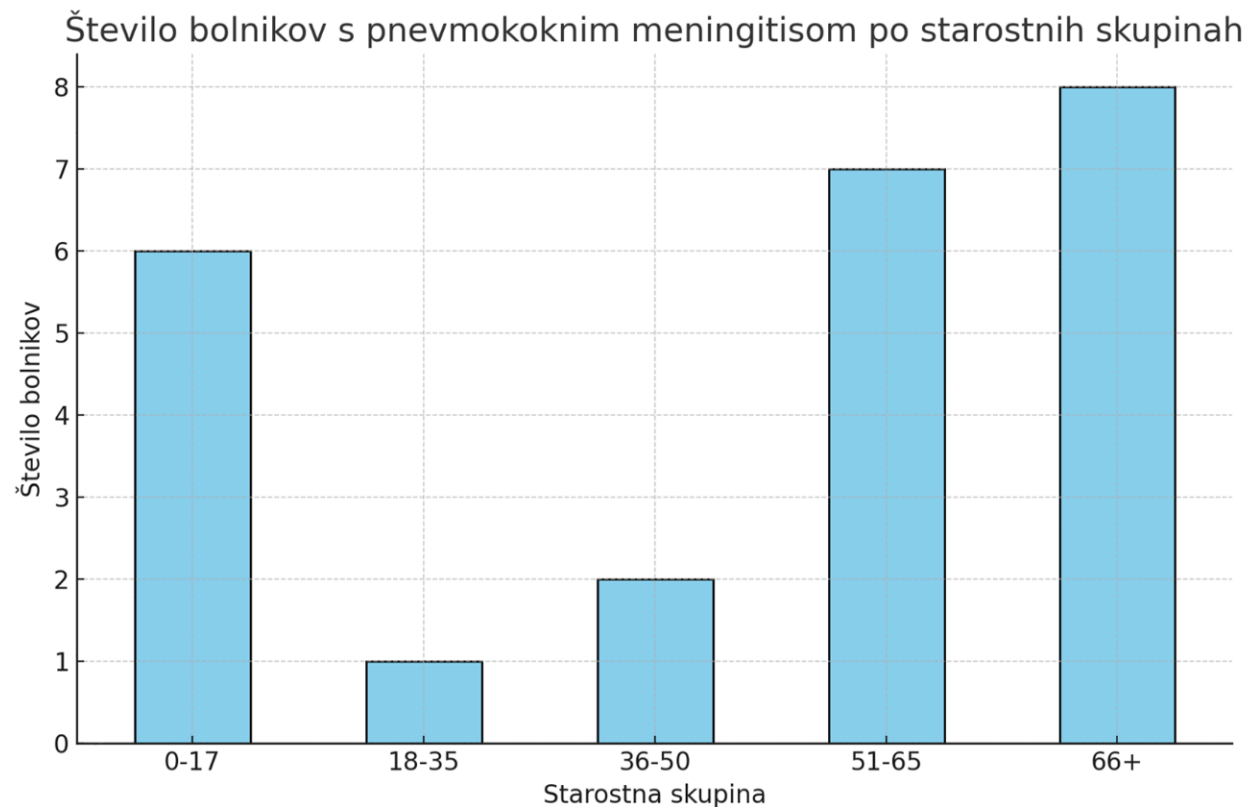
Naši podatki september 2022 – september 2024 „Pljučnica povzročena s streptokoki“



- Število bolnikov s pljučnico povzročeno s streptokoki: 22
- Povprečna starost: 54.5 let (razpon od 0 do 91 let)
- Število bolnikov mlajših od 18 let: 3

- Celokupna smrtnost: 18.2 % (n=2)
- Smrtnost pri odraslih: 11,1 %
- Smrtnost pri otrocih: 0,0 %

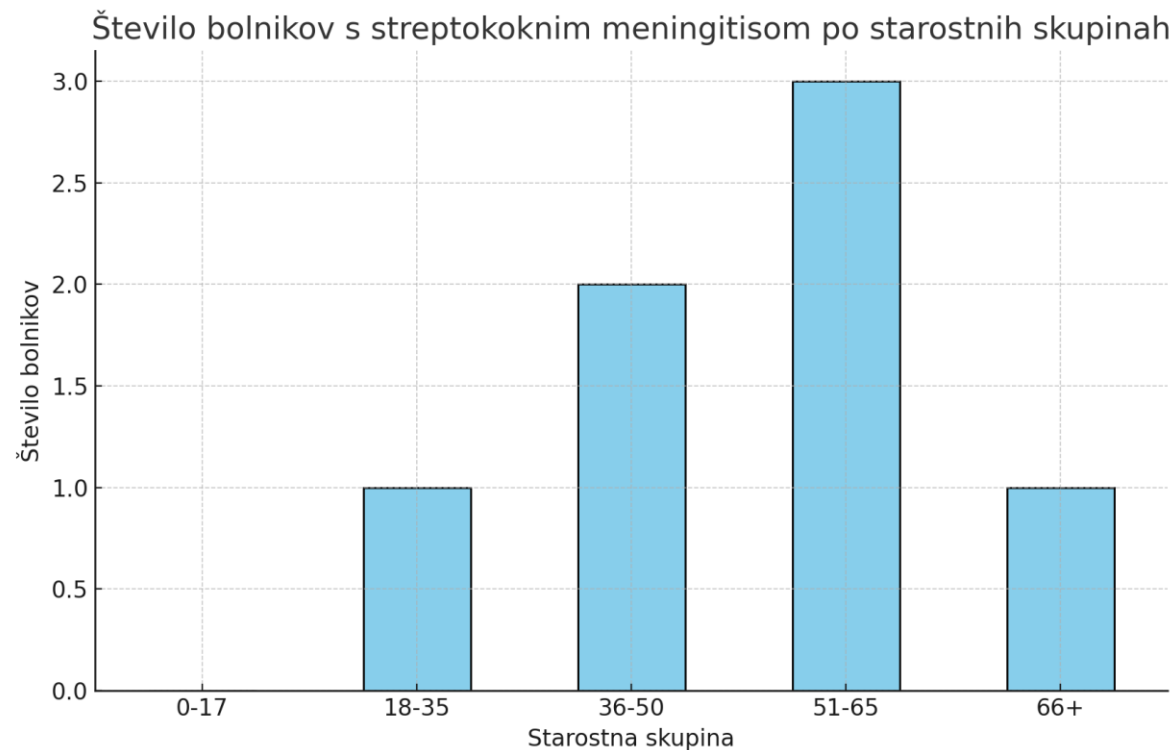
Naši podatki september 2022 – september 2024 „Pnevmokokni meningitis“



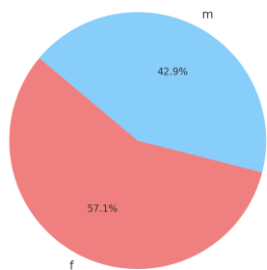
- Število bolnikov s pnevmokoknim meningitisom: 25
- Povprečna starost: 49.1 let (razpon od 0 do 90 let)
- Število bolnikov mlajših od 18 let: 6

- Celokupna smrtnost: 16 % (n=4)
- Smrtnost pri odraslih: 11,1 %
- Smrtnost pri otrocih: 0,0 %

Naši podatki september 2022 – september 2024 „Meningitis povzročen s streptokoki“



Spolna razdelitev bolnikov s streptokoknim meningitisom

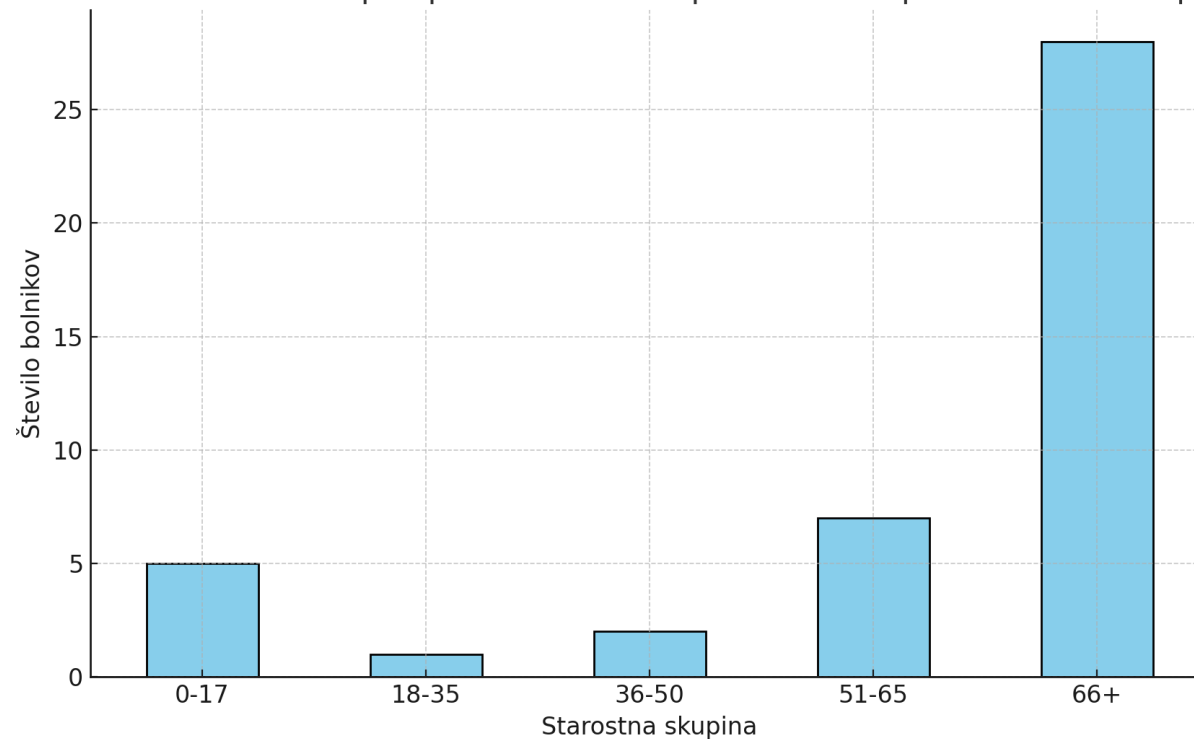


- Število bolnikov s meningitisom povzročenim s streptokoki: 7
- Povprečna starost: 53,3 let (razpon od 34 – 72 let)
- Število bolnikov mlajših od 18 let: 0
- Le 1 bolnica s *S. pyogenes*

- Celokupna smrtnost: 14.3 % (n=1)
- Smrtnost pri odraslih: 14.3 %
- Smrtnost pri otrocih: 0,0 %

Naši podatki september 2022 – september 2024 „Pnevmokokno sepso“

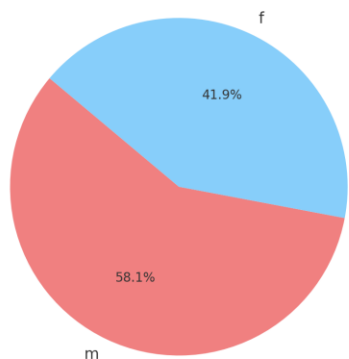
Število bolnikov s sepso povzročeno s *S. pneumoniae* po starostnih skupinah



- Celokupna smrtnost: 23.3 % (n=10)
- Smrtnost pri odraslih: 26.3 %
- Smrtnost pri otrocih: 0,0 %

- 18-35 let: 0%
- 36-50 let: 50%
- 51-65 let: 15.8%
- 66+ let: 36.0%

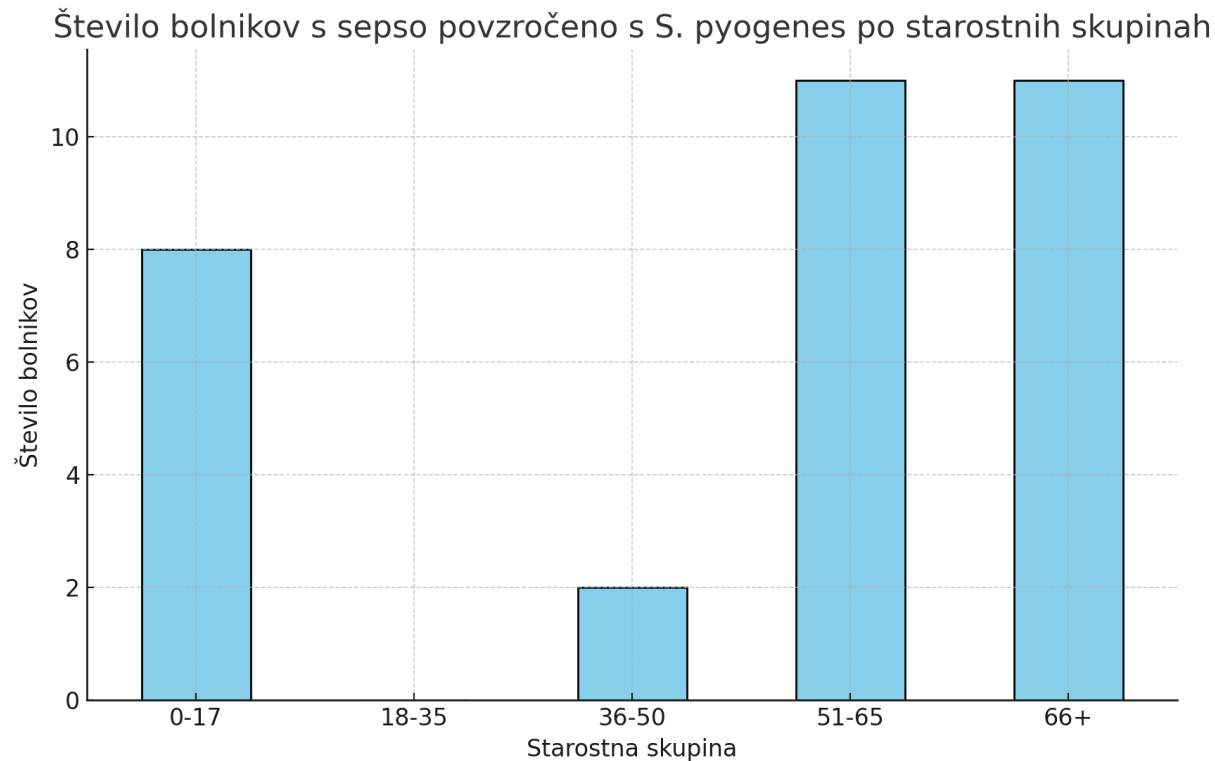
na razdelitev bolnikov s sepso povzročeno s *S. pneum*



- Število bolnikov s pnevmokokno sepso: 43
- Povprečna starost: 65,2 let (razpon od 2 – 92 let)
- Število bolnikov mlajših od 18 let: 5

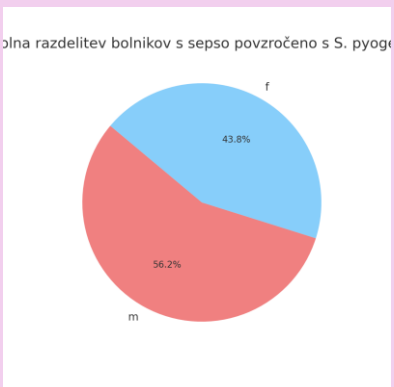
Naši podatki september 2022 – september 2024

„Sepsa, ki jo povzroča streptokok skupine A“



- Celokupna smrtnost: 12.5 % (n= 4)
- Smrtnost pri odraslih: 16.7 %
- Smrtnost pri otrocih: 0,0 %

- 0-17 let: 0%
- 18-35 let: 0%
- 36-50 let: 0%
- 51-65 let: 18.2%
- 66+ let: 18.2%

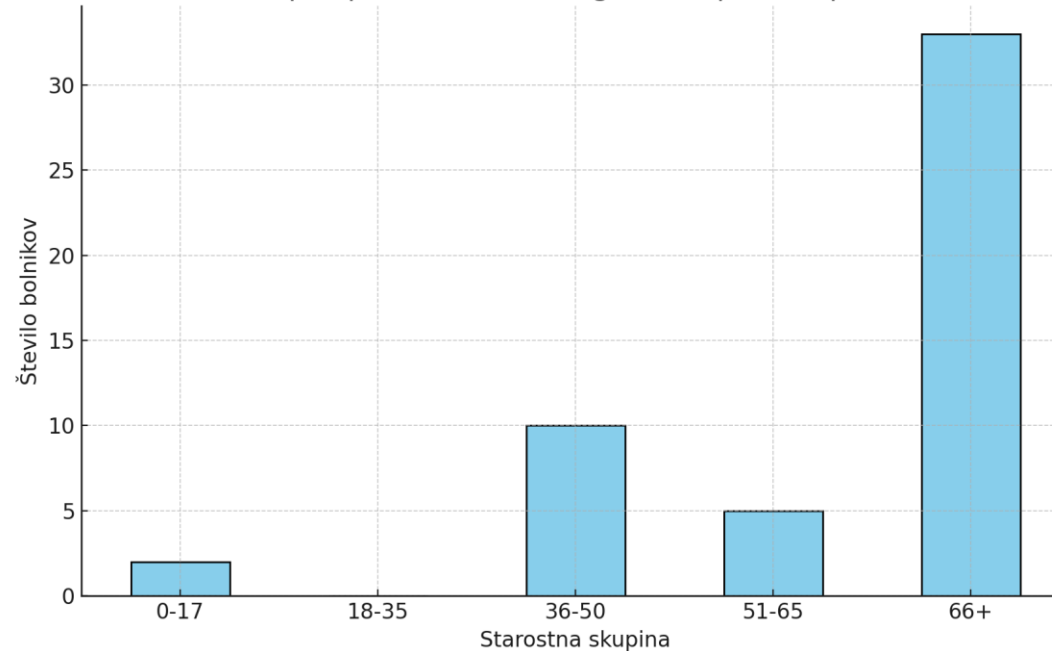


- Število bolnikov s sepso, ki jo povzroča *S. pyogenes*: 32
- Povprečna starost: 49.6 let (razpon od 2 – 88 let)
- Število bolnikov mlajših od 18 let: 8

Naši podatki september 2022 – september 2024

„Sepsa, ki jo povzročajo drugi streptokoki“

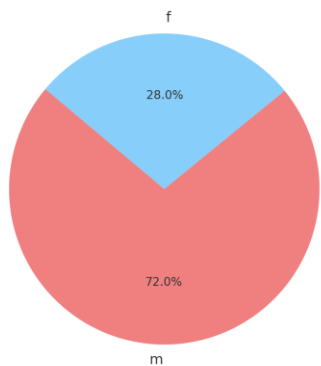
Število bolnikov s sepsa povzročeno z drugimi streptokoki po starostnih skupinah



- Celokupna smrtnost: 10 % (n= 5)
- Smrtnost pri odraslih: 10.4 %
- Smrtnost pri otrocih: 0,0 %

- 0-17 let: 0%
- 18-35 let: 0%
- 36-50 let: 0%
- 51-65 let: 20.0%
- 66+ let: 12.1%

Razdelitev bolnikov s sepsa povzročeno z drugimi streptokoki



- Število bolnikov s sepsa, ki jo povzročajo drugi streptokoki: 50
- Povprečna starost: 66.9 let (razpon od 3 – 95 let)
- Število bolnikov mlajših od 18 let: 2

Ključni poudarki:

Invazivne streptokokne okužbe so resne in lahko smrtno nevarne

Pomembno je hitro prepoznavanje in zdravljenje z antibiotiki ter po potrebi kirurška intervencija

Dejavniki tveganja:

- Starost, imunska oslabeledost, kožne poškodbe, predhodne virusne okužbe (gripa, norice), kronične bolezni

Pomembno:

- Multidisciplinarni pristop za hitro diagnozo in zdravljenje
- Ozaveščanje in preventivni ukrepi, vključno s cepljenjem

The background of the slide features a microscopic view of numerous blue, oval-shaped bacteria with a textured surface and fine hair-like projections. A semi-transparent globe is positioned on the left side, showing the outlines of continents. The text 'Hvala za pozornost' is centered in a bold, dark purple font.

Hvala za pozornost

Global

Sepsis

Alliance