

Effectiveness of Clindamycin and Intravenous Immunoglobulin, and Risk of Disease in Contacts, in Invasive Group A Streptococcal Infections

Jonathan R. Carapetis, Peter Jacoby, Kylie Carville, Seong-Jin Joel Ang, Nigel Curtis and Ross Andrews
CID 2014:59 (1 August)

EINLEITUNG

Drei ungeklärte Fragen bei schweren Infektionen mit invasiven Streptokokken der Gruppe A (iGAS)

- I. Verbessert Clindamycin zusätzlich zu einem β -Lactam-Antibiotika das Outcome
Aktuell wird der Einsatz von Clindamycin (zusätzlich zu β -Lactam-Antibiotika) bei schweren iGAS-Infektionen empfohlen (Daten aus In vitro- und Tierstudien)
Vor allem in Frühphase: Hemmung der Transkription und Produktion von Streptokokken-Proteine (inkl. Pyogenes Exotoxin Superantigen)
- II. Outcome-Verbesserung durch zusätzliche Gabe von intravenösen Immunglobulinen (IVIG)
 - Abgebrochene Placebo-kontrollierten Studie von IVIG bei iGAS-Infektion:
Trend zu verringerter Mortalität, weniger Organversagen und deutliche bessere Neutralisierung der Superantigene im Plasma
 - Beobachtungsstudien: Besseres Outcome und Mortalitätsreduktion bei schweren iGAS-Infektionen: Streptokokken-ToxicShock Syndorme (STSS) bei nekrotisierender Fasziiitis (NF)
- III. Stellenwert der antibiotische Umgebungs-Prophylaxe
Übertragung iGAS bei engem Kontakt ist gut dokumentiert, jedoch unterschiedliche Empfehlung bzgl. einer antibiotischen Prophylaxe

METHODIK

Prospektive Beobachtung der iGAS-Infektionen in Victoria (AUS) vom 1.III.2002 bis 31.VIII. 2004

- 4,9 Mio. Einwohner
 - 63 Laboratorien, 45 Spitäler und Generalpraktiker
Laboratorien 2x/Monat kontaktiert, Austrittsdaten aller Spitäler (> 200 Betten oder mit ICU)
- Studienziel: Wirksamkeit von Clindamycin und/oder IVIG und Risiko einer iGAS bei Erkrankung eines nahen Angehörigen.

Falldefinition (iGAS):

- A. Isolation von GAS aus einem normaler weise sterilem Ort
- B. Klinische NF mit Nachweis von SAS
- C. Pharynx-Abszess mit Indikation für Hospitalisation und i.v.-Antibiotika

Clindamycin und IVIG

Identifikation der Patientin die Clindamycin und/oder IVIG erhielten

- Patientencharakteristika bzgl. Alter > 60, Vorliegen eines STSS
- Art des Spitals (Zentrumsspital oder anderes)

Enge Kontakt zum Patienten

- Identifikation der Umgebungspersonen der Indexpatienten, Typisierung der Streptokokken
- Fragebogen zur familiären Situation der Patienten
- Berechnung der Ansteckungsrate über 30 Tage

RESULTATE

333 bestätigte iGAS-Infektionen, davon 84 schwere iGAS-Infektion

Verwendung und Nutzen von Clindamycin und IVIG

53/84 (63%) Therapie mit zusätzlich Clindamycin

14/84 (17%) Therapie mit zusätzlich IVIG (alle Patientin mit IVIG erhielten auch Clindamycin)

Pat. mit Clindamycin-Therapie waren jünger und schwerer krank (Tabelle 3)
53/84 wurden in Zentrums-Spitälern behandelt, dort wurde öfter Clindamycin (und IVIG) gegeben
→ Signifikant tiefere Mortalität bei Patienten die zusätzlich mit Clindamycin behandelt wurden.
→ Zusätzliche IVIG-Gabe: Tendenz zu tieferer Mortalität (aber nicht statistisch signifikant)
Clindamycin und IVIG 1/14 (7%) versus Clindamycin (ohne IVIG) 7/39 (18%)

Risiko einer Ansteckung mit iGAS bei engem Kontakt

3 bestätigte Ansteckungen innerhalb von 8 Tagen (innerhalb des gleichen Haushaltes)

Geschätztes Ansteckungsrisiko:

- 251/333 Index-Patienten (Ausschluss institutionalisierter Patienten)
- 95/127 (81%) Valide Fragebögen: 2.66 Personen/Haushalt mit erhöhtem Risiko
- Hochgerechnet für die 251 Patienten: 668 Personen/Haushalt mit erhöhtem Risiko
- ◆ Ansteckungsrate: 5'468/100'000 Personenjahren

DISKUSSION

Clindamycin reduziert die Mortalität bei Infektion mit iGAS.

→ Zusammen mit den schon bekannten Daten sollte Clindamycin bei (zusätzlich zu β -Lactam-Antibiotika) bei schweren iGAS-Infektionen geben werden.

Zusätzliche Gabe von IVIG erhöht diesen protektiven Effekt zusätzlich (aber zu tiefe Fallzahlen)

Deutlich erhöhtes Ansteckungsrisiko bei Personen mit engem Kontakt mit dem Indexpatient.

- Über 2'000 mal höheres Risiko einer iGAS-Infektion von Personen im gleichen Haushalt im Vergl. zur Gesamtpopulation (ca. 1/500'000)
- In dieser Studien 1/220 Haushaltsmitglieder entwickelt eine iGAS-Infektion (Cave: Recall-Bias)
- Ansteckungsrisiko deutlich höher als in vorherigen Studien
- Stellenwert der Prophylaxe unklar, wird von den Autoren empfohlen