

A korszerű antibiotikum-terápia

A területen szerzett pneumoniák kezelése felnőttekben, az útmutatók tükrében

Kovács Gábor

A területen (közösségben) kialakult pneumonia antibiotikum-terápiája az esetek döntő részében empirikus. Az antibiotikum-választást különböző útmutatók segítik. Ezek a javaslatok tartalmazzák az epidemiológia, a diagnosztika, a mikrobiológiai háttér fontos elemeit is, azonban az érdeklődés középpontjában általában a terápiás javaslat áll. Még a legjobb ajánlás is csak annyit ér, amennyit megvalósítanak belőle.

területen szerzett pneumonia, ajánlások, légúti fluorokinolonok, algoritmus

MODERN ANTIBIOTIC THERAPY
– THE ANTIBIOTIC THERAPY OF
COMMUNITY ACQUIRED PNEUMONIAS
IN ADULTS BASED ON GUIDELINES

Most therapies in the treatment the community acquired pneumonia are empirical. There are several different guidelines helping to choose the right antibiotic. These guidelines contain the background of the epidemiology, diagnosis and microbiology. However the center of the interest is the therapeutic guide. The guidelines are worth as much as you make from those.

community acquired pneumonia, guidelines, respiratory fluorokinolones, algorithm

dr. Kovács Gábor (levelezési cím/correspondence): Fővárosi Szent László Kórház,
VI. Belgyógyászati Osztály/Szent László Hospital, 6th Department of Internal Medicine,
1450 Budapest, Pf. 29.

Érkezett: 2003. március 6. Elfogadva: 2003. június 3.

Az utóbbi évtizedben a nemzetközi irodalomban gyakran találhatunk különböző ajánlásokat bizonyos betegségekkel kapcsolatban; nem kivételek ez alól az alsó légúti infekciók – és elsősorban a területen kialakult pneumoniák – sem. A hazai irodalomban is gyakran idéznek e tanulmányokból. Szerencsére, ma a területen kialakult pneumoniákkal kapcsolatban több hazai javaslat mellett hivatalos állásfoglalás is elérhető (1).

Az útmutatók szerepe

Mielőtt az antibiotikum-terápiát tárgyalnánk, feltétlenül szólni kell az útmutatók céljáról, szerkezetéről, háttéréről, használatáról. Az útmutatók célja: segíteni a hatékony gyógyszerválasztást (vagy nem választást), racionálissá tenni a gyógyítást. Az antibiotikum-ajánlásokat megfogalmazó útmutatók nem titkolt feladata a bakteriális rezisztencia növekedésének megakadályozása is; emellett oktatási, továbbképzési célt is szolgálnak. Éppen ezért a nagyobb terjedelmű útmutatók nem szorítkoznak „csak” antibiotikum-ajánlásra, hanem feltűntetik az epidemiológiai háttérrel, elemzik a diagnosztikus lehetőségeket és kitérnek a megelőzés lehetőségeire is (2–5.). A hazai tapasztalatok szerint az ajánlásokkal kapcsolatban nagy az ellenállás. Sokan a gyógyítás szabadságának megnyirbálásaként tekintenek a hivatalos útmutatókra. Miért? Mert „antibiotikumot adni jó, megnyugtató érzés” (6). Egy rosszul megválasztott antiarrhythmias készítménynek azonnali, jól észlelhető

következményei lehetnek; a nem megfelelően választott antibiotikumnak – a ritka anafilaxiás reakcióktól eltekintve – nincsenek azonnali, drámai következményei, „legfeljebb” később kiderül, hogy a beteg nem gyógyul meg. Felmérések bizonyítják, hogy az adekvát kezdő antibakteriális terápia döntő jelentőségű a területen szerzett pneumoniák kimenetelére szempontjából (7).

Az útmutatók hasznát támasztják alá az alábbiak: Egy jelenleg is folyó hazai vizsgálat részleteit közölték 2002 novemberében. A vizsgálat eredményei szerint a pneumonia miatt ambulánsan gyógyított 238 beteg közül 87-et kezeltek a 2001-ben megjelent hazai ajánlás szerint. Az így kezelt betegek 65%-a gyógyult meg az első kezelésre, 32%-uknál vált szükségessé a terápia módosítása, és csak 8%-ukat kellett kórházba utalni. A kontrollcsoportba az ajánlásban nem szereplő kezelésben részesültek kerültek. E betegek 14%-a gyógyult meg az elsőként választott – és az ajánlásban nem szereplő – antibiotikumra, 59%-uknál vált szükségessé a gyógyszerváltás, és 25%-uk kórházi kezelésre is szorult (8).

Egy útmutató akkor jó, ha az annak alapján alkalmazott terápiával a betegek túlnyomó többsége meggyógyítható. Ehhez az orvosnak el kell fogadnia az útmutatót. Milyen a jó útmutató? Ezzel kapcsolatban is készültek felmérések: tartalmazzon új információkat, legyen rövid, jól használható, algoritmusok segítsék a döntést, a diagnosztikus és terápiás választást, hagyjon teret az orvosi „szabadságnak”, ne mutasson költségcsökkentő szándékot és – nem utolsósorban – legyen meggyőző (bizonyítékokon alapuljon) (9–13.). Az ajánlások egy része meghatározza az evidenciaszinte-

A sorozat első része a LAM 2003. évi 5. számában jelent meg.

ket, azaz a bizonyítékokat, amelyet egy-egy mondata, ajánlása mögé rendel. Ez nem egységes, ajánlásonként eltérő (2, 5, 14, 15).

Sokan a gyógyítás szabadságának megnyirbálása-ként tekintenek a hivatalos útmutatókra.

Az első, korszerűnek tekintett ajánlás 1993-ban íródott (14). Lényegében ez az alap, amelyre a többi építkezik, átvesz javaslatokat vagy módosít rajtuk, esetleg elutasít. Nemcsak praktikus okok miatt, hanem az empirikus antibiotikum-választás szempontjait figyelembe véve a beteget két nagy csoportra osztja: ambulánsan kezelhető vagy a területen kialakult pneumonia miatt kórházi felvételre szorulókra. Mindkét nagy csoportot tovább osztja, az ambulánsan kezelhetőek között

megkülönbözteti a 60 év alatti, alapbetegséggel nem rendelkezők csoportját, illetve a 60 év feletti és/vagy az infekciók szempontjából rizikótényezőt jelentő betegségben – például: diabetes mellitus, obstruktív légúti megbetegedés – szenvedő betegek csoportját. A kórházban kezelendők között a határt elsősorban a betegség súlyossága szabja meg: a területen kialakult pneumonia miatt elégséges-e általános osztályos (pulmonológiai, belgyógyászati, infektológiai) elhelyezés, vagy egyből intenzív osztályos kezelés szükséges? Bármelyik javaslatot nézzük, ezek az alapelvek kisebb-nagyobb módosítással fellelhetők. Bár minden csoportban leggyakoribb kórokozó a *S. pneumoniae*, a fiatalabb, alapbetegség nélküli kórcsoportban elsősorban úgynevezett atípusos patogénekkal kell számolni. (Az „atípusos patogének” meghatározás magában foglalja a nem lobaris pneumonia kórokozóinak egy részét. Ezek a kórokozók intracelluláris patogének, a korábban hagyományosan alkalmazott β -laktám antibiotikumok a klinikai gyakorlatban nem hatékonyak velük szemben. Az idesorolt kórokozók: *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella* spp., *Coxiella burnettii* stb. Hangsúlyozandó, hogy ez a kórokozókör a nem lobaris pneumonia kórokozóinak csak egy részét képezi.) Az alapbetegséggel rendelkező és/vagy idősebb (más megnevezéssel: ambulánsan kezelhető, de komplikáló tényezővel rendelkező) csoportban a *S. pneumoniae* és az atípusos

patogének mellett a *H. influenzae* és egyéb Gram-negatív patogének szerepe is megnő. A hospitalizált betegcsoportban hajlamosító tényező esetén aspirációs pneumoniával és az esetek egy részében *Pseudomonas aeruginosával* is számolni kell. Ez utóbbi elsősorban előzetesen strukturálisan károsodott tüdő (például bronchiectasia, cysticus fibrosis) esetén jöhet szóba. Az intenzív osztályos elhelyezést igénylő, területen kialakult pneumoniák esetén a két leggyakoribb kórokozó a *S. pneumoniae* és a *L. pneumophila*. Lényegében a betegek általános állapota és a feltételezett patogén vagy patogének határozzák meg az empirikus antibiotikum-választást. Természetesen figyelembe kell venni a kórokozók valószínű érzékenységét, illetve a rezisztenciát. Egy fiatal, egyébként egészséges, de aktuálisan pneumoniában szenvedő beteg esetén nem valószínű rezisztens patogén jelenléte. Más a helyzet alapbetegségben vagy előzetes antibiotikum-terápiában részesülteknel. Itt egyrészt rezisztens kórokozók jelenlétével is számolni kell, másrészt az alapbetegség miatt – például súlyos cardialis dekompenzáció – hatékony, biztonságos terápiára kell törekedni. Ezek az elvek tükröződnek a javaslatokban. Egyszerű esetekben makrolid vagy doxycyclin adása is elégséges lehet, míg intenzív terápiás osztályos elhelyezést igénylő betegek esetén általában kombinált kezelést javasolnak (2, 3, 14, 15).

Útmutatók – eltérések, változások

A különböző javaslatok országonként eltérőek. Míg az Amerikai Egyesült Államokból származó ajánlásokban egyszerűbb esetekben első választásként a makrolidok szerepelnek, addig a brit ajánlásokban a β -laktámokat (amoxicillin) preferálják (2, 3, 5, 14, 15). Az évek során újabb és újabb ajánlások születtek, születnek. Ezt több ok is magyarázza:

- változott – általában növekedett – a kórokozók rezisztenciaviszonya,
- fokozódott egyes patogének jelentősége,
- újabb, hatékonyabb antibiotikumok jelentek meg.

A világban egyre növekvő gondot okoz a *S. pneumoniae* penicillinnel szembeni rezisztenciája. Enyhébb esetekben ennek valószínűleg nincsen klinikai relevanciája, azonban az egyre fokozódó makrolidrezisztencia már komoly terápiás kudarcokat von maga után.

Korábban úgy gondoltuk, hogy az atípusos patogének csak a fiatalokat betegítik meg; napjainkban már világos, hogy az idősebb korosztály sem védett e kórokozókkal szemben (16). Közülük kiemelendő a *Legionella pneumophila*, amelynek gyakorisága és jelentősége is növekedni látszik. Elsősorban akkor nem hagyható figyelmen kívül, ha valamilyen alapbetegségben szenvedő, szteroidot is szedő betegnél alakul ki pneumonia.

Az utóbbi években megjelent III. és IV. generációs fluorokinolonok – jelenleg úgy gondoljuk – áttörést jelentenek a területen kialakult tüdőgyulladások kezelésében. A már hazánkban is elérhető levofloxacin és moxifloxacin hatékonyak a penicillinre és/vagy makrolidra rezisztens *S. pneumoniae* ellen, emellett már kis koncentrációban hatnak az atípusos patogénekre. Az egyéb gyako-

1. TÁBLÁZAT

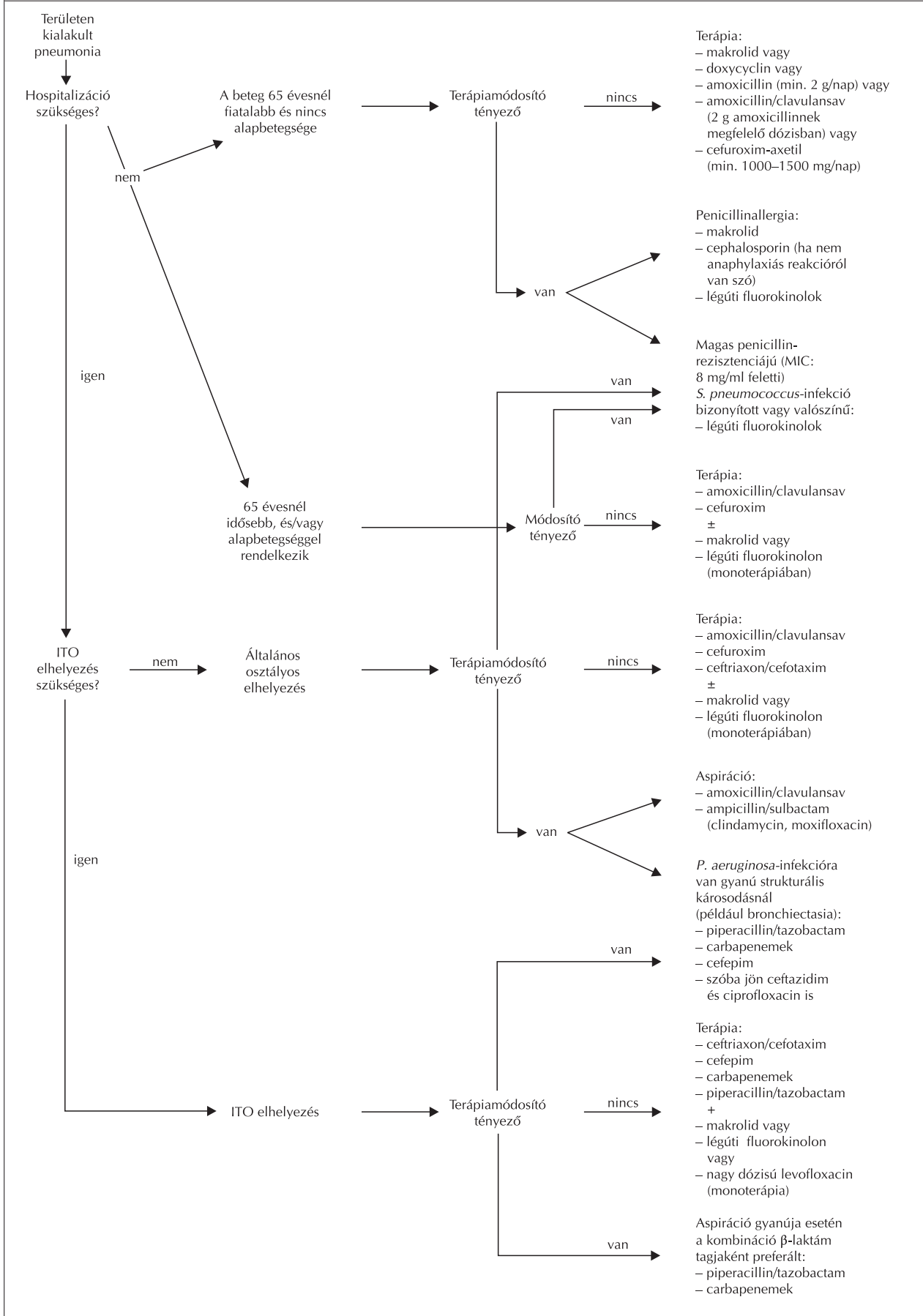
A fluorokinolonok növekvő szerepe a területen kialakult pneumonia kezelésében

	Ambulánsan kezelhető a beteg		Kórházi felvételre szorul a beteg	
	Nincs alapbetegsége	Rizikótényezővel	Osztály	ITO
ATS 1993 (15)	–	–	–	ciprofloxacín
IDSA 1998 (14)	–	levofloxacin, sparfloxacín, grepafloxacin, trovafloxacin		
IDSA 2000 (3)	–	gatifloxacin, levofloxacin, moxifloxacin stb.		
ATS 2001 (2)	–	légúti fluorokinolonok		

ATS: Amerikai Mellkasgyógyászati Társaság
 IDSA: Amerikai Infektológiai Társaság
 ITO: intenzív terápiás osztály

1. ÁBRA

Algoritmus a területen kialakult pneumonia antibakteriális terápiájához



ri légúti kórokozók (például *H. influenzae*, *Moraxella catarrhalis*) ellen is hatékonyak. Ezek a változások jól tükröződnek az amerikai javaslatokban (1. táblázat). Addig,

A jó útmutató tartalmazzon új információkat, algoritmusokat, legyen rövid, hagyjon teret az orvosi „szabadságnak”, legyen meggyőző!

amíg az 1993-ban íródott ajánlásban a fluorokinolonok közül csak a ciprofloxacin javasolták – azt is csak a legsúlyosabb esetekben (a *Pseudomonas aeruginosa* és a *Legionella pneumophila* ellenes hatékonysága miatt) –, addig 1998-ban már az Amerikai Infektológiai Társaság javaslatában az újabb légúti fluorokinolonokat (levofloxacin, gatifloxacin) – bár bizonyos megszorítások között – már az egyszerűbb esetekben is alkalmazhatónak tartották-tartják (14). E társaság 2000-ben írt ajánlásában már a moxifloxacin is szerepel, azonban mellékhatásai miatt az újabb javaslatok néhány fluorokinolonot már nem tartalmaznak (3). Fontos, hogy a legsúlyosabb esetek kivételével az újabb respiratorikus fluorokinolonokat monoterápiában javasolják. Némi konzervativizmus mellett ezek a tendenciák tükröződnek a Brit Mellkasgyógyászati Társaság újabb ajánlásaiban is (5).

Az 1998-ban megjelent hazai állásfoglalást (17) a fenti okok miatt módosították 2001-ben (1). Ez az utóbbi javaslat és a lényegében ennek a szellemében a háziorvosok számára íródott egyik ajánlás annyi többletet ad a külföldi javaslatokhoz, hogy az antibiotikumválasztást segítő, megnevezi azoknak a gyógyszereknek a körét is, amelyet nem javasolnak (18). A hazai javaslat csak 5-10 oldal terjedelmű, könnyen olvasható. (Az Amerikai Mellkasgyógyászati Társaság ajánlása 40 oldalas, a briteké 50.) Az ott leírtak szellemében készült terápiás algoritmust tartalmazza az 1. ábra.

Megjegyzések az algoritmushoz

Az eredeti javaslat szerzői hangsúlyozzák, hogy az antibiotikumok feltüntetett sorrendje nem jelent fontossági sorrendet.

Nem szövődményes esetekben atípusos pneumonia gyanújánál makrolidok, doxycyclin adása preferált, egyéb esetekben a β -laktámok.

A makrolidok és a doxycyclin adása a „szokásos” dózisban javasolt, míg az amoxicillin, illetve cefuroxim esetén emelt dózis ajánlott.

Az ampicillin/sulbactam vélhetőleg szintén jól alkalmazható, azonban – vizsgálatok hiányában – bizonytalan az alkalmazandó dózis; valószínűleg itt is emelt dózis (napi minimum 2 g ampicillinnek megfelelő ampicillin/sulbactam) szükséges.

Az eredeti ajánlás aspirációs pneumonia esetére nem tartalmaz terápiás javaslatot.

Területen szerzett pneumonia esetén is törekedni kell az etiológiai diagnózisra, ennek függvényében spektrumszűkítő (deeszkalációs) terápia folytatható. Például respiratorikus fluorokinolonnal elkezdett terápia igazolt és érzékeny *S. pneumoniae* esetén folytatható amoxicillinnel.

Ha a kezdő terápia parenteralis, amint lehetséges, per os terápiára kell áttérni.

Végezetül hangsúlyozni kell, hogy minden terápia alapja a jó diagnózis. Éppen ezért a racionalitás keretei között minden lehetőséget igénybe kell venni a diagnózis felállításához, az antibiotikum-terápia megválasztásához. A mikrobiológiai adatok nemcsak az adott beteg kezelését segítik, hanem az adatok elemzése segíthet más betegek empirikus antibiotikum-választásában.

IRODALOM

1. Infektológiai Szakmai Kollégium, Tüdőgyógyászati Szakmai Kollégium. Az otthon szerzett pneumoniák antibiotikum-kezelése, 2001. Útmutató, Pulmonológiai különszám. 2002. október 111-120.
2. American Thoracic Society. Guidelines for management of adults with community-acquired pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:1730-54.
3. Bartlett JG, Dowell SF, Mandell LA, et al. Practice guidelines for the management of community acquired pneumonia in adults.. *Clin Infect Dis* 2000;31:347-82.
4. Mandell LA, Marrie T, Grossman RF et al. Canadian guidelines for the initial management of community-acquired pneumonia: an evidence-based update by the Canadian Infectious Diseases Society and the Canadian Thoracic Society. *Clin Infect Dis* 2000;31:383-421.
5. Pneumonia Guidelines Committee of BTS Standards of Care Committee. BTS guidelines for the management of community acquired pneumonia in adults. *Thorax* 2001;56(supplIV):1-64.
6. Fain A, Csokonai VL. Gégészeti betegségek: antibiotikum és rezisztencia. *Gyógyszer Prax* 1996;4(szept.):20-22.
7. Houck PM, MacLehose RF, Niederman MS, et al. Empiric antibiotic therapy and mortality among medicare pneumonia inpatients in 10 Western States. *Chest* 2001;119:1420-26.
8. Várnai Zs, Böszörményi NGy, Kósa Cs, Ludwig E. Az otthon szerzett pneumonia kezelése az ambuláns gyakorlatban. VIII. Országos Antibiotikum Konferencia 2002. Balatonfüred.
9. Bergman DA. Evidens-based quality improvement, principles, and perspectives. *Pediatrics* 1999;103:225-32.
10. Burgers JS, Grol RP, Zaat JO, et al. Characteristics of effective clinical guidelines for general practice. *Br J Gen Pract* 2003;53:15-9.
11. Finch RG, Low DE. A critical assessment of published guidelines and other decision-support systems for the antibiotic treatment of community-acquired respiratory tract infections. *Eur Soc Clin Microb Infect Dis* 2002;8(suppl2):69-91.
12. Jencks SF, Cuerdon T, Burwen DR, et al. Quality of medical care delivered to medicare beneficiaries. *JAMA* 2000;284:1670-6.
13. Kish AM. Guide to development of practice guidelines. *Clin Infect Dis* 2001;32:851-4.
14. Bartlett JG, Brieman RF, Mandell LA, et al. Community-acquired pneumonia in adults: guideline for management. *Clin Infect Dis* 1998;26:811-39.
15. Niederman MS, Bass JB, Campbell GD, et al. Guidelines for the initial management of adults with community-acquired pneumonia: Diagnosis, assessment of severity, and initial antimicrobial therapy. *Am Rev Respir Dis* 1993;148:1418-26.
16. Marston BJ, Plouffe JF, File TM, et al. Incidence of community-acquired pneumonia requiring hospitalisation. *Arch Intern Med* 1997;157:1709-18.
17. Infektológiai Szakmai Kollégium. A felnőttkori légúti infekciók kezelése. *Lege Artis Medicinae* 1998;8:696-708.
18. Kovács G, Szalka A. Az antibiotikum-választás az alapellátásban, terápiás javaslatok. 1. rész. *Háziorvos Továbbképző Szemle* 2001;6:331-4.