

# A közösségben szerzett légúti fertőzések antibiotikum-kezelése: az optimális kimenetelt és a rezisztencia kialakulásának minimalizálását célzó stratégiák

P. Ball, F. Baquero, O. Cars, T. File, J. Garau, K. Klugman, D. E. Low, E. Rubinstein, R. Wise – The Consensus Group on Resistance and Prescribing in Respiratory Tract Infection

A gyakori légúti kórokozók általánosan elterjedt és fokozódó antibiotikum-rezisztenciája veszélyezteti a jelentősebb légúti fertőzések, így a bakteriális pneumonia és a krónikus bronchitis akut exacerbációjának szokásos kezelésének a hatékonyságát. Az antibiotikumok rendelésének az 1980-as és 1990-es évekből származó irányelvei, amelyekben igyekeztek választ adni erre a kihívásra, általában túlságosan a kezelési szokások által szentesítettek és nehezen alkalmazhatók voltak, és kevésbé vették figyelembe az egyes felhasználók gyakorlatát, illetve a helyi rezisztenciaviszonyokat. További zavart okoztak a különböző szakterületek képviselői által közzétett, egymásnak ellentmondó ajánlások. Vitatott kérdéssé vált, hogy az ilyen irányelvek bizonyíthatóan kedvező hatást gyakorolnak-e akár a klinikai kimenetelre, akár a kezelési költségekre. Valószínűleg kevésbé befolyásolták a rezisztencia kialakulását. A jelen közleményben független, nemzetközi, interdiszciplináris csoport ajánlásait adjuk közre, amelynek a tagjai azért találkoztak, hogy meghatározzák a gyógyszerrendelésnek és az irányelvek megfogalmazásának az alapelveit a fokozódó bakteriális rezisztencia korában. A re-

zisztencia és a költségek növekedéséért felelős egyik fő tényezőt a szükségtelen gyógyszerrendelésben jelöltük meg. Az antibiotikum-terápiát azokra a kórképekre kell korlátozni, amelyekben a baktériumfertőzés az elsődleges, és a baktériumterhelést a lehető legnagyobb mértékben csökkenteni, illetve végső célként a baktériumokat eradikálni kell. A kezelést a helyi rezisztenciaviszonyoknak, az adagolást pedig a kórokozó(k)nak megfelelően optimálisan kell végezni. A gyógyszerrendelés alapuljon a farmakodinámiás tulajdonságokon, amelyek előre jelzik a hatékonyságot, a baktériumok eradikációját, és a rezisztencia kialakulásának a megelőzését. Farmakoközmiai elemzésekben igazolták, hogy a hatékonyabb antibiotikumok alkalmazásával csökkenthető a kezelés összköltsége, különös tekintettel a következményes morbiditásra és a kórházi felvételekre. Ezen elvek alkalmazásának kedvezően kell hatnia a kezelések kimenetelére, a rezisztencia kialakulásának az elkerülésére és a kezelés költségeire, továbbá megfelelően kell segítenie mind a gyakorló szakembereket, mind az alkalmazási előírásokat/irányelveket összeállító bizottságok antibiotikum-választását.

P. Ball: School of Biomedical Sciences, St Andrews University, St Andrews, UK;  
 F. Baquero: Department of Microbiology, Hospital Ramon y Cajal, Madrid, Spain; O. Cars: Department of Infectious Diseases, Uppsala University, Uppsala, Sweden; T. File: Summa Health System, Akron, Ohio, USA; J. Garau: Department of Medicine, Hospital de Mutua de Terrassa, Barcelona, Spain; K. Klugman: Department of International Health, The Rollins School of Public Health, Emory University, Atlanta, Georgia, USA; D. E. Low: Department of Microbiology, Mount Sinai Hospital, University of Toronto, Toronto, Ontario, Canada; E. Rubinstein: Unit of Infectious Diseases, Chaim Sheba Medical Center, Tel-Hashomer, Israel; R. Wise: Department of Medical Microbiology, City Hospital NHS Trust, Birmingham, UK  
 Levelező szerző/Correspondent: dr. Peter Ball, 6 Gilchrist Row, St. Andrews, Fife KY16 8XU, UK.  
 E-mail: Peterball@aol.com

Megjelent: Antibiotic therapy of community respiratory tract infections: strategies for optimal outcomes and minimized resistance emergence. Reprinted from *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2002;49(1):31-40. by permission of © 2002 The British Society for Antimicrobial Chemotherapy and Oxford University Press.

A világon a morbiditás és a halálozás csaknem 10%-a légúti fertőzések következménye, és noha ezek többsége vírus eredetű, mégis gyógyításukra rendelik az összes antibiotikum-fogyasztás háromnegyedét (1). Nyilvánvaló tehát, hogy van mit tenni ezen a területen a kezelések kimenetelének a javításáért, a rezisztencia kialakulásának/prevalenciájának a csökkentéséért, és a költségek minimalizálásáért, mégpedig a kezelés korlátozásával és optimalizálásával.

A légúti fertőzést okozó leggyakoribb baktérium a *Streptococcus pneumoniae*, amelynek évente 500 000 pneumonia és több mint 7 millió otitis media kialakulásában van szerepe csak az Egyesült Államokban (2). A pneumococcus okozta fertőzés az egyik vezető halálok világszerte, különösen a gyermekek, az idősek és az egyidejűleg más betegségben is szenvedők körében (3). Jelentős gondot okoz ezért a penicillin/makrolid rezisztencia növekedése, amely sok helyen eléri a 30–40%-ot (4). Az *S. pneumoniae* makrolidrezisztenciájának gyakorisága mára egyes területeken meghaladja a penicillinrezisztenciáját, és tovább növekszik (3, 4). A pneumococcus fluorokinolonokkal szembeni rezisztenciája még ritka, de elkerülhetetlenül nőni fog, ahogy ezeket a szereket is szélesebb körben alkalmazzák a légúti fertőzések kezelésére (4–7).

Az antibiotikumokkal szembeni rezisztens törzsek szelektálódása elkerülhetetlen. A rezisztencia terjedésének hajtóereje elsősorban az antibiotikum-rendelés összmenyisége, mind helyi, mind pedig regionális szinten (8–11), bár egyéb hatások – különösen a klonális terjedés – befolyásolják az epidemiológiát. Szükség van tehát a gyógyszereket rendelő orvosok képzésére annak érdekében, hogy ne alkalmazzanak antibiotikum-terápiát, ha annak nincsen klinikai javallata, bár ez a betegek ellenállásába ütközhet, akiknek a felvilágosítása szintén elengedhetetlen (12, 13). További szempont, hogy bár a pneumococcus okozta fertőzések skandináv vizsgálataiban a rezisztencia mértékének jelentős csökkenését mutatták ki egy adott antibiotikum iránt, miután annak rendelését csökkentették (14–16), a szerkezetileg nem rokon antibiotikumok rendelése (a multirezisztenciát okozó plazmidok és rezisztenciahordozók együttes szelektálódása révén) állandósíthatja a szelekciós nyomást (17).

Szinte túlzott bőségben találhatunk útmutatókat az antibiotikumok rendelésére légúti fertőzésekben. Csúpan a közösségben szerzett pneumoniára vonatkozóan megjelentek az American Thoracic Society (ATS), az Infectious Diseases Society of America (IDSA), a British Thoracic Society (BTS), a European Respiratory Society (ERS), továbbá sok más ország szakmai társaságának és szervezetének ajánlásai (18–22). Az ajánlások tartalmilag eltérők, ami a jelenleg rendelkezésre álló bizonyítékok elégtelenségét és kétértelműségét, a baktériumrezisztencia gyakoriságában mutatkozó, valamint az egyes országok és szakterületek közötti különbségeket tükrözi (18–22). Az ajánlások követése se nem általános, se nem optimális (23, 24), és a kiadott ajánlások nem feltétlenül javították a kimenetelt, illetve csökkentették a költségeket. A közösségben szer-

zett pneumonia kezelésével foglalkozó egyik vizsgálatban a betegek 46%-a esetében az ATS irányelveinek a betartása nem befolyásolta a halálozást, de a súlyosabb esetekben a tízszeresére emelte a gyógyszerköltségeket (23).

Az ajánlások figyelmen kívül hagyását okozhatja a tudatosság hiánya, a nemtörődomség, a bizonytalan és következtelen érvényesítés, a rezisztencia előfordulásában és a gyógyszerrendelési szokásokban meglévő helyi különbségek, a piaci forgalmazók aktivitásának a közrejátszása, és a betartást kikényszerítő intézkedések hiánya (24–26). Elsősorban mégis arra van szükség, hogy az orvosok releváns és a mindennapi gyakorlatukban jól használható ajánlást kapjanak.

A jelen közleményben ismertetett, egyetértésen alapuló elvek nemzetközi, interdiszciplináris csoport következtetései, figyelembe véve az alsó légúti fertőzések helyes antibiotikum-kezelésének jelenleg rendelkezésre álló bizonyítékait.

## Antibiotikum-kezelés kizárólag baktériumok által okozott fertőzésekben javallt

Ez a megállapítás magától értetődik, ám gyakran figyelmen kívül hagyják. Az antibiotikumok szükségtelen és túlzott mértékű rendelésének az okai szerteágazók, de közrejátszik a betegek, illetve a szülők részéről megnyilvánuló nyomás, az orvos idejének korlátozottsága, továbbá az a tény is, hogy nem ismerik el a rezisztencia kialakulásában betöltött lehetséges szerepét (12, 13). A jövőbeli túlzott felhasználáshoz hozzájárulhat az a terv is, amely szerint Európában a nővérek is rendelhessenek gyógyszert. Az Egyesült Királyság gyógyszerhatósága, a Medicines Control Agency már tanácskozott arról (MLX 273/2001 számú dokumentum), hogy a csak vényre kapható gyógyszerek – köztük a per os alkalmazott antibiotikumok – rendelkezését kiterjesszék a főiskolát végzett nővérek körére is.

Az antibiotikumok alkalmazása a nem baktériumok által okozott, illetve a maguktól is meggyógyuló bakteriális fertőzésekben nemkívánatos hatások kockázatával jár, és az antibiotikumokkal szemben rezisztens baktériumok szelektálódását segíti. Az utóbbi szorosan összefügg az antibiotikumok fogyasztásával mind helyi (egyéni praxis), mind regionális szinten (8–11), és a szükségtelen gyógyszer-, valamint a mellékhatások ellátása és a rezisztencia megjelenése miatt felmerülő költségek révén megemeli az egészségügyi kiadásokat (27). Mindamelllett jelentős a szükségtelen antibiotikum-felhasználás (28–30), különösen vírusfertőzésekben, például közönséges meghűlésben (31). Kanadai gyermekek esetében a szükségtelenül rendelt antibiotikumok támogatási díja tette ki a gyógyszerrendeléssel kapcsolatos költségek csaknem 50%-át (28).

A légúti fertőzések miatt rendelt – szükséges vagy szükségtelen – antibiotikumok járulékos hatást gyakorolhatnak a szervezetben másutt – főként a bélben – lévő mikroflórára is. A gyógyszerhasználat korlátozása így kedvező, a túlzott használat pedig káros hatással le-

het más betegségeket, például a húgyúti fertőzéseket tekintve, mivel befolyásolja a kórokozók antibiotikum-érzékenységét.

## Az antibiotikum-rendelés csökkentését célzó diagnosztikus és egyéb teendők

A szükségtelen antibiotikum-rendelések korlátozásában kulcsszerepe van a baktériumok által okozott fertőzések helyes diagnosztikájának. Ha nem állnak rendelkezésre költséghatékony diagnosztikus próbák, akkor az a kétes etiológia „szürke területeinek” a továbbélését segíti, ezért az ajánlásokban gyakorlati ismérveket kell kínálni az antibiotikum-terápiát igénylő baktériumfertőzések azonosítására.

Példa a fentiekre, hogy bár a sinusitis kezdetben vírus eredetű, azon betegek 60%-ának az esetében, akiknek 10 napja vannak tüneteik, baktériumfertőzés áll fenn (32). Amennyiben a baktériumellenes kezelést kizárólag ezekre a betegek korlátoznák, akkor azzal jelentősen csökkenthetnék a szükségtelen antibiotikum-rendeléseket (33). Hasonlóképpen, ha otitis media esetében az antibiotikum-kezelés azokra a gyermekekre korlátozódna, akiknek heveny bakteriális betegségük van – nem alkalmazva azt, ha az otitis media effúzióval jár (ami arra utal, hogy a baktériumeredet nem valószínű) –, kétharmadával csökkenhetne a szükségtelen alkalmazás (34, 35). Kevés a bizonyíték arra is, hogy az antibiotikum-kezelés befolyásolná az akut bronchitisnek, illetve a krónikus bronchitis enyhébb akut exacerbációinak a kimenetelét (31, 36, 37), így látványosan lehetne csökkenteni az antibiotikum-rendelést. A pontosabb diagnosztikus ismérvek tehát javíthatják a kezelés minőségét.

Fontos szerepet játszanak a baktériumfertőzések előfordulását csökkentő intézkedések is. A konjugált pneumococcus- és influenzavakcina alkalmazásával például csökkenthető a közösségben szerzett tüdőgyulladás és az idült bronchitis akut fellángolásának a gyakorisága, különösen az idősek és veszélyeztetettek körében (2, 38–40), és ezzel az antibiotikum-felhasználás is mérséklődik. Előzetes adatok szerint a kórházi felvételek és a halálozás látványosan csökken ezen oltóanyagok használatának köszönhetően (41), ami arra utal, hogy egyúttal kevesebb antibiotikum rendelése is szükséges.

## A kezelés a lehető legnagyobb mértékben csökkentse vagy szüntesse meg a baktériumterhelést!

Egyre több a bizonyíték arra, hogy az antibiotikum-kezelés elsődleges célja a baktériumok eradikációja legyen, és elsősorban ez határozza meg a kezelés kimenetelét (42). Mindamelllett az enyhe-mérsékelt súlyos légúti fertőzésekben gyakori spontán klinikai gyógyulás elfedheti az antibiotikumok bakteriológiai hatékonyságának különbségét, és fenntartja a nem op-

timális szerek további használatát (42, 43). A gyenge bakteriológiai hatékonyságú szerek ezért klinikailag csaknem éppen olyan jónak tűnnek, mint az optimális hatásúak – ezt nevezik „Polyanna-jelenségnek” (43). Ezek a csekély hatékonysági különbségek azonban, amelyek kis betegszám mellett nem tűnnek relevánsnak, a nem optimális kezelést kapó nagyobb populációban jelentős számú bakteriológiai eredménytelenséget jelentenek, aminek a betegség elhúzódása, a rezisztenciakialakulás kockázata és a költségek jelentős emelkedése lesz a következménye.

A baktériumok perzisztálását lehetővé tevő antibiotikum-terápia nemcsak a visszaesés, illetve a kiújulás kockázatával jár, hanem a rezisztens törzsek szelekciójával is, tehát nem megfelelő. A gyakorlatban a légúti fertőzések empirikus kezelése többnyire a klinikai megfigyeléseken alapul, a bakteriológiai eradikációt pedig általában másodlagosnak tekintik – ha egyáltalán számításba veszik. Pedig a bakteriológiai hatásosság révén érzékenyebben és közvetlenül mérhető le a kezelés kimenetele, és a klinikai vizsgálatokban azt a cél kellene kitűzni, hogy az antibiotikumokat elsősorban a baktériumterhelés mérséklése alapján hasonlítsák össze.

A krónikus bronchitis akut fellángolásakor a bakteriológiai eradikáció elmaradása előre jelzi a klinikai sikertelenséget (44), és az utóbbi (valamint a kórházi felvétel) gyakoribb a kisebb intrinszik aktivitású szerek és a sűrűbben előforduló rezisztencia esetén, vagy ha a kezelés során alakul ki a rezisztencia (45, 46). A bakteriológiai hatékonyság befolyást gyakorol az idült hörgőhurut heveny fellángolásainak hosszú távú kimenetelére is, így a *Haemophilus influenzae* eradikációja jobb gemifloxaccinnal (82%), mint clarithromycinnal (62%), mert a 26 hetes követés során kevesebb relapszust eredményezett (29% vs. 42%,  $p=0,016$ ) (47).

## A farmakodinámiás mutatók segítségével választható ki a megfelelő gyógyszer és adagolás

A farmakodinámiás (PD) sajátságok alapján egyértelműen különböznek az antibiotikum-osztályok – és gyakran ugyanazon osztály tagjai is – a kórokozók eradikációja tekintetében, a kezelés során elérhető gyógyszer-koncentrációk mellett. A standard *in vitro* MIC-értékek nem adnak felvilágosítást a baktériumellenes aktivitás időbeli lefolyásáról, de a MIC és a farmakokinetikai (PK) paraméterek összevetésével PK/PD indexekhez jutunk, amelyek értékes eszközöként szolgálnak a baktériumellenes hatások és az optimális gyógyszeradagok meghatározásához (48, 49). Az indexek közé a következők tartoznak: a fehérjéhez nem kötött gyógyszer koncentrációja mennyi ideig haladja meg a MIC-értéket ( $T > MIC$ ); a szérumszükséglet koncentráció ( $C_{max}$ ) és a MIC hányadosa ( $C_{max}/MIC$ ); valamint a gyógyszer-expozíció [a 24 órás szérumszükséglet koncentráció-idő görbe alatti terület ( $AUC_{24}$ )] és a MIC aránya ( $AUC_{24}/MIC$ ) (48–52). Ezek az indexek összefüggésben vannak a klinikai kimenetellel (52–54), a

kórokozó baktérium eradiciójával (53, 55), és a rezisztencia kialakulásával (illetve annak megelőzésével) (51, 56). A fenti paramétereket a MIC-en kívül más mikrobiológiai paraméterekkel [például a mutáció-prevenációs koncentrációval (MPC)] összefüggésbe hozó próbálkozásoknak a klinikai jelentősége még nem bizonyított (48).

A béta-laktámok és a makrolidok esetében a bakteriológiai hatékonyság összefügg a  $T > MIC$ -értékkel. Nagyobb arányú túlélést ( $>90\%$ ) tapasztaltak állatmodellekben, ha a  $T > MIC$  az adagolások közötti időintervallumban körülbelül  $40\%$  volt a penicillin, illetve  $40\text{--}50\%$  a makrolidok és a cefalosporinok esetében (48). Humán vizsgálatok adatai (otitis mediában és sinusitisben) megerősítették ezeket az eredményeket (48–51).

A fluorokinolonok baktériumölő hatása koncentrációfüggő, ennek megfelelően a  $C_{max}/MIC$  (52) és a relatív  $AUC/MIC$ -hányadosok (53–55) összefüggnek a szerek hatékonyságával. A levofloxacinnal végzett klinikai vizsgálatok adatai alapján a legalább  $10\text{--}12 C_{max}/MIC$ -hányados (többek között) előre jelzi az érzékeny kórokozók elleni optimális baktériumölő hatást (52). Az egyik korábbi vizsgálat eredményei arra utaltak, hogy pneumoniában legalább  $125$ -ös  $AUC/MIC$ -hányados kell az optimális kimenetelhez. *In vitro*, *ex vivo* és állatmodell-vizsgálatok eredményei azonban arra utalnak (de emberi adatok még nem), hogy a  $25\text{--}30$ -as  $AUC/MIC$ -hányados jobban jelzi előre az optimális baktériumölő hatékonyságot az *S. pneumoniae* ellen a többi fluorokinolon esetében (48, 57, 58). Az egyik újabb áttekintésben arra mutattak rá, hogy valamennyi fluorokinolon – a szokásos adagban adott ciprofloxacinnal kivételével – meghaladhatja az  $AUC/MIC$ -célértéket (50), aminek alapján várható a pneumococcusok eradiciója alsó légúti fertőzésekben (48).

További humán vizsgálatokra van szükség, hogy tanulmányozzuk a PD-paraméterek értékét a baktérium-ellenes hatékonyság és a rezisztencia kialakulásának előrejelzésében a Gram-pozitív légúti fertőzések esetén. Mindamellet a PD-alapelveket felhasználhatjuk arra, hogy meghatározzuk a küszöbértékeket a megfelelő adagoláshoz, és összehasonlításokat végezzünk az egyes antibiotikum-osztályokon belül és azok között. Ezen elveket rutinszerűen alkalmazni kell a gyógyszerek értékelésekor, és szükségtelenné válhatnak az ismétlődő és nem informatív ekvivalenciavizsgálatok (59).

## Az antibiotikum-választásban tükröződnie kell a helyi rezisztenciaviszonyoknak

A légúti fertőzések kórokozóinak egyre fokozódó, nagymértékű rezisztenciája elkerülhetetlenül a sikertelen kezelések nagyobb arányához vezet, de jelenleg nem ismert a terápiás sikertelenség valódi mértéke és ennek kapcsolata a rezisztencia előfordulásával a közösségben szerzett légúti fertőzések esetén. Kevés a

megfelelően dokumentált, rezisztencia miatti eredménytelen kezelés, de ez minden bizonnyal csak a jéghegy csúcsát jelenti. Gyorsan jelentős szerephez jutna az ajánlások összeállítása során olyan kutatási adatbázis, ahová az ilyen eredménytelenséget be lehetne jelenteni. Addig azonban, amíg ezek az adatok nem állnak rendelkezésre, el kell fogadni, hogy a bakteriológiai eredménytelenség legvalószínűbb oka a nem optimális kezelés, tekintet nélkül a rezisztencia „fokára”.

Például, a pneumonia patkánymodelljében a szokásos gyermekgyógyászati adagnak megfelelően alkalmazott amoxicillin-clavulansav hatástalan volt a  $2 \text{ mg/l}$ -nél nagyobb MIC-értékű pneumococcus törzsekkel szemben, ám a hatékonyság fennmaradt, ha az adagot megemelték, és a  $T > MIC$  legalább  $34\%$  volt (60). A béta-laktámok esetében a penicillinrezisztencia jelentősége az *in vitro* hatáserősségüktől és a farmakodinámiás sajátosságaitól függően különböző. Így a versenyegér (Gerbillus) otitis mediájában az amoxicillin jelentősen hatásosabb volt a cefuroximnál az egyik penicillinrezisztens törzssel szemben ( $MIC 2 \text{ mg/l}$ ) (61). Hasonló megfigyeléseket tettek a fluorokinolonok esetében is. A pneumonia patkánymodelljében a grepafloxacin és a gemifloxacin jelentősen hatásosabb volt a pneumococcusok ellen, mint akár a levofloxacin, akár a ciprofloxacinnal ( $p < 0,01$ ) (62).

Emberi otitis mediában végzett kettős paracentesis vizsgálatokkal kimutatták az antibiotikumokkal szembeni rezisztencia hatását a baktériumok eradiciójára. Például penicillinrezisztens izolátumok vizsgálata során a terápiás sikertelenség aránya az amoxicillin esetében  $4/14$  ( $29\%$ ), míg a kedvezőtlenebb farmakodinámiás tulajdonságú cefaclor esetében  $11/17$  ( $65\%$ ) volt (63). A béta-laktámok  $T > MIC$ -értékének az adagolás megváltoztatásával elérhető növelése fokozhatja a hatékonyságukat a rezisztens törzsekkel szemben. Például az egyszeri adagban alkalmazott ceftriaxonnal nem tudták kiirtani a penicillinrezisztens *S. pneumoniae* (PRSP) -törzseket  $7/13$  beteg ( $54\%$ ) esetében, míg a háromnapos kezeléssel eradikálták a rezisztens törzsek  $94\%$ -át ( $p = 0,01$ ) (64).

A vizsgálatok eredményei egyértelműen jelzik, hogy azoknak a hatóanyagoknak és adagolásoknak az alkalmazása a megfelelő, amelyek a leginkább képesek a kórokozók eradikálására.

## Az antibiotikum-rendelés megváltoztatása és a gyógyszerválasztás

A fentiek alapján a helyi ajánlásokban tükröződnie kell a rezisztencia mértékének és gyakoriságának, és ez szükségessé teheti a meglévő gyakorlat módosítását. Az *S. pneumoniae* penicillinrezisztenciája – noha sok országban gyakori – még nem veszélyezteti a felnőttek közösségben szerzett pneumoniájának a megfelelő adagú kezelését, ha a fertőzés mérsékelten súlyos, és egyetlen törzs okozta, amelynek a MIC-értéke nem haladta meg a  $2 \text{ mg/l}$ -t (65, 66). Gyermekkori szepszis esetén nem találtak összefüggést a penicillinrezisztencia és a halálo-

zás között (67). Mások azonban a közösségben szerzett pneumonia halálzásának a növekedéséről számoltak be felnőttek esetében, a pneumococcusok penicillin-MIC-értékének emelkedése kapcsán (68), márpedig a pneumococcusok átlagos MIC-értéke emelkedik, az Egyesült Államokból származó újabb adatok szerint a törzsek 7,8–9,7%-ának a MIC-értéke eléri vagy meghaladja a 4,0 mg/l-t (68, 69). A magas MIC-értékű törzsek okozta fertőzések gyakran kimutatható rizikófaktorok mellett, kórházban ápolt betegeket érintenek (70, 71). Ha ezek gyakorivá válnak a közösségi fertőzésekben, akkor még a maximális adagú penicillin sem bizonyul többé hatásosnak, és másfajta stratégiákra lesz szükség (72).

A makrolidok valószínűleg nem alkalmasak a penicillin megfelelő helyettesítésére – már az 1990-es évek eleje óta számolnak be a makrolidokkal szemben rezisztens pneumococcusok által okozott, közösségben szerzett pneumonia kezelési sikertelenségéről (73). Nemrég 11 pneumóniás és egy kimutatható fertőzési góc nélküli beteg esetében alakult ki bacteraemia makrolidrezisztens *S. pneumoniae*-fertőzés következtében makrolidkezelés közben. Valamennyien reagáltak béta-laktám-kezelésre (74). A későbbiekben négy hasonló esetről számoltak be, és leírták további négy beteg azithromycinkezelésének sikertelenségét is, akik közül három betegsége kinolonnal sikeresen kezelhető, egy pedig fatális volt (75–77). Ezek az esetek valószínűleg a klinikai gyakorlatban még nem érzékelhető jéghegy csúcsát jelentik. Kevésbé kétséges tehát, hogy a makrolidokkal szembeni rezisztencia közvetlenül összefügg a klinikai sikertelenséggel, és hogy ki kell hagyni a makrolidokat az ajánlásokból azokon a területeken, ahol a rezisztencia gyakoribbá válik. E vélekedés helyessége mellett szól az egyik finn populációs vizsgálat is, amelyben közvetlen kapcsolatot találtak a makrolidokkal szembeni rezisztencia növekedése és az alkalmazásuk gyakorisága között ( $p=0,006$ ) (78).

Az új, harmadik generációs fluorokinolonok a második generációs szerekhez képest jelentősen hatékonyabbak a pneumococcusokkal szemben, bár a korábbi szerekkel kapcsolatos terápiás sikertelenségek többsége inkább a nem megfelelő adagolásnak, a felszívódást rontó kölcsönhatásoknak, vagy a súlyos alapbetegségeknek volt tulajdonítható, mintsem az intrinszik aktivitás hiányának. Mindenesetre, a levofloxacinrezisztens *S. pneumoniae* által okozott meningitis miatti halálesetek (79) és a pneumonia terápiás kudarcai (80) azt igazolják, hogy a kialakult rezisztencia kezd klinikailag jelentőssé válni a határértéken lévő farmakodinámiás indexű szerek esetében (6). Újabban kimutatták, hogy a légúti fertőzések ciprofloxacinkezelése során a pneumococcusokban bekövetkező, lépésenként kialakuló *parC* és *gyrA* mutációk a felelősek a kezelés sikertelenségéért, valamint a kórokozók újabb szerekkel – így a moxifloxacinnal – szembeni MIC-értékeinek ugrásszerű növekedéséért a más betegekre áterjedt törzsekben (23F) (46).

Az állatmodellek és az emberi fertőzések vizsgálatai tehát egyre inkább azt bizonyítják, hogy a baktériumok rezisztenciája befolyásolja a kimenetelt, és hogy az empirikus terápiát a helyi surveillance alapján lehet a leg-

jobb megválasztani. Ez természetéből fakadóan dinamikus helyzet – amit csak akkor érzékelnek változatlanak, ha nem megfelelő perspektívából nézik –, és ezért rendszeres újraértékelésre van szükség.

## Megfelelő antibiotikum-választás a rezisztencia minimálisra csökkentése érdekében

Az antibiotikumokkal szembeni rezisztencia elkerülhetetlen. A terápiásan alkalmazott antibiotikumokkal való találkozás szelekciós nyomást gyakorol mind a fertőzést okozó emberi patogénekre, mind pedig a hordozott, illetve commensalis mikrobákra az egyénben, az intézményekben, a közösségben és a környezetben. Ez az antibiotikum-korszak kezdete óta felismert tény (72), és azoknak a kórokozóknak kedvez, amelyek spontán rezisztens mutációkat produkálnak és/vagy rezisztenciát hordozó genetikai anyagot vesznek át más mikrobáktól. Az antibiotikumok szelekciós nyomása fokozhatja a baktériumok kromoszómaszintű rezisztenciamutációinak gyakoriságát is (81). A nem optimális adagolás szintén hajlamosít a rezisztencia megjelenésére, például a béta-laktámok ajánlottnál kisebb adagú és elhúzódó alkalmazása elősegíti a PRSP- (penicillinrezisztens *Streptococcus pneumoniae*) hordozást a gyermekek orrgaratjában (82).

Nagy jelentősége van mind az antibiotikum-osztályok között, mind az azokon belül tapasztalható hatáskülönbségeknek. Például a PRSP növekvő gyakorisága Franciaországban azzal függ össze, hogy az aminopenicillinek helyett egyre szélesebb körben alkalmaztak orális cefalosporinokat, amelyek közül soknak 40%-nál kisebb az *S. pneumoniae*-ra vonatkozó  $T>MIC$ -értéke, és ezért nem pusztítják el megfelelően a baktériumokat (83, 84). Több országból szignifikáns összefüggésről számoltak be az *S. pneumoniae* makrolidrezisztenciájának kialakulása és a hosszú félélet-idejű makrolidok (clarithromycin, azithromycin) használata között, még egyetlen adaggal történt expozíció után is (85, 86). Az egyes szerek megkülönböztethetők a rezisztens kórokozók szelekcióját elősegítő hatásuk alapján is (szelektivitási ablak), szöveti teretek és különböző koncentrációk szerint (87).

A fluorokinolonok esetében Hongkongból, Kanadából és az Egyesült Államokból származó közleményekben jelezték a pneumococcusok kinolonrezisztenciájának megjelenését (5–7), amit elsősorban a kromoszóma mutáció okoz. A mutációk megszorodása tehát a rezisztencia fokozatos növekedéséhez vezet, és az első lépésben keletkező mutánsok nagyobb előfordulása a második lépésben létrejövő, nagymértékben rezisztens mutánsok kiválogatódásának kedvez (88). Az első lépésben keletkező mutánsok szelekciója elkerülhető a kevésbé hatásos szerek használatának a korlátozásával, előtérbe helyezve az újabb kinolonokat, amelyeknek kedvezőbbek a farmakodinámiás tulajdonságaik (46, 89). Mindenesetre, a levofloxacin – amely csak alig hatásosabb az *S. pneumoniae* ellen, mint a ciprofloxacinnal – széles körben és kétségtelenül eredményesen használ-

tos, bár az erre vonatkozó vizsgálatokat a pneumococcusok kinolon-MIC-értékeinek jelenleg észlelt nagyobb koncentráció felé tolódása előtti években végezték (90–92). Az újabb értékek szerint a közösségben szerzett pneumoniás betegek egy része esetében az AUC/MIC- és a  $C_{max}/MIC$ -hányados határértéken mozog (93), aminek a következménye a nem optimális hatásosság és az első lépésben keletkező mutánsok szelekciója lehet (46, 56). A levofloxacinrezisztens *S. pneumoniae*-fertőzés rizikófaktora közé a krónikus obstruktív tüdőbetegség fennállása, az intézeti elhelyezés, és az előzetes kinolonexpozíció tartozik (94).

Az egyidejűleg több szerrel szemben rezisztens törzsek szelektálódását egyéb antibiotikumok nem optimális adagolása segíti elő. Izlandon a penicillinrezisztencia kétszeres valószínűséggel társult a co-trimoxazol vagy az erythromycin alkalmazásához három vagy több antibiotikum-kúra során, mint a béta-laktámokéhoz (95). Az Egyesült Királyságban a szulfonamidrezisztencia (*Escherichia coli* esetében) jelentős mértékű maradt az egyidejű szelektálódás miatt a gyógyszer rendelkezésének látványos csökkenése ellenére (17).

### A rezisztencia aktív korlátozása az antibiotikum-használat megszorításával

Az antibiotikum-használat csökkentése a kórházakban és más egészségügyi intézményekben mérsékelheti a rezisztencia prevalenciáját (96), de a területen bonyolultabb a helyzet. Például Finnországban az irányelvek alkalmazásával 2,4-ről 1,38-ra csökkentették a makrolidfogyasztás DDD/1000 lakos értékét, és az 1992-es 16,5%-ról 1996-ban 8,6%-ra mérséklődött az erythromycinrezisztens A csoportú streptococcusok prevalenciája (16). Az egyik újabb finn vizsgálatban azonban a pneumococcusok rezisztenciájának a növekedését mutatták ki a makrolidok fokozódó alkalmazásával párhuzamosan (78). Izlandon a gyermekek PRSP-hordozása összefüggést mutatott az életkorral (<2 évesek), a legnagyobb antibiotikum-fogyasztású földrajzi területtel, valamint a vizsgáltak közelmúltbeli antibiotikum-használatával – beleértve a co-trimoxazolt is (14, 95). Az antibiotikumok, különösen a co-trimoxazol használatának a mérséklése azzal járt, hogy a penicillinre nem érzékeny törzsek prevalenciája az 1993-as 19,8%-os csúcspontokról 1997-ben 12,9%-ra csökkent (14).

A rezisztencia prevalenciája igen gyorsan nőhet a népességben, és a matematikai modellezés alapján léteznek olyan küszöbértékek, amelyek felett a rezisztencia terjedése hirtelen felgyorsul (9). Az antibiotikum-fogyasztás korlátozása sokkal lassúbb prevalenciacsökkenést eredményez, és azokon a területeken, ahol a prevalencia igen nagy, még lassúbb lehet az antibiotikum-nyomás csökkentésének a hatása, különösen multirezisztens kórokozók esetében (9, 97, 98). A fentiekből az a háttorzongató perspektíva bontakozik ki, hogy a közösségben jelen lévő multirezisztens kórokozók küszöbérték feletti prevalenciája esetén a folyamat talán többé már nem reverzibilis. Mi több, a virulencia

elvesztését, amely a rezisztencia kialakulásával gyakran együtt jár, megváltoztathatja a kompenzáló mutáció (99, 100). Sürgősen szükség van tehát arra, hogy megfelelő stratégia alapján cselekedjünk az ilyen változások bekövetkezése előtt, mert a megkésett akcióval talán már nem lehet a helyzetet rendezni.

Svédországban a PRSP előrejelzés szerinti prevalen-cianövekedésének a megelőzését célzó program része a kontaktok felkutatása és izolálása, az antibiotikum-fogyasztás korlátozására tett erőfeszítésekkel együtt, hogy mérsékeljék a rezisztens törzsek hordozását és terjedését. A módszer hatásosságát még nem bizonyították (15), és lehetséges, hogy azt eleve megakadályozza a rezisztenciagéneknek a törzsek közötti átvitele. Figyelemmel kell lenni arra a fenyegető veszélyre is, amit a rokon fajokban meglévő globális rezisztenciagén-készlet jelent. Feltételezve a genetikai állományok folytatódó átvitelét a commensalis streptococcusokból a pneumococcusokba, továbbá az újabb antibiotikum-osztályok – így a kinolonok – ellen megjelenő rezisztenciát (101), elsődlegesen fontossá válik az optimális hatóanyagok rutinszerű alkalmazása.

### A gyógyszerköltség jelentéktelen tényező lehet a terápia sikertelenségének következményeihez képest

A gyógyszerköltség csak akkor lehet elsődleges szempont, ha nincsenek jelentős különbségek a következőkben:

- a kezelés kimenetelében az egyes szerek között,
- a rezisztencia szelekciójának az elősegítésében,
- a kezeléssel járó jelentős nemkívánatos események gyakoriságában.

A fentiek például akkor teljesülhetnek, ha a bevált szert generikus készítménnyel helyettesítik.

A költség-hatékonysági elemzések sokszor az elérhető kimenetelre eső legkisebb költség alapján azonosíthatják a megfelelő választási lehetőségeket (102). Így például a kezelési költségek szempontjából – beleértve az olyan külön mutatókat is, mint a kórházi tartózkodás időtartama – a kinolonok kedvezőbbek a közösségben szerzett pneumonia szokásos ellátásánál (103, 104). Alternatív lehetőségként azonos hatékonyságú rövidebb kúrákkal is csökkenthetők a költségek. Az Egyesült Királyságban az 1990-es évek során a közösségben szerzett pneumonia generikus antibiotikummal történő hétnapos kezelésének a gyógyszerköltségei 1,9–7,2 millió angol fonttal haladták meg az ötnapos kezelés költségeit (25). Ezek szerint, ha az eredmény azonos, egyértelműen a rövidebb kezeléssel kell előnyben részesíteni.

A légúti fertőzések nem megfelelő kezelése költséges. Az egyik felmérés szerint például 49 552, alsó légúti infekcióban szenvedő körében az egyetlen epizód kezelésére jutó átlagos költség 8821 amerikai dollár volt, ha a kórokozó érzékeny volt az antibiotikumra, míg 14 754 amerikai dollárt tett ki, ha a kezelés nem megfelelő szerrel történt ( $p=0,02$ ) (105). A krónikus

bronchitis heveny fellángolásában az elsőnek választandó szerek (amoxicillin, co-trimoxazol, erythromycin, tetraciklinek) mellett a kezelés sikertelenségének aránya 19%, a kórházi felvételeké pedig 18% volt, míg a kedvezőbb farmakodinámiás aktivitású szerek esetében ezek 7%-ban, illetve 5%-ban fordultak elő. Az utóbbi betegcsoportban jelentősen hosszabb volt a fertőzésmentes időszak, az összes költség pedig csaknem megfeleződött (942 helyett 542 amerikai dollár) (45).

A sikertelen kezelés következtében fellépő költségek messze meghaladják bármely antibiotikum gyógyszerköltségét (106), és a kiadások ugrásszerű növekedésének fő okozója a kórházi felvétel szükségessé válása a mérsékelt-súlyos pneumonia és az idült bronchitis akut fellángolása kezelésében (107). A kezelés kudarcát követő kórházi ápolás pluszköltsége sokkal nagyobb az alapellátás költségeinél (108). Közösségben szerzett alsó légúti fertőzés 50 000 esetének a vizsgálatában a teljes költség 65,6%-a (73,1 millió amerikai dollár) a kórházi kezelés következménye volt, míg a gyógyszerköltségek 5%-ot tettek ki (5,6 millió amerikai dollár) (109). Hasonlóképpen, az idült bronchitis akut fellángolásában szenvedő, 65 évesnél idősebb betegcsoport esetében az éves kórházi költségek 1,1 milliárd, a járóbeteg-ellátás költségei 24,9 millió dollárt tettek ki (110).

Kevés prospektív vizsgálatban elemezték a költség-hatékonyság hosszabb távú mutatóit. Az idült bronchitis heveny fellángolásának ciprofloxacinkezelése olcsóbb volt, és előnyösebbnek is bizonyult a több rizikófaktor miatt kedvezőtlen kimenetelű betegek életminősége szempontjából a „szokásos standard” kezelésnél (111). Az eredmények szerint tehát a súlyossági kritériumokat felhasználhatjuk azon alcsoportok kiemelésére, amelyekben jobb költség-hatékonyság érhető el a nagyobb gyógyszerköltségű, de jobb farmakodinámiás potenciállal rendelkező gyógyszerekkel. Az idült bronchitis akut fellángolásában alkalmazott gemifloxacin és a clarithromycin hat hónapos követéses összehasonlító vizsgálatából (47) az derült ki, hogy a kinolon esetében a *H. influenzae* nagyobb arányú eradikációja a relapszus gyakoriságának csökkenésével (41,5%-ról 29%-ra;  $p=0,016$ ), kevesebb kórházi felvétellel és betegenként 329 amerikai dollár megtakarítással járt (112).

A fentiek szerint a kórházi felvétel rizikóját csökkentő, illetve a kórházi tartózkodást lerövidítő antibiotikum-terápia nagyon is költség-hatékony, és a baktériumok jobb eradikációját biztosító gyógyszerekkel a hosszú távú kimenetelt is javítani, a teljes költséget pedig csökkenteni tudjuk, így talán korlátozhatjuk a rezisztencia kialakulását és terjedését is.

## Következtetések

Az 1980-as évektől kezdve a rezisztencia folyamatosan veszélyezteti az alsó légúti baktériumfertőzések szokásos kezelésének az eredményességét, és ezért egyre

újabb – és elkerülhetetlenül egyre drágább – gyógyszerekre van szükség. Az új szerek alkalmazása azzal a kockázattal jár, hogy ellenük is rezisztencia alakul ki, a betegeket pedig az újabb gyógyszer-mellékhatások veszélyeztethetik, amelyek a morbiditás, továbbá az egyént és a társadalmat terhelő költségek szempontjából is fontos következményekkel járnak. Az antibiotikumok felhasználása azonban tovább nő, egyes országokban talán nagyobb mértékben, mint másokban (113), és – legalábbis az alsó légúti fertőzések esetében – a betegek több mint 90%-a számíthat arra, hogy antibiotikummal kezelik (13), az antibiotikumok használatának a megszorítása pedig ellenállásba ütközhet. Be kell látnunk tehát, hogy optimális kezelésre van szükség, amelynek révén kimutathatóan csökken a morbiditás (és a halálozás), a sikertelen kezelés és a kórházi felvétel okozta költségek, továbbá az antibiotikumokkal szembeni rezisztencia kialakulása. A fenti célok legvalószínűbb elérése érdekében kidolgozott stratégiáknak a következő alapelveket kell tartalmazniuk:

- A baktériumfertőzések kimutatása a lehető legjobb diagnosztikus módszerekkel történjen.

- Értékelni kell a fertőzés súlyosságát, ha az releváns a kezelés szempontjából.

- Ismerni kell és fel kell használni a helyi rezisztenciára vonatkozó adatokat.

- Célként kell kitűzni a baktériumok eradikációját (illetve a baktériumterhelés lehető legnagyobb mértékű csökkentését).

- Figyelembe kell venni a farmakodinámiás mutatókat az optimális gyógyszer, illetve adagolás megválasztásához.

- Objektív módszerekkel kell felmérni a rezisztencia és a kezelés következményes sikertelenségének valódi (teljes) költségét.

Nagyon is jól érzékelhető, hogy sok kezelési ajánlás sem e kritériumoknak, sem az irányelvi koncepciót erősítő interdiszciplináris, bizonyítékokon alapuló ismérveknek nem felel meg (114). A szakértői csoportok által támogatott útmutatók elsődleges kudarcának az oka a hitelesség hiánya, amit gyorsan követ a mindennapi gyakorlatra kifejtett hatásuk hiánya (24), mivel a családorvosi gyakorlat számára kiadott irányelvek más szakterületeken sokszor alig befolyásolták a betegségek kimenetelét (115). Hasonló tapasztalatok az ajánlások több mint egy évtizedes fejlesztését végigkísérik. A kezelési elvek gyökeres újraértékelése talán már régóta esedékes a saját szakterületünkön is.

## Köszönetnyilvánítás

*A szerzők hálásak kollégáiknak (dr. Jack Anon, dr. William Craig, dr. John Langan), akik különböző módon járultak hozzá a kézirat megszületéséhez. A munkacsoport köszönetet mond továbbá a Caudex Medical munkatársainak a kézirat szerkesztésében nyújtott segítségért, valamint a GlaxoSmithKline cégnek az anyagi támogatásért.*

## IRODALOM

1. Anonymous. Acute respiratory infections: the forgotten pandemic. Communiqué from the *International Conference on Acute Respiratory Infections, Canberra, Australia 7-10 July, 1997*. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease* 1998;2:2-4.
2. Advisory Committee on Immunization Practices. Prevention of pneumococcal disease: recommendations of the advisory committee on immunization practices (ACIP). *MMWR Morbidity and Mortality Weekly Report* 1997;46:1-24.
3. Breiman RF, Butler JC, Tenover FC, Elliot JA, Facklam RR. Emergence of drug-resistant pneumococcal infections in the United States. *Journal of the American Medical Association* 1994;271:1831-5.
4. Felmingham D, Grüneberg RN. & the Alexander Project Group. The Alexander Project 1996-1997: latest susceptibility data from this international study of bacterial pathogens from community-acquired lower respiratory tract infections. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2000;45:191-203.
5. Ho PL, Que TL, Tsang DN, Ng TK, Chow KH, Seto WH. Emergence of fluoroquinolone resistance among multiply resistant strains of *Streptococcus pneumoniae* in Hong Kong. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 1999;43:1310-13.
6. Chen DK, McGeer A, de Azavedo JC, Low DE, & the Canadian Bacterial Surveillance Network. Decreased susceptibility of *Streptococcus pneumoniae* to fluoroquinolones in Canada. *New England Journal of Medicine* 1999;341:233-9.
7. Deshpande LM, Jones RN. Antimicrobial activity of advanced-spectrum fluoroquinolones tested against more than 2000 contemporary bacterial isolates of species causing community-acquired respiratory tract infections in the United States (1999). *Diagnostic Microbiology and Infectious Diseases* 2000;37:139-42.
8. Magee JT, Pritchard EL, Fitzgerald KA, Dunstan FD, Howard AJ. Antibiotic prescribing and antibiotic resistance in community practice: retrospective study, 1996-8. *British Medical Journal* 1999;319:1239-40.
9. Austin DJ, Kristinsson KG, Anderson RM. The relationship between the volume of antimicrobial consumption in human communities and the frequency of resistance. *Proceedings of the National Academy of Sciences, USA* 1999;96:1152-6.
10. Baquero F, Martinez-Beltran J, Loza E. A review of antibiotic resistance patterns of *Streptococcus pneumoniae* in Europe. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 1991;28(Suppl.C):31-8.
11. Jernigan DB, Cetron MS, Breiman RF. Minimising the impact of drug-resistant *Streptococcus pneumoniae* (DRSP): a strategy from the DRSP working group. *Journal of the American Medical Association* 1996;275:206-9.
12. Weiss MC, Fitzpatrick R, Scott DK, Goldacre MJ. Pressures on the general practitioner and decisions to prescribe. *Family Practice* 1996;13:432-8.
13. Macfarlane J, Holmes W, MacFarlane R, Britten N. Influence of patients' expectations on antibiotic management of acute lower respiratory tract illness in general practice: questionnaire study. *British Medical Journal* 1997;315:1211-4.
14. Kristinsson KG, Hjalmarsdottir MA, Gudnason TH. Continued decline in the incidence of penicillin non-susceptible pneumococci in Iceland. In: *Program and Abstracts of the Thirty-eighth Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, San Diego, CA, 1998. Abstract C22, p. 74. American Society for Microbiology, Washington, DC.; 1998.*
15. Ekdahl K, Cars O. Role of communicable disease control measures in affecting the spread of resistant pneumococci: the Swedish model. *Clinical Microbiology and Infection* 5., 1999;4(Suppl):4548-54.
16. Seppälä H, Klaukka T, Vuopio-Varkila J, Muotiala A, Helenius HL, Huovinen P. The effect of changes in the consumption of macrolide antibiotics on erythromycin resistance in group A streptococci in Finland. Finnish Study Group for Antimicrobial Resistance. *New England Journal of Medicine* 1997;337:441-6.
17. Enne VI, Livermore DM, Stephens P, Hall LCM. Persistence of sulphamide resistance in *Escherichia coli* in the UK despite national prescribing restriction. *Lancet* 2001;357:1325-8.
18. Niederman MS, Bass JB, Campbell GD, Fein AM, Grossman RF, Marrie TJ, et al. American Thoracic Society guidelines for the initial management of adults with community-acquired pneumonia: diagnosis, assessment of severity, and initial antimicrobial therapy. *American Review of Respiratory Disease* 1993;148:1418-26.
19. Bartlett JG, Breiman RF, Mandell LA, File TM. Community-acquired pneumonia in adults: guidelines for management. *Clinical Infectious Diseases* 1998;26:811-38.
20. Woodhead M. Community-acquired pneumonia guidelines – an international comparison: a view from Europe. *Chest* 1998;113(Suppl3):183S-187S.
21. ERS Task Force Report. Guidelines for management of adult community-acquired lower respiratory tract infections. *European Respiratory Journal* 1998;11:986-91.
22. British Thoracic Society. Guidelines for the management of community acquired pneumonia in adults admitted to hospital. *British Journal of Hospital Medicine* 1993;49:346-51.
23. Gleason PP, Kapoor WN, Stone RA, Lave JR, Obrosky DS, Schulz RDE, et al. Medical outcomes and antimicrobial costs with the use of the American Thoracic Society guidelines for outpatients with community-acquired pneumonia. *Journal of the American Medical Association* 1997;278:32-9.
24. Cabana MD, Rand CS, Powe NR, Wu AW, Wilson MH, Abboud PA, et al. Why don't physicians follow clinical practice guidelines? A framework for improvement. *Journal of the American Medical Association* 1999;282:1458-65.
25. Harris CM, Lloyd DC. Consider short courses of antibiotics. *British Medical Journal* 1994;308:919.
26. O'Connor PJ, Amundson G, Christianson J. Performance failure of an evidence-based upper respiratory infection clinical guideline. *Journal of Family Practice* 1999;48:690-7.
27. Norrby SR. Pharmacoeconomic studies on antibiotics: current controversies. *PharmacoEconomics* 1994;5:274-7.
28. Wang EE, Einarson TR, Kellner JD, Conly JM. Antibiotic prescribing for Canadian preschool children: evidence of overprescribing for viral respiratory infections. *Clinical Infectious Diseases* 1999;29:155-60.
29. Ochoa C, Eiros JM, Inglada L, Vallano A, Guerra L, and the Spanish Study Group on Antibiotic Treatments. Assessment of antibiotic prescription in acute respiratory infections in adults. *Journal of Infection* 2000;41:73-83.
30. McCaig LF, Hughes JM. Trends in antimicrobial drug prescribing among office-based physicians in the United States. *Journal of the American Medical Association* 1995;273:214-9.
31. Gonzales R, Steiner JF, Sande MA. Antibiotic prescribing for adults with colds, upper respiratory tract infection, and bronchitis by ambulatory care physicians. *Journal of the American Medical Association* 1997;278:901-4.
32. Gwaltney JM Jr, Scheld WM, Sande MA, Sydnor A. The microbial etiology and antimicrobial therapy of adults with acute community-acquired sinusitis: a fifteen year experience at the University of Virginia and review of selected studies. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 1992;90:457-61.
33. Sinus and Allergy Health Partnership. Antimicrobial treatment guidelines for acute bacterial rhinosinusitis. *Otolaryngology Head and Neck Surgery* 2000;123:5-31.
34. Dowell SF, Marcy SM, Phillips WR, Gerber MA, Schwartz B. Otitis media – principles of judicious use of antimicrobial agents. *Pediatrics* 1998;101:165-71.
35. Bartlett JG, Bradley SF, Herwaldt LA, Jacobs MR, Perl TM, Poole MD, et al. A roundtable discussion of antibiotic resistance: putting the lessons to work. *American Journal of Medicine* 1999;106:485-525.
36. Orr PH, Scherer K, MacDonald A, Moffat MEK. Randomised placebo-controlled trials of antibiotics for acute bronchitis: a critical review of the literature. *Journal of Family Practice* 1993;36:507-12.
37. Ball P, Make B. Acute exacerbations of chronic bronchitis: an international comparison. *Chest* 1998;113(Suppl3):199S-204S.
38. Fine MJ, Smith MA, Carson CA, Meffe F, Sankey SS, Weissfeld LA, et al. Efficacy of pneumococcal vaccination in adults: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Archives of Internal Medicine* 1994;154:2666-77.
39. Douglas RG Jr. Prophylaxis and treatment of influenza. *New England Journal of Medicine* 1990;322:443-50.
40. Nichol KL, Margolis KL, Wuorenma J, Von Steinberg T. The efficacy and cost-effectiveness of vaccination against influenza among elderly persons living in the community. *New England Journal of Medicine* 1994;331:778-84.
41. Christenson B, Lunbergh P, Hedlund J, Ortqvist A. Effects of a large scale intervention with influenza and 23-valent pneumococcal vaccines in adults aged 65 years or older: a prospective study. *Lancet* 2001;357:1008-11.
42. Dagan R, Klugman KP, Craig WA, Baquero F. Evidence to support the rationale that bacterial eradication in respiratory tract infection provides guidance for antimicrobial therapy. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2001;47:129-40.
43. Marchant CD, Carlin SA, Johnson CE, Shurin PA. Measuring the comparative efficacy of antibacterial agents for acute otitis media: the 'Polyanna phenomenon'. *Journal of Pediatrics* 1992;120:72-7.
44. Pechère JC. Modeling and predicting clinical outcomes of antibiotic therapy. *Infectious Medicine* 1998;15(SupplE):46-54.
45. Destache CJ, Dewan N, O'Donohue WJ, Campbell CJ, Angelillo VA. Clinical and economic considerations in the treatment of

- acute exacerbations of chronic bronchitis. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 1999;43(SupplA):107-13.
46. Weiss K, Restieri C, Gauthier R, Laverdière M, McGeer A, Davidson RJ, et al. A nosocomial outbreak of fluoroquinolone-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *Clinical Infectious Diseases* 2001;33:517-22.
  47. Ball P, Wilson R, Mandell L, File T, Kirsch J, & the GLOBE Study Group. Gemifloxacin long-term exacerbations in bronchitis exacerbations (GLOBE) study – an assessment of health outcome benefits in AECB patients following 5 days of gemifloxacin therapy. In: *Program and Abstracts of the Fortieth Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Toronto, Canada, 2000. Abstract 812, p. 475. American Society for Microbiology, Washington, DC.; 2000.*
  48. Andes D. Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of antimicrobials in the therapy of respiratory tract infections. *Current Opinion in Infectious Disease* 2001;14:165-72.
  49. Craig WA. Pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters: rationale for antibacterial dosing of mice and men. *Clinical Infectious Diseases* 1998;26:1-12.
  50. Craig WA, Andes DR. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of antibiotics in otitis media. *Pediatric Infectious Disease Journal* 1996;15:255-9.
  51. Drusano CL, Craig WA. Relevance of pharmacokinetics and pharmacodynamics in the selection of antibiotics for respiratory tract infections. *Journal of Chemotherapy* 1997;9(Suppl3):38-44.
  52. Preston SL, Drusano GL, Berman AL, Fowler CL, Chow AT, Dornseif B, et al. Pharmacodynamics of levofloxacin: a new paradigm for early clinical trials. *Journal of the American Medical Association* 1998;279:125-9.
  53. Forrest A, Nix DE, Bellow CH, Goss TF, Birmingham M, Schentag JJ. Pharmacodynamics of intravenous ciprofloxacin in seriously ill patients. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 1993;37:1073-81.
  54. Highet VS, Forrest A, Ballow CH, Schentag JJ. Antibiotic dosing issues in lower respiratory tract infection: population-derived area under inhibitory curve is predictive of efficacy. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 1999;43(SupplA):55-63.
  55. Schentag JJ, Nix DE, Forrest A, Adelman MH. AUC – the universal parameter within the constraint of a reasonable dosing interval. *Annals of Pharmacotherapy* 1996;30:1029-31.
  56. Thomas JK, Forrest A, Bhavnani SM, Hyatt JM, Cheng A, Ballow CH. Pharmacodynamic evaluation of factors associated with the development of bacterial resistance in acutely ill patients during therapy. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 1998;42:521-7.
  57. Wright DH, Brown GH, Peterson ML, Rotschafer JC. Application of fluoroquinolone pharmacodynamics. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2000;46:669-84.
  58. Woodnutt G. Pharmacodynamics to combat resistance. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2000;46, Topic T1, 25-31.
  59. Bax R, Gabbay F, Phillips I, the Witley Park Study Group. Antibiotic clinical trials – the Witley Park Symposium. *Clinical Microbiology and Infection* 1999;5:774-88.
  60. Woodnutt G, Berry V. Efficacy of high-dose amoxicillin-clavulanate against experimental respiratory tract infections caused by strains of *Streptococcus pneumoniae*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 1999;43:35-40.
  61. Cenjor C, Ponte C, Parra A, Nieto E, García-Calvo C, Gimenez MJ, et al. In vivo efficacies of amoxicillin and cefuroxime against penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* in a gerbil model of acute otitis media. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 1998;42:1361-4.
  62. Berry V, Page R, Satterfield J, Singley C, Straub R, Woodnutt G. Comparative efficacy of gemifloxacin (SB-265805) against experimental respiratory tract infection in rats caused by ciprofloxacin-resistant strains of *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae*. In: *Program and Abstracts of the Thirty-ninth Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, San Francisco, CA, 1999. Abstract 1548, p. 76. American Society for Microbiology, Washington, DC. 1999.*
  63. Dagan R, Piglansky L, Fliss DM, Leiberman A, Leibovitz E. Bacteriologic response in acute otitis media: comparison between azithromycin, cefaclor and amoxicillin. In *Program and Abstracts of the Thirty-seventh Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Toronto, Canada, 1997. Abstract K103, p. 346. American Society for Microbiology, Washington, DC. 1997.*
  64. Leibovitz E, Piglansky L, Raiz S, Yagupsky P, Press J, Fliss DM, et al. The bacteriologic efficacy of 1-day versus 3-day intramuscular ceftriaxone (IMN-CRO) in the treatment of non-responsive acute otitis media (NR-AOM). In: *Program and Abstracts of the Thirty-eighth Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, San Diego, CA, 1998. Abstract MN39, p. 599. American Society for Microbiology, Washington, DC. 1998.*
  65. Heffelfinger JD, Dowell SF, Jorgensen JH, Klugman KP, Mabry LR, Musher DM, et al. Management of community-acquired pneumonia in the era of pneumococcal resistance. *Archives of Internal Medicine* 2000;160:1399-408.
  66. Pallares R, Liñares J, Vadillo M, Cabellos C, Manresa F, Viladrich PF, et al. Resistance to penicillin and cephalosporin and mortality from severe pneumococcal pneumonia in Barcelona, Spain. *New England Journal of Medicine* 1995;333:474-80.
  67. Friedland IR, Klugman KP. Antibiotic-resistant pneumococcal disease in South African children. *American Journal of Diseases of Children* 1992;146:920-3.
  68. Feikin DR, Schuchat A, Kolczak M, Barrett NL, Harrison LH, Lefkowitz L, et al. Mortality from invasive pneumococcal pneumonia in the era of antibiotic resistance, 1995-1997. *American Journal of Public Health* 2000;90:223-9.
  69. The Alexander Network. [On-line]. <http://www.AlexanderNetwork.com> (27 September 2001, date last accessed).
  70. Pallares R, Gudiol F, Liñares J, Arizo J, Rufi G, Murgul L, et al. Risk factors and response to antibiotic therapy in adults with bacteremic pneumonia caused by penicillin-resistant pneumococci. *New England Journal of Medicine* 1987;317:18-22.
  71. Buu-Hoi AY, Goldstein FW, Acar JF. A seventeen-year epidemiological survey of antimicrobial resistance in pneumococci in two hospitals. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 1988;22 (SupplB):41-52.
  72. Ball P. Therapy for pneumococcal infection at the millennium: doubts and certainties. *American Journal of Medicine* 1999;107(Suppl1A):77S-85S.
  73. Sanchez C, Armengol R, Lite J, Garau J. Penicillin-resistant pneumococci and community acquired pneumonia. *Lancet* 1992;239:988.
  74. Garau J. Clinical failures: the tip of the iceberg? *Respiratory Medicine* 2001;95(SupplA):S3-11.
  75. Kelley MA, Weber DJ, Gilligan P, Cohen MS. Break through pneumococcal bacteremia in patients being treated with azithromycin or clarithromycin monotherapy. *Clinical Infectious Diseases* 2000;31:1008-11.
  76. Fogarty C, Goldschmidt R, Bush K. Bacteremic pneumonia due to pneumococci in 3 patients treated unsuccessfully with azithromycin and successfully with levofloxacin. *Clinical Infectious Diseases* 2000;31:613-5.
  77. Waterer GW, Wunderink RG, Jones CB. Fatal pneumococcal pneumonia attributed to macrolide resistance and azithromycin monotherapy. *Chest* 2000;118:1939-40.
  78. Pihlajamaki M, Kotilainen P, Teemu K, Klaukka T, Palva E, Huovinen P. Macrolide resistant *Streptococcus pneumoniae* and use of antimicrobial agents. The Finnish Study Group for Antimicrobial Resistance (FiRe-Network). *Clinical Infectious Diseases* 2001;33:483-8.
  79. Wortmann GW, Bennett SP. Fatal meningitis due to levofloxacin-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *Clinical Infectious Diseases* 1999;29:1599-600.
  80. Davidson R, Cavalcanti R, Brunton JL, Bast DJ, Joyce CS, de Azavedo JCS, et al. Levofloxacin treatment failures of pneumococcal pneumonia in association with resistance. *New England Journal of Medicine*, in press. (2001)
  81. Oliver A, Cantón R, Campo P, Baquero F, Blázquez J. High frequency of hypermutable *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis lung infection. *Science* 2000;288:1251-4.
  82. Guillemot D, Carbon C, Balkau B, Geslin P, Lecoœur H, Vauzelle-Kervroedan F, et al. Low dosage and long treatment duration of  $\beta$ -lactam. Risk factors for carriage of penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *Journal of the American Medical Association* 1998;279:365-70.
  83. Baquero F. Trends in antibiotic resistance of respiratory pathogens: an analysis and commentary on a collaborative surveillance study. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 1996;38(SupplA):117-32.
  84. Thorburn CE, Knott SJ, Edwards DI. In vitro activities of oral  $\beta$ -lactams at concentrations achieved in humans against penicillin-susceptible and -resistant pneumococci and potential to select resistance. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 1998;42:1973-9.
  85. Baquero F. Evolving resistance patterns of *S. pneumoniae*: a link with long-acting macrolides? *Journal of Chemotherapy* 1999;11(Suppl1):35-43.
  86. Leach A, Shelby-James T, Mayo M, Gratten M, Laming AC, Currie BJ. A prospective study of the impact of community-based azithromycin treatment of trachoma on carriage and resistance of *Streptococcus pneumoniae*. *Clinical Infectious Diseases* 1997;24:356-62.
  87. Baquero F, Negri MC. Strategies to minimize the development of antibiotic resistance. *Journal of Chemotherapy* 1997;9, (Suppl3):29-37.
  88. Hooper DC. Mechanisms of quinolone resistance. *Drug Resistance Updates* 1999;2:38-55.

89. Drugeon HB, Juvin ME, Bryskier A. Relative potential for selection of fluoroquinolone-resistant *Streptococcus pneumoniae* strains by levofloxacin: comparison with ciprofloxacin, sparfloxacin and ofloxacin. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 1999;43(SupplC):55-9.
90. File TM, Segreti J, Dunbar L, Player R, Kohlet R, Williams RR, et al. A multicenter, randomised study comparing the efficacy and safety of intravenous and/or oral levofloxacin versus ceftriaxone and/or cefuroxime axetil in treatment of adults with community acquired pneumonia. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 1999;41:1965-72.
91. Norrby SR, Petermann W, Willcox PA, Vetter N, Salewski E. A comparative study of levofloxacin and ceftriaxone in the treatment of hospitalised patients with pneumonia. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases* 1998;30:397-404.
92. Carbon C, Ariza H, Rabie WJ, Salvarez CR, Elkharrat D, Rangaraj M, et al. Comparative study of levofloxacin and amoxicillin/clavulanic acid in adults with mild-to-moderate community-acquired pneumonia. *Clinical Microbiology and Infection* 1999;5:724-32.
93. Chien SC, Rogge MC, Gisclon LG, Curtin C, Wong F, Natarajan J, et al. Pharmacokinetic profile of levofloxacin following once-daily 500-milligram oral and intravenous doses. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 1997;41, 2256-60.
94. Ho PL, Tse WS, Tsang KWT, Kwok TK, Ng TK, Cheng VC, et al. Risk factors for acquisition of levofloxacin-resistant *Streptococcus pneumoniae*: a case-control study. *Clinical Infectious Diseases* 2000;32:701-7.
95. Arason VA, Kristinsson KG, Sigurdsson JA, Stefánsdóttir G, Mölsted S, Gudmundsson S. Do antimicrobials increase the carriage rate of penicillin resistant pneumococci in children? Cross sectional prevalence study. *British Medical Journal* 1996;313:387-91.
96. Rahal JJ, Urban C, Horn D, Freeman K, Segal-Maurer S, Maurer J, et al. Class restriction of cephalosporin use to control total cephalosporin resistance in nosocomial *Klebsiella*. *Journal of the American Medical Association* 1998;280:1233-7.
97. Bonhoeffer S, Lipsitch M, Levin BR. Evaluating treatment protocols to prevent antibiotic resistance. *Proceedings of the National Academy of Sciences, USA* 1997;94:12106-11.
98. Levin BR, Lipsitch M, Perrot V, Schrag S, Antia R, Simonsen L, et al. The population genetics of antibiotic resistance. *Clinical Infectious Diseases* 1997;24(Suppl1):S9-16.
99. Schrag SJ, Perrot V, Levin BR. Adaptation to the fitness costs of antibiotic resistance in *Escherichia coli*. *Proceedings of the Royal Society of London Series B Biological Sciences* 1997;264:1287-91.
100. Andersson DI, Levin BP. The biological cost of antibiotic resistance. *Current Opinion in Microbiology* 1999;2:489-93.
101. Reichmann P, Koenig A, Liñares J, Alcaide F, Tenover FC, McDougal L. A global gene pool for high level cephalosporins resistance in commensal *Streptococcus* species and *Streptococcus pneumoniae*. *Journal of Infectious Diseases* 1997;176:1001-12.
102. Grossman RF. How do we achieve cost-effective options in lower respiratory tract infection therapy? *Chest* 1998;113:2055-2105.
103. Marrie TJ, Lau CY, Wheeler SL, Wang CJ, Vandervoort MK, Feagan BG. A controlled trial of a critical pathway for treatment of community-acquired pneumonia. *Journal of the American Medical Association* 2000;283:749-55.
104. Marras TK, Lee-Pack L, Jamieson L, Chan CK. Effect of new guidelines and a respiratory quinolone on clinical outcomes in hospitalised patients with community-acquired pneumonia. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2001;47(SupplS1):44-S (abstract P111).
105. Boles M, Harbarth S, Chinn C, Carmeli Y. Assessing the cost implications of microbiological sensitivity results to antibiotic treatment in lower respiratory tract infections (LRTI). In *Program and Abstracts of the Fortieth Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Toronto, Canada, 2000*. Abstract 2129, p. 509. American Society for Microbiology, Washington, DC. 2000.
106. Backhouse H, Shakespeare A, Hutton J. Economic evaluation of alternative antibiotic regimens in the management of acute exacerbations of chronic bronchitis. *British Journal of Medical Economics* 1995;8:11-25.
107. Vogel F. Cost benefits from improving clinical outcome. *Infections in Medicine* 1998;15(SupplE):61-7.
108. McGuire A. Burden and cost of LRTI: a methodologic overview. *Infections in Medicine* 1998;15(SupplE):26-31.
109. Boles M, Chinn C, Carmeli Y. Cost of community-acquired lower respiratory tract (LRTI) in an HMO. In *Program and Abstracts of the Fortieth Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Toronto, Canada, 2000*. Abstract 110, p. 503. American Society for Microbiology, Washington, DC. 2000.
110. Niederman MS, McCombs JS, Unger AN, Kumar A, Popovlan R. Treatment cost of acute exacerbations of chronic bronchitis. *Clinical Therapeutics* 1999;21:576-91.
111. Grossman R, Mukherjee J, Vaughan D, Eastwood C, Cook R, LaForge J, et al. A 1-year community-based health economic study of ciprofloxacin vs usual antibiotic treatment in acute exacerbation of chronic bronchitis. *Chest* 1998;113:131-41.
112. Halpern MT, Palmer CS, Zodet M, Kirsch JM. Cost-effectiveness of gemifloxacin versus clarithromycin in the treatment of AECB; the Globe study. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2001;47(SupplS2):43 (abstract 107).
113. Cars O, Molstad S, Melander A. Variation in antibiotic use in the European Union. *Lancet* 2001;357:1851-3.
114. Miller J, Petrie J. Development of practice guidelines. *Lancet* 2000;355:82-3.
115. Worrall G, Chaulk P, Freake D. The effects of clinical practice guidelines on patient outcomes in primary care: a systematic review. *Canadian Medical Association Journal* 1997;156:1705-12.