

## VIII. Országos Antibiotikum Konferencia Balatonfüred, 2002. november

Nyolcadik alkalommal, ezúttal Balatonfüreden rendezték meg a Ludwig Endre által szervezett Országos Antibiotikum Konferenciát. A családorvosok és kórházi orvosok számára egyaránt akkreditált konferencián 320 regisztrált jelentkező vett részt.

A tudományos program három egységből állt:

- a konferencia által szervezett, az antibiotikum-kezelés alapvető kérdéseivel tematikusan foglalkozó szimpóziумok;

- a gyógyszergyártó cégek segítségével létrejött hazai epidemiológiai vizsgálatok eredményeit bemutató blokkok, új antibiotikumokat, valamint régebbi gyógyszerek új indikációit ismertető szponzorált szimpóziумok;

- szabad előadások.

Ebben az évben az igen gazdag program nem fért el a szűkre szabott másfél napban, így péntek délután párhuzamosan tartottak előadásokat. A teljesség igénye nélkül számolok be azokról az előadásokról, amelyeket hallhattam, és mindenki számára fontosnak tartok.

Az előadások csaknem fele a légúti infekciókkal foglalkozott. A téma fontosságát az adja, hogy

- a felső légúti infekciók nagyon gyakoriak, amelyekre sokszor feleslegesen adunk antibiotikumot;

- a kórképekben előforduló baktériumok rezisztenciája jelentősen változott az elmúlt időben;

- az infekciós halálokok között a pneumonia (az antibiotikum-választás igen bő lehetősége mellett is) vezető helyen áll;

- az elmúlt években olyan új antibiotikumok jelentek meg, amelyek – megfelelő indikációval alkalmazva – a légúti infekciók biztosabb, eredményesebb kezelését teszik lehetővé.

Három előadás összegezte a GlaxoSmithKline Kft. által támogatott, az ambulánsan kezelt hazai gyermekpopuláció epidemiológiai adatait tartalmazó HEPI vizsgálat eredményeit. Az előadók a tonsillopharyngitisben és akut otitis mediában (AOM) előforduló kórokozók gyakoriságáról és azok antibiotikumokkal szembeni érzékenységéről számoltak be. Ebben a korosztályban is – ahol a leggyakrabban fordul elő a

*Streptococcus pyogenes* okozta tonsillopharyngitis – csak a beküldött torokváladékok (507) 27%-ában mutattak ki kórokozónak tekinthető baktériumot,  $\frac{3}{4}$ -ében *S. pyogenes*, a többi esetben egyéb streptococcust. Természetesen valamennyi törzs érzékenységet mutatott penicillinre, ugyanakkor a *S. pyogenes* törzsek 10,7%-ban makrolidokkal szemben mérsékelten érzékenyek vagy rezisztensek voltak. A 424 akut otitis mediában vizsgált középfül-aspirátum igen magas arányban, 41,5%-ban volt bakteriológiailag pozitív. A nemzetközi adatoknak megfelelően a leggyakoribb kórokozónak a *Streptococcus pneumoniae* (71%), a *Haemophilus influenzae* (18%) és a *S. pyogenes* (8%) bizonyult. A *S. pneumoniae* esetében a vártnál lényegesen kevesebb esetben fordult elő penicillinrezisztencia, az ebben a kórképben ajánlott amoxicillinnel szemben a törzsek több mint 98%-a érzékenységet mutatott. A *S. pneumoniae* esetében is a makrolidok irányában mutatott rezisztencia látszik most kritikusnak, ebben a vizsgálatban a makrolidokkal szemben mérsékelten érzékeny vagy rezisztens törzsek aránya elérte a 33%-ot. Ez az érték a makrolidok használhatóságát erősen megkérdőjelezi az olyan infekciók empirikus kezelésében, ahol a *S. pneumoniae* kóroki szerepére gondolunk.

Számomra az egyik legérdekesebb – a családorvosok számára talán különösen tanulságos – blokk az otthon szerzett pneumoniákról szólt. Ebben két hazai vizsgálat részeredményeivel ismerkedhettünk meg. Az egyik vizsgálat az otthon szerzett pneumoniák kezeléséről kiadott, most már több helyen is megjelent magyar ajánlás (1. táblázat) elterjedtségét és klinikai értékét elemezte. A vizsgálatban 238 beteg adatait dolgozták fel. Az eredmények azt mutatták, hogy a családorvosok a betegeknek mindössze 36%-át kezelték az ajánlás szerint. Az adatok összesítéséből az is kiderül, hogy a nem ajánlás szerint kezelt betegek között lényegesen gyakrabban vált szükségessé az első kezelés módosítása (30% vs. 60%) és a terápia kudarca miatti hospitalizáció (9% vs. 25%), mint a protokoll szerint kezelt betegeknél. A különbség még kifejezettebb, ha csak az esendőbb, idős, valamilyen alapbetegségben szenvedő betegeket nézzük: e betegcsoport 10%-át, illetve 32%-át kellett kórházba utalni aszerint, hogy légúti infekciójuk kezelésekor figyelembe vették-e az ajánlást vagy sem. A vizsgálat folytatódik, de a részeredményekből egyelőre az a tanulság vonható le, hogy

---

A családorvosok a betegeknek mindössze 36%-át kezelték a szakmai ajánlás szerint.

---

1. TÁBLÁZAT

*A Tüdőgyógyász és az Infektológiai Szakmai Kollégium által az ambulánsan kezelhető pneumoniák antibiotikum-kezelésére kidolgozott 2001-es ajánlás*

65 éves vagy fiatalabb, rizikófaktor nélküli betegnél:

Ajánlott antibiotikumok: – makrolid, vagy – doxycyclin, vagy – amoxicillin (minimum 2 g/nap), vagy – amoxicillin/clavulansav (2 g amoxicillinnek megfelelő dózisban), vagy – cefuroxim (minimum 1000–1500 mg/nap)	Nem ajánlott antibiotikumok: – penamecillin, – penicillin V, – ampicillin, – cefalexin, cefaclor, – 2. generációs fluorokinolonok (pefloxacin, ofloxacin, ciprofloxacin), – trimetoprim/sulfametoxazol, – 3. generációs orális cefalosporinok (ceftibuten, cefixim)
----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

65 éves kor feletti és/vagy kimutatott rizikófaktorú betegnél:

Ajánlott antibiotikumok: – amoxicillin/clavulansav magában, vagy kombinálva: – makroliddal, vagy – légúti kinolon magában (levofloxacin, moxifloxacin), vagy – parenteralis igény esetén: cefuroxim, vagy ceftriaxon ± makrolid	Nem ajánlott antibiotikumok: – a rizikó nélkülieknél felsoroltak és – amoxicillin-monoterápia, – doxycyclin-monoterápia, – makrolid-monoterápia
---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

a protokoll használata nagymértékben segíti a betegek otthoni, szövődménymentes gyógyulását. A terápia sikertelenségének leggyakoribb oka az alacsony antibiotikum-dózis, valamint a nagyobb rizikófaktorú betegeknél alkalmazott doxycyclin- vagy makrolid-monoterápia volt.

Az otthon szerzett pneumoniákkal foglalkozó – 91 beteg adatait feldolgozó – másik előadás a kórházba kerülő betegek súlyosság (PORT-score) szerinti megoszlását és a kimutatott etiológiai tényezőket mutatta be. Meglepően sok esetben – 44 főnél – a betegek a PORT-score I-II-es, azaz az enyhe – az irodalom szerint egyértelműen otthon kezelhető – csoportba tartoztak. A betegeket legtöbbször az atípusos panaszok – például hasmenés –, a sokszor magas lázat nem magyarázó negatív fizikális status miatt utalták kórházba. A diagnózis felállítása érdekében nagyon kevés esetben végeztek ambuláns vizsgálatokat. A betegek több mint felénél (58%-uknál) sikerült etiológiai diagnózishoz jutni. A vártnak megfelelően az enyhe esetek – PORT I-II-es stádium – túlnyomó többségében, a 29 diagnosztizált eset közül 25-ben úgynevezett atípusos pneumonia zajlott (kórokozók: *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*, *Legionella* spp., varicella). Az enyhe lefo-

lyású és a súlyos eseteknél egyaránt a *Legionella* spp.-t mutatták ki a leggyakrabban. Az irodalmi adatokkal egyezően a klinikai tünetek közül egyik sem utal egyértelműen az etiológiai ágensre; továbbá ez a vizsgálat is igazolta, hogy a PORT-score könnyen és jól használható a betegek veszélyeztetettségének felmérésére, jól prognosztizálja az intenzív osztályos elhelyezés szükségességét és a letalitást. (A PORT-score-t – tájékoztató jelleggel – a 2., 3. táblázat tartalmazza.)

Több előadásban elemezték a bakteriális rezisztencia kérdését, annak kialakulását, a változások nemzetközi és hazai trendjét. Az AstraZeneca Kft. támogatásával létrejött vizsgálat elsősorban a nosocomialis patogénnel foglalkozik. E fórumon beszámolót hallottunk a 17 mikrobiológiai centrumból fél év alatt összegyűjtött adatokról, a Gram-negatív baktériumok összesített és az intenzív osztályokról származó rezisztenciaértékeiről. A hasonló körülmények között zajló, nemzetközi MYSTIC tanulmány adataival összevetve az derült ki, hogy a hazai Gram-negatív törzsek nagyobb arányban érzékenyek a vizsgált antibiotikumokkal szemben, mint az európai és amerikai izolátumok. Egyáltalán nem meglepő, hogy az antibiotikumokkal szemben legkevésbé érzékeny törzsek az *Acinetobacter* spp.-ek és a *Pseudomonas aeruginosa*. Míg azonban az acinetobacterekkel szemben legalább a carbapenemek megőrizték hatékonyságukat, addig az intenzív osztályokról származó *P. aeruginosa* törzsekkel szemben gyakorlatilag nincsen olyan antibiotikum – a carbapenemet is beleértve –, amelyik önmagában 80%-nál nagyobb valószínűséggel hatékony lenne. Pedig – ahogy arról két előadásban is hallhattunk, számadatokkal alátámasztva – súlyos állapotú betegek esetén az elsőnek választott, empirikus antibiotikum-terápia alapvetően meghatározza a beteg sorsát: például a pneumoniában szenvedő, lélegeztetett betegek halálozása adekvát kezdőterápia mellett 33,3% szemben a 60,8%-kal, a lélegeztetés ideje nyolc nappal rövidebb (12 vs. 20), az intenzív ápolás pedig 12-vel (17 vs. 29). Ezeknél a betegeknél a nemzetközileg elfogadott álláspont szerint olyan empirikus antibiotikum-kezelés szükséges, amely a szóba jöhető kórokozókkal szemben 95%-os valószínűséggel hatékony. A fenti epidemiológiai vizsgálat adatai alapján az intenzív osztályon kezelt beteg infekciójánál ez a hatékonyság csak antibiotikum-kombinációval érhető el; az országos adatok alapján a legnagyobb valószínűséggel a meropenem-amikacin kombinációval. A javasolható antibiotikum-kombinációt mindenhol a helyi rezisztenciaadatok alapján kell megállapítani.

Mostanában sok újat tanultunk a farmakokinetika, farmakodinámia (pk/pd) összefüggéséről; ezen a konferencián is több előadásban hangsúlyozták ezt a témát. Az antibiotikumok megfelelő adagolása jelentősen befolyásolja az antibiotikum-terápia sikerességét, az antibiotikum-használattal óhatatlanul együtt járó bakteriális rezisztencia növekedésének mérséklődését. Tudjuk azt, hogy

Gyermekeknél a *S. pneumoniae* 33%-a nem érzékeny a makrolidokra.

a béta-laktám antibiotikumok esetén a hatékonyságot az az idő határozza meg, amíg a gyógyszer koncentrációja a baktérium körülbelül négyszeres MIC-értéke (MIC: minimális gátlókoncentráció) felett mozog. Több vizsgálat is folyik annak kimutatására, hogy a béta-laktámok folyamatos vagy többórás infúzióban adva beváltják-e az elméletileg várható reményeket: klinikailag valóban hatékonyabbak-e súlyos infekciók kezelésében. A pk/pd tulajdonságok talán a fluorokinolonok csoportjában a legismertebbek. Hatásuk koncentráció- és időfüggő; és klinikai vizsgálatok támasztják alá, hogy megfelelő adagolással lényegesen jobbak a klinikai eredmények. Viszonylag új ismeret, hogy a fluorokinolonok esetében meghatározták azokat a

koncentrációkat is (ez gyógyszer- és baktériumfüggő), amelyek megelőzik a rezisztencia kialakulását a baktériumokban (MPC: mutációprevenációs koncentráció). Magyarországon, sajnos, általánosságban elmondható, hogy mind az ambuláns, mind a kórházi betegellátásban az antibiotikumokat nem megfelelően, aluldozírozzák, gyakran ez vezet terápiás kudarchoz.

A tesztírás előtti utolsó szimpózium más szemszögből – nem a klinikum, hanem a kórokozó felől – közelítette meg az infekciós kórképeket; szó esett a *S. pneumoniae*, *Enterococcus* spp., *P. aeruginosa* tulajdonságairól, az általuk okozott betegségekről és a kezelési stratégiákról. Mint az már sok korábbi előadásban elhangzott, az otthon szerzett légúti infekciókban a *S. pneumoniae* a vezető kórokozó, s az otthon szerzett meningitisek esetén úgyszintén; nosocomialis infekciókban kicsi a szerepe. Jelentőségét az adja, hogy az általa okozott kórképek gyakran zajlanak igen súlyosan, magas letalitással járnak, és bár létezik vakcináció ellen, az nem ad 100%-os védelemet, és nem hatékony minden szerotípussal szemben. Újabban a rezisztencia nehezíti az antibiotikum-terápiát. A kórképek kezelésére jól kidolgozott stratégia áll rendelkezésre: enyhe légúti infekciókban a vezető szerep a nagy dózisu amoxicilliné – penicillinrezisztenciával számolva a III. generációs parenteralis cefalosporinoké (ceftriaxon) – vagy felnőttek esetén a légúti fluorokinolonoké. Nagy rizikójú betegnél, súlyos légúti infekció esetén első választásként a *S. pneumoniaeval* szemben csaknem biztosan hatékony III. generációs parenteralis cefalosporint vagy légúti fluorokinolont kell adni, miközben nem szabad megfeledkezni a többi potenciális kórokozóról sem. Meningitisben az empirikus kezelést ceftriaxonnal kell kezdeni és – a helyi rezisztenciaadatok is figyelembe véve – vancomycinnel kell kiegészíteni.

Az enterococcusok viszonylag alacsony virulenciájú baktériumok; korábban elsősorban húgyúti fertőzések, ritkán epeúti infekciók és endocarditisek kórokozójaként tartották számon őket. Mára rettegett nosocomialis patogénekké váltak; ez annak a következménye, hogy számos, a kórházakban (túl) gyakran használt antibiotikum – elsősorban a cefalosporinok, fluorkinolonok – hatástalan velük szemben, és segíti szaporodásukat, elterjedésüket. A fentiekén kívül kanülfertőzést, intraabdominalis infekciót, szepszist okoznak. A szisztémás enterococcus-infekciók kezelése még érzékeny törzsek esetén sem könnyű, hiszen a baktérium speciális sejtfa miatt baktericid hatás csak antibiotikum-kombinációval érhető el; a választandó kezelés: ampicillin-gentamicin kombináció. A bármelyik alkotóelemmel szemben fennálló rezisztencia a kombináció hatástalanságához vezet. Pontos *in vitro* MIC-vizsgálatok alapján a gentamicin esetleg streptomycinnel, az ampicillin glikopeptiddel helyettesíthető; azonban sajnos – elsősorban az *E. faecium* törzsek között – mindegyik antibiotikummal szembeni rezisztenciát is találhatunk. Ilyen esetekben még a linezolid és a dalfupristin/quinupristin kombináció lehet hatékony. A rezisztens törzsek elterjedésében a szigorú

## 2. TÁBLÁZAT

Pontrendszer (PORT-score) az otthon szerzett pneumoniában szenvedő beteg rizikójának felmérésére	
Jellemző	Pontszám
Demográfiai adatok	
Életkor férfi beteg esetén	Évek száma
Életkor nőbeteg esetén	Évek száma -10
Szociális otthonban/öregék otthonában lakik a beteg	Évek száma +10
Társbetegségek	
Malignus alapbetegség	+30
Májbetegség	+20
Keringési elégtelenség	+10
Cerebrovascularis megbetegedés	+10
Vesebetegség	+10
Fizikális status	
Alterált tudat	+20
Légzésszám >30/min	+20
Szisztolés vérnyomás <90 Hgmm	+20
Testhőmérséklet <35 °C vagy >40 °C	+15
Pulzusszám >125/min	+10
Laboratóriumi és radiológiai leletek	
Artériás pH <7,35	+30
KN >11 mmol/l	+20
Szérumnátrium <130 mmol/l	+10
Szérumglükóz >14 mmol/l	+10
Hematokritérték < 30%	+10
pO <sub>2</sub> <60 Hgmm	+10
Pleuralis folyadék mutatható ki	+10

## 3. TÁBLÁZAT

A PORT-score figyelembevételével javasolható kezelési hely, a rizikócsoporthoz szerint		
Rizikócsoporthoz	Pontérték	Javasolt kezelési hely
I.	<70	otthon
II.	≤70	otthon
III.	71–90	otthon, vagy rövid kórházi megfigyelés ajánlott
IV.	91–130	kórház
V.	>130	kórház, intenzív terápiás osztály

kórházhigiénés rendszabályok bevezetése hozhat eredményt.

Bár a *P. aeruginosa*t elsősorban nosocomialis patogénként tartják számon, mindenhol megtalálható, ahol nedvesség van; pangó vízzel összefüggésben kialakult, otthon szerzett infekciókban is szerepelhet kórokozóként (például kontaklcense okozta keratitis, haltisztítás után kialakult cellulitis, uszoda, pezsgőfürdő után kialakult folliculitis) – tehát gondolni kell rá! Opportunista patogén, egészséges emberen ritkán okoz betegséget, ezért is fordul sokkal gyakrabban elő nosocomialis infekciókban. Primeren is kevés antibiotikumra érzékeny, és az antibiotikumok szelekciós hatására igen gyorsan és nagy számban képes rezisztenciát szerezni mutációval és kész génállomány megszerzésével egyaránt, akár egyszerre több antibiotikummal szemben. Bár még nem általános, de nem meglepő az összes, forgalomban lévő antibiotikummal szemben rezisten-

ciát mutató *P. aeruginosa*. A baktérium érzékenysége a kórházakban osztályról osztályra változik, így az empirikus kezelés stratégiáját a helyi adatokra támaszkodva kell meghatározni. Az összesített országos adatok szerint legnagyobb valószínűséggel a meropenem-amikacin kombinációval tudjuk a leghatékonyabb eredményt elérni, de ez nem feltétlenül igaz mindenhol. Általánosságban elmondható, hogy ha egy súlyos infekcióban felmerül a *P. aeruginosa* szerepe, a kezelés sikerének valószínűségét növeli az antibiotikum-kezelés minél gyorsabb megkezdése – akár additív, akár szinergén kombináció alkalmazásával –, s a megfelelően nagy dózis adása.

A súlyos nosocomialis infekciókban empirikusan adható antibiotikum-kombinációt a helyi rezisztencia-adatok alapján kell megállapítani.



## Tudományos kvíz

- Elsősorban nem nosocomialis kórokozó az alábbiak közül:*
  - Pseudomonas aeruginosa.*
  - Streptococcus pneumoniae.*
  - Enterococcus faecalis.*
- Idős, alapbetegséggel rendelkező pneumoniás betegek-nél melyik antibiotikum adható monoterápiában?*
  - Moxifloxacin.*
  - Azithromycin.*
  - Doxycyclin.*
- A felsoroltak közül melyik jellemző a gyulladós bél-betegségekhez társuló arthropathiákra?*
  - Minden esetben követik az alapbetegség lefolyását.*
  - Az axialis arthropathiák jellemző képviselője a sacroileitis és az SPA.*
  - A kezelésben előnyben kell részesíteni a nem szteroid gyulladásgátló szereket.*
- Az IBD melyik altípusában a legnagyobb az epekő kialakulásának az esélye?*
  - A colon Crohn-betegsége esetén.*
  - Az ileum Crohn-betegsége esetén.*
  - Pancolitis ulcerosa esetén.*
- Melyik bőrgyógyászati szövődmény nem jellemző IBD-ben?*
  - Dermatitis herpetiformis Duhring.*
  - Pyoderma gangrenosum.*
  - Erythema nodosum.*
- A primer szklerotizáló cholangitis diagnosztikájában melyik a legfontosabb módszer?*
  - Az ultrahangvizsgálat.*
  - A szövettani vizsgálat.*
  - Az ERCP.*
- Mi a proteomika?*
  - A sejt összes génjének megismerésére irányuló tudományos terület.*
  - A szövetekben található összes metabolit megismerésére irányuló tudományos terület.*
  - A szervezet összes fehérjéjének megismerésére irányuló tudományos terület.*
- Mikor indokolt végleges pacemaker beültetése?*
  - Szárblokk (bifascicularis blokk) AV-blokk és szimpptomák nélkül.*
  - Szárblokk (bifascicularis blokk) és II. típusú II. fokú AV-blokk (Mobitz II.) társulása.*
  - Szárblokk (bifascicularis blokk) társulása I. fokú AV-blokkal tünetek nélkül.*
- Biventricularis ingerlés melyik esetben jön szóba?*
  - Hypertrophiás cardiomyopathia jelentős bal kamrai kiáramlási obstrukcióval.*
  - Vasovagalis syncope pozitív head up tilt tesztel.*
  - Bal-Tawara-szár-blokkal (széles QRS) és keringési elégtelenséggel járó dilatatív cardiomyopathia.*

Tisztelt Olvasóink!

A Tudományos kvíz megfejtését telefaxon (316-96-00), levélben (Literatura Medica Kiadó, 1539, Budapest, Pf. 603) vagy weboldalatunk e-mail címére (lam@lam.hu) küldjék, nevük és címük pontos feltüntetésével.

Beküldési határidő: 2003. május 9. A helyes megfejtők között egy értékes könyvet sorsolunk ki. A nyertest értesítjük, a jutalomkönyvet postán küldjük el.

A megfejtéshez sok sikert kívánunk!

A 2003. 2. számunkban megjelent Tudományos kvíz helyes megfejtése: 1. c; 2. a; 3. c; 4. c; 5. c; 6. c; 7. b; 8. c; 9. b; 10. c. Nyertesünk: dr. Herczeg Béla, 5004 Szolnok.

Gratulálunk!