

Légúti infekciók kezelése az ezredforduló után

Kerekasztal Konferencia
Budapest, 2001. július 14.

A kerekasztal résztvevői:

Dr. Balikó Zoltán
Dr. Bán Éva
Prof. Dr. Böszörményi Nagy György
Dr. Karászi Julianna
Dr. Kovács Gábor
Prof. Dr. Ludwig Endre
Prof. Dr. Magyar Pál
Dr. Magyar Tamás
Dr. Ozsvár Zsófia
Dr. Prinz Gyula
Dr. Ribiczey Pál
Dr. Szabó Nóra
Dr. Szalka András
Dr. Tarján Enikő

Bevezető

Az alsó légúti infekciók terápiája mindig is komoly gondot okozott mind kórházban, mind a területi gyakorlatban. A mikrobiológiai diagnózis nehézségei miatt még hospitalizált betegek esetén is az antibiotikus terápia legalább az esetek felében empirikus. Az antibiotikum választást megnehezíti az egyre növekvő bakteriális rezisztencia, és emellett a betegek fokozott elvárásai. Ezek többek között a mellékhatásmentes, biztonságos és hatékony terápia igényében is megnyilvánulnak. Mindezek mellett növekszik az igény olyan terápia alkalmazására, amely a beteg compliance-át növeli. Ez egyrészt a napi dózis lehetőleg egyszeri alkalmazásával, rövid, és a fentebb már említett nagyhatékonyságú, lehetőleg mellékhatásmentes terápiával valósítható meg. Az antibiotikumok fejlesztésének irányai jól tükrözik ezeket az igényeket. Az utóbbi években egyre nagyobb teret kaptak az alsó légúti infekciók terápiájában az újabb, úgynevezett légúti fluorokinolonok. Ezeknek a helye, a klinikai vizsgálatok és az ezek alapján megszülető javaslatok („guideline-ok”) alapján, egyre világosabbá válik – legalábbis a nyugati országokban.

Magyarországon az antibakteriális rezisztencia közel sem mondható jónak. Ebben a korábbi évek szegényes antibiotikum kínálata, a megrögzött gyakorlattól való elszakadás nehézsége, a kórokozóban való gondolkodás és a farmakokinetikai/dozozási ismeretek korlátozott-ságai egyaránt felelőssé tehető. Az úgynevezett légúti fluorokinolonok (III. és IV. generációs készítmények) áttörést jelentettek az alsó légúti infekciók terápiájá-

ban. Több klinikus kezdeményezésére az AVENTIS gyógyszergyártó vállalat – amely hatékony makrolid, glikopeptid és béta-laktám antibiotikumok mellett új légúti fluorokinonnal (levofloxacin – TAVANIC) segíti a légúti infekciók terápiáját, vállalta egy kerekasztal konferencia összehívását, hogy ott mikrobiológusok, infektológusok, belgyógyászok, tüdőgyógyászok és nem utolsósorban farmakológiában is jártas szakemberek segítségével történjen ezen újabb készítmények helyének meghatározása a hazai gyakorlatban.

Jelen kiadványban a „Kerekasztal Konferencia” előadásait, hozzászólásait olvashatják, általában rövidített, szerkesztett formában, illetve a „Kerekasztal” munkájának gyümölcseit, a Pulmonológiai és Infektológiai Szakmai Kollégium által is elfogadott, hivatalos módszertani levelet a pneumóniák kezeléséről. A közlemények eredetileg előadásnak készültek. Egy előadásnak közleménnyé, főleg rövid összefoglalóvá való átváltása sajnos csonkításokkal jár. Bár a moderátor számára a közlemények olvasása során felelevenednek a teljes előadás szövegei, a közbeszólásokra adott reakciók, az előadások utáni viták gondolatai, de sajnos ezek terjedelmi okok miatt sem ültethetők át nyomdai formába. Amit végképp nem tükrözhet a nyomtatás, az a konstruktív, igen jó hangulat, amelyben ez a „Kerekasztal” a munkáját végezte.

Azzal a reménnyel bocsátjuk útjára ezt a kiadványt, hogy nem csak egyszerű útmutatást, hanem elgondolkoztató segítséget is jelent az alsó légúti infekciók terápiájában.

Prof. Dr. Magyar Pál

Légúti infekciók kezelése az ezredforduló után

A „Légúti infekciók az ezredforduló után” címmel összehívott kerekasztal megbeszélés 2001. július 14-én került megrendezésre. A megbeszélés három egymást követő szekcióban zajlott. Az első két szekcióban 4-4 előadás hangzott el, melyeknek rövid összefoglalója az elhangzás sorrendjében a különszám további részében megtalálható. A teljes, négy szekcióból álló megbeszélés moderátora *Prof. Dr. Magyar Pál*, a Semmelweis Egyetem Pulmonológiai Klinikájának igazgatója volt, az egyes szekciókban további 2-2 szekcióvezető segítette munkáját. Így az első szekcióban *Dr. Prinzh Gyula* és *Dr. Ribiczey Pál*, míg a másodikban *Dr. Karászi Julianna* és *Dr. Kovács Gábor*.

Az első szekcióban először *Dr. Magyar Tamás* előadása hangzott el, aki a kinolonok/fluorokinolonok négy generációt átívelő fejlődéséről és ennek a fejlődésnek-fejlesztésnek a mozgatórugóiról beszélt, majd *Dr. Kovács Gábor* a világ számos országában már meglévő pneumonia-guideline-okon vezette végig a hallgatóságot, különös tekintettel a légúti fluorokinolonok helyére ezen terápiás irányelvekben. *Prof. Dr. Böszörményi Nagy György* a COPD kezelésében az antibiotikumok, ezen belül legfőképp a fluorokinolonok helyéről beszélt, elsősorban a nemzetközi állásfoglalások, illetve a már itthon is meglévő irányelvnek megfelelően. *Prof. Dr. Ludwig Endre* az új fluorokinolonok racionális alkalmazásának előnyeiről és az alkalmazás esetleges hátrányairól tartotta előadását.

A második szekciót *Dr. Bán Éva* előadása nyitotta, aki a légúti infekciókban leggyakrabban előforduló kórokozók nemzetközi és hazai rezisztenciaviszonyairól beszélt. *Dr. Prinzh Gyula* előadása ezt a gondolatsort folytatta: mi várható az új légúti flurokinolonok elterjedését követően a rezisztencia viszonyokat illetően. *Dr. Szalka András* előadásában minden új gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban felmerülő, napjainkban egyre inkább növekvő fontosságú témát, az új fluorokinolonokkal kapcsolatos mellékhatásokat, interakciókat, egyszóval a biztonságosságot tárgyalta. A szekciót *Dr. Tarján Enikő* előadása zárta, aki levofloxacin terápiával szerzett eddigi tapasztalatairól számolt be.

Az első két szekció előadásai után még két további szekció következett: ezek közül az elsőben *Prof. Dr. Ludwig Endre* és *Prof. Dr. Böszörményi Nagy György* voltak a szekcióvezetők, és azok a rövid hozzászólások hangzottak el, amelyek szintén itt következnek az elhangzás sorrendjében: *Dr. Balikó Zoltán*, *Dr. Karászi Julianna*, *Dr. Szabó Nóra*, *Dr. Ozsvár Zsófia* és *Dr. Ribiczey Pál* részéről.

A negyedik, záró szekcióban, *Dr. Szalka András* és *Dr. Bán Éva* vezetésével történt a tulajdonképpeni konszenzus megbeszélés 3 fő témában. *Prof. Dr. Böszörményi Nagy György* a krónikus bronchitis akut exacerbációjának kezelésében, *Prof. Dr. Ludwig Endre* az otthon szerzett pneumóniák kezelésében foglalta össze az itt is részletesen közölt antibiotikum ajánlást.

A kinolonok/fluorokinolonok fejlesztése, pozicionálása, és a fluorokinolonok helye a légúti infekciók terápiájában

Az antibiotikum csoportok közül az elmúlt évtizedekben a fluorokinolonoknál történt a legnagyobb fejlesztés, fejlődés. A történéseket látva, feltehető a kérdés a fluorokinolonoknál: Quo vadis? A 60-70-es években forgalomba került első kinolonokhoz képest, a fluorokinolonok szélesített antibakteriális spektrumukkal, kiváló farmakokinetikájukkal, kedvező adagolhatóságukkal (iv. és po. is, napi egyszeri vagy kétszeri dozírozás) áttörést eredményeztek az antiinfektív terápiában.

Magyar Tamás dr.

Péterfy Sándor utcai Kórház,
Budapest

A legújabb fluorokinolonok – (III.-IV. generáció), amelyeket „légúti fluorokinolonoknak” is nevezünk – további lehetőséget biztosítanak a terápia bővítésére, azaz bármely típusú légúti infekcióban elsőként is alkalmazhatók a légúti patogének szinte mindegyikére, beleértve a penicillin rezisztens pneumococcusokat, és az „atípusos” patogéneket (*Mycoplasma spp.*, *Chlamydia spp.*, *Legionella spp.*). Ezeket túl a szérumszintnél magasabb koncentrációt érnek el a tüdőszövetben és bronchusváladékban, valamint intracellulárisan a makrofágokban. Ezért indikációjuk a korábbiakhoz képest lényegesen kiszélesedett, és pl. az egyre gyakrabban alkalmazott béta-laktám+makrolid kombináció kiváltására is alkalmasak monoterápiában. Mindezek ismeretében érthető, hogy a fluorokinolonok miért olyan gyakran alkalmazott és miért olyan részletesen vizsgált gyógyszercsoport. A fluorokinolonok szakították át azt a határt is, amely a gyógyítás hatékonyságában megkülönböztetett egymástól antibiotikumokat és kemoterápiás szereket. Ma már az antibiotikumok is félszintetikusak, tehát kémiai beavatkozással készülnek, ill. a kemoterápiás szernek minősülő fluorokinolonok terápiásan teljesen egyenértékűek az „antibiotikumokkal”. A kemoterapeutikum és az antibiotikum közötti különbség értelmét veszítette, e két fogalmat ma már szinonimaként használjuk. A különböző fluorokinolonok szerkezeti képletei mutatják, hogy a szerkezet alapján ezek, akár csak a cefalosporinok, generációs csoportba is sorolhatóak, valamint a szerkezet változtatása alapján meg lehet jósolni a hatékonyság, a farmakokinetika változását is. Ennek megfelelően a fluorokinolonok generációi:

- I. generációs: nalidixsav, oxolinsav, cinoxacin, pipedimic-sav,
- II. generációs: norfloxacin, ciprofloxacin, ofloxacin, pefloxacin, enoxacin, fleroxacin, lomefloxacin, rufloxacin,
- III. generációs: levofloxacin, *temafloxacin*, sparfloxacin, *grefpafloxacin*, gatifloxacin,

IV. generációs: *trovafloxacin*, moxifloxacin, gemifloxacin, *clinafloxacin*.

(Dólt betűvel szedve a kivont, vagy felfüggesztett fluorokinolonok, amelynek okairól a későbbiekben számolunk be.) A különbségek, az eltérő terápiás indikációk a különböző fluorokinolon generációk között, valamint a klinikus számára is fontos különbségek.

Kinolon-fluorokinolon generációk

I. generáció (fluort nem tartalmazó kinolonok):

- csak GNB (Gram-negatív baktérium) ellen hatékony,
- a rezisztencia kialakulás gyors,
- csak orális alkalmazhatóság,
- rossz felszívódás, alacsony szöveti szérumszint,
- *klinikai alkalmazás*: csak nem-komplikált, alsó húgúti infekció.

II. generáció (az első fluorokinolonok):

- + norfloxacin: csak nem-komplikált UTI,
- + az egyéb FQ-k,
- kiterjesztett Gram-negatív (*P. aeruginosa*) elleni hatékonyság,
- Gram-pozitívok elleni közepes hatékonyság,
- orális és parenterális alkalmazhatóság,
- jó felszívódás, magas szöveti szint,
- nem ritka gyógyszerinterakció (theophyllin),
- *klinikai alkalmazás*: generalizált infekcióban is.

III. generáció:

- jó hatékonyság GNB, Gram-pozitív és „atípusos” kórokozók ellen,
- általában csak orális adagolhatóság (kivéve: levofloxacin iv. és po.),
- ritka gyógyszerinterakció,
- *klinikai indikáció*: elsősorban légúti infekciók.

IV. generáció:

- jó hatékonyság GNB, Gram-pozitív, „atípusos”, és anaerob kórokozók ellen,
- jelenleg csak orálisan elérhető,
- ritka gyógyszerinterakció,
- *klinikai indikáció*: csak légúti infekciók.

Magyar: A kinolonok/fluorokinolonok fejlesztése, pozicionálása

Terápiás pozicionálási kérdések

Az új „légúti fluorokinolonok” terápiás pozicionálásánál választ kell adni a következőkre:

- Miért vált szükségessé új terápiás szerek forgalomba kerülése?
- Mikor indokolt légúti fluorokinolont alkalmazni, (milyen típusú, súlyosságú légúti infekcióban) és mikor bétalaktámot (penicillint, inhibitor kombinációt, cefalosporint)?
- Mi a légúti fluorokinolonok indikációja vs. a makrolidok, doxycyclin indikációja légúti infekcióban?
- Mikor helyettesítik a légúti fluorokinolonok a bétalaktám+makrolid kombinációt?
- Milyen a fluorokinolonok alkalmazásának gyakorisága, ezek indokoltan/indokolatlanul gyakran, vagy ritkán rendelt antibiotikumok?
- Milyen gyakori és súlyos a fluorokinolonok mellékhatása, milyen alkalmazásuk biztonságossága?
- Milyen a fluorokinolon csoporton belüli szerek egymáshoz viszonyított pozicionálása?

A fejlesztés indokai

A megválaszolandó kérdések a következők:

- Mi indokolja a szulfonamid, a penicillin felfedezése óta az állandó fejlesztést?
- Milyen okok miatt születtek/születnek meg a fluorokinolonok mind újabb generációi?
- Miért vált szükségessé az új légúti fluorokinolonok forgalomba kerülése?

A fluorokinolonok fejlesztése nem „öncélú” technikai fejlesztés, hanem biológiai igényt elégít ki. A fejlesztés trendje figyelembe veszi:

- a biológiai környezett változását, valamint
- a gyógyítás változó igényeit.

Biológiai igények

A fejlesztés biológiai igénye a kórokozói oldalról merül fel. Indokai a következők:

- változás a kórokozók rezisztenciájában, pl.: penicillin rezisztens pneumococcusok megjelenése,

1. táblázat: Röviden, táblázatosan összefoglalva a fluorokinolonok klinikai indikációi (*generációs)

	I.*	II.*	III.*	IV.*
URTI	–	++	+++	++++
LRTI	–	++/++++	++++	++++
Gyn-Seb	–	+++	(+++)	++++
UTI	++	++++	++++	++++
STD	–	+++	++++	++++
GI	++	++++	?	?
Bőr-csont-lágyrész	–	+++	+++	++++
CNS	–	+	?	+++

- „új” kórokozók, pl.: *Legionella spp.*, *Chlamydia spp.* (időskorban is), *Mycoplasma spp.* megjelenése (ezek a kórokozók valójában nem újak, de mind gyakrabban mutathatóak ki, és mind gyakrabban okoznak légúti infekciót),
- változás a kórokozók dominanciájában, pl.: az *Acinetobacter spp.*, az anaerob baktériumok gyakorisága,
- növekvő számú, polimikróbás okú infekció, pl.: intraabdominális, lélegeztetett beteg, diabéteszes láb.

A gyógyítás változó, beteg oldali igénye

- növekvő számú súlyos beteg, oka pl.: a növekvő életkor, súlyos alapbetegség,
- beteg compliance pl.: adagolási intervallum, felszívódás, interakció,
- költség/hatékonyság,
- számos egyéb szempont.

Annak ellenére, hogy a fluorokinolonok – különösen a légúti fluorokinolonok – a fenti elvárásoknak megfelelnek, a fluorokinolonok rendelése hazánkban nem gyakori, hiszen a bétalaktámok az össz-antibiotikum fogyasztásnak kb. 70%-át, a makrolidok a 20%-ot adják, és a fluorokinolonok mindössze a 7%-ot teszik ki. Tehát nem valószínű, hogy a fluorokinolonokkal jelentős visszaélés lenne. A ma forgalomban lévő fluorokinolonok a monitoring (visszajelző kontroll) eddigi jelentései alapján biztonságosan alkalmazhatóak. Ez azért fontos, mert az elmúlt évtizedben öt fluorokinolont (temafloxacin, tusofloxacin, trovafloxacin, grepafloxacin, ciprofloxacin) vontak vissza különböző mellékhatások – haemolízis, hepatorenális szindróma, fototoxicitás, ritmus zavar/QT-idő megnyúlás – torsades de pointes – miatt. Az új légúti fluorokinolonoknál csak a ritka gastrointestinális és fotoszenzibilizáló mellékhatással kell számolni és nem kell klinikailag jelentős gyógyszerinterakciótól tartani. Levofloxacinból több, mint 150 millió rendelés történt súlyos mellékhatás észlelése nélkül.

A fluorokinolonok klinikai indikációi (1. táblázat)

Mi a fluorokinolonok hatásmechanizmusa, ill. minek köszönhető a légúti fluorokinolonok Gram-pozitívok ellenes jó hatékonysága?

A fluorokinolonoknak rendkívül gyors a baktériumölő kapacitása azért, hogy komplexet képeznek a baktérium DNS-gyrase enzimével, a topoizomeráz II. enzimmel. Az új légúti fluorokinolonok ezáltal kapcsolódnak a topoizomeráz IV. enzimmel is, amellyel a Gram-pozitív kórokozók rendelkeznek. Mindezek alapján alkalmazásuk elsőként is javasolható kockázati tényezővel bíró (magas életkor, kísérő betegség, pl. diabetes mellitus, keringési elégtelenség, stb.) betegek alapellátásban kialakult pneumóniájában, valamint, a kórházba beutalt beteg esetén is.

Az új fluorokinolonok helye a pneumóniák kezelésében a nemzetközi „guideline”-ok alapján

Optimális antibiotikum terápiát az infekció helyének és a kórokozónak az ismeretében lehet folytatni. A területen kialakult alsó légúti infekciók – elsősorban a pneumónia – terápiája az esetek döntő többségében empirikus, azaz ismeretlen a kórokozó. Bár a területen kialakult pneumóniák esetén az etiológiai diagnózis nehéz, ennek ellenére törekedni kell a mikrobiológiai diagnózisra is (tenyésztés, antigén kimutatás, szerológia).

Kovács Gábor dr.

Szt. László Kórház,
Budapest

A mikrobiológiai diagnózis nehézségei ellenére pneumónia esetén is kórokozóban kell gondolkodni, azaz az aquirálás helye, alapbetegség, egyéb hajlamosító, módosító tényezők figyelembevételével kell megjósolni a lehetséges kórokozót, kórokozókat.

A kórokozó ismerete kijelöli a mikrobiológiailag lehetséges antibiotikumok körét, az infekció helye ezek közül meghatározza a farmakokinetikailag is választható antibiotikumokat. Ezen két fő szempont mellett az antibiotikum kiválasztását számtalan módosító tényező (gyógyszerinterakció, allergia, mellékhatás profil, költség/hatékonyság, stb.) befolyásolja.

A területen kialakult pneumónia kezeléséhez több szakértői társaság is ajánlást készített, készít. Ezek a „guideline”-ok, mint vezérfonalak, segítik a gondolkodást, az antibiotikum-választást. Az ajánlások szerkezete hasonlít egymáshoz. Igen lényeges eleme az ajánlásoknak az empirikus antibiotikum terápiára vonatkozó rész. A gyakorló orvos számára, a diagnosztikus fejezeten kívül, ez a leginkább hasznosítható elem. A javaslatokban kidomborodik a gondolkodás a kórokozóban: az adott betegpopulációban melyik a leggyakoribb kórokozó, vagy melyek a leggyakoribb kórokozók. Nem elhanyagolható szempont a rezisztenciaviszonyok figyelembevétele sem. A különböző társaságok ajánlásai – ha nem is jelentős mértékben – de eltérnek egymástól. A fő szempontokat alapul véve (mikrobiológiai hatékonyság, farmakokinetika) a további módosító tényezőket eltérő mértékben súlyozzák. Van, amelyik ajánlásból a biztonságosságra történő törekvés igénye olvasható ki, míg a másokban dominálnak a költség/hatékonysági megfontolások.

A nemzeti javaslatok sorában igen jelentős volt az Egyesült Államok Mellkas Társaságának (ATS) 1993-ban megjelent ajánlása. Az antibiotikum javaslatnál figyelembe veszi a beteg általános állapotát – ez a kezelés helyében (ambuláns, kórházi osztályos, ill. intenzív terápia osztály) nyilvánul meg – valamint az ambuláns kezelésnél tekintettel van hajlamosító tényező, alapbe-

tegség meglétére vagy hiányára és az életkorra. A későbbi – 1998-ban az Egyesült Államok Infektológiai Társasága (IDSA) által írott – javaslat is lényegében hasonló struktúrájú: a gyógyítás helye szerint tesz ajánlást, ezen belül tekintettel van az alapbetegségre, esetleges aspirációra, az életkorra, és a helyi rezisztencia viszonyokra is. Ezt a „guideline”-t 2000-ben elsősorban a terápiai javaslatban módosították.

Miért volt, miért van szükség új javaslat kidolgozására?

- Változnak (általában romlanak) a rezisztencia viszonyok.
- Újabb – hatékonyabb – antibiotikumok jelennek meg.

1. táblázat: Területen kialakult pneumónia ambuláns kezelése

	ATS 1993	IDSA 1998	IDSA 2000
A	Erythromycin (azitro/clarithro) Tetracyclin	Makrolid, Légúti fluoro- kinolon (levo- floxacin, spar- floxacin, grepa- floxacin, trova- floxacin), Doxycyclin	Doxycyclin Makrolid Légúti fluoro- kinolon (gati- floxacin, levo- floxacin, moxi- floxacin, stb.)
B	II. generációs cephalosporin, TMP/SMX, β-laktám + β-laktamáz gátló + erythromycin		

A: 60 év alattiak, alapbetegség nélkül.

B: 60 év felettek és/vagy alapbetegséggel rendelkezők

Megjegyzés: az IDSA „guideline”-ban csak ambuláns beteg szerepel, nincs meg az ATS „guideline”-nál tapasztalt felosztás

Kovács: Az új fluorokinolonok helye a pneumóniák kezelésében

2. táblázat: Területen kialakult pneumónia kórházi kezelése

ATS 1993	IDSA 1998	IDSA 2000
C III. vagy III. gen. cephalosporin, vagy β -laktám + β -laktamáz gátló + erythromycin (rifampicin?)	β -laktám + (cefotaxim vagy ceftriaxon) makrolidok vagy légúti fluorokinolon (monoterápia)	széles spektr. cephalosporin + makrolid β -laktám + β -laktamáz gátló + makrolid légúti fluorokinolon (monoterápia)
D Makrolid (legionellosisban + rifampicin) plusz III. gen. antipseudomonas cephalosporin, vagy egyéb antipseudomonas terápia: imipenem vagy ciprofloxacin, plusz aminoglikozid	Makrolid vagy légúti fluorokinolon + cefotaxim, ceftriaxon vagy β -laktám + β -laktamáz gátló	széles spektr. cephalosporin + v. β -laktám + β -laktamáz gátló kombinálva makrolid vagy légúti fluorokinolonnal

C: általános (belgyógyászati, tüdőgyógyászati, infektológiai) osztályos elhelyezés
D: intenzív osztályos kezelés

- Változnak az igények (terápia biztonságossága, kedvezőbb alkalmazhatóságú – napi 1x – gyógyszerek adása, kedvezőbb mellékhatás-profil, stb.)

Ezen szempontok jól tükröződnek pl. az előbbieken már említett USA javaslatokon (1.-2. táblázat). Az 1993-as ajánláshoz képest 1998-ban már megjelentek a javaslatban az újabb, jobb *Streptococcus pneumoniae* ellenes aktivitású, kedvező farmakokinetikával rendelkező III. és IV. generációs fluorokinolonok.

A 2000-ben íródott ajánlásban a fluorokinolonok biztonságos alkalmazása is fontos szempont volt, ezért a korábban javasolt fluorokinolonok közül csak a levo-

3. táblázat: Területen kialakult pneumónia empirikus antibakteriális terápiaja (A Kanadai Infektológiai és Mellkas Társaság közös javaslata), („Légúti fluorokinolonok”: levofloxacin, gatifloxacin, moxifloxacin.)

Első választás	Második választás
Ambuláns, módosító tényező nélkül	
Makrolid	Doxycyclin
Ambuláns, módosító tényezővel	
COPD (antibiotikum és po. szteroid nélkül 3 hónapja)	
Újabb makrolidok	Doxycyclin
COPD (antibiotikum és po. szteroiddal 3 hónapon belül „Légúti” fluorokinolon	
	Amoxicillin/clavulansav vagy II. generációs cephalosporin + makrolid
<i>Ápolási otthon</i>	
„Légúti” fluorokinolon vagy amoxicillin/clavulan-sav vagy + makrolid	II. generációs cephalosporin + makrolid
<i>Hospitalizált beteg, nem ITO</i>	
„Légúti” fluorokinolon	II., II., vagy IV. gen. cephalosporin + makrolid
<i>Hospitalizált beteg, ITO (P aeruginosa nem valószínű)</i>	
I. V „Légúti” fluorokinolon + cefotaxim/ceftriaxon vagy β -laktám + β -laktamáz inhb.	I. V. makrolid + cefotaxim/ceftriaxon vagy β -laktám + β -laktamáz inhb.
<i>Hospitalizált beteg, ITO (P aeruginosa gyanú)</i>	
Antipseudomonas fluorokinolon + antipseudomonas β -laktám vagy aminoglikozid	Hármas terápia

floxacin maradt meg, és természetesen ez újabb készítményekkel egészült ki. Végezetül érdemes megemlíteni a 2000-ben íródott kanadai ajánlást, amely az USA javaslatnál valamivel tagoltabb, több kategóriát tartalmaz, amely megkönnyítheti a terápia „egyénre szabását” (3. táblázat).

Irodalom

- Niederman M. S., Bass J. B., Campbell G. D. és mtsai.: Guidelines for the initial management of adults with community-acquired pneumonia: Diagnosis, assesment of severity, and initial antimicrobial therapy. Am. Rev. Respir. Dis. 148, 1418-1426, 1993.
- Bartlett J. G., Breiman R. F., Mandell L. A. és mtsa.: Community-acquired pneumonia in adults: guidelines for management. Clin. Infect. Dis. 26, 811-838, 1998.
- Bartlett J. G., Dowell S. F., Mandell L. A. és mtsai.: Practical guidelines for the management of community-acquired pneumonia in adults. Clin. Infect. Dis. 31, 347-382, 2000.
- Mandell L. A., Marrie T. J., Grossman R. F. és mtsai.: 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. 31, 383-421, 2000.
- File Jr. T. M.: Community-acquired pneumonia: new guidelines for management. Curr. Opinion Infect. Dis. 14, 161-164, 2001.

A krónikus obstruktív légúti betegség (chronic obstructive pulmonary disease – COPD) akut exacerbációja

A krónikus obstruktív bronchitis és emphysema (COPD) a felnőtt lakosság 4-7%-át érinti a fejlett ipari világban. Magyarországon pontos epidemiológiai adatok nincsenek, de a becsült betegszám 400-500.000 lehet (a tüdőgondozókban nyilvántartott szám 8-10-szerese). A hazai nyilvántartás a súlyos, a gyakori akut exacerbációk miatt rendszeresen kórházi kezelést igénylő eseteket tartalmazza, míg az enyhébb, a megelőző, ill. hörgőtágító kezelés szempontjából jobb prognózisú többség ismeretlen, azaz nem kezelt és gondozott beteg.

Böszörményi Nagy György dr.

Országos Korányi TBC és
Pulmonológiai Intézet,
Budapest

A krónikus obstruktív légúti betegséget (COPD) lassan és fokozatosan súlyosbodó légúti funkciózavar (emelkedő bronchiális áramlási ellenállás) jellemzi, amely túlnyomóan irreverzibilis, jóllehet hörgőtágítók vagy más kezelés (pl. kortikoszteroidok) hatására mérséklődhet az obstrukció.

A krónikus obstruktív bronchitis vezető tünete a legalább két egymást követő évben, évente legkevesebb három hónapon át fennálló, produktív köhögés, amely nem szív- (pl. balkamra-elégtelenség) vagy egyéb tüdőbetegség (tüdődaganat, hörgőtágulat, stb.) következménye.

A COPD akut exacerbációinak (chronic bronchitis acute exacerbation – CBAE) kezelése

A krónikus bronchitis akut exacerbációinak oka összetett: vírusinfekció vagy a légszennyezés fokozódása súlyosbíthatja a krónikus légúti gyulladást, amely viszont megkönnyíti másodlagos bakteriális infekciók kialakulását (amelyek forrása leggyakrabban a felső és alsó légúti bakteriális kolonizáció). Több, védett hörgőkefét (PSB) alkalmazó vizsgáló kimutatta, hogy klinikai remisszióban is kitenyészthető *Haemophilus influenzae*, ill. *Streptococcus pneumoniae* (pneumococcus) a mély légutakból. Az akut exacerbáció kialakulása úgy szemlélhető, hogy a gazdaszervezet védekező mechanizmusai (a beteg immunstátusza, a bronchiális rendszer öntisztulása) valamely külső inzultus (vírusinfekció, a légszennyezés fokozódása, stb.) hatására romlik, és ekkor a kolóniákat képező kórokozók száma nő, kialakul az akut bronchitiszes exacerbáció képe. Újabb vizsgálatok egyértelműen hangsúlyozzák a COPD akut exacerbációinak infekciózus jellegét: az CBAE eseteinek kb. 80%-a fertőzések eredetű, amelyet 40-50%-ban bakté-

riumok, 30%-ban vírusok és 5-10%-ban atípusos baktériumok okoznak. Jóllehet a vírusinfekciók „önkorlátozó” jellegűek, viszonylag gyorsan gyógyulnak, de a társuló bakteriális infekció súlyossá teheti az exacerbációt.

A leggyakoribb kórokozó a *Haemophilus influenzae* és *parainfluenzae* (>50%), *Moraxella catarrhalis* (15 – 20%), csökkenő gyakorisággal pneumococcusok (30 évvel ezelőtt ez 30% volt, ma 10-15%). Az esetek 10%-ban többféle baktérium a kórokozó, és súlyos betegség fennállásakor (alacsony FEV₁ azaz kis légzési tartalék, mély hypoxaemia, valamint gyakori kórházi kezelés esetén) gyakran mutathatók ki a légúti váladékból *Pseudomonas aeruginosa* és Gram-negatív bélbaktériumok (az összes exacerbáció 5%-ában).

A jelenleg érvényes hazai ajánlás szerint antibiotikus kezelés csak akkor indokolt, ha a következő négy tünet közül legalább kettő fennáll:

- fokozódó mennyiségű, purulens köpet ürül,
- a tüdőfunkció romlik, a légzési panaszok súlyosbodnak,
- a beteg lázas,
- leukocitózis van.

Terápia: jó *Haemophilus influenzae* elleni hatással rendelkező antibiotikum, 7-10 napon át. (Béta-laktamáz gátlóval kombinált aminopenicillinek, szulfametoxazol/trimetoprim orális, második generációs cefalosporinok, pneumococcusokra is ható fluorokinolonok).

Az előbbi ajánlás megjelöli ugyan az CBAE klinikai kritériumait, de semmit sem szól az alapbetegség súlyosságáról, a légzési tartalék nagyságának jelentőségéről az antibiotikum megválasztásában. Márpedig, a pneumóniák empirikus terápiás ajánlásaihoz hasonlóan, ki kell jelölni a krónikus obstruktív bronchitis akut exacerbációinak azon eseteit, ahol az antibiotikus terápia kudarcra magas kockázatot jelent. Ezek a betegek idős, kis légzési tartalékkal rendelkező, társbetegségeiben (pangásos szívbetegség, hipertónia, krónikus vesebetegség,

Böszörményi: A krónikus obstruktív légúti betegség

1. táblázat: Ajánlás a krónikus bronchitisz akut exacerbációinak antibiotikum kezelésére

	Kritériumok/kockázat	Patogének	Kezelés
1. Akut tracheobronchitisz	nincs tüdőparenchyma-károsodás légúti funkció normális	általában vírusok	nem szükséges (doxycyclin vagy makrolid adása mérlegelendő a tünetek elhúzódása <i>M. pneumoniae</i> , <i>C. pneumoniae</i> fertőzés gyanúja esetén)
2. Krónikus bronchitisz szövődmény nélkül	FEV ₁ >50% produktív köhögés (purulens köpet)	<i>H. influenzae</i> , <i>M. catarrhalis</i> , <i>S. pneumoniae</i> (valószínű a penicillin aminopenicillin rezisztencia)	aminopenicillin + béta-laktamáz inhibitor, II. vagy III. generációs cefalosporinok, II. generációs makrolidek
3. Szövődményes krónikus bronchitisz	FEV ₁ <50% purulens köpetürítés, életkor >60 év, évente legalább 4 exacerbáció, társbetegségek, leromlott fizikai állapot, kortikosteroid-dependencia	<i>H. influenzae</i> , <i>S. pneumoniae</i> , <i>M. catarrhalis</i> (penicillin/aminopenicillin rezisztencia általános)	aminopenicillin + béta-laktamáz inhibitor, II. vagy III. generációs cefalosporinok, II. generációs makrolidek, légúti fluorokinolonok
4. Krónikus bronchiális infekció	az előbbi, 3. súlyossági fokozat tünetei + folyamatos purulens köpetürítés egész éven át	lásd fent + Gram-neg. bélbaktériumok + (gyakran <i>Ps. aeruginosa!</i>)	légúti fluorokinolonok (<i>Ps. aeruginosa</i> fertőzés esetén ciprofloxacinnal)

stb.) szenvedő személyek, akiknél évente legalább 3-4 exacerbáció jelentkezik, és gyakran kényszerülnek orális kortikosteroid-kezelésre is. Ebben a csoportban az akut bronchitises exacerbáció gyakran okoz akut légzési elégtelenséget, ezért gyakran kórházi kezelés válik szükségessé (közülük 10-30% igen költséges, intenzív légzéstámogatásra szorul).

A csökkenő légzési tartalék függvényében a változó kórokozó-spektrum és az ajánlott antibiotikumok láthatók az 1. táblázaton (Grossman R. F. módosított javaslat 1998).

Az 1. táblázattal összehasonlítva az American Thoracic Society (1995), az European Respiratory Society (1995), a British Thoracic Society (1997) és Global Initiative for Obstructive Lung Diseases (2001)

CBAE-re vonatkozó terápiás irányelvei meglehetősen semmitmondóak: hangsúlyozzák a helyi rezisztencia-adatok fontosságát és régebbi, viszonylag olcsó antibiotikumokat ajánlanak, nem foglalkoznak a beteg klinikai állapotához, légzési tartalékaihoz illeszkedő antibiotikum-választás részleteivel.

A COPD exacerbációinak súlyos esetei kórházi kezelést indokolnak, amelynek kritériumai a következők: a beteg zavart, aluszékony, nyugalomban légszomja van, a légzésszám 25/perc, pulzusszám 110/perc, mélyülő cianózis, az inspiratórikus segédizmok használata. Ugyanígy kórházi beutalás ajánlott akkor is, ha a COPD exacerbációjának súlyossága az előbbinél enyhébb ugyan, de a beteg otthoni ápolása, felügyelete megoldatlan.

Az új fluorokinolonok alkalmazásának racionális korlátai a légúti infekciók kezelésében

A légúti fluorokinolonok monoterápiában biztosítanak hatékony kezelést az otthon szerzett pneumónia összes kórokozójával szemben, függetlenül azok más antibiotikumok elleni rezisztenciájától. Ugyanakkor meggondolt alkalmazásukat indokolja, hogy a pneumóniát okozó pneumococcusok csak kis része rezisztens a penicillinekre, a fiatal felnőttkori pneumóniákban a makrolidok, doxycyclin kielégítő hatékonyságot biztosítanak és a fluorokinolonok kiterjedt alkalmazása rezisztencia kialakulását indukálhatja. A légúti fluorokinolonokat jelenleg alternatív antibiotikumnak kell tekinteni elsősorban idősekben, vagy rizikófaktorral rendelkező és/vagy hospitalizált betegekben.

Ludwig Endre dr.

Szt. László Kórház,
Budapest

Az alkalmazás előnyei

Az új, 3. és 4. generációs, ún. légúti fluorokinolonok (Magyarországon jelenleg levofloxacin, moxifloxacin) alkalmazása mellett számos érv szól:

- Emelkedik a penicillinre rezisztens vagy csökkent érzékenységű *Streptococcus pneumoniae* törzsek száma. Hazai adat erre vonatkozólag megfelelően végzett vizsgálat hiányában nincs, feltehetően a hazai szituációra inkább a magas rezisztens törzsek arányának növekedése igaz.
- Az új fluorokinolonokra rezisztens törzsek száma igen alacsony, annyira, hogy jelenleg a gyakorlatban ilyenekkel nem kell számolni.
- A fluorokinolonokra jellemző a magas tüdőszöveti és intracelluláris koncentrációk.
- A légúti fluorokinolonok teljesen lefedik az otthon szerzett pneumóniát okozó patogének spektrumát (a vírusok kivételével), ami a terápiában a kóroki diagnózis nehézsége miatt előnyt jelent.
- Monoterápiával biztosítható az, ami más antibiotikumok alkalmazásakor csak kombinációban valósítható meg.
- Az orális kezelés lehetővé teszi az otthoni terápiát.

A korlátozott alkalmazás indokai

Ugyanakkor jobban megismerve a fluorokinolonokkal szemben kialakuló bakteriális rezisztencia mechanizmusát, nem kérdéses, hogy reálisan lehet számolni a rezisztencia megjelenésével, ill. gyakoriságának növekedésével. Az új fluorokinolonok racionális alkalmazása előfeltétele annak, hogy tartósan, biztonságosan alkalmazható antibiotikumok maradjanak. Ezek az antibiotikumok igen vonzó tulajdonságú gyógyszerek az ot-

thon szerzett légúti infekciók kezelésében, ugyanakkor – a jelenlegi álláspont szerint – ezek nem elsőnek választandó gyógyszerek, hanem kezelési alternatívát jelentenek bizonyos szituációkban.

A korlátozások okai

A légúti fluorokinolonok korlátozott alkalmazása mellett szóló érvek:

- A felnőttkori pneumóniából izolált *Streptococcus pneumoniae* törzsek döntő többsége (90%) érzékeny a penicillinre, ill. egyéb béta-laktámokra.
- A 4 mg/l-nél nem magasabb MIC értékű törzsek okozta pneumónia – és ilyen a megbetegedések döntő többsége – biztonságosan kezelhető emelt dózisu penicillinnel/ampicillinnel.
- Az atípusos pneumóniák letalitása (még a hospitalizációt igénylők esetében is) általában 1% körül van, tehát a hatékony terápia bevezetésének késése nem veszélyezteti a beteg gyógyulását, legfeljebb jobban elhúzódnak a betegségek. Kivételt képezhet a legionellosis, amely igen gyors, súlyos lefolyású betegség formájában is jelentkezhet, valamint – elsősorban idősekben – a *Chlamydia pneumoniae* okozta fertőzés.
- Az otthon szerzett és otthon kezelhető pneumóniák esetén a legkülönbözőbb antibiotikumok alkalmazása során egyöntetűen 95% körüli gyógyulási arány észlelhető. Ezt természetesen az magyarázza, hogy az így kezelhető betegek döntő többsége a fiatal korosztályba tartozik, ill. nincs rizikófaktoruk tekintetében alapbetegsége.
- A könnyen felismerhető, fiatalkori atípusos pneumóniában a makrolid, ill. doxycyclin kezelés biztonságos. Hazai adat nincs, de valószínű, hogy a fiatal felnőttekben jelentkező pneumóniák nagyobb hányadát

Ludwig: Az új fluorokinolonok alkalmazásának racionális korlátai

okozzák az „atípusos” kórokozók, mint ahogyan azt korábban gondoltuk (talán 30-40%-ot?).

● Az új fluorokinolonok szükségtelenül széles spektrummal rendelkeznek a mérsékelten súlyos, „nem-komplikált” pneumóniák kezeléséhez. A 3. generációs fluorokinolonok lényegében megtartották a 2. generációsokra jellemző jó Gram-negatív ellenes aktivitást, amire e körképben nyilvánvalóan nincs mindig szükség.

● A nagy mennyiségű fluorokinolon származék alkalmazása rezisztenciát indukál:

a. ma már kétségtelen, hogy van keresztrezisztencia a pneumococcusok esetében is a fluorokinolonok között (bár ez nem „párhuzamos”),

b. a régi és új fluorokinolonok kölcsönösen indukálnak rezisztenciát a Gram-negatív és Gram-pozitív baktériumok esetében.

A fenti érveket, ill. ellenérveket figyelembe véve az 1998-ban megjelent pneumóniák kezelésével is foglalkozó hazai módszertani levelet felül kell vizsgálni. Hazai vizsgálatok hiányában a nemzetközi szakirodalom véleményét kell figyelembe venni, meggondolva azok alkalmazhatóságát hazai körülmények között.

Jelenleg ismereteink szerint az új fluorokinolonokat hasznos, alternatív antibiotikumnak kell tekinteni a légúti infekciók kezelésében.

A fluorokinolonok aktivitása a legfontosabb légúti kórokozókkal szemben

A fluorokinolonokon belül a generációk növekedése általában spektrum szélesedést is jelent. Már a II. generációs készítmények is hatásosan gátolják az olyan fontos légúti patogéneket, mint a *Haemophilus spp.* és a *Moraxella spp.* A III. generációs fluorokinolonoknak jelentős aktivitásuk van a streptococcusokkal, így a *Streptococcus pneumoniae*-val szemben is. Ez a hatás független a *S. pneumoniae* penicillin-vel vagy makrolidokkal szembeni rezisztenciájától. Ugyancsak kitűnő aktivitásuk van a III. generációs fluorokinolonoknak a chlamydiákkal, a mycoplasmákkal, és a legionellákkal szemben. A fluorokinolonokkal szembeni másodlagos rezisztenciának klinikailag a következő baktériumok esetében van jelentősége: *Pseudomonas spp.*, *Enterobacteriaceae spp.*, *Staphylococcus aureus*.

Bán Éva dr.
Pásztor Mónika dr.

Szt. László Kórház,
Mikrobiológiai laboratórium,
Budapest

Az úgynevezett I. generációs kinolon készítmények csak a Gram-negatív baktériumokra hatnak, anti-*Pseudomonas* aktivitásuk nincs. A II. generációs készítmények Gram-negatív baktériumokra vonatkozó MIC (minimal inhibition concentration = minimális gátló koncentráció, az a legkisebb antibiotikum koncentráció, amely egy baktériumot növekedésében gátolni képes) értékei – beleértve a *Pseudomonas*okra vonatkozó értékeket is – elsődlegesen az érzékenységi tárományban vannak, a *Haemophilus spp.* és a *Moraxella spp.* esetében pedig extrém módon alacsonyak. A II. generációs készítmények kitűnően hatnak a Gram-pozitív baktériumok közé tartozó *Staphylococcus aureus*-ra, de a streptococcusokkal szembeni aktivitásuk csak marginális. A III. generációs fluorokinolonoknak már van klinikailag is jelentős streptococcus ellenes aktivitásuk, így kitűnően hatnak a *Streptococcus pneumoniae*-ra is. Ez az aktivitás független a *Streptococcus pneumoniae* törzsek penicillin vagy makrolid (esetleg mindkettő) rezisztenciájától, azaz a fluorokinolonok hatékonyságát ezen két antibiotikum csoporttal szembeni rezisztencia jelenlegi tudásunk szerint nem befolyásolja. Ezt a levofloxacinnal végzett saját vizsgálataink is megerősítik (1. táblázat). Ezen kiváló Gram-pozitív baktériumok elleni hatékonyság mellett a III. generációs fluorokinolon készítmények (pl. levofloxacin) megtartották, egyes esetben meg is haladják a II. generációs szerek Gram-negatív baktériumok ellenes aktivitását.

A II. generációs, de különösen a III. generációs fluorokinolonok igen aktívak az atípusos pneumónia kórokozóival szemben is, mint a *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae* és a *Legionella spp.*

A III. generációs készítmények – szerenként különböző mértékben – hatnak az anaerob baktériumokra és a *Mycobacterium tuberculosis*-ra is.

A fluorokinolonokkal szembeni másodlagos rezisztencia mögött leggyakrabban a target enzimeket (azaz a célmolekulát) kódoló géneken bekövetkezett egyszeres vagy többszörös mutáció áll. Az *Enterobacteriaceae*, a *Pseudomonas spp.* és a *S. aureus* törzsek között a rezisztencia előfordulási gyakorisága nő, mindhárom esetben a rezisztencia kialakulhat kezelés közben is. A *S. aureus* fluorokinolon rezisztenciája gyakran társul methicillin rezisztenciával (és fordítva).

A *H. influenzae*, *Moraxella* (*Branchamella*) *catarrhalis*, a *Legionella spp.*, a *Mycoplasma pneumoniae* és a *Chlamydia pneumoniae* esetében másodlagos rezisztenciát még nem írtak le III. generációs fluorokinolonokkal szemben. A *Streptococcus pneumoniae* III. rezisztenciája a generációs fluorokinolonokkal szemben 1% alatt van.

1. táblázat: Antibiotikumok MIC₅₀ és MIC₉₀ értékei a *Streptococcus pneumoniae*-val szemben

	MIC ₅₀	MIC ₉₀	MIC range
Penicillin	0,25	12	0,006->32
Amoxicillin/ clavulansav	0,125	4	<0,016-24
Cefuroxim	0,5	12	<0,016->256
Ceftriaxon	0,125	2	0,004->32
Levofloxacin	0,5	0, 75	0,25-1
Clarithromycin	0,094	>256	0,023->256

A fluorokinolonok széleskörű alkalmazásának hatása a leggyakoribb légúti kórokozók érzékenységére

Az új „légúti” fluorokinolonok, így a levofloxacin bevezetése a terápiás gyakorlatba, megváltoztathatja a területen szerzett légúti fertőzések kezelésének stratégiáját. Miután hatásspektrumukba esnek a legfontosabb légúti patogének, a *Streptococcus pneumoniae*, a *Haemophilus influenzae*, a *Moraxella catarrhalis* és az atípusos patogének (*Chlamydia* spp., *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella* spp.), kiváltják a területen szerzett tüdőgyulladások empirikus kezelésére ajánlott béta-laktám + makrolid kombinációt. Joggal merül fel a kérdés: hogyan befolyásolja az alapellátásban eddig is széles körben alkalmazott fluorokinolonok hatékonyságát az új készítmények bevezetése és indikációjuk bővülése?

Prinz Gyula dr.

Szt. László Kórház,
Budapest

Az antimikrobás szerek kiterjedt alkalmazása és a rezisztens izolátumok megjelenése egy zárt közösségben, egy adott földrajzi területen megfigyelhető a felhasználás függvényében, de a rezisztens kórokozók megjelenése ennél sokkal bonyolultabb kérdés. A rezisztencia kialakulása más és más intervallum alatt következik be a különböző mikroorganizmusoknál, befolyásolhatja ezt az antimikrobás szerek állatgyógyászati felhasználása és mindenekelőtt a kérdéses antibiotikumok hatékonysága.

A fluorokinolonokkal szembeni rezisztenciát elsősorban a target enzimek, a topoizomerázok mutáció útján történő megváltozása eredményezi. A bekövetkező strukturális változás nem egyformán érinti az antibiotikum család különböző tagjait. A másik fontos rezisztencia-mechanizmus az efflux jelenség, amely nem csupán a fluorokinolonokat sújtja, hanem egyidejűleg más antibakteriális szereket is. Bár igazoltak plazmid-mediált fluorokinolon-rezisztenciát, de továbbra is a kromoszómáisan determinált rezisztencia a döntő jelentőségű. Egyelőre nincs adat a rezisztens törzsek klonális terjedésére. Jól ismert a penicillin-rezisztens *S. pneumoniae* törzsek klonális terjedése, és a csökkent penicillin-érzékenységű és penicillin-rezisztens *S. pneumoniae* törzsek társult makrolid, tetracyclin és co-trimoxazol rezisztenciája. A makrolid rezisztencia megjelenése mindig az antibiotikum család minden tagjára vonatkozik. Ezért különös jelentőségű a *Streptococcus pneumoniae* fluorokinolonok iránti érzékenységének nyomon követése.

***Streptococcus pneumoniae* törzsek fluorokinolon rezisztenciája**

A fluorokinolonok széleskörű alkalmazásának és a *S. pneumoniae* törzsek érzékenységének alakulása közötti

összefüggést vizsgálták 1988-1998 között Kanadában. Az első rezisztens izolátumokat 1994-ben detektálták, ekkor a törzsek 0,9%-a bizonyult kinolon rezisztensnek, 1998-ban már a törzsek 1,8%-a volt rezisztens. A rezisztens izolátumok gyakorisága földrajzi területenként változó volt, és gyakrabban a 65 évnél idősebb betegekben fordultak elő (1). Az eredmények a régi, és változó indikációval rendelt fluorokinolonokra vonatkoznak. Figyelembe kell venni, hogy a széles körben alkalmazott fluorokinolon készítmények hatékonyságát sosem tartották kielégítőnek a *S. pneumoniae*-vel szemben.

A levofloxacin, az otthon szerzett tüdőgyulladások empirikus kezelésére ajánlott fluorokinolon, 1997 óta alkalmazzák az Amerikai Egyesült Államokban. Az invazív *S. pneumoniae* fertőzésekben izolált törzsek levofloxacin rezisztenciája egy vizsgálat tanulsága szerint 1995-1998 között ritka jelenség volt. A penicillin érzékeny izolátumok 0,1%-a, a mérsékelten penicillin érzékeny törzsek 0,3%-a, a penicillin rezisztens pneumococcusok 0,7%-a bizonyult levofloxacin rezisztensnek (2). Egy másik vizsgálatban, 1999-2000 során vegyes anyagból származó *S. pneumoniae* törzsek levofloxacin rezisztenciája 0,5%, 1,0%, ill. 1,2%-ban fordult elő, annak függvényében, hogy a törzsek penicillin érzékenyek, csökkent érzékenységűek vagy rezisztensek voltak (3). Spanyolországban 1999-2000-ben izolált 300 *S. pneumoniae* izolátumból egy törzs bizonyult levofloxacin rezisztensnek.

A fluorokinolonok több, mint egy évtizede történő használata nem érintette eddig jelentősen a *S. pneumoniae* elleni hatékonyságukat. Míg korábban a rezisztensebb izolátumok mindig gyermekek közösségekből származtak, a fluorokinolon rezisztencia az idősebb betegekben izolált *S. pneumoniae* törzsekben gyakoribb, hiszen ebben a korosztályban gyakrabban alkalmaznak fluorokinolonokat.

A *Haemophilus influenzae* és a *Moraxella catarrhalis* törzsek fluorokinolon érzékenysége

A fluorokinolonok rendkívül hatékonyak a *H. influenzae* és a *M. catarrhalis* törzsekkel szemben. Egyetlen japán közlés ismert, amelyben 300 *H. influenzae* törzs 8,7%-át találták ciprofloxacin rezisztensnek (5).

Nem ezen fontos légúti patogének körében várható a fluorokinolonokkal szemben rezisztens törzsek megjelenése.

Az atípusos légúti patogének fluorokinolon érzékenysége

Az atípusos légúti patogének izolálása, tenyésztése, és így az in vitro érzékenységi vizsgálatok elvégzése sokkal bonyolultabb. Talán ezzel is magyarázható, hogy kevés az erre vonatkozó irodalmi adat. A *Chlamydia pneumo-*

niae és a *Mycoplasma spp.* vonatkozásában rezisztens izolátumokról szóló közlés nem ismert (6).

A *Legionella spp.* érzékenységi vizsgálatára alapvetően négy módszert alkalmaznak. A különböző táptalajokon (BYE – pufferolt gomba kivonat, BCYE – pufferolt szén-gomba kivonat, HELA, ill. HL-60 sejtvonalon) és tengerimalacokban in vivo végzett hatékonysági vizsgálatok alapján meghatározott gátló koncentrációk az egyes antimikrobás szerek vonatkozásában különbözőek lehetnek. Azonban összességében, eddig a fluorokinolonokkal szembeni rezisztenciát nem sikerült bizonyítani (7).

A rezisztencia megelőzése szempontjából a legfontosabb, hogy a kórokozót sikerüljön eradikálni a fertőzés helyéről. A légúti fertőzések kimenetele is ezen múlik (8). Az új légúti fluorokinolok, így a levofloxacin farmakokinetikai tulajdonságai lehetővé teszik e cél megvalósítását. Megfelelő alkalmazás mellett a levofloxacin is hosszan megőrizheti hatékonyságát a legfontosabb légúti patogénekkal szemben.

Irodalom

1. Chen D. K., McGerr A., de Azvedo J. C., Low D. E.: Decreased susceptibility of *Streptococcus pneumoniae* to fluorokinolones in Canada (1988-1998). *N. Engl. J. Med.* 341, 233-239, 1999.
2. Whitney C. G., Farley M. M., Hadler J. és mtsai.: Increasing prevalence of multidrug-resistant *Streptococcus pneumoniae* in the United States. *N. Engl. J. Med.* 343, 1917-1924, 2000.
3. Doern G. V., Heilmann K. P., Huynh H. K. és mtsai.: Antimicrobial resistance among clinical isolates of *Streptococcus pneumoniae* in the United States during 199-2000, including a comparison of resistance rates since 1994-1995. *Antimicrob. Agents Chemother.* 45, 1721-1729, 2001.
4. Oteo J., Alós J. I., Gómez-Garcés J. L.: Antimicrobial resistance of *Streptococcus pneumoniae* isolates in 1999 and 2000 in Madrid, Spain: a multicentre surveillance study. *J. Antimicrob. Chemother.* 47, 215-218, 2001.
5. Suzuki Y., Koguchi M., Tanaka J. és mtsai.: Study of clinically isolated new quinolones-resistant *Haemophilus influenzae*. *Jpn. J. Antibiot.* 48, 1026-1032, 1995.
6. Kohler T., Pechere J. C.: Bacterial resistance to quinolones. In: Andriole V. T. (kiadó): *The Quinolones*. Academic Press, 117-142, 1998.
7. Dedicoat M., Venkatesan P.: The treatment of Legionnaires' disease. *J. Antimicrob. Chemother.* 43, 747-752, 1999.
8. Dagan R., Klugman K. P., Craig W.A., és mtsai.: Evidence to support the rationale that bacterial eradication in respiratory tract infection is an important aim of antibacterial therapy. *J. Antimicrob. Chemother.* 47, 129-140, 2001.

A fluorokinolonok alkalmazásának biztonságossága: fokozott hatékonyság – változatlan biztonság

A gyógyszerek mellékhatásainak fontossága a hatvanas évek elején bekövetkezett thalidomid tragédia után került átértékelésre. Ekkor vált világossá, hogy a gyógyszerek törzskönyvezése előtt végzett humán II./III. vizsgálatok során történt kiértékelések nem mindig elégségesek ahhoz, hogy minden mellékhatás és azok gyakorisága tisztázódjon. Azóta számos esetben bebizonyosodott, hogy az ún. „postmarketing” követések legalább olyan fontosak, mint a törzskönyvezés előttiéik. Az, hogy a gyógyszerek mellékhatásának ismerete mennyire fontos, világosan bizonyítja egy 1998-ban megjelent, prospektív vizsgálatokon alapuló, metaanalízis. Ez a metaanalízis arra mutatott rá, hogy az Egyesült Államokban több, mint 100.000 beteg hal meg évente a kórházakban súlyos, gyógyszer-okozta mellékhatás miatt. Ez pedig azt jelenti, hogy a gyógyszerek mellékhatása az USA-ban a 4.-6. leggyakoribb ok, amely miatt az emberek meghalnak.

Szalka András dr.

Szt. László Kórház,
Budapest

A fluorokinolonok mellékhatásai

Fluorokinolon kezelés során számos mellékhatást figyeltek meg, de a valódi gyakoriság megítélése nem könnyű. A klinikai vizsgálatok során 4,4-20%-ban tapasztaltak mellékhatásokat. Súlyos mellékhatás miatt a fluorokinolonnal történt kezelést 0,7-4,6%-ban kellett megszakítani.

A temafloxacin volt az első kinolon, amelyet 1992-ben már számos országban történt regisztrálás után visszavontak a „postmarketing” elemzés kapcsán észlelt súlyos és több esetben halállal végződő mellékhatások (haemolysis, vese-elégtelenség, hypoglycaemia, DIC, stb.) miatt.

1999. júniusában a trovafloxacint is azonnali hatállyal visszavonták az európai országokban, ugyanakkor az Egyesült Államokban ez csak a járó-betegellátásban történt meg. Ekkor már közel 2,5 millió ember részesült trovafloxacin kezelésben. Kiderült, hogy megközelítőleg 140 betegben tapasztaltak rendkívül súlyos májfunkció zavarokat. Tizennégy betegben máj-elégtelenség alakult ki, 5 esetben transzplantációra is sor került és öten meghaltak. Még ugyanezen év folyamán a grepafloxacint is kivonták a forgalomból, az EKG-n megjelent QT szakasz jelentős megnyúlása miatt.

A fluorokinolon terápia során tapasztalt leggyakoribb mellékhatások a következők voltak: gasztrointesztinális tünetek (hányinger, hányás, hasmenés), központi idegrendszeri zavarok, a bőr hiperszenzitivitása és fotóallergia, arthropathia és tendinitis, cardiotoxicitás, májműködési zavarok, interstitialis nephritis crystalluria-val.

Levofloxacin kezelés során tapasztalt mellékhatások

A humán II/III kiprobalási vizsgálatok során 5388 betegben értékelték ki a levofloxacin terápia biztonságosságát, ill. tolerálhatóságát. A levofloxacinnal kezeltékben 3,8%-ban, a komparátorokra vonatkozólag (3628 beteg) 4,5%-ban kellett a terápiát felfüggeszteni mellékhatások miatt. Levofloxacin terápia során kb. ugyanolyan százalékban jelentkező mellékhatás, mint az összehasonlításban résztvevő antibiotikum kezelésekben (12%, ill. 13%).

Mindkét csoportban a leggyakoribb mellékhatások a hányinger és a hasmenés voltak. Egyébként gastrointesztinális – biztosan antibiotikum mellékhatásként értékelhető – tünetek és panaszok 5,1%-ban, ill. 6,7%-ban jelentkeztek. Kardiovaszkuláris mellékhatásokat (0,3%-ban mindkét csoportban), légzőszervi érintettségre utalókat pedig 0,5%-ban, ill. 0,6%-ban regisztráltak. Az idegrendszerben kialakuló zavarokat a levofloxacinnal kezeltékben 1,7%-ban, a komparátor antibiotikumokkal kezelt csoportban 1,2%-ban észleltek. Máj- és veseműködés romlása egyetlen betegben sem volt összefüggésbe hozható a levofloxacin alkalmazásával.

Levofloxacin mellékhatásainak összehasonlítása egyéb fluorokinolonokkal

1. *Gastrointesztinális*: fleroxacin, grepafloxacin > trovafloxacin > sparfloxacin > pefloxacin > ciprofloxacin, levofloxacin > norfloxacin > enoxacin > ofloxacin.

Szalka: A fluorokinolonok alkalmazásának biztonságossága

2. *Központi idegrendszeri:* fleroxacin>trovafloxacin>grepafloxacin>norfloxacin>sparfloxacin>ciprofloxacín>enoxacin>ofloxacin>pefloxacin>levofloxacin.

3. *Kültakaró:* lomefloxacin, fleroxacin>sparfloxacin>enoxacin>pefloxacin>ciprofloxacín, grepafloxacin>norfloxacin, ofloxacin, levofloxacin, tovfloxacin.

4. *Kardiovaszkuláris:* Fluorokinolon adása kapcsán (pl. sparfloxacin, grepafloxacin, moxifloxacin) megfigyelhető QT szakasz megnyúlás az EKG görbén. A levofloxacin terápiában részesültekben igen ritkán alakulhat ki ez az EKG elváltozás. Önmagában a levofloxacinnak nincs aritmogén hatása.

Levofloxacin az alsó légúti infekciók kezelésében

Az alsó légúti infekciók – a pneumónia és a krónikus bronchitis akut bakteriális exacerbációja – okozzák az egyik legnagyobb terápiás problémát mind a területen, mind a kórházban. A tüdőgyulladás még a fejlett országokban is az egyik vezető halálok maradt. Otthon szerzett és kezelt formájának mortalitása 1-3%, de a kórházi kezelést igénylő súlyosabb esetekben a halálozás elérheti a 25%-ot is (1).

**Tarján Enikő dr.,
Ködmön Csaba dr.**

Semmelweis Egyetem,
Pulmonológiai Klinika,
Budapest

Az alsó légúti infekciók mikrobiológiai diagnosztikája közismerten nehéz, sok esetben nem érhető el, így a terápia döntően empirikus.

Az epidemiológiai adatok alapján a keletkezés helye szerint megkülönböztethető a közösségben, otthon szerzett (community acquired) pneumónia, és a kórházban szerzett (nosocomiális) pneumónia.

Otthon szerzett pneumóniák kóroki jellemzői, kezelési szempontjai

A közösségben szerzett pneumóniákat leggyakrabban a *Streptococcus pneumoniae*, a *Haemophilus influenzae* és az utóbbi időben megnövekedett atípusos kórokozók (*Mycoplasma*, *Legionella*, *Chlamydia*), és kisebb százalékban influenzajárványt követően, a *Staphylococcus aureus* okozza. Idős, zavart betegeknél, alkoholistáknál, nyelés-zavarban szenvedőknél és eszméletvesztés után mindig elsőként az anaerobok okozta aspirációs pneumóniára kell gondolni.

Az atípusos pneumóniák közül leggyakoribb a *Mycoplasma pneumoniae* fertőzés. A betegség leginkább őszi, és a kora-téli időszakban, az 5-50 éves korosztályban fordul elő 4-5 éves periodicitással. A *Chlamydia pneumoniae* minden korosztályt érinthet, de az utóbbi időben főleg az idősebbek között emelkedett az előfordulása. A *Legionella* bármely életkorban előfordulhat; az immun-szupprimáltak fogékonyabbak rá. Főleg a nyári hónapokban fordul elő (külön figyelmet érdemel, ha trópusi országokban tett utazás szerepel az anamnézisben). Lényeges, hogy az utóbbi évben szignifikánsan emelkedett a területen szerzett legionellózis megbetegedések száma, ezért fokozottan figyelni kell rá, mert nem megfelelő kezelés esetén a *Legionella pneumophila* fertőzés súlyos, életveszélyes állapothoz vezethet.

A kórházban előforduló tüdőgyulladások esetében elsősorban a Gram-negatív bélbaktériumok, a *Pseudomonas aeruginosa* kóroki szerepére kell gondolni, de számolni kell a *Streptococcus pneumoniae*, *Legionella spp.*, anaerob baktériumok, *Staphylococcus aureus* előfordu-

lásával is. A fekvőbeteg osztályokra felvett betegek 0,5-5%-a betegszik meg alsó légúti infekciókban. A pneumónia a második leggyakoribb nosocomiális fertőzés a húgyúti után (1-3).

Az alsó légúti infekciók terápiajában legfőbb szempont, hogy az antibiotikum a klinikai képtől és a beteg állapotától függően legyen hatékony a járóbeteg ellátás leggyakoribb légúti patogénjeire, (orális kiszerezéssel is rendelkezzen a beteg compliance-t javítandó), az „atípusos” légúti kórokozókra, a kórházi intenzív osztályon légúti infekciót okozó kórokozókra, súlyos állapot esetén akár az összes szobajövő patogént is lefedje, és szekvenciális terápiára is alkalmas legyen (4).

Fluorokinolok

A sikeresen alkalmazott antibiotikumok közé tartoznak a fluorokinolonok. Az antibakteriális kemoterápia legnagyobb szenzációja az elmúlt években a fluorokinolonok megjelenése volt. Ezek a vegyületek kitűntek széles spektrumukkal, rendkívüli antimikrobás aktivitásukkal és kitűnő farmakokinetikájukkal; számos fertőzéses betegségben bizonyultak hatékonyak (5).

Az azóta eltelt időben új fluorokinolonok jelentek meg, amelyeket indokolt a régebbi fluorokinolonokkal szerzett tapasztalatokkal szemben minősíteni, miszerint azok nem elsőnek választandók pneumococcus infekcióban, az atípusos légúti patogének ellen csak alternatív szerként alkalmazandók, nem rendelkeznek klinikailag értékelhető anaerob elleni aktivitással, csak a ciprofloxacin kielégítő hatékonyságú *Pseudomonas aeruginosa* ellen, és több fotoszenzibilizáló és központi idegrendszeri mellékhatás, ill. gyógyszerinterakció fordul elő (4).

A 3. generációs fluorokinolonok legfontosabb jellemzője a kifejezett Gram-pozitív ellenes hatás. A mindennapi gyakorlatban lelényegesebbnek a *Streptococcus pneumoniaeval* szemben mutatott hatékonyság tűnik. Így nem csak a krónikus bronchitis akut exacerbációjában, hanem a közösségben kialakult pneumóniákban is nagy biztonsággal alkalmazhatók. Hatékonyak a peni-

cillin-érzékeny és -rezisztens *Streptococcus pneumoniae* törzsek ellen is. Maradékalanul aktívak az atípusos patogének, a béta-laktamáz termelő, és nem-termelő Gram-negatív kórokozókkal szemben is. Hatnak a bélbaktériumokra és fokozottabban a nem fermentáló Gram-negatív pálcákra (*Xanthomonas/Stenotrophomonas maltophilia*, *Acinetobacter spp.*), (4-7).

Az új fluorokinolonok teljes értékeléséhez nem csak a régi és az új kinolonok közötti különbséget kell vizsgálni, hanem az alsó légúti infekciókban alkalmazott más típusú antibiotikumokhoz viszonyított terápiás hatékonyságukat is.

E kérdéskör megválaszolására végeztek kontrollált, összehasonlító klinikai vizsgálatokat a területen szerzett pneumóniában önmagában adott béta-laktám és makrolid csoportú + béta-laktám kombinációban alkalmazott antibiotikumokkal (8-13). A levofloxacin monoterápiában azonos vagy nagyobb biológiai aktivitást és bakteriológiai eradikációt mutatott, mint a parenterális béta-laktám + makrolid kombináció vagy a parenterális, ill. per os béta-laktám önmagában. Pneumóniában szenvedő, idős hospitalizált betegek összehasonlító terápiájában a tapasztalat azt mutatta, hogy a 3. generációs cefalosporinnal, vagy a 2. vagy 3. generációs cefalosporinnal + makroliddal kezelt betegek esetében 26%-kal csökkent a mortalitás, míg ez a monoterápiában adott új fluorokinolon 36%-os csökkenést mutatott (14). A monoterápiában alkalmazott új fluorokinolonok a hatékonyság mellett költségkímélők is, mert ezen szerekekkel helyettesíthető más, csak parenterálisan vagy kombinációban adható, gyógyszer; az orális kezelés lehetővé teszi az otthoni terápiát, továbbá a kedvező farmakokinetika következtében a napi egyszeri adhatósággal jobb compliance-t jelent a beteg szempontjából.

Beteganyag és eredmények

A levofloxacin – mely már 1993 óta van forgalomban Japánban, és 1997 óta az USA-ban és Nyugat-Európában – klinikai alkalmazásával Magyarországon még kevés klinikai tapasztalat állt rendelkezésre (13). Ezért vizsgáltuk a hazánkban is már törzskönyvezett levofloxacin (Tavanic) hatékonyságát és tolerálhatóságát saját beteganyagunkon. 43 otthon szerzett tüdőgyulladásos beteget kezeltünk. A diagnózist a klinikai kép, a radiomorfológia, a szerológiai vizsgálatok, és ahol lehetett, a mikrobiológiai eredmény alapján állapítottuk meg. 15 esetben alkalmaztuk a levofloxacint szekvenciálisan, 48-72 óra után tértünk át orális adagolásra. A kimutatható kórokozók legnagyobb számban főként az atípusos patogének, és ezen belül a *Legionella pneumophila*, valamint a *Streptococcus pneumoniae* (két esetben penicillin rezisztens) között oszlottak meg (1. táblázat). A kezelést 10-14 napig, atípusos kórokozó esetén pedig

1. táblázat: Mikrobiológiai eredmények (pneumónia, n=43), és klinikai eredmények

■ Mikrobiológiai eredmények

Kórokozó	Esetszám
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	2
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (penicillin rezisztens)	2
<i>Haemophilus influenzae</i>	1
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	8
<i>Legionella pneumophila</i>	16
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	1
<i>Enterobacter</i>	2
Gram-pozitív pontosabban nem identifikált	1
Kórokozó nem tenyésztett ki	10

■ Klinikai eredmények

Minősítés	Esetszám
Gyógyult	41 (94,4%)
Nem gyógyult	2 (4,6%)

3 hétig folytattuk, napi 1×500 mg-os dózisban. A betegek közül 41 (94,6%) gyógyult, egy betegnél a háttérben karcinóma derült ki, egy esetben a súlyos előrehaladott legionellosis rapid lefolyású ARDS-hez vezetett, amelyben a beteg elhunyt. Mellékhatást – amely a gyógyszer abbahagyását indokolta volna – nem észleltünk még a 3 hetes kezelés esetén sem.

A krónikus obstruktív légúti betegség a felnőtt lakosság 4-7%-át érinti a fejlett ipari világban, Magyarországon a becsült betegszám 400-500.000 lehet, a rendszeres kórházi kezelésre szoruló esetek kb. 60.000-re tehetőek. Az exacerbációk száma évenként átlagosan 2-3 epizód, ez betegenként több napos munkahelyi kiesést jelent. A munkaképesség-csökkenést okozó betegségek mintegy egyharmadát a krónikus obstruktív légúti betegségek adják, amelyek gyakoriságuk alapján népbetegségnek tarthatók (15).

Harmickét közepes és súlyos fokú krónikus obstruktív bronchitises beteg akut bakteriális exacerbációjában alkalmaztuk a levofloxacint (Tavanic). A diagnózist a funkciós értékek súlyossága és a Winnipeg-kritériumok alapján állítottuk fel (2, 16). A mikrobiológiai vizsgálat főleg *Haemophilus influenzae-t*, *Streptococcus pneumoniae-t* és pontosabban nem identifikált Gram-negatív kórokozót mutatott ki (2. táblázat). A terápiát 7-14 napig folytattuk napi 1×500 mg levofloxacinnal, 2 esetben volt szükség szekvenciális alkalmazásra. 31 beteg javult, ill. gyógyult (96,9%), 1 beteg (3,1%) állapota

Tarján – Ködmön: Levofloxacin az alsó légúti infekciók kezelésében

2. táblázat: Mikrobiológiai eredmények (krónikus bronchitis akut exacerbációja), (n = 32), és klinikai eredmények

■ Mikrobiológiai eredmények

Kórokozó	Esetszám
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	2
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	5
<i>Haemophilus influenzae</i>	6
<i>Haemophilus parainfluenzae</i>	2
Gram-pozitív pontosabban nem identifikált	1
Gram-negatív pontosabban nem identifikált	4
Kórokozó nem tenyésztett ki	10

■ Klinikai eredmények

Minősítés	Esetszám
Gyógyult + javult	31 (96,9%)
Nem változott	1 (3,1%)

nem változott. A klinikai javulás a köpet mennyiségének csökkenésében, feltisztulásában, tartós láztalanságban, a köhögés és nehézlégzés mérséklődésében, vagy megszűnésében mutatkozott. A lényegesebb laboratóriumi eredmények közül kiemeljük a légzésfunkciós paramétereket és a vérgáz értékeket, amelyeknél jelentős javulás, vagy normalizálódás következett be.

A krónikus bronchitises betegeknek a már meglévő degeneratív, patológias hörgőelváltozásokkal – melyek komoly predisponáló tényezők az ismétlődő akut légúti infekciókra – az elért klinikai javulás, ill. gyógyulás jelentős eredménynek tartható. Ezek megegyeznek az eddigi irodalmi adatokkal, amelynek során közel 150 millió beteget kezeltek az USA-ban, Japánban és Nyugat-Európában a levofloxacinnal, mellékhatások nélkül (17).

Megbeszélés

A fluorokinolonok terápiás hatékonyságának felismerése – ahogy Magyar Tamás írta – az évszázad utolsó évtizedének sikertörténete volt (18). A régebbi fluorokinolonok megjelenésük után hamar kedvelté váltak és alkalmazásukat egy évtized használata után megtanultuk.

Az új készítmények mind szélesebb antibakteriális spektrumukkal igen jelentős lépést jelentenek a gyógy-

szerfejlesztésben, további lehetőséget a klinikumban. Terápiás pozíciójuk az évek során biztosan változni fog, miután az új kinolonok még csak 1-2 éve kerültek forgalomba és még nem rendelkezünk elégséges klinikai tapasztalattal.

Jelenleg az új kinolonok közül a levofloxacinnal (Tavanic) végzett klinikai vizsgálataink és eredményeink egyértelműen azt igazolták – az irodalmi adatokkal megegyezően – hogy a mikrobiológiai eradikáció mellett is, a klinikai gyógyulás nagy biztonsággal elérhető a megfelelő ideig napi egyszer (500 mg) adott levofloxacinnal az alsó légúti infekciókban, mellékhatások nélkül. Mivel ezek a gyógyszerek az alsó légúti infekciókat okozó patogének szinte mindegyikére hatékonyak, így ezekkel az antibiotikumokkal szinte soha nem tapasztalt módon lehet élni és visszaélni. Éppen ezért a remélt és tapasztalt jótékony hatásuk megvalósításához és előnyös tulajdonságaik megőrzéséhez igen megfontolt, kritikus alkalmazásra lesz szükség (17-18).

Kísérőbetegség nélküli, 60 éves életkor alatti, nem súlyos, hospitalizációt nem igénylő pneumóniák esetében nem elsőnek választandó antibiotikumok az új fluorokinolonok. Alkalmazásuk indokolttá és célszerűvé válhat, ha az első vonalbeli kezelés sikertelen volt, és a pneumónia elhúzódó, a kórkép a megszokottnál súlyosabbnak tűnik, magas rizikójú betegről van szó, vagy ha az infekciót nagy valószínűséggel magas rezisztenciájú pneumococcus okozza.

A fluorokinolon terápia, amely az AECC közepes és súlyos fokú eseteiben az irodalmi adatok és a saját tapasztalatok szerint is elfogadott, lehet az első választandó módszer, figyelembe véve antibakteriális spektrumukat és terápiás hatékonyságukat. Mindez megnyilvánul a ritkább relapsus-rátában és az exacerbációk közötti időszak szignifikáns meghosszabbodásban.

Összefoglalás

Szerzők a Magyarországon elsőként törzkönyvezett 3. generációs fluorokinolonnal, a levofloxacinnal (Tavanic) alsó légúti infekciókban szerzett tapasztalatokról számolnak be. A Tavanic antibakteriális spektruma alapján maradéktalanul hatékony az otthon szerzett alsó légúti infekciókban döntően szobajövő összes kórokozóval szemben.

A készítmény így új, hatékony terápiás lehetőséget nyújt mind a családorvosi gyakorlatban, mind kórházban az alsó légúti infekciók orális, ill. szekvenciális kezelésében.

A gyógyszer előnyös tulajdonságait azonban csak megfelelő indikációval, körültekintően, helyesen alkalmazva tartja meg, és csak így tudjuk hosszú ideig hatékonyan alkalmazni.

Irodalom

1. Fine M. J., Smith M. A., Carson, C. A. és mtsai.: Prognosis and outcomes of patients with community acquired pneumonia. *JAMA* 275, 134-41, 1996.
2. Gáffy G., Tarján E.: Az alsó légúti fertőzések megbetegedések. *Családorvosi Fórum*, 16-24, 2000. december.
3. Graber H.: Pneumoniák megítélése és kezelése az alapellátásban. *Háziorvos Továbbképző Szemle* 5, 254-257, 2000.
4. Magyar T.: A fluorokinolonok helye az alsó légúti infekciók terápiajában. *Medicina Thoracalis* 52, 73-77, 1999.
5. Pásztor M., Kovács G.: A fluorokinolonok új generációi, lehetséges helyük a területi antibakteriális terápiaiban. *Háziorvos Továbbképző Szemle* 5, 10-13, 2000.
6. Ludwig É.: Fluorokinolonok: múlt és jövő. *Infektológia és mikrobiológia* 30-33, 1998.
7. Löbl T., Magyar T.: A fluorokinolonok helye a légúti infekciók terápiajában. *Háziorvos Továbbképző Szemle* 5, 256-261, 2000.
8. File T., Segreti J., Dunbar L. és mtsai.: A multicenter, randomized study comparing the efficacy and safety of intravenous and/or cefuroxime axetil in treatment of adults with community-acquired pneumonia. 7th International Symposium on New Quinolones Edinburgh, 2001.
9. Carbon C. és mtsai.: Comparative study of levofloxacin and co-amoxicillin/clavanic acid in the treatment of community-acquired pneumonia in adult. Abstract N. (LM-70). 37th International Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Toronto, 1997.
10. Kahn J. B., Wiesinger B. A., Oross M. P. és mtsai.: Levofloxacin versus azithromycin plus ceftriaxone in moderate to severe community acquired pneumonia. The 5th International Conference on the Macrolides, Azolides, Streptogramins, Ketolides and oxazolidinones, Seville, Abstract 4.24., 65, 2000.
11. Norrby S. R., Peterma W., Willcox P. A. és mtsai.: A comparative study of levofloxacin and ceftriaxone in the treatment of hospitalized patients with pneumonia. *Scan. J. Infect. Dis.* 30, 397-404, 1998.
12. Kahn J. B., Wiesinger A., Olson W. H. és mtsai.: Levofloxacin vs. ceftriaxone sodium and erythromycin in the treatment of patients with community acquired pneumonia (CAP) at high risk of mortality. *J. Antimicrob. Chemother.* 47 (suppl. 1), 45, 2001.
13. File T. M. jr.: Applying fluoroquinolone science in the clinic. The science of fluoroquinolones how it relates to the clinical practice. 7th International Symposium on New Quinolones Edinburgh, U., 2001.
14. Gleason P.P., Meehan T. P., Fine J. M. és mtsai.: Association between initial antimicrobial therapy and medical outcomes for hospitalized elderly patients with pneumonia. *Arch. Intern. Med.* 159, 2562-72, 1999.
15. A Tüdőgyógyászati Szakmai Kollégium ajánlása, 2000: A krónikus obstruktív légúti betegség (chronic obstructive pulmonary disease – COPD) diagnosztikája és kezelése. *Medicina Thoracalis* 53, 1-11, 2000.
16. Tarján E.: Krónikus obstruktív légúti betegség és akut exacerbációjának kezelése. *Kórház* 8 (3), 9-15, 2001.
17. Read R. C., Morrissey I., Ambler J. E.: Respiratory tract infections and fluoroquinolones. Science Press U. K., 2000.
18. Hooper D. C.: Expanding use of Fluoroquinolones: Opportunities and Challenges. *Ann. Int. Med.* 11, 129-131, 1998. Kommentár: Dr. Magyar Tamás, *Cipro Hírek* I, 17-18, 2000.

Tapasztalatok levofloxaccinnal

Felkért hozzászólások

2000. év vége óta az eltelt 10 hónap során 7 betegnél összesen kilenc alkalommal adtak Tavanic-ot. Egy 65 éves bronchiectasiában, tüdőfibrozisban szenvedő nőbetegnek először a tüdőgyulladás gyógyult meg Tavanic orális adagolása mellett. Néhány hónappal később a köpetmenyiség és purulencia fokozódása miatt hosszabb (15 napos) Tavanic kezelést folytattak, amelyre panaszai jelentősen csökkentek, általános állapota javult. Bronchiectasia talaján alakult ki abscedáló tüdőgyulladása 66 éves férfi betegüknek. Több antibiotikum adása után Tavanic mellett vált tartósan láztalanná, a nagy kiterjedésű pulmonális abscessusát végül is melkasebészeti beavatkozással lehetett rendezni. Kérdés, mi lett volna, ha Tavanic-ot nem a sokadik antibiotikumként kapja a beteg? 70 éves krónikus obstruktív bronhitises betegük elhúzódó ápolását követően elkezdett Tavanic terápia mellett javult és vált emittábilissá. Egy 58 éves kissejtes tüdőrákos férfi betegnél retenciós pneumónia miatt kezdetben 2×500 mg, majd 3 nap után 1×500 mg-os adagban Tavanic-ot adtunk, ekkor még levofloxacinra érzékeny *Pseudomonas aeruginosa* tenyésztett ki. A második Tavanic kezelést követően végzett bronchosopia hörgőváladék vizsgálata már Tavanic-ra is rezisztens *Pseudomonas aeruginosa*-t mutatott ki. Egy 62 éves férfibetegük idült hörghurut talaján kialakult tüdőgyulladása Augmentin/Ciprobay eredménytelen adása után Tavanic mellett gyógyult. 27 éves férfibetegük metapneumóniás letokolt tályogja gyógyult tartós Tavanic adása mellett (a beteg jó általános állapota miatt halasztották az invazív beavatkozást). Végül 45 éves elhanyagolt körülmények között élő idült alkoholista betegüket Augmentin kezelés mellett nem gyógyuló jobb oldali tüdőgyulladás miatt küldték osztályukra. Tavanic orális adása mellett 3 nap alatt tünet- és panaszmentessé vált. Az anekdotikusnak mondható megfigyelésekből az alábbi néhány következtetést vonták le:

1. Meg kell találni a levofloxacin pontos helyét az alsólégúti infekciók terápiájában. Pontos indikáció mellett lehetőleg első választott szerként kell adni a gyógyszert, és ne csak akkor, amikor már több antibiotikum hatástalannak bizonyult.
2. A levofloxacin mellett is kialakulhat antibiotikum rezisztencia (a negyedik eset az indukált rezisztenciára lehet jó példa).
3. Súlyos krónikus obstruktív bronchitis heveny exacerbációjában a kevert baktérium flóra, a sok Gram-negatív kórokozó, a változatlanul számításba jövő *Streptococcus pneumoniae* és az egyre gyakoribb *Pseudomonas aeruginosa* fertőzés miatt a levofloxacin elsőként választható antibiotikumként ideális szer.

Néhány gondolat: A levofloxacin elsősorban a COPD súlyos akut exacerbációjában adtuk jó eredménnyel. Ehhez kapcsolódóan úgy gondolom, hogy nagyon fontos azt hangsúlyozni, hogy a megfelelő COPD-s csoportban alkalmazott antibiotikummal az exacerbációk közötti időt egyrészt meg lehet hosszabbítani, másrészt a hospitalizációt adott esetben el lehet kerülni. A súlyos COPD-s beteg akut exacerbációjánál az otthon, korán elkezdett antibiotikum – és itt valószínűleg a Tavanic-nak nagyon fontos helye és szerepe van – kedvezően befolyásolhatja a kórlefolyást. Az antibiotikum ajánlásoknál célszerű lenne egy pozitív lista mellett negatív listát is felállítani, itt felsorolva azokat az antibiotikumokat, amelyeket az adott kórképben nem érdemes, vagy nem szabad adni.

Balikó Zoltán dr.

Megyei Kórház
Tüdőgyógyintézete,
Pécs

22 beteg kezeléséről számol be. 19 volt alsó légúti infekció, ebből 17 pneumónia, 2 krónikus bronchitis acut exacerbációja. Ez részben saját-osztályos beteganyag, és részben konzílium alkalmával látott beteganyagról van szó. A betegek közül 60%-a volt 60, de inkább 70 év feletti életkorú. A kezelték jelentős részét azok tették ki, akik otthon már egy, de esetenként több antibiotikummal is előkezelték voltak Gyakorlatilag kettő kivételével minden betegük gyógyult. A legnagyobb siker egy konzíliumban látott beteg volt, akinek alapbetegsége krónikus bronchitis acut exacerbációja volt. Osztályon kapott a beteg egy cefuroxim kúrát, majd egy ampicillin/sulbactam kúrát. A konzílium idején már három hete volt lázas. A Tavanic kezelés elkezdése után 48 órával láztalanodott, gyakorlatilag gyógyult. Bakteriológiai diagnózis sajnos nem volt. A két sikertelenül kezelt beteg mindkettő 70 év feletti volt. Mindkettőnél krónikus obstruktív tüdőbetegség volt az alapbetegség, de pneumóniájuk volt aktuálisan. Az egyiknél a kezelés 5. napján függesztették fel a Tavanic adását és váltottak antibiotikumot. Ugyanazon a napon érkezett a haemocultura eredménye, amely penicillinre és kinolonra érzékeny Streptococcus pneumoniae fertőzést igazolt. Utólag úgy értékelték, hogy egy kevert fertőzésről volt szó. A másik betegnél a 4. napon váltottak Tavanicról. Bakteriológiai diagnózis nem volt. Mindkét beteg carbapenemre gyógyult. Még egy betegnél kellett megszakítani a Tavanic kezelést az első adag beadása után. Ez egy idős beteg volt, iv. akarták kezdeni a kezelést. Az első adag beadás alatt a véna lefutása mentén, annak ellenére, hogy nem ment paravénásan az infúzió, csaknem hólyagos bőrkiütés jelentkezett, de csak az érintett végtagon. Az infúzió megszüntetése után ez pár óra alatt spontán rendeződött. Ezért nem adták tovább a Tavanicot. Egy további – nem légúti infekcióban szenvedő – beteg érdemel említést. Egy methicillin rezisztens, de kinolon érzékeny staphylococcus postoperatív sebfertőzést kezelték Tavanic-kal, és ez a beteg is meggyógyult.

Százegy felnőtt betegből izolált *S. pneumoniae* törzs penicillin és levofloxacin érzékenységét vizsgálatáról számol be. Három törzs pleura punctatumból, míg a többi köpetből vagy bronchusváladékból került izolálásra. A mintákat döntően COPD és pneumónia diagnózis miatt vizsgált betegékből nyerték 2000.06-2001.06-ig terjedő időszakban. Az adott időszakban penicillinre a vizsgált törzsek 78%-a érzékeny, 21%-a mérsékelten érzékeny volt, és mindössze egy betegből izoláltak penicillinre rezisztens (MIC 3 mg/l) törzset, amely törzs a CDC breakpoint ajánlása szerint interpretálva csak a mérsékelt tartományba tartozna. Levofloxacinra az izolátumok 98%-a *in vitro* érzékenynek bizonyult. Két esetben találtak levofloxacinra nagy mértékben rezisztens (MIC >32 mg/l) törzset, amelyek ciprofloxacin iránt is magasfokú (MIC >32 mg/l) rezisztenciát mutattak, és moxifloxacinra kapott MIC értékek alapján mérsékelten érzékeny ill. rezisztens tartományba tartoztak. A fluorokinolonokra rezisztens törzsek penicillinre mérsékelten érzékeny populációból kerültek ki. A körelőzmény szerint, az egyik évek óta COPD-ben szenvedő beteg korábban ciprofloxacin ill. levofloxacin kezelésben részesült. Kétségtelen, hogy az új légúti fluorokinolonok iránti rezisztencia nehezen, több lépcsőben alakul ki, tartós vagy többszöri kinolon kezelés következtében azonban számolni kell a keresztrezisztencia kialakulásának lehetőségével is.

Karászi Julianna dr.

Semmelweis Kórház
Infektológiai Osztály,
Miskolc

Szabó Nóra dr.

Országos Korányi TBC és
Pulmonológiai Intézet
Mikrobiológiai Laboratóriuma,
Budapest

Tapasztalatok levofloxaccinnal

Az osztályon viszonylag kevés pneumóniás beteget kezeltek. Ezek közül két legionellosis érdemel említést. Az egyik, egy idős, multimorbid (pl. osteomyelitis, rectum vérzés, stb.) beteg meghalt. A másik egy kolléganő volt, sikertelen otthoni kezelés után igen elesett állapotban került felvételre. Tavanic terápiától gyógyult. A további terápiás tapasztalat elsősorban a szeptikus sebészeti osztály beteganyagából gyűlt össze, ahol nem csak légúti infekció, hanem pl. lágyrész fertőzés kezelésére is alkalmaztak Tavanic-ot. A jó terápiás hatékonyság mellett kiemelendő a biztonságosság: mellékhatás gyakorlatilag egyetlen betegnél volt, hasmenés formájában.

Évente 80-100 pneumóniában szenvedő beteget kezelnek az osztályukon. Az új légúti fluorokinolonnal 2001. április óta gyűjtik a tapasztalatokat. A három hónap alatt összesen 32 pneumóniás beteget kezeltek, akinek a többsége idős volt. Szociális intézményekből sok beteg került be az osztályra. Egy beteget az intenzív osztályra helyeztek. A 32 betegből 19-nek adtak Tavanicot, 13 betegnél második vagy harmadik generációs cephalosporint alkalmaztak. Tenyésztéses vizsgálatok minden esetben történtek. Általában a köpet mintavétel az idős betegektől nehéz, ezért mindig haemoculturát vesznek, erre 22 esetben került sor. Ezeknek többsége negatív volt. A 19 beteg közül 8-nál iv. adták a Tavanicot, 11-nél közvetlenül per os kezelést indítottak. A Tavanic-kal kezelt betegek közül egyet sem vesztek el. Komoly vélemény még nem alakulhatott ki. A Tavanic nem drágább, mint az iv. cephalosporinnal folytatott kezelés. Kórházban iv. medikációval kezelt betegnél gyorsan kell a per os adásra áttérni. Egy év kell ahhoz, hogy vélemény kialakuljon.

Ozsvár Zsófia dr.

Szent György Kórház
Infektológiai osztály,
Székesfehérvár

Ribiczey Pál dr.

Zalaegerszegi Kórház
Infektológiai Osztály,
Zalaegerszeg

Ajánlás a krónikus bronchitis akut exacerbációinak antibiotikus kezelésére

A krónikus bronchitisben szenvedő betegek akut exacerbációinak kezelése komplex feladat. Az antibiotikum kezelés nem minden esetben indokolt. A Magyar Infektológiai, Belgyógyászati és Tüdőgyógyászati Szakmai Kollégiumok 1998-ban megjelent Módszertani levele (amely lényegében a Winnipeg-kritériumokat veszi figyelembe) az alábbiakban fogalmaz: A krónikus bronchitis akut exacerbációjának kezelése indokolt, ha az alábbi négy tünet közül legalább kettő fennáll: 1. fokozódó mennyiségű, purulens köpet; 2. a tüdőfunkció romlik, a légzési panaszok súlyosbodnak; 3. a beteg lázas; 4. leukocytosisa van.

Böszörményi Nagy György dr.

Országos Korányi TBC és
Pulmonológiai Intézet
Budapest

Az antibiotikum választásnál mindezek mellett célszerű figyelembe venni a kanadai COPD protokollban (1994) megjelent súlyossági fokozatokat. Ez lényegében a területen kialakult pneumóniához hasonlóan a rizikó szerint csoportosít.

Négy csoport különíthető el, az első valójában nem is krónikus légúti betegség, hanem akut tracheobronchitis.

A 2., 3., és a 4. csoportban már egyre kisebb légzési találékkal kell számolni.

Akut tracheobronchitis

KRITÉRIUMOK/KOCKÁZAT

Nincs tüdő-parenchyma károsodás, a légúti funkció normális.

PATOGÉNEK

Általában vírusok.

KEZELÉS

Nem szükséges (tetracyclin vagy makrolid adása mérlegelendő a tünetek elhúzódása, *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae* fertőzés gyanúja esetén).

Egyszerű krónikus bronchitis

KRITÉRIUMOK/KOCKÁZAT

FEV₁ > 50%, produktív köhögés (purulens köpet).

PATOGÉNEK

H. influenzae, *M. catarrhalis*, *S. pneumoniae*.

KEZELÉS

Aminopenicillin + béta-laktamáz inhibitor, II. vagy III. generációs cefalosporinok, II. generációs makrolidok.

Szövődményes krónikus bronchitis

KRITÉRIUMOK/KOCKÁZAT

FEV₁ < 50%, purulens köpetürítés, életkor > 60 év, évente legalább 4 exacerbáció, társbetegségek, leromlott fizikai állapot, kortikoszteroid-dependencia.

PATOGÉNEK

H. influenzae, *M. catarrhalis* (a béta-laktám rezisztencia általános), *S. pneumoniae* (penicillin rezisztencia?).

KEZELÉS

Aminopenicillin + béta-laktamáz inhibitor, II. vagy III. generációs cefalosporinok, makrolidok, légúti fluorokinolonok.

Krónikus bronchiális infekció

KRITÉRIUMOK/KOCKÁZAT

FEV₁ < 50%, purulens köpetürítés, életkor > 60 év, évente legalább 4 exacerbáció, társbetegségek, leromlott fizikai állapot, kortikoszteroid-dependencia + folyamatos purulens köpetürítés egész éven át.

PATOGÉNEK

H. influenzae, *M. catarrhalis* (a béta-laktám rezisztencia általános), *S. pneumoniae* (penicillin rezisztencia) + Gram-negatív bélbaktériumok (gyakran *P. aeruginosa*!).

KEZELÉS

Légúti fluorokinolonok (*P. aeruginosa* fertőzés esetén ciprofloxacinnal).

Végezetül hangsúlyozni kell, hogy ez az ajánlás csak az antibiotikum terápiára vonatkozik, nem tartalmazza a kivizsgálás menetét, és a nem-antibakteriális terápiát. Erről a Pulmonológiai Szakmai Kollégiumnak Módszertani levele irányadó.

Az otthon szerzett pneumóniák antibiotikum-kezelése

Három évvel ezelőtt, 1998-ben jelent meg az Infektológiai, Pulmonológiai és Belgyógyászati Szakmai Kollégium közös módszertani levele a felnőttkori légúti infekciók antibiotikum-kezeléséről. Az azóta eltelt 3 év alatt bekövetkező változások, amelyek egyaránt érintették a kórokozók antibiotikum-érzékenységét és a rendelkezésre álló antibiotikumok körét, oly mértékben változtatták meg a pneumónia terápiás megközelítését, hogy szükségesnek tűnt a módszertani levélben foglaltak felülvizsgálata.

Ludwig Endre dr.
Böszörményi Nagy György dr.

Infektológiai és Pulmonológiai
Szakmai Kollégium közös ajánlása

A változások röviden a következőkben foglalhatók össze:

- A klinikai vizsgálatok eredménye egyértelműen arra utal, hogy az in vitro béta-laktámokra rezisztensnek minősített *Streptococcus pneumoniae* törzsek okozta pneumóniák sikerrel kezelhetők emelt dózisú béta-laktám antibiotikumokkal, ha a kórokozó penicillin MIC-értéke nem haladja meg a 4 mg/l értéket. Ennek megfelelően a béta-laktám antibiotikumok közül a nagy dózisú penicillin, ampicillin/amoxycillin, ill. cefuroxim, cefotaxim/ceftriaxon, valamint az imipenem/meropenem megfelelő a empirikus terápiában is a Pneumococcus-infekciók kezelésére.
- Megjelentek kis számban – Magyarországon is – olyan *Streptococcus pneumoniae* törzsek, amelyek penicillin MIC-értéke 8 mg/l vagy magasabb, amelyek már nem kezelhetők béta-laktám antibiotikumokkal.
- Egyértelművé vált, hogy dóziszemeléssel nem lehet kompenzálni a Pneumococcusok csökkent makrolid-érzékenységét.
- Megjelentek az új, úgynevezett 3., 4. generációs vagy „légúti” fluorokinolonok (Magyarországon jelenleg levofloxacin, moxifloxacin), amelyek a korábbi származékoknál (ciprofloxacin, ofloxacin) lényegesen hatékonyabbak a *Streptococcus pneumoniae* ellen, és aktivitásuk független az egyéb antibiotikumok elleni rezisztenciától. Aktivitásuk az olyan „atípusos” pneumóniákat okozó patogénnel szemben is igen jó, mint a *Mycoplasma pneumoniae*, a *Chlamydia pneumoniae*, a *Legionella pneumophila*.

Általános megfontolások

- Az otthon szerzett pneumóniában meghatározó fontosságú kórokozó a *Streptococcus pneumoniae*, ami nemcsak viszonylagos gyakoriságával, hanem az általa okozott pneumónia potenciális súlyosságával is kiemelkedő jelentőségű.
- Az epidemiológiai vizsgálatok alapján a *Streptococcus pneumoniae* a leggyakoribb bakteriális kórokozó gyer-

mekkorban, időseknél, súlyos alapbetegségben szenvedőknél, valamint a hospitalizációt igénylő, otthon szerzett pneumóniáknál.

- Fiatal felnőttkorban a *Mycoplasma pneumoniae* tűnik a leggyakoribbnak.
- Időskorban *Chlamydia pneumoniae*, anaerobok, *Legionella pneumophila* és Gram-negatív pálcák (*Haemophilus influenzae*, *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*) is gyakoriak. Elsősorban időskorban kell számolni az aspirációs pneumónia előfordulásával is, bár ez alapbetegséghez társulva, a fiatal felnőttkorban alkoholistáknál is előfordul.
- A klinikai tapasztalat alapján úgy tűnik, hogy az anamnézis, a klinikai kép kialakulása és a tünetek alapján elkülöníthető a bakteriális (esetleg lobaris) vagy atípusos pneumónia. Ezzel szemben az epidemiológiai vizsgálatokból egyértelműen kiderül, hogy az empirikus terápia megkezdésekor rendelkezésre álló adatok alapján, beleértve a röntgenmorfológiát is, nem dönthető el biztonsággal a pneumónia etiológiája.

Diagnosztika az otthon szerzett pneumóniák diagnózisában

- A pneumónia diagnózisát a klinikai képen kívül a rendelkezésre álló radiológiai és laboratóriumi módszerekkel lehetőleg meg kell erősíteni, és a kétirányú mellkasfelvételt a pneumónia diagnózisának megállapításához szükséges vizsgálatnak kell tekinteni. Az is egyértelmű, hogy törekedni kell a mikrobiológiai diagnózis megállapítására, még akkor is, ha ez az aktuális beteg esetében nem segít a kezdő empirikus terápia megválasztásában.

Kétirányú mellkas-röntgenfelvétel

- A vizsgálat segít a pneumónia verifikálásában,
- utal a folyamat kiterjedtségére, tájékoztató jellegű információt adhat az etiológiára vonatkozóan,
- felderíthet alapfolyamatokat (pl. npl),

Ludwig-Böszörményi: Az otthon szerzett pneumóniák antibiotikum-kezelése

- kimutathat pleurális folyadékot, abszcessust,
 - a felvétel lehetővé teszi a folyamat követését.
- A kezdődő tüdőgyulladás 24-48 órán belül még sokszor nem ad radiológiai eltérést.

Köpet Gram-festése és tenyésztése

- A tenyésztés alapfeltétele, hogy a váladékminta valóban az alsó légutakból származzon, ennek eldöntésére szolgál a Gram-festés (a vizsgálati minta – köpet, bronchusosó folyadék – akkor adekvát, ha látóterenként 100-as nagyítással 25 fehérvérsejtnél több és 10 laphámsejtnél kevesebb van immunokompetens beteg esetében).
- A tüdőgyulladás kórokozójának egy része a nasopharynx normál flórájának tagja lehet. Ezen túlmenően a szájgaratban – és krónikus tüdőbetegségek esetében az alsó légutakban is – állandóan található átmenetileg vagy tartósan megtelepedő (kolonizáló) baktériumok, amelyek a szervezet védekezőképességének csökkenésekor kórokozóvá válhatnak.
- A tenyésztés eredménye ennek megfelelően csak akkor utal egyértelműen kórokozóra, ha olyan mikroorganizmust talál, ami normál körülmények között nem fordul elő a légutakban (pl. *Mycobacterium tuberculosis*). Az összes többi esetben a tenyésztés eredményét kellő kritikával, a többi adat birtokában kell értékelni.

Alapvető diagnosztikus vizsgálat a hemokultúra

- A hospitalizált betegek esetében a hemokultúra a minimálisan elvégzendő diagnosztikus vizsgálatok közé tartozik, mert a kórokozók különböző gyakorisággal megjelenhetnek a vérben is.

Szerológiai vizsgálatok

- Direkt kimutatásra lehetőség van a *Streptococcus pneumoniae* (szérum, pleurapunktátum, vizelet), *Legionella pneumophila* (vizelet, köpet) diagnózisában.
- A *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae* antitest-kimutatása többnyire csak retrospektív diagnózis megállapítására alkalmas.

Általános laboratóriumi vizsgálatok (fvs., CRP, vérkép, egyéb vérkémi vizsgálatok)

- A pneumónia súlyosságának, illetve a beteg általános állapotának megítélésében adhatnak segítséget.

Az antibiotikum-terápia általános elvei az otthon szerzett pneumóniák kezelésében

A pneumóniák empirikus antibiotikum-terápiájával kapcsolatos általános elvek nem változtak, illetve meg-

erősödött az a vélemény, hogy az antibiotikum-terápia megválasztásában a beteg veszélyeztetettségének mértéke a meghatározó.

Az életkor, az esetleges alapbetegségek és az aktuális infekció súlyossága (ami attól függ, hogy milyen patogén a kórokozó) együttesen befolyásolja a pneumónia kimenetelét.

Az antibiotikum kiválasztásában a következő szempontok fontosak

- Az antibiotikum-választásban azt a kórokozókört kell lefedni, ami az adott betegpopulációban a leginkább várható.
- A lehetséges kórokozók különböző súlyosságú és letalitású pneumóniát okoznak (pl. a *Streptococcus pneumoniae* infekció letalitása sokszorosa a *Mycoplasma pneumoniae*-nek).
- A *Streptococcus pneumoniae* kóroki szerepét kevés kivétellel nem lehet kizárni, ezért empirikus terápiában célszerű olyan antibiotikumot (kombinációt) választani, ami kielégítő hatékonyságot mutat ellene.
- A választott antibiotikum hatékonyságának arányban kell lennie a klinikai szituáció súlyosságával. A béta-laktámok (penicillinek, cephalosporinok, carbapenemek) hatástalanok az ún. atípusos kórokozókkal szemben.
- Az atípusos kórokozók közül a *Mycoplasma pneumoniae* és a *Chlamydia pneumoniae* ellen a makrolidok, doxycyclin és a fluorokinolonok egyaránt hatékonyak. A *Legionella pneumophila*val szemben a makrolidok és a fluorokinolonok hatékonyak.
- A *Streptococcus pneumoniae* érzékenysége jelentősen csökkent a penicillin G-vel szemben, és ez a változás a penicillinrezisztencia mértékének függvényében az összes többi béta-laktám iránti érzékenységet is csökkentheti. Viszonylag megtartotta hatékonyságát az ampicillin/amoxicillin, a cephalosporinok közül a cefuroxim, cefotaxim, ceftriaxon, valamint a carbapenem-csoport (imipenem, meropenem).
- A *Streptococcus pneumoniae* penicillin iránti csökkent érzékenysége gyakran társul a makrolidok (rezisztens: 30%), tetraciklinek (rezisztens: 50%) elleni hatékonyságvesztésével is.
- A 2. generációs fluorokinolonokhoz (ciprofloxacin, ofloxacin) képest a 3. generációs levofloxacin vagy a 4. generációs moxifloxacin (légúti fluorokinolonok) jelentősen jobb *Streptococcus pneumoniae* elleni aktivitással rendelkeznek. A fluorokinolonok aktivitása független a *Streptococcus pneumoniae* egyéb antibiotikumokkal szemben mutatott rezisztenciájától, a légúti fluorokinolonokkal szemben rezisztens *Streptococcus pneumoniae* jelenleg olyan ritka, hogy a gyakorlatban nem kell számolni vele.
- A pneumóniákban kóroki szerepet játszó baktériumok, így a *Haemophilus influenzae* 5-10%-ban, a *Mora-*

Ludwig-Böszörményi: Az otthon szerzett pneumóniák antibiotikum-kezelése

xella catarrhalis 95%-ban, béta-laktamázt termelnek, emiatt a béta-laktamázzal szemben instabil penicillin (pl. ampicillin, amoxycillin), illetve kevésbé stabil cephalosporinszármazékok (1. generációsok) hatástalannak lehetnek.

● Az egyes makrolidszármazékok között nincs különbség a *Streptococcus pneumoniae*, valamint az atípusos kórokozókval szemben mutatott aktivitásban, viszont az újabb származékok (clarithromycin, azithromycin) lényegesen hatékonyabbak a *Haemophilus influenzae* ellen, mint a régebbiek (erythromycin, roxithromycin), amelyek meglehetősen csekély hatásúak e kórokozóval szemben.

● Az antibiotikum-kezelést szükség esetén parenterálissal kell kezdeni, majd a beteg állapotának javulásával per os kezelésre lehet áttérni.

● Az antibiotikum-kezelés időtartama többnyire 7-10 nap, a gyógyszer adagolását a klinikai kép és a laboratóriumi vizsgálati leletek alakulásától kell függővé tenni (a röntgen az akut gyulladást tünetek megszüntése után még hetekig kóros eredményt adhat).

Otthon szerzett pneumóniák csoportosítása, illetve antibiotikum-kezelése kórokozók és rizikófaktorok szerint

I. Otthon kezelhető pneumónia: 65 évesnél fiatalabb beteg, alapbetegség nélkül

KÓROKOZÓK

● *M. pneumoniae*, *S. pneumoniae*, vírusok, *C. pneumoniae*, *H. influenzae*; egyéb: *Legionella spp.*, *S. aureus*, aerob Gram-negatív pálcák.

Sok vizsgálat szerint az atípusos kórokozók aránya a fiatal felnőttek körében 20-40% körüli, hazai adat nincs.

LETALITÁS

● 1% alatt van.

JAVASOLT ANTIBIOTIKUMOK

- makrolid, vagy
- doxycyclin, vagy
- amoxycillin (minimálisan 2 g/nap),
- amoxycillin/clavulánsav (2 gramm amoxycillinnek megfelelő dózisban),
- cefuroxim-axetil (minimálisan 1000-1500 mg/nap).

NEM AJÁNLOTT ANTIBIOTIKUMOK

- penamecillin,
- penicillin V,
- ampicillin,
- cefalexin,
- cefaclor,
- trimethoprim/sulfamethoxazol,
- 2. generációs fluorokinolonok (pefloxacín, ciprofloxán, ofloxacin),

- 3. generációs orális cephalosporinok (ceftibuten, ceftixim).

MEGJEGYZÉS

● A javasolt antibiotikumok sorrendje nem jelent fontossági sorrendet: az orvos döntésére van bízva, hogy a beteg anamnézisének, az epidemiológiai helyzetet figyelembe véve melyik antibiotikum mellett dönt.

● *S. pneumoniae* elleni hatékony terápia csak nagy dózisu parenterális penicillin (8-12 ME/nap) beadásával biztosítható. Miután ambuláns kezelésben ez nem valószínűsíthető meg, penicillin csak célzott terápiában javasolt.

● Az ampicillin/sulbactam (per os sultamicillin) megfelelő dózisban feltehetően azonos értékű az amoxycillin/clavulánsav kombinációval, de vizsgálatok hiányában a dózissra vonatkozóan nem lehet nyilatkozni, valószínűleg minimálisan per os napi 2 g, iv. napi 2-4 g adandó.

● *Penicillinallergia* esetén (a többi ajánlott antibiotikum mellett) *légtúti fluorokinolon* adása is javasolható.

Amennyiben az ajánlott antibiotikumokkal megfelelő dózisban történő kezelés sikertelen, a *pneumónia progresszív*, a *légtúti fluorokinolonterápia* (*levofloxacin*, *moxifloxacin*) javasolt.

● Makrolidszármazék csak ennél a kórformánál javasolt monoterápiában.

II. Otthon kezelhető pneumónia: alapbetegség és/vagy 65 évesnél idősebb beteg

ALAPBETEGSÉGNEK MINŐSÜL

- krónikus obstruktív légtúti megbetegedés,
- diabetes mellitus,
- krónikus veseelégtelenség,
- szívelégtelenség,
- bármilyen etiológiájú előrehaladott májbetegség,
- egy éven belüli hospitalizáció otthon szerzett pneumónia miatt,
- tartós szteroidkezelés,
- előrehaladott malignus betegség.

KÓROKOZÓK

● *S. pneumoniae*, vírusok, *H. influenzae*, aerob Gram-negatív pálcák, *S. aureus*, *C. pneumoniae*, egyéb: *M. catarrhalis*, *Legionella spp.*, *M. tuberculosis*.

LETALITÁS

● 5% alatt, de az otthon kezelt betegek 20%-a végül is kórházba kerül.

EMPIRIKUS TERÁPIÁRA JAVASOLT

ANTIBIOTIKUMOK

- amoxycillin/klavulánsav,
- cefuroxim,
- +/-
- makrolid, vagy
- *légtúti fluorokinolon monoterápia*.

Ludwig-Böszörményi: Az otthon szerzett pneumóniák antibiotikum-kezelése

PARENTERALIS TERÁPIA IGÉNYE ESETÉN

- ceftriaxon,
- cefuroxim,
+/-
- makrolid.

NEM JAVASOLT ANTIBIOTIKUMOK

- az előző pontban felsoroltak,
+
- amoxicillin-monoterápia,
- doxycyclin-monoterápia,
- makrolid-monoterápia.

MEGJEGYZÉS

Az esetleges hospitalizáció szükségességéről 48 órán belül dönteni kell, ennél hosszabb várakozás hatástalan terápia esetén a beteg gyógyulási esélyeit jelentősen rontja.

- A dozírozást illetően a korábbiakban leírtak érvényesek.

III. Otthon szerzett pneumónia miatt hospitalizációt igénylő beteg

Rizikófaktor a következő klinikai képek vagy laboratóriumi eltérések egyike:

- Aspirációra utaló klinikai szituáció:
 - zavartság,
 - károsodott nyelési reflex,
 - alkoholizmus, malnutritio.
- Fokozott letalitásra, illetve komplikált kórlefolyásra utal:
 - fizikálisan,
 - 30/percnél magasabb légzésszám;
 - 60 Hgmm-nél alacsonyabb diasztolés, ill. 90 Hgmm-nél alacsonyabb szisztolés vérnyomás;
 - 38,3°C-nál magasabb láz;
 - extrapulmonális manifesztációk (pl. arthritis);
 - zavartság;
 - laboratóriumi vizsgálati leletekben
 - 4000-nél alacsonyabb vagy 30.000-nél magasabb fvs.-szám;
 - 30%-nál alacsonyabb hematokrit;
 - 106 mM-nál magasabb szérumkreatinin;
 - PaO₂ 60 Hgmm alatt, PaCO₂ 50 Hgmm felett;
 - szepszisre vagy szervi elégtelenségre utaló laboratóriumi leletek, pl. megnyúlt prothrombinidő, csökkent thrombocytaszám, fibrindegradációs termékek megemelkedése (1:40-nél nagyobb);
 - radiológiaiilag:
 - több lebeny érintettsége;
 - üregképződés;
 - gyors radiológiai progresszió;
 - pleuralis folyadék megjelenése.

Az előbbi faktorok közül egynek vagy többnek a megléte fokozott veszélyt jelent, ezek átgondolása segíthet a hospitalizáció eldöntésében, illetve a hospitalizált betegek állapotának megítélésben.

KÓROKOZÓK

- *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, polimikrobás (anaerobot is beleértve), aerob Gram-negatív pálcák, *Legionella spp.*, *S. aureus*, *C. pneumoniae*, vírusok; egyéb: *M. pneumoniae*, *M. catarrhalis*

LETALITÁS

- 5-25% között van.

EMPIRIKUS TERÁPIÁRA JAVASOLT ANTIBIOTIKUMOK

- amoxicillin/clavulansav,
- cefuroxim,
- ceftriaxon/cefotaxim
+
- makrolid, vagy
- légúti fluorokinolon monoterápia.

MEGJEGYZÉS

● Az antibiotikum-választásnál célszerű figyelembe venni, hogy milyen típusú antibiotikumot kapott a beteg az ambuláns kezelés során: ha a makrolidkezelés volt sikertelen, akkor béta-laktám/légúti fluorokinolon váltás javasolt, ha béta-laktám kezelés, akkor makrolid vagy légúti fluorokinolon javasolt. A nemzetközi tapasztalatok alapján a kezdő empirikus antibiotikum-terápiának atípusos kórokozó ellen is hatékonyak kell lennie.

● A megkezdett terápiát a kórokozó valószínűsítése/diagnózisa után célszerű monoterápiával folytatni. Ha *Pneumococcus* a kórokozó, el lehet hagyni a kombinációból a makrolidet, ha atípusos (*Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*), el lehet hagyni a kombinációból a béta-laktámot.

● A lehető leggyorsabban célszerű a parenteralis terápiát orális kezelésre váltani (ami akkor lehetséges, ha a beteg állapota stabilizálódott, a per os antibiotikum várhatóan jól felszívódik, és a javulás klinikai és laboratóriumi jelei egyértelműek).

NEM JAVASOLT ANTIBIOTIKUMOK

- az I. és II. pontban nem javasoltak
+
- cefoperazon,
- ceftazidim,
- aminoglikozidok.

MEGJEGYZÉS

● *Pseudomonas aeruginosa* elleni hatással is rendelkező parenteralis béta-laktámok (carbapenemek, cefepim) csak akkor javasolhatók, ha a kórokozó az anamnézis alapján valószínű, mint pl. bronchiectasiával járó súlyos COPD-s vagy cisztikus fibrosisban szenvedő betegnél fellépő pneumónia esetén.

IV. Súlyos, gyakran intenzív osztályos elhelyezést igénylő pneumónia

A magyar orvosi gondolkodásban még nem igazán terjedt el, hogy van az otthon szerzett pneumóniáknak is olyan súlyos formája, ami közvetlen intenzív osztályos

Ludwig-Böszörményi: Az otthon szerzett pneumóniák antibiotikum-kezelése

elhelyezést igényel, hisz az ott biztosítható szupportív terápia nélkül a beteg nem éri meg azt az időtartamot, ameddig az antibiotikum kifejti hatását.

Súlyos, intenzív ellátást igénylő, otthon szerzett pneumóniáról akkor beszélhetünk, ha legalább egy tényező a következők közül fennáll:

- légzésszám 30/perc felett (felvételtkor);
- súlyos légzési elégtelenség;
- lélegeztetés igénye;
- sokk (90 Hgmm-nél alacsonyabb szisztolés és 60 Hgmm-nél alacsonyabb diasztolés nyomás);
- vazopresszor adásának szükségessége 4 órán túl;
- 20 ml/h vagy 80 ml/4h-nál kevesebb vizelet, illetve dialízist igénylő akut veseelégtelenség;
- *mellkasröntgen*: ha bilaterális vagy több lebenyt érintő folyamatot mutat, illetve 48 órán belül 50%-kal nagyobb árnyék alakul ki (gyors progresszió).

KÓROKOZÓK

- *S. pneumoniae*, *Legionella* spp., *Staphylococcus aureus*, aerob Gram-negatív pálcák, *M. pneumoniae*, vírusok, ritkán *H. influenzae*.
- Az intenzív osztályos elhelyezést igénylő betegek esetében a *Streptococcus pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, *Staphylococcus aureus* a leggyakoribb kórokozók.
- A Gram-negatív baktériumok azokban a betegekben fordulnak elő, akiknél alaptergység állt fenn, így diabetes mellitus, COPD és alkoholizmus.
- *Pseudomonas aeruginosa* a bronchiectasiás betegek-nél okoz leginkább tüdőgyulladást.

LETALITÁS

25-50% között van.

EMPIRIKUS TERÁPIÁRA JAVASOLT ANTIBIOTIKUMOK

- ceftriaxon/cefotaxim,
- cefepim,
- carbapenemek (imipenem, meropenem),
- piperacillin/tazobactam,
- +
- makrolid, vagy
- légúti fluorokinolonok.

MEGJEGYZÉS

Minél előbbi kóroki diagnózisra kell törekedni, igénybe véve az invazív diagnosztikus eljárásokat (BAL, mini BAL, PBS).

Légúti fluorokinolon monoterápiában való alkalmazása esetén a szokásosnál nagyobb dózis javasolt (levofloxacin 1000 mg/nap).

- Aspirációs pneumónia gyanúja esetén anaerobellenes aktivitással is rendelkező antibiotikum választandó.
- Várhatóan multirezisztens Gram-negatív pálcá (*Enterobacter* spp., *Pseudomonas aeruginosa* stb) esetén béta-laktám + aminoglikozid kombináció javasolt (béta-laktám: ceftazidim, cefepim, piperacillin/tazobactam, imipenem, meropenem, aminoglikozid: netilmicin, amikacin).

- Újabban a légúti fluorokinolonok is alkalmazhatók első választandó antibiotikumként súlyos legionellosis kezelésében.
- Jelenleg Magyarországon csak a levofloxacin intravénás formája áll rendelkezésre.

NEM JAVASOLT ANTIBIOTIKUMOK

- Értelemszerűen az összes többi antibiotikum.

A kezdő empirikus antibiotikum-kezelés hatástalansága

- Az antibiotikum-kezelés hatástalanságának több oka lehet: a kórokozó nem esik az adott antibiotikum hatástartományába, vagy másodlagosan rezisztens rá, nem elég nagy az antibiotikum dózisa, illetve az alaptergység/időskor miatt nem megfelelő a beteg védekezőképessége.
- A leggyakoribb probléma, hogy az elkezdett betalaktám nem hat az atípusos kórokozókra, így a néhány nap alatt nem reagáló esetekben makroliddal kell folytatni/kiegészíteni a kezelést.
- Legtöbbször a beteg 2-4 nap alatt lázmentes válik, az antibiotikumra adott válasz gyorsabb a *Streptococcus pneumoniae*, mint a többi etiológiai ágens esetében.
- A radiológiai kép rosszabbodásának a kezelés első 1-2 napjában nincs jelentősége az enyhe vagy közepes súlyos betegek kategóriájában, viszont eleve súlyos pneumónia esetében igen rossz prognózis jele.
- A vártnál lassúbb javulás vagy romló állapot esetén gondolni kell szövődmények, úgymint empyema, abszcessus kialakulására is.
- A gyógyulás megítélésekor fontos szem előtt tartani, hogy 4 hetes kontrollnál a fiatal betegben, alaptergység nélkül 60%-ban, az idős, alaptergységben szenvedőknél pedig csak 25%-ban lesz negatív a radiológiai kép.
- A terápiára nem reagáló esetekben további lépéseket kell tenni az etiológiai diagnózis tisztázására, hemokultúrák, esetleg invazív diagnosztikus beavatkozások segítségével. Gondolni kell ritkább kórokozókra is. Az előzetes antibiotikum-kezelés zavarhatja az etiológiai diagnózis tisztázását, pl. a diagnosztikus bronchoszkópia előzetes antibiotikum-kezelés után csak 40% körül ad használható információt.
- A modern képalkotó eljárások (CT) segíthetnek nem ismert alaptergység kiderítésében vagy egyéb, lázat okozó betegség diagnosztizálásában.
- Az antibiotikum-kezelés látszólagos sikertelensége mögött nem infekciós eredetű betegség, malignus folyamatok, autoimmun kórképek is állhatnak. Külön fel kell hívni a figyelmet a pulmonalis embolizációra, ami differenciáldiagnosztikai probléma lehet.

AZ IRÁNYELV ELÉRHETŐ

Infektológiai Szakmai Kollégium, Dr. Ludwig Endre (levélcím: Szt. László Kórház 1097 Budapest, Gyáli út 5-7.).

„Az otthon szerzett pneumóniák antibiotikum-kezelése”

Az Infektológiai és a Pulmonológiai Szakmai Kollégium közös módszertani levele, 2001. december.

A levofloxacin (TAVANIC) helye az alsó légúti infekciók terápiajában

A kerekasztal állásfoglalása
(Szerkesztette: Kovács Gábor dr.)

Az újabb fluorokinolonok terápiai helyének meghatározása nem könnyű feladat. Bár adhatók a legtöbb alsó légúti infekcióban, egyes esetekben „túl jók”, azaz túl széles az antibakteriális spektrumuk. Jelenlegi állásfoglalás szerint vannak olyan klinikai szituációk, amikor mindenféleképpen ezen új légúti fluorokinolonok alkalmazása első választásként indokolt. Más esetekben több egyéb antibakteriális készítmény közül, az antibiotikum választás főbb szempontjainak figyelembevételével (antimikrobás aktivitás, farmakokinetika, gyógyszerinterakció, mellékhatás, compliance, költség/hatékonyság, stb.) alapján lehet és kell eldönteni, hogy jelenet-e előnyt a beteg számára az újabb légúti fluorokinolonok alkalmazása, azaz ebben az esetben elsőként is választható, alternatív készítmények. Az alábbiakban a kerekasztalnak a levofloxacinra (Tavanic) vonatkozó ajánlását közöljük.

Elsőként választandó

Területen kialakult pneumónia kezelésében súlyossági fokozattól függetlenül, ha

- a beteg penicillin allergiában szenved,

- penicillinre rezisztens *S. pneumoniae* infekció valószínű, vagy bizonyított.

Krónikus bronchitis akut exacerbációjában:

- a legsúlyosabb formában – krónikus bronchialis infekcióban (4. csoport).

Elsőként is választható/alternatív terápia

Szövődményes krónikus bronchitis (3. csoport) esetén. Területen kialakult pneumónia ambuláns kezelése esetén, ha

- a beteg 60 év feletti és/vagy alapbetegségben (pl. diabetes mellitus, COPD, cardialis decompensatio), szenved.

Területen kialakult pneumónia kórházi kezelése esetén, ha

- a beteg nem igényel intenzív osztályos elhelyezést, tüdőgyógyászati, infektológiai, belgyógyászati osztályon is kezelhető,
- a beteg intenzív terápiai osztályos elhelyezést igényel a területen kialakult pneumóniája miatt. Ebben az esetben a levofloxacin más antibiotikummal való kombinációja is mérlegelendő, illetve szóba jön. A fentieket táblázat formájában, az alábbiakban foglaltuk össze (1. táblázat).

1. táblázat: A levofloxacin (Tavanic) helye területen kialakult alsó légúti infekciók terápiajában

	Elsőként választandó	Elsőként is választható/alternatív terápia
Krónikus bronchitis akut exacerbációja	<ul style="list-style-type: none"> ■ Ha bizonyítottan, vagy valószínűleg penicillinre rezisztens <i>S. pneumoniae</i> okozza az infekciót ■ Penicillin allergia esetén, szövődményes krónikus bronchitisben ■ Krónikus bronchialis infekció esetén 	<p>Szövődményes krónikus bronchitisben (ha a beteg nem penicillin allergiás)</p> <p>Penicillin allergia esetén, egyszerű krónikus bronchitisben</p>
Területen kialakult pneumónia	<ul style="list-style-type: none"> ■ Ha bizonyítottan, vagy valószínűleg penicillinre rezisztens <i>S. pneumoniae</i> okozza az infekciót ■ Penicillin allergiában szenvedő betegnél 	<p>Ha a beteg ambulánsan kezelhető, de komplikáló, módosító tényező van (pl.: 60 év feletti életkor, diabetes mellitus, kardiális dekompenzáció, COPD, egyéb csökkent védekezőképesség, stb.)</p> <p>Kórházi osztályos kezeléskor (belgyógyászat, pulmonológia, infektológia, stb.) monoterápiában</p> <p>Intenzív osztályos kezeléskor (antibiotikum kombináció szóba jöhet)</p>