

Az otthon szerzett pneumóniák antibiotikum kezelése

az Infektológiai és a Tüdőgyógyászati Szakmai Kollégium közös irányelve
(2006)

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, melyek egyaránt érintették a kórokozók antibiotikum érzékenységét és a rendelkezésre álló antibiotikumok körét, oly mértékben változtatták meg a pneumonia terápiás megközelítését, hogy szükségesnek tűnt a módszertani levélben foglaltak felülvizsgálata.

A változások röviden a következőkben foglalhatók össze:

1. a klinikai vizsgálatok eredménye egyértelműen arra utal, hogy az in vitro béta-laktámokra rezisztensnek minősített *Streptococcus pneumoniae* törzsek okozta pneumóniák sikerrrel 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 nagydózisú penicillin, ampicillin/amoxycillin, illetve cefuroxim, cefotaxim/ceftriaxon valamint az imipenem/meropenem megfelelő empirikus terápiában is a pneumococcus infekciók kezelésére.
2. 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.
3. Egyértelművé vált, hogy dózis emeléssel nem lehet kompenzálni a pneumococcusok csökkent makrolid érzékenységét
4. 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 „atipusos” pneumóniákat okozó patogénekkal, mint *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Legionella pneumophila*val szemben is igen jó.

Általános megfontolások

Az otthon szerzett pneumóniában meghatározó fontosságú kórokozó a *Streptococcus pneumoniae*, ami nemcsak viszonylagos gyakoriságával, hanem az általa okozott pneumonia potenciális súlyosságával is kiemelkedő jelentőségű. Az epidemiológiai vizsgálatok alapján a *Streptococcus pneumoniae* a leggyakoribb bakteriális kórokozó gyermekkorban, idősekben, súlyos alapbetegségben szenvedőkben, valamint a hospitalizációt igénylő otthon szerzett pneumóniákban. Fiatal felnőttkorban a *Mycoplasma pneumoniae* tűnik a leggyakoribbnak. Időskorban a *Chlamydia pneumoniae*, anaerobok, *Legionella pneumophila* és Gram-negatív pálcák (*Haemophilus influenzae*, *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*) is gyakoriak. Elsősorban időskorban kell számolni az aspirációs pneumonia előfordulásával is, bár ez alapbetegséghez társulva, 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 atipusos pneumonia. Ezzel szemben az epidemiológiai vizsgálatokból egyértelműen kiderül, hogy az empirikus terápia

megkezdésekor rendelkezésre álló adatok alapján, beleértve a röntgen morfológiát is, nem dönthető el biztonsággal a pneumonia etiológiája.

Diagnosztika az otthon szerzett pneumóniák diagnózisában

A pneumonia diagnózisát a klinikai képen kívül a rendelkezésre álló radiológiai és laboratóriumi módszerekkel lehetőleg meg kell erősíteni, a kétirányú mellkas felvételt a pneumonia 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.

1. Kétirányú mellkas Rtg. felvétel:

- a vizsgálat segít a pneumonia verifikálásában,
- utal a folyamat kiterjedtségére, tájékoztató jellegű információt adhat az etiológiára vonatkozóan,
- felderíthet alapfolyamatokat (pl. npl),
- kimutathat pleurális folyadékot, abscessust,
- a felvétel lehetővé teszi a folyamat követését.

A kezdődő tüdőgyulladás 24-48 órán belül még sokszor nem ad radiológiai eltérést.

2. 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 akkor adekvát, ha látóterenként 100-as nagyítással 25 fehérvérsejtnél több és 10 laphámsejtnél kevesebb van immunkompetens betegben). A tüdőgyulladás kórokozójának egy része a nasopharynx normál flórájának tagja lehet. Ezen túlmenően a száj-garatban és krónikus tüdőbetegségek esetében az alsó légutakban is, állandóan található átmenetileg vagy tartósan megtelepedő - kolonizáló - baktériumok, amik 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.

3. 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.

4. Szerológiai vizsgálatok: direkt kimutatásra lehetőség van *Streptococcus pneumoniae* (szérum, pleura punktatum, vizelet), *Legionella pneumophila* (vizelet, köpet) diagnózisában. A *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae* antitest kimutatása többnyire csak retrospektív diagnózis megállapítására alkalmas.

5. Az általános laboratóriumi vizsgálatok (fvs, CRP, vércép, egyéb vérkémiai vizsgálatok) a pneumonia 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 megerősödött az a vélemény, hogy az antibiotikum terápia megválasztásában a beteg veszélyeztetettségének mértéke a meghatározó. Az életkor, esetleges alapbetegségek és az aktuális infekció súlyossága (amely attól függ, hogy milyen patogén a kórokozó) együttesen befolyásolja a pneumonia kimenetelét.

Az antibiotikum választásban 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 pneumoniát okoznak (pl. *Streptococcus pneumoniae* infekció letalitása sokszorosa a *Mycoplasma pneumoniae*-nak),
- 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, kefalosporinok, carbapenemek) hatástalanok az un. atípusos kórokozókkal szemben,
- az atípusos kórokozók közül a *Mycoplasma pneumoniae* és *Chlamydia pneumoniae* ellen a makrolidok, doxycyclin és a fluorokinolonok egyaránt hatékonyak, a *Legionella pneumophila* szemben a makrolidok és a fluorokinolonok hatékonyak,
- a *Streptococcus pneumoniae* érzékenysége jelentősen csökkent a penicillin G-vel szemben és ez a változás a penicillin rezisztencia mértékének függvényében az összes többi béta-laktám iránti érzékenységet is csökkentheti. Viszonylag megtartotta hatékonyságát az ampicillin/amoxicillin, a kefalosporinok közül a cefuroxim, cefotaxim, ceftriaxon, valamint a carbapenem csoport (imipenem, meropenem),
- a *Streptococcus pneumoniae* penicillin iránti csökkent érzékenysége gyakran társul a makrolidok (rezisztens 30%), tetracyclinek (rezisztens: 50%) elleni hatékonyság vesztésével is,
- a 2. generációs fluorokinolonokhoz (ciprofloxacín, ofloxacín) képest a 3. generációs levofloxacín vagy 4. generációs moxifloxacín (légúti fluorokinolonok) jelentősen jobb *Streptococcus pneumoniae* ellenes 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 *Moraxella catarrhalis* 95%-ban béta-laktamáz termelők, emiatt a béta-laktamázzal szemben instabil penicillin (pl. ampicillin, amoxicillin), illetve kevésbé stabil kefalosporin származékok (1. generációsok) hatástalanok lehetnek,
- az egyes makrolid származékok között nincs különbség a *Streptococcus pneumoniae* valamint az atípusos kórokozókkal szemben mutatott aktivitásban, viszont az újabb származékok (clarithromycin, azithromycin) lényegesen hatékonyabbak a *Haemophilus influenzae* ellen, mint a régebbiek (erythromycin, roxithromycin), amelyek csak meglehetősen csekély hatással rendelkeznek e kórokozóval szemben
- az antibiotikum kezelést szükség esetén parenterális kezeléssel 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 vizsgálat az akut gyulladáshoz tünetek megszűnte után még hetekig kóros eredményt adhat).

Otthon szerzett pneumóniák csoportosítása illetve antibiotikum kezelése kórokozók és rizikófaktorok szerint

Otthon kezelhető pneumonia: 65 évnél fiatalabb beteg, alaphettség nélkül

Kórokozók: *M. pneumoniae*, *S. pneumoniae*, vírusok, *C. pneumoniae*, *H. influenzae*
 egyebek: *Legionella spp.*, *S. aureus*,
 aerob Gram-negatív pálcák

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

Letalítás: 1% alatt van

Javasolt antibiotikumok:

-makrolid

vagy

doxycyclin

vagy

-amoxycillin (minimálisan 2 g/nap)

-amoxycillin/klavulánsav (2 gramm amoxycillinek megfelelő dózisban)

-cefuroxim-axetil (minimálisan 1000-1500 mg/nap)

Nem ajánlott antibiotikumok:

-penamecillin

-penicillin V

-ampicillin

-cefalexin

-cefaclor

-trimethoprim/sulfamethoxazol

2. gen fluorokinolonok (pefloxacin, ciprofloxan, ofloxacin)

3. gen oralis kefalosporinok (ceftibuten, cefixim)

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* ellenes hatékony terápia csak nagy dózisu parenterális penicillin (8-12 ME/nap) beadásával biztosítható. Miután ambuláns kezelésben ez nem valósítható 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 2g, iv napi 2-4 g adandó
- penicillin allergia esetén (a többi ajánlott antibiotikum mellett) légúti fluorokinolon adása is javasolható
- amennyiben az ajánlott antibiotikumokkal megfelelő dózisban történő kezelés sikertelen, a pneumonia progrediál, légúti fluorokinolon (levofloxacin, moxifloxacin) terápia javasolt
- makrolid származék csak ebben a kórformában javasolt monoterápiában

Otthon kezelhető pneumonia: alapbetegség és/vagy 65 évnél idősebb beteg

Alapbetegségnek minősül:

- krónikus obstruktív légúti megbetegedés
- diabetes mellitus
- krónikus veseelégtelenség
- szívelégtelenség
- bármilyen etiológiájú előrehaladott májbetegség
- egy éven belüli hospitalizáció otthon szerzett pneumonia miatt
- tartós szteroid kezelés
- előrehaladott malignus betegség

Kórokozók: *S. pneumoniae*, vírusok, *H. influenzae*, aerob Gram-negatív pálcák, *S. aureus*
C. pneumoniae

egyebek: *M. catarrhalis*, *Legionella spp.*, *M. tuberculosis*,

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

Empirikus terápiára javasolt antibiotikumok:

- amoxicillin/klavulánsav
 - cefuroxim
 - +/-
 - makrolid
- vagy
- légúti fluorokinolon

parenterális 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
- dozizást illetően a korábbiakban leírtak érvényesek

Otthon szerzett pneumonia miatt hospitalizációt igénylő beteg

Rizikófaktor a következő klinikai képek vagy laboratóriumi eltérések egyike:

- a/. aspirációra utaló klinikai szituáció: zavartság
 - károsodott nyelési reflex
 - alkoholizmus, malnutritio
- b/. fokozott letalításra illetve komplikált kórlefolyásra utal:
 1. fizikálisan

- 30/percnél magasabb légzésszám
 - 60 Hgmm-nél alacsonyabb diasztolés, illetve
90 Hgmm-nél alacsonyabb szisztolés vérnyomás
 - 38,3 °C-nál magasabb láz
 - extrapulmonális manifesztációk (pl. arthritis)
 - zavartság
2. laboratóriumi vizsgálati leletekben
- 4000-nél alacsonyabb vagy 30.000-nél magasabb fvs szám
 - 30%-nál alacsonyabb hematokrit
 - 106 µmol/l-nél magasabb szérum kreatinin
 - P_aO₂ 60 Hgmm alatt, P_aCO₂ 50 Hgmm felett
 - sepsisre vagy szervi elégtelenségre utaló laboratóriumi leletek, mint
megnyúlt prothrombin idő, csökkent thrombocyta szám, fibrin
degradációs termékek megemelkedése (1:40-nél nagyobb)
3. radiológiaiilag:
- több lebeny érintettség
 - üreg képződés
 - gyors radiológiai progresszió
 - pleurális folyadék megjelenése

A fenti 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*, polimikróbás (anaerobot is beleértve), aerob Gram-negatív pálcák, *Legionella spp.*, *S. aureus*, *C. pneumoniae*, vírusok
egyéb: *M. pneumoniae*, *M. catarrhalis*

Letalitás: 5-25% között

Empirikus terápiára javasolt antibiotikumok

- amoxicillin/klavulánsav
- cefuroxim
- ceftriaxon/cefotaxim
- +
- makrolid
- vagy
- légúti fluorokinolon

Megjegyzés

- az antibiotikum választásnál célszerű figyelembe venni, hogy milyen típusu antibiotikumot kapott a beteg az ambuláns kezelés során: ha makrolid kezelés volt sikertelen, akkor béta-laktám vagy légúti fluorokinolon váltás javasolt, ha béta-laktámot, akkor makrolid vagy légúti fluorokinolon javasolt. A nemzetközi tapasztalatok alapján a kezdő empirikus antibiotikum terápiának atipusos kórokozó ellen is hatékonynak 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 atipusos a kórokozó (*Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*), el lehet hagyni a kombinációból a béta-laktámot)

- a lehető leggyorsabban célszerű a parenterális 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 ellenes hatással is rendelkező parenterális béta-laktámok (carbapenemek, cefepim) csak akkor javasolhatók, ha a kórokozó az anamnesis alapján valószínű, mint pl bronchiectasiával járó súlyos COPD-s vagy cysticus fibrosisban szenvedő betegben fellépő pneumoniában

Súlyos, gyakran intenzív osztályos elhelyezést igénylő pneumonia

A magyar orvosi gondolkodásban még nem igazán terjedt el, hogy van az otthon szerzett pneumóniáknak is olyan súlyos formája, ami közvetlen intenzív osztályos elhelyezést igényel, hisz az ott biztosítható szupportív terápia nélkül a beteg nem éri meg az 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/min felett (felvételnél)
- súlyos légzési elégtelenség
- lélegeztetés igénye
- shock (90 Hgmm-nél alacsonyabb szisztolés és 60 Hgmm-nél alacsonyabb diasztolés nyomás)
- vasopressor adásának szükségessége 4 órán túl
- 20 ml/h vagy 80 ml/4h-nál kevesebb vizelet, vagy dialízist igénylő akut veseelégtelenség
- mellkas Rtg: ha bilaterális vagy több lebenyt érintő folyamatot mutat, vagy 48 órán belül 50%-kal nagyobb árnyék alakulása 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 kórokozó. A Gram-negatív baktériumok azokban a betegekben fordulnak elő, akiknél alapbetegség állt fenn, így diabetes mellitus, COPD és alkoholizmus. *Pseudomonas aeruginosa* a bronchiectasiás betegekben okoz leginkább tüdőgyulladást.

Letalitás 25-50%

Empirikus terápiára javasolt antibiotikumok

-ceftriaxon/cefotaxim

- cefepim
- carbapenemek (imipenem, meropenem)
- piperacillin/tazobactam
- +
- makrolid
- vagy
- légtúti fluorokinolonok

Megjegyzés:

- minél előbbi kóroki diagnózisra kell törekedni, igénybe véve az invazív diagnosztikus eljárásokat (BAL, miniBAL, PBS)
- légtúti fluorokinolon monoterápiában való alkalmazása esetén a szokásosnál nagyobb dózis javasolt (levofloxacon 1000 mg/nap)
- aspirációs pneumonia gyanúja esetén anaerob-ellenes 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)
- újabbán a légtúti fluorokinolonok is alkalmazhatók első választandó antibiotikumként súlyos legionellosis kezelésében
- jelenleg Magyarországon csak a levofloxacin iv 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 hatásspektrumába, vagy másodlagosan rezisztens rá, nem elég nagy az antibiotikum dózisa, vagy az alaphettség/időskor miatt nem megfelelő a beteg védekezőképessége. A leggyakoribb probléma, hogy az elkezdett béta-laktám 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 lázталanná 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 középsúlyos beteg kategóriában, viszont eleve súlyos pneumonia esetében igen rossz prognózis jele. A vártnál lassabb javulás vagy romló állapot esetében gondolni kell szövődmények, úgymint empyema, abscessus kialakulására is. A gyógyulás megítélésében fontos szem előtt tartani, hogy 4 hetes kontrollnál fiatal betegben, alaphettség nélkül 60%-ban, idős, alaphettségben szenvedőknél 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 bronchosopia előzetes antibiotikum kezelés után csak 40% körül ad használható információt. A modern képalkotó eljárások (CT) segíthetnek nem ismert alaphettség 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 differenciál diagnosztikai probléma lehet.