

Otthon szerzett pneumónia az ERS 2014-es monográfiája alapján

**Balikó Zoltán
2015. január 23.**

Epidemiológia

- Alsó légúti infekciók halálozása: 3.5 millió/év
- Életkor (incidencia életkorral emelkedik)
- Nem (férfi túlsúly)
- Komorbiditások (pld. COPD-ben az incidencia 22.4/1000/év)
- A hospitalizált CAP esetek harmada/negyede COPD-ben is szenved
- Emelkedő tendencia! Nő a hospitalizált CAP szám is (20-50% között): emelkedő életkor, kísérő betegségek

A CAP kockázati tényezői

1. dohányzás
2. alkoholizmus (>40g/die)
3. alacsony BMI
4. Gyakori kapcsolat kisgyerekekkel
5. Kísérő betegségek: COPD!,
szívelégtelenség, chr. májbetegség,
diabetes, rák
6. A hospitalizált CAP esetek kb. 20%-ában
aspirációs hajlam szerepel
7. Gyógyszerek: ICS, immunszuppresszív
szerek, proton pumpa gátlók (?)

Mortalitás

- Otthon < 1%
- Általános osztály 5-15%
- ICU 40% (Európában az USA-val szemben inkább ICU-n kívül halnak meg a kórházban elhunytak).
- A halálozással összefügg: női nem, komorbiditások, közelmúltban hospitalizáció, orális CS szedés, polymikróbás eredet, bacteraemia, multilobáris, pleurális folyadék, ICU kezelés, szeptikus shock, tudatzavar, akut veseelégtelenség, hatástalan kezdeti antibiotikum (!)
- *S. pneumoniae* esetén 3x halálozási kockázat; a következő 90 napban, de egy évet követően is magasabb a halálozás, mint az átlagos populációban
- Megnő a kardiovaszkuláris mortalitás is pneumóniában!

Etiológia és antibiotikum rezisztencia

- Leggyakoribb kórokozó a *S.pneumoniae* (CAP esetek 1/3-a)
- A legtöbb esetben nem tudjuk meg az aetiológiát (min. 50%-ban a hagyományos mikrobiológiai meghatározások esetén).
- *S.pneumoniae* rezisztencia egészen 4 µg/ml szintig kezelhető.
- 2012 Európa: 11.6 % nem érzékeny penicillinre (északon kevesebb, keleti és déli országokban magasabb-de Spanyolországban 26.7%);
- 10 országban makrolid rezisztencia 25% fölött: nem voltunk a felsoroltak között;
- csak néhány szerotípusban vannak a rezisztens kórokozók. Vakcinával (Pneumococcus konjugált vakcina!) sikeresen védekezhetünk, de újabb rezisztens klónok miatt a vakcina összetételét is változtatni kell.
- Ritka: MDR *P.aeruginosa*, MRSA (< 2%)
- Körültekintő antibiotikum adással megelőzhető a gyógyszer rezisztens pneumococcusok kifejlődése és elterjedése!

Atípusos kórokozók

15 és 45 éves életkor között a pneumóniák 39.7%-át a *Mycoplasma pneumoniae* és a *Chlamydia pneumoniae* okozza (alacsony mortalitással járnak).

Preszumptív diagnózis.

Mycoplasma pneumoniae: otitis, pharyngitis, gastrointestinal érintettség (*Mycoplasma* és *Chlamydia* elkülönítése nehéz, de nem is szükséges-azonos a terápia).

Legionella pneumophila (nyári járványok, sporadikus esetek, nosocomiális infekciók**): konfúzió, szív és veseérintettség, elektrolit eltérések.

Winthrop University scoring system*: relatív bradycardia (Faget sign), fejfájás, konfúzió, béta lactamra nem reagál, hypophosphataemia, magas CRP, emelkedett se-kreatinin (15 feletti pontszám legionellosis mellett szól).
Terápia: levofloxacin-azithromycin.

*Cunha BA Heart Lung 2008; 37: 311-320.**utazás: szállodák fertőzött vízrendszere

CAP-vírus etiológia

- Gyermek CAP esetekben közel 40%-ban, felnőtteknél 25% körül találtak összefüggést vírussal.
- Gyermekeknél RSV a leggyakoribb, felnőtteknél az influenza vírus.
- Rendszerint lappangva indul, gyakran felső légúti hurut van jelen, rendszerint nincs mellkasi fájdalom és leukocytosis.
- Gyakori a bakteriális ko-infekció (legtöbbször *S.pneumoniae*-vel).
- Diagnózishoz felső légúti mintavizsgálat javasolt molekuláris technikával, de baktériummal kevert fertőzés esetén alsó légúti minta szükséges.
- Megjegyzés: még mindig nincs elég adat a gyakoriságot illetően, a kórlefolyás is változó (súlyos kimenetele volt a H1N1 infekciónak).

Mikrobiológiai diagnosztika 1.

Egyre inkább előtérbe kerülnek a genetikai meghatározások.

A korlátaik ellenére még mindig a hagyományos tenyésztési eljárások uralják a diagnosztikát.

Kórokozók:

- *S.pneumoniae* dominál, ezt követik az atípusos kórokozók, majd a respiratórikus vírusok (gyakran *S. pneumoniae*-vel együtt). A *Haemophilus influenzae* és a *Moraxella catarrhalis* COPD-ben és időseknél gyakoribb. *Legionella spp*, *Chlamydophila pneumoniae* a *S.pneumoniae*-vel együtt a leggyakoribb kórokozók, *Legionella*-t egyre gyakrabban identiflikálják.
- *Staphylococcus aureus* ritka (de gondolni kell MRSA-ra, a Panton-Valentine leukocidin poz. *S.aureus* növekvő gyakoriságú).
- *Enterobacteriaceae* és *P. aeruginosa* ritka a hospitalizált CAP esetek között

Megjegyzés: extenzív diagnosztikus teszt leginkább kockázati faktorok (HCAP) ill. ICU ellátásra szoruló súlyos CAP esetén indokolt (Wunderink RG, Waterer MB. The N Engl J Med 2014; 370 (6): 543-551). Szezonális influenza vizsgálat indokolt lehet.

Mikrobiológiai diagnosztika 2.

Polymikróbás etiológia 2-13% között fordul elő.

Mikrobiológiai minták:

Köpet:

Antibiotikum előkezelés nélkül a Gram festés pozitív lelete informatív (*S. pneumoniae*, *S. aureus*, *Haemophilus influenzae*, Gram negatív bacillusok).

Az anaerob tenyésztés ritka.

A *Legionella* antigén vizsgálattal párhuzamosan a tenyésztést is el kell indítani (alacsonyabb a pozitivitása, de más spp.-t is kimutat és utána lehet cluster analízist folytatni – de napokig kell inkubálni a mintát, gyors eredményt nem ad).

Hemokultúra: 20% körüli a pozitivitása, ha nem kapott előtte antibiotikumot. Enyhe /mérsékelten súlyos pneumónia esetén vitatják.

Antigén teszt: gyors eredmény: *S. pneumoniae*

(ICT:immunchromatographiás teszt), *Legionella pneumophila* (BinNax NOW teszt: legionella esetek 90%-át az I. szerotípus okozza).

Mikrobiológiai diagnosztika 3.

PCR technikák

Xpert MRSA/SA pld. ha köpet vagy endotracheális váladék Gram festése *Staphylococcus*-ra utal.

Az új real time pcr platform 24 órán belül eredményt ad:
vírusok/bakteriumok gyors kimutatása a mintából: FilmArray RP respiratory panel (17 vírus, *Chlamydia*, *Mycoplasma*, *Bordetella*) – 1 órán belül;
FilmArray Blood Culture: *Streptococcus*, *Staphylococcus*, *Enterobacteriaceae*, *H. influenzae*, néhány nemfermentáló baktérium kimutatására, 4 rezisztencia gén detektálása.

Unyvero P50 Respiratory Cartridge súlyos pneumóniában: 16 baktérium, egy gomba, 23 antibiotikum rezisztencia márkér.

A kvantitatív vizsgálatok a kolonizációtól való elkülönítést teszik lehetővé, kevert fertőzésénél a dominánst meghatározhatja.

A súlyosság megítélése CAP-ban

- A mortalitás nem mindig párhuzamos a súlyossággal: a PORT analízisnél a pneumónia halálozás közel feléért a komorbiditások voltak felelősek.
- ICU elhelyezés legfontosabb szempontjai a légzési elégtelenség miatt fellépő gépi lélegeztetés igénye és a szeptikus shock következtében a vazopresszor szükségessége.
- A súlyossági pontszámok nem segítenek az antibiotikum választásban, mert mind a típusos, mind az atípusos kórokozók egyaránt előfordulnak enyhe és súlyos pneumóniában.
- Tökéletes súlyossági score vagy biomárker ma még nem létezik.

Súlyossági score-ok

- PSI (Fine et al 1997; 20 pont): a CAP ellátási helyének jobb megítélése: kevesebb beteg kerül kórházba (az életkor és a komorbiditások túlzott szerepe, sok a laboratóriumi lelet)- fiataloknál a prediktív értéke alacsony+hiányzik belőle a COPD és a diabetes mellitus. Leginkább az alacsony kockázatú betegek megítélésére alkalmas (PSI: I.II.).
- CURB65 (akut zavartság, $UN > 7$ mmol/l, légzésszám ≥ 30 /min, szisztolés RR < 90 Hgmm diasztolés RR ≤ 60 Hgmm, életkor ≥ 65 év): nem szerepel benne a hypoxaemia, és van laborigénye. Kórházi elhelyezés megítélésére csak fenntartással alkalmas.
- CRB65: a probléma u.a., mint a CURB65-nél. A három score kb. egyformán prediktálja a mortalitást, de a két utóbbi inkább jósolja meg a magas halálozási kockázatot.
- IDSA/ATS*: 3 minor kritérium=ICU elhelyezés: légzésszám ≥ 30 /min, $PaO_2/FiO_2 \leq 250$, multilobáris érintettség, konfúzió, uraemia ($BUN > 20$ mg/dl), $fvs < 4000/\mu l$, thrombocytá $< 100\,000/\mu l$, $T < 36$ C fok, folyadékpótlást igénylő hypovolaemia.
- SMART-COP: szisztolés tenzió, multilobáris megjelenés, albumin, RR, tachycardia, konfúzió, oxigenizáció, alacsony Ph

*Megjegyzés: túl sok beteg kerülne az ICU-ba ez alapján. Más lenne a helyzet, ha pld. hozzáadnák a $pH < 7.3$ értéket

Biomárkerek

- Procalcitonin: segíthet az antibiotikum indikációban (baktérium-vírus?) – fentartással.
- CRP-a súlyosság megítélésére nem ajánlott, a kezelés hatásosságát jól jelzi (monitorozás).
- Proadrenomedullin: ígéretes márkér,-jól jelzi a betegség súlyosságát, a mortalitás valószínűségét.
- D-dimér: (súlyos szepszis, műtét, trauma, tromboembolia, DIC, májbetegség): pozitív korreláció a kórházi mortalitással, de validálásra vár.
- BNP: további validálás szükséges.
- Copeptin: túlélőkben szignifikánsan alacsonyabb (vasopressin képződés strukturális útja).
- Egyebek...
- Mikrobiológiai terhelés-a mikróbák mennyisége (ha kimutatható).

CAP fenotípusok

- Idősek (komorbiditások szabják meg a kimenetelt).
- Fiatalok (<65 év) gyakrabban típusos tünetek.
- NHAP (nursing home acquired pneumonia): nagyon idősek, kórházi mortalitás elérheti az 50%-ot (sok esetben korlátozzuk a beavatkozást: „hidden or documented treatment restriction”)
- HCAP: Eü ellátásban részesülők + NHAP: kérdéses entitás (Európában nem elfogadott).
- COPD: súlyosabb a CAP, de u.a. a mortalitás, mint COPD nélkül (gyakori a fokozott köpetürítés, mellkas rtg.!)(*P. aeruginosa*).
- Aspirációs pneumónia: a valósnál ritkábban diagnosztizálják-bakteriológia kb. megegyezik a norm. CAP flórával (ritka az anaerob kórokozó!).

HCAP?

Az USA-val szemben Európában nem jelent külön entitást.

Az MDR-re hajlamosító tényezőket egyénenként határozzuk meg:

- a.) strukturális tüdőbetegség
- b.) MDR kolonizáció
- c.) 3-6 hónapon belül hospitalizáció
- d.) 3-6 hónapon belül antibiotikum kezelés

Ilyenkor az aktuális nosocomiális pneumónia guideline szerinti terápia javasolt.

HCAP veszélye: az antibiotikumok „túl használata”-minden esetben széles spektrumú antibiotikum??

CAP a háziorvosi gyakorlatban I.

- „Point of care”: információ 4 percen belül.
- A leggyakrabban vizsgált teszt a CRP-ujjbegyéből nyert vér minta: eredmény 4 percen belül (ára: 4 euro/mérés). De: az eredmények ellentmondásosak, megbízhatósága korlátozott. Az orvosok képzése ugyanolyan eredménnyel járt, mint a CRP alkalmazása az antibiotikum felírás tekintetében.
- Alternatív biomárker: procalcitonin. Csak 0.25 µg/l feletti értéknél adtak antibiotikumot. Normális érték esetén másnap megismételték. A kontroll csoportban 97%-ban, a pct csoportban 25%-ban adtak antibiotikumot.
- Megjegyzés: a CRP 30 mg/l cut of level esetén a pct nem adott plusz információt. Point of care pct-t kidolgoztak (semiquantitativ), de egyelőre a megbízhatósága kérdéses.
- Point of care teszt van vírusokra (influenza, RSV) és *Legionella*-ra is, de nincs *a háziorvosi gyakorlatban*.

CAP a háziorvosi gyakorlatban II.

- CURB65 segít a kórházba utalás megítélésében: 0:otthoni kezelés, 1-2:mérlegelni kell a kórházi elhelyezést, 3-4: sürgős kórházi elhelyezés, mielőbbi antibiotikum beállításával.
- Pulzus oximéter használata fontos (angol felmérés szerint a HO-k csupán 1/5-e alkalmazza).
- Kerülni kell a felesleges antibiotikum felírást! Az elégtelen antibiotikum hatást viszont gyakrabban magyarázzák vírus infekcióval és ritkán vetik fel az esetleges rezisztens kórokozó lehetőségét.
- A prevenciónál nem csak a vakcinációról kell beszélni, hanem a rossz száj (fogászati) higiéniáról is, ami a pneumónia egyik rizikó faktora, valamint a dohányzás leszokásról.

CAP a háziorvosi gyakorlatban III.

- Tüdő ultrahang a háziorvosi praxisban? (infiltráció, levegő bronchogram, pleurális folyadék: mellkas röntgennel konkordáns: 93,4% szenzitivitás, 97.7 % specificitás; egyszerű a használata).
- Otthon kezelt pneumónia esetén orális antibiotikum javasolt, javulás esetén 7 napig (lehet 5 nap is). A pontos időtartam nem egyértelmű.

CAP: empirikus antibiotikum terápia 1.

- Általános szabály: enyhe kórképben szűkebb spektrumú, súlyos betegségben széles spektrumú antibiotikum választás javasolt. Súlyos esetben az antibiotikum adását 4 órán belül meg kell kezdeni! (shock vagy súlyos komorbiditás esetén 1 órán belül!)
- Nem súlyos esetben monoterápia, súlyos esetben antibiotikum kombináció(béta lactam+makrolid) a jó választás (makrolidek antiinflammatorikus hatással is bírnak). Klinikai vizsgálatok hiányoznak (az eddigiek zöme retrospektív)!

CAP: empirikus antibiotikum terápia 2.

ERS/ESCMID) ajánlás kórházba kerülő nem súlyos CAP esetében:

1. aminopenicillin±makrolid
2. aminopenicillin/beta lactamase gátló±makrolid
3. nem-antipseudomonas cephalosporin
4. cefotaxim vagy ceftriaxon ± makrolid
5. levofloxacin
6. moxifloxacin
7. penicillin G ± makrolid
8. Makrolid kíséző betegség és/vagy > 65 év esetén önmagában nem ajánlott !

Antibiotikum adás időtartama kórházba került CAP esetén

- *S.pneumoniae* enyhe esetben 7 nap, súlyosabb esetben 10 nap.
 - Atípusos kórokozó és *Legionella* 10-14 nap.
 - *S. aureus* vagy Gram negatív patogén 14-21 nap.
- Megjegyzés: a megfelelő antibiotikum esetén*

Woodhead és mtsai, Clin Microbiol Infect 2011; 17 (Suppl 6): E1-E59.

i.v.- oral switch terápia

Általában 72 órával az i.v. terápia megkezdése után.

Switch ellen szól a perzisztáló láz, tachypnoe és hypoxaemia.

Procalcitonin segíthet a switch időpontjának és az antibiotikum kezelés tartamának megválasztásában (utóbbi, ha pct <0.25 ng/ml, vagy 80-90% mértékben csökkent). A CRP is értékes a kórlefolyás követésében.

Példák:

^{CC}
Ceftriaxon, Cefotaxim
3. generációs cefalosporin



ceftibuten, cefditoren
orális amoxicillin/clavulánsav 3x/die

A súlyos CAP kritériumai

Minor kritériumok:

- Légzésszám $\geq 30/\text{min}$
- $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 250$
- Multilobáris infiltráció
- Konfúzió/dezorientáció
- Emelkedett BUN: $\geq 20 \text{ mg/dl}$
- Leukopenia (fvs $< 4000/\mu\text{l}$)
- Thrombocyta $< 100\,000/\mu\text{l}$
- Testhőmérséklet $< 36 \text{ C fok}$
- Agresszív folyadékpótlást igénylő hypotonia

Major kritériumok

- IMV
- Vasopresszort igénylő szeptikus shock

≥ 3 minor kritérium major kritérium nélkül ICU felvételt igényel.

Megjegyzés: a súlyos szepszis és a szeptikus shock többségét (39%) a CAP okozza.

CAP: empirikus antibiotikum terápia

ERS/ESCMID ajánlás súlyos CAP-ban:

- *P.aeruginosa* gyanújában: meropenem hatásosabb, mint az imipenem; mindig két *Pseudomonas* ellen hatásos antibiotikum kombinálása szükséges! (amikacin); Ceftazidimet Penicillin G-vel kell kombinálni, hogy *S.pneumoniae*-ra is hassunk; cipro hatástalansága vagy mellékhatása esetén vagy egyszer 750 mg, vagy kétszer 500 mg levofloxacin javasolt.
- Mikor gondolunk *P.aeruginosa*-ra?: ha közelmúltban ≥ 2 hospitalizáció volt; ha közelmúltban (90 napon belül) vagy az elmúlt év során négy alkalommal antibiotikum kezelést kapott; súlyos COPD-ben; orális szteroid (>10 mg/die) esetében.

Pneumónia kiegészítő kezelése: antiinflammatorikus és egyéb ágensek

- **Kortikoszteroidok:** további randomizált klinikai vizsgálatokra van szükség, azok eredményéig nem ajánlott még súlyos pneumóniában sem.
- Statinok: további vizsgálatok kellenek, de aki korábban szedte, az folytassa. (cardioprotekció! Pneumóniában cardiovascularis szövődmények!).
- **Aktivált protein C** (drotrecogin alfa): ellentmondásos eredmények, vérzéses szövődmények: visszavonták a piacról (súlyos szepszisben is).
- Aspirin, clopidogrel: további vizsgálat tárgyai.
- NSAID hatékonysága nem bizonyított (sőt! szövődmények).
- GCSF: hatásossága nem bizonyított (óvatosság-ARDS?).
- **Polyvalens immunoglobulinok:** további randomizált vizsgálatokra lenne szükség.
- Antikoagulánsok: hatásuk nem tisztázott.
- ACE gátlók, ARB-k nem javasoltak (nem igazolt a hatásuk a pneumónia védelemben).
- Nem javasolják a különböző köhögésre ható ill. köptető szereket sem.
- Mellkasi fizioterápia javasolt, főleg, ahol csökkent a köhögési reflex, neuromuszkuláris betegségekben stb. intubált betegeknél hatásossága kérdéses.
- Béta2 agonisták, inhalált NO sem javasoltak.

A CAP korai kimenetele, klinikai stabilitás, klinikai kudarc és a nem oldódó („non resolving”) pneumónia

- Kimenettel: korai javulás (első 3 nap), késői javulás (7 nap múlva), korai rosszabbodás (3 napon belül) késői rosszabbodás (7 napon belül), 7 napon túl, ha se nem javul, se nem rosszabbodik: nem oldódó pneumónia.
- Követés:
 - Tünetek (zavartság, köpetürítés, köhögés, mellkasi fájdalom, nehézlégzés, fáradékonyság, étvágytalanság)
 - Szisztémás gyulladás jelei: láz, fvs. szám, CRP, PCT)
 - Gázcsere: légzésszám, SO₂, PaO₂.

Segít eldönteni az i.v. orális antibiotikum adás váltását (switch) és a kórházi emisszió időpontját.

A klinikai stabilizálódás kritériumai

- Szigorú: $T \leq 37.2$ C fok, $SaO_2 \geq 94\%$, $fR \leq 20/\text{min}$, $SBP \geq 90\text{Hgmm}$, $fC \leq 100/\text{min}$, tiszta tudat, táplálkozik.
- Megengedőbb: $T \leq 38.3$ C fok, $SaO_2 \geq 90\%$, $fR \leq 24/\text{min}$, $SBP \geq 90\text{Hgmm}$, $fC \leq 100/\text{min}$, tiszta tudat, táplálkozik.
- A megengedőbb esetben rövidebb a stabilizációs idő.
- Ha egyszer stabilizálódott, akkor $\leq 1\%$ -ban romlik újra.

A klinikai sikertelenség okai

- Helytelen diagnózis és komplikációk: nem infekt okok kizárása, mint a tüdőembólia, szívelégtelenség, tüdőrák, COP, alveoláris haemorrhagia, eosinophil pneumonia.
- Az infekt/gyulladásos folyamat progressziója: abscessus, empyema, parapneumoniás folyadék, septicaemia stb.
- Egyéb infekció forrás, nosocomiális infekció, pld. húgyuti infekció kathétertől, bronchiektasia akut exacerbációja.
- Lokális vagy szisztémás immun védekezés gyengesége, pld. HIV, hypogammaglobulinaemia, myeloma, endobronchiális obstrukció.

Mi a teendő?

- Kiterjedtebb mikrobiológiai feldolgozás. Keresni a ritkább kórokozókat, pld. vírusok, Mycobacterium spp.
- Kiterjeszteni az antibiotikumokat rezisztens vagy ritka törzsek ellen is.
- Kiterjeszteni a diagnosztikát, ultrahang, CT, bronchoscope stb.
- Adjuváns terápia: oxigén, hydrálás, nutrió.
- A komorbiditások kezelése, CHF és COPD kezelése.
- Újra értékelni az antibiotikumok alkalmazását: dózis, adagolási mód, interakciók, az orális szerek felszívódása, makrolidek, fluorokinolonok QT megnyújtás, a dózis kreatinin clearance-hez illesztése.

CAP és komorbiditások

- A CAP növeli a kardiovaszkuláris betegségek kockázatát (kórházba került CAP esetek között 7% körül észleltek AMI-t). Minél súlyosabb a CAP, annál gyakoribb az AMI.
- Aritmiák: QT megnyúláshoz vezethetnek a makrolidek és a fluorokinolonok.
- Szívelégtelenség is elég gyakori kórházba került CAP mellett (egy retrospektív elemzés szerint 14.1%). Hajlamosítanak: idős kor, megelőző szívbetegség, diabetes mellitus.
- Stroke is gyakrabban fordul elő CAP mellett-után.

Az atherosclerosis gyulladásos betegség: a klinikusoknak a CAP-ra nem csak, mint akcidentális infekcióra kell tekinteniük, hanem kardiovaszkuláris szempontból veszélyeztetett betegekre, akiket fel kell ismerni és megfelelő módon kezelni kell.

Nem oldódó („non resolving”) pneumónia

- Nem rosszabbodik, nem is javul az antibiotikum kezelés mellett. Időtartamot az ATS/IDSA 30 napban jelöli meg. Diagnózis revíziója szükséges: tüdőrák, kp. lebeny szindróma, tbc...
- **A kezelési kudarc és a kezelésre adott lassú válasz** elkülönítésében hasznos lehet a CRP (előző esetben nem csökken, vagy emelkedik, utóbbi esetben fokozatosan csökken).