

MIKOR ADJUNK ANTIBIOTIKUMOT?




Gyermektüdőgyógyász továbbképzés - 2002
Kalocsai Krisztina 2002. Március 2.

DALLA GYERMEKTUDŐGYÓGYÁSZATI TÁRSASÁG

Miért adunk leggyakrabban ?

- feltételezett vagy igazolt fertőzés
- klinikai instabilitás
- lázas állapot
- fertőzés megelőzése



Alapkérdések

- MIÉRT ?
- MIT ?
- MENNYIT ?
- MEDDIG ?



Antibiotikum alkalmazás 1. Befolyásoló tényezők

Objektív tényezők

- kóros bakteriológiai vizsgálati eredmény releváns mintából
- nosocomialis környezet
- immunszuppresszió

Szubjektív tényezők

- defenzív szemlélet
- beteg elvárása
- téves diagnózis
- időfaktor
- hiányos képzettség
- gyógyszeripar befolyása

Antibiotikum alkalmazás 2.

- Lázas beteg antibiotikum kezelése, konkrét infekció feltételezése nélkül sem empirikus terápiának, sem terápiás próbának nem tekinthető.
- Célzott kezelés csak releváns helyről származó minta értékelése alapján történhet.

Bakteriológiai minta értéke egyes kórképekben 1.

- Releváns minta: az infekció helyéről származó vizsgálati anyag
- Releváns kórokozó: mikrobiológiai statisztikai adatok alapján az adott kórképben szóba jövő izolált patogén

Bakteriológiai minta értéke egyes kórképekben 2.

<u>Kórkép</u>	<u>Irreleváns</u>	<u>Releváns</u>
AOM, ASM	orr,-torokvál.	dobüregi-, sinuspunct.
PNEUMONIA	„rutin” légúti secretum	pleurális foly. haemocult.
SEPSIS	mucosalis vál.	CSF, HK

Az antibiotikum kezelés lehetőségei

- Observatio
- Empirikus kezelés
- Terápiás próba
- Célzott kezelés
- Profilaxis



Observatio 1.

- hemodinamikailag stabil, ép immunitású beteg
- nincs diagnózis, nincs spec. kezelés
- célja: a kórisme megállapítása
- tartama: változó



Observatio 2.

- minél hosszabb idő telik el változatlan, jó általános állapotú beteg megfigyelése során...
 - minél régebb óta és minél többféle antibiotikumot kapott lázas betegünk...
- ... annál biztonságosabban hagyhatjuk a továbbiakban kezelés nélkül

Empirikus kezelés

(preszumpatív, vak, iniciális, tapasztalati)

- Feltételezett fertőzés + kockázatos várakozás
- célja:
 1. a betegség meggyógyítása
 2. a feltételezett infekció megerősítése vagy elvetése
- tartama: változó

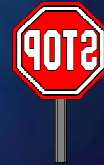


Az empirikus kezelés javallatai

- Klinikailag szignifikáns fertőzés
(megállapított kórisme, progresszív és/vagy potenciálisan fatális kórkép, releváns mintavétel)
- Neutropéniás láz
- Más (nem fertőző) okkal nem magyarázható hemodinamikai instabilitás
(dysthermia, tachycardia, tachypnoe, leucocytosis⇒
4-ből 2⇒SIRS+infekciós góc⇒ empirikus kezelés)

Empirikus kezelés ellenjavallatai

- nincs életet veszélyeztető betegség, vagy gyors állapotromlás
- konkrét fertőzés feltételezésének hiánya
- a fertőzés antibiotikummal nem befolyásolható



Terápiás próba

- egyetlen, feltételezett, de nem bizonyított kórokozó
- szelektív kezelés
- célja: 1. ex juvantibus diagnózis
2. gyógyítás
- tartama: előre meghatározott

Célzott kezelés (specifikus)

- Ismert kórokozó (dokumentált fertőzés)
- Célja: gyógyítás
- tartama: kórképenként változó



Profilaxis

- Patogén specifikus ill. postexpozíciós
(B.pertussis, N. meningitidis, Hib, TBC, HSV (genit.),
N. gonorrhoeae, malária)
- Betegség, -testrész, -szervspecifikus
(rheumás láz, inf. endocarditis, rec. otitis media,
húgyúti fertőzés, utazók hasmenése, influenza A)
- „Gazda”specifikus
(asplenia, neutropaenia, CGD, újszülött, HIV,
haemoglobinopathia, immunsuprimált)
- Perioperatív

Felső légúti fertőzések

Mit **ne kezeljünk**...

- „common cold”
- laryngitis subgl.
- légúti allergia
- acut viralis sy.
- mononucleosis sy.

Mit **kezeljünk**...

•ANTIBIOTIKUMMAL?

- angina streptococcica
- otitis media
- sinusitis ac.
- epiglottitis ac.

A tonsillopharyngitis kezelésének szempontjai

- A mindennapi gyakorlatban csak a **S. pyogenes** okozta kórképet kell kezelni
- A klinikai kép nem mindig egyértelmű
- mikrobiológiai vizsgálat (teny., AG)
- „Drug of choice”: **PENICILLIN** (10 nap)
- alternatív kezelés Pe. allergia esetén: makrolid vagy clindamycin

Akut otitis media és sinusitis kezelésének szempontjai

- Leggyakoribb kórokozók:
S. pneumoniae (35-40%), *H. influenzae* (20-25%), *M. catarrhalis* (10-15%),
S. pyogenes (5-8%)
- akut virális szindróma szövődményei
- releváns minta! (orr-,torokváladék - nem !
dobüregi v. sinuspunctatum - igen!)
- *S. pneumoniae*→PBP, *H.inf.*, *M. cat.* ⇒
béta-laktamáz⇒⇒Terápia?

AOM és ASM kezelése

Empirikus kezelés:

- 1. lépcső: **emelt dózisú AMOXICILLIN**
- 2. lépcső: amoxicillin+klavulánsav
új makrolid (clarithromycin
v. azithromycin)
- 2. gen. cephalosporin
- 3. lépcső: ceftriaxon
- 4. lépcső: vancomycin



Területen szerzett pneumóniák diagnózisa és kezelése csecsemő -és gyermekkorban

USA: 5. vezető halálok

WHO: globális 5 év alatti
halálozás 25%-a

A magas morbiditás és mortalitás háttere

- A pneumóniára fogékony betegek számának növekedése (AIDS, immunszupresszió)
- „Új” kórokozók megjelenése
- A patogének rezisztencia viszonyainak változása

Definíció

A TÜDŐ ALVEOLUSAIBAN ÉS/VAGY
INTERSTICIUMÁBAN ZAJLÓ AKUT VAGY
KRÓNIKUS GYULLADÁS

Osztályozás

- Eredet szerint:
 - vírusos
 - bakteriális
 - gombás
 - egyéb
- Infiltrátum alapján:
 - lobaris
 - bronchopulmonalis
 - intersticiális
- Kórlefolyás szerint:
 - akut (enyhe, közép súlyos, súlyos)
 - krónikus
- Klinikai kép szerint:
 - típusos
 - atípusos
- Akvirálás helye szerint:
 - CAP (community acquired)
 - HAP (hospital acquired)



Korcsoporra jellemző patogének

<u>Újszülöttkor</u>	<u>1-3 hónap</u>	<u>3 hó-5 év</u>	<u>5 év felett</u>
CMV, RSV	<u>RSV</u>	<u>RSV</u>	
Influenzavirus	Influenzavirus	Influenzavirus	<u>Influenzavirus</u>
PIV, RSV, HSV	PIV	<u>PIV</u>	
VZV, Enterov.	Adenovirus		
<i>M. hominis</i>	<u><i>C. trachomatis</i></u>	<i>M. pneumoniae</i>	<u><i>M. pneumoniae</i></u>
<i>U. urealyticum</i>			<u><i>C. pneumoniae</i></u>
<i>C. trachomatis</i>			
<u>B. csop.</u>	B csop.		
<u>Streptococcus</u>	Streptococcus		
<i>L. monocytog.</i>	<i>H. influenzae</i>	<i>H. influenzae</i>	<i>H. influenzae</i>
<i>G. neg</i> bélbakt	<u><i>S. pneumoniae</i></u>	<u><i>S. pneumoniae</i></u>	<u><i>S. pneumoniae</i></u>
<u><i>S. aureus</i></u>	<i>S. aureus</i>	<i>S. aureus</i>	<i>S. aureus</i>
	<i>P. carinii</i>	A csop.	A csop.
		Streptococcus	Streptococcus

Típusos bakteriális pneumónia

- az összes pneumónia ~10-30 %-a
- vezető kórokozó: *S.pneumoniae*
- *H. influenzae* ↓ oltás!
- B csop. Streptococcus, *S. aureus* - újszülöttkor
- A csop. Streptococcus (*S.pyogenes*) - invazív fertőzés részjelenségeként

Atípusos bakteriális pneumónia

- 5 éves kor felett az összes pneumónia 40%-át *Mycoplasma pneumoniae* és *Chlamydia pneumoniae* okozza

Vírusos pneumónia

- 1 hó-10 év között a pneumóniák 2/3-a
- 5 éves korig RSV, PIV a leggyakoribb
- influenza minden életkorban, főleg járvány idején jelentős
- VZV, HSV, CMV szisztémás betegség kapcsán jön szóba

Gomba és egyéb pneumonia

- ép immunitás esetén Magyarországon nem jön szóba
- súlyosan dystrophiás csecsemőkben ritkán *P. carinii* lehet kórokozó

Diagnózis



Anamnézis

- életkor, epidemiológiai adatok, vakcináció, alapbetegség)
- jelen betegséggel kapcsolatos tünetek és panaszok (láz, köhögés jellege, időtartam, légszomj, egyéb)

Fizikális vizsgálat

- Pneumónia **GYANÚJA:**
 - légzészavarra utaló jelek + kopogtatási és hallgatósági eltérések
- Egyéb extrapulmonális tünetek (ált. állapot, sepsis sy., bőrijelenségek, otitis, myringitis bullosa, conjunctivitis)

Képalkotó vizsgálatok 1.

- **Kétirányú mellkas felvétel:**
 - **alveolaris:** egynemű fedettség, aérobronchogram (általában bakt. eredet)
 - **intersticiális:** peribronchiális rajzolat fokozódás, diffúz, foltos beszűrődések (jobbára vírus, atípusos eredet)
 - **bronchopneumonia:** kétoldali, apró gócos, periféria felé kifejezettebb (bakt. eredet)

Képalkotó vizsgálatok 2.

A 2 ir. **mellkas rtg felvétel**
szükséges, de nem elégséges feltétel

- Ma ajánlott követelmény
- a morfológiai kép alapján gyakran nem dönthető el az eredet
- alveoláris infiltráció esetén bakteriális folyamatot kell feltételezni
- szövődmények morfológiai képe (pl. tályog, ptx, empyema) bakteriális eredet mellett szól

Képalkotó vizsgálatok 3.

- Ultrahang vizsgálat
mellkasi folyadékgyülem megítélése,
vezérelt lebocsátása és követése
- CT és MRI
tályog, mediastinumba terjedő
folyamatok, diff. dg.

Invazív vizsgálatok

- Thoracocentesis
mintavétel, terápia
- Bronchoscopya
mintavétel, lavage, idegentest

Laboratóriumi vizsgálatok

- Akut fázis reakciók (vvs. süllyedés, vérkép, CRP, PCT)
- Kiegészítő laboratóriumi paraméterek (Astrup, sepsis „work up”)

Összefoglalva:

- **fizikális+képalkotó+laboratóriumi** vizsgálatok **együttesen** értékelve pneumóniát **BIZONYÍTANAK**
- az etiológiára vonatkozóan bizonyos következtetéseket is megengednek

Általános jellemzők

Jellemzők	Típusos bakteriális	Atípusos bakteriális	Atípusos virális
Kor	Bármely	5 év felett	Bármely
Évszak	Tél	Egész évben	Tél
Kezdet	Hirtelen	Fokozatos	Hirtelen
Láz	Magas	Mérsékelt	Magas
Köhögés	Produktív	Improduktív	Improduktív
Dyspnoe	Gyakori	Ritka	Gyakori
Kísérő tünetek	Hasfájás, sepsis, Herpes labialis	Conjunctivitis Myringitis bullosa	Hurut, Bronchospasmus
Hallgatózás	Crepitatio	Változatos	Diffúz, vegyes
Röntgenkép	Alveoláris inf.	Változatos	Intersticiális inf.
Pleurális effusio	Gyakran	10-20%	Nem

Etiológiai vizsgálatok 1.

A. Típusos bakteriális pneumónia gyanúja:

□ **Tenyésztés:**

1. pleurális folyadék
2. BAL
3. hemokultúra
4. köpet (felnőtt) →

→ bizonyító értékű

→ valószínűsítő értékű

□ **Bakteriális antigén kimutatás:**

specifitás: 100% szenzitivitás: 50-95%
vér, pleurális folyadék: *S. pneumoniae*, *H. inf.*,
vizelet: *L. pneumophila*, *S. pneumoniae*

Etiológiai vizsgálatok 2.

B. Atípusos bakteriális pneumónia gyanúja:

Mycoplasma pneumoniae

- KKR módszer (IgG - savópár)
4x titeremelkedés 13-20. nap között kórjelző
- ELISA (spec. IgM, IgA) klinikummal
korreláló esetekben informatív

Chlamydia pneumoniae

- IFA ? Nem specifikus - igazolásra nem alkalmas

Etiológiai vizsgálatok 3.

C. Vírus pneumónia gyanúja:

- immunológiai módszerek:
 - spec. ellenanyagok kimutatása FA, ELISA, KKR
 - Influenzav., VZV, CMV, HSV
- antigén kimutatás: légúti szekrétumból
 - RSV
- vírusizolálás (rutinszerűen nem alkalmazzuk)

Kezelés



Pneumóniás betegek kategorizálása

Eldöntendő:

- Otthoni vagy kórházi kezelés szükséges ?
- Milyen tapasztalati kezelést válasszunk ?

Szemponatok

- a beteg állapota
- a pneumónia súlyossága a
- WHO-kritériumok alapján
 - enyhe: tachypnoe
 - súlyos: tachypnoe+dyspnoe
 - nagyon súlyos: tachypnoe+dyspnoe+cianózis
- rizikófaktorok

Kórházi kezelés indikációi

- súlyos pneumonia
- systemás érintettség
- sepsis syndroma
- recidiváló pneumonia
- megelőző sikertelen antibiotikum kezelés
- rizikófaktorok

Otthoni kezelés indikációja

- Enyhe pneumonia, kórházi kezelés indikációi nélkül

Bakteriális pneumónia

Általános alapelvek

- többnyire „végig” empirikus terápia
- a leginkább várható patogénekre ható szert kell választani
- AB in vivo hatásossága ~ klinikum súlyossága
- releváns izolátum esetén célzott kezelés
- *S. pneumoniae* ellen hatásos szer szükséges

A terápia mikrobiológiai alapjai

- *S. pneumoniae* törzsek rezisztenciája (**PBP**) penicillinkötő fehérje strukturális változásán alapul⇒
 1. emelt dózisú amoxicillin a MÉ törzsekkel szemben klinikailag hatásos
 2. egyes 2., 3. gen. cephalosporin is- (cefuroxim, ceftriaxon, cefotaxim,)
 3. oralis 3.gen. cephalosporin Mo-n nem!

A terápia mikrobiológiai alapjai

4. *Pe. resistens* törzsek 3. gen cephalosporinra érzékenyek lehetnek, esetenként kizárólag csak vancomycinre érzékenyek

MIC meghatározás !

- *H. influenzae* törzsek ~15%-a **β - laktamázt** termel, velük szemben β - laktamáz gátlószert vagy β - laktamáz stabil szert kell adni
- Atípusos pneumónia kórokozókkal szemben a makrolidek hatásosak, β - laktámok nem!

A terápia mikrobiológiai alapjai

- a *Pe.* érzékeny *S. pneumoniae* törzsekkel szemben a makrolidek hatásos alternatív szerek, a mérsékelten érzékeny törzsek esetében változó hatékonyságúak
- a *H. inf.* törzsekkel szemben az új makrolidok hatásosak

S. pneumoniae penicillin rezisztenciája

- 1999 OEK: 63% É
37% (MÉ+ R) /18-18%/
- 2000 Szt. László Kh. (318 izolátum)
78% É
22% (MÉ+R) / 30% R/

Ajánlott empirikus antibiotikum választás 1.

Enyhe, otthon kezelhető pneumónia

új makrolidok (főként 5 év felett)

vagy

2. gen. oralis cephalosporin

vagy

Aminopenicillin (emelt adag)+béta-laktamázgátló per os.

Ajánlott empirikus antibiotikum választás 2.

Súlyos vagy enyhe+rizikófaktor kórházi kezelése:

- 3 hó felett:
parenterális 2.-3.gen. cephalosporin
+/-
makrolid
- újszülött-3 hó:
parent. Cefotaxim+ Ampicillin
(Erythromycin csak B. pertussis v. Chlamydia)

A kezelés időtartama

- típusos bakteriális pneumónia:
megfelelő klinikai válasz esetén, a láz elmúltát követően 1-2 hétig
S. aureus: 3 hétig
- atípusos bakteriális pneumónia:
minimum 2-3 hétig

Víruspneumónia

Általános alapelvek

- nem specifikus immunmodulátor és antivirális kezelés nem javasolt
- specifikus terápia Influenza A,B-vírus, HSV, VZV, RSV, CMV fertőzés esetén jön szóba, melynek indikációja infektológus döntése legyen
- antibiotikummal a szekunder bakteriális fertőzés nem előzhető meg
- súlyos pneumónia kórházi kezelést igényel

Specifikus antivirális kezelés lehetőségei

- Influenza A.....amantadine, rimantadine
- Influenza A,B.....oseltamivir
- HSV/VZV.....aciclovir
- CMV.....ganciclovir
anti-CMV immunglobulin
- RSV.....ribavirin
hum. monoklonális RSV
F antitest

Megelőzés

□ Vakcináció:

S. pneumoniae 23 szerotípus ellen
polysaccharid, 11 szerotípus ellen
konjugált vakcina

H. influenzae b ellen konjugált
vakcina

Influenza A+B kombinált vakcinák
RSVIG és palivizumab

□ **MIÉRT ?**

□ **MIT ?**

□ **MENNYIT?**

□ **MEDDIG ?**

