

# Az antibiotikum-választás szempontjai szepszisben

**Az utóbbi húsz évben a szepszisben megbetegedettek száma tovább emelkedett, és a statisztikai adatok szerint minden negyedik-ötödik beteg meghal ebben a betegségben.**

**Szalka András**

Szent Imre Kórház, Budapest

**M**egváltoztak az elmúlt években a szepszissel kapcsolatos fogalmak és meghatározások, valamint új elképzelések honosodtak meg a patomechanizmussal kapcsolatban.

Egyelőre távol vagyunk attól, hogy az állatkísérletek és az emberben tapasztalt vizsgálatok eredményeit a humán gyógyításban is eredményesen használhatnánk. Bár ma már vannak biztató terápiai beavatkozások (aktivált protein-C adása, intenzifikált inzulin-terápia, korai és kis dózísú szteroidkezelés), emberben eddig még az antimediator-specifikus terápiával nem sikerült előnyösen befolyásolni a szepszis kimenetelét. A jelenlegi komplex terápia alapja – a szepszis minél korábban történő felismerése mellett – az adekvát antibiotikum-kezelés, a szepszis góccának megszüntetése, valamint a szervek maximális oxigenizációjának biztosítása az intenzív terápia segítségével.

Az előrelépéshez a felsoroltak óhatatlanul megkövetelték, hogy nemzetközi szinten összefogás jöjjön létre, és új stratégiát dolgozzanak ki a szepszis ellátásában. Négy évvel ezelőtt indult útjára a „Surviving Sepsis Campaign”, amelynek legfőbb céljai a következők: ráirányítani a klinikusok figyelmét a szepszis, a súlyos szepszis és a szepszis sokk incidenciájára; a súlyos szepszis kezelésére új útmutatókat kidolgozni; ezek felhasználásával világszerte alapvető változást létrehozni a szepszis egységes, korszerű ellátásában. Számos nemzetközi fórumon történő előkészítés után, 2004-ben a kampány irányítói közzétették azt az útmutatót, amely már evidenciákra alapozva javíthatja a szepszisben megbetegedettek életkilátását.<sup>1,2</sup> Hazánkban az Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás

Szakmai Kollégium, e mozgalom keretében, 2003–2004-ben szintén megfogalmazta a súlyos szepszis, valamint a szepszis sokk kezelésének szakmai irányelveit.<sup>3</sup>

Mielőtt részletesen foglalkoznánk az antimikrobás kezelés legfontosabb elveivel, érdemes figyelembe venni a hazai ajánlás bevezetőjét. Ez a következő megállapításokat mondja ki: „Általánosságban megállapítható, hogy az antibiotikumok alkalmazása kulcsfontosságú terápiai eszköz a súlyos szepszis és a szepszis sokk kezelésében. Az 1960-as és 1970-es években jelentek meg az első olyan randomizált tanulmányok, amelyek az in vitro antibiotikum-rezisztencia és a Gram-negatív baktériumok okozta súlyos fertőzés túlélésének összefüggéseit vizsgálták. Ezek a vizsgálatok azt mutatták, hogy az adekvát kezelés növelte a túlélési arányokat. Sajnálatos módon ezt követően újabb nagy klinikai tanulmányok nem jelentek meg Gram-negatív infekciókban az antibiotikumok empirikus alkalmazásának hatékonyságáról. Ezen túl – némileg meglepő módon – sem a Gram-pozitív baktériumok, sem pedig a gombák által okozott súlyos szepszis, szepszis sokk empirikus kezelésének eredményességéről sincsenek modern, jól kontrollált, kettős vak, meggyőző tanulmányok. Ajánlás: az adekvát empirikus antimikrobás kezelés javítja a Gram-negatív, Gram-pozitív baktériumok, illetve a candidák okozta súlyos szepszis és szepszis sokk túlélését. Bizonyítottság: Gram-negatív baktériumok D, Gram-pozitív baktériumok E, candidák D.”<sup>3</sup>

## AZ EMPIRIKUS ANTIBIOTIKUM-TERÁPIA ELKEZDÉSE

Az esetek döntő többségében kezdetben nem áll a klinikus rendelkezésére a mikrobiológiai vizsgálatok eredménye. Ma már azt is tudjuk, hogy az antimikrobás terápia 24 óras késlekedése elkezdésében nagyon sok-

szor irreverzibilissé teszi a szepszist (enormis mennyiségű citokinek szabadulnak fel!). Amennyiben tehát a klinikusban felmerül a szepszis gyanúja, egy órán belül – a releváns minták mikrobiológiai vizsgálatra történő levétele után – el kell kezdeni az iv. antibiotikum-kezelést (bizonyítottság: E).

## AZ ADEKVÁT ANTIBIOTIKUM-TERÁPIA JELENTŐSÉGE

Több tanulmány egyértelműen azt támasztotta alá, hogy a nem adekvát empirikus antibiotikum-kezelés – szemben az adekváttal – szignifikánsan növeli a letalitást. Ez még akkor is bekövetkezik, ha a mikrobiológiai vizsgálatok alapján később korrigálják a tévedést<sup>4</sup> (bizonyítottság: D).

Ahhoz, hogy az empirikus terápia adekvátan kerüljön kiválasztásra, sok tényezőt kell tekintetbe venni.<sup>2,3,4</sup> Ezek közül a legfontosabbak a következők:

Területen, ápolási otthonban, kórházban szerzett-e a szepszis (MDR [„multiple drug resistant”] kórokozók elsősorban a kórházakban, illetve azok intenzív terápiai osztályain jönnek szóba)?

Primer (kimutatható góc nincs) vagy szekunder a szepszis (valamilyen jól meghatározható gócból indult ki [pl. légutak, húgyutak, hasüregi góc, bőr- és lágyrészek stb.]?) A primer szepszis legtöbbször intravaszkuláris kanüllel hozható kapcsolatba. Elsődleges vagy másodlagos véráramfertőzésekben más és más kórokozókra lehet számítani, eltérő antibiotikumrezisztencia-viszonyokkal.

Tisztázni kell a szepszisben megbetegedett személy alapbetegségét (pl. diabetes mellitushoz legtöbbször Staphylococcus aureus-vérmérgezés társul). Létezik-e szepszisre hajlamosító tényező (pl. abszolút granulocytopenia), történt-e előzetesen valamilyen orvosi beavatkozás (pl. citoszkópia, ERCP, műtéti seb stb.)? Az említettekől

nagy valószínűséggel vissza lehet következteni az etiológiai ágensre.

Jól választani tehát csak akkor lehet, ha megpróbálunk „kórokozóban gondolkodni”. Ezenkívül fontos az antibiotikumrezisztencia-viszonyok naprakész ismerete (természetes, országos, helyi rezisztencia). MDR kórokozókra akkor kell gondolni, ha több kockázati tényező megtalálható (pl. korábban a beteg antibiotikum-kezelésben részesült, közelmúltban kórházi elhelyezés történt, a sepszis kezdetekor a megbetegedett már legalább öt napja kórházban ápolták, gépi lélegeztetésben részesült). Tetszerően kimondható, hogy más és más mikrobák találhatók (különböző antibiotikum-rezisztenciával) a különböző kórházakban és az egyes osztályokon, valamint e helyeken időről időre változik a rezisztencia-helyzet. Ebből következik, hogy gyakran és ismételten szükség van rutinszerű adatgyűjtésre (surveillance).

Egyéb szempontok a megfelelő empirikus antimikrobás kezelés megválasztásában

Az empirikus antimikrobás kezelés megválasztásában léteznek olyan szempontok is, amelyek hosszú évtizedekkel ezelőtt kerültek megfogalmazásra, de ma is igazak, és jelentőségük mit sem csökkent, sőt egyesek jelentősége még fokozódott. Az alábbiak feltehetően kiemelendők:



#### A SEPSZIS ANTIBIOTIKUM-KEZELÉSÉNEK ALGORITMUSA

A klinikusban a kórelőzmény és a klinikum alapján felmerül a sepszis gyanúja

Minták vétele mikrobiológiai vizsgálatra; 1 órán belül el kell kezdeni az empirikus antibiotikum-kezelést (Figyelembe kell venni a rezisztenciaviszonyokat és az MDR patogének kockázati tényezőit)

24–48 óra múlva értékelni kell a klinikai állapotot (hőmérséklet, fehérvérsejtszám, PCT, oxigenizáció, hemodinamikai állapot, szervek működése)

##### Klinikai javulás

Spektrumszűkítés a mikrobiológiai eredmények alapján és 7–8 nap után a további antibiotikum-kezelés szükségességének felülvizsgálata

##### Nincs javulás

Felülvizsgálat:  
1. rezisztens patogén;  
2. szövődmény (abszcessus, empyema);  
3. Sepszis kizárható.

Minden sepszisben megbetegedettnek – kezdetben mindenképpen – maximális dózisú antibiotikumot kell kapnia. Az aludozírozás magában rejti egyrészt azt, hogy az infekció helyén elégtelen lesz az antibiotikum-koncentráció (sem a baktériumok előléését, sem a szaporodásuk leállítását nem sikerül elérni), másrészt a kis dózis kifejezetten gerjeszti a rezisztenciát.

Nem elhanyagolható szempont a dózis meghatározásában az sem, hogy már a sepszis nagyon korai szakában romlik a veseműködés, és ezzel szinte párhuzamosan a máj is érintetté válik. Ugyanakkor nem szabad figyelmen kívül hagyni azt a tényezőt, hogy a súlyos beteg nagy mennyiségű folyadékpótlásban részesül, és ez befolyásolja az antibiotikumok eloszlását a szervezetben. Tehát a farmakokinetikai ismeretek elengedhetetlenek.

Természetesen ismerni kell a választandó antibiotikum(ok) mellékhatásait és interakcióit.

Elméletileg kombinációs kezelést (legtöbbször  $\beta$ -laktám antibiotikum+aminoglikozid a gyakorlat) akkor alkalmaznak, ha spektrumszélesítésre van szükség, additív vagy szinergikus hatás várható a két szer között, és az a cél, hogy minél később alakuljon ki a választott gyógyszerekkel szemben rezisztencia. Ez akkor lehet kezdetben indokolt, ha a) a várható kórokozó Staphylococcus aureus, Enterococcus-species, Pseudomonas aeruginosa; b) a beteg neutropeniás (abszolút granulocytaszám  $<500/\text{mm}^3$ ); c) súlyos sepszisben a góc (kiindulási infekció helye) nem határozható meg; és d) az intenzív terápiás osztályon nagy arányban fordulnak elő MDR-mikrobák.

#### ESZKALÁCIÓS ÉS DEESZKALÁCIÓS ANTIBIOTIKUM-KEZELÉSI STRATÉGIA

Jelenleg a sepszis korszerű antibiotikum-kezelésében alapvető az úgynevezett deeszkalációs terápiás stratégia. Ez a gyakorlatban azt jelenti, hogy első választásként meg kell próbálni az összes szóba jöhető kórokozóknak megfelelő legszélesebb spektrumú antimik-

robás kezelést alkalmazni, és amikor a mikrobiológiai vizsgálatok eredményei megérkeznek (24–48 óra), ennek megfelelően szűkíteni a spektrumot, illetve felülvizsgálni az esetleges kombináció monoterápiává történő alakítását (Táblázat). A deeszkalációs antibiotikum-kezelési stratégia mindenképpen költségkímélő. Ugyanakkor legalább olyan fontos az is, hogy ennek révén sokkal kevésbé romlanak a rezisztenciaviszonyok, mint ha a továbbiakban is a maximálisan széles spektrumú terápiában részesült volna a sepszisben megbetegedett.<sup>4,5</sup>

Az eszkalációs kezelési stratégia alapjait az volt, hogy mindig legyen tartalékban olyan széles spektrumú szer, amelyet sikertelenség esetén lehet adni. Ez magával hozta, hogy egyes antibiotikumokat „nagyágyúnak”, „páncélszerkevény-készítményeknek”, „katasztrófakezelésnek” nevezték el, és csak másodsorra alkalmazták őket. Az elmúlt 8–10 évben bebizonyosodott e felfogás tarthatatlansága, illetve az, hogy az első és jól megválasztott, idejében, maximális dózisban kezdett specifikus terápia eredményesen befolyásolhatja a sepszis kimenetelét. Vagyis a deeszkalációs kezelés értelmében nincsenek úgynevezett tartalék antibiotikumok, csak infekciók és kórokozók. Nagyon sok helyen, ahol elkezdtek alkalmazni e stratégiát, kiderült, hogy a sepszis kezelésének időtartamát is rövidíteni lehetett (7–10 napra), ami természetesen ugyancsak csökkenti a költségeket.<sup>5</sup>

#### HIVATKOZÁSOK

- Levy M. M.: The Surviving Sepsis Campaign. Advances in Sepsis. 2004;3:74.
- Dellinger R. P. et al.: Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. Crit. Care Med. 2004;32:858–873.
- Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás Szakmai Kollégium: A súlyos sepszis és a septicus sokk kezelésének szakmai irányelvei 2003. Aneszteziológia és Intenzív Terápia. 2004;34(Suppl 1):3–58.
- Richards G. A.: The therapeutic challenge of Gram-negative sepsis: Prolonging the lifespan of a scarce resource. Clin. Microbiol. Infect. 2005;11(Suppl 69):18–22.
- Kollef M. H., Micek S. T.: Strategies to prevent antimicrobial resistance in the intensive care unit. Crit. Care Med. 2005;33:1845–1853.