

Területen kialakult pneumonia költséghatékony terápiája kórházban

Gondolatok egy tanulmány margójára

Dr. Kovács Gábor, Szent László Kórház

Az empirikus antibiotikum választás nehéz feladat. A választásnál gyakran támaszkodnak nagy tanulmányok eredményeire. A területen kialakult pneumonia esetén mikrobiológiai szempontból jó választás lehet a béta-laktám + makrolid és a respiratorikus fluorokinolon terápia egyaránt. A közleményben ismertetésre kerül az új respiratorikus fluorokinolon – a moxifloxacin – költség/hatékonyágát bizonyító tanulmány. Az ilyen vizsgálatok biztosítják a terápiás protokollok kialakításának gazdaságossági megalapozottságát.

A gyógyítás elsajátításában – mint minden gyakorlati tudományban – alapvető a jó graduális képzés. A pálya kezdetén lényeges, hogy kiváló – az orvosi gondolkodásra tanító – mesterek „szárnyai” alatt történjenek a kezdeti tétova lépések. Mindezen alapok után, az önálló tevékenységet csak úgy lehet magas szinten folytatni, ha az orvos napról-napra képi magát. A képzés és a továbbképzés fontos részét képezik a klinikai vizsgálatok, illetve azok ismertetése. Egy diagnosztikus és terápiás stratégia felállításának ugyanis már nem csak a tankönyvi ismeretekre, hanem az újabb vizsgálatok eredményeire is támaszkodnia kell. A klinikai vizsgálatok megállapítják, hogy egy diagnosztikus vagy terápiás eljárás egy másikhoz képest jelent-e előnyt a beteg számára, vagy sem.

A terápiás tanulmányokban ritka az olyan közlemény, amelyben az egyik terápiás eljárást annyival jobbnak találják, mint a másikat, hogy az egyik terápiás rezsim kizárólagosságot élvezne a továbbiakban. Ez, ha lehet, fokozottan igaz az antibakteriális terápiára. Az antibiotikum-választás alaptételét figyelembe véve (kórokozóban való gondolkodás, lehetőség szerint célzott terápia stb.) a ma választható antibiotikumok, illetve az antibiotikum-kombinációk között drámai különbség nincs. Például: területen szerzett pneumoniában közel azonos hatékonyságú lehet egy béta-laktám + makrolid kombináció, és egy újabb respiratorikus flurokinolonnal történő kezelés. Napjainkban a klinikai hatékonyság mellett egyéb tényezőket is megpróbálnak figyelembe venni a terápia megválasztásánál. Ilyenek például: a mellékhatások minimalizálása, a beteg komfortérzetének fokozása, a bakteriális rezisztencia kialakulásának megakadályozása és nem utolsósorban a költségek. A választásnál néha csak diszkrét különbségek döntenek valamelyik terápiás rezsim javára.

TERÜLETEN KIALAKULT, HOSPITALIZÁCIÓT IGÉNYLŐ PNEUMONIA TERÁPIÁJA

A területen kialakult (vagy akvirált) pneumoniában szenvedő betegek egy részénél hospitalizáció válik szükségessé. A kórházi elhelyezést a pneumonia súlyossága és/vagy az alapbetegség(ek) teszi, illetve teszik indokolttá. (Tudomásul kell azonban venni, hogy napjainkban is van egy nem szigorúan vett szakmai tényező, amely miatt kórházi beutalások születnek, és ez a szociális helyzet.) A betegek egy részénél elegendő „csak” belgyógyászati jellegű (belgyógyászat, tüdőgyógyászat, infektológia) osztályos elhelyezés, míg másik csoportjuknál a területen kialakult pneumonia miatt intenzív terápiás osztályos elhelyezés válik szükségessé. A nagyobbik csoportot a belgyógyászati jellegű osztályon kezelhető tüdőgyulladások teszik ki. Jó lenne célzott antibiotikum terápiát kezdeni, azonban a terápia bevezetésekor szinte soha nem ismert a kórokozó. Éppen ezért empirikus antibakteriális terápiát kell alkalmazni. Ez azt jelenti, hogy az anamnesisből, a klinikai képből, a képalkotó eljárások eredményéből és a laboratóriumi leletekből kell megjósolni a valószínű kórokozót vagy kórokozókat. Az esetek többségében azonban több lehetséges patogén is közel hasonló valószínűséggel szóba jöhet, vagy a beteg állapota miatt nem engedhető meg, hogy valamelyik gyakori kórokozót figyelmen kívül hagyjuk. A kórokozót gyakoriságuk sorrendjében az 1. táblázat mutatja [1, 2].

Kórokozó	Gyakoriság (%)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	45-60
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	10-18
<i>Haemophilus influenzae</i>	9-14
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	5-12
<i>Legionella spp.</i>	5-8
Gram-negatív pálcá	3-9

1. táblázat
Területen keletkezett pneumonia gyakori bakteriális kórokozói

A *Legionella spp.*, a *Chlamydia pneumoniae* és a *Mycoplasma pneumoniae* úgynevezett atípusos patogének, ellenük a béta-laktám antibiotikumok nem hatékonyak. Szinte mindenki egyetért abban, hogy ebben a hospitalizációt igénylő betegcsoportban szükséges, hogy az empirikus antibakteriális terápia a *Streptococcus pneumoniae* (pneumococcus) ellen is hatékony legyen. Az atípusos patogének ellen kiváló hatékonyságú makrolidok pneumococcus elleni in vitro hatékonysága Magyarországon közel sem jó, 60-70%.

Az antimikrobás spektrum „lefedésére” két út van:

- pneumococcus ellen is hatékony béta-laktám + makrolid antibiotikum kombinációja;
- új respiratorikus fluorokinolon (moxifloxacin, levofloxacin) alkalmazása. Ezek a készítmények hatékonyak mind a *S. pneumoniae* és mind az atípusos patogének ellen.

Ez a trend érvényesül a nemzetközi és hazai terápiás javaslatokban, guideline-okban [3, 4, 5, 6, 7]. A hospitalizációt igénylő pneumonia esetén, amennyiben nem szükséges intenzív osztályos elhelyezés, vagy respiratorikus fluorokinolont javasolnak monoterápiában, vagy béta-laktám + makrolid/doxycyclin kombináció alkalmazását tartják indokoltnak. A továbbiakban két kérdést kell feltenni.

AZONOS HATÉKONYSÁGÚ-E A RESPIRATORIKUS FLUROKINOLON MONOTERÁPIA A BÉTA-LAKTÁM + MAKROLID KOMBINÁCIÓS KEZELÉSEL?

Több kisebb és pár nagyobb vizsgálat egyértelműen bizonyítja, hogy a respiratorikus fluorokinolonnal végzett kezelés legalább annyira hatékony, mint a kombinációs terápia. A tanulmányok közül érdemes kiemelni az úgynevezett TARGET vizsgálatot [8], mert itt a hazánkban is elérhető moxifloxacin monoterápiát hasonlították össze a közkedvelt amoxicillin/clavulansav+clarithromycin kezeléssel. E multicentrikus, multinacionális, randomizált, nyílt, III. fázisú klinikai vizsgálat célja az volt, hogy az intravénásan (i.v.), majd per os (p.o.) adott moxifloxacin terápia hatékonyságát összehasonlítsák a hasonló módon alkalmazott amoxicillin/clavulansav+clarithromycin kezeléssel elért eredményekkel területen szerzett pneumonia esetén. A vizsgálatba olyan felnőtt betegeket (18 év feletti) vontak be, akik területen szerzett, radiológiailag is bizonyított pneumóniájuk miatt hospitalizációra kerültek. A kizárási kritériumok a következők voltak: ismert gyógyszerallergia a vizsgálatban szereplő készítményekkel szemben; a QT szakasz ismert megnyúlása; I.A és III. csoportba tartozó antiarrhythmás készítményekkel való egyidejű kezelés; aspirációs pneumonia; szisztémás antibakteriális kezelés a megelőző 24 órában. A vizsgálati protokollban nem szereplő, megelőzően legalább 72 órán keresztül, de sikertelenül adott antibiotikummal kezelt betegeket azonban már be lehetett választani.

A vizsgálatban szereplő 10 országban összesen 628 beteget vontak be az egy évig tartó vizsgálatba. Az egyik csoportban a betegek 1x400 mg moxifloxacint kaptak i.v. legalább három napig, majd per os hasonló dózisú moxifloxacinra tértek át. A másik csoportban a betegek minden esetben i.v. 3x1,2 g amoxicillin/clavulansav kezdő terápiában részesültek, majd a legalább három napig tartó intravénás kezelést 3x625 mg amoxicillin/clavulansavval folytatták. Ebben a csoportban atípusos kórokozó gyanúja esetén a terápiát kiegészítették i.v. (2x500 mg), majd per os clarithromycinnel. Mindkét csoportban a terápia legalább 7, legfeljebb 14 napig tartott. Az elsődleges klinikai és mikrobiológiai eredményeket a terápia befejezése után az 5-7. napon, a követéses vizsgálá-

tokat a 21-28. napon végezték el. Az eredményeket az alábbiakban lehet összefoglalni.

- A két csoportban sem az életkor, sem a nem, sem az előzetes bronchopulmonalis megbetegedés szempontjából nem volt lényeges különbség. A betegek 52%-ánál történt mikrobiológiai diagnózisra való törekvés, a leggyakoribb azonosított kórokozó a *Streptococcus pneumoniae* és a *Haemophilus influenzae* (a kimutatott patogének 55, ill. 20%-a) volt.
- A gazdaságossági vizsgálatba is bevont 622 beteg klinikai és mikrobiológiai eredményei a következőképpen alakultak: a terápia után végzett elemzésekből kiderült, hogy a moxifloxacin szekvenciában részesülő csoportban a gyógyulás 93,5%-os volt, míg a kontrollcsoportban csak 85,2%. Ez 8,3%-s különbséget jelent (95% konfidencia intervallum /CI/ 3,1 – 13,6) Az utánkövetéses vizsgálatnál a különbség 8,8%-nak adódott (CI: 1,6 – 16,0).
- A mikrobiológiailag is igazolt infekciókban a moxifloxacinnal kezelt betegeknél 93,7%-os, míg a kontroll csoportban 81,7%-os volt az eradikáció.
- Vizsgálták a terápia „gyorsaságát” is. Azt találták, hogy a moxifloxacint kapó betegek átlagosan 2 nap alatt láztalanodtak, míg a kontroll csoportban átlagosan 3 nap kellett a láztalanodásig. Más megközelítésben a moxifloxacin csoport betegeinek 58,6%-a volt láztalan a második napon, míg az amoxicillin/clavulansav+clarithromycin csoport betegeinek 46,5%-a lett láztalan ezen időben. A moxifloxacin csoportban hamarabb tudtak áttérni tablettás kezelésre, a kórházi ápolási napok száma is kevesebb volt ebben a csoportban (0,8 nap mindkét esetben).
- A mellékhatások elemzésekor azt találták, hogy a mindkét csoportban alacsony volt a nemkívánatos események száma, ezen belül is a moxifloxacin csoportban bizonyult alacsonyabbnak. Leggyakoribb mellékhatások a gastrointestinalis rendszert, és a májfunkciós értékeket érintették.

KÖLTSÉGHATÉKONYSÁG SZEMPONTJÁBÓL MELYIK TERÁPIA ELŐNYÖSEBB?

A TARGET vizsgálat talaján költséghatékonysági elemzéseket végeztek [9]. Figyelembe vették a kórházi költségeket, a gyógyszerek árát a kórházban és ambulanter, a radiológiai vizsgálatokat és a kiegészítő terápiákat. A számításokhoz forrásként a Németországból és Franciaországból származó 2000/2001-es árakat használták fel. A számításokat a közgazdasági elemzéseknél elfogadott módszerekkel hajtották végre. Az összes kiadás 98%-át a kórházi költségek tették ki, így nem véletlen, hogy az elemzéseknél is ez volt a döntő. A kórházi költségek Franciaországban magasabbak voltak, így nem véletlen, hogy a megtakarítás is itt volt magasabb. Az elemzések alapján az derült ki, hogy a moxifloxacin adásánál Németországban 266 euróval volt kevesebb a terápia költsége, mintha amoxicillin/clavulansav + clarithromycin kezelést alkalmaztak volna, mivel a kórházi tartózkodás ideje moxifloxacin szekvenciális terápia alkalmazásánál alacsonyabb volt. Franciaország-

ban a különbségek még markánsabbak voltak, a moxifloxacin terápia 381 euró megtakarítást jelentett. A bootstrap-elemzések azt mutatták, hogy a moxifloxacin kezelés 95%-nál nagyobb mértékben költséghatékonyabb, mint a komparátor terápia.

BEFEJEZŐ GONDOLATOK

A klinikai hatékonyság nehezen megkérdőjelezhető adat. Az individuális antibiotikum választásnál ugyanakkor figyelembe kell venni minden tényezőt, pl. az életkort, az alapbetegséget, az aktuálisan, illetve tartósan alkalmazott gyógyszereket, az esetleges graviditást. Tekintettel kell lenni a betegek igényére, és figyelembe kell venni compliance-ukat is.

A kórházba került betegeknél több oknál fogva gyakran alkalmaznak intravénás terápiát. Amennyiben lehet, minél hamarabb per os kezelésre kell áttérni, ez javítja a betegek komfortérzését, és nem kétséges, hogy költségkímélőbb. Az új respiratorikus fluorokinolonok (a régebbi fluorokinolonok többségéhez hasonlóan) igen jó farmakokinetikai tulajdonságokkal rendelkeznek, 80-99%-os biohasznosíthatóságuk van.

Ezért már igen hamar – hacsak nem kezdettől fogva – per os terápiát lehet alkalmazni.

A külföldi költséghatékonysági vizsgálatok feltétlenül gondolatébresztőek, de hazánkra adaptálni ezeket nehéz. A kórházi költségek eltérőek a különböző országokban, mint ezt a fent idézett tanulmány is igazolja. Az eltérő gazdasági környezet ellenére is valószínű, hogy a rövidebb kórházi kezelést eredményező moxifloxacin terápia Magyarországon is költséghatékony kezelés. Kérdéses azonban az, hogy a hazai felfogás és körülmények közepette a betegek félig gyógyult állapotban otthonukba bocsáthatók-e.

Fontos kérdés lehet, hogy kinek mennyibe kerül a gyógyítás, illetve ki fizeti a terápia költségét: egy rövidebb terápia kinek hoz hasznot? A kórházi kezelést az Országos Egészségbiztosítási Pénztár és az intézményfenntartó viseli. Az ambuláns beteg jelenleg 70%-os támogatással veheti meg az antibiotikumokat. A rövidebb, hatékonyabb moxifloxacin terápia összességében költségkímélőbb, azonban nem mindenki egyformán érdekelt egy ilyen kezelés finanszírozásában, mert nem biztos, hogy a megtakarítás is ugyanott jelentkezik, ahol a költség.

IRODALOMJEGYZÉK

- [1] Gwaltney J.M. jr: Sinusitis In: Mandell G.L., Douglas R.G., Bennett J.E. (eds): Principles and Practice of Infectious Diseases, ed 5. Churchill Livingstone, New York, 2000.
- [2] Bartlett J.G, Mundy L.M.: Community-acquired pneumonia. N Engl J Med 1995;333: 1618-1624.
- [3] Infektológiai Szakmai Kollégium, Tüdőgyógyászati Szakmai Kollégium: Az otthon szerzett pneumoniák antibiotikum-kezelése, 2001. Útmutató, Pulmonológiai Különszám. 2002. október. 111-120.
- [4] American Thoracic Society: Guidelines for management of adults with community-acquired pneumonia: Am J Respir Crit Care Med 2001; 163: 1730-1754.
- [5] Bartlett J.G., Dowell S.F., Mandell L.A., et al: Practice guidelines for the management of community-acquired pneumonia in adults.. Clin Infect Dis 2000; 31: 347-382.
- [6] Mandell L A., Marrie T. Grossman R.F. et al: 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 2000; 31: 383-421.
- [7] Pneumonia Guidelines Committee of BTS Standards of Care Committee: BTS guidelines for the management of community-acquired pneumonia in adults. Thorax 2001; 56 (suppl IV.) 1-64.
- [8] Finch R., Schürman n D., Collins O., et al: A randomised controlled trial of sequential intravenous and oral moxifloxacin compared with sequential i.v. and oral co-amoxiclav with or without clarithromycin in the treatment of community-acquired pneumonia requiring initial parenteral treatment. Antimicrob Agents Chemother 2002; 46: 1746-1754.
- [9] Drummond M.F, Becker L.D, Hux M., et al: An economic evaluation of sequential i.v./p.o. moxifloxacin therapy compared to i.v./p.o. co-amoxiclav with or without clarithromycin in the treatment of community-acquired pneumonia. Chest 2003; 124: 526-535.

A SZERZŐ BEMUTATÁSA



Kovács Gábor dr. 1985-ben végzett a SOTE Általános Orvostudományi Karán. Pályáján meghatározó volt a Péterfy S. utcai Kórház, Prof. Dr. Graber Hedvig által vezetett Belgyógyászati osztályán eltöltött idő. Belgyógyászatból és infektológiából szerzett szakorvosi képesítést.

Fő érdeklődési területe az infekciók diagnózisa, megelőzése és terápiája, az utóbbin belül az antibiotikum terápia optimalizálása. Jelenlegi fő munkahelye a Szent László Kórház, de emellett infektológus konziliáriusa a veszprémi Csolnoky F. Kórháznak és a budapesti Szent János Kórháznak. Tagja a Magyar Infektológiai Társaságnak, a Magyar Kemoterápiás Társaságnak és a Magyar Zoonózis Társaságnak.