

PNEUMONIE VYŽADUJÍCÍ HOSPITALIZACI: VÝSLEDKY DVOULETÉ MULTICENTRICKÉ STUDIE V ČESKÉ REPUBLICE

prof. MUDr. Vítězslav Kolek, DrSc.¹, MUDr. Libor Fila⁸, MUDr. Hana Fojtů¹,
MUDr. Ivona Grygárková¹, MUDr. Dušan Hanák¹⁰, MUDr. Anna Hrazdírová²,
MUDr. František Chaloupka¹¹, MUDr. Jana Jančíková², MUDr. Tereza Janásková¹²,
MUDr. Gabriela Krákorová, Ph.D.⁷, MUDr. Radovan Kozel¹²,
doc. MUDr. Miloslav Marel, CSc.⁸, MUDr. Patricie Popelková⁶,
MUDr. Ladislav Pospíšil⁵, MUDr. Jaromír Roubec⁶,
doc. MUDr. Jana Skřičková, CSc.², MUDr. Václav Šnorek³, MUDr. Irena Špásová⁴,
MUDr. Jiří Tihon¹⁰, MUDr. Jaroslav Zlámal⁹

¹Klinika plicních nemocí a tuberkulózy, FN a LF UP Olomouc

²Klinika nemocí plicních a tuberkulózy, FN Brno Bohunice

³Oddělení TRN, Nemocnice České Budějovice

⁴Klinika plicních nemocí a tuberkulózy, FN Hradec Králové

⁵Oddělení TRN, Nemocnice Kroměříž

⁶Klinika tuberkulózy a respiračních nemocí, FN Ostrava-Poruba

⁷Klinika nemocí plicních a tuberkulózy, FN Plzeň

⁸Oddělení TRN, FN Praha Motol

⁹Oddělení TRN, Nemocnice Prostějov

¹⁰Oddělení TRN, Nemocnice Uherské Hradiště

¹¹Oddělení TRN, Nemocnice Ústí nad Labem

¹²Oddělení TRN, Nemocnice Ostrava-Vítkovice

Práce se zabývá reálnou problematikou nemocných hospitalizovaných pro pneumonii v České republice. Na rozdíl od mikrobiologických přehledů vycházejících z in vitro kultivací se práce opírá o klinické hodnocení a posuzuje také sérologická vyšetření na atypické patogeny. Ve 12 centrech bylo během dvou let zařazeno 306 pacientů s komunitně získanou pneumonií vyžadující hospitalizaci na lůžkovém oddělení pneumologického pracoviště. Dle mikrobiologických testů se u 141 nemocného (46,2%) jednalo o atypickou pneumonii, u 69 pacientů (22,5%) o typickou, u 42 (13,7%) o smíšenou pneumonii. Patogen nebyl určen u 54 nemocných (17,6%).

Studie ukázala vysoký podíl atypických patogenů u sledovaných pacientů. Příčinou může být ambulantní preference aminopenicilinových antibiotik spolu se stoupajícím významem atypických mikroorganismů vyvolávajících komunitní pneumonie. Výsledky studie vedou k zamyšlení nad paušalizováním antimikrobní léčby první volby na našem území.

Pneumonie je stále velmi časté onemocnění s vysokou mortalitou na celém světě. Léčba nemoci probíhá většinou ambulantně, asi 20 až 30 % nemocných vyžaduje hospitalizaci (9). V poslední době dochází k intenzivní výměně názorů na diagnostiku i léčbu pneumonií. Situaci ovlivňuje měnící se spektrum a vlastnosti patogenů na jedné straně a vývoj nových antibiotik na straně druhé (4). O optimalizaci postupů se snaží různá národní i mezinárodní klinická doporučení – guidelines, z nichž mnohá byla již opakovaně inovována (1, 2, 3, 8, 11, 12). Podobná guidelines byla vypracována i ČPFS v r. 1999 a později byl předán na Ministerstvo zdravotnictví i návrh doporučení pro praktické lékaře (10). Ne vždy se guidelines dobře prosazují do klinické praxe, zvláště pokud se nemohou opřít o výsledky reálných aktuálních studií.

Proto jsme se rozhodli provést multicentrickou prospektivní studii, která měla posoudit reálnou léčbu pneumonie vyžadující hospitalizaci na lůžkových zařízeních oboru Tuberkulóza a respirační nemoci (TRN) na území

ČR. Studie byla také zaměřena na praktické možnosti mikrobiologických testů.

Soubor a metodika

Studie se účastnilo 12 center v letech 2000 a 2001. Cílem bylo vyhodnotit nejméně 300 hospitalizovaných pacientů s tím, že každé pracoviště zařadí ročně optimálně patnáct po sobě jdoucích pacientů, kteří budou splňovat kritéria dohodnutého protokolu. Vstupní kritéria byla dána věkem nad 18 let, přítomností středně těžké až těžké komunitně získané pneumonie s diagnózou postavenou na pozitivním rtg nálezu a nejméně dvou příznacích infekce dolních dýchacích cest. Podmínkou byla maximální snaha o získání materiálu na kultivaci (kvantitativně hodnocená kultivace sputa, krve, výpotku, BAL a bronchiálního výplachu). Každý pacient musel mít provedeno sérologické vyšetření zaměřené na *C. pneumoniae* (IgA, IgM, IgG), *M. pneumoniae* (IgM, IgG), event. *L. pneumophila* a respirační viry, byla také vyšetřována přítomnost legionelového antigenu v moči. Všichni účastníci studie

byli seznámeni s publikovaným doporučením diagnostiky a léčby komunitní pneumonie dospělých, jak byla vypracována ČPFS (10). Léčba probíhala dle zvyklostí jednotlivých pracovišť a nebylo preferováno žádné léčebné schéma. Vyhodnocování typu pneumonie (typická, atypická, smíšená nebo neurčené etiologie) bylo prováděno na základě výsledků mikrobiologických testů.

Protokol studie byl vypracován v elektronické i psané formě a probíhaly průběžné schůzky investigátorů, kde se koordinovalo správné zařazování pacientů do studie a sjednocení laboratorních metodik. Technickou podporu projektu nabídla firma Krka, d.d. Novo mesto, Slovenia, celá studie však probíhala zcela nezávisle s garancí Výboru České pneumologické a ftizeologické společnosti.

Sledované charakteristiky

1. Příznaky a léčba pneumonie před hospitalizací.
2. Důvody hospitalizace.
3. Intenzivní použití zvyklých mikrobiologických metod u všech nemocných (kultivace sputa, krve, výplachu – aspirace bronchů, BAL, pleurálního punktu – sérologie atypických patogenů a virů 1., 4., 21. den a za šest týdnů).
4. Trvání potíží, délka hospitalizace a výskyt komplikací.
5. Úspěšnost sledovaných antibiotik během hospitalizace.
6. Určení typu pneumonie dle mikrobiologických testů a kritické posouzení těchto možností.

Výsledky

Byl vyhodnocen soubor 306 pacientů s průměrným věkem 47 let. Mužů bylo 178 (58,2%) s průměrným věkem 49 let a žen bylo 128 (41,8%) s průměrným věkem 45 let.

Průměrná délka příznaků před hospitalizací byla 7 dnů, průměrná délka od návštěvy lékaře k hospitalizaci byla 4 dny. Vyhodnocení příznaků ukazuje tabulka 1. Nejčastějšími příznaky byl kašel, celková slabost a dušnost. Asi čtvrtina nemocných měla mimoplicní příznaky typu cefalgie, myalgie nebo artralgie.

Důležitým prognostickým ukazatelem u pneumonie je komorbidita (5, 6, 7). V našem souboru převažovaly nemo-

ci kardiovaskulárního a respiračního traktu, následoval diabetes mellitus. Zastoupení skupin onemocnění ukazuje tabulka 2.

Při úvahách o hospitalizaci rozhodují základní vitální funkce pacienta a rtg nález, dále se přihlíží k výši teploty a některým laboratorním nálezům. Tyto parametry hodnotí tabulka 3 a tabulka 4.

Většina nemocných bývá hospitalizována až po selhání inciální antibiotické léčby. V hodnoceném souboru to bylo 55% nemocných. Podávání antibiotik před hospitalizací ukazuje tabulka 5.

Dále byly vyhodnocovány příznaky a léčba během hospitalizace. Trvání příznaků v době hospitalizace ukazuje tabulka 6. Nejrychleji ustupovala teplota, nejpomaleji rtg nález.

Aktivně bylo prováděno vyhodnocování mikrobiologických testů. Sputum bylo odesíláno nejprve na mikroskopické a pak i na kultivační vyšetření. Mikroskopické vyšetření má eliminovat nevalidní vzorky, event. upozornit na možné vyvolávající agens viditelné v Gramově barvení. Výsledky ukazuje tabulka 7.

Mezi klasickými patogeny prokazovanými kultivací byl nejčastější *H. influenzae*, následovaný *S. pneumoniae* a G-flo-
rou (*K. pneumoniae*, *E. coli*, *Enterobacter sp.*) Všechna provedená kultivační vyšetření našla následující patogeny (tabulka 8).

Úspěšnost jednotlivých mikrobiologických odběrů byla spíše nízká. Výtěžnost kultivačních nálezů ukazuje tabulka 9. U sputa to bylo 21,6%, u pleurálního výpotku jen 0,3%. V ostatních případech šlo o kontaminaci, kolonizaci nebo vadný odběr.

Jak bylo již uvedeno, u všech nemocných byla provedena sérologická vyšetření zaměřená na *M. pneumoniae* a *C. pneumoniae*. V případech těžší pneumonie byla vylučována *L. pneumophila*, při podezření na virovou etiologii se

Tabulka 1. Příznaky před hospitalizací

kašel	91,8%	slabost	86,9%	cefalgie	28,0%
dušnost	76,5%	schvácenost	67,9%	myalgie	25,2%
sputum	63,7%	zimnice	38,6%	artralgie	25,2%
thorakalgie	62,4%	třesavka	34,6%		
hemoptýza	13,4%				

Tabulka 3. Nálezy u nemocných před hospitalizací

základní funkce		fyzikální vyšetření		leukocyty		teplota	
pulz > 120/min	9,8%	chrůpky	56,5%	< 4 000	4,9%	< 37	11,7%
hypotenze < 90/50	0,3%	pískoty, vrzoty	23,5%	4–10 000	46,1%	< 38	30,7%
dech. frekvence > 30/min	3,9%	oslab. dýchání	49,7%	> 10 000–15 000	23,2%	< 40	55,6%
		krepitus	11,1%	> 15 000–20 000	15,4%	> 40	1,6%
		trubicové dýchání	11,1%	> 20 000	10,1%		

Tabulka 2. Komorbidita nemocných s pneumonií

kardiovaskulární	29,7%	nefrologická	5,2%
plicní	26,8%	neurologická	4,6%
metabolická	14,7%	revmatická	1,9%
gastrointestinální	11,4%	kožní	1,9%
		psychiatrická	1,9%

Tabulka 4. Rtg nálezy u hospitalizovaných nemocných

infiltrace	1 laloku	55,6%
	více laloků	34,9%
retikulonodulace		8,8%
pleurální zastření		17,3%
rozpadový proces		5,2%

Tabulka 5. Podání antibiotik (ATB) před hospitalizací

počet ATB:	0	45,1%	penicilin	5,2%
	1	39,9%	aminopenicilin	12,1%
	2	11,4%	aminopnc/inh.	16,9%
	> 2	3,6%	cefalosporin I	5,2%
			cefalosporin II	9,8%
			cefalosporin III	1,9%
			makrolid	9,1%
			fluorochinolon	6,2%
			TTC	3,9%
			cotrimoxazol	1,6%
			jiné	2,6%

Tabulka 6. Trvání příznaků pneumonie

teplota	3 dny
dušnost	4 dny
leukocytóza	5 dnů
celk. slabost	5 dnů
kašel	8 dnů
rtg nález	21 dnů
vymizení všech příznaků	22 dnů

Tabulka 7. Mikroskopie sputa

celkem vyšetření	271/88,5%
špatný odběr	13,7%
gram+ koky	24,5%
gram- tyčky	13,7%
gram- koky	4,6%
gram+ tyčky	1,9%
gram+ diplokoky	1,9%
ostatní (kolonizace)	22,5%

Tabulka 8. Klasické bakterie nalezené kultivací

patogen	pac. /%	patogen	pac. /%
H. influenzae	31/10,1	S. aureus	4/1,3
S. pneumoniae	20/6,5	P. aeruginosa	3/1,0
K. pneumoniae	19/6,2	S. pyogenes	2/0,7
E. coli	9/2,9	Proteus sp.	2/0,7
Enterobacter sp.	8/2,6		

prováděla sérologie respiračních virů. Na většině pracovišť šlo o techniky ELISA, u virů a méně často u *M. pneumoniae* a *C. pneumoniae* se používala metoda KFR. Jako diagnostické se považovaly patologické hodnoty IgM nebo čtyřnásobný vzestup titrů IgG při opakovaném vyšetření. Sérologický nález *L. pneumophila* byl doložen i pozitivním nálezem antigenu v moči. Výskyt atypických patogenů ukazuje tabulka 10.

Dynamiku pozitivních nálezů IgM ukazuje tabulka 11. Je patrné, že IgM pozitivita byla přítomna u části nemocných

již první den hospitalizace a že u části z nich přetrvávala i po šesti týdnech.

Dle výsledku mikrobiologických testů pak klinický lékař hodnotil typ pneumonie. Pokud byl pozitivní výsledek sérologie (atypické patogeny) i kultivace na typické patogeny, byla pneumonie hodnocena jako smíšený typ. Jen u 17,6 % nebylo žádné etiopatogenetické agens nalezeno a pneumonie byla zařazena mezi etiologicky neurčené. Výsledky ukazuje tabulka 12.

Závažnost pneumonie určuje i výskyt komplikací. V souboru se vyskytly komplikace, které vyžadovaly zvláštní pozornost (tabulka 13).

Při poslední kontrole bylo dle protokolu prováděno vyšetření plicních funkcí s výsledky, které jsou v tabulce 14.

Úspěšnost léčby byla hodnocena nutností podávat další antibiotikum, k exitu došlo u pěti pacientů. Mnoha konsenzy doporučená kombinace betalaktamových a makrolidových antibiotik byla jako iniciační léčba v nemocnici podána ve 21,2 % případů (tabulka 15).

Poslední tabulka ukazuje lékové skupiny volené při léčbě pneumonie v nemocnici. Ukazuje se, že ve srovnání s ambulantní léčbou byly nejčastějšími perorálními antibiotiky makrolidy, častěji byly podávány fluorochinolony a tetracykliny. Mezi parenterálními léky dominovaly aminopeniciliny s inhibitory betalaktamázy, dále pak makrolidy a fluorochinolony, relativně často byly podávány také aminoglykosidy (tabulka 16).

Diskuze

Provedená multicentrická studie shromáždila velké množství faktů o současné reálné diagnostice a léčbě pneumonie na našem území. Při maximálním využití mikrobiologických testů se ukázalo, že podíl atypických patogenů na etiologii pneumonií vyžadujících hospitalizaci bude zřejmě mnohem větší než byly dosavadní představy. Celá situace je ovlivněna zásadním faktem, kterým je jednoznačná preference betalaktamových antibiotik v terénní praxi (4). Tento český tradiční fenomén je dokládán nízkou rezistencí streptokoků k penicilinu a obavou, že nejzávažnějším patogenem dolních dýchacích cest je právě *S. pneumoniae*. Ve studovaném souboru byl některý z patogenů určen v 82,4 % případů, což je mnohem více než ve většině podobných zahraničních studií, a přesto byl *S. pneumoniae* vykultivován jen v 6,5 % případů. V celostátních údajích o pneumoniích vyžadujících hospitalizaci je to dokonce jen 0,3 % případů (9). Jako vysvětlení se uvádí jeho obtížná kultivace. Při neurčení patogenu se uplatňuje představa, že je to zpravidla právě nepoznaný *S. pneumoniae*. Ani tento argument v naší studii neobstojí. Na „nepoznaného pneumokoka“ zbývá již jen 17,6 % případů a ani potom by

Tabulka 9. Úspěšnost různých odběrů při kultivaci

vzorek	počet pacientů	% pacientů	% nálezů
sputum	238	77,8	21,6
hemokultura (nad 38 ° C)	167	54,6	3,6
bronchiální sekret	84	27,5	4,6
BAL	41	13,4	2,3
pleurální výpotek	27	8,8	0,3
jiné	35	11,4	0,7
kontrolní sputum	79	25,8	4,6
kontrolní hemokultura	19	6,2	0,7

Tabulka 10. Výskyt atypických patogenů dle sérologických nálezů

M. pneumoniae	22,5 %
C. pneumoniae	43,8 %
adenovirus	2,3 %
V. influenzae	1,9 %
RS virus	1,9 %
L. pneumophila	0,3 %

Tabulka 11. Dynamika IgM titrů u atypických patogenů

	den 1	den 4	den 21	po 6 týdnech
M. pneumoniae	19,3 %	17,3 %	24,5 %	10,9 %
C. pneumoniae	16,4 %	14,5 %	15,5 %	7,3 %
L. pneumophila	0,3 %	0	0	0
V. influenzae	0,7 %	0,7 %	1,4 %	0,7 %
RS virus	1,9 %	0,7 %		
adenovirus	2,3 %	1,3 %		

nebyl nejčastějším patogenem – *C. pneumoniae* 43,8 %, *M. pneumoniae* 22,5 %. Nabízí se další možné vysvětlení, a to nespolehlivost a nespecifičnost sérologických testů. Vysoký podíl atypických patogenů určených sérologicky mohou částečně ovlivnit anamnestické nebo zkřížené reakce. Je-li tomu skutečně tak, nabízí se úvaha, zda vůbec tyto poměrně drahé testy aplikovat (1). Zajímavé opět je, že v zahraničí se spíše diskutuje poddiagnostikování atypických patogenů, protože vzestup IgM (event. IgA) protilátek má zpoždění několika dnů. Další z často publikovaných rčení, že význam má hlavně čtyřnásobný vzestup titru IgG protilátek, je v praxi velmi málo reálné, protože kontrolní vyšetření po čtyřech a více týdnech se neprovádí, neboť nemá již žádný praktický význam. Navíc dnes prováděné ELISA metody ani přesně kvantifikovat vzestup nemohou.

Kultivační vyšetření trpí tradičně velmi nízkou senzitivitou a častou kontaminací. Zde se uvádí jako problém pozdní odeslání nebo zpracování vzorku (2). Tyto nedostatky byly metodikou studie eliminovány.

Mikroskopické vyšetření může ještě před kultivací vyřadit vadný odběr, ale jen ojediněle se může blíže vyjádřit k etiologickému agens. Jeho preference z konce 90. let pomalu klesá (1).

Léčba pneumonie v nemocnici je ovlivněna tradicí pracoviště a především iniciačně podanou léčbou v terénu. V současnosti se volí antibiotika jiné generické skupiny (makrolidy, fluorochinolony nebo tetracykliny). Druhou

Tabulka 12. Typy pneumonie – určené dle mikrobiologických testů

	abs	%		abs	%
typická	69	22,5	smíšená	42	13,7
atypická	141	46,2	neurčená	54	17,6

Tabulka 13. Výskyt komplikací u pneumonie

výpotek	17,3 %
resp. selhání	13,7 %
artritida	3,6 %
šok	1,0 %
ARDS	0,3 %
absces	0,3 %
jiné	9,2 %

Tabulka 14. Porucha plicních funkcí po pneumonii

žádná	69,3 %
restrikce	7,8 %
obstrukce	11,1 %
smíšená	11,7 %

Tabulka 15. Úspěšnost léčby (hospitalizace)

neudáno	1,6 %
po 1. ATB	46,4 %
po 2. ATB	19,3 %
>2. ATB	9,8 %
kombinace	21,2 %
exitus	1,6 %

Tabulka 16. Použití antibiotik při hospitalizaci

antibiotikum	perorální	parenterální
penicilin	0,7 %	2,6 %
aminoPNC	1,9 %	1,6 %
aminoPNC/inh	29,1 %	24,8 %
cefalosporiny I	2,6 %	1,9 %
cefalosporiny II	12,1 %	4,3 %
cefalosporiny III	5,6 %	4,9 %
makrolidy	48,7 %	13,1 %
fluorochinolony	22,9 %	11,8 %
tetracykliny	8,2 %	0,3 %
kotrimoxazol	3,9 %	0,9 %
chloramfenikol	1,6 %	1,3 %
linkomycin, dalacin	2,7 %	1,3 %
aminoglykosidy		9,5 %

možností je podání léčebné kombinace (zatím u 21,2 % nemocných). Jednoznačně se preferuje sestupná léčba (iniciální parenterální antibiotikum s rychlým přechodem na perorální formu).

Závěr

Charakteristika pneumonií vyžadujících hospitalizaci je ovlivněna faktem, že nejčastěji používaná antibiotika v terénní praxi u nás zůstávají aminopeniciliny, což je v souladu s platným „Standardem diagnostiky a léčby komunitně získané pneumonie dospělých“ (10). Do nemocnice se pak dostává velká část nemocných po selhání této léčby.

Při hospitalizaci byl prokázán jen malý výskyt pneumokoků při kultivačním vyšetření, ale vysoký podíl atypických agens zjišťovaný sérologickými testy. Interpretace těchto výsledků není jednoduchá, ale vede k podpoře myšlenky podat již v první volbě antibiotikum zaměřené jak na typické, tak na atypické patogeny (1). Tento postulat podporuje poslední konsenzus Americké hrudní společnosti a nepochybně se k jeho realizaci dopracujeme i v našem státě. Nyní se aspoň nabízí toto doporučení léčby pneumonie vyžadující hospitalizaci: kombinace betalaktamů a makrolidů nebo podání nové řady „antipneumokokových fluorochinolonů“. Problémem do bu-

doucna zůstává praktický přínos mikrobiologických metod pro iniciální, ale i následnou léčbu pneumonie. Dosavadní mizivý význam snad v budoucnulepší metody používající detekci DNA (RNA).

Výsledky studie podporují představu o soustavném sledování problematiky pneumonií z klinického hlediska, neboť většina metodických závěrů se doposud opírá pouze o výsledky laboratorních testů rezistence. Tento postup je v poslední době právem kritizován, neboť discrepance efektu antibiotik in vitro a in vivo jsou značné (1, 11).

Literatura

1. American Thoracic Society. Guidelines for the management of adults with community-acquired pneumonia: Diagnosis, assessment of severity, antimicrobial therapy and prevention. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 1730–1754.
2. Bartlett JG, Breiman RF, Mandell LA, Tenover JC Jr. Community-acquired pneumonia in adults: guidelines for management. *The Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis* 1998; 26: 811–838.
3. British Thoracic Society: BTS guidelines for the management of community-acquired pneumonia. *Thorax* 2001; 56 (Suppl IV): 64.
4. Čertíková G, Havlík J, Kašák V, Koleček V, et al. Zásady diagnostiky a racionální terapie infekcí dolních cest dýchacích. Mediforum III. přepracované vydání 2001: 26.
5. Ewig S, Schäfer H, Torres A. Severity assessment in community-acquired pneumonia. *Eur Respir J* 2000; 16: 1193–1201.
6. Fine MJ, Smith MA, Carson CA, et al. Prognosis and outcomes of patients with community-acquired pneumonia. *JAMA* 1996; 275: 134–141.
7. Kalin M, Ortvist A, Almela M, et al. Prospective study of prognostic factors in Community-acquired bacteremic pneumococcal disease in 5 countries. *J Infect Dis* 2000; 182: 840–847.
8. Komadina KH, et al. community-acquired pneumonia. Outpatient treatment of patients 16 years and older. *Postgrad Med* 2000; 107: 246–253.
9. Koleček V. Pneumonie v České republice. *Bulletin ČPFS* 2001; 11: 27–29.
10. Koleček V. Standard diagnostiky a léčby komunitně získané pneumonie dospělých. *Bulletin ČPFS* 1995; 5: 9–12.
11. Mandell LA, Marrie TJ, Grossman RF, Chow AW, 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.
12. Morimoto T, Koyama H, Shimbo T, Fukui T. Cost-effectiveness analysis of ambulatory treatment for adult patients with community-acquired pneumonia: according to Japanese Respiratory Society guidelines. *Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi* 2002; 40: 17–25.