Súlyos közösségben szerzett pneumónia: javuló ellátás és jövőbeli lehetőségek

Martin-Loeches I, Reyes LF, Rodriguez A.
Severe community-acquired pneumonia (sCAP): advances in management and future directions
Thorax 2025; 80: 565-575. doi:10.1136/thorax-2024-222296.

A súlyos közösségben szerzett pneumónia (severe Community Acquired Pneumonia: sCAP) globális egészségügyi kihívás, magas mortalitással és komplex ellátási igénnyel jár. Az ATS/IDSA (American Thoracic Society/Infection Diseases Society Association) definíciója szerint a betegség súlyosságára jellemző az invazív gépi lélegeztetés (invasive mechanical ventilation: iMV) és a vazopresszor kezelést igénylő szeptikus sokk. A halálozási arány meghaladja a 40%-ot, ami jelzi a kritikus állapotot és a sürgős, hatékony intervenció igényét. A szupportáció és az újabb antibiotikumok mellett sem csökken a mortalitás, különösen azoknál, akik iMV-re és vazopresszor adására szorulnak. Az ATS/ADSA további minor kritériumokat is megjelöl, melyek közül háromnak a megléte indokolja a betegek intenzív ellátását (1. táblázat). A röntgenfelvételen a mindkét tüdő érintettsége vagy ARDS-re hasonlító multilobáris homályok progresszív és fatális tüdőkárosodásra utalnak. Ezek az eltérések kifejezett gyulladásos választ és szisztémás komplikációkat jeleznek, melyek gyakran súlyos hypoxia és sokszervi diszfunkció révén súlyosbítják a kórlefolyást. A differenciáldiagnosztikában számos betegség jön szóba, melyek elkülönítése lényeges a további terápia szempontjából (2. táblázat).

Az sCAP elkülönítése a CAP-tól alapvető a megfelelő kezelés érdekében. Az sCAP legtöbb esetben intenzív ellátást (Intensive Care Unit: ICU) igényel. A közleményben a szerzők kitérnek az sCAP sokszínű megjelenésére, a diagnosztikus lehetőségekre, a patogén specifikus kezelésre és utalnak a legújabb guideline-okra. Széleskörű irodalmi áttekintést végeztek, melynek során a 2000 és 2024 között megjelent ICU ellátást igénylő felnőtt sCAP eseteket feldolgozó közleményeket vették figyelembe.

Patogén profilok és rezisztencia trendek

Az utóbbi években a kórokozók paneljében szignifikáns eltolódás észlelhető az antibiotikum rezisztens patogének irányába. Az sCAP leggyakoribb kórokozója – különösen a magas kockázatúaknál, az időseknél vagy a sérülékeny egyéneknél – változatlanul a *Streptococcus pneumoniae,* ami az összes identifikált kórokozó 50%-át teszi ki. Az egészségügyi ellátásban fellépő pneumóniák (Health Care Associated Pneumonia: HCAP) esetében a methicillin-rezisztens *Staphylococcus aureus* (MRSA) egyre gyakoribb kórokozó, mely gyakran igényel linezolid vagy vancomycin kezelést. A szerzők a multirezisztens

1. táblázat: Az intenzív osztályos felvételt igénylő sCAP esetek súlyossági kritériumai

- Major kritériumok:
  - invazív gépi lélegeztetés
  - vazopresszor kezelés sokk miatt
- Minor kritériumok:
  - PaO2/FiO2 < 250
  - légzésszám ≥ 30/perc
  - oxigénszaturáció ≤ 88%
  - a FiO2 szükséglet ≥ 0,5 függetlenül a maszk, illetve a high flow használatától
  - Artériás vérgáz (ABG): PaCO2≥50 Hgmm (COPD hiányában)
  - pH (ABG) < 7,3 és a laktát szint > 2 mmol/l (adekvát folyadékpótlás mellett)
  - ROX index (az intubáció megítélése céljából: az oxigénszaturáció és a légzésszám aránya SpO2/FiO2 és a légzésszám kalkulációja) < 22[1]
  - hypotonia: szisztolés vérnyomás < 90 Hgmm vagy átlagos artériás vérnyomás < 60 Hgmm adekvát folyadékpótlás mellett
  - szívfrekvencia > 125/min vagy újonnan megjelenő aritmia
  - konfúzió: Glasgow coma scale ≤ 14
  - többszervi elégtelenség SOFA (Sequential Organ Failure Assessment) score kardiovaszkuláris/respiratórikus eredet nélkül

2. táblázat: Tüdő konszolidáció esetén felmerülő differenciáldiagnosztikus kórképek

- Pneumónia
  - Bakteriális patogének: *Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae, Mycoplasma pneumoniae, Legionella spp.*
  - Vírus patogének: influenza, SARS-CoV-2, RSV
  - Gomba patogének: *Aspergillus, Histoplasma, Coccidioides* (gyakoribbak immunkompromittált esetekben)
- Tüdőembólia
  - Megjelenés: hirtelen fellépő mellkasi fájdalom, dyspnoe, haemoptoe, képalkotón: ékszerű konszolidációk
- Pangásos szívelégtelenség
  - Megjelenés: kétoldali megjelenés, perifériás oedéma, juguláris véna tágulat
- Malignitás (primer tüdőrák vagy metasztázis)
  - Megjelenés: perzisztáló köhögés, vérköpés, fogyás
    képalkotón: lehetnek egyoldali vagy noduláris homályok
- Intersticiális tüdőbetegség
  - Típusok: IPF (idiopátiás pulmonális fibrózis), sarcoidosis, kötőszöveti betegségekhez (CTD) társuló: progresszív dyspnoe, száraz köhögés, képalkotón: diffúz tejüveg-szerű vagy lépesméz rajzolat
- Aspirációs pneumonitis
  - Ok: inhalált gyomortartalom okozta kémia ártalom
  - Megjelenés: lokális konszolidáció a dependens zónában (például a jobb alsó lebenyben)
- Organizáló pneumónia
  - Ok: nem infekció okozta gyulladás, gyakran idiopátiás, de lehet infekció, CTD vagy gyógyszerártalom következménye
  - Megjelenés: szubakut köhögés, gyengeség
    képalkotón: foltos, vándorló konszolidációk
- Pulmonális haemorrhagia
  - Ok: vasculitis következtében fellépő vérzés az alveolusokban, CTD vagy trauma
  - Megjelenés: haemoptoe, anaemia, dyspnoe
    képalkotón: kétoldali diffúz konszolidációk
    ismételt felvételen változhat a megjelenése
- Eosinophil pneumónia
  - Ok: eosinophil sejtek akkumulációja a tüdőben, paraziták, allergia vagy gyógyszeres reakció miatt
  - Megjelenés: láz, éjszakai izzadás; képalkotón: perifériás konszolidációk, gyakran migráló jelleggel
- Alveoláris proteinosis
  - Ok: a károsodott makrofág clearance miatt az alveolusokban felszaporodó surfactant
  - Megjelenés: progresszív dyspnoe, köhögés
    képalkotón: „crazy paving" (utcakő) mintázat tejüveg-szerű homályokkal és interszeptális megvastagodással
- Sugár pneumonitis
  - Megjelenés: köhögés, dyspnoe, láz
    képalkotón: konszolidáció az érintett területen
- Gyógyszer okozta tüdőbetegség
  - Ok: amiodaron, methotrexat kemoterápia következtében gyulladás és konszolidáció
  - Megjelenés: köhögés, dyspnoe, esetleg láz
    képalkotón: a gyógyszertől függő eltérés, lehet bilaterális

(multidrug resistant: MDR) kórokozók időben történő felismerése érdekében a precíz diagnosztikus stratégiákra hívják fel a figyelmet a kezelés optimalizálása és a mortalitási arány csökkentése céljából.

Gram-negatív organizmusok, a *Pseudomonas aeruginosa* és a *Klebsiella pneumoniae* egyre gyakrabban fordulnak elő sCAP-ban, különösen a visszatérő epizódokkal és sokszervi elégtelenséggel járó esetekben.

A szezonális influenza járványok is okozhatnak sCAP-ot, különösen *Streptococcus pneumoniae* és *Staphylococcus aureus* koinfekciók és másodlagos infekciók révén. Az ICU-ban az influenza-társult pneumónia az invazív gomba infekciók fokozott kockázatával jár. Az *Aspergillus* szerepe sCAP-ban folyamatosan vita tárgya, az irodalmi adatok alapján nem lehet kimondani, hogy jelentős oki szerepe lehet ebben a kórképben. Bár a PCR (polymerase chain reaction) technikával az *Aspergillus* jól kimutatható, megmarad az a kérdés, hogy csak kolonizációról, esetleg kontaminációról vagy valódi infekcióról van-e szó. A jövőben ennek a kérdésnek további bizonyíték alapú vizsgálata szükséges.

Az sCAP-ban a gyulladás csökkentésére túlzott mértékben alkalmazott kortikoszteroid fokozhatja a gomba infekciók kockázatát, különösen influenza esetén. Bár bizonyos esetekben előnyös lehet a kortikoszteroidok adása, különösen refrakter szeptikus sokkban, meggondolatlan alkalmazásuk fokozza az opportunista infekciókra való hajlamot. Gondos, evidencia alapú kortikoszteroid adás mérsékelheti ezt a kockázatot.

A mikrobiom integritásának megőrzése különösen a magas kockázatú betegekben bír kulcsfontosságú szereppel. Ez alól kivételt képez az inhalációban adott antibiotikus kezelés és a felső gasztrointesztinális traktus szelektív dekontaminációja. Mindkét eljárás jelenleg ellentmondásos a mikrobiom megtartása, az antibiotikum-rezisztencia és a klinikai hasznosság szempontjából.

A gazdaszervezet immunválasza sCAP-ban

Az immunválasz sCAP-ban többrétű: veleszületett, adaptív és trenírozott. Ezek együttesen vesznek részt a kórokozó eliminálásában, elégtelenségük pedig a betegség progressziójához vezet. A különböző patogének más és más immunválaszt váltanak ki, melyek alapvetően befolyásolják a kórlefolyást. Az első védelmi vonal a veleszületett immunitás, ami a mintázatfelismerő receptorai révén gyorsan detektálja a patogént,

és az infekciótól való megszabadulás érdekében aktiválja az inflammaszómákat és a neutrophil granulocytákat. Ennek az immunválasznak a szervezet védekezésében esszenciális szerepe van, azonban túlzott aktivitása szöveti károsodást okozhat. Ezt a „citokin vihart" a koronavírus pandémia idején részletesen tárgyalták. A veleszületett és az adaptív immunválasz együttműködése gyakran sérül, ami súlyos klinikai képhez vezet. Az sCAP legsúlyosabb formáiban a túlzott veleszületett immunitás késlelteti az adaptív immunitást, ami sokszervi elégtelenséghez vezet. Ilyenkor a T sejtek kifáradása következtében gyengül az antigénprezentáció és emiatt károsodik a patogének eltávolítása.

A veleszületett immunitás egyik memória formája, a trenírozott immunitás összekapcsolja ezeket a rendszereket, ami a következő infekció során a makrofágok és a monocyták epigenetikus és metabolikus átprogramozása révén erőteljesebb immunválaszt eredményez. Azonban sCAP-ban a trenírozott immunitás a „citokin vihar" exacerbálódásához vezethet, ami súlyos tüdőkárosodást és szisztémás komplikációkat okoz. Az immunometabolikus útvonalak megcélzása a trenírozott immunitás fékezése céljából terápiás lehetőséget ad a protektív immunválaszok egyensúlya és az excesszív immunválasz csökkentése érdekében. Az immunkomponensek együttműködése az infekciókontrollt alakítja vagy hozzájárul a betegség progressziójához. Ennek a bonyolult immunhálózatnak az ismerete lehetőséget ad terápiás beavatkozásra. Néhány beteg meghal a jelentős mennyiségű patogén miatt (lásd COVID-19 esetén a betegség első hetét), másnál a halált akár már patogén hiányában is a túlzott immunreakció okozza kiterjedt alveoláris károsodás révén. Fontos az immunreakció összetettségének az ismerete, mert a kórlefolyás során változó terápiás beavatkozásra van szükség: túlzott infekcióban az immunszuppresszió káros lehet, de kedvező hatású a túlzott immunreakció esetében.

Aktualizált guideline-ok az sCAP menedzselésében

Az újabb guideline-ok támogatják a kezelés patogén specifikus megközelítését[1,2]. A kórokozó gyors azonosítása és a rezisztencia mintázat ismerete prioritást élvez[3]. Az empirikus terápiát, mely szélesspektrumú antibiotikumokat igényel, egyre inkább átveszi a célzott kezelési mód. Ezzel a módszerrel a felesleges antibiotikumok adása és ezzel a rezisztencia kialakulásának esélye is csökkenthető. Ennek érdekében multidiszciplináris eljárást javasoltak pulmonológusok, infektológusok, intenzív terapeuták és klinikai farmakológusok bevonásával. Az intenzív terápiás orvosok különösen fontosak a komplikációk, a szeptikus sokk és a sokszervi elégtelenség eseteiben a gépi lélegeztetés és az optimális haemodinamikai kezelés tekintetében. A közelmúltban közölt sCAP guideline-ban *Martin-Loches és mtsai.* felhívják a figyelmet a szupportív kezelésekre, a tüdőt védő lélegeztetési módtól kezdve a folyadékterápián át a vazopresszor kezelésig, melyek legalább annyira fontosak, mint a farmakológiai intervenció[2].

High flow nasal oxygen (HFNO) az elmúlt 10 évben forradalmasította az oxigenizációt és a ventilációt mérsékelt fokú légzési elégtelenségben. Evidenciák vannak arra, hogy akut légzési elégtelenségben HFNO mellett kisebb a mortalitás, mint nem invazív lélegeztetés (non-invasiv ventilation: NIV) alkalmazásával, amit a gépi légzéstámogatás okozta tüdőkárosodással hoznak összefüggésbe. A NIV a COPD-n kívül egyéb okból fellépő súlyos légzési elégtelenségben nem javasolt[3]. Tanulmányok igazolták, hogy a HFNO alkalmazásával meghatározott populációban csökkenthető az iMV igény. Amennyiben a HFNO nem tudja stabilizálni a beteget, gépi lélegeztetésre kell áttérni.

Molekuláris tesztek (kórokozó detektálás és biomarkerek) sCAP-ban

A CAP esetek felében nem lehet kórokozót kimutatni, ami indokolja az empirikus és széles spektrumú antibiotikus kezelést. Egy újabb vizsgálat, ami majdnem 5000 sCAP beteg adatait dolgozta fel, még magasabb százalékban nem talált kórokozót. A molekuláris diagnosztika széleskörű elterjedésével gyorsabb és pontosabb lett a diagnosztika és így a terápia is, melynek révén mellőzni lehet a felesleges antibiotikum adását. Mindehhez jól kidolgozott protokollokra és felhasználóbarát módszerekre van szükség. Különösen súlyos esetekben a gyors és precíz patogén azonosítás nagy jelentőségű. Az FDA (Food and Drug Administration) számos PCR alapú technikát fogadott be légúti infekciókban. Ilyen például a BioFire FilmArray Respiratory Panel, mely 20 bakteriális és virális patogén azonosítására szolgál. sCAP-ban gyakoribb a *Streptococcus pneumoniae* és a *Haemophilus influenzae*, a vírusok közül kiemelendő az influenza és az RSV gyorsteszt. Ezekhez hasonlóan a Cepheid Xpert Xp-

3. táblázat: Az sCAP kezelésére szolgáló legújabb antibiotikumok

Gyógyszer	Formuláció	Aktivitás	A bevezetés éve
Ceftaroline	iv.	MRSA, rezisztens pneumococcusok, Gram-negatív patogének	2010
Ceftobiprole	iv.	MRSA, multidrug-rezisztens baktériumok	2024
Lefamulin	iv./per os	*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, atípusos patogének	2019
Delafloxacin	iv./per os	MRSA, *Streptococcus pneumoniae*, Gram-negatív baktériumok	2017
Eravacycline	iv./per os	rezisztens Gram-negatív baktériumok, *Enterobacteriaceae*, MRSA	2018
Oritavancin	iv.	MRSA, vancomycin-rezisztens *Enterococcus* (VRE) és Gram-pozitív patogének	2014
Dalbavancin	iv.	MRSA, VRE és Gram-pozitív patogének	2014
Tedizolid	iv./per os	MRSA, VRE és Gram-pozitív patogének	2014
Omadacycline	iv./per os	MRSA, *Streptococcus pneumoniae*, atípusos patogének	2018

ress Flu/RSV panel 30 percen belüli eredményt ad. Fontos tudni, hogy az orrjáratból vett minta eredménye nem feltétlenül tükrözi az alsólégúti infekció kóreredetét.

Az mNGS (metagenomic Next Generation Sequencing) technika még finomításra vár, többek között standardizálásra van szükség ahhoz, hogy a napi klinikai praxisba bekerüljön. *Wu és mtsai.* szerint ezzel a technikával sCAP-ban 90,3%-ban lehetett az oki ágenst azonosítani a konvenciális technikák 39,5%-ával szemben, valamint detektálta a kevert fertőzéseket, melyek az összes eset 57%-át tették ki[4]. Ha a PCR technikák ellentmondásosak, akkor az mNGS teszt segít a pontos kóreredet meghatározásában, például a *Pneumocystis jiroveci* kimutatásában. Problémát jelenthet azonban az ún. „overcalling" (túldiagnosztizálás), ami a nem oki ágenst jelzi oki tényezőként, mivel a kórokozók küszöbértéke még nincs meghatározva (túlkezelés veszélye).

Az sCAP kezelésében az infekció markerei, a procalcitonin (PCT) és a CRP kritikus jelentőséggel bírnak. A korai és atípusos CAP esetében a PCT jelentősége korlátozott, ennek ellenére a felesleges antibiotikum adás elkerülése érdekében több nagy szakmai szervezet közös guideline-ja javasolja az alkalmazását[3,5]. Bár az emelkedett CRP és PCT szint erőteljesen jelzi a bakteriális koinfekció jelenlétét ismert vírus pneumóniában, a normális értékek nem zárják ki a szignifikáns bakteriális infekciót. A biomarkerek csak kiegészítik a klinikumot és a betegség menedzselését. A klinikai adatok, a molekuláris diagnosztika és a mesterséges intelligenciával támogatott képalkotók kombinálása facilitálja az sCAP átfogó és individualizált megközelítését.

A képalkotók fejlődése az sCAP menedzselésében

A képalkotók alapja sCAP-ban a mellkasröntgen és a mellkas CT, de ezek mellett az ágy melletti ultrahang is értékes módszer a diagnosztikában. Talán a képalkotás az a terület, ahol a közelmúltban a mesterséges intelligencia a legnagyobb fejlődést hozta.

Új antibiotikumok és új terápiák az sCAP-ban

A *Pseudomonas aeruginosa* kockázat nélküli esetekben a jelenlegi guideline-ok béta-laktám és makrolid kombinációját javasolják. Emellett gyors és alapos felmérés szükséges, különösen gépi lélegeztetett esetekben a nem szokványos kórokozók vagy a rezisztencia minták felderítésére, melyek indokolhatják az előbbitől eltérő terápiát. A kórokozó célzott kezelését segítik az újabb diagnosztikus lehetőségek, a PCR technika és az mNGS, az újonnan kifejlesztett antibiotikumok pedig gyors klinikai stabilizációhoz vezethetnek (3. táblázat). A kezelések hatékonyságának megítélését zavarja, hogy a legtöbb klinikai vizsgálatban alulreprezentáltak az sCAP esetek. A jövőben szükség lenne nagyobb sCAP esetszámmal végzett randomizált kontrollált vizsgálatokra.

Az sCAP-ra jellemző zavart gyulladásos válasz miatt immunmodulátor kezelés is megfontolandó, itt első helyen a kortikoszteroidok szerepelnek[6]. A szerepük ellentmondásos, mert nem mindegy, hogy milyen hatóanyagot, milyen dózisban és milyen betegnek (betegszelekció jelentősége) adunk (a cikkben táblázat mutatja be, hogy milyen helyzetben hogyan adjunk szteroidot).

Végül a szerzők az sCAP korszerű kezelése kapcsán a forrásszegény körülmények nehézségeire mutatnak rá.

KONKLÚZIÓ

Az sCAP aránytalanul magas mortalitása kritikus globális egészségügyi kihívást jelent, különösen az alacsony jövedelemmel bíró országokban. A betegség ellátásában kimutatható fejlődés dacára számos megválaszolatlan kérdés maradt. Ilyen például a molekuláris diagnosztika szerepe a kolonizáció, a kontamináció és a valós infekció közötti elkülönítés érdekében. Hasonlóképpen szükség van biomarkerekre, melyek segítenek a betegek immunfenotípusának elkülönítésében és így a valós idejű („real-time") terápiás döntések meghozatalában. Továbbá a nem invazív légzéstámogató stratégiák, mint a HFNO és az éber-hasonfekvő pozíció további evidenciákat igényelnek ahhoz, hogy meghatározzuk ezek legjobb gyakorlatát és időbeli alkalmazásukat. A megválaszolatlan kérdések kollaboratív kutatása segíti az sCAP jobb megismerését és szignifikánsan csökkentheti a betegség globális terhét. ■

Referálta:
Dr. med. habil. Balikó Zoltán, PhD
PTE KK. I. sz. Belgyógyászati Klinika
Pulmonológiai tanszék, Pécs

IRODALOM

1. Roca O, Caralt, B, Messika J, et al. An index combining respiratory rate and oxygenation to predict outcome of nasal high-flow therapy. *Am J Resp and Crit Care Med* 2019; 199 (11): 1368-1376.

2. Martin-Loeches I, de Haro C, Dellinger RP, et al. Effectiveness of an inspiratory pressure-limited approach to mechanical ventilation in septic patients. *Eur Respir J* 2013; 41: 157-64.

3. Martin-Loeches I, Torres A, Nagavci B, et al. ERS/ESICM/ESCMID/ALAT guidelines for the management of severe community-acquired pneumonia. *Intensive Care Med* 2023; 49: 615-32.

4. Wu X, Li Y, Zhang M, et al. Etiology of severe community-acquired pneumonia in adults based on metagenomic Next-Generation Sequencing: A prospective multicenter study. *Infect Dis Ther* 2020; 9: 1003-15.

5. Martin-Loeches I, Torres A, Nagavci B, et al. ERS/ESICM/ESCMID/ALAT guidelines for the management of severe community-acquired pneumonia. *Eur Respir J* 2023; 61: 2200735.

6. Bode C, Weis S, Sauer A, et al. Targeting the host response in sepsis: current approaches and future evidence. *Crit Care* 2023; 27: 478.