



BÉKÉS MEGYEI KÉPVISELŐTESTÜLET PÁNDY KÁLMÁN KÓRHÁZ, GYERMEKOSZTÁLY

CEFALOSPORINOKKAL A BETEGEK JOBB ÉLETMINŐSÉGÉÉRT

HAJDÚNÉ DR. NAGY KATALIN

Bevezetés

A légúti infekciók a leggyakoribb megbetegedések közé tartoznak gyermekkorban, terápiájuk a mindennapi orvosi gyakorlat fontos részét jelentik. Az elmúlt évtizedek során az antibakteriális terápia nagy lépésekben fejlődött, jobban megismertük az infekciók patomechanizmusát, növekedtek a diagnosztikus lehetőségek és egyre több antibiotikum áll rendelkezésre.

Az újabb antibiotikumokra azért is szükség van, mert a kórokozók antibiotikum-rezisztenciája kevés kivétellel nő, a korábban alkalmazott antibiotikumok egyre nagyobb hányada veszít hatékonyságából. Közismert, hogy a bakteriális rezisztencia kialakulásának az egyik leggyakoribb és legerjedtebb típusa a β -laktám antibiotikumok ellen termelődő és azokat elbontó enzimek, a β -laktamázok termelésén alapszik. β -laktamáz termelésen alapul a légúti infekciókban leggyakrabban izolált baktériumoknak a penicillinek és a cefalosporinok ellen kialakult rezisztenciája. Érthető így, hogy a gyógyszerfejlesztés során speciális hangsúlyt kapott az olyan β -laktám antibiotikumok kifejlesztése, amelyek ellenállnak az enzimhatásoknak.

A cefalosporin-származékok esetében ez megvalósíthatóvá vált az alapmolekula szerkezeti módosításával. Jól ismert, hogy a cefalosporinok Gram-negatív baktériumok ellen mutatott hatékonysága a generációk számával nő, ami nagyrészt a Gram-negatív baktériumok által termelt β -laktamáz elleni stabilitásnak köszönhető. Ez nemcsak a parenterális, hanem az orális készítményekre is vonatkozik, ennek megfelelően az ún. III. generációs orális cefalosporinok a legnagyobb β -laktamáz stabilitással rendelkező cefalosporin származékok közé tartoznak, ami kiváló Gram-negatív ellenes aktivitást biztosít számukra. (1.2.4.)

A III. generációs cefalosporinok közé számos vegyület tartozik, így a ceftibuten és a cefixim. Antibakteriális spektrumukba elsősorban a Gram-negatív kóroko-

A Magyarországon használt cefalosporinok osztályozása

Generációk	Parenterális készítmények	Orális készítmények
I. generáció	Cefazolin	Cefalexin Cefadroxil
II. generáció	Cefamandol Cefuroxim Cefoxitin	Cefaclor Cefuroxim-axetil
III. generáció	Cefotaxim Ceftriaxon Cefoperazon Ceftazidim	Cefixim Ceftibuten
IV. generáció	Cefepim	

zók tartoznak, különösen aktívak a légúti infekciókban gyakran előforduló Haemophilus influenzae, Moraxella catarrhalis, valamint a húgyúti infekcióban legtöbbször izolált Escherichia coli ellen. A Gram-pozitívok közül a Staphylococcus aureus ellen érdemleges aktivitással nem rendelkeznek. A penicillinérzékeny Streptococcus pneumoniae ellen hatékonyak, de csökkent, vagy minimális a hatékonyságuk a penicillinrezisztens Streptococcus pneumoniae ellen. A Streptococcus pyogenes ellen is jó hatékonyságot mutatnak. (1.4.)

A ceftibuten a gyomor-béltraktusból gyorsan és igen jól szívódik fel, eliminációs felezési ideje 2–2,3 óra, a szokásos dózis után várható csúcskoncentráció 17 mg/l (400 mg egyszeri bevitele esetén) ami jelentősen meghaladja a várható patogének érzékenységét mutató MIC-értékeket. (2.5.)

Köszönhetően az elimináció sebességének és a jó szöveti penetrációnak, az antibiotikum koncentráció a gyulladt szövetekben tartósan magas marad. A fent említett kinetikai tulajdonságok és a jó hatékonyság így napi egyszeri adagolást is lehetővé tesz, felszívódását az étkezés nem befolyásolja. (2.5.)

Cedax alkalmazási területei

- alsó és felső légúti fertőzések
- fül-orr-gégészeti fertőzések (otitis media, pharyngitis, laryngotracheitis, tonsillitis)
- a vese és az elvezető húgyutak komplikált és nem komplikált fertőzései
- akut gonorrhoea urethritis

Kiszerezési formái

Cedax 400 mg kapszula

Cedax 36 mg/ml szuszpenzió 60 ml

Cedax baby 36 mg/ml szuszpenzió 30 ml

A felső légúti infekciók közül sinusitisben és otitisben ugyanazokat a kórokozókat találjuk: Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae, Moraxella catarrhalis. Emellett természetesen előfordulhatnak egyéb kórokozók, mint a Streptococcus pyogenes vagy a Staphylococcus aureus is, de jóval kisebb arányban.

Krónikussá váló vagy recidíváló folyamatokban a Gram-negatív bélbaktériumok aránya megnő és megjelennek az anareob kórokozók is. E kórképek kezelésében is gondot okozhat a bakteriális rezisztencia: Haemophilus influenzae törzsek mintegy 20%-a, a Moraxella catarrhalis 90%-a β -laktamáz termelő. Ezekkel szemben tehát a β -laktamáz-stabil antibiotikum előnyt jelenthet. A Streptococcus pneumoniae amennyiben penicillinérzékeny, jól reagál az összes β -laktám antibiotikumra, így a ceftibutenre is, de ha a penicillin iránti érzékenysége csökken, különösen ha nagyfokú rezisztenciát mutat, egyetlen orálisan adható cefalosporin származék sem jöhet szóba. A bakteriális tonsillopharyngitisekben a legfontosabb és az iskoláskorú populációban a leggyakoribb kórokozó a Streptococcus pyogenes megtartotta a penicillinérzékenységét. A választandó antibiotikum ennek megfelelően a penicillin, és csak akkor próbálkozunk gyógyszer váltással, ha a beteg penicillin allergiás, az előzetes penicillinkezelés sikertelen vagy bizonyos válogatott esetekben, ha a beteg compliance-a rossz. Az alsó légúti infekciók közül elsősorban a krónikus bronchitis akut exacerbációjában található azonos kórokozók, amelyek érzékenyek a ceftibutenre: Haemophilus influenzae, jóval ritkábban Streptococcus pneumoniae, és előrehaladott esetekben Gram-negatív bélbaktériumok. A ceftibuten ebben a kórképben is azonos hatásúnak bizonyult a többi alkalmazott antibiotikummal (4.6.7.8).

Az otthon szerzett pneumóniában a Streptococcus pneumoniae esetleges rezisztenciája mellett – az 5 éves koron túli populációban – a β -laktámokra nem érzékeny atípusos patogének, mint a Mycoplasma pneumoniae, vagy a Chlamydia pneumoniae kiesnek a ceftibuten spektrumából. Emiatt a III. generációs orális cefalosporinok nem elsőként választandó antibiotikumok e kór-

képben, de kiválóan alkalmazhatók parenterális cefalosporin-kezelés után, szekvenciális terápiában (4, 7).

Külön kell említést tenni a penicillin-cefalosporin túlérzékenységről. A hasonló, β -laktám szerkezet érthetővé teheti a keresztérzékenységet. A β -laktámra jelentkező anaphylaxia esetében mindkét gyógyszer csoport kerülendő. A lassú patomechanizmusú elsősorban bőrtünetekben megnyilvánuló penicillin-allergia esetében kellő óvatossággal azonban a cefalosporin adása megkísérelhető. (3.)

E pályázat a ceftibutenrel (Cedax) szerzett tapasztalatokat dolgozta fel felső légúti megbetegedések kezelése kapcsán.

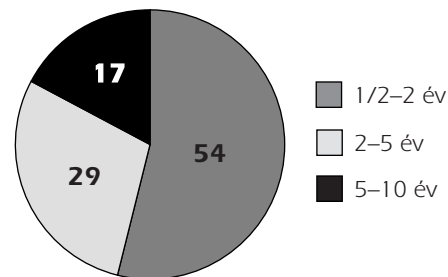
Betegek, módszer

2002. június 1–2003. február 28. között gyermekosztályunk általános és pulmonológiai ambulanciájára légúti infekció miatt beutalt gyermekek körében alkalmaztuk a Cedaxot. A Cedaxot előírásnak megfelelően napi 9 mg/tkg adagban adtuk. A diagnózis felállításához gégeészeti vizsgálat, sinus felvétel, laborvizsgálat (vérkép, CRP, We) történt. Az adatok rögzítését követően a 7. napon történt visszarendelés, ekkor kérdeztük ki a szülőket a Cedax-szal szerzett tapasztalatokról.

Eredmények

A vizsgálatba bevont 224 gyermekből 211-nél tudtuk értékelni az eredményeket.

(13 beteg nem jelentkezett kontroll vizsgálatra). E betegek életkor szerinti megoszlását jelzi az 1. ábra.



1. ábra

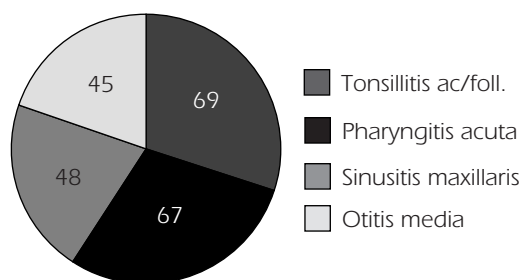
A fiú-lány betegek aránya = 122:89.

Körelőzményeire rákérdezve a gyermekek 28%-a (59 beteg) már kapott jelen betegségeire előzetesen antibiotikumot ill. döntő százalékukban (152 gyermek / 74%) tüneti terápiában is részesült. (antihisztaminok, fájdalom- és lázcsillapítók, köhögéscsillapítók, váladékoldók, orrcseppek)

Betegeink 45%-ának (95 beteg) volt egy vagy több alapbetegsége, melyeket a következő táblázatban részletezünk:

Alapbetegség	Esetszám
IgA-hiány	16
IgG-hiány	4
Recidiváló obstruktív bronchitis/Asthma bronchiale	62
Rhinitis allergica	34
Nutritív allergia/atópiás dermatitis	16

A diagnosztizált felső légúti megbetegedések a következők voltak [2. ábra]:



2. ábra

21 esetben zajlott egyszerre több felső légúti megbetegedés is (pl.: otitis media acuta és sinusitis maxillaris). Otitis media kapcsán 45 gyermeknél 32 esetben történt bakteriológiai tenyésztés, melyek eredményeként a következő kórokozókat találtuk.

Kórokozó	Esetszám
Streptococcus pneumoniae	12
Escherichia coli	3
Moraxella catharrhalis	3
Klebsiella pneumoniae	2
Haemophilus influenzae	6
Staphylococcus aureus	2

Az elvégzett vizsgálatok megoszlása:

A diagnózist alátámasztó vizsgálatok	Esetszám
Sinus felvétel	64
Fülváladék bakt.	32
Laboratóriumi vizsgálatok	113
Gégészeti vizsgálat	137

Minden gyermeknél napi egyszeri adagban alkalmaztuk a Cedaxot.

A hetedik napon történt kontroll vizsgálat alkalmával kérdeztük ki a szülőt a gyógyszerrel szerzett tapasztalatokról.

A tünetek – láz, köhögés, orrdugulás, orrváladékozás – csökkenését:

- 1–3 naptól 143 esetben (68%)
- 3–6 naptól 54 esetben (25%) észlelték,

nem változott 14 esetben (7%).

Tünetek megszűnése

3 nap után 67 esetben (32%)

5 nap után 117 esetben (55%) következett be.

nem változott a klinikai kép 11 esetben (5%).

Az átlagos ápolási idő betegségenként a következő volt:

Pharyngitis acuta 3 nap

Sinusitis maxillaris 5 nap

Tonsillitis 5 nap

Otitis media 7 nap

A megkérdezett szülők 85%-a a gyógyulás ütemét kielégítőnek találta.

A Cedax ízére is kíváncsiak voltunk:

„finom” 177 beteg (84%)

„jó” 25 beteg (12%)

„olyan mint a többi” 9 beteg (4%)

A szirup elkészítése nem okozott senkinél sem problémát.

Mellékhatást 9 gyermeknél észleltünk enyhe hasmenéses tünetek formájában, azonban a gyógyszer szedését nem kellett felfüggeszteni.

Megbeszélés és következtetések

Bár a légúti infekciók tekintélyes része virális eredetű, a gyermekosztály ambulanciájára irányított betegek többsége az elhúzódó tünetek ill. komplikációk miatt kerül bemutatásra.

A légúti terápia első számú fegyvere valamelyik empirikusan választott, a kezdődő, vagy makacs fertőzést valószínűleg előidéző mikroorganizmusok ellen irányuló antimikrobás szer.

A ceftibuten szájon át naponta egyszer is alkalmazható III. generációs cefalosporin. Széles spektruma magába foglalja azokat a kórokozókat, melyek a gyermekkor alsó és felső légúti infekcióiban általában kóroki tényezőként szerepelnek.

Vizsgálatunkban mind a klinikai hatás, mind a compliance vonatkozásában igen hatékonynak bizonyult.

A beteganyagunkban a leggyorsabban reagáló gyermekek a pharyngitisben, tonsillitisben szenvedők köréből kerültek ki. A későn vagy egyáltalán nem változó klinikai képet a krónikus légúti alapbetegségű, az igazoltan Staphylococcus aureus fertőzésben szenvedő betegek vagy vírus etiológiájúnak bizonyuló betegségek esetén észleltük.

Kórházi felvételt 5 eset igényelt (4 esetben subacuttá váló otitis media parenteralis antibiotikum adása miatt, 1 esetben infúziós folyadékbevitelt igénylő exsiccosis miatt).

6 esetben alkalmaztuk a Cedaxot otitis media parenteralis antibiotikus kezelése után szekvenciális terápiaiban.

Nem volt különbség az előzetesen antibiotikumot szedő vagy elsőként Cedax-szal kezelt gyermekek gyógyulási üteme között.

A betegek 96%-a a szirupot jól vagy nagyon jól fogadta, mellékhatásról kilencen számoltak be, de ezekben az esetekben sem kellett a gyógyszereszedést felfüggeszteni.

Összefoglalásként elmondhatjuk, hogy a saját eredményeink és a szülők visszajelzései is alátámasztják a ceftibuten alkalmazhatóságát gyermekkori légúti infekciók kezelésében.

ÖSSZEFOGLALÁS

A szerző a 2002. június 1–2003. február 28-ig tartó vizsgálatba 211 gyermeket vont be, akiket felső légúti fertőzés miatt napi 9 mg/tkg ceftibutennel kezelt. Minden gyermek napi egyszeri adagolásban részesült. A diagnosztizált felső légúti megbetegedések 32%-a pharyngitis, 22%-a otitis media 23%-a sinusitis maxillaris, 33%-a tonsillitis volt. A diagnózist alátámasztó (laboratóriumi-, radiológiai-, gégeszeti) vizsgálat a 211 gyermeknél, összesen 346 esetben történt. Átlagosan 5 napos kezelés után gyógyult vagy javult a betegek 91%-a. A szülők 85%-a a gyógyulás ütemét is

kielégítőnek találta. Nem kívánt esemény a gyermekek 4%-ában fordult elő. Az összes eset 96%-a a szirupot nagyon jól, vagy jól fogadta. Összefoglalásként megállapítható, hogy az eredmények alátámasztják a ceftibuten alkalmazhatóságát gyermekek felső légúti infekcióinak kezelésében.

IRODALOM

- Bán É., Trethon A.: Az orális cefalosporinok mikrobiológiai aktivitása és klinikai alkalmazása. *Lege Artis Medicinæ* 8. szám, 266-70, 1998. – 2. Grassi G. G.: Pharmacology and Toxicology of oral cephalosporins. In: Moellering R. C. (szerk.): Oral cephalosporins, Karger 1995. – 3. Lepper H., Esther C-I.: Tolerability of oral cephalosporins. In: Moellering R. C. (szerk.): Oral cephalosporins, Karger 1995. – 4. Czinzer A.: A harmadik generációs per oralis cefalosporinok gyermekgyógyászati alkalmazása. *Pediáter*. 2000. 1. szám. – 5. Gyógyszerkompendium: 2001. – 6. Ludwig E.: Az akut sinusitis kezelése – Bevezető: Orvostovábbképző szemle. Különszáma 1-2. 1999. – 7. Ludwig E.: Légúti infekciók antibiotikum kezelése – Az otthon szerzett pneumonia. *Gyógyszereink* 3. szám. 89-95. 1996. – 8. Ludwig E.-Perjés K.: Infekció, életminőség, életvitel – objektív és szubjektív vélemények a ceftibuten kezelés hatékonyságáról légúti infekciók kezelésében. *Medicus Universalis* 3. szám, 175-178, 2001.

MAGYAR MOLEKULÁRIS ÉS PREDIKTÍV EPIDEMIOLOGIAI TÁRSASÁG

A Társaság 2002. december 12-én alakult meg Pécsen. Tekintettel arra, hogy a XXI. század orvostudománya erősen támaszkodik a megelőzésre, a környezetvédelemre és a molekuláris biológiára, annak frekvenciát alkalmazására továbbá a krónikus nem fertőző népbetegségek és az újonnan felmerülő fertőző betegségek jelentőségének fokozódásával a hatékony primer és szekunder prevenció molekuláris irányba mozdulhat elő. Ezért elhatároztuk egy olyan társaság létrehozását, amelynek célja ezen betegségek populációs szintű felmérése, elemzése, molekuláris biológiai módszerek, markerek, biomarkerek alkalmazása a hatékony megelőzés módszerének alkalmazásával.

A Társaság I. Nemzeti Kongresszusát (nemzetközi részvétellel) 2003. november 27–29-én tartja Pécsen.

Fő téma:

A daganatok molekuláris és prediktív epidemiológiája.

A kongresszus jelentkezési és előadás bejelentési határideje: 2003. szeptember 30.

**Információ: Pécsi Tudományegyetem Általános Orvosi Kar, Közegészségtani Intézet
7643 Pécs, Szigeti út 12.**

Tel.: (72) 536-394

A Társaság tisztelettel hív és vár a soraiiba és a kongresszusra mindenkit, aki a céljaink irányában elkötelezett és a téma iránt érdeklődik.

Dr. Ember István

egyetemi tanár, a Társaság elnöke