



KÖRZETI CSECSEMŐ ÉS GYERMEK SZAKORVOS

TAPASZTALATOK A CEFTIBUTEN TERÁPIÁVAL A HÁZI GYERMEKORVOSI PRAXISBAN

DR. SZABÓ ARANKA

Bevezetés

A légutak akut és krónikus gyulladásai gyermek és felnőtt korban egyaránt a leggyakoribb betegségek közé tartoznak. Nem ritka a szövődmények előfordulása: beteg gyermekét ápoló szülő munkából kiesett időszakáért, az iskolából való hiányzások nagy számáért e betegségcsoport a felelős, annak társadalmi-gazdasági következményeivel együtt.

Az elmúlt egy-két évtizedben a beteg optimális irányítása („managed care”), a gyógyszeripar, továbbá a baktériumok kutatása vonatkozásában olyan változások tanúi lettünk, amelyek szükségessé teszik számos fertőzés kezelésének átgondolását.

Az egészségpolitika célja világszerte az, hogy a betegek minél nagyobb hányadát otthon kezeljük. Az infrastruktúra bizonyos szintjén az antiinfektív kezelés választható módja a kórházon kívüli parenterális, illetve orális antibiotikum kezelés. Ezek a betegek számára elfogadhatóbbak, olcsóbbak és csökkentik a nozocomiális fertőzések kockázatát. Az életminőség kérdése egyre inkább előtérbe kerül a terápiás beavatkozások értékelésekor.

A szájon át adható szerek kifejlesztése – számos jelentős orális penicillinkészítmény mellett – elsősorban a cephalosporinok területén volt sikeres.

A leggyakoribb bakteriális légúti kórokozók: *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Streptococcus pyogenes*. Az utóbbi évtizedekben világszerte elszaporodtak a penicillin rezisztens *Streptococcus pneumoniae* törzsek [1], valamint rohamosan nő a béta-laktamáz termelő baktériumok (pl. *Haemophilus influenzae*) aránya, amelyek mértéke a 42%-ot is elérheti [2, 3, 4].

Új keletű probléma az, hogy a száj és az orr-garat apatogén flórájának tagjai közül is egyre nagyobb arányt képviselnek azok, amelyek képesek béta-laktamáz enzimek termelésére. Ezzel hatástalanítják a z antibiotikumot, mielőtt az a kórokozó baktériumot elérné [5].

A szájüregben és a belekben a nyállal, az epével kiválasztódó antimikrobiális szerek, amelyek a saját flórával szemben aktívak, megzavarhatják a víz abszorpcióját, az erjedést, így hasmenést okozhatnak [5], szájüregi, vaginális, illetve ágyéki candidiasishoz vezethetnek [6]. A diarrhoea és a candidiasis két önálló klinikai tünetként jelentkezhet, azonban ugyanolyan kórokkal, a normál flóra elnyomásával alakulnak ki.

A normál flórát befolyásoló antimikrobiális szerek elősegítik az abnormális baktériumok megjelenését és hordozását. Ennek a mellékhatásnak klinikai következménye a szuperinfekciók kialakulása [7].

Az amoxicillin és cephalosporin származékok két olyan orális antibiotikum, melyet gyakran használunk a légúti fertőzések kezelésére, ide értve a tonsillopharyngitist, az otitis mediát, a sinusitist, és a tracheobronchitist. Egészséges önkénteseknél kimutatható volt, hogy az amoxicillin befolyásolja a kolonizációs rezisztenciát [8, 9], míg a cephalosporin származékok többnyire érintetlenül hagyják a normál flórát [10, 11].

Egy multicentrikus, 307 beteg bevonásával, lefolytatott vizsgálat eredményei azt mutatták, hogy a flórát elnyomó antimikrobiális terápiát újabb fertőzések követhetik, amelyekben resistens mikroorganizmusok jelennek meg [12]. Szignifikáns eltérést találtak az amoxicillint és a cephalosporin származékot szedő légúti fertőzésben szenvedő betegek között. Az amoxicillint szedő 165 beteg 38%-ában volt észlelhető abnormális flóra, míg a cephalosporin származékot szedő 151 betegből ez 7%-nál volt észlelhető ($p < 0,01$). Hat betegnél lépett fel szuperinfekció, mindegyik az amoxicillint szedő csoportba tartozott. Az amoxicillin az emésztő csatornában választódik ki a normál flórára végzetes koncentrációban, míg a cephalosporin származékok instabilak a nyálban és a székletben egyaránt. A betegek jelentős hányadának előnyt jelent az ún. „zöld antibiotikum politika”, amely megóvja a normál flórát, és minimumra csökkenti a diarrhoea és a candidiasis veszélyét.

Napjainkban a terápiás siker elérésének alapvető feltétele az antibiotikum béta-laktamáz stabilitása.

Multinacionális, multicentrikus, kontrollcsoporttal elvégzett vizsgálatokat végeztek akut otitis mediában szenvedő betegeken cefaclorral és ceftibutennel kezelt esetekben. 1–3 nappal a terápia befejezése után mindkét csoportban hasonlóak voltak a gyógyulási eredmények (89% a ceftibuten, 88% a cefaclor csoportban). 2-4 héttel később azonban a klinikai relapsus aránya jóval kedvezőbb képet mutatott a ceftibuten kezelés javára. A klinikai siker a ceftibuten csoportban megmaradt (88%), míg a cefaclorral kezelt csoportban lecsökkent (82%-ra) [13].

Hasonló megállapításra jutottak Boccazzi A. és munkatársai, akik gyermekek streptococcus okozta pharyngitisének kezelésében azitromycin és ceftibuten összehasonlítását végezték el [14]. Tapasztalataik szerint mindkét gyógyszer eredményes terápiát biztosít, a ceftibuten alkalmazásakor azonban magasabb eradikáció érhető el, amely a béta-laktámoknak a Streptococcusokkal szembeni erősebb baktericid aktivitásának köszönhető, ellentétben a makrolidok bakteriostatikus hatásával. Magyarországon is végeztek hasonló felméréseket [15]. A 10 napig adott Penicillin G kezelés mellett biztonságos választás a lerövidített terápia cefalosporin kezeléssel, amely 5–6 napig adva is elégséges. Recidív fertőzéseket azonban jóval nagyobb arányban találtak penicillin, mint cefalosporin kezelés után.

A ceftibuten (Cedax) szekvenciális terápiára is alkalmas gyermekgyógyászati infekciók kezelésékor [16]. A szekvenciális terápia létjogosultságát a kevesebb potenciális mellékhatás, a beteg számára kényelmesebb terápiás forma, a jelentős költségmegtakarítás, a szociális és társadalmi elvárások indokolják. Ezen terápia feltétele az alkalmazott parenteralis készítmények farmakodinámiás és hatékonyságbeli szempontból megközelítőleg azonos orális antibiotikum adása. A szerzők véleménye alapján a ceftibuten (Cedax) alkalmas orális készítmény a második és harmadik generációs parenteralis cefalosporinokkal kezdett terápia sikeres folytatására, a megfelelő kritériumok betartásával. A betegek compliance-ja kitűnő a jól fogyasztható orális készítmény iránt. Gyermekekről lévén szó, nem elhanyagolható szempont a parenteralis kezeléssel járó fájdalmak és kellemetlenségek csökkentése sem.

Beteganyag és alkalmazott módszerek

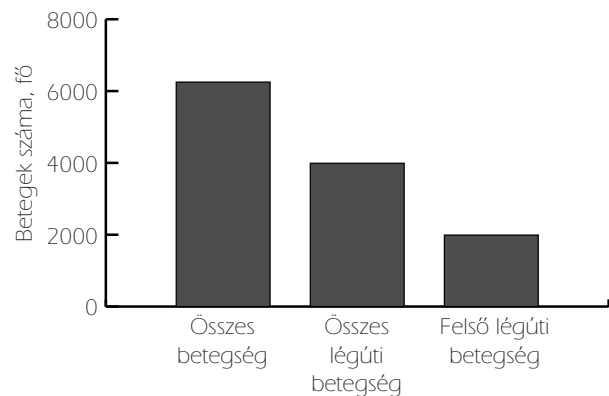
Mostani felmérésünk a 2002. június 1. és 2003. február 15. között a körzeti gyermekgyógyászati betegrendelésen és a háznál történt beteglátogatások során diagnosztizált felső légúti betegségben szenvedő páciensek adatait dolgozza fel. A diagnózist kizárólag a klinikai kép alapján állítottuk fel, hiszen a körzeti orvosi gyakorlatban a mikrobiológiai diagnosztikai módszerek alkalmazhatósága, a hosszú várakozási idő, a laboratóriumok terhelhetősége, valamint szociálpolitikai kihatások – a szülők munkából való kiesése – miatt meg-

lehetősen korlátozott. A klinikai kép alapján bakteriális infekciónak ítélt esetekben véletlenszerű beosztás, illetve a klinikai kép súlyossága szerint, a fertőző betegségek korszerű kezelésének fóruma (FAIDM) által ajánlott empirikus antibiotikus terápiát alkalmaztuk, illetve a ceftibuten (Cedax) terápiát választottuk. Jelen tanulmányban a két terápia eredményességét vetettük össze a gyógyulási idő, és a betegek életminőségében történt változások alapján. Az adatgyűjtést egyrészt a szülőknek kiosztott kérdőív (1. melléklet), valamint az orvosi vizsgálatok (3. 6. illetve 10. napon) során regisztrált tüneti pontszámok alapján végeztük. A statisztikailag szignifikáns különbségek kimutatására Student-féle T-tesztet használtunk.

Eredmények és következtetések

A felmérésben szereplő gyermekek életkora 8 hó és 18 év között van, az átlagos életkor 6,7 év. Amint az 1. ábra mutatja, 2002. június 1. és 2003. február 15-e között 6280 páciens jelent meg a gyermekgyógyászati rendelésen, illetve lett háznál ellátva. Ebből 3920 szenvedett valamilyen légúti betegségben, közülük 1870 eset volt felső légúti betegségnek diagnosztizált.

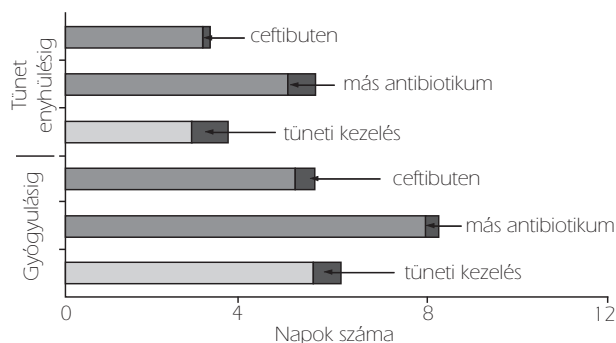
A felmérésbe bevont betegek, és közülük légúti betegségben illetve felső légúti betegségben szenvedők száma



1. ábra

A 2. ábra tartalmazza a felső légúti betegségek kezelése során tapasztalt átlagos gyógyulási időt. Az összes felső légúti fertőzések közül 1100 esetet a klinikai kép alapján virális infekciónak ítéltünk, ezen betegek antibiotikum terápiában nem részesültek, csak tüneti kezelésben. Ebben a csoportban az átlagos gyógyulási idő $5,8 \pm 0,3$ nap, a klinikai tünetek enyhüléséig eltelt átlagos idő $3,2 \pm 0,4$ nap volt. A klinikai kép alapján bakteriális infekciónak ítélt 870 esetből 696 esetben a FAIDM által ajánlott empirikus antibiotikus terápiát alkalmaztuk. Ebben a csoportban az átlagos gyógyulási idő $8,1 \pm 0,14$ nap, a klinikai tünetek enyhülése átlagosan $5,2 \pm 0,3$ nap. A fennmaradó esetekből 164 betegnél a klinikai kép súlyossága miatt ceftibuten (Cedax)

A virális fertőzés tüneti kezelésénél, valamint a bakteriális fertőzés ceftibutennel, illetve más antibiotikummal kezelésénél, a gyógyuláshoz és a tünetek enyhüléséhez tartozó napok száma



2. ábra

terápiát alkalmaztunk első választásként, illetve további 20 esetben az előzetes antibiotikum terápia elégtelensége miatt térünk át a ceftibuten terápiára. Ebben a csoportban az átlagos gyógyulási idő a ceftibuten kezelés megkezdésétől számított $5,3 \pm 0,2$ nap, illetve $5,0 \pm 0,1$ nap volt. A tünetek enyhüléséig eltelt átlagos idő pedig mindkét esetben $3,1 \pm 0,1$ nap volt, ami az egyéb antibiotikum terápiával összevetve statisztikailag szignifikánsan kevesebbnek bizonyult ($p < 0,05$). Az is megjegyzendő, hogy a ceftibutent első illetve második szerként kapó betegek – a ceftibuten terápia kezdetétől számított – gyógyulási idejében nem mutatkozott szignifikáns eltérés ($p > 0,05$). Az ábrán nem szerepel négy olyan beteg, akiknél mellékhatások jelentkeztek a ceftibuten kezelés hatására (emesis illetve bőrkürtések), plusz még egy beteg, akinél hatástalannak bizonyult a kezelés (ő kórházba is került, ahol Rocephin adására javult az állapota).

A ceftibuten kezelés folyamán négy esetben észleltünk olyan mellékhatást, amely a kezelés leállítását tette szükségessé. Egy olyan esetet tapasztaltunk, mely terápiás kudarc volt: a már fent említett otitis mediában szenvedő kisdéd, aki a Szent László Kórházba kerülés után a parenterálisan adott Rocephin kezelésre gyógyult.

Megbeszélés

A gyermekkori morbiditási adatok alapján állíthatjuk, hogy a házi orvos a területen leggyakrabban felső és alsó légúti infekciózus betegségben szenvedőket kezel. E kórképek zöme virális eredetű, nem igényel antibiotikus terápiát (kb. 70%). A fennmaradó 30% azonban bakteriális infekció következtében keresi fel a rendelőt. A célzott antibiotikus kezelés, a fennálló technikai nehézségek miatt, ritkán kivitelezhető. Pl. a torokváladék levétele után a mintát tartalmazó csövet a szülő kezébe adjuk, aki azt jó esetben aznap, rosszabb eset-

ben másnap elviszi a XIII. kerületi Váci úton levő ÁNTSZ laborba. Legalább egy hét, de gyakrabban két hét is eltelik, mire onnan a tenyésztés eredményét, majd újabb két hét elteltével, a bakteriológiai érzékenységi vizsgálat eredményét a kezelő orvos megkapja. A így kapott in vitro érzékenység ráadásul gyakorta nem egyezik az in vivo észlelttel. A beteg objektív és szubjektív tünetei ez alatt nem enyhülnek, a szülőre pedig igen erős nyomás nehezedik a munkahely részéről a munkából kiesés miatt. Mindezek figyelembevételével, néhány gyors teszt kivételével, általában az alapellátásban empirikus terápiát kell alkalmaznunk, amely a járványügyi helyzet (az adott terület járványügyi helyzete), a szakmai kollégiumok, a FAIDM terápiás ajánlásai és a saját tapasztalatainkon alapul. Nem kis mértékben befolyásolja azonban a fenti tényezők használhatóságát a betegek (és szüleik) részéről létrejövő compliance-készség sem. A gyermekgyógyászatban igen fontos a gyógyszer íze, az adagolás száma, gyakorisága, az adagolás időtartama és a gyógyszer ára. Miután az alapellátásban döntően perorális készítményeket alkalmazunk, ezek igen fontos szempontok. A nemzetközi ajánlásokban, pl. az otitis media acuta purulenta és a sinusitis maxillaris acuta purulenta kezelésére egyaránt 10 napos kezelést tartanak célravezetőnek. A naponta két-három részletben, és 10 napon át, adandó antibiotikum esetén aligha valószínű, hogy a szülő, aki – a már időközben jobb állapotba került – gyermekébe beleerölteti a gyógyszert. Egy amerikai vizsgálat szerint, az otitis miatt penicillinnel kezelt gyermekek közül csupán minden hatodik tartotta be az antibiotikus kezelésre vonatkozó előírásokat. Nagyon valószínű, hogy Magyarországon semmivel nem jobbak ezek az arányok, sőt a tíznapos kezelés még ritkábban teljesül, hiszen csak az orvosok töredéke rendel a felírt gyógyszert ilyen hosszú időre. Biztosra vehető, hogy a hazai rezisztencia adatok – melyek terén a világ élvonalába tartozunk – jórészt ezt a magatartást tükrözik.

Nem csak a terápia hossza, de a napi adagok száma is jelentősen befolyásolja a gyógyszer szedés teljesítését. Egy ausztrál vizsgálat szerint a napi egy adagos kezelést 95%-ban, míg a napi kétadagosat 76%-ban tartották be a betegek. Az enyhébb tünetek kisebb adagú, rövidebb ideig adott, kevésbé hatékony antibiotikummal való kezelése a legjobb mód a rezisztens törzsek kiválogatására.

Eredményeink azt mutatják, hogy, bár a felső légúti betegségek többsége meggyógyul egyéb antibiotikus kezelés hatására is, a ceftibuten terápia szignifikánsan rövidebb idő alatt eredményez gyógyulást, sőt a recidívák száma is kevesebb. Az sem elhanyagolható szempont, hogy az esetek egy részében az egyéb antibiotikus terápia eredménytelennek bizonyult. Ezen esetekben a ceftibuten terápia eredményezett gyógyulást. Az elsőként kezdett ceftibuten terápia csak négy esetben nem eredményezett gyógyulást, itt más antibiotikumra áttérés jelentett megoldást. Adataink azt

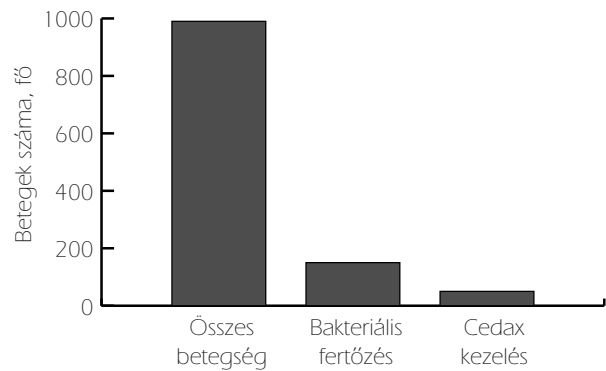
mutatják, hogy előzetes antibiotikus kezelés nem csökkentette a ceftibuten kezelés szükséges időtartamát, amely arra enged következtetni, hogy ezen esetekben az először adott antibiotikum valószínűleg hatástalan volt a kórokozóval szemben.

Nagy jelentősége van annak, hogy a penicillin és cefalosporin származékok többsége néhány órás felezési idővel rendelkezik. A gyors lebomlás következtében az alvással – tehát gyógyszeradás nélkül – eltelt idő végére ezek az antibiotikumok már nincsenek kimutatható mennyiségben a dob és arcüregben, nemhogy elérnék akár csak a penicillinre érzékeny törzsek gátló koncentrációját [22]. Ez az időszak – az antibiotikum hatás szempontjából nyitott ablak – kiváló lehetőség a mérsékelt érzékeny és a rezisztens törzsek elszaporodására. A hazai gyakorlat szerint az otitisek és sinusitisek kezelése 5 napig tart, pedig ez nyilvánvalóan kevés a mikrobiológiai gyógyulás eléréséhez.

A Pollyanna gondolkodásnak is nagy szerepe lehet abban, hogy a rezisztens kórokozók aránya feltűnően növekszik. Helyesebb előbb végig gondolni, mely kórokozók jönnek szóba az adott esetben. A légúti fertőzések kezelésében általános elv, hogy mindenképp előtérbe a vírusos és bakteriális eredet lehetőségét kell mérlegelni. Alapvető kérdés, kell-e adni antibiotikumot, vagy sem. Ha a klinikai kép nem egyértelmű, a döntést segítheti a várakozás, amely lehet néhány óra, vagy két-három nap. A Cedax esetében a hatékonyság mellett fontos tényező, hogy használatával minden bizonnyal csökkenthető a rezisztencia további terjedése, mert az egyszerű kezelési lehetőségek miatt a betegek várhatóan 100%-ban be fogják szedni az előírt gyógyszer mennyiségét. Számos klinikai tanulmány igazolta, hogy a naponta egyszeri adagolású ceftibuten kezelés hatékonyabb, mint a napi háromszor adott penicillin, ugyanakkor mellékhatásai csekélyebbek [23].

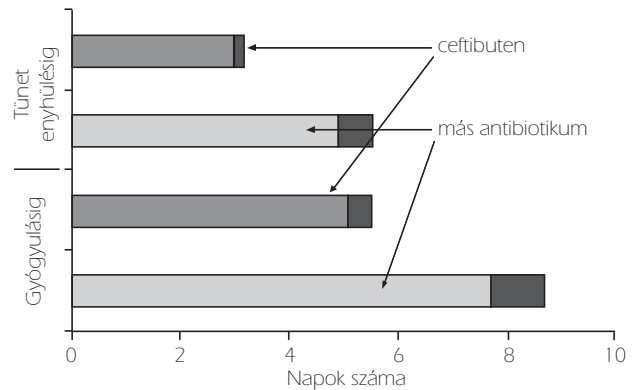
Gyermekkorban igen gyakori felső légúti megbetegedés a tonsillopharyngitis. A kórokozók leggyakrabban vírusok, Streptococcus pyogenes, illetve más béta-hemolizáló Streptococcusok. Ezen kórokozókra elsősorban orális penicillint, illetve penicillin allergia esetén, makrolideket ajánl a szakmai kollégium. Praxi-sunkban 991 tonsillopharyngitisnek diagnosztizált esetből 161 bizonyult bakteriális fertőzés eredményének (3. ábra). 66 beteg kapott Cedaxot, amelyek közül 56 első választásként kapta a gyógyszert, 10 beteget pedig, előzetesen, más antibiotikummal kezeltünk, és csak a terápia sikertelensége, illetve mellékhatások fellépése miatt alkalmaztunk ceftibutent. A betegek 59%-a kapott egyéb antibiotikumot. Az átlagos gyógyulási idő ezen betegeknél $8,2 \pm 0,5$ napnak bizonyult. A klinikai tünetek enyhüléséig eltelt idő átlagosan $5,2 \pm 0,3$ nap volt. A fennmaradó 56 esetben (a ceftibutent kapók között) az átlagos gyógyulási idő a kezelés megkezdésétől számítva $5,3 \pm 0,2$ nap, illetve 10 betegnél akik a ceftibutent második választásként kapták, $5 \pm 0,1$ nap volt. A tünetek enyhüléséig eltelt idő pedig $3,1 \pm 0,1$ nap volt mindkét

A tonsillopharyngitisben szenvedő betegek, valamint közülük a bakteriális fertőzésben szenvedők, és a Cedax-al kezelték száma



3. ábra

A tonsillopharyngitisben szenvedő betegek, valamint közülük a bakteriális fertőzésben szenvedők, és a Cedax-al kezelték gyógyulásáig és a tünetek enyhüléséig eltelt idő



4. ábra

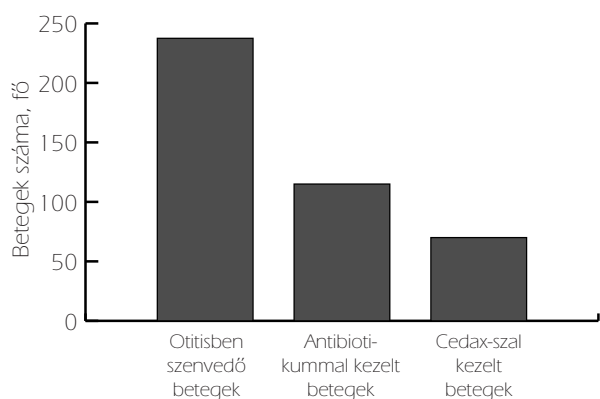
esetben, amely az egyéb antibiotikum terápiával összevetve szignifikánsan kevesebbnek bizonyult ($p < 0,05$) (4. ábra). Az is megjegyzendő, hogy a ceftibutent első, illetve második szerként kapó betegek a ceftibuten terápia kezdetétől számított gyógyulási idejében nem mutatkozott szignifikáns eltérés ($p > 0,05$).

Az otitis media gyermekkorban igen gyakori felső légúti megbetegedés. Egyéves korra a gyermekek fele átesik ezen a betegségen, 3 éves korra 70–80%-uk. Az akut otitis media leggyakoribb kórokozója a Streptococcus pyogenes és pneumoniae, a Haemophilus influenzae és a Moraxella catarrhalis. A Haemophilus influenzae törzsek 15%-a, a Moraxella catarrhalis törzsek 85%-a béta-laktám termel. Több klinikai és gyermekgyógyászati vizsgálat igazolta, hogy a ceftibuten klinikailag aktív koncentrációban jelenik meg a középfül folyadékban [24].

A ceftibuten nagyobb mértékben behatolt a középfül folyadékba, mint a cefixim, vagy az azithromycin [25–26], valamint a ceftibutennel kezelt gyermekek sokkal hamarabb gyógyulnak. Tanulmányunkban 238

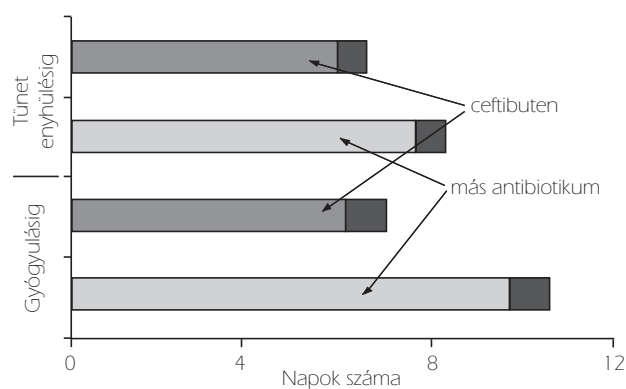
otitisnek bizonyult esetben 68 gyermek kapott ceftibuten (Cedax) kezelést, átlagosan 8 napig (5. ábra). A betegeket az otoscopos kép javulása, illetve az egyéb objektív és szubjektív tünetek változás alapján ítéltük meg. Másik 50 beteg egyéb antibiotikumot (amoxicillin-klavulánsavat, illetve makrolideket) kapott, átlagosan 10 napig. A ceftibutennel kezelt betegek esetében az átlagos gyógyulási idő $6\pm 0,4$ nap volt, a tünetek enyhüléséig eltelt idő átlagosan $5,7\pm 0,3$ nap volt. Az egyéb antibiotikummal kezelt betegek esetében az átlagos gyógyulási idő $9,3\pm 0,4$ nap volt, a tünetek enyhüléséig eltelt átlagos idő pedig $7,3\pm 0,3$ napnak bizonyult,

Az otitis mediában szenvedő, antibiotikummal, valamint azok közül Cedax-al kezelt betegek száma



5. ábra

Az otitis media esetén antibiotikummal, valamint azok közül Cedax-al kezelt betegek gyógyulásáig és a tünetek enyhüléséig eltelt idő



6. ábra

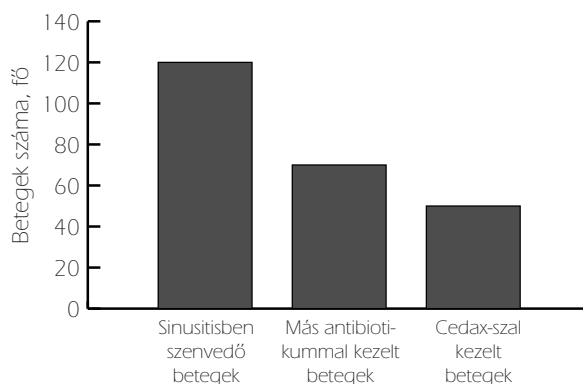
amely szignifikánsan több, mint a ceftibutennel kezelt csoportban ($p < 0,05$) (6. ábra).

Az otitis gyakran erős fájdalommal, magas lázzal, esetleg emesissel, valamint nagyon rossz közérzettel jár. Nem közömbös a beteg szempontjából, hogy ezeket a tüneteket mennyi időn belül tudjuk megszüntetni. A szülőknek kiosztott kérdőív kérdéseire adott válaszokból egyértelműen kiderül, hogy az általuk észlelt javulás

még a fent ismertetett időnél is hamarabb, többnyire a negyedik napon észlelhető.

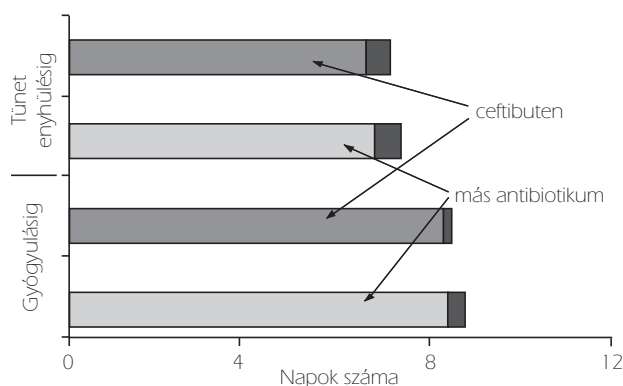
Sinusitist 121 esetben diagnosztizáltunk, ebből 50 gyerek kapott átlagosan 10 napig ceftibuten (Cedax), 71 gyermek pedig amoxicillin, amoxicillin-klavulánsav, illetve makrolid terápiát (7. ábra). A diagnózist 46 eset-

A sinusitisben szenvedő, Cedax-al, valamint más antibiotikummal kezelt betegek száma



7. ábra

A sinusitisben szenvedő, Cedax-al, valamint más antibiotikummal kezelt betegek gyógyulásáig és a tünetek enyhüléséig eltelt idő



8. ábra

ben röntgennel igazoltuk, a fennmaradó esetekben a gégeészeti vélemény, valamint a klinikai kép alapján állítottuk fel. A sinusitis leggyakoribb kórokozói a

Streptococcus pyogenes és pneumoniae, a Haemophilus influenzae és a Moraxella catarrhalis. Kezelés nélkül gyakran suppuratív és intracranialis komplikációk alakulnak ki, valamint igen gyakran sinobronchitis formájában idült bronchitis fenntartásában is szerepet játszhat [27]. Nagy számú betegen végzett vizsgálat egyértelműen igazolta, hogy a ceftibuten ugyanolyan eredményes az akut és chronikus sinusitis kezelésében, mint a nagy dózisú amoxicillin-klavulánsav, illetve makrolid terápia [28]. Ugyanakkor a naponta egyszeri kezelés és a jóval kevesebb mellékhatás jobb compliancet biztosít.

Esetünkben a ceftibutennel kezelt betegek átlagos gyógyulási ideje $8,7 \pm 0,1$ nap volt, a klinikai tünetek enyhüléséig eltelt idő $7,1 \pm 0,3$ nap. A másik csoportban a gyógyulási idő $8,9 \pm 0,2$ nap volt, a klinikai tünetek enyhüléséig eltelt idő $7,3 \pm 0,3$ nap volt, mely nem mutatott szignifikáns különbséget a ceftibutennel kezelt csoporthoz képest (8. ábra).

A szülőknek kiosztott kérdőíveket 10 „ elvesztett ” kivételével teljesen kitöltve kaptuk vissza. A válaszokból kitűnt, hogy a gyermekek szívesen elfogadták a ceftibuten (Cedax) ízét, ami talán ahhoz is hozzájárult, hogy a szülők végig az orvosi utasításnak megfelelően adták a gyógyszert. Mint már többször említettük, a compliance hiánya miatt nem megfelelő ideig, illetve nem megfelelő dózisban szedett antibiotikumok tarthatók leginkább felelősnek a rezisztencia kialakulásáért. Ezért úgy gondoljuk, hogy a compliance adatok alapján még abban az esetben is a ceftibuten (Cedax) kezelés tűnik előnyösebbnek, ahol a gyógyulás sebessége nem mutat egyértelmű előnyt az egyéb antibiotikus terápiához képest.

A betegségek hosszabb fennálltával arányosan nő a recidívák és szövődmények aránya. Ezek a betegek további életminősége szempontjából közel sem elhanyagolhatóak. Az otitis media ilyen maradandó, az egész hátralévő életre kiható szövődménye lehet a középfül struktúrák károsodásából eredő jelentős hallásromlás oka. A nem megfelelően kezelt sinusitis a környező csontok felé tovaterjedhet, a szemüregbe is betörhet, vagy a sinus cavernosus septicus thrombosisa révén az életet is veszélyeztető állapotot teremthet. A tartósan fennálló tonsillopharyngitis peritonsillaris illetve retropharyngeális tályog kialakulásához vezethet, amely sürgős sebészeti beavatkozás nélkül szintén életet veszélyeztető állapot lehet. A fentiekből egyértelműen kitűnik, hogy a nagyobb biztonsággal, illetve hamarabb eredményre vezető terápia a beteg aktuális és további életminősége szempontjából rendkívül fontos. Ez a szempont gyermekek esetében talán még hangsúlyosabb.

ÖSSZEFOGLALÁS

A ceftibuten (Cedax) hatóanyaga harmadik generációs orális cefalosporin származék, amely kiemelkedően stabil a béte-laktamázzal szemben. Hatássprektuma kiterjed számos Gram pozitív és néhány Gram negatív baktériumra, amelyek magukban foglalják a fertőzőes eredetű légúti megbetegedések leggyakoribb kórokozóit is. Számos tanulmány bizonyítja, hogy a ceftibuten legalább olyan hatékony a bakteriális eredetű légúti betegségek kezelésében, mint az általában használt antibiotikumok. Ugyanakkor a napi egyszeri adagolás, illetve a rövidebb gyógykezelés miatt valószínűleg kedvezőbb a compliance, és az ezzel szorosan összefüggő rezisztencia szempontjából.

Az életminőség kérdése egyre inkább előtérbe kerül a terápiás beavatkozások értékelésekor. Jelen tanulmány két gyermekorvosi körzetben készült Budapest külvárosában, és a ceftibuten (cedax) kezelés hatékonyságát vizsgálja három

ambulánsan kezelhető infekció csoportban. Tonsillopharyngitisben ($n=66$), otitisben ($N=68$) és sinusitisben ($n=50$) felmértük az infekció, illetve a ceftibuten kezelés (gyermekeknek 9 mg/tskg/nap , illetve $40 \text{ kg-os testsúly felett } 400 \text{ mg/nap}$ következtében a beteg életminőségében és általános állapotában bekövetkező változásokat a kezelő orvos észlelései (és dokumentációja), illetve a betegek hozzátartozói által kitöltött kérdőívek adatai alapján, összevetve az eredményeket az egyéb antibiotikum terápiában részesült betegek adataival. A vizsgálat célja a két terápia hatékonyságának, illetve életminőségre gyakorolt hatásának összehasonlítása volt. Eredményeink azt mutatták, hogy bár a felső légúti fertőzések zöme meggyógyult egyéb antibiotikus kezelés alkalmazása esetén is, a ceftibuten terápia szignifikánsan rövidebb idő alatt eredményezett gyógyulást. Több esetben az egyéb antibiotikus terápia eredménytelensége után is a ceftibuten kezelés hozott gyógyulást.

A rövidebb kezelési időből és a napi egyszeri dóziszból eredő – valószínűleg jobb compliance – több szempontból is fontos lehet. Egyrészt a kórokozó biztosabb elpusztítása révén akadályozhatja a rezisztens törzsek elszaporodását, másrészt pedig a gyorsabb gyógyulás mind önmagában, mind az esetleges szövődmények kialakulásának csökkenése révén jelentősen javíthatja a betegek életminőségét, közérzetét, kedvezően alakíthatja a szülők munkából való távollmaradásának idejét. Ezek egyáltalán nem elhanyagolható szempontok a mai magyar alapellátásban, ahol az orvos az esetek döntő többségében empirikus terápia végzésére szorul.

IRODALOM

1. Dr. Ablonczy Mária, Dr. Kovács Gábor: Légúti infekciók Ceftibutennel történő kezelésének vizsgálata allergiás és nem allergiás betegeknél. SOTE II. sz. Gyermekklinika Medicus Universalis XXXVI/1. 2003. – 2. Brook, I., Yocum, P.: Amoxicillin failure and beta-lactamase in otitis. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 14. 805-807. – 3. Farkas Zs. Katona G., Késmárcs R., Benedek P., Majoros T. Pataki L., Csákányi Zs.: A gyermekkori otitis media acuta purulenta (ACM) és a sinusitis maxillaris acuta purulenta (SM) kezelésének megváltozása. *Med. Univ. XXXIV.* 15. 2001/4. 309-311. – 4. Scaglione, F., Demartini, G., Arcidiacono M.M., Pintucci, J.P.: Optimum treatment of streptococcus pharyngitis. *Drugs.* 53. 1997/5 86-97. – 5. Pien, F.D. Double blind comparative study of two dosage regimens of cefaclor and amoxicillin clavulanic acid in the outpatient treatment of soft tissue infections. *Antimicrobial Agents Chemotherapy.* 1983, 24, 856-859. – 6. Samonis, G., Gikas, A., Toloudis, P. et al.: Prospective study of the impact of broad-spectrum antibiotics on the yeast flora of the human gut. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 1994. 13, 665-667. – 7. Weinstein, L., Brown, R.B.: Colonization, superinfection, major microbiologic and clinical problems. *Mt. Sinai J. Med. NY.* 1977, 44, 100-112. – 8. Van Saene H.F.K., Stoutenbeck, C.P., Geitz, J.N. et al.: Effect of amoxycillin on colonization resistance in human volunteers. *Microb. Ecol. Health Dis.* 1988. 169-177. – 9. Vollaard, E.J., Clasener, H.A.L., Jannssen, A.J.H.M. et al.: Influence of amoxycillin on microbial colonization resistance healthy volunteers. A methodically study. *J. Antimicrobial Chemother.* 1990, 861-871. – 10. Nord, C.E., Heimdahl, A., Lundberg, C. et al.: Impact of cefaclor on the normal human oropharyngeal and intestinal microflora. *Scand J. Infect Dis.* 1987, 19, 681-685. – 11. Vollaard, E.J.,

Clasener, H.A.L., van Griethuysen, A.J.A. et al.: Influence of cefaclor, phenethicillin, cotrimoxazole and doxycycline on colonization resistance in healthy volunteers. *J. Antimicrobial Chemother.* 1988, 22, 747-758. – 12. Van Saene H.F.K., Williams F.T.C., Davies, R.J.: The abnormal carrier state and superinfection following antibiotic treatment of respiratory tract infection in general practice: a clinical, controlled trial. *Eur. Respir. Rev.* 1991, 2, 193-198. – 13. Jeffrey, L., Blumer PhD., MD, Samuel, E., McLinn, MD, C.A., Deabate MD, Dimitris A. Kafetzis et al.: Multinational multicenter controlled trial comparing ceftibuten with cefaclor for the treatment of acute otitis media. *Pediatric Infect. Dis. J.* 1995, 14, 115-200. – 14. Boccazzi A., Tonelli, P., De Angelis, M. et al.: Short course therapy with ceftibuten versus azithromycin in pediatric streptococcal pharyngitis. *Pediatric Infect. Dis. J.* 2000. oct. 19. 963-967. – 15. Dr. Horvai Géza: Terápiás ajánlások Tonsillitis follicularisban. *Magyar Egészségpiac.* 2000. aug-szept. – 16. Dr. Fekete F., Dr. Kemény J., Dr. Szokolai, V., Dr. Mészner, Zs. Dr. Prof. Dr. Czimmer Antal, Dr. Szabó I., Dr. Schmidt M., Dr. Kalmár Á., Dr. Hünlich A.: Ceftibutennel (Cedax) folytatott szekvenciális terápia gyermekgyógyászati infekciók kezelésében. – 17. Braun, J.J., Alabert, J.P., Michel, F.B., Ouiniou, M., Rat C., Cougnard, J., Czarlewski, W., Bousquet, J.: Adjunct effect of loratidine in the treatment of acute sinusitis in patients with allergic rhinitis. *Allergy* 52, 1997-6, 1-6. – 18. Scaglione, F., Demartini, G., Dugnani, S., Arcidiacono, M.M., Pintucci, J.P., Frashcini, F.: Interpretation of middle ear fluid concentrations of antibiotics comparison between ceftibuten, cefixim and azitromicin. *Br. J. Clin.*

Pharmacol 47, 1999-11. 267-271. – 19. Sterkers, O.: Efficacy and tolerability of ceftibuten versus amoxicillin/clavulanate in the treatment of acute sinusitis. *Chemotherapy* 43, 1997-12. 352-357. – 20. McLinn, S.E., McCharty, J.M., Perrotta, R.J., Pichichero, M.E., Reidenberg, B.E.: Multicenter controlled trial comparing ceftibuten with amoxicillin/clavulanate in the empiric treatment of acute otitis media. *Pediatr. Infect. Dis. J.*, 14-5, 1995-13. 108-114. – 21. Schmidt M., Ablonczy M., Kovács G.: A ceftibuten alkalmazása gyermekkori légúti és húgyúti fertőzésekben. *Kórház*, 1998/4, 13-16. – 22. Nahata M.C., Barson W.J., Puri S.K.: Pharmacokinetics of cefpirome in pediatric patients. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1995/39. 2348-2349. – 23. Cockburn J., Gibberd R.W., Reid A.L., Sanson-Fisher R.W.: Determinants of non-compliance with short term antibiotics regimens. *Br. Med. J. (Clin. Res. Ed.)* 1987/295. (6602) 814-818. – 24. Texas Pediatric Surgical Associates (713) 704-5869. – Chronic and Recurrent Otitis Media (Ear infections). – 25. Marchisio P., Principi N., Passali D., Salpietro D.C., Boschi G., Chetri G., Caramia G., Longhi R., Reali E., Meloni G., De Santis A., Sacher B., Cupido G.: Epidemiology and treatment of otitis media with effusion in children in the first year of primary school. *Acta Otolaryngol (Stockh.)* 1998/118 (4) 557-62. – 26. Michael E., Pichichero M.D.: Acute otitis media: Part II. Treatment in an Era of Increasing antibiotic Resistance. *American Family Physician* 2000. ápr. 15. (1-6). – 27. Simon M.W.: Treatment of acute sinusitis in childhood with ceftibuten. *Clin. Pediatr. (Philo.)* 1999,38 (15) 269-72. – 28. Wellington S., Tichenor M.D.: Sinusitis for Physicians. New York, 2000.

1. Melléklet

KÉRDŐÍV szülők részére

1. A kezelés kezdetén milyennek ítélte meg gyermeke állapotát?

- a) súlyos
- b) közepes
- c) enyhe

2. Mennyi idő múlva észlelt javulást?

- a) 3 nap
- b) 4 nap
- c) 5 nap
- d) 6 nap
- e) több, mint egy hét

3. Hány nap alatt lett láztalan a gyermek?

4. Szívesen szedte-e a gyermek a gyógyszert?

igen nem

5. Végig szedte-e a gyógyszert az orvos utasítása szerint?

igen nem

6. Elolvasta-e a mellékelt gyógyszertájékoztatót?

igen nem

7. Érthető volt-a az adagolás módja?

igen nem