



KENÉZY GYULA KÓRHÁZ GYERMEKOSZTÁLY, GYERMEK NEPHROLÓGIA, DEBRECEN

## CEFTIBUTEN (CEDAX®) GYERMEKGYÓGYÁSZATI ALKALMAZÁSA HÚGYÚTI FERTŐZÉSEK BEN

DR. BARLA ERZSÉBET

### Bevezetés

A húgyúti infekció a második leggyakoribb bakteriális fertőzés csecsemő- és gyermekkorban. A kezelő orvosnak igen nagy a felelőssége, hiszen az esetek 10–20%-ában súlyos szövődmények – idült vesekárosodás, magas vérnyomás, esetleges későbbi terhességi szövődmények – alakulhatnak ki. Winberg (1) adatai szerint a krónikus pyelonephritises vesebetegek 90%-ban az első életév alatt alakulnak ki. Csecsemőkorban a betegség sokszor a környezet számára alig észrevehető tünetekkel jelentkezik: étvágytalanság, súlyállás, tartós hőemelkedés, enyhe vérszegénység. Nagyon fontos tehát a későbbi progresszív vesefolyamatok megelőzése szempontjából az időben történt felismerés és a megfelelő kezelés. Ebben nagy segítségünkre van az intrauterin diagnosztika, a magzati ultrahang általános elterjedése, hiszen már a terhesség alatt ki lehet szűrni a vesefejlődési rendellenességeket egy részét, melyek gyakran társulnak húgyúti gyulladással (2, 3). A terápia kiválasztása a klinikai kép és a rendelkezésre álló laboratóriumi adatok alapján történik, lehetőség szerint a leghatékonyabb szert kell alkalmaznunk. A kezelésben gyermekkorban még az is nagyon fontos, hogy a gyógyszer jó ízű legyen, lehetőleg naponta csak egyszer kelljen adni.

Ilyen szerként ismertük meg a ceftibuten tartalmú Cedaxot. (Schering-Plough) Szemisztetikus, harmadik generációs orális cefalosporin származék.

A cefalosporinokat szintetizálásuk ideje és antibakteriális spektrumuk alapján négy generációba sorolják. A generációs szám emelkedésével csökken a Gram-pozitív és nő a Gram-negatív ellenes aktivitás. Minden cefalosporinnal szemben természetes rezisztenciával rendelkeznek a sejtfal nélküli organizmusok, (Chlamydia, Mycoplasma) az Enterococcus és Listeria nemzetség tagjai; minden orális cefalosporinnal szemben rezisztensek a fentiekén kívül a pseudomonasok és az Acinetobacter baumannii (4).

A ceftibuten – akárcsak a többi béta-laktám antibiotikum – a bakteriális sejtfalesztézis gátlásával fejt ki

hatását. Kémiai szerkezetéből adódóan kiemelkedően stabil a Gram-negatív baktériumok béta-laktamázaival szemben. Akkor hatásos egy terápia, ha az antibiotikum átjut a baktérium sejtfalán és megfelelő koncentrációban tud kötődni a targetjéhez, az úgynevezett penicillin kötő fehérjéhez. (Penicillin Binding Protein, PBP) Így a sejtfalesztézise zavart szenved (5). A beta-laktám gyűrű elbontása egyet jelent a baktérium hatékonyságának a megszűnésével. Igen eredményesen használható E. coli, Klebsiella, Proteus mirabilis, Proteus vulgaris, Citobacter, Serratia és Enterobacter törzsek ellen. Orálisan adva gyorsan és jól szívódik fel, a maximális plazmakoncentrációt 2–3 óra múlva éri el. (6) Csak a vesén keresztül ürül, így beszűkült vesefunkció esetén – ha a kreatinin clearance  $<50 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  – csak óvatosan adható, hiszen a felezési idő ekkor 7,1 órára emelkedik. A vizeletben igen magas koncentrációban van jelen.

### Betegek és módszer

2001. június 1. és 2004. május 31. között 254 gyermeket kezeltünk Cedax szuszpenzióval illetve kapszulával; naponta egyszer, 9 mg/tskg dózisban kapták a gyógyszert. A vizsgálatba bevont gyermekek a Hajdú-Bihar Megyei Kenézy Gyula Kórház Gyermeknephrológiai Szakrendelésének, a Csecsemő- és Gyermekosztály Belgyógyászati Ambulanciájának illetve Belgyógyászati részlegének betegei közül kerültek ki. Életkoruk kéthónapostól 18 évesig terjedt, átlagéletkoruk 5,8 év volt. 104 fiú és 153 lány részesült kezelésben.

	Fiú	Lány
1 év alatt	75	54
1 év felett	29	99

A kórisme megállapításakor a fizikális vizsgálaton kívül mindenkinél történt általános vizelet, plusz üledék vizsgálat és bakteriológiai tenyésztés is. A vizeletlétével

mindig Neomagnolos lemosás után történt. Ha a vizsgálatok és az anamnézis alapján pyelonephritisre volt gyanú, akkor vesefunkciós vérvizsgálatot, vérszűnyedést és CRP meghatározást is végeztünk, kiegészítve képalkotó eljárásokkal. (Ultrahang, dinamikus- illetve később statikus scintigraphia, a fertőzés tüneteinek megszűntével mictiós cystographia.)

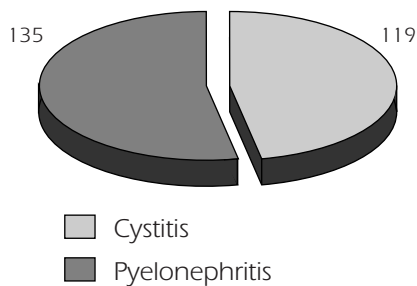
A nem komplikált húgyúti infekcióban szenvedő betegek 5–7 nap múlva jöttek vissza kontroll vizsgálatra, a komplikált húgyúti infekció miatt kezeltek a gyógyszer szedésétől kezdődően három héten keresztül 5–7 naponként jelentkeztek ellenőrző vizsgálatra.

Klinikai szempontból gyógyultnak tekintettük azokat, akikben a kezelést követően a fertőzés minden tünete megszűnt. Javulást regisztráltunk, amennyiben a klinikai tünetek enyhébb formában voltak jelen, de a fertőzésre utaló jelek nem múltak el maradéktalanul. Kudarcként értékeltük, ha a kezelés nem befolyásolta a gyermekek állapotát, illetve más antibakteriális kezelésre tértünk át. Relapsuson azt értettük, ha átmeneti javulás után a fertőzés a kezelés befejezését követően 2 héten belül visszatért.

A szuszpenziót szedő gyermekeknél minden alkalommal rákérdeztünk az ízre. Regisztráltuk az esetleges mellékhatásokat is.

## Eredmények

A 254 Ceftibutennel kezelt gyermekek klinikai diagnózisait az 1. ábrán tüntettük fel:



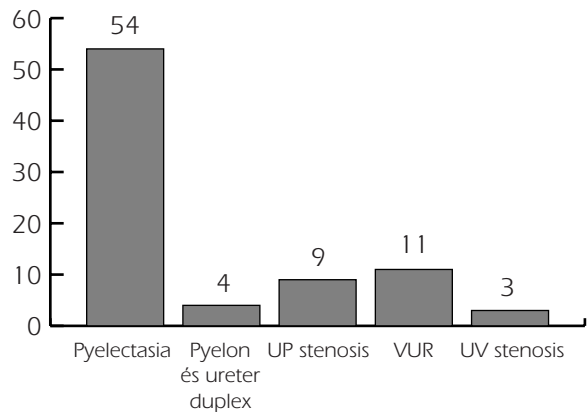
1. ábra

A betegek közül 135-nek pyelonephritis volt a diagnózisa, 119-nek alsó húgyúti infekció. A pyelonephritis miatt kezelt csoportban 81 gyermekben (53 lány és 28 fiú) a vesemedence gyulladás mellett húgyúti fejlődési rendellenesség (54 pyelectasia, 4 pyelon et ureter duplex, 9 UP stenosis, 11 vesicouretherális reflux, 3 ureterovesicalis stenosis) is igazolódott.

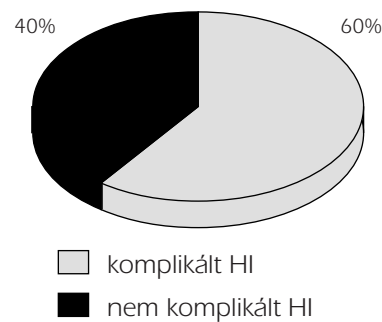
A nem komplikált és komplikált húgyúti infekciós betegek aránya a 3. ábrán látható.

A kezelt betegek közül 251 esetben történt bakteriológiai tenyésztés. 11 esetben kontamináció igazolódott, a levett mintákból 38 negatívnak bizonyult. Ebben szerepet játszhatott a korábban már kapott, illetve szekvenciális kezelésként alkalmazott egyéb antibiotikum is.

202 gyermekben a bakteriológiai tenyésztés pozitív eredményt adott szignifikáns, azaz  $10^4$  meghaladó csíraszámokban.



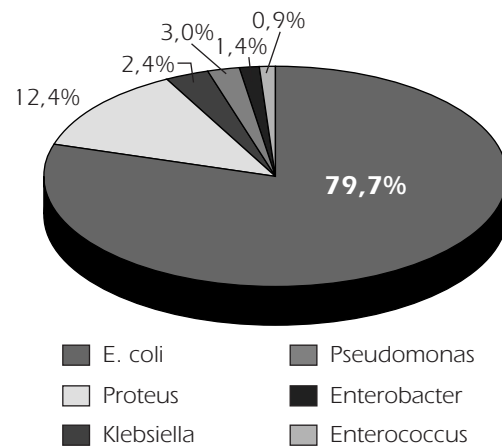
2. ábra



3. ábra

A kitenyésztett kórokozók megoszlása a következő volt: E.coli 161, Proteus vulgaris 25, Klebsiella 5, Pseudomonas aeruginosa 6, Enterococcus 2 Enterobacter 3 (4. ábra).

## Húgyúti kórokozók százalékos megoszlása beteganyagunkból



4. ábra

A gyógyszeres kezelést a diagnózis felállításakor azonnal elkezdtük, 91 betegben szekvenciális kezelést alkalmaztunk, azaz kezdetben harmadik generációs cefalosporin készítményt adtunk intravénásan, majd a

3. vagy 4. naptól a klinikai tünetek javulásával párhuzamosan tértünk át a Cedax kezelésre.

163 betegben a ceftibuten volt az elsőként választott antibiotikum.

A gyógyszereszedés 3. napján a klinikai állapotban és a laboratóriumi leletekben már látványos javulást észleltünk, vizeletük negatívvá vált.

A 202 bakteriálisan pozitív mintából 194 volt ceftibutenre érzékeny.

A gyógyszereszedés 3. napján a klinikai állapotban és a laboratóriumi leletekben már látványos javulást észleltünk, a kezdetben masszívan pyuriás gyermekek vizelet lelete ekkora már gyakorlatilag negatívvá vált.

Egy nappal a gyógyszereszedés befejezése után mindenkinél kontroll vizelettenyésztés történt. A 254 betegből 241-nek lett negatív az eredménye. A szekvenciális kezelésben részesült 91 betegből 90-nek lett negatív az eredménye, míg abban a csoportban, ahol a Cedax volt az elsőként választott antibiotikum 163-ból 151 lett negatív. Irodalmi adatokkal (6, 7) megegyezően – 5 esetben – a *Pseudomonas aerug.* és *Enterococcus* fertőzés esetén a ceftibuten kezelés eredménytelen, 8 betegben a kontroll tenyésztés kontaminációt igazolt, de klinikailag gyógyultak és a rutin vizeletvizsgálat is negatív eredményt adott. A komplikált húgyúti infekcióban szenvedő gyermekeknél a kezelést még három – hat héten át folytattuk, úgynevezett fenntartó dóziszú váltott antibiotikus kezeléssel (terápiás dózis fele vagy harmada). A kezelés végére a vérparaméterek is normalizálódtak.

A gyógyszer szedésével probléma nem volt, a szirupot jó íze miatt a kicsik szívesen fogyasztották, a napi egyszeri bevétel is nagyon kényelmesnek bizonyult. Mellékhatást sem a szuszpenziónál, sem a kapszulánál nem észleltünk.

## Megbeszélés

Annak eldöntése, hogy egy látszólag egészséges csecsemő vagy gyermek szenved-e nefrológiai betegségben nem mindig könnyű. A kórképek néha riasztó tünetekkel jelentkeznek, vesetáji görcsökkel, haematuriával, pollakisuriával és dysuriával. A folyamatok többsége azonban a beteg vagy környezete részére észre nem vehető módon indul.

A húgyúti fertőzéseket diagnosztikai és terápiás szempontból célszerű két fő csoportra osztani: alsó húgyúti infekcióra és pyelonephritisre (8). A helyes terápia megválasztásához elengedhetetlen annak a vizsgálata, hogy a beteg rendelkezik-e húgyúti infekcióra hajlamosító rizikó faktorral (9). Ezek a következők: obstructio, metabolikus és immunbetegségek, funkcionális eltérések, neurogén hólyag, VUR, többszöri eszközös vizsgálatok. Ha ezen rizikó faktorok közül bármelyik fennáll és ehhez csatlakozik fertőzés, akkor komplikált húgyúti infekcióról beszélünk.

A húgyúti infekciók prevalenciája az életkor és a nemek szerint jelentősen eltér. Egy év alatt gyakrabban fordul elő húgyúti gyulladás fiúkban. Ennek egyértelmű magyarázata nem ismert. Egy éves kor fölött ez az arány a lányok javára megfordul. Ezt a szakirodalom az anatómiai viszonyokkal (urethra rövidege, gát közelsége, nem megfelelő higiéné) magyarázza. Húgyúti infekcióban a gyógyszeres kezelést a diagnózis felállítása előtt el kell kezdeni, mert legsúlyosabb szövődményként krónikus bakteriális pyelonephritis alakulhat ki. Ez a vese krónikus, gócos, gyakran kétoldali pyogén fertőzése, amely a parenchyma hegesedésével, atrófiájával és kehely deformitással jár. Az ilyen szövődmények megelőzése céljából van szükségünk olyan széles spektrumú antibiotikumra, melyet a tenyésztési eredmények megérkezése előtt is nagy valószínűséggel sikeresen tudunk alkalmazni. Az egyik leggyakoribb uropatogén az *E.coli*. Ennek oka, hogy ezen baktériumok bizonyos szerotípusai speciális kötődési faktorokkal, ún. P-fimbriákkal rendelkeznek, melynek révén a húgyútak epithéliájához fokozottan tudnak kötődni és így válnak invazívvá (10).

Az irodalmi adatokkal nem teljesen egyezőnek (6,7) találtuk a húgyúti kórokozók megoszlását. (79,7% *E.coli*, 12,4% *Proteus vulg.*, 2,4% *Klebsiella*, 3,0% *Pseudomonas aeruginosa*, 0,9% *Enterococcus*, 1,4% *Enterobacter*.) Az általunk választott ceftibuten a leggyakrabban előforduló kórokozókkal szemben (*E.coli*, *Proteus vulg.*, *Klebsiella*, *Enterobacter*) igen hatásos fegyver. A Gram-negatív ellenes aktivitása igen jó, amiből csak a *Pseudomonas aerug.* marad ki. A Gram-pozitívak közül hatástalan az *Enterococcus*okra. A ceftibuten így alkalmas gyógyszer a húgyúti rendszer akut gyulladásának kezelésére és az antibiogram ismerete előtt is nagy találati biztonsággal adható (11).

Nemcsak első szerként választottuk a ceftibutent, hanem főleg a komplikált húgyúti infekciókban u.n. szekvenciális terápiát folytattunk sikerrel. A kezelést harmadik generációs intravénás cefalosporinnal kezdtük, majd a beteg állapotának javulásával párhuzamosan néhány nap után (általában 3 nap) per os ceftibutent alkalmaztunk. Ez a beteg kényelme, valamint finansziális szempontból egyaránt hasznos. Napjainkban különösen előtérben vannak a költségmegtakarítás lehetséges szempontjai, így nem mellékes, hogy a gyermek mennyi időt tölt el kórházban.

A ceftibuten szuszpenzió és kapszula alkalmazása során egyetlen alkalommal sem észleltünk mellékhatást. Kiemelendő a gyógyszerbeszedési compliance. A napi egyszeri adagolást a szülők könnyebben, pontosabban betartják, mintha 3x–4x kellene adni az antibiotikumot. A ceftibuten előnye a széles körű alkalmazhatóságon, a kedvező klinikai adottságaiból adódó adagolási módon, s jó ízén kívül az, hogy mellékhatásokkal nem kell számolnunk. Előnyösen alkalmazható húgyúti fertőzésekben mind csecsemő, mind a későbbi életkorok során.

## ÖSSZEFOGLALÁS

A ceftibuten (Cedax<sup>®</sup>, Schering-Plough) hatékony harmadik generációs orális cefalosporin származék. A szerző 254 húgyúti fertőzésben szenvedő gyermeket kezeltek. Vizsgálataiknak kettős célja volt. Egyrészt azt vizsgálták, hogy a komplikált és nem komplikált húgyúti gyulladás kezelése miben különbözik egymástól, másrészt a gyógyszer hatékonyságát és toleranciáját mérték fel. A kórokozók százalékos előfordulási aránya alapján az antibiogramm ismerete előtt is nagy találati biztonsággal adható ez az antibiotikum, mivel a leggyakrabban előforduló uropathogén kórokozók igen magas százalékban érzékenyek rá. A ceftibuten klinikailag az esetek 98%-ában (249/254) hatékonynak bizonyult. Mellékhatást egyetlen egy alkalommal sem észleltek.

## IRODALOM

1. Winberg J.: Clinical aspect of urinary tract infection. *Pediatric Nephrology*, 1987. 626-646.
2. Anderson, P.A.-Rickwood, A.M.: Features of primary vesicoureteric reflux detected by prenatal sonography. *Brit.J.Urol.* 1991, 67, 267-271.
3. Sairam S., Al-Halib, A. Sanon: Natural history of fetal hydronephrosis diagnosed on mid-trimester ultrasound. *Obstet Gynecol.* 2001; 17: 191-196.
4. Wise R.A.P., Ashbay, D.Thorner: Ceftibuten in vitro activity against respiratory pathogens, beta-lactamase stability and mechanism of action. *J.Antimicrob. Chemother*, 1990, 3: 209-265.
5. Moellering RC.: Oral cefalosporins. 1st ed. Basel: Karger, 1995:16.
6. Debbia E.A., Schito G.C., Psce A.: Antibacterial activity of ceftibuten, a new oral third generation cefalosporin. *J. Chemother*, 1991, 3:209-225.
7. Bán Éva, Treton András: Az orális cefalosporinok mikrobiológiai aktivitása és klinikai alkalmazása. *Lege Artis Medicinae* 1998; 8(4): 266-270.
8. Ring, E-Zobel, G.: Urinary infection and malformations of urinary tract in infancy. *Arch. Dis. Child.*, 1988, 63, 818-820.
9. Ludwig Endre: A húgyúti infekciók kezelésének lehetősége. *Medicus Universalis XXXIV/4.* 2001, 237-240
10. Juma PA.: Bacterial Factor in the Initiation of Urinary Tract Infection, *European Urology Update Series* 1996, 5: 79-86.
11. Stei G., E., Christensen S., Mummaw N.: Treatment of acute uncomplicated urinary tract infection with ceftibuten *Infection* 19 No 2 1991, MMV Medizin Verlag GmbH München, 1991.