



CEFTIBUTENNEL SZERZETT TAPASZTALATOK FELSŐLÉGÚTI INFEKCIÓK KEZELÉSÉBEN

DR. KATONA GÁBOR ÉS A MULTICENTRIKUS VIZSGÁLAT RÉSZTVEVŐI

Bevezetés

A felső légúti fertőzések kezelése a házi orvosok és a házi gyermekorvosok mindennapi munkáját jelentik. A banális vírusfertőzések nem igényelnek antibiotikus terápiát, a szövődményként jelentkező középfülgyulladás, mandulagyulladás és arcüreggyulladás viszont igen. Az amerikai gyógyszer-törzskönyvezési bizottság, a food and drug administration – FDA jelenleg 16 készítményt törzskönyvezett ezen betegségek kezelésére, úgyhogy az orvosoknak világszerte számos molekula áll rendelkezésére a betegek kezelésében. Az egyes kórképek terápiáját ma már különféle útmutatók, guideline-ok segítik, de ma sem hagyható figyelmen kívül az orvosok személyes tapasztalatán alapuló kezelés. Az egyes antibiotikumok számos vonatkozásban különböznek, így más a hatásspektrum, más a pharmacokinetika, különbözik a hatás tartama, az adagolás módja, gyakorisága, a kúra hossza, a mellékhatásprofil, a gyógyszer íze, ára. Mindezen tényezők befolyásolják az orvos választását, de közrejátszik a beteg compliance-a, a megelőző terápia, az esteleges gyógyszerallergia is. Az

alábbiakban egy nagy beteganyagra kiterjedő, prospektív klinikai vizsgálat eredményeit ismertetjük, amelynek során a ceftibuten, egy III. generációs orális cephalosporin hatását vizsgáltuk felső légúti infekciókban.

Anyg és módszer

A vizsgálatban házi orvosok és házi gyermekorvosok vettek részt, összesen nyolcvanan. Különböző felső légúti fertőzésekben adtuk orálisan a ceftibutent (Cedaxot), monoterápiában; egy év (2002) során bevont, összesen 1399 beteg adatait dolgoztuk fel. A betegek nemek szerinti megoszlása a következő volt: 642 férfi (46%) és 757 nő (54%). A betegek átlagéletkora 27,5 év volt, a legidősebb 92 éves, a legfiatalabb 4 hónapos. A ceftibutennel kezelt betegek diagnózisai a következőképpen oszlottak meg: acut otitis media (AOM) önmagában: 26%, AOM + egyéb légúti megbetegedés: 6%, AOM + sinusitis maxillaris: 4%, tonsillitis acuta: 12%, sinusitis maxillaris önmagában: 26%, egyéb légúti megbetegedés (rhinitis, pharyngitis,

1. táblázat

A vizsgálatban résztvevők korcsoportos megoszlása és esetszáma diagnózisonként és együttesen

korcsoport	ot.med	ot.med.+ légúti	otitis+ sinusitis	tonsillitis	sinusitis	egyéb légúti	együtt	megoszlás %
0–5	174	46	20	19	37	28	324	23,2
6–10	57	8	10	10	27	6	118	8,4
11–15	16	3	2	9	14	10	54	3,9
16–25	27	3	4	44	49	54	181	12,9
26–35	32	5	3	33	73	81	227	16,2
36–45	23	8	2	21	58	60	172	12,3
46–55	22	4	6	16	53	66	167	11,9
56–65	9	3	3	15	39	38	107	7,6
65–	3	3	0	7	17	19	49	3,5
átlag életkor	15,1	16,9	17,7	29,6	33,6	36,6	27,5	
esetszám	363	83	50	174	367	362	1399	100,0
megoszlás %	25,9	5,9	3,6	12,4	26,2	25,9	100,0	

Az egyes tünetek és az ösztűnetszám átlagos score értékei diagnózisonként és együttesen a vizsgálat kezdetén és végén

	ot.med	ot.med.+ egyéb légúti	otitis+ sinusitis	tonsillitis	sinusitis	egyéb légúti	együtt
KE fejfájás	0,29	0,46	0,72	0,43	1,29	0,48	0,64
KV fejfájás	0,01	0,02	0,00	0,01	0,13	0,01	0,04
csökk. %	98	95	100	99	90	97	93
KE arcfájás	0,15	0,17	0,60	0,16	1,35	0,22	0,50
KV arcfájás	0,00	0,00	0,04	0,00	0,11	0,00	0,03
csökk. %	98	100	93	100	92	100	94
KE orrdugulás	1,14	1,83	2,18	0,51	1,94	0,83	1,27
KV orrdugulás	0,07	0,31	0,40	0,02	0,34	0,10	0,17
csökk. %	94	83	82	95	83	88	87
KE orrfolyás	1,01	1,54	2,20	0,44	1,76	0,64	1,11
KV orrfolyás	0,06	0,34	0,22	0,03	0,19	0,07	0,11
csökk. %	95	78	90	93	89	89	90
KE garatcsorgás	0,75	1,47	1,42	0,82	1,08	0,97	0,97
KV garatcsorgás	0,04	0,27	0,24	0,04	0,13	0,09	0,10
csökk. %	94	82	83	95	88	90	90
KE köhögés	0,64	1,20	1,28	0,99	1,43	1,60	1,19
KV köhögés	0,03	0,16	0,20	0,07	0,24	0,30	0,17
csökk. %	95	87	84	93	83	82	86
KE láz	1,66	1,60	1,30	2,04	0,65	1,15	1,29
KV láz	0,03	0,04	0,02	0,09	0,02	0,02	0,03
csökk. %	98	98	98	95	97	98	97
KE fül-fájás	1,88	1,76	2,18	0,01	0,11	0,10	0,73
KV fül-fájás	0,04	0,12	0,18	0,00	0,01	0,02	0,03
csökk. %	98	93	92	100	93	78	96
KE torokfájás	0,05	0,06	0,12	1,56	0,09	1,27	0,57
KV torokfájás	0,00	0,00	0,00	0,14	0,02	0,17	0,07
csökk. %	95	100	100	91	82	86	88
KE ösztűnet	7,56	10,10	12,00	6,94	9,70	7,25	8,27
KV ösztűnet	0,28	1,25	1,30	0,40	1,18	0,79	0,76
csökk. %	96	88	89	94	88	89	91
KV p. mentes %	83	54	46	76	52	60	65

KE: kezelés előtt, KV:kezelés végén

laryngitis): 26%. Brochitis, tracheitis beteg olyan kevés fordult elő, hogy adataikat az egyéb légúti megbetegedés csoporttal együtt értékeltük. Az egyes diagnosztikai csoportok korcsoport szerinti megoszlását valamint az össz-esetszámokat az 1. táblázat mutatja.

A betegek 18,2%-a részesült megelőző antibiotikus kezelésben; a leggyakrabban használt gyógyszer az amoxicillin/clavulánsav illetve a clarithromycin volt.

A Cedax kezelésben a terápia átlagos ideje 5,5 nap volt (+/-1,2 nap) volt.

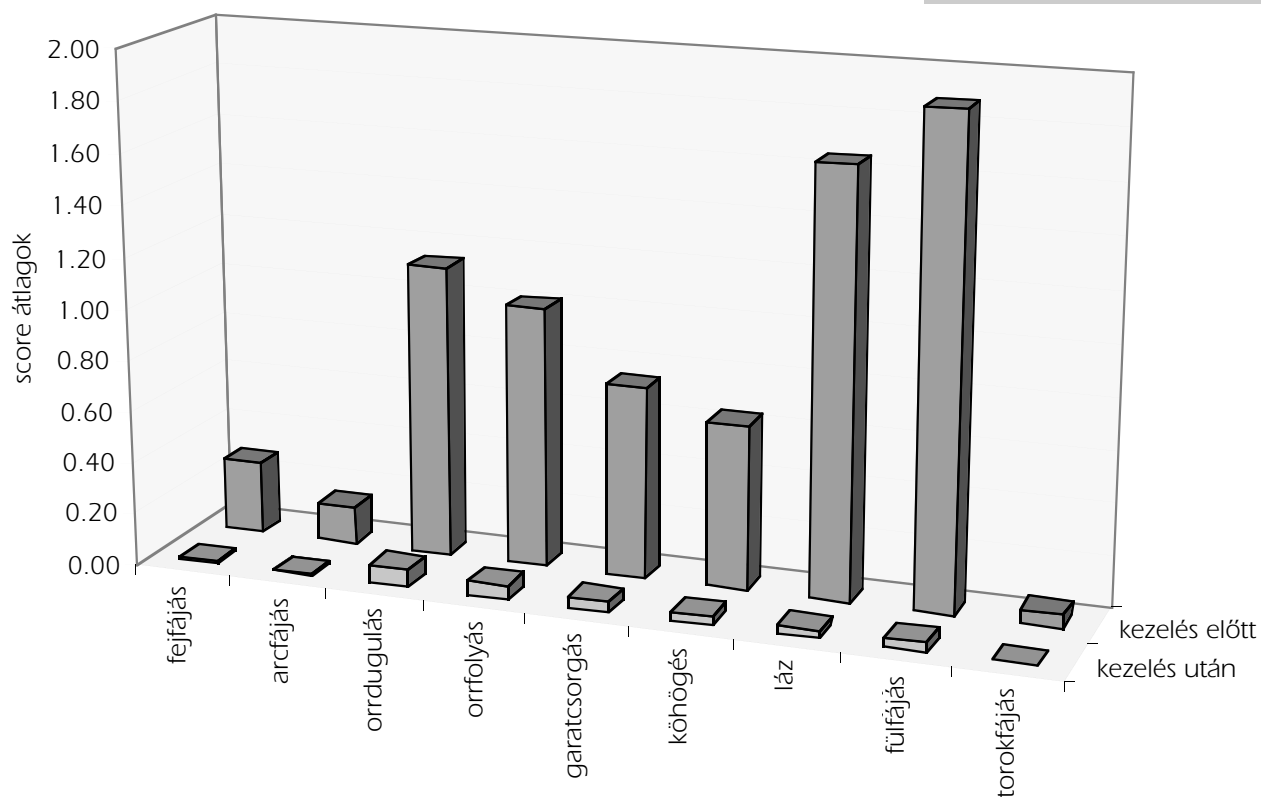
A vizsgálat módszere a klinikai adatokra támaszkodott. Az egyes tünetek és a szubjektív panaszok gyakoriságát, kezelés előtti és utáni előfordulás mértékét, a gyógyulás-javulás-kudarckategóriák szerinti terápiás hatékonyságot vizsgáltuk diagnózisonkénti bontásban.

Eredmények

A betegek kezelésének eredményeit a tüneti score-ok változásának megadásával tüntettük fel. A 2. táblázat az egyes diagnóziscsoportok bontásában mutatja be a score változását a kezelés előtt és után, tünetenként. Ilyen tünet például az arcfájdalom, a láz stb. Egy tünet súlyosságát úgy mérték, hogy 3 pontot kapott a súlyos, 2-t a közepes és 1-et az enyhe, illetve 0-t, ha nem volt észlelhető az adott tünet. Összesen 9 tünetet vizsgáltunk a 6 diagnózis-csoportban. A táblázatban a számok a score-átlagokat mutatják a megfelelő bontásban. A kezelés végére a tüneti score csökkenést %-ban adtuk meg.

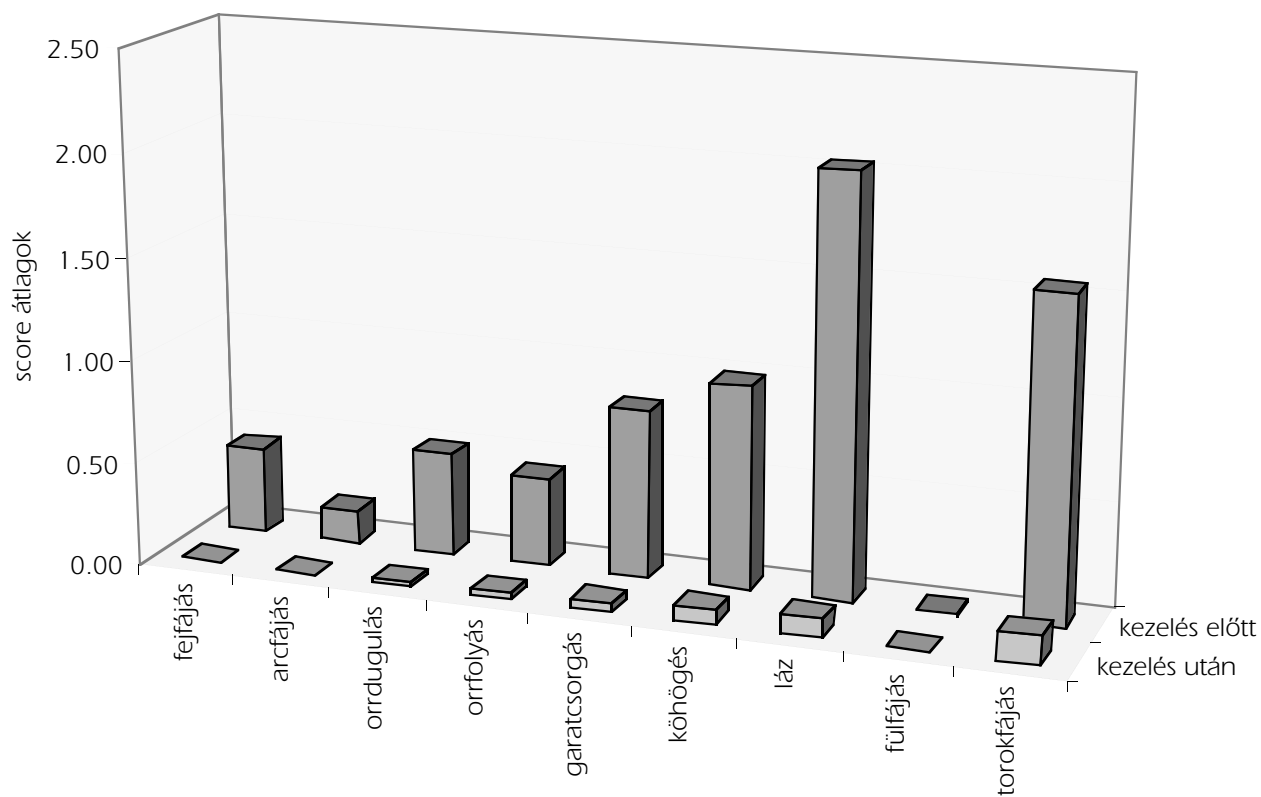
Ebből kitűnik, hogy az ösztűnet-score az otitis és sinusitis együttes előfordulása esetén, azaz a 2. diag-

A panaszok súlyosságának alakulása otitis betegeknél



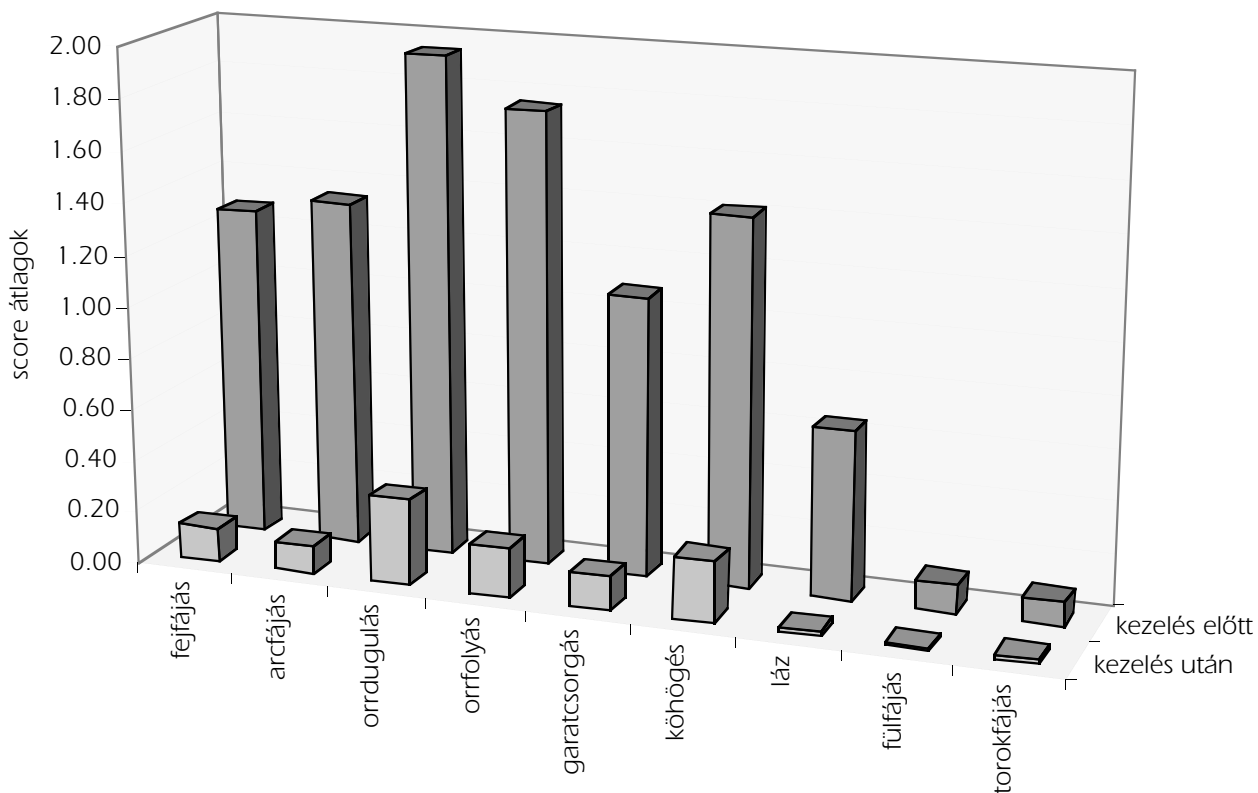
1. ábra

A panaszok súlyosságának alakulása tonsillitises betegeknél



2. ábra

A panaszok súlyosságának alakulása sinusitises betegeknél



3. ábra

nosztikai csoportban volt a legmagasabb (12) és a tonsillitises csoportban a legalacsonyabb (6,9) a kezelés kezdetén. Ez a szám a kezelés végére 1,3-ra illetve 0,4-re csökkent. Az ösztünet-score legnagyobb mértékben az otitises csoportban csökkent (96%), a tünetek közül a láz csökkenése volt a legnagyobb mértékű. Az 1. ábrán az otitis mediában szenvedők tüneteinek változását mutatjuk be a kezelés előtt és után a tüneti score-ok függvényében. A 2. és 3. ábra a tonsillitises és a sinusitises csoportban mutatja ugyanezt. Látható, hogy a tünetek mindhárom esetben szignifikánsan csökkentek (ugyanaz olvasható ki a II. táblázatból a többi csoport esetében is). Míg otitis mediában a fülfájás, addig tonsillitisben – értelemszerűen – a torokfájás volt a vezető tünet, sinusitisben több, markáns tünetet is regisztráltunk: orrdugulás, orrfolyás, köhögés, arc, és fejfájás. A kezelés hatására bekövetkező tünetcsökkenés (javulás) természetesen diagnózis csoportonként és tünetenként változó mértékű volt.

A kezelés végére a betegek 65%-a vált panaszmentessé. A klinikai értékelés eredményét a 3. táblázatban és a 4. ábrán foglaljuk össze. Itt láthatók az egyes diagnosztikai csoportok kezelésének eredményei hármas tagolás szerinti bontásban (gyógyult–javult–kudarcc), százalékos megoszlásban. Kimutatható, hogy a gyógyulás mértéke az otitis media csoportban volt a legnagyobb (94,5%), ugyanitt a kudarc csak 0,3% volt. Legkevesbé a kombinált (otitis + egyéb légúti) csoportban voltak jók az eredmények, bár a gyógyulás-javulás együttes értéke itt is elérte a 97,6%-ot. Az összes eset 82,1%-a gyógyult a kezelés végére, 16,7%-uknak javult az állapota. A kudarc aránya 1,1% volt.

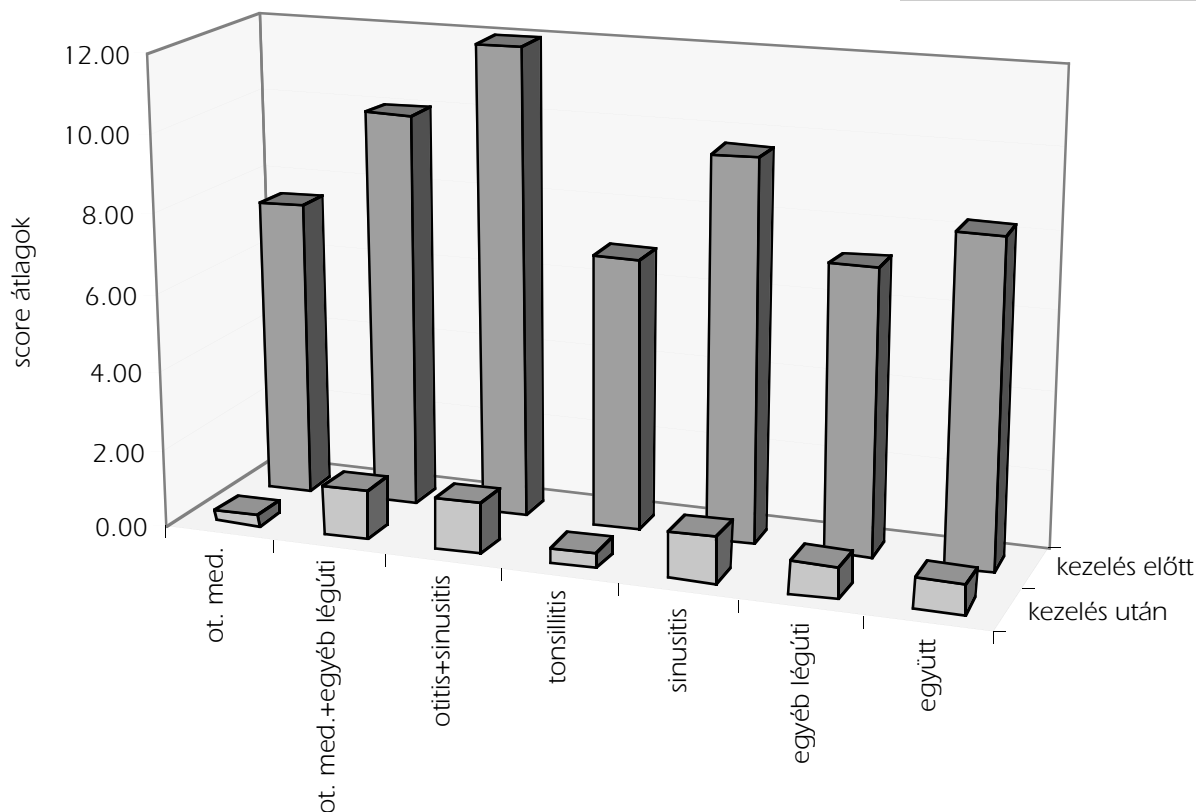
A 4. táblázat és az 5. ábra mutatja a javulás kezdeti napjának %-os megoszlását az egyes diagnózis csoportokban külön-külön és összesen. Valamennyi csoportnál az esetek mintegy felében a kezelés harmadik napján következett be érzékelhető javulás.

3. táblázat

A klinikai értékelés %-os megoszlása diagnózisonként és együttesen

klin. értékelés	ot. med	ot. med.+ légúti	otitis+ sinusitis	tonsillitis	sinusitis	egyéb légúti	együtt
gyógyulás	94,5	79,5	72,0	89,7	74,4	76,0	82,1
javulás	5,2	18,1	26,0	8,0	24,5	22,9	16,7
kudarc	0,3	2,4	2,0	2,3	1,1	1,1	1,1

Össztűnetség alakulása a különböző diagnózisoknál és együttesen



4. ábra

Megbeszélés

A ceftibuten egy harmadik generációs orális cephalosporin, amelyet az FDA 1995 végén törzskönyveztet a krónikus bronchitis, sinusitis, pharyngitis, tonsillitis és otitis media bakteriális exacerbatioja kezelésére. Mikrobiológiai szempontból kiemelkedően aktív a Gram-negatív kórokozókval szemben, de rendelkezik értékelhető aktivitással a szokásos Gram-pozitív baktériumok ellen is. A legtöbb szakmai módszertani ajánlás elsőként az amoxicillint említi, mint a felső légúti infekciók terápiaját. A különböző cephalosporinok általában akkor

jönnek szóba, ha korábban az amoxicillin hatástalannak bizonyult, amoxicillin-allergia vagy mellékhatás alakult ki, vagy amoxicillinnel szemben a compliance nem megfelelő. Az alábbi 5. táblázat néhány ismert cephalosporin molekula valamit az amoxicillin szérumszintjét, középfül-váladékban (MEF: middle ear fluid) mért koncentrációját, valamint az utóbbi kettő arányát mutatja a gyárak által ajánlott adagolás esetén egy 1996-ban megjelent tanulmány (Craig és mtsai) alapján. Az adatokat elemezve jól látható, hogy a ceftibuten szérumszintjéhez képest kiemelkedő koncentrációt ér el a középfülben gyulladás esetén.

4. táblázat

A javulás kezdetének %-os megoszlása diagnózisonként és együttesen

javulás kezdete (nap)	ot. med	ot. med.+ légúti	otitis+ sinusitis	tonsillitis	sinusitis	egyéb légúti	együttesen
1	0,3	0,0	2,0	0,0	0,0	0,0	0,1
2	24,5	14,5	16,0	33,3	27,2	24,0	25,3
3	54,0	49,4	44,0	44,3	46,6	48,3	48,7
4	18,7	30,1	30,0	19,5	16,3	18,0	19,1
5	2,2	3,6	6,0	0,0	7,1	6,4	4,5
6	0,0	0,0	0,0	0,6	1,4	0,8	0,6
7	0,0	0,0	0,0	0,0	0,3	1,1	0,4
8	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,3	0,1
x	0,3	2,4	2,0	2,3	1,1	1,1	1,1
átlag nap:	3,0	3,2	3,2	2,9	3,1	3,2	3,1

x: a kezelés végéig sem javult

Gyógyszer	Dózis	Szérum-szint (ug/ml)	MEF (ug/ml)	MEF /szérum szint
amoxicillin	15 mg/kg	13,6	5,6	0,41
cefuroxim	250 mg	5,4	1,2	0,22
cefprozil	15 mg/kg	12,1	2,0	0,17
cefixime	8 mg/kg	4,2	1,5	0,36
ceftibuten	9 mg/kg	12,2	9,3	0,76

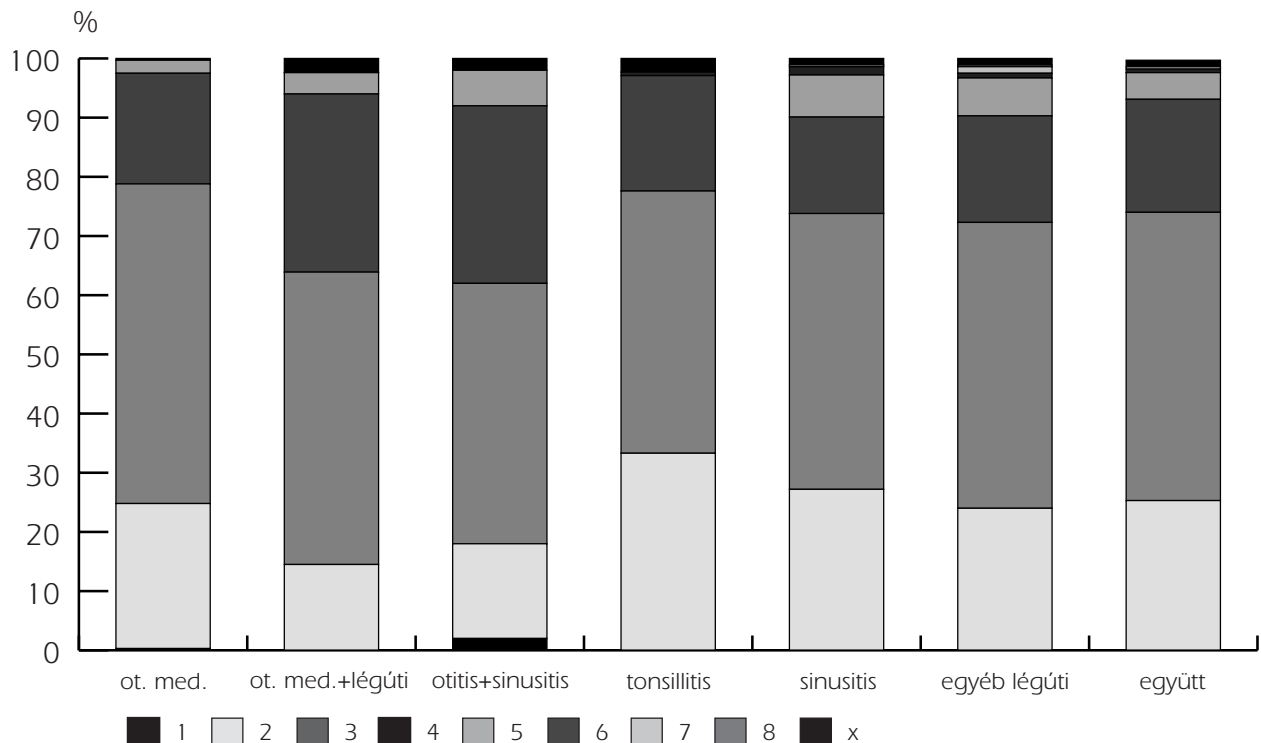
Egy másik közlemény szerint (*Owens és mtsai*) a ceftibuten 75–90%-ban felszívódik, 17 ug/ml csúcskoncentrációt tud elérni a szérumban, a feleződési ideje ált 2–3 óra, elimináció döntően a veséken keresztül történik. *Lin és mtsai* vizsgálataik alapján megállapították, hogy 9 mg/kg adagolás esetén acut otitis mediában a ceftibuten koncentrációja a legtöbb patogén esetében mintegy 4 órán keresztül meghaladta a MIC érték 90%-át. A *Ludwig* által szerkesztett könyvben azt olvashatjuk, hogy a viszonylag lassú elimináció lehetővé teszi a napi egyszeri adagolást. A legátfogóbb, részletes elemzést a ceftibuten-hatás biokémiájáról, a gyógyszer pharmacokinetikájáról *Wieseman és mtsai* tanulmányában találjuk meg. *Blumer és mtsai* multinacionális, multicentrikus, randomizált és kontrollált tanulmányában a ceftibuten és a cefaclor hatékonyságát hasonlították össze gyermekek acut otitis mediája kezelésében. A két szer egyaránt hatásosnak bizonyult, nem volt szignifikáns különbség a gyógyulásban, kiemelték ugyanakkor a ceftibutennel szembeni kitűnő compliance-t, ami a napi egyszeri adagolással, és az 5

napos kúrával magyarázható. 450 betegen végzett hasonlóan nemzetközi, kontrollált vizsgálatot a *Sterker* vezette munkacsoport. Ők amoxicillin/clavulánsavval hasonlították össze a kétféle dózisu (200, illetve 400 mg) ceftibuten kezelést otitis mediában és sinusitisben. A két gyógyszert egyaránt hatékonynak találták, a magasabb dózisu ceftibuten adagolás valamivel eredményesebb volt (éppen a szignifikancia határon). Magyar szerzők (*Székely és mtsai, Fekete és mtsai*) a ceftibutent szekenciális terápiában találták hasznosnak.

Jelen klinikai vizsgálat során (80 házi orvos és házi gyermekorvos által 1399 felső légúti fertőzésben szenvedő betegen szerzett tapasztalatok alapján) jól használhatónak, egyértelműen eredményesnek találtuk a ceftibutent a fentebb említett szakirodalmi adatokkal megegyezően. A tünetek általában a kezelés 3. napján érzékelhetően csökkentek, az 5 napos kúra a legtöbb esetben elegendő volt.

A vizsgálat során úgy ítéltük meg, hogy a ceftibuten (pharmacokinetikájának és hatásspektrumának ismeretében) elsősorban a béta laktamáz termelő törzsek

A javulás kezdeti napjának %-os megoszlása diagnózisonként és összesen



5. ábra

ellen, mint alternatív antibiotikum alkalmazható eredménnyel acut otitis mediában, sinusitisben, tonsillopharyngitisben és kombinált infekciókban.

Kulcsszavak: ceftibuten, felső légúti infekciók

ÖSSZEFOGLALÁS

A szerzők 1399 betegen alkalmazták a ceftibuten kezelést különböző felső légúti infekciókban. Az adatgyűjtésben 80 háziorvos és házi gyermekorvos vett részt egy éven keresztül. A betegek ennek megfelelően különböző életkorúak voltak, a legfiatalabb 4 hónapos a legidősebb 92 éves. A ceftibuten (Cedax) kúra átlagosan 5 napos volt, a gyógyszert napi egyszeri adagolásban, monoterápiában adták gyermekeknek 9 mg/kg, felnőtteknek 400 mg-os dózisban. 6 diagnosztikai csoportban összesen 9 tünetet értékelték, tüneti score módszerrel. A kúra végére minden csoportban szignifikánsan csökkent a tüneti score értéke. Az összes eset 82,1%-a gyógyult a kezelés végére, 16,7%-uknak javult az állapota. A kudarc aránya 1,1% volt. A szerzők ennek alapján jól használhatónak, jól tolerálhatónak tartják a ceftibutent felső légúti fertőzések kezelésében.

IRODALOM

- Blumer, J.L., Mclinn, S.E., és mtsai.: Multinational multicenter controlled trial comparing ceftibuten with cefaclor for the treatment of acute otitis media *Pediatr. Infect. Dis. J.* 14, 115-120, 1995. Craig, W.A., Andes, D.: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of antibiotics in otitis media. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 15, 255-259, 1996. – 2. Fekete F., Kemény J., Szokolai V. és mtsai: Ceftibutennal (Cedax) folytatott szekvenciális terápia gyermekgyógyászati infekciók kezelésében. *Med. Univ.* XXXII/3. 151-155, 1999. Lin, C., Kumari, P. és mtsai.: Penetration of Ceftibuten into Middle Ear Fluid *Antimicrobial Agents and Chemother.* 40, 1394-1396, 1996. – 3. Ludwig E.(szerk): *Antibiotikum terápia'99.* Medintel Kiadó, Budapest, 1999, 56-57.o. Owens, R.C., Nightingale, C.H., Nicolau, D.P.: Ceftibuten: An Overview *Pharmacotherapy*, 17, 707-720, 1997. – 4. Sterkers, O.: Efficacy and tolerability of Ceftibuten versus Amoxicillin/clavulanate in the Treatment of Acute Sinusitis *Chemotherapy*, 43, 352-357, 1997. – 5. Székely É., Ludwig E. és mtsai: A ceftibuten hatékonysága légúti és húgyúti infekciók szekvenciális terápiájában. *Orv. Hetil.* 140, 1681-1685, 1999. – 6. Wieseman, L.R., Balfour, J.A.: Ceftibuten – review of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and clinical efficacy *Drugs*, 47 (5), 784-808, 1994.