

Dr. Tassaly János, Dr. Jakab Edit

Fusafungine (Bioparox®) klinikai hatékonysága felső-légúti fertőzésekben

Absztrakt

Háttér: a közösségben szerzett légúti fertőzések, a leggyakoribb infektológiai megbetegedések és hatásuk jelentős a családorvosi praxis általános morbiditására. A területen dolgozó orvos a betegek mintegy 10%-ánál találkozik közösségben szerzett és a beteg otthonában kezdődő felső-légúti fertőzéssel.

Célkitűzés: tapasztalatszerzés egy nem felszívódó, szisztémás hatás nélküli, lokálisan alkalmazott antibiotikum, a fusafungine klinikai hatékonyságáról és toleranciájáról.

Módszer és vizsgálati anyag: nyílt, követéses családorvosi vizsgálatban, vizsgálati protokoll alapján, 65 enyhe felső-légúti infekciót kezeltünk helyileg ható fusafungine-nal, orron és/vagy szájon keresztül történő befújás formában, 5 napon keresztül, monoterápiában vagy tüneti kezeléssel kiegészítve. A kezelés hatékonyságának végső értékelése a vizsgálat 10–12. napján történt.

Eredmények: Az antiinfektív szer terápiás hatékonyságát a követett klinikai tünetek változásán keresztül értékeltük. A kezelést befejező és az értékelésben résztvevő betegek 76,97%-a volt gyógyult/javultnak minősíthető. A különböző terápiás csoportok gyógyulási arányait összehasonlítva, legmagasabb gyógyulási ráta a laryngitis klinikai csoportban (90%), legalacsonyabb az otitis (50%) klinikai csoportban. A követett klinikai tünetek teljes javulása rekedtség és láz esetében volt, legtartósabban és legmagasabb arányban perzisztált az orrfolyás (24,4%). A szer használata biztonságosnak bizonyult, nem kívánt adverz esemény a kezelték 3,07%-ánál fordult elő.

Következtetés: a fusafungine aerosol gyors és nagyfokú klinikai hatékonyságot mutatott a közösségben szerzett felső-légúti fertőzések, vizsgált és kezelt kórképeiben.

Kulcsszavak: pharyngo-tonsillitis, rinosinusitis, laryngitis, otitis, fusafungine

Bevezető

A légkör szennyezettsége, az iparilag fejlett országokban és városokban, a környezetvédelmi erőfeszítések ellenére növekszik.

A felső-légutak nyálkahártyája elsőként kerül érintkezésbe a szennyezett levegővel és szenved ártalmas hatásaitól.

Ez a tény új kezelési módot követel, amely lokális hatású és a nyálkahártya fiziológiás tulajdonságait érinti. Az új kezelési mód célja az orr és garat nyálkahártyájának védelme, a jó orrlégzés, a ciliáris működés helyreállítása a klimatizált mikroklímában, a városi autóforgalomtól szennyezett levegőben és dohányfüstben élőknel, továbbá nagy hőmérséklet ingadozásnak kitett lakosoknál.

A felső-légúti fertőzések elsősorban a légzőrendszer gége feletti részeiben lépnek fel, bár a legtöbb betegség, egyidejűleg, vagy ezt követően, szekvenálisan mind az alsó, mind a felső-légutakat érinti. Jellemző pathophiziológiai sajátosságuk a nyálkahártya gyulladással besűrűsödése és oedemája, a vérkeringés pangása, a fokozott váladéktermelés és működésének megváltozása.

Különböző mikroorganizmusok (főleg vírusok) okoznak elsődleges felső-légúti fertőzések megbetegedést. Adott kórokozó előidézhethet tünetmentes infekciót, vagy a gazdaszervezeti tényezőktől (kor, nem, korábbi fertőzés, allergia) függően változatos klinikai tünetekkel járó fertőzések kórképeket.

A családorvosi praxisok morbiditási struktúrájának jelentős részét, a területen szerzett és a betegek otthonában kezdődő légúti fertőzések alkotják.

Felső-légúti fertőzéssel (pharyngitis, tonsillitis, sinusitis, otitis, laryngitis) keresi fel az alapellátásban dolgozó orvost a betegek mintegy 10%-a.¹

Acute pharyngitis és tonsillitis: a garat és szájpad mandulák heveny gyulladása. Cseppfertőzéssel terjed, családon belül halmozódást mutat, lappangási idő 2–6 nap. Az esetek többségében (70%) a fertőzés vírusos eredetű, életkortól függetlenül. A bakteriális fertő-

zést leggyakrabban az A csoportú beta-hemolizáló streptococcus okozza és ez a kórforma az egyetlen, amelyben az antibiotikum kezelés kötelező. Jellemző tünet a torokkaparás és gyakran fülbe sugárzó nyelési fájdalom. Kisgyermek nem mindig panaszokodnak, de nem hajlandók enni. A garatnyálkahártya belővelt, gyulladt, gennyves váladék boríthatja. A mandulák vizenyősek, vérteltek, vékony lepedékkel borítottak, a cryptákból gennyes váladék ürülhet.

Az etiológiai diagnózis megállapítása a területi ellátásban dolgozó orvos számára nehéz, torokváladék tenyésztésének elérhetősége akadályozott.

Fizikális vizsgálattal a vírusos eredet elkülönítése a baktérium által okozott formától nehéz, de néhány klinikai jel és tünet jellegzetes lehet:

– „klasszikus” streptococcus pharyngo-tonsillitis klinikai jellemzői: megjelenése főleg télen és nyáron várható, leggyakrabban 5–11 éves korú gyermekeknel, hirtelen kezdődő láz, torokfájás, fejfájás, hasi fájdalom, duzzadt uvula, gyulladt garatmandula, megnagyobbodott és érzékeny nyaki nyirokcsomók, szájpadon petechiák, scarlatiniform kiütések. Hiányzik a köhögés, rekedtség, hasmenés.

– vírusinfekció valószínűsíthető: minden évszakban és minden korban, változó kezdet, enyhe torokfájás, változó mértékű láz, myalgia, artralgia. Jellegzetes enanthema és exanthema, gyakori a köhögés, rhinitis, conjunctivitis, rekedtség.²

Nincs olyan megbízható, előrejelző, pathognomikus klinikai jel és tünet, aminek alapján minden esetben elkülöníthető lenne etiológiailag a pharyngo-tonsillitis.³

A pharyngo-tonsillitis kezelési stratégiájában két alapelv van.

1. „Mindenkét kezelni” megközelítés látszólagos előnye a diagnosztikus vizsgálatok elmaradásából származó alacsony költség és a későbbi streptococcus szövődmények nagy részének megelőzése.

2. „Tenyésztést minden betegből” megközelítés, amelynek kevesebb penicillin allergia alakul ki, viszont drágább, mint az előző terápiás alapelv.

Az A streptococcus fertőzés általá-

Dr. Tassaly János, családorvos,
Tát

Dr. Jakab Edit házi gyermekorvos,
Budapest

ban spontán gyógyuló betegség, a láz és az általános tünetek 3–4 nap alatt kezelés nélkül megszűnnek.³

A *Streptococcus pyogenes* által okozott pharyngo-tonzillitis antibiotikum kezelés célja: klinikai és bakteriológiai gyógyulás, gennyes és nem gennyes szövődmények megelőzése, fertőzés továbbításának csökkentése. Az antibiotikum-választás ma is a penicillin, ha alkalmazásának nincs ellenjavallata.³

Sinusitis: az orrmelléküregek vírusos vagy bakteriális fertőzés által okozott gyulladása. Felső-légúti hurut esetében, a „meghűlést” (vírusos rhino-sinusitist) 1–5%-ban követi akut bakteriális sinusitis.⁴ A sinusitis kialakulásának kórtani mechanizmusa: valószínűleg a vírus ingerli (triggerhatás) a gyulladáso mechanizmusokat, ami orrkagyló nyálkahártya duzzanatot vált ki, plasma lép ki az orrüregbe és melléküregeibe, fokozódik seromucosus mirigyek váladéktermelése, aktiválódnak a fájdalomérző receptorok. A sinusok üregében fokozódik a meggyűlő mucus viskozitása. Károsodik a muco-ciliaris rendszer tisztulási (clearance) folyamata és a meatus komplexumban részleges vagy teljes obstructio jön létre. A sinus kivezető rendszerének elzáródása az elválasztott nyálka felhalmozódásához vezet, a tússzögés, orrfújásra kialakuló nyomáskülönbség, baktérium inváziót okoz a lezárt sinus üregében, aminek következtében szekunder bakteriális infekció jön létre.

Mikrobiológia: életkortól függetlenül (gyermeknél és felnőttnél egyaránt) a leggyakoribb kórokozók, *Streptococcus pneumoniae* és *Haemophilus influenzae* 25–25% aránnyal, *Moraxella catarrhalis* gyakrabban (tenyésztések 20%-a pozitív) fordul elő gyermekkorban, *Staphylococcus aureus* és az A-csoportú streptococcus 5–5%, vírus eredet 15%. A nasopharyngealis váladék nem tükrözi reálsan a sinusok mikrobiológiai állapotát (ha purulens orrváladék észlelhető, ezt tenyésztetni kell). Az aspirációval nyert minta tenyésztése 60% baktérium pozitív eredményt mutat.⁴

Akut bakteriális sinusitisnek nincs pathognomikus tünete, a nasalis és sinus tünetek közösek: orrfolyás, orrdugulás, fejfájás, arc feszülés-nyomás érzés.

A „klasszikus” akut bakteriális sinusitis tünetei: láz, bőrpír vagy duzzanat, arcfájdalom, nyomásérzékenység az érintett sinus fölött. Gyermeknél magas láz (39,5°C) szem körüli duzza-

nat, köhögés és színezheti a kórképet a fogfájás is.⁵

A diagnózis felállítása ma sem könnyű, mérlegelni kell, hogy a betegség fertőzőes eredetű-e vagy sem, ha igen, el kell különíteni, hogy a folyamat vírusos, bakteriális vagy a kettő kombinációja. Az egyszerű orrmelléküregek pozitív radiológiai vizsgálata megerősítheti az akut bakteriális sinusitis kórisméjét. Fialat (iskoláskor előtti) gyermekeknél a radiológiai vizsgálat értékelésénél figyelembe vesszük a sinus frontalis és sinus sphenoidalis nem kialakult formáját, ami fedettséget mutathat. Különös tekintettel kell értékelni a csecsemők röntgenfelvételét.

Az akut bakteriális területi sinusitisek kezelésének célja: az infekció megszüntetése, a gyulladás megfékezése, a szövődmények kialakulásának megelőzése. Lokálisan alkalmazható a fusafungine, sóoldatos öblítés, vasoconstrictorok. Kiegészítő terápia célja az általános tünetek enyhítése, láz- és fájdalom-csilapító szerekkel, köptetővel. Antihisztaminok korai alkalmazása tüneti kezelés céljából észszerű.⁵ Az orális antibiotikus kezelés hossza általában 10 nap, de ha korábban már lényeges javulás következett be, 7 terápiás nap után abbahagyható.

Otitis media acuta: a középfül heveny virális vagy bakteriális fertőzés után kialakuló gyulladása. Meghatározás szerint: akut otitis media, folyadék jelenléte a középfülben, a fertőzés általános jeleivel és tüneteivel. Akut otitis media fülfolyással: (savós) folyadék a középfülben, de általános fertőzőes tünetek nélkül. Bármely életkorban előfordulhat, de incidenciája a legmagasabb 3 hónapos és 3 éves kor között. A mikroorganizmusok az orrgarat felől, a fülkürt felől a nyálkahártya felszínén jutnak be a középfülbe és multiplikálódnak. Az esetek mintegy 50–60%-a bakteriális eredetű.⁶

Mikrobiológia: Újszülöttekben *Escherichia coli*, és *Staphylococcus aureus* okoznak gennyes középfülgyulladást, idősebb csecsemőknél és 14 év alatti gyermekeknél általában ugyanazok a baktériumok okoznak otitis mediat, mint akut sinusitist.⁴

Vírusos (főleg respiratoricus sincialis vírus, parainfluenza, influenza vírus) eredet gyermekeknél mintegy 40%-ban fordul elő.⁶ Általában erős fájdalom, láz, halláscsökkenés – gyermekeknél hányinger, hányás, hasmenés – vérbő, bedomborodó dobhártya jellemzi. Később savós és/vagy véres

váladékozás, végül gennyes fülfolyás jelentkezik.

A terápia központi kérdése: kapjon-e antibiotikumot az akut otitis mediában szenvedő beteg. „Szoros megfigyelés és várakozás” szükséges. Általános hatású antibiotikum terápia (4–5 nap) csak azoknak javasolt, akik nem javultak a rövid megfigyelési idő alatt. Az antibiotikummal nem kezelt AOM-os gyermekek 80%-a 7–14 nap után spontán meggyógyul, míg az antibiotikummal kezelt gyógyulási aránya 95%.^{6,7} Az antibiotikum lokális adása (fusafungine) javasolt, de indokolt általában orálisan is, tekintettel a szövődményekről való félelemre.

Laryngitis: hangszalagok és az alattuk elhelyezkedő képletek gyulladása. Folyamatait laryngitisnek, laryngo-tracheitisnek vagy laryngo-tracheo-bronchitisnek nevezzük. Ezeknek akut, lobos folyamatai csecsemő- és kisgyermeken sokkal nagyobb jelentőségűek, mint idősebb korban, ugyanis azonos intenzitású gyulladás esetén a fejletlen, kisebb átmérőjű légutakon nagyobb mértékű szűkület alakul ki. Laryngitis fő tünete a rekedtség, melyet az egyenlőtlenül fekvő hangszalagok mentén áramló levegő akadályoztatása okoz. A laryngitisek zöme vírusinfekció következményeként alakul ki, de lehet eredetét tekintve bakteriális eredetű is. Leggyakrabban tenyésztett kórokozók a *Moraxella catarrhalis* és a *Haemophilus influenzae*.

Vizsgálati cél

A vizsgálat célja: tapasztalatgyűjtés a fusafungine hatékonyságáról és toleranciájáról, felső-légúti fertőzőes megbetegedésekben, gyermek és felnőtt háziorsvosi gyakorlatban. A fusafungine egy lokális hatású antimikrobiális szer, a Fusarium Latericum WR 437 törzsből extrahált antibiotikum. Antimikrobiális aktivitása, Gram pozitív baktériumokkal szemben, minimális gátló koncentráció 90 (MIC90) érzékenységi végpontja 30 mcg/ml alatt van. Bakteriosztatikus hatással van az alábbi mikroorganizmusokra: A csoportú *Streptococcus hemolyticus* (MIC12–14mcg/l), *Pneumococcus* (MIC9–12mcg/ml), *Staphylococcus aureus* (MIC15–18mcg/ml). *Mycoplasma pneumoniae*-val szemben aktivitása MIC90 18mcg/ml, *Candida albicans* ellen antifungikus hatása 13 mcg/ml.⁸

Vizsgálati módszer és anyag

A vizsgálat elvégzésére a betegek

adatainak, tüneteinek, az eredmények, az esetlegesen előforduló mellékhatások regisztrálására egy vizsgálati lapot, protokollt állítottunk össze, ezen követük és elemeztük a kezelés hatékonyságát. A vizsgálat időtartamát tíz napban határoztuk meg, a kontroll vizsgálatok időpontjait a beválasztást követően 3-4 nap (első vizit), 6-7 nap (második vizit) és posztterápiás vizit (10-11 nap).

A vizsgálatba beválasztott betegek egy házi gyermekorvosi és egy felnőtt családorvosi praxis, területen szerzett heveny felső-légúti fertőzőes megbetegedéssel jelentkező pácienseinek köréből került besorolásra.

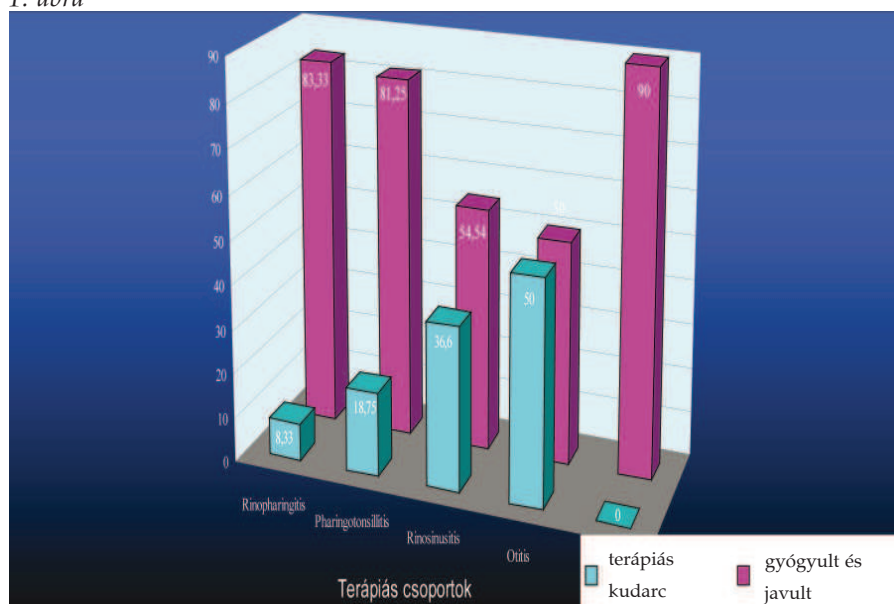
Demográfiai és klinikai adatok

Beteg (n): 65
 Férfi/nő: 30/35
 Korosztály:
 3-6 év: 6
 6-12 év: 27
 12 év felett: 32
 Átlagéletkor (év): 25,2 (4-56)
 Dohányos (n): 9
 Terhes és szoptató anya: 3
 Klinikai csoport (n,%)
 Rino-pharyngitis: 24, 36,9
 Tonsillitis: 16, 24,6
 Rino-sinusitis: 11, 16,19
 Otitis: 4, 6,15
 Laryngitis: 10, 15,3
 Monoterápia/mono+tüneti terápia: 5/60

Terápia

A kezelés, a vizsgált antibiotikum (fusafungine) használata a gyógyszer alkalmazási előirat szerint történt: -3-6

1. ábra



Eredmények kezelési csoportonként

év között orrban 5x1 porlasztott adag, szájon át 3x2 porlasztott adag
 - 6-12 év között orrban 5x2 porlasztott adag, szájon át 3x3 porlasztott adag

- 12 év felett orrban 5x3 porlasztott adag, szájon át 3x4 porlasztott adag

A kezelés általában tüneti terápiával kiegészítve történt.

A kezelés időtartama: minden beteg esetében maximum 5 nap volt.

Eredmények

Az értékelésben csak a kezelést befejező betegek vettek részt és nem különítettük el a csak monoterápiában alkalmazott fusafungine kezelést a tüneti gyógyszereket is használt betegek csoportjától.

A szer hatékonyságát a klinikai válasz alapján értékeltük: milyen fokú volt a klinikai kép változása a követett klinikai tünetek és jelek változásainak függvényében, a vizsgálat különböző időpontjaiban. Gyógyultnak tekintettük a beteget, ha a kontroll vizsgálaton tünet és panaszmentes volt, javultnak minősítettük azokat az eseteket, ahol a beteg panaszai, tüneteinek mérséklődtek, kudarcnak véleményeztük azokat az eseteket, ha terápia alatt/után a beteg állapota nem javult, vagy romlott és orális antibiotikus kezelés vált szükségessé.

A klinikai válaszok kiértékelése egységesen, összevonva, de a terápiás csoportokban elért hatékonyságot külön is értékeltük, aszerint, hogy a kezelés **siker**es (gyógyult és javult) vagy **siker**telen (kudarcs) volt.

A fentiek alapján a vizsgálatban az

értékelt beteg 76,97%-ban volt sikeresnek értékelhető a kezelés, az általános alkalmazott (parenterális vagy orális) antibiotikum terápia bevezetése a betegek 18,33%-ánál vált szükségessé. Vizsgálatból csupán 4 beteg (6,15%) esett ki.

A különböző klinikai csoportok sikeres kezelés arányértékei a következőképpen alakultak:

rino-pharigitis 83,33%, pharyngotonsillitis 81,25%, rino-sinusitis 54,54%, otitis 50%, laryngitis 90%

A klinikai csoportok kezelési hatékonysági adatai az 1. ábrán láthatók.

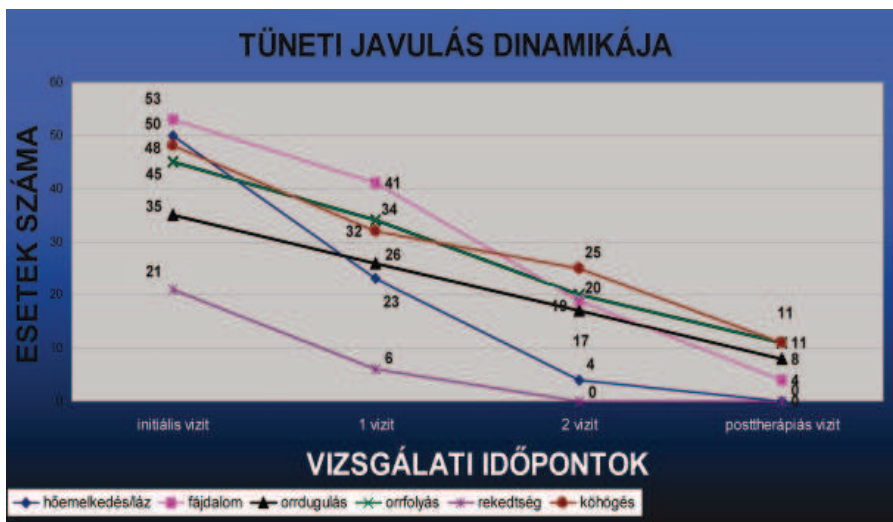
A továbbiakban a kezelés hatékonyságát a tüneti javulás dinamikáján keresztül követtük, tünet incidenciáján alapján, a kezelés különböző időpontjaiban (2. ábra). A fentiekből kiténik, hogy a rekedtség a legkorábban megszűnő tünet, melyet a hőemelkedés és láztalanodás követ. A fájdalom perzisztenciája a posztterápiás viziten 7,54%-os, az orrdugulás 22,85%-os, az orrfolyás 24,44%-os, a köhögés 22,99%-os.

Biztonság

A kezelési stratégia biztonságértékelésének alapkritériuma a betegek által jelzett, tapasztalt események a kezelés folyamán, amelyek a beválasztási vizsgálat során nem szerepeltek.

A fusafungine kezelést a betegek általában jól tolerálták. Nem kívánatos mellékhatás két betegnél fordult elő, ami a vizsgálatban bevontak számának 3,07%-a. Egy esetben nyálkahártya irritációról és égő fájdalom kialakulásáról számolt be páciensünk három napos kezelés után. A másik esetben permet utáni hányinger és hányás következtében hagyta abba a kezelést. A vizsgálatból mindkét beteg kiestett.

2. ábra



Compliance

A fertőzéses megbetegedések gyors gyógyulásának legfontosabb kritériuma a pontos és megbízható gyógyszer-szedés/gyógyszeralkalmazás. A beteget mindig fel kell világosítani a lokális antibiotikum használatának előnyeiről, az előírt applikációs idő intervallum betartásának fontosságáról és a készülék használatának technikájáról. Kisgyerek esetén a szülők figyelme az orrkifújás/leszívásra is ki kell, hogy terjedjen, valamint a készülék működtetési pillanatának és a gyerek légvételének szinkronjára. A türelmes tanácsadás a helyes gyógyszerhasználat egyik kulcsa lehet. A fentiek szerint a betegek gyógyszer-szedésének fegyverme, együttműködési készsége kifejezetten jónak volt minősíthető. Csak két eset (4 éves kised és 7 éves kised) esett ki a vizsgálatból, miután többszöri próbálkozás után sem volt biztonsággal alkalmazható a gyógyszer. Ez a vizsgálatban résztvevők 3,07%.

Megbeszélés

A felső-légúti heveny megbetegedések helyi antibiotikus kezelése csak szűk spektrumban használt sajátosság alkalmazási forma. A szisztémás antibiotikum kezelés a megszokott és alapvető kezelési módja a heveny és idült bakteriális broncho-pulmonáris fertőzéses megbetegedéseknek, jóllehet gyakran indukál baktérium rezisztenciát és okoz nemkívánt mellékhatást, adverz eseményt. A lokális hatású fusafungine hatás-spektruma stabil, direkt rezisztenciát kimutatni még hosszas kezelés után sem lehetett, továbbá a szisztémás antibiotikus kezeléssel nincs interfe-

renciája, annak hatékonyságát nem befolyásolja.⁸

Az öt napos fusafungine kezelést befejező betegeknek a terápia hatékonyságát értékelve rögzítettük.

- A vizsgálatba beválasztott és kezelt betegek klinikailag sikeres terápianak minősített arányértéke releváns (76,92%) volt.

- A gyógyulási arány a legkedvezőbb a laryngitis és a rino-pharyngitis kezelési csoportokban volt. A legalacsonyabb az otitis és a rino-sinusitis klinikai csoportokban volt.

- A klinikai tünetek remissziójának elemzése alapján: a kedvező tüneti javulás gyorsan kialakult, a legkorábban megszűnő tünet a rekedtség és láz volt, a vizsgálat végén a legmagasabb arányban perzisztáló tünet az orrfolyás volt.

- Nem kívánt, a gyógyszer alkalmazásával összefüggő mellékhatásról, helyi irritáció, hányinger/ hányás formájában, a vizsgálatban értékelt betegek 3,07%-a számolt be.

- A nem megfelelő terápias beteg együttműködés következtében két gyermek esetében maradt abba a kezelés és estek ki a vizsgálatból.

Következtetés

A vizsgálat adatait összefoglalva megállapítható, hogy a Bioparox (fusafungine) aerosol – bár betegekkel való elfogadtatása odafigyelést igényel – új út és lehetőség a közösségben szerzett felső-légúti infekciók korai kezelésében, ugyanakkor hatékony és megbízható szer a területi orvoslásban.

Irodalomjegyzék:

1. Lawrence M. Tierney és mtsai: *Korszerű Orvosi Diagnosztika*, Melánia kft. 2000
2. Tanz RR et al: *Principles and practice of pediatric infectious diseases*. New York: Churchill /Lingvistone 1997, 202
3. Biso AL et al: *Diagnosis and managment of group A streptococcal pharyngitis: a practice guideline*. Clin. Infect. Dis. 1997,25,574
4. O'Brien K. et al: *Acute sinusitis: pinciples of judicious use of antimicrobial agents*. Pediatrics 1998, 101, 174.suppl.
5. Gwaltney JM jr. *Acute community acquired sinusitis*. Clin.Infect.Dis.1996,23,1209
6. Dowell SF et al: *Otitis media: principles of judicious use of antimicrobial agents*. Pediatrics1998,101,165 suppl
7. Hirschmann JV, *Methods for decreasing antibiotic use in otitis media*. Lancet1998,340,260
8. German-Fattal M, German A: *In vitro Evaluation of the Antimicrobial Activity of Fusafungane*. Ann Pharm fr. 1990, 48, 295-305