

# AKUT OTİTİS MEDİALİ ÇOCUKLARDA SEFPROZİL VE AMOKSİSİLİN TEDAVİLERİNİN KLİNİK ETKİNLİK VE GÜVENİLİRLİK YÖNÜNDEN KARŞILAŞTIRILMASI

Zeynep ŞIKLAR, Yıldız DALLAR, Metin ERTÜRK, Gülten TANYER

## ÖZET

Akut otitli çocuklarda amoksisilin ile sefprozilin klinik etkinliği ve güvenilirliği karşılaştırılmıştır.

Amoksisilin alan grupta tedaviye tatminkâr yanıt oranı % 91, sefprozil alan grupta % 96 olarak bulunmuştur. İlk ya da rekürren otiti olan olgularda iki grupta da tedaviye aynı başarılı yanıt alınmıştır. Tek ya da çift taraflı otit olmasına göre gruplar ayrıldığında, tedavi sonuçları açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Sefprozil çocuklarda akut otitis media tedavisinde iyi bir seçenek olarak gözükmektedir.

## SUMMARY

*The comparison of clinical efficacy and safety of cefprozil and amoxicillin treatment in children with acute otitis media.*

The efficacy and safety of cefprozil and amoxicillin in the treatment of children with acute otitis media were compared.

The satisfactory response rates were found as 91 % in amoxicillin and 96 % in cefprozil groups. The results were the same in both first or recurrent cases with two drugs. No significant difference was found for both drugs in the treatment of unilateral or bilateral otitis cases.

Cefprozil was regarded as a good alternative antibiotic in the treatment of acute otitis media in children.

## GİRİŞ

Akut otitis media çocuklarda sık görülen ve komplikasyonları ile erişkin yıllarda sorunlara yol açabilen bir hastalıktır (7,20,24).

Orta kulak efüzyon sıvılarından en sık izole edilen ajanlar *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* ve *Moraxella catarrhalis*'dir. Tedavide bu ajanlara yönelik pek çok antimikrobiyal ilaç kullanılabilir. Klasik olarak hem etkin, hem de ucuz olması nedeniyle amoksisilin ve ampisilin tercih edilmektedir (12,18). Bununla birlikte, çocuklarda akut otitis mediaya yol açan dirençli izolatların sayısında artış nedeniyle amoksisiline alternatif ikinci basamak tedavi yöntemlerinin kullanılması yönünde bir eğilim ortaya çıkmıştır (8,10,23).

Sefprozil oral yolla kullanılan semisentetik, geniş spektrumlu yeni bir sefalosporindir.

İn-vitro etkinlik spektrumu içinde aerop ve anaerop organizmalar bulunmaktadır. Tonsillit ve farenjit, alt solunum yolu infeksiyonları, akut ve rekürren otitis media, deri ve yumuşak doku infeksiyonları ve komplike olmayan akut üriner sistem infeksiyonlarında kullanılmaktadır (6,14,17,21).

Bu çalışmada akut otitis media tedavisinde amoksisilin ve sefprozil ile elde edilen tedavi sonuçları karşılaştırılmış ve iki ilacın çocukluk çağındaki klinik etkinliği, güvenilirliği ve yan etkileri değerlendirilmiştir.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya Çocuk Polikliniğine başvuran ve akut otitis media tanısı konulan 2-14 yıl yaş grubundaki 61 çocuk alınmıştır. Son iki hafta içinde herhangi bir nedenle antimikrobiyal tedavi almış olan, penisilin ya da sefalosporinlere aşırı duyarlılığı bulunan olgular çalışma dışı bırakılmıştır. İlacın emilimini etkileyebilecek gastrointestinal hastalığı bulunanlar, böbrek veya karaciğer yetmezliği bulunanlar, bağışıklık sistemini etkileyecek steroid, kemoterapi tedavisi altında olan ya da immün yetmezliği bulunan olgular da çalışmaya alınmamıştır.

Otitis media tanısı ateş ( $>38^{\circ}\text{C}$ ), otalji ve irritabileden oluşan herhangi bir komplikasyonun saptanması ve timpan zarında dolgunluğun eşlik ettiği hiperemi tespit edilmesi ile konulmuştur.

Olgular rastgele iki gruba ayrılarak 30'una (Grup I) amoksisilin, 50 mg/kg dozunda 8 saatte bir; 31'ine (Grup II) sefprozil, 30 mg/kg dozunda 12 saatte bir olmak üzere verilmiştir. Her iki grupta ilaçlar 10 gün süre ile ve oral yoldan uygulanmıştır. İzlem sırasında amoksisilin alan gruptan 5, sefprozil alan gruptan 4 olgu ikinci değerlendirme için kontrolle getirilmemesi nedeniyle değerlendirme dışı bırakılmıştır.

Tedavi öncesi ve tedavi bitiminde klinik bulgular kaydedilip, eritrosit sedimentasyon hızı, beyaz küre sayısı, C-reaktif protein (CRP) düzeyi ölçülmüştür. Olgularda tedavi öncesi tüm bulguların kaybolmuş olması "şifa-tam iyileşme"; belirti ve bulguların kısmen iyileşmiş olması "kısmi iyileşme"; tedavi öncesindeki belirti ve bulgularda değişiklik olmaması veya kötüleşme "başarısız tedavi" olarak değerlendirilmiştir. Tedavi sırasında ortaya çıkan yan etkiler kaydedilmiştir.

Verilerin istatistiksel analizinde gruplar arası farklılıklar ki-kare testi ile, gruplar arası parametrik değişkenler student-t testi ile karşılaştırılmıştır. Sonuçlar, ortalama $\pm$ standart sapma olarak gösterilmiştir. Analizlerde  $p=0.05$  anlamlılık düzeyi esas alınmıştır.

## BULGULAR

Altmışbir hasta ile başlanan çalışma, yaşları ortalama  $5.4\pm 2.8$  yıl olan (2-13 yıl) 28'i kız, 24'ü erkek 52 hasta ile tamamlanmıştır. Amoksisilin alan 25 olgunun yaş ortalaması  $6.1\pm 3.1$ , sefprozil alan 27 olgunun yaş ortalaması  $4.7\pm 2.3$  yılı idi ( $p>0.05$ ). Tüm olguların % 65'inde ( $n=34$ ) ilk atak, % 35'inde ( $n=18$ ) ikinci ya da daha fazla olan atak saptanmıştır. Grup I'de 16 olguda (% 64), Grup II'de 18 olguda (% 67) ilk otitis media atağı bulunuyordu ( $p>0.05$ ). Yine Grup I'de 17, Grup II'de 19 olgu olmak üzere tüm olguların 36'sında (% 69) tek taraflı, 16 olguda (% 31) çift taraflı tutulum vardı.

Olguların başvurudaki başlıca yakınmasını % 81 ile ateş oluşturuyordu. Bunu % 29 ile rinit, % 16 ile kulak ağrısı, % 11 ile öksürük, % 7 ile kusma, % 4 ile irritabilite ve % 2 ile ishal izliyordu.

Çalışma sonunda 33 olguda tam iyileşme, 11 olguda kısmi iyileşme, 3 olguda tedavide başarısızlık saptanmıştır. Gruplar arası değerlendirme yapıldığında tam iyileşme, kısmi iyileşme ve başarısızlık oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (Tablo 1) ( $p>0.05$ ).

Tedavi öncesi ve tedavi sonrası yapılan laboratuvar incelemelerinde, iki grupta da sedimentasyon, CRP ve beyaz küre sayısında aynı derecede düşüş saptanmıştır (Tablo 2).

Tablo 1. Olguların tedaviye yanıtları.

	Amoksisilin (n=25)		Sefprozil (n=27)		Toplam (n=52)	
	sayı	%	sayı	%	sayı	%
Klinik sonuç						
Şifa	16/23	70	17/24	71	33/47	70
İyileşme	5/23	22	6/24	25	11/47	23
Tedaviye yanıt	21/23	91	23/24	96	44/47	94
Başarısızlık	2/23	9	1/24	4	3/47	6
İlacın kesildiği olgu	2/25	8	3/27	11	5/52	10

Bütün yanıtlarda  $p>0.05$ .

Tablo 2. Olguların tedavi öncesi ve tedavi sonrası laboratuvar değerlerindeki değişiklikler.

	Amoksisilin grubu				Sefprozil grubu			
	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	% değişim	p	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	% değişim	p
Sedimentasyon (mm/saat)	29±15	16±6	45	<0.05	27±12	16±3.6	39	<0.05
CRP (IU/ml)	18±5	2.3±5	87	<0.01	17.3±7	1.2±2	93	<0.001
Beyaz küre sayısı (/mm <sup>3</sup> )	±	±			±	±		
	3800	2000			4500	1000		

Olgulardaki atak sayısına göre tedavi sonuçları değerlendirildiğinde, tüm olgularda ilk atak sonrası tam iyileşme oranı % 84 iken, rekürren atak geçirenlerde bu oran % 44 olarak bulunmuştur ( $p<0.01$ ). Kısmi iyileşme oranı rekürren atak grubunda daha fazla (% 44'e karşın % 13) olmasına rağmen tedaviye başarılı yanıt alma (tam+kısmi iyileşme) oranı ilk atak geçirenlerde % 97, rekürren atak geçirenlerde % 88'dir ( $p<0.05$ ).

Tedavi grupları kendi arasında değerlendirildiğinde, amoksisilin alan ve ilk atak geçiren hastalarda başarılı yanıt alma oranı ile sefprozil alan ve ilk atak geçiren hastalardaki başarılı yanıt alma oranı arasında fark bulunmamıştır (Tablo 3). Tekrarlayan otitis media atakları ile gelen olgular incelendiğinde; tam iyileşme sefprozil alan grupta, kısmi iyileşme amoksisilin alan grupta daha fazla iken, tedaviye başarılı yanıt alma oranı her iki grupta da aynı bulunmuştur (Tablo 3).

Tablo 3. Klinik sonuçların atak sayısına göre iki tedavi grubundaki dağılımı.

	Grup I (amoksisilin)		Grup II (sefprozil)		p	Toplam
	n	%	n	%		
İlk atak	16		18			34
Şifa	13/15	87	13/16	81	>0.05	26
Kısmi iyileşme	1/15	7	3/16	19	<0.05	4
Başarısızlık	1/15	7	0/16	0	<0.05	1
Tedaviye olumlu yanıt	14/15	93	16/16	100	>0.05	30
İlacın kesildiği olgu	1/16	6	2/18	11	>0.05	3
Tekrarlayan atak	9		9			18
Şifa	3/8	37.5	4/8	50	<0.05	7
Kısmi iyileşme	4/8	50	3/8	37.5	<0.05	7
Başarısızlık	1/8	12.5	1/8	12.5	>0.05	2
Tedaviye olumlu yanıt	7/8	87.5	7/8	87.5	>0.05	14
İlacın kesildiği olgu	1/9	11	1/9	11	>0.05	2

Tek ya da çift taraflı otit olmasına göre olgular ayrıca değerlendirildiğinde, iki antimikrobiyal tedavi şekli ile de tek taraflı tutulum olan olguların hiçbirinde başarısız yanıt alınmamıştır. Yine bilateral tutulum gösteren olgularda başarı amoksisilin ile % 71, sefprozil ile % 83'tür ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ( $p>0.05$ ).

Yan etki oranı amoksisilin alan olgularda % 24, sefprozil alan olgularda % 18 olarak bulunmuştur. Bunlar bulantı-kusma, karın ağrısı, diyare ve cilt döküntüleri şeklinde görülmüştür. Grup I'de 2 olguda (% 8), Grup II'de 3 olguda (% 11) karın ağrısı ve diyare nedeni ile ilaç değiştirilmiştir. Yan etki açısından gruplar arası fark bulunmamıştır ( $p>0.05$ ).

## TARTIŞMA

Çocukluk çağında görülen akut otitis media tedavisinde ilk tercih edilen ilaçlardan biri amoksisilindir (1,16). Ancak son yıllarda *H.influenzae*, *M.catarrhalis* gibi sık rastlanan patojenlerde amoksisiline direnç artışı nedeniyle yeni tedavi arayışları gündeme gelmektedir (19). Sefprozil *S.pneumoniae*, *H.influenzae*, *S.aureus* ve *M.catarrhalis*'i de içeren solunum sistemi patojenlerine karşı etkin olan geniş spektrumlu bir oral sefalosporindir (2,9,13,15). Çalışmamızda amoksisilin ile bu tedaviye alternatif olarak son yıllarda gündeme gelen sefprozilin akut otitis mediadaki klinik etkinliği karşılaştırılmıştır. İki grupta da tedaviye aynı oranda başarılı yanıt alınmıştır. Amoksisilin grubunda tedaviye yanıt % 91 iken, sefprozil grubunda % 96 olarak bulunmuştur ( $p>0.05$ ).

Çok merkezli bir çalışmada akut otitis mediada sefprozile klinik cevap % 83, amoksisilin/klavulanik aside % 81 olarak bulunmuştur (11). Arguedas ve ark. (3) tarafından efüzyonlu akut otitis media saptanan ve değerlendirmeye alınan 122 çocukta, sefprozil tedavisi ile başarılı yanıt % 91.7, amoksisilin/klavulanik asit tedavisi ile başarılı yanıt % 77.4 olarak bulunmuş ve sefprozilin etkinliğinin istatistiksel olarak daha fazla olduğu belirtilmiştir.

Sefprozil, akut bronşit ve kronik bronşitin akut alevlenmesi döneminde verilerek sefaklor, sefuroksim aksetil ve amoksisilin/klavulanik asit tedavileri ile karşılaştırılmıştır. Bu çalışmalarda sefaklor ve amoksisilin/klavulanik asit ile aynı klinik etkinlikte bulunmuş

(4,25), sefuroksim aksetilden ise klinik olarak daha etkin olduğu bildirilmiştir (5).

Otitis media çocuklarda gerçekleştirilen bir araştırmada, sefprozil; amoksisilin/klavulanik asit ile karşılaştırılmıştır. *S.pneumoniae*'nin sorumlu olduğu infeksiyonlarda sefprozil ile anlamlı olarak daha tatminkâr klinik yanıt alındığı, *H.influenzae* ve *M.catarrhalis*'de yanıtların benzer olduğu saptanmıştır (22).

Çalışmamızda ilk otit atağı ile gelenlerde iyileşme oranı, rekürren atak geçirenlere göre daha fazla bulunmuştur. Tedaviye başarılı yanıt alma oranının ilk ya da rekürren atak geçirenlerde iki tedavi grubunda da aynı derecede olduğu saptanmıştır. Genel olarak ilk atak olgularında tedaviye yanıt alınma şansının rekürren olgulara göre daha yüksek olduğu ve atak sayısı ile antimikrobiyal tedavinin başarısının ilişkili olacağı söylenebilir.

Çeşitli çalışmalarda sefprozil ile yan etki oranının % 10'lar civarında olduğu bildirilmektedir (4,5,13). Çalışmamızda sefprozil ile % 18, amoksisilin ile % 24 oranında yan etki gözlenmiştir. Gözlenen yan etkilerin çoğu iki ilaç grubunda da gastrointestinal sistemi ilgilendiren bulantı, karın ağrısı, diyare gibi bulgulardır.

Sonuç olarak, otitis media gibi çocukluk çağının sık rastlanan bir hastalığında amoksisilin ve seprozilin klinik olarak tedaviye yanıt veya başarısız tedavi oranları ve yan etki açısından aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Çalışma grubumuz küçük olmasına karşın amoksisilin, antibiyotik direncinin giderek arttığı günümüzde, halen akut otitis media tedavisinde klinik cevap açısından başarılı gibi gözükmektedir. Sefprozil ise çocuklarda otitis media tedavisinde iyi bir seçenek olarak değerlendirilmiştir.

#### KAYNAKLAR

- 1- Akyol MU, Sözeri B: Otitis media, *Prospect Tıp Derg* 2:58 (1997).
- 2- Aldridge KE, Schiro DD, Sanders CV: Comparative in vitro activity of the new oral cephalosporin BMY-28100, *Eur J Clin Microbiol* 6:170 (1987).
- 3- Arguedas AG, Zaleska M, Stutman HR: Comparative trial of cefprozil vs. amoxicillin/clavulanate potassium in the treatment of children with acute otitis media with effusion, *Pediatr Infect Dis J* 10:375 (1991).
- 4- Barbarash RA, Solomon F, Thieneman AC, et al: Cefprozil vs. amoxicillin/clavulanate potassium in mild to moderate lower respiratory tract infections: a focus on bronchitis, *Infect Med* 9:40 (1992).
- 5- Bonnet JP, Ginsberg D, Nolen T, et al: Cefprozil vs. cefuroxime axetil in mild to moderate lower respiratory tract infections: a focus on bronchitis, *Infect Med* 9:48 (1992).
- 6- Brook I: Microbiology and management of upper respiratory tract infections in children, *Infect Med* 14:69 (1997).
- 7- Croteau N, Hai-Vu Pless IB, Rivard IC: Trends in medical visits and surgery for otitis media among children, *Am J Dis Child* 144:535 (1990).
- 8- Doern GV, Jorgensen JH, Thornsberry C, et al: National Collaborative Study of the prevalence of antimicrobial resistance among clinical isolates of *Haemophilus influenzae*, *Antimicrob Agents Chemother* 32:180 (1988).
- 9- Hiraoka M, Masuyoshi S, Tomatsu K, Inoue M, Mitsuhashi S: In vitro activity and beta-lactamase stability of the oral cephalosporin BMY-28100, *Eur J Clin Microbiol* 6:559 (1987).
- 10- Howie V, Syriopoulou V, Scheifle D, et al: Incidence of amoxicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* in otitis media, *J Pediatr* 89:839 (1976).

- 11- Kafetzis DA: Multi-investigator evaluation of the efficacy and safety of cefprozil, amoxicillin/clavulanate, cefixime and cefaclor in the treatment of acute otitis media, *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 13:857 (1994).
- 12- Kayaalp SO: Penisilin ve penisilin türevleri, "Kayaalp SO: *Tıbbi Farmakoloji*, 6. baskı" kitabında s. 911, Feryal Matbaacılık, Ankara (1994).
- 13- Kayser FH: Comparative antibacterial activity of the new oral cephalosporin BMY-28100, *Eur J Clin Microbiol* 6:309 (1987).
- 14- Liu YC, Huang WK, Chen DL: Antibacterial activity of cefprozil in vitro, *Chemotherapy* 41:427 (1995).
- 15- Mazzuli T, Simor AE, Jaeger R, Fuller S, Low DE: Comparative in vitro activities of several new flouroquinolones and beta-lactam antimicrobial agents against community isolates of *Streptococcus pneumoniae*, *Antimicrob Agents Chemother* 34:467 (1990).
- 16- Mehta S, Mehra YN: Otitis media of childhood, *Indian J Pediatr* 59:341 (1992).
- 17- Pelletier LL: The safety profile of cefprozil and other antimicrobial agents, *Infect Med* 14:23 (1997).
- 18- Pichichero ME: Assessing the treatment alternatives for acute otitis media, *Pediatr Infect Dis J* 13:27 (1994).
- 19- Pichichero ME, Pichichero CL: Persistent acute otitis media: II. Antimicrobial treatment, *Pediatr Infect Dis J* 14:922 (1995).
- 20- Senturia BH, Bluestone CD, Klein OJ, et al: Report of the Ad Hoc Committee on definition and classification of otitis media and otitis media with effusion, *Ann Otol Rhinol Laryngol* 89:3 (1980).
- 21- Shyu WC, Haddad J, Reilly J, Khan WN, Campbell DA: Penetration of cefprozil into middle ear fluid of patients with otitis media, *Antimicrob Agents Chemother* 38:210 (1994).
- 22- Stutman HR, Arguedas AG: Comparison of cefprozil with other antibiotic regimens in the treatment of children with acute otitis media, *Clin Infect Dis* 14:204 (1992).
- 23- Syriopoulou V, Scheifle D, Smith AL, et al: Increasing incidence of ampicillin-resistance in *Haemophilus influenzae*, *J Pediatr* 92:888 (1978).
- 24- Teele DW, Klein JO, Rosner BA: Epidemiology of otitis media during the first seven years of life in children in greater Boston, a prospective cohort study, *J Infect Dis* 160:83 (1989).
- 25- Wilber RB, Hamilton H, Leroy A, et al: Cefprozil vs. cefaclor in the treatment lower respiratory tract infections, *Infect Med* 9:44 (1992).