

## RAF's RATIONALDOKUMENT: CEFUROXIM

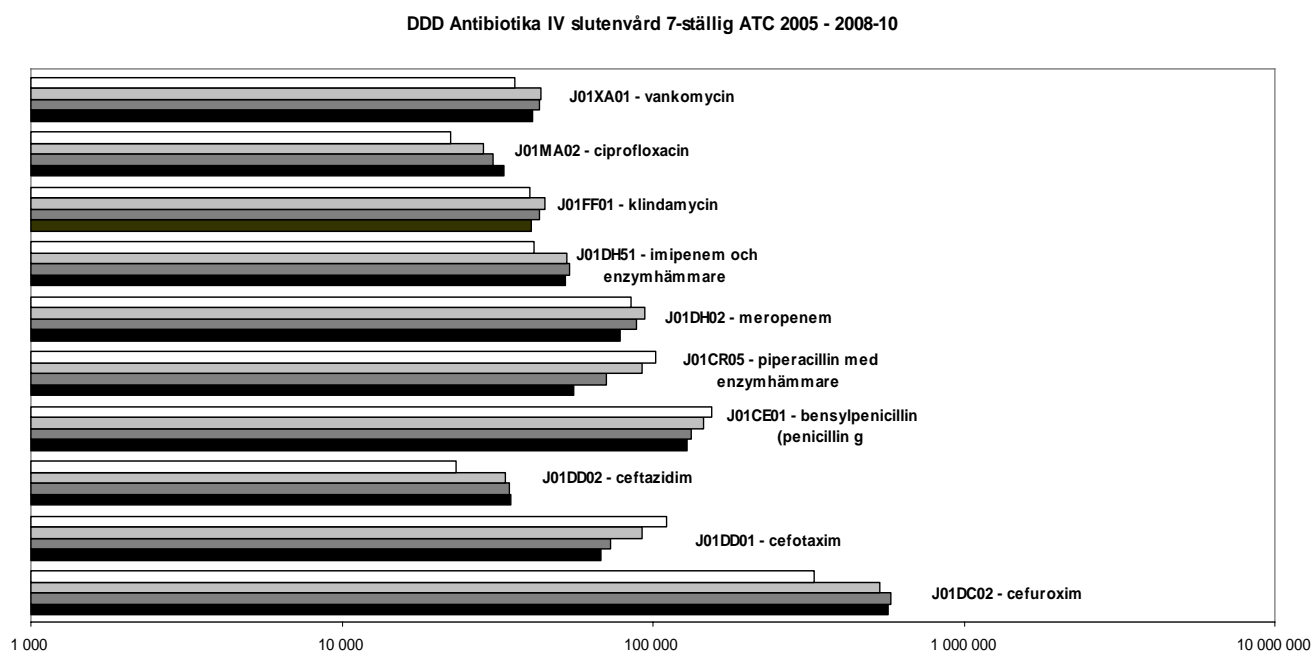
<b>Produktnamn (företag)</b>	Zinacef (GSK), Cefuroxim (FarmaPlus)
<b>Deklaration</b>	Cefuroxim är ett parenteralt cefalosporin som är stabilt mot penicillinaser, och som liksom andra betalaktamantibiotika verkar genom att hämma bakteriens cellväggssyntes.
<b>ATC-kod</b>	J01DC02
<b>Godkända indikationer</b>	Bakteriell pneumoni. Övre urinvägsinfektion. Allvarliga infektioner utgångna från lungor, urinvägar eller tarm. Akut meningit. Urogenitala infektioner orsakade av gonokocker. Preoperativ profylax vid abdominell kirurgi samt ortopedisk kirurgi om risk för infektioner med gramnegativa bakterier föreligger.

**Av RAF bedömd indikation:** Cefuroxims plats i behandlingen av infektioner orsakade av *Enterobacteriaceae*.

**RAF's värdering:** Cefuroxim kan användas som behandling infektioner orsakade av *Escherichia coli*, *Klebsiella spp.* och *Proteus mirabilis*, men endast i de fall där infektionen utgår från urinvägarna. Doseringen skall alltid vara 1,5 g x 3

**Introduktion:** Cefuroxim är fortfarande det mest använda parenterala antibiotikapreparatet i Sverige (Figur 1). Cefuroxims plats i behandlingen av infektioner orsakade av gramnegativa tarmbakterier (*Enterobacteriaceae*) har varit under debatt de senaste åren. Den europeiska harmoniseringsprocessen av känslighetsbrytpunkter (EUCAST) har varit en orsak till diskussionen om cefuroxim som behandlingsalternativ vid gramnegativa infektioner. De nya brytpunkterna som RAF har förpliktat sig att följa medför att endast *Escherichia coli*, *Klebsiella spp.* och *Proteus mirabilis* kommer att få känslighetsbrytpunkter för cefuroxim, medan underlag för fastställande av brytpunkt anses saknas för övriga arter inom *Enterobacteriaceae*. I detta dokument presenteras bakgrunden för ändringarna och RAF's rekommendation för framtida användning av cefuroxim.

FIGUR 1. ANVÄNDNING AV ANTIBIOTIKA INOM SLUTENVÅRD



**Cefuroxims antibakteriella spektrum:** Cefuroxims aktivitet mot kliniskt relevanta bakterier redovisas i Tabell 1. Preparatet har god aktivitet mot *Streptococcus pyogenes* (GAS), *Staphylococcus aureus* (ej MRSA), *Haemophilus influenzae* och *Streptococcus pneumoniae* (pneumokocker) om ej penicillinresistenta. Cefuroxims aktivitet mot *Enterobacteriaceae* är betydligt lägre och sämre än parenterala cefalosporiner tillhörande senare generationer (tex cefotaxim, ceftazidim, cefepim). Cefuroxim saknar liksom flertalet andra cefalosporiner aktivitet mot enterokocker, *Bacteroides fragilis*, *Listeria monocytogenes*, *Clostridium difficile*, MRSA, MRSE, *Pseudomonas aeruginosa* och *Acinetobacter* spp. Cefuroxim, liksom övriga cefalosporiner, skall helt undvikas vid behandling av infektioner orsakade av *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Morganella*, *Serratia* och *Providencia* på grund av otillräcklig aktivitet och risk för selektion av resistenta varianter under behandling.

TABELL 1. MIKROBIOLOGISK AKTIVITET FÖR BETALAKTAMANTIBIOTIKA MOT NÅGRA VIKTIGA MÅLBAKTERIER

Bakterie	Förekomst (%) ResNet <sup>1</sup> 2008	Mikrobiologisk aktivitet						
		Bensylpenicillin	Cefuroxim (iv), 2:a gen. cefalosp.	Cefotaxim, Ceftriaxon 3:e gen. cefalosp.	Ceftazidim 3:e gen. cefalosp.	Cefepim 4:e gen. cefalosp.	Imipenem, meropenem	Piperacillin-tazobaktam
<i>S.pneumoniae</i> utan penicillin-resistens	94	God	God	God	Otill-räcklig	God	God	God
<i>S.pneumoniae</i> med penicillin-resistens <sup>2</sup>	6	Variabel	Dålig	God	Otill-räcklig	God	God	Variabel
Meticillin-känsliga <i>S. aureus</i> <sup>3</sup>	85 – 90	Saknar aktivitet	God	God	Dålig	God	God	God
Meticillin-resistenta <i>S. aureus</i> (MRSA) och koagulas-negativa stafylokocker (MRSE)	1 % respektive 40 – 60 %	Saknar aktivitet	Saknar aktivitet	Saknar aktivitet	Saknar aktivitet	Saknar aktivitet	Saknar aktivitet	Saknar aktivitet
<i>H.influenzae</i> utan penicillin-resistens	80	Måttlig	Måttlig	God	(God; indikation saknas)	God	God	God
<i>H.influenzae</i> med penicillin-resistens pga betalaktamas	20	Saknar aktivitet	Måttlig	God	(God; indikation saknas)	God	God	God
<i>H. influenzae</i> med penicillin-resistens pga PBP-förändring <sup>4</sup>	4	Dålig	Dålig	God	Dålig	God	God	Dålig
<i>E. coli</i> och besläktade tarmbakterier utan ESBL <sup>5</sup>	99	Saknar aktivitet	Måttlig	God	God	God	God	God
<i>E. coli</i> och besläktade tarmbakterier med ESBL	1	Saknar aktivitet	Saknar aktivitet	Saknar vanligen aktivitet	Saknar vanligen aktivitet	Saknar vanligen aktivitet	God	Variabel

<sup>1</sup> Resistensövervakning i Sverige - svenska mikrobiologiska laboratorier i samverkan med Referensgruppen för Antibiotikafrågors Metodgrupp (RAF-M) och Smittskyddsinstitutet (SMI) genom ARG-gruppen ([http://www.srga.org/ResNet\\_sok.htm](http://www.srga.org/ResNet_sok.htm)).

<sup>2</sup> Pneumokocker med ändringar i penicillinbindande proteiner som ger variabel resistens mot penicilliner och cefalosporiner.

<sup>3</sup> 85-90% av *S. aureus* producerar betalaktamas som orsakar resistens mot penicilliner.

<sup>4</sup> PBP=penicillinbindande proteiner (resistens orsakad av mutationer i PBP)

<sup>5</sup> Extended-spectrum betalaktamaser (betalaktamaser med aktivitet mot flertalet penicilliner och cefalosporiner)

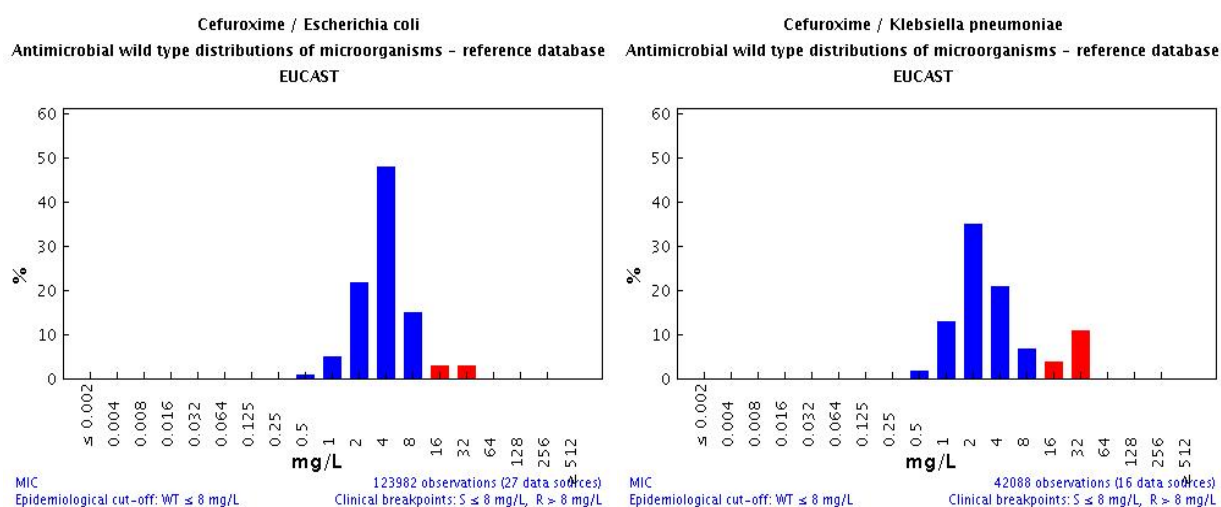
**Effekter på tarmfloran:** Det har allmänt ansetts att cefuroxim i mindre utsträckning än flertalet 3:e generationens cefalosporiner selekterar för resistens (*Enterobacteriaceae* med ESBL) respektive påverkar tarmfloran. Studier har visat att risken för selektion av ESBL-producerande *Enterobacteriaceae* är lika stor med cefuroxim som med 3:e generationens cefalosporiner (1-2), även om dessa studier i stor utsträckning inkluderar oralt cefuroxim i cefuroximgruppen. Generellt finns många studier som visar att risken för selektion av ESBL-producerande *Enterobacteriaceae* är stor vid användning av 3:e generationens cefalosporiner. Direkt jämförelse med risken för selektion med parenteralt cefuroxim saknas i dessa studier, men det finns anledning att förvänta sig att även parenteralt cefuroxim kommer att verka selekterande i en miljö där ESBL redan har etablerat sig, så som i Sverige. Det finns inga studier som motsäger detta antagande. Det finns däremot jämförande studier mellan 3:e generationens cefalosporiner och piperacillin-tazobactam som visar att ökad användning av det senare kan vara av värde för att reducera selektionstrycket avseende ESBL (1, 3, 4).

Det saknas studier på cefuroxims (iv) ekologiska påverkan på tarmfloran, medan det är visat att cefotaxim orsakar en måttlig påverkan på tarmfloran med en minskning av antalet *Enterobacteriaceae* och viss överväxt av enterokocker (5). Både cefuroxim och cefotaxim utsöndras övervägande renalt, och ger låga koncentrationer i faeces. Dock metaboliseras 15-25% av cefotaxim till den mikrobiologiskt aktiva desacetylformen som utsöndras i gallan vilket skulle kunna innebära en större ekologisk påverkan av detta preparat.

Det finns inga säkra belägg för att risken för *Clostridium difficile* associerad diarré (CDAD) skulle vara högre för cefotaxim jämfört med cefuroxim. En metaanalys har rapporterat detta samband (6), men jämförelsen mellan cefotaxim och cefuroxim i denna analys baserar sig på endast två studier (7, 8), som inte har justerat data för andra viktiga riskfaktorer såsom ålder, underliggande sjukdom eller exposition för *C. difficile* i miljön (9, 10). I en prospektiv studie från 2001 på ett svenskt material, omfattande 2462 antibiotikabehandlade inneliggande patienter, visades ingen signifikant skillnad mellan cefotaxim och cefuroxim i risken för antibiotikaassocierad CDAD (11). Det har däremot visats i flera studier att piperacillin-tazobactam i mindre grad än 3:e generationens cefalosporiner utgör riskfaktor för CDAD (12, 13, 14). Direktjämförelser mellan piperacillin-tazobactam och cefuroxim saknas.

**Utredning:** EUCAST höjde 2007 den kliniska brytpunkten för *Enterobacteriaceae* från  $S \leq 4$  mg/l till  $S \leq 8$  mg/l eftersom den tidigare använda brytpunkten delade relevanta vildtypspopulationer (www.eucast.org; Figur 2).

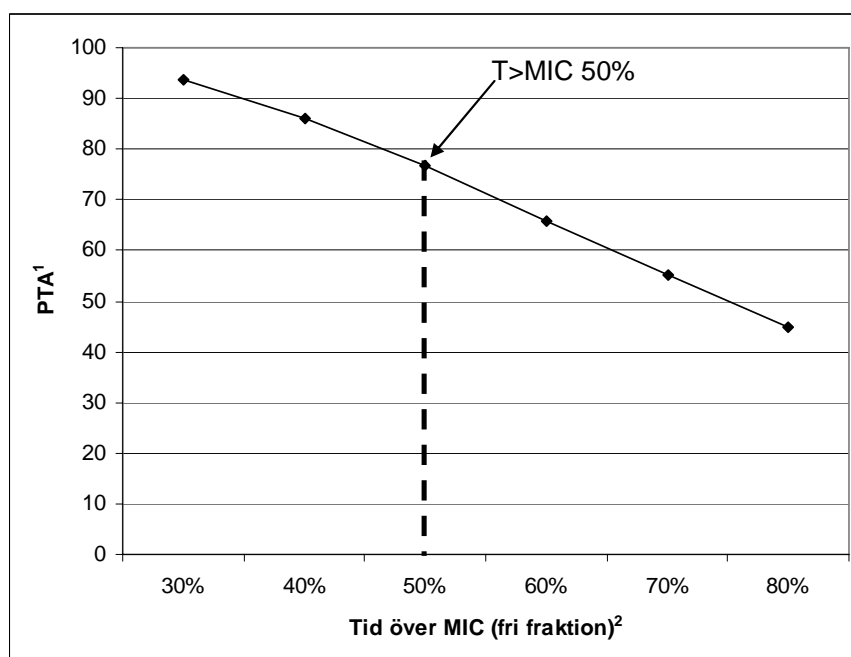
FIGUR 2. VILDTYPSDISTRIBUTION FÖR E. COLI OCH K. PNEUMONIAE



Med den höjda ( $S \leq 8$  mg/l) brytpunkten kategoriseras vildtypspopulationerna av *E. coli* och *Klebsiella* spp som känsliga. RAF tillstyrkte beslutet tillsammans med kommittéerna i England, Frankrike och Nederländerna. Kommittéerna i Norge och Tyskland reserverade sig mot beslutet och vill betrakta normala *E. coli* och *Klebsiella* spp som intermediärt känsliga för cefuroxim. RAF anser att cefuroxim skall undvikas i behandlingen av *Enterobacteriaceae* om inte infektionen utgår från urinvägarna och orsakas av *E. coli*, *Klebsiella* spp eller *Proteus mirabilis* och att den dos som används vid behandling av *Enterobacteriaceae* skall vara 1,5 g x 3 intravenöst (se dosschema på [www.srga.org](http://www.srga.org) för patienter med nedsatt njurfunktion). In vitro aktiviteten mot *Enterobacteriaceae* är betydligt bättre för 3:e och 4:e generationens cefalosporiner (cefotaxim, ceftazidim, cefepim) ([www.eucast.org](http://www.eucast.org)). Vid behandling med cefalosporiner eftersträvar man en tid med fri serumkoncentration över MIC under 40-50% av dygnet. Vid Monte Carlo-simulering av patienter med cefuroximbehandling 1,5 g x 3 för njurfriska (dosreduktion vid nedsatt njurfunktion) ligger 90 % respektive 77 % av patienterna med en fri cefuroximkoncentration över MIC för normalpopulationen av *E. coli* under minst 40 % respektive 50 % av dygnet (15, Figur 3). Eftersom nästan var 4:e patient uppnår  $<50\%$  av tiden över MIC för den fria serumkoncentrationen, anses cefuroxim vara otillräckligt som behandlingsalternativ vid gramnegativa infektioner.

In vitro aktiviteten mot *Enterobacteriaceae* är betydligt bättre för 3:e och 4:e generationens cefalosporiner (cefotaxim, ceftazidim, cefepim) varför man vid cefalosporinbehandling av infektioner orsakade av *Enterobacteriaceae* alltid bör välja dessa cefalosporiner, förutom i situationer med säkerställd urinvägsfokus. Dock önskar RAF att poängtera att all cefalosporin användning i Sverige bör reduceras och det är därför viktigt att cefuroxim inte ersätts av 3:e och 4:e generationens cefalosporiner. Huruvida cefuroximanvändning medför mindre ekologisk påverkan än användning av 3:e generationens cefalosporiner förblir en obesvarad fråga, men det finns goda skäl att tro att begränsning av den empiriska användningen av alla cefalosporiner är ekologiskt gynnsamt (se även Stramas åtgärdsprogram för att begränsa spridningen av ESBL-producerande *Enterobacteriaceae* ([www.strama.se](http://www.strama.se))).

FIGUR 3. CEFUROXIM OCH E. COLI – MONTE-CARLO SIMULATION (15)



<sup>1</sup> PTA=percent target attainment; andelen av populationen som uppnår målkoncentrationen.

<sup>2</sup> Tid över MIC (fri fraktion) betecknar den andel av dygnet som den icke-proteinbundna serumfraktionen av antibiotika ligger över bakteriens minsta hämmande koncentration (MIC).

Figuren visar att vid den traditionella farmakodynamiska målkoncentrationen  $T > MIC$  50% har endast i överkant av 77 % av populationen uppnått målkoncentrationen. Den andel som inte uppnår målkoncentrationen (23 % av populationen) anses ha en otillräcklig serumkoncentration för optimal avdödning av bakterier. MIC är taget från vildtypsdistributionen (0.5 till 8 mg/L). I exemplet förutsätts en dosering på 1,5 g x 3 för njurfriska men med dosjustering i patienter med lägre njurfunktion (kreatinin clearance < 80 mL/min).

**Rekommendation för resistensbestämning:** Mot bakgrund av ovanstående rekommenderas de laboratorier som fortfarande svarar ut SIR-resultat för cefuroxim och *Enterobacteriaceae* att avstå från det eller bifoga en kommentar om att SIR för cefuroxim endast gäller för infektioner orsakade av *E. coli*, *Klebsiella* spp och *Proteus mirabilis* utgångna från urinvägarna. Den lokala antibiotikapolicygruppen/ läkemedelskommittén bör informera förskrivarna om förändringen.

**Observera!** Resultatet av resistensbestämning för andra cefalosporiner gäller inte nödvändigtvis cefuroxim. Den som vill använda cefuroxim (*H. influenzae*, *S. pneumoniae*, *Enterobacteriaceae*) måste begära särskild resistensbestämning och svar gällande cefuroxim. Resultatet av resistensbestämning av cefuroxim gäller om ej annat anges endast parenteralt givet cefuroxim och inte cefuroximaxetil. Särskild tolkning av resultatet av resistensbestämningen måste göras för cefuroximaxetil.

**Konklusion/sammanfattning:** Cefuroxim har god effekt vid behandling av infektioner orsakade av streptokocker, stafylokocker och pneumokocker under förutsättning att den

aktuella bakterien inte uppvisar resistensmekanismer mot  $\beta$ -laktamantibiotika. RAF har utrett frågan om cefuroxims plats i behandlingen av infektioner orsakade av *Enterobacteriaceae*. Orsaken är att cefuroxim nyligen värderats i den europeiska harmoniseringsprocessen av SIR-brytpunkter och att farmakokinetiska/farmakodynamiska data talar för att cefuroxims effekt är underlägsen tredje och fjärde generationens cefalosporiner (t ex cefotaxim, ceftazidim, cefepim) vid behandling av infektioner orsakade av *Enterobacteriaceae*. Normalpopulationerna av *Enterobacteriaceae* har MIC-värden mellan 0,5-8 mg/L. Om MIC värdet ligger inom det övre intervallet uppnår man med en cefuroximdos på 1.5 g x 3 inte alltid den tid med fri serumkoncentration över MIC som krävas för optimal effekt. Cefuroxims aktivitet är sannolikt tillräcklig vid infektion orsakad av *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp och *Proteus mirabilis* utgången från urinvägarna, men moderna kliniska studier som verifierar detta saknas. Rekommenderad dos är 1.5 g x 3 vid normal njurfunktion (se dosschema på [www.srga.org](http://www.srga.org) för patienter med nedsatt njurfunktion). Eftersom akut pyelonefrit, är associerad med positiva blododlingar (urosepsis) i 20-30 % av fallen (oftare hos äldre individer) rekommenderas vid cefuroximbehandling av urosepsis tillägg av en aminoglykosid.

### Referenser

1. Colodner R, Rock W, Chazan B, Keller N, Guy N, Sakran W, et al. Risk factors for the development of extended-spectrum beta-lactamase-producing bacteria in nonhospitalized patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2004;23(3):163-7.
2. Calbo E, Romani V, Xercavins M, Gomez L, Vidal CG, Quintana S, et al. Risk factors for community-onset urinary tract infections due to *Escherichia coli* harbouring extended-spectrum beta-lactamases. *J Antimicrob Chemother* 2006;57(4):780-3.
3. Patterson JE, Hardin TC, Kelly CA, Garcia RC, Jorgensen JH. Association of antibiotic utilization measures and control of multiple-drug resistance in *Klebsiella pneumoniae*. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2000; 21: 455-8
4. Lee J, Pai H, Kim YK, Kim NH et al. Control of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* in a children's hospital by changing the antimicrobial agent usage policy. *J Antimicrob Chemother* 2007; 60: 629-37
5. Edlund C, Nord CE. Ecological impact of antimicrobial agents on human intestinal microflora. *Alpe Adria Microbiology Journal*.1993;2:137-164.
6. Bignardi GE. Risk factors for *Clostridium difficile* infection. *J. Hospital Infection* 1998;40:1-15
7. Barthram JD, Dunstan F, Hill D et al. *Clostridium difficile*: The association between antibiotic therapy and the incidence of infection in the elderly. *Pharmaceutical J* 1995;255:276-278.
8. Eriksson S, Aronsson B. Cefalosporiner oftast utlösande factor vid *Clostridium difficile* infektioner. *Läkartidningen*. 1991;88:3374-3379.
9. Thomas C, Stevenson M, Riley T. Antibiotics and hospital-acquired *Clostridium difficile*-associated diarrhoea: a systemic review. *J Antimicrob Chemoter* 2003;51:1339-1350.
10. Dubberke E, Reske K, Yan Y et al. *Clostridium difficile*-associated disease in a setting of endemicity: identification of novel risk factors. *Clin Inf Dis* 2007; 45: 1543-1549.
11. Wiström J, Norrby SR, Myhre E, et al. Frequency of antibiotic-associated diarrhoea in 2462 antibiotic-treated hospitalized patients: a prospective study. *J Antimicrob Chemother*. 2001;47:43-50.
12. Settle CD, Wilcox MH, Fawley WN, Corrado OJ, Hawkey PM. Prospective study of the risk of *Clostridium difficile* diarrhoea in elderly patients following treatment with cefotaxime or piperacillin-tazobactam. *Aliment Pharmacol Ther* 1998; 12: 1217-1213
13. Wilcox MH, Freeman J, Fawley W, MacKinlay S, Brown A, Donaldson K, Corrado O. Long-term surveillance of cefotaxime and piperacillin-tazobactam prescribing and incidence of *Clostridium difficile* diarrhoea. *J Antimicrob Chemother*. 2004; 54:168-72
14. O'Connor KA, Kingston M, O'Donovan M, Cryan B, Twomey C, O'Mahony D. Antibiotic prescribing policy and *Clostridium difficile* diarrhoea. *Q J Med* 2004; 97: 423-9
15. Viberg A. Using Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Principles to Evaluate Individualisation of Antibiotic Dosing – Emphasis on Cefuroxime. Uppsala Universitet, Uppsala, 2006 (Dissertation)