



RAF-Nytt 20080619

Cefuroxims plats i behandlingen av infektioner orsakade av Enterobacteriaceae.

Introduktion: Cefuroxim är fortfarande det mest använda parenterala antibiotikapreparatet i Sverige. 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 RAFs rekommendation för framtida användning av cefuroxim.

Sammanfattning: Cefuroxim tillhör andra generationens cefalosporiner och har god effekt och hög säkerhet vid behandling av infektioner orsakade av streptokocker, stafylokocker och pneumokocker under förutsättning att den aktuella bakterien inte uppvisar resistensmekanismer mot β -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 (tex 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 ej alltid den tid med fri serumkoncentration över MIC som generellt anses 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 saknas som verifierar detta. Rekommenderad dos är fortfarande 1.5g x 3 vid normal njurfunktion (se dosschema på www.srga.org för patienter med nedsatt njurfunktion). Eftersom akut pyelonefrit, är associerad med positiva blododlingar (urosepsis) i 20-30% av fallen (hos äldre individer i ännu högre utsträckning) rekommenderas vid cefuroximbehandling av urosepsis tillägg av en aminoglykosid för maximal effekt på Enterobacteriaceae.

Cefuroxims antibakteriella spektrum: 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.



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. Nyare 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 inlagda 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). Direkta jämförelser 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 (15).

Med den höjda ($S \leq 8$ mg/l) brytpunkten kategoriseras hela 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 för patienter med nedsatt njurfunktion). In vitro aktiviteten mot Enterobacteriaceae är betydligt bättre för 3:e och 4:e generationens cefalosporiner (cefotaxim, ceftazidim, cefepim) (15). 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 cefuroxim-behandling 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 (16). 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 cefalosporinanvändning 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)).

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 cefuroxim-axetil.

Referensgruppen för Antibiotikafrågor (RAF) utgör Smittskyddsinstitutets (SMI), Svenska Läkaresällskapets (SLS), och Strategigruppens för rationell antibiotikaanvändning och minskad antibiotikaresistens (Strama) expertgrupp i antibiotikafrågor. RAF samverkar med andra europeiska brytpunktskommitteer i EUCAST (European Committee for Antimicrobial Susceptibility Testing) för att uppnå en harmonisering av brytpunkter och resistensbestämning i Europa. RAF medverkar i de av EUCAST och EMEA (European Medicines Evaluation Agency) utvecklade processerna för bestämmande av brytpunkter för nya antibiotika och i den av EUCAST utvecklade processen för revision av brytpunkter för existerande antibiotika. RAF sammanställer tillsammans med RAFs metodgrupp (RAF-M) underlag för RAFs beslut av indelning av bakterier i känslighetsgrupper (S, I och R) för antibakteriella medel. www.srga.org. Ordförande i EUCAST är Gunnar Kahlmeter. Svensk representant i EUCAST är Christian Giske.



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, Eun BW, Kang HJ, Park KH, Choi EH, Shin HY, Kim EC, Lee HJ, Ahn HS. 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. *JAC* 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. *CID* 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. *JAC*. 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. EUCAST home page - EUCAST clinical MIC breakpoints 2006-03-31 (v 1.1): The non-species related S/I breakpoint of 4 mg/L divides the wild type MIC distributions of relevant Enterobacteriaceae. To avoid this, the S/I-breakpoint has been increased to 8 mg/L. The breakpoint pertains to a dosage of 1.5 g x 3 and to *E.coli* and *Klebsiella* spp only.
16. Viberg A. Using Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Principles to Evaluate Individualisation of Antibiotic Dosing – Emphasis on Cefuroxime. Uppsala Universitet, Uppsala, 2006 (Dissertation)