

Om cefuroximets vara eller icke vara

■ Vi anser det angeläget kommentera artikeln »Dags att slopa 'husets vin'. Stopp för okritisk empirisk användning av cefuroxim«, Läkartidningen 5/2009 (sidorna 291-2), där fyra representanter för Referensgruppen för antibiotikafrågor (RAF) skriver: »RAF har värderat tillgänglig publicerad litteratur om cefuroxim, och vi ser inga fördelar med att ha kvar preparatet för empirisk behandling. --- Som empirisk behandling vid misstanke om allvarlig bakteriell infektion utan säkerställd etiologi är cefotaxim ett bättre alternativ än cefuroxim« [1]. RAF-författarna vill i artikeln och i ett underliggande rationaldokument <<http://www.srga.org>> göra gällande att den ekologiska påverkan av cefuroxim och cefotaxim är likvärdig – en slutsats som vi vill ifrågasätta.

Cefuroxim har använts i decennier i Sverige utan påfallande problem med terapi-svikt och med få uppenbara olägenheter. Tvärtom är det ett ovanligt säkert preparat med ytterst få allvarliga biverkningar. Cefotaxims överlägsna aktivitet mot gramnegativa tarmbakterier är otvetydig – men inget nytt. Att sedan inte alla kollegor varit medvetna om detta faktum och följaktligen inte alltid använt adekvat behandling vid allvarliga gramnegativa infektioner är en annan sak.

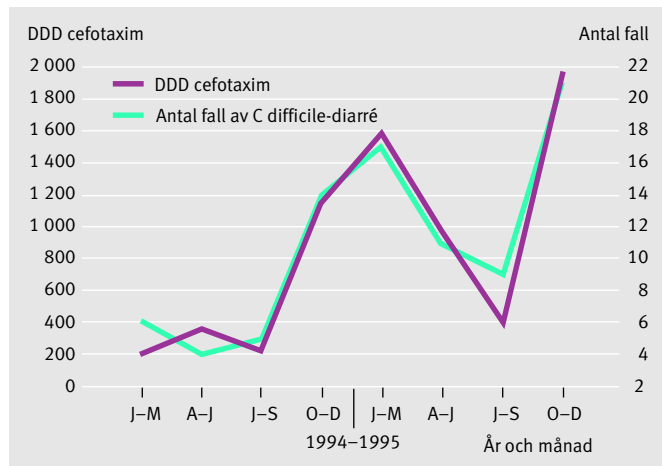
När det gäller *Staphylococcus aureus* är preparatet väsentligen likvärdig, liksom när det gäller fullt känsliga pneumokocker, som utgör 94 procent av svenska isolat. Pneumokockstammar med nedsatt känslighet på grund av förändringar i penicillinbindande proteiner (PBP) utgör cirka 6 procent, men de allra flesta av dessa stammar har relativt låga MIC-värden och är behandlingsbara med både ben-

sylpenicillin och cefuroxim – ett faktum som inte framgår av författarnas tabell. Med dosering bensylpenicillin 3 g · 3 eller cefuroxim 1,5 g · 3 uppnår man tillfredsställande antibakteriell aktivitet mot stammar med MIC <2 respektive <4 mg/l när infektionen inte engagerar centrala nervsystemet. Stammar med högre MIC-värden är extremt sällsynta i Sverige.

Indikationer som kan vara aktuella för cefuroxim även framgent är, enligt vår uppfattning, pneumoni, hud- och mjukdelinfektioner samt led- och skelettinfektioner där patogener såsom pneumokocker, streptokocker och stafylokocker kan vara involverade. Dessutom har man god effekt vid urinvägsinfektioner eftersom cefuroxim ger höga urinkoncentrationer.

Den del av artikeln som det är mest angeläget att granska är författarnas bedömning av ekologiska risker. Man skriver: »Det finns däremot inget stöd i litteraturen för att cefuroxim är ekologiskt gynnsammare än övriga cefalosporiner.« I bakgrundsdokumentet skriver man dock: »Det saknas studier på cefuroxims ekologiska påverkan på tarmfloran, medan det är visat att cefotaxim orsakar en måttlig påverkan på tarmfloran...«, och vidare: »Både cefuroxim och cefotaxim utsöndras övervägande renalt, och ger låga koncentrationer i faeces. Dock metaboliseras 15–25 procent av cefotaxim till den mikrobiologiskt aktiva desacetylformen som utsöndras i gallen, vilket skulle kunna innebära en större ekologisk påverkan av detta preparat.«

Vi håller med! Cefotaxim, till skillnad från cefuroxim, utsöndras alltså till avsevärd del i aktiv form i tarmen och har förutsättningar att orsaka en störd tarmflora och driva resistens.



Figur 1. Samband mellan användning av cefotaxim och förekomst av *Clostridium difficile*-associerad diarré under en tvåårsperiod (från referens 9). DDD = definierade dygnsdoser.

När det gäller risken för selektion av ESBL-bildande stammar anger man i bakgrundsdokumentet att »Studier har visat att risken för selektion av ESBL-producerande Enterobacteriaceae är lika stor med cefuroxim som med 3:e generationens cefalosporiner [= cefotaxim]«.

Som stöd för detta hänvisar författarna till två studier där tidigare behandling med oralt cefuroximaxetil var associerad med ökad risk för urinvägsinfektion med ESBL-producerande stammar [2, 3]. När det gäller påverkan på tarmfloran kan knappast oralt cefuroximaxetil – av vilket endast ca 50 procent absorberas från tarmen – jämföras med intravenöst cefuroxim som överhuvudtaget inte använts i dessa studier. Något stöd för påståendet att intravenöst cefuroxim driver ESBL-selektion finns oss veterligen inte.

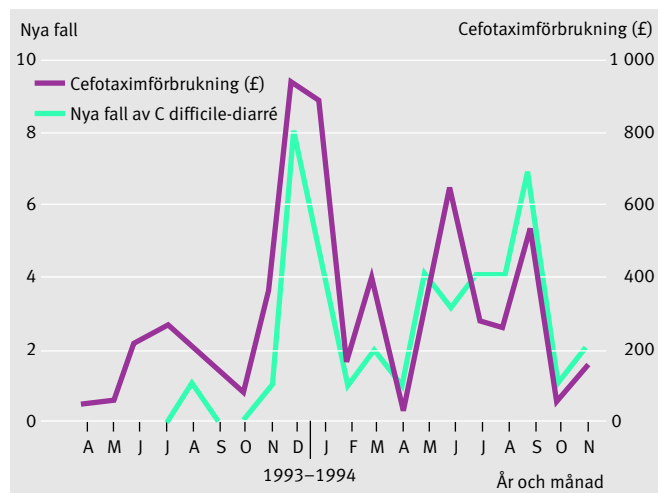
Den mest intressanta punkten är kanske risken för *Clostridium difficile*-associerad diarré (CDAD) i samband med cefalosporinbehandling, inte minst i ljuset av internationella rapporter om ökande risk för CDAD med en hyper-virulent stam <<http://www.eurosurveillance.org/View>

Article.aspx?ArticleId=18942> med ökad dödlighet.

RAF menar: »Det finns inga säkra belegg för att risken för *Clostridium difficile*-associerad diarré (CDAD) skulle vara högre för cefotaxim jämfört med cefuroxim.« Det är sant i så måtto att det inte finns helt invändningsfria jämförande prospektiva studier som visar att cefuroxim ger mindre problem med CDAD än cefotaxim. Det finns emellertid en rad epidemiologiska studier som skattat risken för olika antibiotika och som genomgående klassat cefotaxim som svårt belastat när det gäller risk för CDAD [4-11].

I en retrospektiv analys av 87 fall av sjukhusförvärd CDAD i Irland [9] hade 4 046 DDD (definierade dygnsdoser) intravenöst cefuroxim och 6 883 DDD cefotaxim givits. Av patienter som fått cefuroxim i monoterapi utvecklade ingen patient CDAD, medan 20 av dem som behandlats med cefotaxim i monoterapi drabbades. Sambandet mellan ökande användning av cefotaxim och CDAD var tydligt (Figur 1).

I en rapport från London sågs en kraftigt ökad frekvens av CDAD på en geriatrisk kli-



Figur 2. Samband mellan användning av cefotaxim och nya fall av Clostridium difficile-associerad diarré (från referens [7]).

nik efter det att British Thoracic Society rekommenderat cefalosporin som behandling vid svår samhällsförvärd pneumoni [7]. Detta ledde till en tjugofaldig ökning av cefotaximanvändningen och en mångdubbling av antalet fall av CDAD (Figur 2). En av fem patienter som behandlades med cefotaxim drabbades av CDAD. Smittskyddsåtgärder kunde inte förhindra att nya fall inträffade – problemet upphörde först när användningen av cefotaxim stoppades.

Slutligen finns det en svensk prospektiv kohortstudie inkluderande 2 462 patienter som sjukhusvårdades för olika medicinska och kirurgiska tillstånd [10]. Patienterna följdes i 6 veckor med avseende på antibiotikaassocierad diarré (AAD). Av de 80 patienter som fick cefuroxim som monoterapi fick endast en patient AAD.

Alla citerade studier lider av metodologiska svagheter, men utifrån den kunskapsbas som står till buds, utifrån vilken bästa evidens måste destilleras, framstår ändå risken för CDAD som betydligt mindre med cefuroxim än med cefotaxim.

Sammantaget anser vi att argumentet att cefuroxim är lika belastat med ekologisk påverkan som cefotaxim är

dåligt underbyggt. Cefuroxim är med säkerhet inte ofarligt från ekologisk synpunkt, och överförbrukning bör definitivt undvikas. Kritisk klinisk bedömning, god diagnostik och val av smalare och mer riktad behandling bör i alla lägen prioriteras. Att helt stoppa användningen av cefuroxim kommer dock sannolikt att medföra en ökad användning av cefotaxim. Detta är ett ekologiskt experiment med, som vi ser det, betydande risker.

RAF:s rekommendation att helt lämna cefuroxim till för-

REPLIK:

Cefalosporinerna bör ersättas med smalare och mer riktad behandling

Referensgruppen för antibiotikafrågor (RAF) och Gårdlund och Kalin är helt överens om att den totala cefalosporinförbrukningen i Sverige bör minska till förmån för mindre resistensdrivande preparat.

Gårdlund och Kalin är också överens med oss om att cefuroxim är underlägset cefotaxim mot gramnegativa tarmbakterier och att detta förhållande inte är känt för alla kollegor. Ännu mindre känt är cefuroxims klart

mån för cefotaxim kan snabbt slå tillbaka med ökande frekvens allvarliga biverkningar. Cefuroxim har, enligt vår uppfattning, även fortsatt en plats i den svenska arsenalen av antibiotika.

Bengt Gårdlund
docent, överläkare
bengt.gardlund@karolinska.se

Mats Kalin
professor, överläkare;
båda vid infektionskliniken,
Karolinska universitetssjukhuset, Stockholm

REFERENSER

- Hanberger H, Odenholt I, Giske GC, Kahlmeter G. Dags att slopa »husets vin«. Stopp för okritisk empirisk användning av cefuroxim. Läkartidningen. 2009;106:291-2.
- 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 non-hospitalized patients. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2004;23:163-7.
- 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;57:780-3.
- Eriksson S, Aronsson B. Cefalosporiner oftast utlösande faktor vid Clostridium difficile-infektioner. Läkartidningen. 1991;88:3374-9.
- Sandberg T, Hallen I, Larsson P. Cefalosporiner – en vanlig orsak till nosokomial Clostridium difficile-diarré. Läkartidningen. 1992;89:109-10.
- Impallomeni M, Galletly NP, Wort SJ, Starr JM, Rogers TR. Increased risk of diarrhoea caused by Clostridium difficile in elderly patients receiving cefotaxime. BMJ. 1995;311:1345-6.
- Schwaber MJ, Simhon A, Block C, Roval V, Ferderber N, Shapiro M. Factors associated with nosocomial diarrhea and Clostridium difficile-associated disease on the adult wards of an urban tertiary care hospital. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2000;19:9-15.
- Al-Eidan FA, McElmoy JC, Scott MG, Kearney MP. Clostridium difficile-associated diarrhoea in hospitalised patients. J Clin Pharm Ther. 2000;25:101-9.
- Wiström J, Norrby SR, Myhre EB, Eriksson SD, Granström G, Lagergren L, et al. Frequency of antibiotic-associated diarrhoea in 2462 antibiotic-treated hospitalized patients: a prospective study. J Antimicrob Chemother. 2001;47:43-50.
- Dubberke ER, Reske KA, Yan Y, Olsen MA, McDonald LC, Fraser VJ. Clostridium difficile-associated disease in a setting of endemicity: Identification of novel risk factors. Clin Infect Dis. 2007;45:1543-9.

LÄS MER

Fullständig referenslista
<http://tarkiv.lakartidningen.se>

het jämfört med tredje generationens cefalosporiner som empirisk behandling vid allvarlig bakteriell infektion stöds av en studie av Hoepelmanns och medarbetare där cefuroxim i kombination med aminoglykosid gav sämre resultat vid allvarlig bakteriell infektion än monoterapi med ceftriaxon, som har samma spektrum och aktivitet som cefotaxim [1, 2].

Vi håller med Gårdlund och Kalin om att cefuroxim kan användas vid empirisk behandling av hud- och mjukdelsinfektioner och av led- och skelettinfektioner orsakade av stafylokokker och streptokocker. Vi vill dock återigen framhålla betydelsen av att så långt det är möjligt minska cefalosporin användningen till förmån för andra betalaktamantibiotika, som framgår av tabellen i vår artikel [3].

När det gäller de möjliga skillnaderna i ekologisk påverkan är vi, liksom Gårdlund och Kalin, medvetna om att dokumentationen lämnar mycket övrigt att önska, och det saknas goda jämförelser av selektion både för ESBL-producerande tarmbakterier och för C difficile. Som vi tidigare påpekat, föreligger det farmakokinetiska skillnader mellan cefuroxim och cefotaxim, vilket innebär en teoretiskt mindre risk för ekologisk påverkan av parentalt cefuroxim än av cefotaxim, som delvis elimineras som aktiv metabolit i tarmen.

Dock utsöndras även cefuroxim i viss utsträckning i gallan [4]; koncentrationer på upp till ca 30 mg/l efter 1,5 g intramuskulärt cefuroxim finns rapporterade. Detta resulterar troligen i aktiva koncentrationer i övre delen av tarmen, varför en selektiv effekt med ökad risk för kolonisation inte kan uteslutas.

Vi anser, liksom Gårdlund och Kalin, att de studier som refereras till som stöd för att

riskerna för selektion av C. difficile och ESBL-producerande Enterobacteriaceae ökar med cefotaxim har stora metodologiska problem.

En nyligen publicerad studie av Baxter och medarbetare ger inte stöd för att cefuroxim intravenöst har mindre selekterande effekt än andra parenterala cefalosporiner [5]. Efter korrigering för olika riskfaktorer var oddset (OR) för C difficile-infektion efter cefuroximbehandling mer än fördubblat (OR 2,16, konfidensintervall 1,33–3,49) i Baxters studie [5]. Både i gruppen som drabbades av C difficile-orsakad diarré och i kontrollgruppen hade tre av fyra patienter fått enbart cefuroxim intravenöst [Roger Baxter, pers medd; 2009].

Det väsentliga är att Gårdlund och Kalin, liksom RAF, anser att cefalosporinerna så långt som är möjligt ska ersättas med smalare och mer riktad antibiotikabehandling.

Håkan Hanberger

professor, överläkare, infektionskliniken, Universitetssjukhuset i Linköping
hakan.hanberger@liu.se

Inga Odenholt

överläkare, infektionskliniken, Universitetssjukhuset MAS, Malmö

Christian G Giske

med dr, specialistläkare, klinisk mikrobiologi, Karolinska universitetssjukhuset, Solna

Gunnar Kahlmeter

professor, Uppsala universitet; överläkare, verksamhetschef, kliniskt mikrobiologiska laboratoriet, Centrallasarettet, Växjö

REFERENSER

1. Hoepelman IM, Rozenberg-Arska M, Verhoef J. Comparative study of ceftriaxone monotherapy versus a combination regimen of cefuroxime plus gentamicin for treatment of serious bacterial infections: the efficacy, safety and effect on fecal flora. *Chemotherapy* 1988;34 Suppl 1:21-9.
2. Hoepelman IM, Rozenberg-Arska M, Verhoef J. Comparison of once

daily ceftriaxone with gentamicin plus cefuroxime for treatment of serious bacterial infections. *Lancet*. 1988;11:1305-9.

3. Hanberger H, Odenholt I, Giske CG, Kahlmeter G. Dags att slopa »husets vin«. Stopp för okritisk empirisk användning av cefuroxim. *Läkartidningen*. 2009;106:291-2.
4. Daikos GK, Kosmidis J, Stathakis C, Anyfantis A, Plakoutsis T, Pa-

pathanassiou B. Bioavailability of cefuroxime in various sites including bile, sputum and bone. *Proc Roy Soc Med*. 1977;70(Suppl 9):38-41.

5. Baxter R, Ray GT, Fireman BH. Case-control study of antibiotic use and subsequent Clostridium difficile-associated diarrhea in hospitalized patients. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2008;29:44-50.

Läkemedelskommittéernas informationsblad behövs

■ Man brukar ju inte debattera recensioner, men apotekaren Anders Cronlunds redovisning och bedömning (LT 26-27/2009, sidan 1762) av innehållet i läkemedelskommittéernas periodiska publikationer må ändå föranleda ett inlägg.

Först ett tack för att Läkartidningen uppmärksammar dessa informationsblad, som man kanske inte ens kan kalla tidskrifter. De når ju ändå alla förskrivande läkare och sjuksköterskor inom landstingsområdet. De flesta läkemedelskommittéer ser informationsbladen som en absolut nödvändig del av sitt uppdrag: att stödja förskrivarna med kloka råd för att gynna patientsäkerhet och en evidensbaserad och kostnadseffektiv sjukvård.

Trots att budgeten i allmänhet inte medger anställning av journalister, har läsarundersökningar visat att våra informationsblad har högt läsvärde och ofta kommenteras och diskuteras vid våra andra informationsaktiviteter. Genom samarbetet i läkemedelskommittéernas ordförandekollegium (LOK) kan vi också låna varandras bästa idéer och artiklar. Det hindrar inte att flera av Cronlunds förslag är väl värda att pröva, om man inte redan gör det.

Däremot förstår jag inte hans synpunkt att det skulle vara onödigt att skriva om det som andra redan uttryckt. Det är alldeles riktigt som Cronlund säger att vi gärna upprepar

läkemedelsinformation från de olika myndigheterna, främst Läkemedelsverket, Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket, Socialstyrelsen och Staten beredning för medicinsk utvärdering. Men, vi sätter också in myndigheternas centralstyrda beslut i ett lokalt vårdssammanhang, som våra förskrivare kan känna igen sig i. Det tycker jag borde ha framgått av Anders Cronlunds genomgång.

Erfarenheten visar att det inte räcker med att myndigheter och huvudmän fattar beslut centralt och informerar på nationell nivå. En klok läkemedelsanvändning avgörs som de flesta vet i mötet mellan patient och förskrivare. Läkemedelskommittéernas uppgift är att nå ut i den dagliga vården med kloka råd baserade bland annat på myndigheternas beslut och rekommendationer. I läkemedelskommittéernas verksamhet kan mångfald och kvalitetsutveckling gå hand i hand, något som även andra länder skulle kunna ha glädje av.

Och tro inte att den bästa lösningen är att slå ihop alla läkemedelskommittéer till en enda nationell kommitté med en enda rekommendationslista och ett enda informationsblad. Vad skulle det ge, om inte ytterligare en centralstyrd verksamhet!

Kerstin Hulter Åsberg
ordförande

i läkemedelskommittén
i Landstinget i Uppsala län
kerstin.hulter.asberg@lul.se