

Ispitivanje djelotvornosti, podnošljivosti i ekonomičnosti primjene cefixima u »switch« terapiji infekcija mokraćnog sustava i urosepse

**Višnja ŠKERK¹⁾, prof., dr. sc., dr. med.,
specijalist infektolog
Vida MAJDAK-GLUHINIĆ¹⁾, mr. phar.
Vedrana ŠKERK²⁾, cand. med.
Dančo ARSOV³⁾, dr. med.**

¹⁾Klinika za infektivne bolesti »Dr. Fran Mihaljević«, Zagreb

²⁾Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

³⁾Alkaloid d.o.o., Zagreb

Ključne riječi

*cefixim
switch terapija
infekcije mokraćnog sustava*

Key words

*cefixime
switch therapy
urinary tract infections*

Primljeno: 2006–05–12

Received: 2006–05–12

Prihvaćeno: 2006–06–05

Accepted: 2006–06–05

Stručni članak

U razdoblju od 01.01.2005. do 31.12.2005. u Zavodu za infekcije mokraćnog sustava u Klinici za infektivne bolesti »Dr. Fran Mihaljević« u Zagrebu ispitivano je 70 bolesnika oba spola starijih od 18 godina s dijagnozom pijelonefritisa i urosepse koji su nakon parenteralne empirijske antimikrobne terapije primili peroralni cefixim. Etiologija bolesti utvrđena je u 62 bolesnika. *E. coli* izolirana je u 51 bolesnika, *P. mirabilis* u 5, *Kl. pneumoniae* u 6. Empirijska antimikrobna terapija bila je adekvatna u svih bolesnika. Kriteriji za prijelaz na peroralnu terapiju su bili afebrilnost kroz 12–24 sata, stabilizacija općeg stanja i vodećih kliničkih simptoma, tendencija normalizacije broja leukocita i nalaza leukociturije i bakteriurije, te odsutnost zapreka u probavnom sustavu. Razlozi za odabir cefixima za »switch« terapiju su bili njegova djelotvornost, farmakokinetičke osobine, primjena 1× dnevno, smanjenje liječenja i mogućnost brzog otpusta iz bolnice. Prosječno trajanje parenteralne antimikrobne terapije ovisno o lijeku je bilo 3 do 5, a peroralne terapije cefiximom 7 do 10 dana. Svi su bolesnici izliječeni. Nije bilo nuspojava liječenja. Ušteda cijene liječenja po danu s obzirom na prijelaz parenteralne antimikrobne terapije na cefixim je bila i do 157 kuna.

Research on the efficacy, tolerability and cost effectiveness of cefixime in the »switch« therapy of urinary tract infections and urosepsis

Professional paper

In the period from January 1, 2005 and December 31, 2005 at the Institute for urinary tract infections of the University Hospital for Infectious Diseases »Dr. Fran Mihaljevic«, in Zagreb, we examined a total of 70 patients of both sexes, older than 18 years of age with diagnosed pyelonephritis and urosepsis, that received oral cefixime after parenteral empirical antimicrobial therapy. Disease etiology was determined in 62 patients. *E. coli* was isolated in 51 patients, *P. mirabilis* in 5, *Kl. pneumoniae* in 6. Empirical antimicrobial therapy was adequate in all patients. The criteria for switch to oral therapy were the following: afebrile patient for 12–24 hours, stabilization of general condition and leading clinical symptoms, tendency towards normalization in the number of leukocytes and findings of leukocyturia and bacteriuria, and no obstacles in the GI tract. The reasons for choosing cefixime for switch therapy were its efficacy, pharmacokinetic characteristics, once daily administration, reduced duration of treatment and possibility for quick discharge from hospital. Average duration of parenteral antimicrobial therapy, depending on administered drug, was 3 to 5 days, and of peroral therapy with cefixime 7 to 10 days. All patients were cured. There were no side effects to treatment. The cost of treatment per day, with switch from parenteral antimicrobial therapy to cefixim, decreased for up to 157 kunas.

Uvod

Pri odabiru antimikrobnog lijeka za liječenje infekcija mokraćnog sustava posebnu pozornost treba obratiti na spektar djelovanja i in vitro djelotvornost potencijalno odabranog lijeka, na njegovu farmakokinetiku, farmakodinamiku, moguće nuspojave, interakcije s drugim lijekovima, kontraindikacije za primjenu individualne osobine pojedinačnog bolesnika i pojedinačne infekcije, cijenu, jednostavnost primjene, poziciju na listi HZZO [1].

Kod određivanje empirijske antimikrobnog terapije treba imati uvid u nacionalne smjernice antimikrobnog liječenja određenog kliničkog sindroma. Kako su te smjernice samo općenit pokazatelj, od posebne je važnosti imati uvid u lokalna istraživanja uzročnika pojedinih kliničkih sindroma i njihovu osjetljivost na antimikrobna sredstva [2].

Do devedesetih godina prošlog stoljeća u dokumentaciji registracije novoga lijeka tražilo se da lijek bude učinkovit, siguran i prihvatljivo kvalitetan što u današnje vrijeme nije dovoljno. Te značajke nisu dovoljne za odluku o tome treba li taj lijek uopće primjenjivati, te je između ostalog potrebno ocijeniti odnos koristi lijeka prema njegovoj cijeni [3]. Kako nikad ni kojem društvu neće biti dovoljno novca da bi se pokrili svi troškovi zdravstva kod propisivanja određenog lijeka potrebno je ocijeniti odnos koristi lijeka prema njegovoj cijeni. Nova disciplina ekonomike zdravstva – farmakoekonomika bavi se problemima kako najbolje iskoristiti sredstva koja stoje na raspolaganju za područje lijekova.

Cilj ovog istraživanja bio je ispitati djelotvornost, podnošljivost i ekonomičnost primjene cefixima u »switch« terapiji infekcija mokraćnog sustava i urosepse.

Bolesnici i metode

Mjesto istraživanja: Zavod za infekcije mokraćnog sustava i nejasna febrilna stanja, Klinika za infektivne bolesti »Dr. Fran Mihaljević« u Zagrebu, Referentni centar za infekcije mokraćnog sustava Ministarstva zdravstva RH.

Vrijeme istraživanja: 01. siječnja 2005. do 31. prosinca 2005. Istraživano je ukupno 70 bolesnika, a korištene su primjerene metode kliničko laboratorijske obrade bolesnika s pijelonefritom i urosepsom.

Rezultati

Istraživano je 70 bolesnika starijih od 18 godina, 18 s dijagnozom urosepse i 52 s dijagnozom nekomplikiranog i kompliciranog pijelonefritisa. Dob i spol bolesnika prikazani su na tablici 1. Etiologija je dokazana u 62 bolesnika (tablica 2).

Tablica 1. Dob i spol bolesnika

Table 1. Age and sex of patients

Dob/Age	Bolesnici/Patients	
	Ž/F	M/M
20–29	5	–
30–39	17	2
40–49	10	2
50–59	8	8
60–69	7	7
70 i više	1	3
Ukupno	48	22

Tablica 2. Izolirane bakterije iz krvi i/ili mokraće

Table 2. Isolated bacteria from blood and/or urine

Bakterija/Bacteria	Broj bolesnika/ Number of patients
<i>E. coli</i>	51
<i>P. mirabilis</i>	5
<i>Kl. pneumoniae</i>	6

U svih bolesnika započeta je empirijska antimikrobna parenteralna terapija (tablica 3). Kriteriji za »switch«, odnosno za prijelaz s parenteralne na jednako djelotvornu peroralnu terapiju prikazani su u tablici 4. Cefixim je za »switch« terapiju odabran radi djelotvornosti, farmakokinetičkih osobina (primjena jednom dnevno), smanjenja cijene liječenja i mogućnosti brzog otpusta iz bolnice.

Tablica 3. Empirijska i.v. antimikrobna terapija

Table 3. Empirical iv antimicrobial therapy

Antimikrobik/Antimicrobial agent	Broj bolesnika/ Number of patients
koamoksiklav	21
cefuroksim	5
ceftriakson	9
gentamicin	10
koamoksiklav + gentamicin	20
cefuroksim + gentamicin	5
Ukupno	70

Tablica 4. Kriterij za prijelaz na peroralnu terapiju

Table 4. Criteria for switch to oral therapy

- afebrilnost kroz 12–24 sata
- stabilizacija općeg stanja i vodećih kliničkih simptoma
- tendencija normalizacije broja leukocita i nalaza leukociturije i bakterijurijske
- odsutnost zapreka u probavnom sustavu

Nakon nalaza urinokulture i/ili hemokulture, pokazalo se da je u svih naših etiološki dokazanih bolesnika empirijska antimikrobna terapija bila adekvatna kao i »switch« terapija cefiximom. Ona je provedena kroz 3–5 dana (tablica 5).

Tablica 5. Prosječna duljina primjene iv. empirijske antimikrobne terapije

Table 5. Average duration of administration of iv. empirical antimicrobial therapy

Antimikrobik/Antimicrobial agent	Dani/Days
koamoksiklav	3
cefuroksim	3
ceftriakson	4
gentamicin	5
kombinacije	3

Prosječna hospitalizacija ovih bolesnika bila je 8 dana.

U tablici 6 prikazana je ušteda u cijeni liječenja po svakom danu »switch« terapije. Cefixim je u naših bolesnika primijenjen kroz 7 do 10 dana. Svi bolesnici bili su izliječeni. Nije bilo nuspojava liječenja.

Tablica 6. Farmakoeconomika

Table 6. Pharmacoconomics

Antimikrobik/ Antimicrobial agent	Cijena/Price	
	1 dan*/1 day	ušteda za 1 dan »switch« th./ saving for 1 day of »switch« therapy
koamoksiklav 3×1,2 g iv.	58,02	44,02
cefuroksim 3×1,5 g iv.	153,00	139,00
ceftriakson 1×2 g iv.	74,40	60,44
gentamicin 1×120 mg iv.	18,52	4,52
koamoksiklav 3×1,2 g iv. + gentamicin 2×120 mg iv.	76,54	62,54
cefuroksim 3×1,5 g iv. + gentamicin 2×120 mg iv.	171,52	157,52
cefixim 1×400 mg po.	14,03	–

* uračunata je cijena lijeka, otapala, igala i sistema za infuziju

Diskusija i zaključak

Cefixim je prvi oralni cefalosporin treće generacije (u Republici Hrvatskoj stavljen u promet u travnju 2004. godine) koji se u nizu kliničkih ispitivanja pokazao učinkovit i siguran u liječenju infekcija gornjeg i donjeg respiratornog sustava, nekompliciranih i kompliciranih infekcija urotrakta i drugih infekcija čovjeka uzrokovanih osjetljivim uzročnicima.

Cefixim je djelotvoran na *Streptococcus pyogenes*, na penicilin osjetljiv *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus agalactiae*, grupe C i G streptokoka, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Pasteurella multocida*, *Neisseriu meningitidis*, te na *Neisseriu gonorrhoeae* uključujući gonokoke koji produciraju betalaktamazu i gonokoke koji posjeduju kromosomalno posredovanu rezistenciju na penicilin. Stabilan je prema betalaktamazama većine gram-negativnih bakterija, te je djelotvoran na oko 90% enterobakterija: *Escherichia coli*, *Citrobacter diversus*, *Citrobacter amalonaticus*, *Enterobacter agglomerans*, *Enterobacter aerogenes*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, *Proteus vulgaris*, *Providencia rettgeri*, *Providencia stuartii*, *Salmonella spp.* i *Shigella spp.* Njegova djelotvornost potvrđena je u velikom broju dvostruko slijepih, randomiziranih, multicentričnih ispitivanja [4]. Cefixim je prema uputama Svjetske zdravstvene organizacije lijek prve linije za liječenje nekomplikirane gonoreje, uretre, cerviksa, rektuma i farinksa, a preporučuje se i za liječenje diseminirane gonokokne infekcije. Višestruka je korist primjene cefixima kao peroralne komponente »switch« terapije u odraslih bolesnika i djece s različitim bakterijskim klinički teškim i srednje teškim infekcijama donjeg respiratornog trakta, nekompliciranim i kompliciranim infekcijama bubrega, te septičkim stanjima nedokazate etiologije u imunokompromitirane djece [5–11]. Zamjenom intravenozno primijenjenog antimikrobika peroralnim cefiximom, ostvaruje se velika ušteda troškova liječenja, smanjuje se rizik nastanka lokalnog celulitisa, apscesa, septičkog tromboflebitisa, sepse i endokarditisa, skraćuje se hospitalizacija te smanjuje rizik različitih, npr. respiratornih i urinarnih nazokomijalnih infekcija. Nuspojave liječenja cefiximom slične su onima kod betalaktamskih antibiotika, dominiraju blaži gastrointestinalni poremećaji, alergijske reakcije su rijetke. Cefixim se primjenjuje jednom ili dva puta dnevno u tabletama ili oralnoj suspenziji neovisno o hrani. Radi jednostavnosti primjene u prednosti je pred nizom drugih antimikrobika sličnog spektra djelovanja koji se primjenjuju parenteralno ili peroralno dva i više puta dnevno. Izlučuje se mokraćom i fecesom pa je dozu potrebno korigirati ako je kreatinin klirens ispod <60 mL/min.

Prednosti »switch« terapije (tablica 7) koriste se u liječenju mnogih bakterijskih infekcija širom svijeta [4–11].

Tablica 7. Prednosti »switch« terapije

Table 7. Advantages »switch« of therapy

- smanjenje broja nuspojava i bolničkih infekcija
- kraći boravak u bolnici
- cijena lijeka
- ušteda rada bolničkog osoblja
- komfor i zadovoljstvo bolesnika

Za »switch« terapiju koriste se različiti nazivi – »follow on«, sekvencijalna, tranzicionalna, konverzionna terapija – hrvatskog naziva još nema.

Literatura

- [1] Francetić I, Merčep I. Antimikrobni lijekovi. U Vrhovac B. i sur. ur. Interna medicina, Zagreb: Ljevak, 2003:276–299.
- [2] Škerk V, Krhen I, Kalenić S, Francetić I, Baršić B, Cvitković Kuzmić A, Derežić D, Jeren T, Kes P, Kraus O, Kuvačić I, Tambić Andrašević A, Tešović G, Vrčić H. Smjernice antimikrobnog liječenja i profilakse infekcija mokraćnog sustava, Lij. Vjesn 2004; 126:169–181.
- [3] Macolić-Šarinić V. Farmakoekonomika. U: Vrhovac B. i sur. ur. Farmakoterapijski priručnik. Zagreb, Medicinska naklada. 2003:4–8.
- [4] Škerk V, Krhen I, Arsov D. Cefixim – pregled kliničko-farmakoloških ispitivanja. Infektološki glasnik 2004;24:71–85.
- [5] Regnier B, Groupe 'etude: A comparative study of intra-venous ceftriaxone followed by oral cefixime versus parenteral ceftriaxone alone in the treatment of severe upper urinary tract infections., Press Med 1989;18:1617–1621.
- [6] Rimmer Diana. Third generation cephalosporins in the parenteral to oral swith. Pharmacoeconomics 1994;5(suppl 2):27–33.
- [7] Low DE, Sriver SR. Evaluation of the in vitro activity oof cefixime for its use in switch therapy. Current Therapeutic Research, 1994;55((Suppl A), 35–41.
- [8] Hamilton Miller J. Cefiksime for switch therapy Chemotherapy. 1998; 44(suppl 1) 24–27.
- [9] Peganini HR, Sarkis CM, DeMartino MG. i sur. Oral administration of cefixime to lower risk febrile neutropenic children with cancer. Cancer 2000;88:2848–52.
- [10] Shenep JL, Flynn PM, Baker DK. i sur. Oral cefixime is similar to continued intravenous antibiotics in the empirical treatment of febrile neutropenic children with cancer. CID 2001;32:36–43.
- [11] Ramirez JA. Swith therapy in community-acquired pneumonia. Diagn Microbiol Infect Dis. 1995;22:219–223.