

Usporedba sekvencijskog liječenja pneumonija azitromicinom i cefuroksimom: međunarodno, randomizirano istraživanje*

*Comparison of Sequential Treatments of Pneumonias with Azithromycin and Cefuroxime: International Randomized Study**

Ilija Kuzman¹, Oktavija Đaković-Rode¹, Marijana Oremuš², Artur M. Banaszak²

¹Klinika za infektivne bolesti "Dr. Fran Mihaljević" Zagreb

10000 Zagreb, Mirogojska c. 8

²PLIVA Hrvatska d.o.o.

10000 Zagreb, Ulica grada Vukovara 49

Sažetak U ovomu međunarodnom, multicentričnom, prospektivnom, randomiziranom kliničkom istraživanju o učinkovitosti i podnošljivosti sekvencijskog liječenja azitromicinom, u usporedbi sa sekvencijskim liječenjem cefuroksimom, sudjelovalo je ukupno 180 odraslih bolesnika s pneumonijom liječenih u bolnici. Azitromicinom je liječeno 89, a cefuroksimom 91 bolesnik. Postignuta je slična klinička učinkovitost, odnosno izlječenje u 81,7% bolesnika liječenih azitromicinom i u 82,0% liječenih cefuroksimom. Prosječno ukupno (intravensko i peroralno) trajanje liječenja azitromicinom bilo je znatno kraće od ukupnoga liječenja cefuroksimom (6,2, odnosno 10,1 dana).

Ključne riječi: kliničko istraživanje, pneumonija, liječenje, sekvencijsko liječenje, azitromicin, cefuroksim

Summary This international multicentre, prospective and randomized clinical study investigated the efficacy and tolerability of the sequential treatment of pneumonias with azithromycin and cefuroxime in 180 hospitalised adult patients. Azithromycin was used in 89 patients, while cefuroxime was used in 91 patients. Clinical efficacy was achieved in 81.7% of patients treated with azithromycin and 82.0% of patients treated with cefuroxime. The average total (intravenous and oral) duration of azithromycin treatment was significantly shorter than that with cefuroxime: 6.2 and 10.1 days, respectively.

Key words: clinical study, pneumonia, treatment, sequential therapy, azithromycin, cefuroxime

Pneumonija iz opće populacije (stečena izvan bolnice) vrlo je učestala, ali i ozbiljna infektivna bolest povezana s relativno visokom stopom smrtnosti (1). Liječenje pneumonija zasniva se na empirijskom odabiru antibiotika, a obično počiva na rezultatima brojnih kliničkih istraživanja. Prema najvažnijim algoritmima, empirijsko liječenje pneumonija u bolesnika koji se hospitaliziraju uključuje beta-laktamski antibiotik (druga ili treća generacija cefalosporina ili amoksicilin s klavulanskom kiselinom) s ili bez makrolidnog antibiotika ili fluorokinolonski antibiotik s dobrim djelovanjem na *Streptococcus pneumoniae* (2, 3). Danas je uobičajena praksa da se parenteralna primjena antibiotika zamijeni peroralnom (sekvencijsko liječenje, *switch therapy*) čim se stanje bolesnika klinički stabilizira (2-4).

Azitromicin ima širok spektar djelovanja na gotovo sve uzročnike pneumonija iz opće populacije, uključujući gram-

-pozitivne (*S. pneumoniae*), gram-negative (*Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Bordetella pertussis*) i atipične mikroorganizme (*Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia* spp, *Legionella pneumophila*) (5, 6). Vrlo dobra klinička učinkovitost i bakteriološka eradikacija pri peroralnom liječenju pneumonija azitromicinom dokazana je u brojnim kliničkim istraživanjima i u svakodnevnoj praksi pa se danas kratkotrajno liječenje azitromicinom preporučuje u brojnim smjernicama za ambulantno liječenje pneumonija (2, 3).

* Skraćeni oblik izvornog rada: *Clinical efficacy and safety of a short regimen of azithromycin sequential therapy vs standard cefuroxime sequential therapy in the treatment of community-acquired pneumonia: A international, randomized, open-label study.* Journal of Chemotherapy 2005; 17(6):636-42.

Intravenski oblik azitromicina sada je registriran u brojnim zemljama, a njegova učinkovitost i podnošljivost pri sekvencijskom liječenju hospitaliziranih bolesnika s pneumonijom potvrđena je u nekoliko američkih kliničkih istraživanja (7, 8). Cilj ovoga istraživanja jest utvrditi kliničku učinkovitost i podnošljivost intravenskog oblika azitromicina u kraćemu sekvencijskom liječenju pneumonija, u usporedbi s duljim standardnim (desetodnevnom) sekvencijskim liječenjem cefuroksimom.

Bolesnici i metode

Ovo međunarodno, multicentrično, prospektivno, randomizirano i usporedno kliničko istraživanje provedeno je u šest zemalja (19 centara) središnje i istočne Europe (Hrvatska, Slovenija, Češka, Slovačka, Poljska i Rusija). U istraživanje su uključeni odrasli bolesnici s klinički i rendgenski dijagnosticiranom pneumonijom koji su zahtijevali hospitalizaciju s početnom intravenskom primjenom antibiotika.

Bolesnici su liječeni intravenskom primjenom azitromicina – 500 mg (Sumamed®, PLIVA) jedanput na dan kroz 1 do 4 dana, a potom peroralnim azitromicinom – 500 mg jedanput na dan kroz tri dana. Bolesnici u usporednoj skupini liječeni su intravenskom primjenom 1,5 g cefuroksima (Ketocef®, PLIVA) triput na dan kroz 1 do 4 dana, a slijedila je sedmodnevna peroralna primjena cefuroksim aksetila (2x500 mg). Bolesnici iz ove skupine s klinički suspektom atipičnom pneumonijom, prema procjeni istraživača, primili su i doksiciklin (Hiramicin®, PLIVA) (2x100 mg, peroralno) kroz 10 do 14 dana.

Intravensko liječenje zamjenjivano je peroralnim pri stjecanju ovih kriterija: normalizacija tjelesne temperature ($\leq 37,5$ °C najmanje 12 sati), tendencija normalizacije broja leukocita, poboljšanje općeg stanja bolesnika s respiratornom frekvencijom <20 /min te mogućnost uzimanja lijeka *per os*.

U svih su bolesnika prije početka liječenja uzete hemokulture, a mikroskopski pregled i kultura iskašljaja učinjeni su samo u onih s produktivnim kašljem. Serumi svih bolesnika serološki su testirani na najčešće uzročnike atipičnih pneumonija (*M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*, *C. psittaci*, *C. burnetii*, *L. pneumophila*) u Mikrobiološkom laboratoriju Klinike za infektivne bolesti "Dr. Fran Mihaljević" u Zagrebu.

Osnovni cilj istraživanja bila je klinička evaluacija, odnosno ocjena učinkovitosti i podnošljivosti azitromicina u sekvencijskom liječenju pneumonija. Bakteriološka evaluacija učinjena je samo u bolesnika u kojih je prije početka liječenja dokazan bakterijski uzročnik.

Rezultati

U istraživanje je uključeno ukupno 180 bolesnika s pneumonijom iz opće populacije starijih od 18 godina. Azitromicinom je liječeno 89, a cefuroksimom 91 bolesnik. U cefuroksimskoj skupini, 28/91 bolesnika s klinički suspektom atipičnom pneumonijom dobivalo je istodobno i doksiciklin peroralno. Ove dvije skupine bolesnika bile su

sasvim sukladne u odnosu na demografske podatke (dob, spol, težina, visina), naviku pušenja, postojanje pratećih plućnih i drugih kroničnih bolesti te u odnosu na težinu pneumonije ($p>0,05$).

Klinička učinkovitost ocijenjena je u bolesnika koji su završili liječenje prema protokolu (82 u azitromicinskoj i 89 u cefuroksimskoj skupini). Kliničko izlječenje zabilježeno je u 67/82 (81,7%) bolesnika liječenih azitromicinom i u 73/89 (82,0%) bolesnika liječenih cefuroksimom, bez statistički značajne razlike između skupina. No, bolesnici liječeni azitromicinom imali su u prosjeku nešto brže povlačenje, odnosno ublažavanje simptoma i znakova bolesti.

Prosječno trajanje intravenskog liječenja azitromicinom iznosilo je 3,2 dana, a cefuroksimom 3,3 dana. Ukupno trajanje liječenja (intravensko i peroralno) bilo je znatno kraće u azitromicinskoj (6,2 dana), nego u cefuroksimskoj (10,1 dana) skupini ($p<0,05$).

U 85, odnosno 47,2% bolesnika (41 u azitromicinskoj i 44 u cefuroksimskoj skupini) bakteriološkim ili serološkim metodama utvrđen je uzročnik pneumonije. Bakteriološka evaluacija učinjena je samo u 38 bolesnika s izoliranim bakterijskim uzročnikom prije početka liječenja. Eradikacija je utvrđena u 12/16 (75,0%) bolesnika liječenih azitromicinom i u 18/22 (81,8%) bolesnika liječenih cefuroksimom ($p>0,05$). Serološkim testiranjem atipični uzročnici dokazani su u 67 bolesnika – *C. pneumoniae* u 29 (14 u azitromicinskoj, 15 u cefuroksimskoj skupini), *M. pneumoniae* u 28 (13 u azitromicinskoj, 15 u cefuroksimskoj skupini), *L. pneumophila* u 6 (4 liječena azitromicinom, 2 cefuroksimom), *C. psittaci* u 3 (1 liječen azitromicinom, 2 cefuroksimom) i *C. burnetii* u jednoga bolesnika liječenog azitromicinom. U 20 bolesnika otkrivena su dva ili više uzročnika.

Ukupno je zabilježeno 78 nuspojava. Nuspojave su registrirane u 34/89 (38,2%) bolesnika liječenih azitromicinom i u 27/91 (29,7%) liječenih cefuroksimom, bez statistički značajne razlike između skupina ($p=0,20$). U devet bolesnika liječenih azitromicinom i u šest liječenih cefuroksimom registrirane su dvije ili više nuspojave. U četiri bolesnika nuspojave su okarakterizirane kao ozbiljne (3 u azitromicinskoj, 1 u cefuroksimskoj skupini), no istraživači ih nisu povezali s uzimanjem lijeka. Od svih 78 nuspojava, za 21 se navodi moguća povezanost s uzimanjem lijeka (12 u azitromicinskoj, 9 u cefuroksimskoj skupini), za 12 vjerojatna povezanost (9 u azitromicinskoj, 3 u cefuroksimskoj skupini) i za samo dvije nuspojave definitivna povezanost (azitromicinska skupina). Većina ovih nuspojava odnosi se na laboratorijske nalaze, na povišenje vrijednosti jetrenih aminotransferaza (12 u azitromicinskoj, 8 u cefuroksimskoj skupini) te na blaže probavne tegobe (11 u azitromicinskoj, 9 u cefuroksimskoj skupini). Nije utvrđena statistički značajna razlika između skupina ($p=0,20$).

Rasprava

Unatoč svim napretcima u kliničkoj medicini, pneumonije su još uvijek vrlo važna bolest, vodeća po smrtnosti među infektivnim bolestima (1). U liječenju pneumonija stalno se događaju promjene, a sada svi važniji algoritmi izdvajaju

ove činjenice: treba što prije započeti empirijsko liječenje, rezistencija uzročnika sve je veći problem, pogodnost primjene antibiotika, monoterapijski odabir antibiotika, sekvencijsko liječenje te skraćivanje hospitalizacije i smanjenje troškova liječenja (1-4). Novi makrolidi i kinoloni zadovoljavaju većinu ovih zahtjeva (2, 3).

Intravenski oblik azitromicina (Sumamed®, PLIVA) – sa širokim antimikrobnim spektrom, odnosno učinkom na većinu bakterijskih i atipičnih uzročnika pneumonija, s jedinstvenom farmakokinetikom i vrlo dobrom penetracijom u tkiva, pogodnosti primjene u jednoj dnevnoj dozi te s vrlo dobrom podnošljivošću – nameće se kao nezaobilazan izbor u liječenju pneumonija iz opće populacije (5, 6).

Dosad su objavljena dva klinička istraživanja u Sjedinjenim Američkim Državama u kojima je potvrđeno kako je sekvencijsko liječenje pneumonija azitromicinom jednako učinkovito kao sekvencijsko liječenje cefuroksimom s eritromicinom ili bez njega (7, 8).

Plouffe i suradnici objavili su rezultate dvaju kliničkih istraživanja u hospitaliziranih bolesnika sa pneumonijom (7). U prvom, multicentričnom, prospektivnom i s cefuroksimom kompariranom istraživanju, zabilježen je sličan klinički učinak, odnosno izlječenje bolesnika azitromicinom (77%) i cefuroksimom (74%). U drugom, prospektivnom, nekomparativnom kliničkom istraživanju, pri intravenskom liječenju azitromicinom zabilježeno je izlječenje u 88% bolesnika sa pneumonijom. Autori zaključuju da je sekvencijsko liječenje azitromicinom bilo jednako učinkovito kao sekvencijsko liječenje cefuroksimom i da je bilo povezano s nešto manje nuspojava. Prosječno trajanje intravenske primjene azitromicina i prosječno trajanje ukupnoga liječenja (intravenski i peroralno) bilo je 3,6, odnosno 8,6

dana. U našem komparativnomu kliničkom istraživanju postignuti su slični rezultati s izlječenjem 81,7% bolesnika. U nas je prosječno trajanje intravenskoga liječenja iznosilo 3,2 dana, a ukupno vrijeme liječenja bilo je znatno kraće od liječenja cefuroksimom (6,2, odnosno 10,1 dana) te od liječenja azitromicinom u američkim istraživanjima.

U drugom, prospektivnom, randomiziranom kliničkom istraživanju, provedenom u četiri centra u SAD-u, Vergis i suradnici zaključuju kako je sekvencijsko liječenje pneumonija azitromicinom bilo klinički jednako uspješno kao sekvencijsko liječenje cefuroksimom (91%, odnosno 91%), ali u azitromicinskoj je skupini bila bolja podnošljivost (8).

Prema najvažnijim smjernicama, standardno liječenje hospitaliziranih bolesnika sa pneumonijom podrazumijeva prijelaz s parenteralne primjene antibiotika na peroralnu. Nakon kliničke stabilizacije stanja bolesnika, najčešće nakon 48 do 96 sati, u većine se bolesnika može nastaviti peroralna primjena antibiotika (2-4). Sekvencijskim postupkom znatno se smanjuje cijena liječenja, ponajviše radi mogućnosti skraćivanja hospitalizacije (1-4). U našem istraživanju, ovaj je uvjet nastupao prosječno nakon 65 sati u azitromicinskoj skupini, odnosno nakon 73 sata u cefuroksimskoj skupini.

Zaključno, rezultati ovoga komparativnoga kliničkog istraživanja pokazuju kako je kraće (i s manjom ukupnom dozom) sekvencijsko liječenje pneumonija azitromicinom, od standardno preporučenoga, bilo jednako klinički učinkovito kao i dulje sekvencijsko liječenje cefuroksimom s doksiciklinom ili bez njega. Štoviše, naše istraživanje pokazuje da je vrijeme povlačenja simptoma i znakova bolesti bilo kraće u bolesnika liječenih azitromicinom.

Literatura

1. FINE MJ, SMITH MA, CARSON CA i sur. Prognosis and outcomes of patients with community-acquired pneumonia. A meta-analysis. *JAMA* 1996; 275: 134-41.
2. American Thoracic Society. Guidelines for the management of adults with community-acquired pneumonia: Diagnosis, assessment of severity, antimicrobial therapy, and prevention. *Am J Respir Crit Care Med* 2001.; 163: 1730-54.
3. MANDELL LA, BARTLETT JG, DOWELL SF, FILE TM, MUSHAR DM, WHITNEY C. Update of practice guidelines for the management of community-acquired pneumonia in immunocompetent adults. *Clin Infect Dis* 2003; 37: 1405-33.
4. RAMIREZ JA. Switch therapy in community-acquired pneumonia. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1995; 22: 219-23.
5. PETERS DH, HEATHER AF, McTAVISH D. Azithromycin. A review of its antimicrobial activity, pharmacokinetic properties and clinical efficacy. *Drugs* 1992; 44: 750-99.
6. LUKE DR, FOULDS G, COHEN SF, LEVY B. Safety, toleration, and pharmacokinetics of intravenous azithromycin. *Antimicrob Agents Chemother* 1996; 40: 2577-81.
7. PLOUFFE J, SCHWARTZ DB, KOLOKATHIS A i sur. Clinical efficacy of intravenous followed by oral azithromycin monotherapy in hospitalized patients with community-acquired pneumonia. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44: 1796-802.
8. VERGIS EN, INDORF A, FILE TM i sur. Azithromycin vs cefuroxime plus erythromycin for empirical treatment of community-acquired pneumonia in hospitalized patients: A prospective, randomized, multicenter trial. *Arch Intern Med* 2000; 160: 1294-300.

Sumamed®

Iskustvo kojem vjerujemo



Infekcije
respiratornog
trakta

PLIVA  antibiotici