

## **Avveckling av cefuroxim - svenskt misstag med konsekvenser**

### **Byte till oprövad kirurgisk profylax**

RAF:s ordförande, Daniel Bremell, rekommenderar i sitt inlägg en artikel om "konceptuella men även innehållsmässiga" myter om antibiotika. Artikelns lovsång till trimsulfa (TS) vid purulent stafylokockinfektion motsägs biokemiskt av att fyra kända inhibitorer till TS finns i våra celler och frisätts vid vävnadssönderfall (1). Dessa torde bidra till undermålig klinisk effekt av TS mot postoperativa infektioner. Oprövad oral profylax med TS och metronidazol vid bukkirurgi lanserades i Sverige 2001, kom att användas vid 9 av 10 kirurgkliniker med mindre gott resultat, men rekommenderas fortfarande (2).

En RCT av oral vs klassisk IV profylax vid kolorektal kirurgi (n=985) visade att oral profylax gav fördubblad incidens av infektioner (7,5 vs 3,6 %; P= 0,02) i hud och bukvägg (3). En registerstudie (n=478 092) fann att skillnaden också förelåg vid buk- och invasiv infektion (P=0,0007 - <0,0001) (4). Nu pågår återgång till klassisk IV profylax med cefuroxim (CXM) och metronidazol plus premedicinering med metronidazol tabletter. Ett SLS-möte om förberedelser vid kirurgi äger rum 16 april.

### **Cefuroxim är beprövat för terapi och selekterar inte resistens**

CXM är en WHO Essential Medicine använd i de flesta länder. Det godkändes av Läkemedelsverket 1979 för en rad indikationer inklusive invasiv infektion (FASS). Tillverkarens dokumentation hade granskats av Ragnar Norrby, infektionsprofessor och ledande antibiotikaexpert. Han bidrog till medlets enastående acceptans på våra sjukhus. 1982 godkände man cefotaxim (CTX) för samma indikationer, men medlet fick begränsad användning fram till 2009.

Stora ekologiska studier gjordes för att följa upp resistens då förskrivningen av CXM hamnade på en hög nivå i hela landet; i Umeå utgjorde CXM hela 50% av alla doser av bortåt 40 olika tillgängliga antibiotika. Studierna avser feces från 953 barn på 22 neonatalavdelningar (5), från cirka 1500 kirurgpatienter (6) samt alla E coli i blododlingar från fem större sjukhus under sju år, 1980 - 1986 (7). Feces och E coli utodlades på agar innehållande antibiotika (16 mg/L; dåvarande brytpunkt för R för aktuella medel).

CXM selekterade inte CXM-resistenta Gramnegativa tarmbakterier. I korthet förelåg resistens mot CXM, CTX och ceftazidim (idag kallad kromosomalt AmpC ESBL) innan de kom i bruk, rimligen selekterad av ampicillin och som sjönk med avtagande ampicillinbruk. Hos E coli från blododlingar minskade CXM-resistens från 5-15% till 0-1% av isolaten trots accelererande bruk av CXM och redan inom 2-3 år på de två sjukhus som anammade CXM snabbast. Den stora tilliten till CXM på våra sjukhus berodde på att utbrett bruk av CXM gav exit av resistenta Gramnegativa tarmbakterier från sjukhuspatienternas tarmflora. CXM fungerade därför vid både nosokomial och samhällsförvärd infektion.

### **RAF avvecklar cefuroxim – öppnar för ekofarligt cefotaxim**

RCTs är gold standard för utvärdering av läkemedel och det myndigheter kräver. Men RAF filosoferade i stället runt MIC-värden, vantolkade publikationer där CXM kopplats till ESBL (nedan) och drog besynnerliga slutsatser i Läkartidningen (8). Man ”såg inga fördelar med att ha kvar CXM för empirisk behandling, ej heller ur ett ekologiskt perspektiv. Det finns inget stöd i litteraturen för att CXM är ekologiskt gynnsammare än övriga cefalosporiner.”

RAF förordade CTX trots att jämförande studier med CXM saknades. I stället för vetenskapliga kliniska data refererade RAF till protokoll från EUCAST, där en RAF-medlem var ordförande. Ännu ett argument mot CXM var, enligt RAF, att ”det är väl dokumenterat att pencilliner orsakar mindre selektion av resistent bakterier än cefalosporiner”. Men det stämmer varken för ampicillin (ovan) eller piperacillin (nedan).

RAF anmodade 2009 laboratorier att inte längre testa CXM (8). Därmed stoppades förskrivningen av CXM, en väl beprövad hörnsten bland antibiotika på våra sjukhus sedan 30 år. Patienter och läkare försattes i sämre läge, särskilt som det öppnade för CTX. Medlet var framtaget av Hoechst och hade ett par år efter införandet i Tyskland selekterat världens först påvisade ESBL, genetiskt överförbart mellan coliforma bakterier (9). En skrämmande världssensation och startpunkt för en evolution av 1000-tals alltmer effektiva enzymer. ESBL<sub>CARBA</sub> är vår mest fruktade resistensmekanism. Att CTX initierade megaproblemet ESBL är kanske bortglömt, trots att s k CTX-enzym utgör en stor grupp.

CTX medför dessutom större risk för C difficile infektion än CXM (10, 11), vilket beror på CTXs höga gallutsöndring (nedan), medan CXM utsöndras via njurarna. Bland 80 patienter som fick CXM monoterapi fick endast en patient C difficile infektion i en svensk prospektiv studie (10, 12).

RAF vilseledde Läkartidningens läsare genom att referera till studier från primärvård i Israel (13) och Spanien (14), som funnit att CXM selekterar ESBL. Men studierna avser UVI-stammar från patienter som behandlats med en prodrug, oralt CXM-axetil (Zinnat). Det spjälkas i tarmen och ger stark påverkan av icke absorberat CXM på tarmfloran (50% av dosen). Därför stoppades Zinnat av RAF snart efter lanseringen i Sverige i slutet av 1980-talet. Tyvärr används medlet i många länder.

Infektionsläkarna Gårdlund och Kalin, chefer för antibiotikagruppen på Karolinska Huddinge respektive Solna, protesterade kraftfullt mot RAF (10). CXM hade använts i 30 år ”utan påfallande problem med terapivikt och med få uppenbara olägenheter. Tvärtom är det ett ovanligt säkert preparat med ytterst få allvarliga biverkningar.” Dessutom framhöll de mer explicit, att byte till CTX är ”ett ekologiskt experiment med, som vi ser det, betydande risker” (10).

Någon skillnad i klinisk effekt mellan CXM och CTX är knappast förväntad och inte visad. En unik jämförande studie av matchade patienter med akut komplicerad pyelonefrit fann att

medlen hade identisk effekt inklusive tempkurvan, fastän CXM gavs i halverad dos (0,75 mg x 3) jämfört med den vi använder och CTX gavs i maxdos (2 mg x 3) (15). Däremot är, som nämnts, CXM och CTX varandras motpoler vad gäller att undvika selektion av resistenta tarmbakterier.

Eftersom läkemedels farmakokinetik är konstant över tid gäller ovanstående ekologiska egenskaper hos CXM och CTX också idag. Cirka 25% av CTX utsöndras via gallan (som aktivt desacetyl-CTX) liksom 30% av piperacillin (FASS) vars ekologiska effekter också är väl beskrivna. Piperacillin-tazobaktam är dock ett nödvändigt preparat medan CTX är en riskabel ekologisk belastning som saknar visade terapeutiska fördelar jämfört med CXM.

### **Konklusion**

RAF:s grundade avveckling av CXM har fört våra sjukhus ur den ekologiska askan, in i elden. Sverige är ett udda land som inte längre använder CXM för terapi och ersatte det med TS tabletter inför bukkirurgi. Att vi dessutom förbrukar mest CTX i Europa (16) är illavarslande. Ingen kan mäta konsekvenserna av en felaktig svensk antibiotikapolicy. Men att patienters liv och lem har riskerats i årtal, och även vårdhygien belastats, genom onödiga postoperativa infektioner, resistens- och C difficile problem torde vara obestridligt. RAF:s märkliga agerande är s k eminence based medicine.

Under rådande antibiotikatorka bör RAF snarast avblåsa sin bannlysning av CXM. Vi måste på nytt tillvarata dess beprövade terapieffekt och unika ekofördel, vilket torde vara en uppgift för Strama sjukhus.

Paradoxalt nog ger maximalt bruk av CXM minimal resistens hos tarmbakterier och bästa terapisäkerhet. Enligt RAF:s Antibiotikakompendium 2022 är hud- och mjukdelsinfektioner samt infektion sannolikt utgående från urinvägar indikationer för CXM, dock inte svår sepsis eller septisk chock. Vi föreslår dessutom renässans för CXM också vid oklar akut infektion, dvs vid frågeställningen PNUVI. Oaktat att RAF har låga tankar om PNUVI, som ”antyder bristande klinisk eftertanke och diagnostisk företagsamhet” hos behandlande läkare (8).

Lars G Burman

Leg läk, docent, laborator em  
Smittskyddsinstitutet (idag del av  
Folkhälsomyndigheten)  
Medlem av RAF 1985 – 2005  
lars.g.burman@gmail.com

Claes Schalén

Leg läk, docent, överläkare em  
Laboratoriemedicin  
SUS, Lund  
claes.schalen@med.lu.se

## REFERENSER

1. Burman LG. Antibiotikaprofylax vid tarmkirurgi – renässans för klassisk kombination. *Läkartidningen*. 2017;114.
2. Odenholt I, Hagberg L. Antibiotikaprofylax vid kirurgi. <https://www.internetmedicin.se/behandlingsoversikter/infektion/antibiotikaprofylax-vid-kirurgi/2020>.
3. Hjalmarsson C, Karlberg J, Törnqvist P, Arbman G, Frisk B, Modin M. Orally Administered Trimethoprim-Sulfamethoxazole and Metronidazole as Infection Prophylaxis in Elective Colorectal Surgery. *Surg Infect (Larchmt)*. 2015;16(5):604-10.
4. Burman LG, Schalén C, Jacobsson A, Nyström PO. Trimsulfa och metronidazol otillräcklig profylax. *Svensk Kirurgi*. 2022;6:304-6.
5. Tullus K, Burman LG. Ecological impact of ampicillin and cefuroxime in neonatal units. *Lancet*. 1989;1(8652):1405-7.
6. Kling PA, Ostensson R, Granström S, Burman LG. A 7-year survey of drug resistance in aerobic and anaerobic fecal bacteria of surgical inpatients: clinical relevance and relation to local antibiotic consumption. *Scand J Infect Dis*. 1989;21(6):589-96.
7. Burman LG. Cefuroxime usage and resistance, the Swedish experience. *J Chemother*. 1989;1(4 Suppl):296-8.
8. Hanberger H, Odenholt I, Giske CG, Kahlmeter G. Dags att slopa »husets vin«. Stopp för okritisk empirisk användning av cefuroxim. *Lakartidningen*. 2009;106(5):291-2.
9. Knothe H, Shah P, Krcmery V, Antal M, Mitsuhashi S. Transferable resistance to cefotaxime, cefoxitin, cefamandole and cefuroxime in clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae* and *Serratia marcescens*. *Infection*. 1983;11(6):315-7.
10. Gårdlund B, Kalin M. Om cefuroximets vara eller icke vara. *Lakartidningen*. 2009;106(38):2382-3; author reply 3-4.
11. Bignardi GE. Risk factors for *Clostridium difficile* infection. *J Hosp Infect*. 1998;40(1):1-15.
12. Wiström J, Norrby SR, Myhre EB, Eriksson S, 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(1):43-50.
13. Colodner R, Rock W, Chazan B, Keller N, Guy N, Sakran W, Raz R. 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.
14. Calbo E, Román V, Xercavins M, Gómez L, Vidal CG, Quintana S, et al. Risk factors for community-onset urinary tract infections due to *Escherichia coli* harbouring extended-spectrum  $\beta$ -lactamases. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2006;57(4):780-3.
15. Chang UI, Kim HW, Wie SH. Propensity-matched analysis to compare the therapeutic efficacies of cefuroxime versus cefotaxime as initial antimicrobial therapy for community-onset complicated nonobstructive acute pyelonephritis due to Enterobacteriaceae infection in women. *Antimicrob Agents Chemother*. 2015;59(5):2488-95.
16. Wilcox MH, Chalmers JD, Nord CE, Freeman J, Bouza E. Role of cephalosporins in the era of *Clostridium difficile* infection. *J Antimicrob Chemother*. 2017;72(1):1-18.