

NAŠA ISKUSTVA S PRIMJENOM CEFEPIMA U LIJEČENJU HOSPITALIZIRANE DJECE S DOMICILNOM PNEUMONIJOM

OUR EXPERIENCES WITH CEFEPIME IN THE TREATMENT OF HOSPITALISED CHILDREN WITH COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA

Srdan Banac, Vladimir Abel, Vojko Rožmanić, Neven Čače, Goran Palčevski

SAŽETAK

Uvod. Publicirana zapažanja i iskustva o kliničkoj primjeni cefepima, cefalosporina četvrte generacije, u djece s pneumonijom su oskudna.

Cilj rada. Iznijeti iskustva primjene cefepima u bolnički liječene djece s ozbiljnom kliničkom slikom tipične domicilne pneumonije.

Metode. Cefepim je korišten u liječenju osam dječaka i tri djevojčice srednje dobi od 6,5 godina, uz raspon dobi od 4 do 14 godina zbog domicilne pneumonije. Svi su bolesnici prethodno neuspješno ambulantno liječeni peroralnim antibioticima. Cefepim je primjenjivan u obliku kratkotrajne intravenske infuzije, dvaput na dan, u pojedinačnoj dozi od 50 mg/kg (maksimalno 1 g) tijekom sedam dana.

Rezultati. Desetero bolesnika (91%) imalo je dobar klinički odgovor na liječenje, popraćen značajnim padom vrijednosti reaktanta akutne faze upale i normalizacijom nalaza bijele krvne slike. U jednog djeteta došlo je do razvoja manjega pleuralnog izljeva pa je u liječenje uveden vankomicin. Djeca nisu imala simptome niti su pokazivala znakove koje bi mogli pripisati kakvoj ozbiljnoj nuspojavi lijeka. Zabilježen je statistički značajan ($p < 0,05$), blaži porast funkcionalnih jetrenih proba.

Zaključak. Naša iskustva upućuju na dobru učinkovitost cefepima u empirijskom liječenju hospitalizirane djece s ozbiljnom domicilnom pneumonijom. Iako se lijek pokazao dobro podnošljivim i sigurnim. Nakon provedenog liječenja potrebno je kontrolirati serumske razine jetrenih enzima.

KLJUČNE RIJEČI: cefepim, dijete, pneumonija

UVOD

Zbog široka spektra djelovanja, dobre podnošljivosti i jednostavnosti primjene cefalosporine je danas jedan od najčešće korištenih grupa antibiotika za inicijalnu empirijsku terapiju teških infekcija u djece.¹ Cefalosporinske antibiotike iz generacije u generaciju odlikuje sve

ABSTRACT

Introduction. Publicised data about clinical use of cefepime, a fourth generation cephalosporin, in children with pneumonia are modest.

Aim. To show our experiences with cefepime in the treatment of hospitalised children with serious community acquired pneumonia.

Methods. Eight boys and 3 girls (mean age 6.5 years; span 4-14) were hospitalised and were treated with cefepime because of serious domicile pneumonia. All children were unsuccessfully treated with oral antibiotics prior to hospitalisation. Cefepim was administered as a rapid intravenous infusion, twice daily, during 7 days. Single dose was 50 mg/kg (max. 1 g).

Results. Ten patients (91%) showed good clinical response characterised by significant decrease of acute-phase reactants and by normalisation of white blood cell count. The development of a smaller pleural effusion was detected in one child whom vancomycin was introduced into treatment. Children had no symptoms nor signs which could be defined as serious adverse reactions to drug. However, statistically significant ($p < 0,05$), mild increase of liver enzymes levels was noticed.

Conclusion. Our experiences showed very good effectiveness of cefepime in the treatment of hospitalised children with serious community acquired pneumonia. Although cefepime appeared to be well tolerated and safe, we suggest that liver enzymes levels should be controlled after the treatment is completed.

KEY WORDS: cefepime, child, pneumoni

širi spektar djelovanja, pa tako IV. generacija djeluje bolje na Gram-negativne bakterije u usporedbi s ceftazidimom, a aktivnost protiv Gram-pozitivnih bakterija nadmašuje onu cefotaksima i ceftriaksona.² Cefepim je predstavnik IV. generacije cefalosporinskih antibiotika. Upravo mu je aktivnost na širi spektar bakterija osnovna prednost u usporedbi s III. generacijom. Glavne terapijske indikacije za primjenu cefepima jesu: infekcije donjih dišnih putova i mokraćnih putova, kožne, intraabdominalne i ginekološke infekcije, septikemija, te empirijska monoterapija febrilnih neutropeničnih bolesnika.³

Pouzdanih kliničkih podataka o učinkovitosti i sigurnosti primjene cefepima u djece mlađe od trinaest

Ustanova: Klinički bolnički centar Rijeka i Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci, Klinika i Katedra za pedijatriju

Prispjelo 8.1.2003.

Prihvaćeno: 14.2.2003.

Adresa za dopisivanje: Srdan Banac, Klinika za pedijatriju, KBC Rijeka, Istarska 43, 51000 Rijeka

godina, pogotovo u slučaju teških infekcija *Haemophilus influenzae* tip *b*, još uvijek nema dovoljno. U djece mlađe od dva mjeseca, takvih podataka uopće nema. Komparativnih kliničkih ispitivanja djelotvornosti između cefepima i cefalosporina III. generacije u djece ima vrlo malo i odnose se na liječenje akutnog pijelonefritisa,⁴ meningitisa,⁵ stanja febrilne neutropenije⁶ i upale donjih dišnih putova.⁷

U ovom radu iznijeli smo naša iskustva s primjenom cefepima u liječenju hospitalizirane djece s težom kliničkom slikom tipične domicilne pneumonije koja pret hodno nisu reagirala na ambulantno propisanu antibiotsku terapiju.

BOLESNICI I METODE

Cefepim smo primijenili u liječenju osmero dječaka i tri djevojčice, inače zdrave djece, s težom kliničkom slikom domicilne upale pluća. Njihova prosječna dob bila je 6,5 godina s rasponom 4–14 godina. Prije prijama u bolnicu, djeca su zbog znakova upale dišnih putova tjedan ili više dana neuspješno liječena ambulantno. Za to su vrijeme sva djeca dobivala barem jedan, u većini slučajeva dva, pa čak sukcesivno i tri od sljedećih antibiotika peroralno – amoksicilin, amoksicilin + klavulanska kiselina, cefaleksin, benzatin-fenoksimetil penicilin, azitromicin – u preporučenim uobičajenim farmakološkim dozama. Samo je četvero djece nadležni liječnik uputio na bolničko liječenje zbog sumnje da imaju upalu pluća. Ostala su djeca dovedena u bolnicu bez uputnice, samoinicijativom roditelja, zbog pogoršanja tegoba i perzistiranja visoke vrućice, te progresije poremećaja općeg stanja djeteta.

Definitivna dijagnoza tipične pneumonije postavljena je u sve djece pri prijemu u bolnicu kliničkim prosuđivanjem, a na temelju anamnestičkih podataka, kliničke slike i tijeka bolesti, fizikalnog nalaza na plućima, radiografije pluća i laboratorijskih pretraga (tablica 1.). Ultrazvučnim pregledom, svakom je bolesniku kontrolirana eventualna prisutnost pleuralnog izljeva, i pri prijemu i tijekom praćenja bolesti.

Djeca su dobivala cefepim dvaput na dan u pojedinačnoj dozi od 50 mg/kg tjelesne mase uz maksimalnu pojedinačnu dozu od 1 g. Terapija cefepimom u svih se bolesnika provodila sedam dana. Lijek u obliku praška za pripremu injekcija, pripreman je u skladu s uputama proizvođača. Primjenjivan je intravenski u kratkoj infuziji.

Sa svrhom praćenja kliničkog tijeka bolesti i djelotvornosti liječenja, osim svakodnevnog mjerenja tjelesne temperature, djeci se prvoga, trećeg i desetog dana hospitalizacije određivala težina simptoma i znakova bolesti. Intenzitet – kašlja, gnojnog iskašljaja, zaduhe, boli u prsima i zimice – procjenjivan je na temelju kliničkog dojma ordinirajućeg liječnika, i to gradacijom ocjena u rasponu od 0 do 3. Prvog i desetoga dana hospitalizacije djeci je vađena krv za laboratorijske pretrage – sedimentacija eritrocita (SE), C-reaktivni protein (CRP), kompletna krvna slika, glukoza u krvi (GUK), urea, kreati-

nin, bilirubin, aspartat- (AST) i alanin-aminotransferaza (ALT), alkalna fosfataza (AF), te serumske razine Na i K. Te su dane krv, ispljuvak i bris ždrijela slani na mikrobiološku obradu. Na kraju liječenja provedene su i kontrolne radiografije pluća.

REZULTATI

Desetero djece (91%) imalo je dobar klinički odgovor na provedeno liječenje, a u jednog djeteta uspjeh liječenja nije bio zadovoljavajući. U tog je djeteta, usprkos terapiji cefepimom, nakon tjedan dana boravka u bolnici došlo do razvoja komplikacije bolesti u obliku manjega pleuralnog izljeva. Nakon što je u nedostatku mikrobiološke potvrde uzročnika bolesti u liječenje uveden vankomicin, ubrzo je postignuta potpuna regresija izljeva.

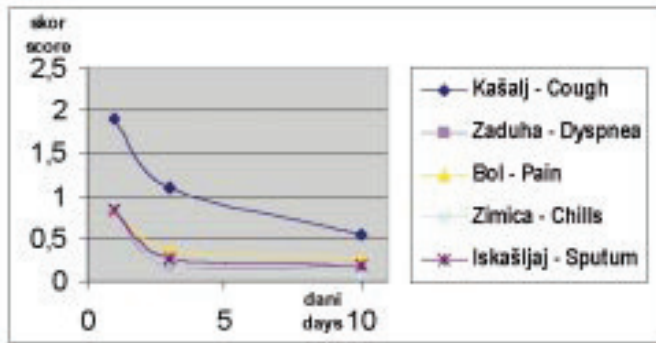
Već trećeg dana liječenja sva su djeca postala afebrilna, uz bitno poboljšanje općeg stanja i nestanak općih znakova akutne infektivne bolesti. Lokalni simptomi i znakovi upale donjih dišnih putova također su pokazali brzu regresiju (slika 1.). Dobar i brz klinički odgovor na liječenje pratilo je poboljšanje nalaza laboratorijskih pretraga. Desetoga dana hospitalizacije zabilježen je značajan pad vrijednosti reaktanata akutne faze upale i normalizacija nalaza bijele krvne slike.

Tablica 1. Kliničke karakteristike djece kod prijama u bolnicu i desetog dana liječenja cefepimom - srednje vrijednosti i rasponi: tjelesne temperature, sedimentacije eritrocita (SE), C-reaktivnog proteina (CRP), broja leukocita u krvi i postotka neutrofila u diferencijalnoj krvnoj slici.

Table 1. *Clinical features of children at admission to the hospital and at the tenth day of therapy with cefepime - average values and ranges of: body temperature, erythrocyte sedimentation rate (ESR), C-reactive proteins (CRP), number of leukocytes in blood and percentage of neutrophils in differential blood count.*

| | Prijam u bolnicu <i>Admission to hospital</i> | | Deseti dan liječenja <i>Tenth day of treatm.</i> | |
|--|--|------------------------|---|------------------------|
| | aritm.sred. <i>mean</i> | raspon <i>range</i> | aritm.sred. <i>mean</i> | raspon <i>range</i> |
| Vrućica (°C) <i>Fever</i> | 38,7 | 37,3 – 39,7 | 36,5 | 36,4 – 36,7 |
| SE (mm) <i>ERS</i> | 53 | 25 – 90 | 22 | 11 – 57 |
| CRP (mg/L) <i>CRP</i> | 215 | 34 – 565 | 21 | 5 – 100 |
| Leukociti (x10 ⁹ /L) <i>Leucocytes</i> | 21,4 | 11,8 – 52,4 | 6,9 | 4,9 – 10,6 |
| Neutrofili (%) <i>Neutrophils</i> | 76 | 56 – 97 | 49 | 28 – 71 |

Za vrijeme hospitalizacije djeca nisu imala simptome niti su pokazivala znakove koje bi mogli pripisati kakvoj nuspojavi lijeka. Zabilježili smo statistički znača-

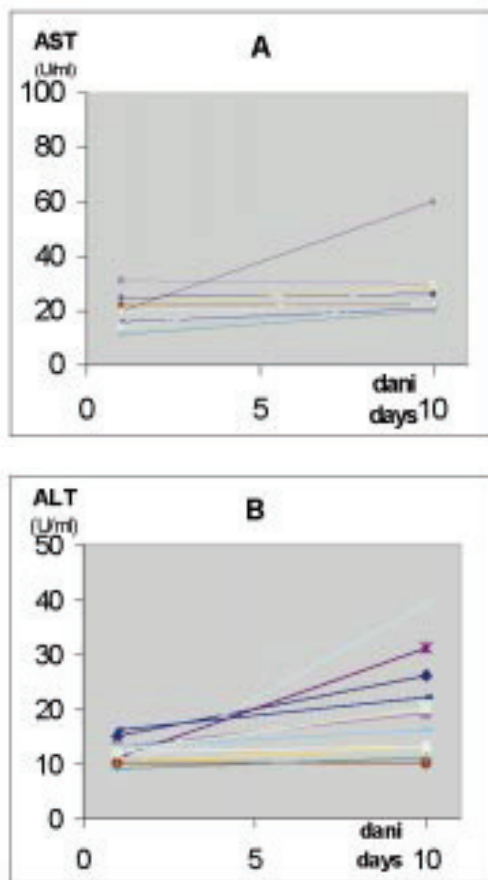


Slika 1. Prosječni klinički skor težine simptoma tijekom prvih deset dana hospitalizacije.

Figure 1. Average clinical score of symptoms severity during the first ten days of hospitalisation.

jan ($p < 0,05$) prolazni blaži porast funkcionalnih jetrenih proba (slika 2.). Ostali nalazi laboratorijskih pretraga – crvena krvna slika, GUK, urea, kreatinin, bilirubin, AF, Na i K – nisu se značajno mijenjali uspoređujući njihove vrijednosti prvog i desetoga dana hospitalizacije.

Mikrobiološka obrada uzoraka krvi, ispljuvka i brisa ždrijela pokazala se negativnom u sve djece prije i nakon provedenog liječenja cefepimom.



Slika 2. Pojedinačne vrijednosti prvog i desetoga dana hospitalizacije: A; aspartat-aminotransferaze (AST), B; alanin-aminotransferaze (ALT).
Figure 2. Individual values on the first and on the tenth day of hospitalisation of: A; aspartat-aminotransferase (AST), B; alanin-aminotransferase (ALT).

RASPRAVA

Pneumonija je akutna upala plućnog parenhima koju i danas, u “antibiotičkoj eri” smatramo u djece potencijalno teškom infektivnom bolešću. Zbog nemogućnosti brzog postavljanja etiološke dijagnoze, prisiljeni smo antibiotiku terapiju započeti empirijski. Način liječenja i odabir antibiotika tada uglavnom ovise o težini kliničke slike i o dobi djeteta. Na temelju tih podataka možemo s priličnom vjerojatnošću prosuditi o mogućem uzročniku.⁸

Za primjenu cefepima odlučili smo se u djece s težom kliničkom slikom tipične domicilne pneumonije koja nisu reagirala na ambulantno liječenje antibioticima u peroralnom obliku. Iznosena zapažanja pokazuju vrlo dobru djelotvornost cefepima u liječene djece.

Publicirana klinička iskustva i ispitivanja usporedbe učinkovitosti između cefepima i cefalosporina II. i III. generacije u liječenju pneumonija dječje dobi su oskudna. Prema izvještajima više autora može se zaključiti da je cefepim učinkovit, siguran i dobro podnošljiv u usporedbi s cefuroksimom, ceftazidimom i cefotaksimom u liječenju teških upala donjih dišnih putova djece⁷. Studije provedene na odraslima upućuju na izjednačenu djelotvornost i dobru komparabilnost cefepima sa - ceftriaksonom,⁹ ceftazidimom¹⁰ i cefotaksimom¹¹ u liječenju hospitaliziranih bolesnika s domicilnom pneumonijom. Ispitivanja su pokazala da cefepim, kao predstavnik IV. generacije cefalosporina u odnosu prema III. generaciji, ima poboljšano djelovanje na *Pseudomonas aeruginosa* i na mnoge sojeve Enterobacteria i *Serratiae*. Pojačana mu je aktivnost protiv meticilin-osjetljivog *Staphylococcus aureus* i protiv penicilin-rezistentnog *Streptococcus pneumoniae*. Slično cefalosporinima III. generacije, cefepim ne djeluje na uzročnike atipičnih pneumonija – *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, *Chlamidiae*.^{12,13}

Treća generacija cefalosporina, tzv. cefalosporini “proširenog” spektra djelovanja – cefotaksim, ceftriakson, ceftazidim – sami, ili u kombinaciji s drugim antimikrobnim lijekovima, danas su najčešće korišteni antibiotici za inicijalno empirijsko liječenje teških infekcija. Njihova sve šira upotreba dovela je do razvoja otpornosti nekih bakterija na te antibiotike.¹⁴ To se prije svega odnosi na ceftazidim koji pokazuje visok potencijal za razvoj bakterijske rezistencije.¹⁵ Iako *Streptococcus pneumoniae* zadnjih godina u Hrvatskoj nije značajno promijenio svoju, većinom umjerenu, rezistenciju na penicilin (oko 38%), ističemo podatak o porastu njegove rezistencije na ceftriakson sa 0,4% na 3,1% koliko je iznosila 1999 godine.¹⁶

Dijete koje jedino nije imalo dobar terapijski odgovor na cefepim, potvrđuje da problem rezistencije bakterija na antibiotike postaje sve važniji. Budući da je dijete dobro reagiralo na uvođenje vankomicina u liječenje, nije isključeno da se u tog djeteta radilo o stafilokoknoj pneumoniji. Nažalost, niti u jednog našeg bolesnika nismo uspjeli mikrobiološki dokazati uzročnika. To tumačimo time da su pri prijemu u bolnicu svi bole-

snici bili već tjedan ili više dana pod peroralnom anti-biotskom terapijom.

Nekomparativna multicentrična studija djelotvornosti cefepima u liječenju odraslih bolesnika s teškim bakterijskim infekcijama pokazala je u grupi bolesnika s pneumonijom (n=61) rezultate slične našim iskustvima. Dobri rezultati liječenja postignuti su u 54 bolesnika (89%). Od sedam bolesnika s lošim kliničkim odgovorom, samo u dvoje je dobivena mikrobiološka potvrda uzročnika. U jednog bolesnika izoliran je *Staphylococcus aureus*, a u drugog, HIV-pozitivnog bolesnika, *Streptococcus pneumoniae*.¹⁷

Terapija cefepimom, kao i cefalosporinima III. generacije, općenito se dobro podnosi. Najčešće zamijećene nuspojave su glavobolja, mučnina, osip i proljev, čime je cefepim u potpunosti komparabilan s ceftazidimom¹⁸. U naših bolesnika nismo zamijetili nikakvih nuspojava, posebno ne ozbiljnih, osim blažeg porasta vrijednosti funkcionalnih jetrenih proba. Na takvo zapažanje nismo naišli ni kod jednog ispitivanja među priloženim citiranim referencijama.

Zaključno, naša iskustva upućuju na dobru učinkovitost cefepima u empirijskom liječenju hospitalizirane djece s tipičnom domicilnom pneumonijom. Dakako, za cefepimom, kao rezervnim antibiotikom, posegnut će se isključivo kada je potrebna empirijska antibiotska terapija djeteta s teškom kliničkom slikom tipične pneumonije. Cefepim ima nekoliko mogućih prednosti u usporedbi s ostalim cefalosporinima. Brže prodire kroz stanični zid, napose Gram-negativnih bakterija, i otporniji je na različite mehanizme indukcije beta-laktamaza, zbog čega je učinkovit u borbi protiv multirezistentnih bakterija. Iako kontrolirana randomizirana multicentrična klinička ispitivanja za sada teško mogu dokazati da navedene karakteristike bitno i statistički značajno pridonose kliničkoj učinkovitosti u usporedbi s cefalosporinima III. generacije,¹⁹ cefepim postaje sve izgledniji kandidat za mjesto antibiotika prvog izbora u empirijskom liječenju teških, multirezistentnih infekcija.²⁰ Kao takav, može biti pouzdana alternativa novim fluorokinolonima, antipseudomonalnim penicilinima i karbapenemima.²¹ Uz to, cefepim se dobro podnosi, što potvrđuju i naša iskustva. Međutim, ističemo potrebu kontrole serumske razine jetrenih enzima po završetku provedenog liječenja.

LITERATURA

- Snipes CJ. Cefepime. *Pediatr Pharmacother* 1999;5:1-6.
- Wynd MA, Paladino JA. Cefepime: a fourth-generation parenteral cephalosporin. *Ann Pharmacother* 1996;30:1414-24.
- Segreti J, Levin S. Bacteriologic and clinical applications of a new extended-spectrum parenteral cephalosporin. *Am J Med* 1996;100(suppl 6A):45-51.
- Schaad UB i sur. Cefepime vs. ceftazidime treatment of pyelonephritis: a European, randomized, controlled study of 300 pediatric cases. *Pediatr Infect Dis J* 1998;17:639-44.
- Saez-Llorens X, Castano E, Garcia R i sur. Prospective randomized comparison of cefepime and cefotaxime for treatment of bacterial meningitis in infants and children. *Antimicrob Agents Chemother* 1995;39:937-40.
- Mustafa M. Cefepime vs. ceftazidime in the empiric treatment of febrile neutropenic children with malignancy. U: Klatersky Ja, ur. *Febrile neutropenia*. Berlin: Springer Publishing 1997:75-6.
- Bradley JS, Arrieta A. Empiric use of cefepime in the treatment of lower respiratory tract infections in children. *Pediatr Infect Dis J* 2001;20:343-9.
- Rožmanić V, Ahel V, Banac S. Pneumonije dječje dobi. *Paediatr Croat* 2001;45(Supl 1):53-8.
- Zervos M, Nelson M and the Cefepime study group. Cefepime vs. ceftriaxone for empiric treatment of hospitalized patients with community-acquired pneumonia. *Antimicrob Agents Chemother* 1998;42:729-33.
- Holloway WJ. Clinical applications of a new parenteral antibiotic in the treatment of severe bacterial infections. *Am J Med* 1996;100(Suppl 6A):52-9.
- Willis R, Gaines J, Nelson M. Cefepime vs. cefotaxime in the treatment of pneumonia. *Infect Med* 1998;15:636-8,640-3.
- San Pedro GS. Selecting appropriate agents for treatment of pneumonia. *Infect Med* 1998;15:610-1,616.
- McCabe R, Chirugi V, Farkas SA, Haddow A, Heinz G, Greene S. A new therapeutic option for the treatment of pneumonia. *Am J Med* 1996;100(Suppl 6A):60-7.
- Klein NC, Cunha BA. Third-generation cephalosporins. *Med Clin North Am* 1995;79:705-19.
- Cunha BA. Antibiotic resistance: myths, truths, and a rational formulary approach. *Formulary* 1999;34:664-82.
- Kalenić S. Rezistencija bakterija na antibiotike. *Medicus* 2000;9:149-53.
- Mouton Y, Chidiac C, Humbert G i sur. A non-comparative, multicentre study of cefepime in the treatment of serious bacterial infections. *J Antimicrob Chemother* 1993;32(Suppl B):133-40.
- Neu HC. Safety of cefepime: a new extended-spectrum parenteral cephalosporin. *Am J Med* 1996;100(Suppl 6A):68-75.
- Carlet J. Conclusion: fourth-generation cephalosporins: new hopes and new duties. *Clin Microbiol Infect* 1999;5(Suppl 1):35-6.
- Beaucaire G. Clinical activity of cefepime in severe infections. *Clin Microbiol Infect* 1999;5(Suppl 1):6-14.
- Gould IM. Do we need fourth-generation cephalosporins? *Clin Microbiol Infect* 1999;5(Suppl 1):1-5.