

Sefuroksim Aksetil ve Klinik Kullanımı

Halit Özsüt

Sefuroksim aksetil parenteral 2. kuşak bir sefalosporin olan sefuroksim'in yağda çözünürlüğü artırılmış ve dolayısıyla daha iyi gastrointestinal emilimi olan bir esteridir. Sefuroksim aksetil'in yapısındaki metoksim grubu özellikle enterik Gram-negatif çomakların oluşturdukları beta-laktamazlara karşı dayanıklılığı artırır, ayrıca yine yapısında bulunan karbamat grubu ise metabolik stabilitesini sağlar. Sefuroksim aksetil yapısında, sefalosporin nükleusundaki kimi kez protrombin zamanı uzamasına ve bazen moksalak-tam, sefamandol, sefoperazon ve sefotetan'da olduğu gibi kanamalara yol açan metiltiotetrazol grubunu içermez.

Sefuroksim aksetil emildikten sonra 3-4 dakika gibi kısa bir süre içinde hızla sefuroksime hidrolize olur. Biyoyararlanımı % 30-50 kadardır. Yemeklerden kısa süre sonra alındığında biyoyararlanımı daha da artar. Aç karnına alınan sefuroksim aksetil tabletlerinin biyoyararlanımı % 36 iken, tok karnına alındığında bu oran % 52'ye kadar yükselmektedir (1,2). Bu nedenle sefuroksim aksetil yemeklerden hemen sonra alınmalıdır. Bu hastaların tedaviye uyumu açısından da oldukça yardımcı bir özelliktir. Serum konsantrasyonları yemek sonrası oral alımı izleyerek 2-3 saat içinde doruk düzeye ulaşır. Örneğin yemek sonrası oral alınan 500 mg'lık dozdan yaklaşık 3 saat sonra 7-10 µg/ml'lik kan konsantrasyonu sağlanır. Sefuroksim aksetil'in serum yarı ömrü 1.2 saattir. Buna karşın serum düzeyleri günde 2 kez kullanımına izin verecek şekilde uzun süre yüksek düzeylerde kalır. Oral olarak alınan sefuroksim aksetil'in % 95'i 24 saat içinde değişmeden idrarla atılır.

Sefuroksim Aksetil Kullanılma Nedenleri

Antibakteriyel Aktivite

Sıklıkla izole edilen hastane dışı kaynaklı bakterilerin

Tablo 1. Sefuroksim Aksetil Kullanılma Nedenleri

Antibakteriyel Aktivite

Sıklıkla izole edilen hastane dışı kaynaklı bakteriler duyarlı

S. pyogenes, *S. pneumoniae*, *S. aureus*
E. coli, *Klebsiella* spp., *P. mirabilis*

Beta-laktamazlara dayanıklı

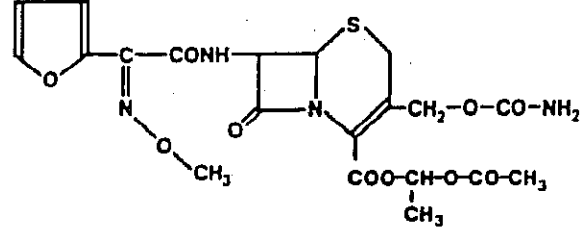
Klinik Etkinlik

Solunum sistemi infeksiyonları
Deri ve yumuşak doku infeksiyonları
Üriner sistem infeksiyonları
Gonore

Güvenilirlik

İstenmeyen etki oranı düşük
Tolerans iyi
Penisiline bağlı deri döküntüsü olan hastalarda kullanılabilirlik

İstanbul Tıp Fakültesi, Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, Çapa-İstanbul
4. Ulusal Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları (KLİMİK) Kongresi'nde (18-20 Eylül 1990, Diyarbakır) bildirilmiştir.



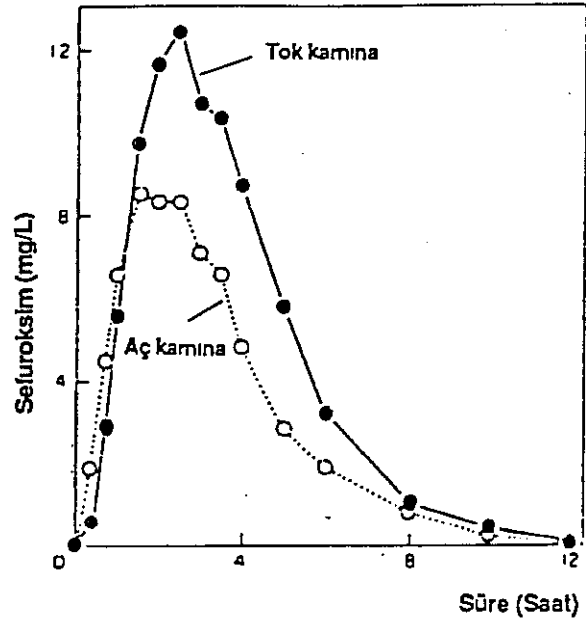
Şekil 1. Sefuroksim Aksetil'in Kimyasal Yapısı

büyük bir kısmı sefuroksim aksetil'e duyarlıdır. Sefuroksim aksetil streptokok ve pnömokoklara penisilin G kadar etkilidir, ayrıca 1. kuşak sefalosporinler kadar olmasa bile *Staphylococcus aureus*'a oldukça etkilidir. Yine özellikle hastane dışı kaynaklı *Escherichia coli*, *Klebsiella* türleri ve *Proteus mirabilis* sefuroksim aksetil'e duyarlıdır.

Sefuroksim aksetil'in önemli bir özelliği de gerek plazmid kaynaklı gerekse kromozomal beta-laktamazlara çok dayanıklı olmasıdır (3).

Klinik Etkinlik

Yapılan çalışmalar sefuroksim aksetil'in duyarlı bakterilerin neden olduğu solunum sistemi, deri ve yumuşak doku, üriner sistem infeksiyonları ve gonore tedavisinde yeterli klinik etkinlik sağladığını göstermiştir.



Şekil 2. Sefuroksim Aksetil'in Biyoyararlanımı (1)

Güvenilirlik

Sefuroksim aksetil'e bağlı olarak geliştiği bildirilen istenmeyen etki oranı kabul edilebilir sınırlardadır. Hastaların tedaviye toleransı iyidir. Sefuroksim aksetil penisiline bağlı olarak deri döküntüsü ortaya çıkan hastalarda kullanılabilir. Penisilin'e karşı reaksiyon görülen hastaların % 3 kadarında sefuroksim aksetil'e bağlı olarak da reaksiyon gelişmektedir.

Sefuroksim Aksetil'in Klinik Kullanımı

Sefuroksim aksetil pediatrik yaş grubunda üst solunum yolu infeksiyonları, otitis media, sinüzit, bronşit, pnömoni ve deri-yumuşak doku infeksiyonlarında kullanılabilir. Erişkinlerde ise solunum sistemi infeksiyonları, deri ve yumuşak doku infeksiyonları, alt üriner sistem infeksiyonları ve komplike olmamış gonore başlıca indikasyonlarıdır. Ayrıca parenteral sefuroksim tedavisi yapılmakta olan hastaların genel durumları düzeldikten sonra, parenteral kullanımı izleyerek tedavi süresi oral sefuroksim aksetil ile tamamlanabilir (4). Bu konuda geniş kapsamlı çalışmalar devam etmektedir.

Farenjit/Tonsillitlerde Sefuroksim Aksetil

Farenjit ve tonsillitlerin tedavisinde ilk seçenek penisilin G'dir. Penisilin'e allerjik hastalarda kullanılacak antibiyotik eritromisin'dir. A grubu beta-hemolitik streptokokları inhibe ettiği gösterildiğinden bu antibiyotiklerin kullanılmadığı durumlarda diğer birçok antibiyotik gibi sefuroksim aksetil'de bir seçenek olabilir. Yapılan çalışmalarda sefuroksim aksetil streptokoksik farenjit tedavisinde penisilin V kadar etkili bulunmuştur (5,6).

Sinüzitlerde Sefuroksim Aksetil

Mukoza penetrasyonu iyi olan sefuroksim aksetil sinüs sekresyonlarını kısa sürede sterilize ederek sinüzite bağlı olarak gelişen ağır komplikasyonları önler. Sefuroksim aksetil sinüzit etkenlerini kapsayan bir spektruma sahiptir, bununla birlikte tedavide amoksisilin + klavulanik asit, trimetoprim + sulfametoksazol ve makrolidler gibi güçlü seçenekler mevcuttur.

Otitis Media'da Sefuroksim Aksetil

Otitis media vakalarının tedavisinde çok iyi bir seçenekte sefuroksim aksetil'dir. Hızlı sterilizasyon sağlayarak sıvı birikimi ve işitme problemlerini önler. 3 ay-3 yaş arası 120 pediatrik vakada yapılan bir çalışma tedavide diğer oral sefalosporinlerden üstün olduğunu ortaya koymuştur (7). Bu vakalarda en sık etken bakteriler pnömokok (% 48) ve *Hemophilus influenzae* (% 24)'dir.

Alt Solunum Yolu İnfeksiyonlarında Sefuroksim Aksetil

Yapılan bir çalışma sefuroksim aksetil'in bronş mukozası içinde yeterli konsantrasyonlara ulaştığını ortaya koymuştur (8). Sefuroksim aksetil alt solunum yolu infeksiyonu etkeni olabilen *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella* ve *Chlamydia pneumoniae*'e karşı etkili değildir. Bu nedenle bu mikroorganizmaların oluşturdukları alt solunum yolu infeksiyonlarında aktivitesi yetersizdir. Buna karşın özellikle hastane dışı kaynaklı pnömokok, ampisilin ve kloramfenikol'e dirençli suşları da dahil *H. influenzae*, beta-laktamaz oluşturan *Moraxella catarrhalis* ve *S. aureus*'a etkili olduğundan toplumda edinilmiş bronşit ve pnömoni tedavisinde kullanılabilir. Ayrıca kronik obstrüktif akciğer hastalığı olanların akut hecmelelerinde ilk seçenekler arasındadır. Yapılan karşılaştırmalı çalışmalar toplumda edinilmiş bronşit ve pnömoni tedavisinde sefuroksim aksetil ile sefaklor, amoksisilin + klavulanik asit arasında tedavideki etkinlik bakımından istatistik anlamlı fark olmadığını ortaya koymuştur (9,10,11). Yalnız sefuroksim aksetil'in pürülan bronşit vakalarında kimi kez yetersiz kalabildiği bildirilmiştir. Ayrıca Avrupa kaynaklı biri erişkin, diğeri pediatrik yaş grubunda yapılan iki çalışmada sefuroksim aksetil alt solunum yolu infeksiyonlarında etkisiz bulunmuştur (12,13).

Üriner Sistem İnfeksiyonlarında Sefuroksim Aksetil

Sefuroksim aksetil duyarlı suşların oluşturduğu toplumda edinilmiş alt üriner sistem infeksiyonlarında yeterli bakteriyolojik ve klinik etkinlik sağlamaktadır (14,15,16). Fakat *Pseudomonas*, *Providencia* ve *Enterobacter*'lere yeterince etkili olmaması bu bakterilerin neden oldukları üriner sistem infeksiyonlarında kullanılmaması gerektiği sonucunu ortaya çıkarmaktadır. Sefuroksim aksetil ayrıca duyarlı bakteriler tarafından oluşturulsa ve toplumda edinilmiş olsa da akut piyelonefrit tedavisinde kullanılmamalıdır. Yapılan çalışmalar böbrekteki bakterilerin tümünü eradike edemeyeceğini göstermiştir. Sefuroksim aksetil'in kadınlardaki tekrarlayan alt üriner sistem infeksiyonlarında kimi kez yetersiz kalabildiği de bildirilmiştir.

Cinsel Temasla Bulaşan İnfeksiyonlarda Sefuroksim Aksetil

Penisilnaz oluşturanları da kapsayacak şekilde *Neisseria gonorrhoeae* sefuroksim aksetil'e çok duyarlıdır. Tek dozla yeterli klinik etkinlik sağlandığı kabul edilmektedir (17,18,19). Buna karşın sefuroksim aksetil *Chlamydia*'lara etkili bir ajan değildir. Bu nedenle tedaviden sonra klinik şifa tam olarak sağlanamamışsa nongonokoksik uretrit akla getirilmeli ve tedaviye tetrasiklin veya eritromisin ile devam edilmelidir.

Tablo 2. Sefuroksim Aksetil'in Klinik Kullanımı

Pediatric	ÜSYİ, Otitis Media, Sinüzit, Pnömoni, Bronşit Deri ve Yumuşak Doku İnfeksiyonları
Erişkin	Solunum Sistemi İnfeksiyonları Deri ve Yumuşak Doku İnfeksiyonları Üriner Sistem İnfeksiyonları Komplike olmayan Gonore İV/İM tedaviyi takiben

Tablo 3. Sefuroksim Aksetil'in Dozajı

ERİŞKİN

2 x 250 mg
Alt Üriner Sistem Enfeksiyonu 2 x 125 mg
Bronşit 2 X 500 mg
Komplike olmayan gonore 1 gr/tek doz

ÇOCUK*

2 x 125 mg
Otitis media'lı 2 yaşın üzerindeki çocuklarda 2 x 250 mg

Deri ve Yumuşak Doku Enfeksiyonlarında Sefuroksim Aksetil

Sefuroksim aksetil infekte dokuya çok iyi penetre olur. Deri ve yumuşak doku enfeksiyonlarında sık karşılaşılan etkenler olan streptokoklar ve *S. aureus*'a karşı yeterli etkinliğe sahiptir. 125 hastada yapılan bir çalışmada sefuroksim aksetil'in piyodermi, impetigo, infekte yaralar ve selülit gibi deri ve yumuşak doku enfeksiyonlarındaki etkinliği araştırılmış ve gerek klinik gerekse bakteriyolojik etkinliğin % 90 civarında olduğu bildirilmiştir (20).

Dozaj

Sefuroksim aksetil'in farmakokinetik özellikleri günde iki kez kullanımına izin verecek şekilde uzun süre yüksek kalır. 12 yaşın üzerindeki çocuklar ve erişkinler için önerilen günlük doz hafif seyirli vakalar için 12 saat arayla 250 mg'dir. Komplike olmamış alt üriner sistem enfeksiyonlarında günde 2 kez 125 mg yeterliyken, ağır seyirli pürülan bronşit vakalarında günde 2 kez 500 mg gereklidir. Komplike olmamış gonore vakalarında ise 1 gr tek doz uygulaması yeterlidir. Probenesidle birlikte kullanılmasının klinik etkinlik açısından farklı sonuç vermediği bildirilmiştir. Bebekler ve 12 yaşına kadar çocuklar için önerilen doz otitis media dışında günde 2 kez 125 mg'dir, fakat otitis media'da 2 yaşından büyük çocuklara günde 2 kez 250 mg uygulanmalıdır. Bebek ve çocuklara sütle beraber verildiğinde emilimi artmaktadır (21). Kreatinin klirensi 20 µg/ml'nin altına inmedikçe doz ayarlaması gerekmez.

Sefuroksim Aksetil'in Olumsuz Yönleri**Mikrobiyolojik Açından**

Tüm sefalosporinlere oldukları gibi MRSA ve enterokoklar sefuroksim aksetil'e de dirençlidir. Ayrıca sefuroksim aksetil *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia marcescens* gibi hastane enfeksiyonu etkenleri ve indol-pozitif *Proteus* suşlarına karşı etkisizdir. Neu ve ark, (22) beta-laktamaz oluşturan *Enterobacter*'lerin ancak % 56'sını inhibe ettiğini bildirmiştir. Anaerobların bir kısmı özellikle *Fusobacterium* duyarlı olsa bile, başta *Bacteroides fragilis* olmak üzere bir kısım anaerob bakteri sefuroksim aksetil'e dirençlidir.

Farmakokinetik Açından

In vitro duyarlı bakterilerin neden olduğu bazı enfeksiyonlarda gerekli doku konsantrasyonlarına ulaşamaması sefu-

Tablo 4. Sefuroksim Aksetil'in Olumsuz Yönleri

Mikrobiyoloji

MRSA, enterokoklar, *P. aeruginosa*
Bazı *Enterobacter* türleri
Anaerobların çoğuna etkili olmaması

Farmakoloji

In vitro duyarlı bakterilerin neden olduğu bazı enfeksiyonlarda gerekli konsantrasyonlara ulaşamaması
Pediatrik oral süspansiyonunun henüz rutin klinik kullanıma girmemiş olması

İstenmeyen Etkiler

Diare
Bulantı, kusma
Deri döküntüsü
Baş ağrısı
Vajinit
Pseudomembranöz kolit
Coombs testi pozitifliği
SGOT, SGPT düzeylerinde artış

roksim aksetil'in bir diğer olumsuz yönüdür. Pediatrik oral süspansiyonunun henüz rutin klinik kullanıma girmemiş olması bir dezavantajdır. Kırılan tabletler acı olmaları nedeniyle çocuklar tarafından iyi tolere edilememektedir.

İstenmeyen Etkiler Açısından

Sefuroksim aksetil'e bağlı olarak geliştiği bildirilen başlıca istenmeyen etkiler diare, bulantı, kusma, deri döküntüsü, baş ağrısı ve vajinittir. Bazı hastalar gastrointestinal istenmeyen etkiler nedeniyle tedaviyi kesebilmektedir. Sefuroksim aksetil kullanımına bağlı pseudomembranöz kolit geliştiği bildirilmiştir. Anafilaktik reaksiyonlar çok seyrekler. Şimdiye dek sadece bir bronkospazm vakası bildirilmiştir. Sefuroksim aksetil kullanımı sırasında Coombs testi pozitifleşebilir ve transaminaz düzeylerinde geçici yükselmeler görülebilir.

Kaynaklar

1. Williams PEO, Harding SM. The absolute bioavailability of oral cefuroxime axetil in male and female volunteers after fasting and after food. *J Antimicrob Chemother* 1984; 13: 191-6
2. Finn AL, Straughn A, Meyer M, Chubb J. Effect of dose and food on the bioavailability of cefuroxime axetil. *Biopharmaceutics-Drug Disposition* 1987; 8: 519-26
3. *The Medical Letter*. Cefuroxime axetil. 1988; 30: 57-9
4. Neu HC. Antibacterial therapy problems and promises. Part I. *Hospital Practice* 1990; 25: 63-78
5. Gooch III WM, Higbee MD, Coochetto DM, Evans EC. Cefuroxime axetil and penicillin V compared on the treatment of group A, beta-hemolytic streptococcal pharyngitis. *Clinical Therapeutics* 1987; 9: 670-7
6. Pichichero ME, Disney FA, Aronovitz GH, Ginsburg CM, Stillerman M. A multicenter randomized, single blind evaluation of cefuroxime axetil and phenoxymethyl penicillin in the treatment of streptococcal pharyngitis. *Clin Pediatr* 1987; 26: 453-8
7. McInn SE, Werner K, Coochetto DM. Clinical trial of cefuroxime axetil versus cefaclor for acute otitis media with effusion. *Current Therapeutic Research* 1988; 43: 1-11
8. Wise R, Honeybourne D, Andrew JM, Ashby VP. The penetration of cefuroxime into the bronchial mucosa following administra-

- tion of cefuroxime axetil. *4th European Congress of Clinical Microbiology*, Nice-1989, Book of Abstracts. Abstract no: 762, s.317
9. Cooper TJ, Ladusans E, Williams PEO, Polychronopoulos V, Gaya H, Rudd RM. A comparison of oral cefuroxime axetil and oral amoxicillin in lower respiratory tract infections. *J Antimicrob Chemother* 1985; 16: 373-8
 10. Schlepner CJ, Anthony WC, Tan J, Fule TM, Lifland P, Craig W, Vogelmann B. Blinded comparison of cefuroxime to cefaclor for lower respiratory tract infections. *Arch Intern Med* 1988; 148: 343-8
 11. Noolen TM, Phillips HC, Hutchison J, Cocchetto DM. Comparison of cefuroxime axetil and cefaclor for patients with lower respiratory tract infections presenting to a rural family practice clinic. *Current Therapeutic Research* 1988; 44: 821-9
 12. Davies BI, Maesen FP, Teengs JP. Cefuroxime axetil in acute purulent exacerbations of chronic bronchitis. *Infection* 1987; 15: 252-6
 13. Carson JWK, Watters K, Taylor MRH, Keane CT. Clinical trial of cefuroxime axetil in children. *J Antimicrob Chemother* 1987; 19: 109-12
 14. Iravani A, Richard GA. Single-dose cefuroxime axetil versus multiple-dose cefaclor in the treatment of acute urinary tract infections. *Antimicrob Agents Chemother* 1989; 33: 1212-6
 15. Cox CE, Sherrill JM, Cocchetto DM. Evaluation of cefuroxime axetil, cefaclor, and cephalexin in the treatment of urinary tract infections in adults. *Current Therapeutic Research* 1987; 42: 124-37
 16. Leigh DA, Joy GE, Tait S, Harris K, Walsh B. Treatment of uncomplicated urinary tract infections with single daily doses of cefuroxime axetil. *J Antimicrob Chemother* 1989; 23: 267-73
 17. Gottlieb A, Mills J. Cefuroxime axetil for treatment of uncomplicated gonorrhoea. *Antimicrob Agents Chemother* 1986; 30: 333-4
 18. Reichman R, Nolte FS, Wolinsky SM, Greisberger CA, Trupe MA, Nitzkin J. Single dose cefuroxime axetil in the treatment of uncomplicated gonorrhoea: a controlled trial. *Sexually Transmitted Diseases* 1985; 12: 184-7
 19. Fong IW, Linton W, Simbul M, Hinton NA. Comparative clinical efficacy of single oral doses of cefuroxime axetil and amoxicillin in uncomplicated gonococcal infections. *Antimicrob Agents Chemother* 1986; 30: 321-2
 20. Parish LC, Cocchetto DM, Werner K, Jungkind DL, Witkowski J. Cefuroxime axetil in the treatment of cutaneous infections. *Int J Dermatology* 1987; 26: 389-93
 21. Ginsburg CM, McCracken GH, Petruska JRM, Olson K. Pharmacokinetics and bactericidal activity of cefuroxime axetil. *Antimicrob Agents Chemother* 1985; 28: 504-7
 22. Neu HC, Fu KP. Cefuroxime, a beta-lactamase resistant cephalosporin with a broad spectrum of Gram-positive and -negative activity. *Antimicrob Agents Chemother* 1978; 13: 657-64