

Urolitijaza – potencijalna komplikacija terapije ceftriaksonom

Daniel Turudić¹, Danica Batinić², Branko Miše³, Ivan Habuš⁴, Marija Spajić⁵,
Goran Krnjak², Danko Milošević²

Svrha studije je bila procijeniti rizik nastanka urolitijaze u djece liječene ceftriaksonom. Retrospektivno je analizirano 238-ero djece s cistopijelonefritisom, liječene u 2011. godini, ceftriaksonom u standardnoj dozi od 60 mg/kg/dan kroz 10 dana. Slikovnom obradom u 74-ero djece nađene su anomalije mokraćnog sustava, od čega u njih 66-ero vezikoureteralni refluks, a u 7-ero hidronefroza. Ni u jednog djeteta nije nađena urolitijaza. Kliničkim praćenjem kroz mjesec dana nije bilo kliničkih i/ili laboratorijskih indirektnih znakova urolitijaze. Može se zaključiti da je liječenje ceftriaksonom u standardnoj dozi i dužini trajanja sigurno. Oprez je nužan ako su potrebne više doze i/ili produženo davanje. U tom slučaju preporučujemo višekratni ultrazvučni pregled mokraćnog sustava i žučnjaka, probir na hiperkalciuriju i alkalinizaciju urina.

Ključne riječi: ceftriakson; urinarni kamenac; urinarne infekcije

UVOD

U posljednje su vrijeme sve češća izvješća u literaturi o urolitijazi u djece povezanoj s liječenjem ceftriaksonom (1-6). Sastav ovakvih kamenaca je obično mješavina ceftriaksona i različitih kalcijevih soli. Zapravo je riječ o samorazgradivom muljevitom konglomeratu, a ne o pravoj formiranoj urolitijazi koja nastaje u predisponiranih osoba. Rezultati metaboličkih testova usmjerenih na urinarne komponente koje čine sastav ovog konkrementa često su negativni; eventualno se katkad može naći pojačano izlučivanje kalcija urinom za vrijeme terapije (7-9). Nedavno smo u jednog djeteta dokazali ceftriaksonsku urolitijazu koja se razvila u tijeku terapije ceftriaksonom u dozi od 100 mg/kg/dan subduralnog empijema uzrokovanog bakterijom *Streptococcus intermedius* (10). Uz urolitijazu to je dijete imalo i konkremente u žučnom mjehuru, što se opisuje kod ovakvih slučajeva. Kasnije izvršenom opsežnom metaboličkom obradom nismo našli predisponirajućih činitelja za pojavu urolitijaze, a nakon 6 mjeseci došlo je do spontanog nestanka konkrementa i u pijelokaliksima i žučnom mjehuru. Ponukani ovim primjerom odlučili smo ispitati učestalost urolitijaze u djece liječene ceftriaksonom zbog cistopijelonefritisa.

MATERIJALI I METODE

Retrospektivno je analizirana medicinska dokumentacija djece s klinički i laboratorijski dokazanim cistopijelonefritisom

liječene u Zavodu u razdoblju od 1. 01.-31. 12. 2011. godine. U studiju su uključena samo prethodno zdrava djeca s dokazanim cistopijelonefritisom, koja su prema antibiogramu urina liječena ceftriaksonom u standardnoj dozi od 60 mg/kg/dan kroz 10 dana. Analizirani su nalazi slikovnih pretraga (ultrazvučnog pregleda, mikcijske cistografije ili eventualno infuzijske/CT urografije) koje su obavljene u daljnoj obradi te djece, te nalazi laboratorijske i mikrobiološke kontrole mokraće na kraju i mjesec dana nakon završetka terapije.

REZULTATI

Ukupno je ispitano 238-ero djece s provedenom ceftriaksonskom terapijom. Anomalije mokraćnog sustava nađene su u 73-je djece, od toga vezikoureteralni refluks u 66-ero a hidronefroza u njih 7-ero (Tablica 1). Pregledom nalaza sli-

¹ Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, 10000 Zagreb

² Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Klinički bolnički centar Zagreb, Zavod za nefrologiju, dijalizu i transplantaciju, 10000 Zagreb

³ Zavod za dječje zarazne bolesti, Sveučilište u Zagrebu, 10000 Zagreb

⁴ Odjel za fizikalnu kemiju Instituta „Ruđer Bošković“, 10000 Zagreb

⁵ Opća bolnica Karlovac, Karlovac

Adresa za dopisivanje:

Prof. dr. sc. Danko Milošević, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Klinički bolnički centar Zagreb, Zavod za nefrologiju, dijalizu i transplantaciju, Kišpatičeva 12, 10000 Zagreb, Hrvatska, E-mail: danko.milosevic@zg.t-com.hr

Primljeno/Received: 9. 2. 2013., Prihvaćeno/Accepted: 18. 2. 2013

TABLICA 1. Anomalije urotrakta u djece s ceftriaksonskom terapijom

Djeca s cistopijelonefritisom	ukupno	238
Vezikoureteralni refluks I stupnja		3
Vezikoureteralni refluks II stupnja		43
Vezikoureteralni refluks III stupnja		12
Vezikoureteralni refluks IV stupnja		7
Vezikoureteralni refluks V stupnja		1
Hidronefroza I stupnja		2
Hidronefroza II stupnja		2
Hidronefroza III stupnja		1
Hidronefroza IV stupnja		2
Djeca bez anomalija		165

TABLICA 2. Klinički i laboratorijski parametri primijenjeni u praćenju ceftriaksonske terapije

	Početak terapije	6-8 dan terapije	Deseti dan terapije	Mjesec dana iza terapije
UZV urotrakta	Urolitijaza negativna			
MCUG/IV urografija/CT	Urolitijaza negativna			
E/mm ³			7 ± 3,2	6 ± 2,8
Sediment mokraće			3 ± 1,1	2 ± 0,9
Urokultura	pozitivna	sterilna	sterilna	sterilna
Bol/renalne kolike	pozitivni	negativni	negativni	negativni

kovnog prikaza mokraćnog sustava niti u jednog djeteta nisu zamijećeni znaci urolitijaze. Svi su laboratorijski nalazi mokraće na kraju i mjesec dana nakon terapije bili uredni, nije bilo znakova mikro/makrohematurije ni u jednog djeteta. Kliničkim praćenjem djece nisu uočene abdominalne kolike ni drugi znaci litijaze (Tablica 2).

RASPRAVA I ZAKLJUČAK

Ceftriakson je u širokoj uporabi tijekom više desetljeća. Često se primjenjuje i u djece s cistopijelonefritisom, pa je tako u samo jednoj godini u našem zavodu njime liječeno 238-ero djece. Pogodnost da ga se može dati samo jedan put na dan čini ga vrlo prihvatljivim za dječju populaciju u hospitalnim uvjetima, a osobito u dnevnoj bolnici. No u literaturi se u posljednje vrijeme učestalo pojavljuju radovi o ceftriaksonskoj urolitijazi kao i pokušaji da se ona metabolički objasni (1-10). Stoga je opravdano pitanje o tome postoji li realan rizik za urolitijazu tijekom njegove regularne primjene zato da pedijatri ne bi neopravdano izbjegavali ceftriakson. Stoga smo provjerili koliko je česta pojava urolitijaze u djece liječene ovim antibiotikom.

U Republici Hrvatskoj zasad nije registrirana niti jedna pojava ceftriaksonske litijaze, čak ni u jedinicama za intenzivnu negu, gdje za pojedine vitalne indikacije doza ceftriaksona može premašiti i 100 mg/kg/dan. U ovoj studiji nismo našli nijedno dijete s urolitijazom, pa čak ni među djecom s anomalijama mokraćnog sustava koje stvaraju sklonost litijazi. Moguće ograničenje studije je relativno malo vremensko razdoblje od samo jedne godine i relativno mali broj sudionika u studiji. Ipak držimo da je ova nuspojava primjene ceftriaksona rijetka i može se smatrati da je terapija ceftriaksonom u djece sigurna kod uobičajenih doza od 60 mg/kg/dan i trajanja primjene od 7-10 dana. Rizik nastanka ove urolitijaze smanjuje i čest običaj promjene terapije iz inicijalnog parenteralnog davanja ceftriaksona u peroralno davanje drugih cefalosporina. Ipak, ako nužnost terapijskog postupka zahtijeva visoke doze ovog lijeka i njegovu dužu primjenu, preporučljivo bi bilo povremeno ultrazvučno kontrolirati mokraćni sustav i žučni mjehur na prisutnost urolitijaze. A poučeni iskustvom djeteta u kojeg smo dokazali ceftriaksonsku urolitijazu, preporučili bismo provjeravati razinu izlučivanja kalcija mokraćom i alkalizirati urin kako bi se otežala kristalizacija (10). Ovo posebno vrijedi za jedinice za intenzivno liječenje. Kako je ova litijaza često reverzibilna i zapravo nije riječ o čvrstom kristalu, nego o masi više sličnoj mulju s gušćim konglomeratima, sama obustava terapije dovodi do nestanka litijaze (10-12). Ipak, ne treba zaboraviti da sitni zaostali nukleus ovakvog sadržaja u metastabilnoj otopini može stvoriti naknadnu kalcijoksalatnu ovojnica i tako tijekom vremena prijeći u pravi kristal s jezgrom od ceftriaksonske soli (13-17). Ostaje upitnim hoće li s vremenom doći do manifestacije ovakve urolitijaze u odrasloj dobi.

NOVČANA POTPORA/FUNDING

Nema/None

ETIČKO ODOBRENJE/ETHICAL APPROVAL

Nije potrebno/None

DOPRINOSI AUTORA/DECLARATION OF AUTHORSHIP

Turudić D. – prikupljanje podataka, pretraživanje literature, izrada tablica, analiza podataka, pisanje rada/data collection and analysis, literature search, table making, writing paper

Batinić D. – tumačenje podataka, pisanje rada/data analysis, writing paper

Miše B. – dijagnoza i obrada bolesnika /patient diagnosis and treatment

Habuš I. – biokemijska analiza i analiza kamenca/biochemical analysis and analysis of urinary stone

Spajić M. – praćenje djece i analiza podataka/children monitoring, data analysis

Krnjak G. – prikupljanje podataka/data collection

Milošević D. – osmišljavanje rada, analiza i tumačenje podataka, metabolička obrada bolesnika, pisanje rada/work design, data analysis, metabolic treatment of patients, writing paper

SUKOB INTERESA/CONFLICT OF INTEREST

Autori su popunili the Unified Competing Interest form na www.icmje.org/coi_disclosure.pdf (dostupno na zahtjev) obrazac i izjavljuju: nemaju potporu niti jedne organizacije za objavljeni rad; nemaju financijsku potporu niti jedne organizacije koja bi mogla imati interes za objavu ovog rada u po-

sljedeće 3 godine; nemaju drugih veza ili aktivnosti koje bi mogle utjecati na objavljeni rad./All authors have completed the Unified Competing Interest form at www.icmje.org/coi_disclosure.pdf (available on request from the corresponding author) and declare: no support from any organization for the submitted work; no financial relationships with any organizations that might have an interest in the submitted work in the previous 3 years; no other relationships or activities that could appear to have influenced the submitted work.

LITERATURA

- de Moor RA, Egberts AC, Schroder CH. Ceftriaxone associated nephrolithiasis and biliary pseudolithiasis. *EUR J Pediatr.* 1999;158:975-7. <http://dx.doi.org/10.1007/s004310051261>
- Bor O, Dinleyici EC, Kebapci M, Aydogdu SD. Ceftriaxone-associated biliary sludge and pseudocholelithiasis during childhood: a prospective study. *Pediatr Int.* 2004;46:322-4. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1328-0867.2004.01884.x>
- Acun C, Erdem LO, Sogut A, et al. Gallbladder and urinary tract precipitations associated with ceftriaxone therapy in children: a prospective study. *Ann Trop Pediatr.* 2004;24:25-31. <http://dx.doi.org/10.1179/027249304225013349>
- Gargollo PC, Barnewolt CE, Diamond DA. Pediatric ceftriaxone nephrolithiasis. *J Urol.* 2005;173:577-8. <http://dx.doi.org/10.1097/01.ju.0000148801.12464.b3>
- Mohkam M, Karimi A, Gharib A, et al. Ceftriaxone associated nephrolithiasis: a prospective study in 284 children. *Pediatr Nephrol.* 2007;22:690-4. <http://dx.doi.org/10.1007/s00467-006-0401-2>
- Avci Z, Koktencer A, Uras N, et al. Nephrolithiasis associated with ceftriaxone therapy: a prospective study in 51 children. *Arch Dis Child.* 2004;89:1069-72. <http://dx.doi.org/10.1136/adc.2003.044156>
- Karlizcek SB, Doring S, Vogt S, et al. Ceftriaxone-associated nephrolithiasis. Two case reports. *Monatsschr Kinderheilkd.* 1996;144:702-6.
- Kimata T, Kaneko K, Takahashi M, Hirabayashi M, Shimo T, Kino M. Increased urinary calcium excretion caused by ceftriaxone: possible association with urolithiasis. *Pediatr Nephrol.* 2012;27:605-9. <http://dx.doi.org/10.1007/s00467-011-2038-z>
- Lozanovski VJ, Gucev Z, Avramoski VJ, Kirovski I, Makreski P, Tasic V. Ceftriaxone associated urolithiasis in a child with hypercalciuria. *Hippokratia.* 2011;15:181-3.
- Milošević D, Miše B, Habuš I, et al. Urine saturation and promoter/inhibitor parameters and ratios in renal stone disease caused by ceftriaxone. *Cent Eur J Med.* 2013;8:354-7. <http://dx.doi.org/10.2478/s11536-012-0091-z>
- Shiffman M, Keith FB, Moore EW. Pathogenesis of ceftriaxone-associated biliary sludge. In vitro studies of calcium-ceftriaxone binding and solubility. *Gastroenterology.* 1990;99:1772-6.
- Asplin J, Parks J, Lingeman J, et al. Supersaturation and stone composition in a network of dispersed treatment sites. *J Urol.* 1998;159:1821-5. [http://dx.doi.org/10.1016/S0022-5347\(01\)63164-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0022-5347(01)63164-1)
- Milošević D, Batinić D, Blau N, et al. Determination of urine saturation with computer program Equil 2 as a method for estimation of the risk of urolithiasis. *J Chem Comput Sci.* 1998;38:646-50. <http://dx.doi.org/10.1021/ci9701087>
- Batinić D, Milošević D, Blau N, et al. Value of the stone promoters/inhibitors ratios in the estimation of the risk of urolithiasis. *J Chem Comput Sci.* 2000;43:607-10. <http://dx.doi.org/10.1021/ci990076i>
- Milošević D, Batinić D, Konjevoda P, et al. Calcium, oxalate and citrate interaction in idiopathic calcium urolithiasis in children. *J Chem Inf Comput Sci.* 2003;43:1844-7. <http://dx.doi.org/10.1021/ci020060j>
- Hesse A, Heimbach D. Causes of phosphate stone formation and the importance of metaphylaxis by urinary acidification: a review. *World J Urol.* 1999;17:308-15. <http://dx.doi.org/10.1007/s003450050152>
- Malsy A, Bohner M. Brushite conversion into apatite. *Eur Cells Minerals.* 2005;10:28.

SUMMARY

Urolithiasis – a potential complication of ceftriaxone therapy

Daniel Turudić, Danica Batinić, Branko Miše, Ivan Habuš, Marija Spajić, Goran Krnjak, Danko Milošević

A cohort of 238 children diagnosed with cystopyelonephritis were retrospectively analyzed in 2011 to assess the possible ceftriaxone risk of urinary stone formation. All children were treated with ceftriaxone in a standard dosage of 60 mg/kg/day for 10 days. Urinary tract imaging revealed anomalies in 73, vesicoureteral reflux in 66 and hydronephrosis in 7 children. No ceftriaxone stone formation and no sign of abdominal colic or macro/microhematuria was found during one-month monitoring. Ceftriaxone administration is quite safe in the usual dosage of 60 mg/kg/24 h for 10 days. Caution is only warranted in children requiring higher dosage of ≥ 100 mg/kg/24 h and prolonged administration. In such cases, we recommend ultrasound of urinary tract and gallbladder screening for hypercalciuria and alkalization of urine.

Keywords: ceftriaxone; urinary calculi; urinary tract infections