

Passageres Koma unter Cephalosporintherapie bei Niereninsuffizienz

Stefan Farese, Jana Henschkowski, Felix J. Frey

Klinik und Poliklinik für Nephrologie und Hypertonie, Inselspital Bern

Summary

Transient coma under cephalosporin therapy in renal failure

Since the first description of antibiotic-induced neurotoxicity in 1945, many cases of acute encephalopathy following treatment with cephalosporins or betalactames have been described.

Cefepime, a new parenteral fourth-generation cephalosporin, is known to be a cause of drug-induced seizures and acute toxic encephalopathy. While these adverse effects are considered to be rare, their frequency is probably underestimated in subjects with impaired renal function. Since cefepime is eliminated predominantly by the kidneys, administration of a GFR-adapted dose in these patients is mandatory. In severe cases, urgent haemodialysis may be effective in reversing the drug-induced central nervous side effects. Here we report a case of severe cefepime-induced neurotoxicity in the context of postoperative renal failure.

Fallbeschreibung

Ein 44-jähriger Mann (Gewicht 97 kg; Grösse 175 cm; BMI 32 kg/m²) musste mit Verdacht auf ein pleurales Tumorrezidiv eines Nierenzellkarzinoms zur Diagnosesicherung und Pleurodese thorakotomiert werden. Die Nephrektomie des

befallenen Organs hatte vier Jahre zuvor ohne weitere Therapie bis zum aktuellen Rezidiv stattgefunden. Präoperativ war die Nierenfunktion nur leicht eingeschränkt (Serumkreatinin 114 µmol/L).

Bei erhöhtem CRP (100 mg/L) sowie radiologisch möglichem Infiltrat wurde perioperativ die Verdachtsdiagnose einer Pneumonie gestellt und eine antibiotische Therapie mit Cefepim (Maxipime®) verschrieben. Aufgrund mehrerer Stationswechsel erfolgte die insgesamt zehntägige Cefepim-Medikation mit unterschiedlichen Tagesdosen bis maximal 6 g/24 h (Abb. 1).

Postoperativ verschlechterte sich die Nierenfunktion rasch ohne Hinweise auf eine medikamentöse Nephrotoxizität (Abb. 1). Eine Proteinurie oder Hämaturie waren nicht objektivierbar. Sonographisch konnte eine postrenale Komponente ausgeschlossen werden, hingegen liessen sich initial, trotz repetitiver Gaben von Furosemid (Lasix®) im Rahmen der Oligurie, wiederholt tiefe Urinnatriumwerte (Na⁺ 10 mmol/L, K⁺ 40 mmol/L) messen. Zusammen mit der aus dem Anästhesieprotokoll ersichtlichen intraoperativen Hypotonie (systolischer Blutdruck: 80 mm Hg) wurde die Störung aufgrund der fehlenden Reversibilität nach intravenöser Hydratation deshalb als Volumendepletion mit Übergang in eine akute Tubulusnekrose beurteilt.

Am fünften postoperativen Tag, zwölf Stunden nach der letzten Cefepimgabe präsentierte sich der zuvor neurologisch adäquate Patient agitiert und verwirrt. Im Verlauf war innerhalb weniger Stunden ein komatöser (GCS 6–7) Zustand mit diffusen Myoklonien zu beobachten. Eine notfallmässig durchgeführte kraniale Computertomographie sowie eine Lumbalpunktion blieben unauffällig. Im EEG liessen sich generalisierte rhythmische bi- und triphasische, frontal betonte Komplexe nachweisen, die auch nach intravenöser Verabreichung von 600 mg Valproinsäure unverändert persistierten. Das abnormale EEG wurde von neurologischer Seite als Hinweis auf eine toxisch-metabolische Enzephalopathie gewertet.

Da Cefepim (wie auch andere Cephalosporin- und Penicillinderivate) mittels Hämodialyse (HD) rasch eliminiert wird, entschloss man sich mit der Arbeitshypothese einer cephalosporininduzierten Neurotoxizität im Rahmen des akuten Nierenversagens, eine HD-Behandlung durchzuführen. Diese wurde in den folgenden 24 Stun-

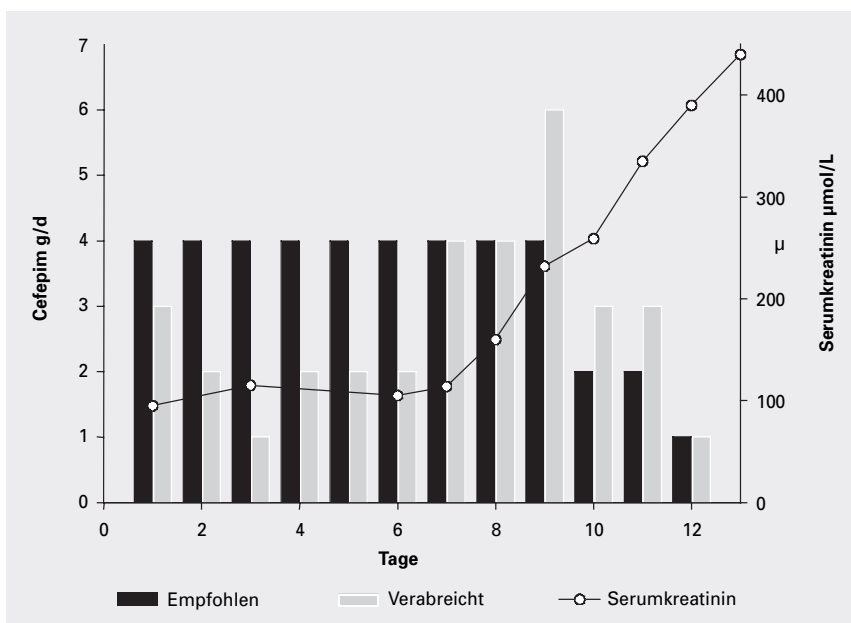


Abbildung 1

Kreatininverlauf (µmol/L) und kumulativ verabreichte sowie empfohlene (an die glomeruläre Filtrationsrate angepasste) Cefepimdosis (g/d); Operationstag = Tag 8.

den zwei Mal wiederholt. Nach jeder der dritten HD-Sitzungen war schrittweise eine Verbesserung der neurologischen Symptomatik zu beobachten. Residuelle Ausfälle konnten nach Abschluss der Behandlung (Cefepimserumkonzentration wieder im Normalbereich) nicht mehr festgestellt werden. Die vor der ersten HD, 14 Stunden nach der letzten Gabe, gemessene Cefepimserumkonzentration bewegte sich im toxischen Bereich (46 µg/ml; N: 5–10), obwohl formal nur eine geringe Überdosierung (in g/d) vorlag (Abb. 1). Diese Diskrepanz erklärt sich dadurch, dass das Serumkreatinin in einer «Nicht-steady-state-Situation» (akutes Nierenversagen) fälschlicherweise als Parameter zur Einschätzung der Nierenfunktion und damit als Hilfsmittel zur Eruiierung der korrekten Medikamentendosierung benutzt worden war. Im weiteren Verlauf erholte sich die Nierenfunktion unter adäquater Flüssigkeits- und Elektrolytbilanzierung ohne weitere therapeutischen Massnahmen.

Kommentar

Seit der ersten Beschreibung einer antibiotisch induzierten Enzephalopathie im Jahr 1945 sind zahlreiche Fälle akuter Neurotoxizität unter Behandlung mit Cephalosporin- und Penicillinderivaten dokumentiert worden [1]. Am besten ist das epileptogene Potential im Zusammenhang mit der therapeutischen Applikation dieser Substanzen bekannt, die als kompetitive Antagonisten des neuroinhibitorischen γ -Aminobuttersäurekomplexes im Gehirn wirken [2].

Cefepim, ein parenterales Cephalosporin der vierten Generation, das, mit vergleichbarer Aktivität wie die Präparate der ersten und zweiten Generation gegen grampositive Keime, gegen Erreger aus der Familie der *Enterobacteriaceae* und gegen *Pseudomonas aeruginosa* wirkt, stellt eine gängige Option zur empirischen Therapie von schweren Infekten bei hospitalisierten Patienten dar [1]. Cephalosporine sind bei Patienten mit normaler Nierenfunktion selten Ursache einer Neurotoxizität (siehe unten), hingegen wird ihre Bedeutung als Auslöser von Verwirrtheit, Agitation und Bewusstseinsstrübung bei Polymorbidität und eingeschränkter Nierenfunktion wahrscheinlich unterschätzt. Dabei spielen möglicherweise die einerseits unspezifischen klinischen Symptome und andererseits die in dieser Patientenpopulation per se gehäuft auftretenden anderweitigen Ursachen für zerebrale Störungen (z.B. Elektrolytverschiebungen) eine Rolle [2].

Beim Nierengesunden werden nach einer Infusion von 1000 mg Cefepim bei einem Verteilungsvolumen von 20 Litern (unverändert bei Niereninsuffizienz) rasch hohe Plasmaspiegel von über 100 µg/ml mit einer Halbwerts-

zeit von 2,3 Stunden gemessen. Die durchschnittliche totale Körperclearance beträgt 120 ml/min, die durchschnittliche renale Clearance liegt bei 110 ml/min. Somit wird Cefepim fast ausschliesslich über die Niere (glomeruläre Filtration) eliminiert. Dabei finden sich 85% der applizierten Dosis unverändert im Urin wieder [1, 3]. Plasmatalespiegel zwischen 5 und 10 µg/ml werden in der Regel als therapeutisch angesehen. Vom Hersteller des Präparates wird eine schrittweise Dosisreduktion ab einer Kreatininclearance von 50 ml/min empfohlen.

In der Literatur finden sich bezüglich der Häufigkeit einer Neurotoxizität unter Cephalosporinen bei normaler Nierenfunktion folgende Angaben: Krämpfe (gelegentlich als nichtkonvulsiver Status epilepticus) und Verwirrtheit in 1/10000 bzw. 1/1000 Fällen [4]. Als weitere Symptome können Halluzinationen, Flapping Tremor und generalisierte Myoklonien auftreten. Meist sind die genannten Symptome nach dem Absetzen des Medikamentes innerhalb von Stunden bis Tagen reversibel, einzelne tödlich verlaufende Fälle werden jedoch in der Literatur beschrieben. Diesbezüglich scheint eine Korrelation zwischen einer verzögerten Diagnose und einem schweren Verlauf zu bestehen [4]. Bei Cefepim treten als häufigste Nebenwirkungen Kopfschmerzen (3,2%), Nausea (1,8%), Exantheme (1,8%) und Diarrhoe (1,7%) auf [1]. In einer amerikanischen Untersuchung, bei der 2032 Patienten während durchschnittlich sieben Tagen mit Cefepim behandelt wurden, waren neurologische Nebenwirkungen in 3% der Fälle zu beobachten [3]. Allerdings wurden auch hier Patienten mit grösstenteils normaler Nierenfunktion untersucht. Als mögliche Ursache der bei Niereninsuffizienz gehäuft beobachteten Cephalosporin-neurotoxizität werden neben der fehlenden Dosisanpassung auch eine Permeabilitätsstörung der Blut-Hirn-Schranke im Rahmen der Urämie diskutiert [2, 4].

Therapeutisch sind neben dem Absetzen oder der Dosisreduktion des Präparates supportive Massnahmen (Sicherung der Atemwege bei komatösen Patienten, evtl. Antikonvulsiva) angebracht. Da Cefepim im Blut zu lediglich 16 bis 19% an Albumin gebunden vorliegt [5], ist in schweren Fällen eine Entgiftung mittels HD/Hämofiltration effektiv möglich. Je nach Wahl der Dialysemodalität (Verfahren, Filter, Blut- und Dialysatfluss, Dauer) sind Extraktionsraten (Differenz der Medikamentenkonzentration im Blut vor und nach dem Dialysator) von 40 bis 65% beschrieben [5].

In unserem Fall wurde die quantitative Messung des HD-Effekts auf die Cefepimelimination durch die im Dialyseintervall wieder einsetzende Nierenfunktion (Diurese) sowie durch die Steigerung der Dialyседosis anlässlich der zweiten und dritten Sitzung erschwert.

Antibiotikainduzierte Neurotoxizität sollte bei kritisch kranken Patienten, insbesondere bei Niereninsuffizienz, in die Differentialdiagnose akuter Bewusstseinsstörungen und Verwirrheitszustände mit einbezogen werden. Zur Ermittlung der adäquaten Medikamentendosis darf das Serumkreatinin lediglich im «steady-

state» zur Abschätzung der glomerulären Filtrationsrate dienen.

Bei schweren Fällen einer cephalosporininduzierten Neurotoxizität und/oder bei einer verlängerten Eliminationshalbwertszeit (Niereninsuffizienz) ist eine rasche Reduktion der Plasmaspiegel mittels HD möglich.

Korrespondenz:

Dr. med. Stefan Farese
Klinik und Poliklinik
für Nephrologie und Hypertonie
Inselspital
Freiburgstrasse
CH-3010 Bern
stefan.farese@insel.ch

Literatur

- 1 Barradel LB, Bryson HM. Cefepime. A review of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic use. *Drugs* 1994;47:471–505.
- 2 Martinez-Rodriguez J, Barriga F, Santamaria J, Iranzo A, Pareja J, et al. Nonconvulsive status epilepticus associated with cephalosporins in patients with renal failure. *Am J Med* 2001;111:115–9.
- 3 Neu HC. Safety of cefepime. A new extended-spectrum parenteral cephalosporin. *Am J Med* 1996;100:68–75.
- 4 Jallon P, Fankhauser L, Du Pasquier R, Coeytaux A, Picard F, Heftt S, et al. Severe but reversible encephalopathy associated with cefepime. *Neurophysiol Clin* 2000;30:383–6.
- 5 Okamoto MP, Nakhiro RK, Chin A, Bedikian A. Cefepime clinical pharmacokinetics. *Clin Pharmacokinet* 1993;25:88–102.