

Krampfanfall unter Cefepim-Überdosierung bei hepatischer Enzephalopathie

Seizure after cefepime overdose in a case of hepatic encephalopathy

U. Chiriac¹ · M. Reiser² · A.C. Röhr³

► **Zitierweise:** Chiriac U, Reiser M, Röhr AC: Krampfanfall unter Cefepim-Überdosierung bei hepatischer Enzephalopathie. *Anästh Intensivmed* 2022;63:382–385. DOI: 10.19224/ai2022.382

Zusammenfassung

Ein 47-jähriger Patient mit bekannter Leberzirrhose wurde bei sekundär bakterieller Peritonitis mit Cefepim und Metronidazol behandelt. An Tag 6 der antibiotischen Therapie traten generalisierte Krampfanfälle auf, die auf sehr hohe Cefepim-Konzentrationen zurückgeführt werden konnten. Ein Grund hierfür war die im Rahmen eines hepato-renal Syndroms Typ 2 und des Infektes stark eingeschränkte Nierenfunktion. Anhand der Kreatinin-Clearance war dies bei dem sarkopenen Patienten allerdings nicht unmittelbar ersichtlich. Dieser Fallbericht unterstreicht die Bedeutung des therapeutischen Drug Monitorings für Antibiotika im Allgemeinen und Cefepim in unserem Fall, insbesondere bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion.

Summary

A 47-year-old man with known liver cirrhosis was treated with cefepime and metronidazole for secondary bacterial peritonitis. Six days after treatment initiation, the patient developed generalized seizures attributed to an excessively high cefepime concentration. One reason for this was the severely impaired renal function due to a hepato-renal syndrome (type 2) and the infection. However, this was not immediately evident from the creatinine clearance as the patient suffered from sarcopenia. This case report highlights the importance of therapeutic drug monitoring for antibiotics in general and cefepime in our case, especially

in patients with altered renal functions, as typical recommendations have been estimated for standard patients.

Anamnese

Ein 47-jähriger Patient in reduziertem Allgemeinzustand und kachektischem Ernährungszustand (174 cm, 65 kg) wurde nach negativer Prüfung der Indikation zur Anlage eines transjugulären intrahepatischen portosystemischen Shunt (TIPS) bei refraktärem Aszites in unsere Klinik rückverlegt, nachdem eine Leberraumforderung zum Ausschluss eines hepatozellulären Karzinoms (HCC) punktiert worden war. Es bestanden mäßige abdominelle Beschwerden, in der vegetativen Anamnese zeigten sich kein Fieber, kein Nachtschweiß und keine Probleme beim Stuhlgang oder beim Wasserlassen.

Aktuelle Diagnosen:

- Therapierefraktärer Aszites mit Abklärung TIPS
- Leberzirrhose Child B (8 Punkte), MELD 6 Punkte, äthyltoxische Genese
- V. a. HCC im Lebersegment IVa/b
- Makrozytäre-hyperchrome Anämie
- Vitamin D-Mangel mit Substitution.

Nebendiagnosen:

- Chronische Hepatitis C
- Intravenöser Drogenabusus, anamnestisch seit 2000 beendet (ohne Methadonprogramm)
- Symptomatische Epilepsie mit rezidivierenden Krampfanfällen

- 1 Apotheke der Universitätsklinik Heidelberg, Heidelberg
- 2 Medizinische Klinik I, Gastroenterologie, Diabetologie, Infektiologie, Hämatologie, Hämostaseologie, Onkologie, Palliativmedizin, Kliniken Heidenheim, Heidenheim (Chefarzt: Priv.-Doz. Dr. Martin Grünewald)
- 3 Apotheke der Kliniken Heidenheim, Heidenheim

Interessenkonflikt

Die Autoren geben an, dass keine Interessenkonflikte bestehen.

Einhaltung ethischer Richtlinien

Alle beschriebenen Untersuchungen am Menschen wurden mit Zustimmung der zuständigen Ethik-Kommission, im Einklang mit nationalem Recht sowie gemäß der Deklaration von Helsinki von 1975 (in der aktuellen, überarbeiteten Fassung) durchgeführt. Von allen beteiligten Patienten liegt eine Einverständniserklärung vor.

Alle Patienten, die über Bildmaterial oder anderweitige Angaben innerhalb des Manuskripts zu identifizieren sind, haben hierzu ihre schriftliche Einwilligung gegeben.

Schlüsselwörter

Therapeutisches Drug Monitoring – Cefepim – Toxizität

Keywords

Therapeutic Drug Monitoring – Cefepime – Toxicity

- Chronische Pankreatitis, Cambridge IV, äthyltoxischer Genese
- Zustand nach rezidivierenden oberen gastrointestinalen Blutungen
- Refluxösophagitis Grad C
- Hepatische Enzephalopathie
- Hepatorenales Syndrom
- Alkoholentzugsdelir.

Dauermedikation:

Lactulose, Folsäure, Multienzyme, Levetiracetam (500 mg alle 12 h), Nikotinpflaster, Omeprazol, Spironolacton, Torasemid, Colecalciferol, Vitamin B1, Diazepam bei Bedarf.

Verlauf

Im weiteren Verlauf trat Eiter über die liegende Schlottmann-Drainage aus und sowohl Klinik als auch laborchemische Entzündungswerte verschlechterten sich deutlich. Die Drainage wurde daraufhin gezogen; eine antibiotische Therapie einer sekundär bakteriellen Peritonitis wurde mit Piperacillin/Tazobactam eingeleitet und bei Verdacht auf Penicillinallergie auf Cefepim in Kombination mit Metronidazol umgestellt. An Tag 4 zeigten sich trotz bereits auf 2.000 mg alle 12 h reduzierter Cefepim-Dosis zwei generalisierte Krampfanfälle, die mit Midazolam durchbrochen werden konnten. Nach neurologischer Rücksprache erfolgte eine Steigerung der Levetiracetam-Dosis von 1.000 mg auf 1.500 mg pro Tag. Bei der klinisch-pharmazeutischen Stationsvisite wurde die Messung der Cefepim-Konzentration aus dem Blut der morgendlichen Serumabnahme initiiert, da ein Zusammenhang zwischen dem Krampfgeschehen und zu hoher Cefepim-

Konzentration bestehen kann [1]. Dabei lag die Cefepim-Konzentration 12 h nach der letzten Cefepim-Gabe trotz initial bereits reduzierter Tagesdosis weit oberhalb des erwarteten Bereichs. Zur Quantifizierung der Nierenfunktion wurde daraufhin neben der Kreatinin-Clearance auch die Cystatin C-Clearance bestimmt. Diese wies mit 31 ml/min auf eine wesentlich eingeschränkte Nierenfunktion hin, als es die berechnete Kreatinin-Clearance vermuten ließ. Klinische und laborchemische Befunde sind in Tabelle 1 dargestellt.

Therapie

Die Therapie mit Cefepim/Metronidazol wurde an Tag 5 bei Nachweis eines multisensiblen *Staphylococcus epidermidis* in den Aszites-Kulturen und laborchemischem sowie klinischem Ansprechen auf Cefazolin 2.000 mg alle 12 h deeskaliert. Es zeigte sich kein weiteres Krampfgeschehen im Verlauf. Nach Ende der Cefazolin-Therapie wurde aufgrund mehrerer Episoden einer sekundär bakteriellen Peritonitis in der Vorgeschichte die Indikation zu einer dauerhaften antibiotischen Prophylaxe gestellt. Levetiracetam konnte auf die ursprüngliche Dosierung von 1.000 mg pro Tag reduziert werden.

Diskussion

Cefepim ist ein Cephalosporin der vierten Generation und wird aufgrund des breiten Erregerspektrums vor allem zur empirischen Behandlung von Pneumonien, komplizierten Harnwegsinfekten oder komplizierten Infektionen des

Bauchraums (nur in Kombination mit Metronidazol) mit Verdacht auf *Pseudomonas aeruginosa* eingesetzt. Cefepim wird fast ausschließlich renal eliminiert und kann insbesondere bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion schwerwiegende neurologische Nebenwirkungen einschließlich einer Enzephalopathie verursachen. Die Symptome umfassen Bewusstseinsstörungen, Verwirrtheit, Halluzinationen, Stupor und Koma, aber auch Myoklonus und Krampfanfälle [1,2].

Neurotoxizität im Zusammenhang mit β -Lactam-Antibiotika ist seit 1945 beschrieben. Der genaue Mechanismus ist noch nicht vollständig geklärt, es wird jedoch vermutet, dass er durch einen kompetitiven Antagonismus von γ -Aminobuttersäure (GABA), dem wichtigsten inhibitorischen Neurotransmitter im Gehirn, zustande kommt. Die Hemmung der GABA-Wirkung könnte zu einer niedrigeren neuronalen Schwelle und einer nachfolgenden Erregung führen [3]. Außerdem könnten β -Lactame die GABA-Freisetzung aus Nervenendigungen verringern oder die Freisetzung erregender Aminosäuren erhöhen [3].

Betroffen waren von den berichteten Nebenwirkungen unter Cefepim-Therapie vor allem ältere Patienten, da die Gefahr einer Niereninsuffizienz mit zunehmendem Alter der Patienten physiologisch steigt [1,2]. Doch auch nierengesunde Patienten können neurologische Symptome entwickeln, falls die Dosierung nicht korrekt erfolgt. Im Allgemeinen waren die neurotoxischen Symptome, einschließlich der Enzephalopathie, nach dem Absetzen von Cefepim reversibel

Tabelle 1

Übersicht Laborparameter.

	Leukozyten [Zellen/nl]	CRP [mg/dl]	Kreatinin [mg/dl]	GFR (MDRD) [ml/min/1,73 m ²]	GFR (Cockcroft-Gault) [ml/min]	Cystatin C-GFR [ml/min]	Cefepim-Konzentration [mg/l]*
bei Aufnahme	8,4	166	1,1	>60	75	n. d.	n. d.
Cefepim-Therapie Tag 1	15,7	353	1,6	48	64	n. d.	n. d.
Cefepim-Therapie Tag 4	8,8	171	1,3	57	52	31	36,8 mg/l

* HPLC-UV/VIS-Messung.

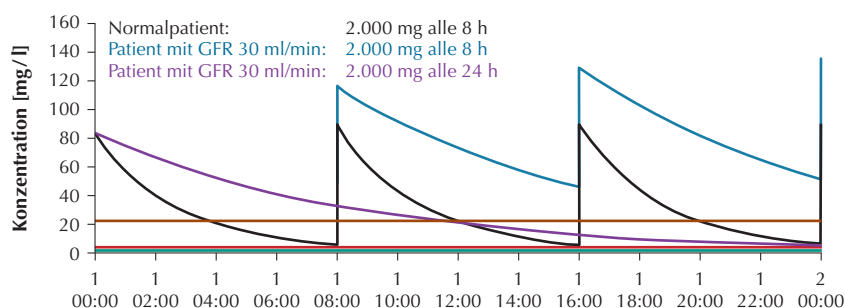
[1,2]. In einigen Fällen wurde jedoch ein tödlicher Ausgang berichtet [1,2,3]. Bei Neuauftreten oder Verschlechterung von neurologischen Beeinträchtigungen sollte daher die Möglichkeit einer Cefepim-Überdosierung in Betracht gezogen werden. Eine solche lässt sich durch Bestimmung der Cefepim-Plasmakonzentration ausschließen oder bestätigen. Talkonzentrationen über 22 mg/l sind mit einer Neurotoxizität bei 50 % der behandelten Patienten assoziiert [4]. Talkonzentrationen von 38 mg/l resultierten immer in neurologischen Nebenwirkungen, während bei Talkonzentrationen unter 7,7 mg/l eine sichere Therapie gewährleistet ist [5,6].

Ein routinemäßiges TDM für Cefepim ist in den meisten Kliniken bisher nicht etabliert, sollte aber für vulnerable Patientengruppen angestrebt werden, um die Arzneimitteltherapiesicherheit zu erhöhen.

Für β -Lactam-Antibiotika werden als primäres Ziel im Serum/Plasma dauerhaft freie Konzentrationen oberhalb der minimalen Hemmkonzentration (MHK) bei intermittierender Bolusgabe und oberhalb des vierfachen der MHK bei Dauerinfusion angestrebt [7]. Für Cefepim sind daher vor Gabe Talkonzentrationen $>1(4)$ mg/l empfohlen entsprechend der MHK der Enterobacteriaceae [8]. Bei Pseudomonas sind Talkonzentrationen >8 mg/l anzustreben, sodass potenziell neurotoxische Konzentrationen >22 mg/l sehr eng zusammenliegen (schmale therapeutische Breite). Höhere Zielwerte zeigen keine verbesserte Wirksamkeit [7].

Die Ausscheidung und damit die Serumkonzentration der meisten β -Lactam-Antibiotika ist vor allem abhängig von der Nierenfunktion und gegebenenfalls vom gewählten Nierenersatzverfahren. Das Körpergewicht hat dagegen auf die Antibiotika-Clearance keinen ausgeprägten Einfluss, kann aber zu irreführenden Abschätzungen der Kreatinin-Clearance führen. Die Abschätzung der Nierenfunktion ist jedoch ein zentraler Baustein für eine rationale Dosisfindung der β -Lactame, da eine eingeschränkte

Abbildung 1



Einfluss der Nierenfunktion auf die Cefepim-Konzentration (Grün: MHK Enterobacteriaceae sensibel bis 1 mg/l, Rot: vierfach MHK 4 mg/l, Braun: Toxizitätsgrenze 22 mg/l).

Nierenfunktion zu einer reduzierten Cefepim-Clearance führt. Abbildung 1 verdeutlicht, dass bei eingeschränkter Nierenfunktion wesentlich niedrigere Dosen benötigt werden, um die gewünschte Zielkonzentration zu erreichen. Damit wird auch ersichtlich, dass bei Nichtbeachtung der notwendigen Dosisreduktionen selbst Substanzen wie die β -Lactame, die für ihre große therapeutische Breite bekannt sind, konzentrationsabhängige Nebenwirkungen auslösen können.

Unterstützung bei der Dosisfindung bieten im klinischen Alltag Nomoogramme, Softwareangebote wie CADDY (www.thecaddy.de), Dosing (www.dosing.de) und die klinisch-pharmazeutische Beratung. Allerdings ist eine Abschätzung der Nierenfunktion basierend auf dem Serum-Kreatinin bei kachektischen oder übergewichtigen Patienten kritisch zu prüfen. Der Serum-Kreatininwert ist in aller Regel abhängig von der kreatininbildenden Muskelmasse und Muskularbeit. Die Verwendung der nicht von der Muskelmasse abhängigen Cystatin C-Clearance bietet bei den genannten Patienten daher eine sinnvolle Ergänzung.

Im vorliegenden Fall zeigte der Patient durch die hepatische Enzephalopathie sowie Entzugskrämpfe in der Vorgeschichte bereits Risikofaktoren für eine neurologische Toxizität. Die Cefepim-Plasmakonzentration (36,8 mg/l) war 12 h nach Gabe weit oberhalb der MHK der Enterobacteriaceae sowie den in der

Literatur beschriebenen Grenzwerten für eine sichere Therapie. Durch die Bestimmung der Kreatinin-Clearance wurden die vorliegende Eliminationsleistung und damit die Dosierung zunächst überschätzt. Basierend auf der gemessenen Cefepim-Plasmakonzentration war die Halbwertszeit auf ca. 5–6 h verlängert im Vergleich zu 2 h bei einem Nierengesunden. Eine Anpassung der β -Lactamdosis an die Nierenfunktion ist essenziell, um unnötig hohe, potenziell schädliche Konzentrationen zu minimieren, insbesondere bei Patienten mit vorliegenden neurologischen Risikofaktoren. Die Kontrolle der Plasmaspiegel kann zu einer effektiven und sicheren Therapie beitragen, vor allem bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion.

Fazit für die Praxis

- Neurologische Nebenwirkungen sind dosisabhängige unerwünschte Arzneimittelwirkungen von Cefepim.
- Eine erhöhte Toxizität wird bei Cefepim-Talkonzentrationen von >22 mg/l beschrieben.
- Die regelmäßige Kontrolle von Plasmaspiegeln und eine individuelle Dosisanpassung (TDM) können zu einer sicheren und effektiven Therapie beitragen.
- Die Quantifizierung der Nierenfunktion mittels Kreatinin-Wert ist bei kachektischen Patienten fehlerbehaftet, die Cystatin C-Clearance bietet hier eine Alternative.

Literatur

1. Rote-Hand-Brief zu Maxipime® (Cefepim): Risiko schwerwiegender neurologischer Nebenwirkungen bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion. www.bfarm.de (Zugriffsdatum: 06.08.2021)
2. Fachinformation Maxipime Stand 04/2018. www.fachinfo.de (Zugriffsdatum: 06.08.2021)
3. Lam S, Gomolin IH: Cefepime neurotoxicity: case report, pharmacokinetic considerations, and literature review. *Pharmacotherapy* 2006;26(8):1169–1174
4. Huwylar T, Lenggenhager L, Abbas M, Ing Lorenzini K, Hughes S, Huttner B, et al: Cefepime plasma concentrations and clinical toxicity: a retrospective cohort study. *Clin Microbiol Infect* 2017;23(7):454–459
5. Boschung-Pasquier L, Atkinson A, Kastner LK, Banholzer S, Haschke M, Buetti N, et al: Cefepime neurotoxicity: thresholds and risk factors. A retrospective cohort study. *Clin Microbiol Infect* 2020;26(3):333–339
6. Lau C, Marriott D, Gould M, Andresen D, Reuter SE, Penm J: A retrospective study to determine the cefepime-induced neurotoxicity threshold in hospitalized patients. *J Antimicrob Chemother* 2020;75(3):718–725
7. Guilhaumou R, Benaboud S, Bennis Y, Dahyot-Fizelier C, Dailly E, Gandia P, et al: Optimization of the treatment with beta-lactam antibiotics in critically ill patients-guidelines from the French Society of Pharmacology and Therapeutics (Société Française de Pharmacologie et Thérapeutique-SFPT) and the French Society of Anaesthesia and Intensive Care Medicine (Société Française d'Anesthésie et Réanimation-SFAR). *Crit Care* 2019;23:104
8. Nationales Antibiotikakomitee. www.nak-deutschland.org (Zugriffsdatum: 06.08.2021).

Korrespondenz- adresse



**Dr. med.
Ute Chiriak**

Apotheke der Universitätsklinik
Heidelberg
Im Neuenheimer Feld 670
69120 Heidelberg, Deutschland
Tel.: 06221 5634911
E-Mail:
Ute.Chiriak@med.uni-heidelberg.de
ORCID-ID: 0000-0002-4288-1745