

**Bo Brink**, specialistläkare i njurmedicin, vid tiden för artikelns tillkomst njurmedicinska kliniken, Huddinge Universitetssjukhus, numera hjärkliniken, Södersjukhuset, Stockholm

**Elin Kimland**, leg sjuksköterska, farm kand, Läkemiddelsinformationscentralen

**Mia von Euler**, med dr, ST-läkare (*mia.von.euler@labmed.ki.se*); de båda sistnämnda vid avdelningen för klinisk farmakologi, Huddinge Universitetssjukhus, Stockholm

## Ovanligt fall av läkemedelsbiverkan

# Cefotaximutlöst konfusion hos patient med njursvikt

■ Cefotaxim (Claforan) tillhör tredje generationens cefalosporiner, som anses ha en gynnsam biverkningsprofil [1]. Vid gravt nedsatt njurfunktion finns det dock rapporter om konfusion och psykos [2, 3].

Halverad dos rekommenderas därför vid grav njursvikt enligt Fass 2002 och [4].

Vi beskriver här ett fall av cefotaximutlöst konfusion, trots dossänkning enligt rekommendationerna, hos en patient som behandlades med hemodialys.

### Psykiska symtom trots dosreduktion

Patienten var i 50-årsåldern och hade en närmast total njursvikt och hemodialyserades därför tre gånger per vecka. Indikation för behandling med cefotaxim var feber, stegring av C-reaktivt protein (CRP, 328 mg/l) och misstanke om sepsis. Dosen cefotaxim reducerades i enlighet med rekommendationerna i Fass: 1 g/dygn under en vecka.

Behandlingen var effektiv, men patienten drabbades mot slutet av behandlingen av konfusion med paranoida drag. Efter utsättning av cefotaxim gick de psykiska symtomen i regress på cirka 36 timmar, en hemodialys utfördes under denna tid enligt patientens ordinarie behandlingsplanering.

Åtta dagar senare fick patienten en ny infektion med septisk bild, och cefotaxim återinsattes därför i samma dos. Efter fem dygn, när infektionen var på tillbakagång, försämrades patienten åter i sin psykiska status, blev flack i kontakten, fick paranoida tankar samt uppträdde lätt förvirrat.

Cefotaxim sattes ut, och cefotaximkoncentrationen bestämdes eftersom man misstänkte att dosen blivit för hög. Koncentrationen av cefotaxim 21 timmar efter den sista dosen var 16 mg/l. Riktvärdet för koncentration 1 timme efter dos är 35 mg/l. Den aktuella koncentrationen var alltså mycket hög.

Halveringstiden för cefotaxim hos patienter med högraddigt nedsatt njurfunktion (glomerulär filtrationshastighet [GFR] <10 ml/min) beräknas vara 11 timmar, och för dess metabolit, desacetylcefotaxim, kan halveringstiden variera mellan 8 och 56 timmar [3].

## SAMMANFATTAT

Cefotaxim anses ha en gynnsam biverkningsprofil.

Psykisk påverkan i form av konfusion och psykos har dock beskrivits vid gravt nedsatt njurfunktion, varför halverad dos då rekommenderas.

I artikeln beskrivs ett fall av cefotaximutlöst encefalopati hos en dialyspatient, trots rekommenderad reducerad dos.

Fallet, som troligen är det första svenska, illustrerar svårigheten att ge rätt dos till patienter med svår njursvikt.

Några dygn efter utsättningen normaliserades patientens psykiska status.

### Inget tidigare fall beskrivet i Sverige

Cefotaxim har i djurstudier visat en mycket låg toxisk profil [5]. Den akuta toxiciteten beräknas vara fem gånger lägre än för penicillin G-preparat [5]. I djurstudier har varken långtidsbehandling eller exponering för höga doser gett några ogynnsamma effekter [5].

I kombination med gentamicin finns dock risk för tubulärnekros enligt Fass och [5].

Cefotaxim utsöndras huvudsakligen via njurarna, cirka 60 procent i oförändrad form och 20–25 procent som desacetylderivat [3, 6]. Hos patienter med grav njursvikt ökar halveringstiden för både cefotaxim och desacetylcefotaxim påtagligt.

Ungefär 50 procent av cefotaxim elimineras vid hemodialys [3, 4], och därför ges läkemedlet vanligen efter avslutat dialyspass. Man rekommenderar vanligen att dosen till pati-

enter med grav njursvikt (GFR<10 ml/min) halveras (enligt Fass och [3, 5, 6]). Vid hemodialys rekommenderas generellt att samma doser används som vid grav njursvikt.

Encefalopati med påverkat sensorium och kramper finns listat som en ovanlig biverkan i Fass. I det svenska biverkningsregistret (The Swedish Drug Information System) finns inga rapporter om psykisk eller mental påverkan i samband med cefotaximbehandling.

I WHO:s internationella biverkningsregister finns dock 37 rapporter om konfusion vid cefotaximbehandling [2]. Det finns inrapporterat två fall av psykos och tre av psykisk påverkan i samband med annan cefalosporinbehandling än cefotaxim till det svenska biverkningsregistret.

I litteraturen finns det publicerat ett antal fallrapporter om encefalopati med konfusion och kramper i samband med cefalosporinbehandling [7-11]. Ingen av dessa patienter behandlades dock med cefotaxim [2, 7-11]. En gemensam nämnare för samtliga fall är att patienterna hade tämligen avancerad njursvikt [2, 7-11]. I en av artiklarna beskrivs tio fall av icke-konvulsiv status epilepticus utlöst av cefalosporinbehandling till patienter med njursvikt [11].

Konfusion kan vara en biverkning av cefotaximbehandling. Det finns flera beskrivna fall av encefalopati och konfusion hos njursjuka patienter. Sannolikt är detta en koncentrationsberoende biverkning. Befintlig litteratur i ämnet tycks vara överens om rekommendationen att dosen halveras, endera genom att man ger halva ordinarie dosen två gånger dagligen eller att ordinarie dos ges endast en gång per dygn. I vissa fall, som i det aktuella, är detta dock för mycket.

Även om cefotaxim är ett preparat med gynnsam biverkningsprofil och ganska stor terapeutisk bredd bör man vara observant på att patienter med grav njursvikt kan utveckla påtagliga cerebrala, sannolikt dosberoende, biverkningar.

\*

Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.

## Rerenser

1. Andrassy K. Pharmacokinetics of cefotaxime in dialysis patients. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1995;22:85-7.
2. Intdis (International Drug Information System): WHO:s adverse drug reactions database. (cited 20021115). <http://who-umc.org>
3. Seyffart G, editor. Drug dosage in renal insufficiency. Dordrecht: Kluwer Academic Publishers; 1991.
4. Physicians Desk Reference. 54 ed. Oradell(NJ): Medical Economics; 2000.
5. Dollery C Sir, editor. Therapeutic drugs. 2nd ed. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1999.
6. Ings RMJ, Reeves DS, White LO, Bax RP, Bywater MJ, Holt HA. The human pharmacokinetics of cefotaxime and its metabolites and the role of renal tubular secretion on their elimination. *J Pharmacokinetic Biopharm* 1985;13(2):121-41.
7. Bunn R, Ashley C, editors. The renal drug handbook. Oxfordshire: Radcliffe Medical Press Ltd; 1999.
8. Barbey F, Bugnon D, Wauters JP. Severe neurotoxicity of cefepime in uremic patients. *Ann Intern Med* 2001;135:1011.
9. Jallon P, Fankhauser L, Du Pasquier R, Coeytaux A, Picard F, Hefft S, et al. Severe but reversible encephalopathy associated with cefepime. *Neurophysiol Clin* 2000;30:383-6.
10. Slaker RA, Danielson B. Neurotoxicity associated with ceftazidime therapy in geriatric patients with renal dysfunction. *Pharmacotherapy* 1991;11:351-2.
11. Martinez-Rodriguez JE, Barriga FJ, Santamaria J, Iranzo A, Pareja JA, Revilla M, et al. Nonconvulsive status epilepticus associated with cephalosporins in patients with renal failure. *Am J Med* 2001;111:115-9.

## SUMMARY

Unusual side effect of cefotaxime:  
Confusion in a patient with renal failure

**Bo Brink, Elin Kimland, Mia von Euler**

*Läkartidningen* 2003;100:2370-1

Third-generation cephalosporins in general have few adverse effects and cefotaxime (Claforan) particularly is considered to be a good choice because of the favourable side effect profile. In patients with severe renal failure there have been reports of confusion and psychosis. The manufacturer therefore recommends that half the ordinary dose should be given to patients with severe renal failure. Half the ordinary dose can still be too much. We describe a patient in hemodialysis who reacted with a reversible encephalopathy with psychosis in spite of reduced doses of cefotaxime. The plasma concentration of cefotaxime was high and the reaction was diagnosed as a dose dependent side effect.

Correspondence: Mia von Euler, Dept of Clinical Pharmacology, Huddinge Universitetssjukhus, SE-141 86 Stockholm, Sweden ([mia.von.euler@labmed.ki.se](mailto:mia.von.euler@labmed.ki.se))