Případ ceftriaxonem indukované pseudolithiázy žlučníku

Timea Taschová¹, Martin Zápalka², Kamila Michálková³, Karel Urbánek¹

¹Ústav farmakologie LF UP a FN Olomouc

²Dětská klinika LF UP a FN Olomouc

³Radiologická klinika LF UP a FN Olomouc

Kazuistika prezentuje případ 13letého chlapce, léčeného pro boreliovou meningitidu ceftriaxonem i.v. v dávce 50 mg/kg. V pátém dnu terapie se u něj objevily bolesti břicha a sonograficky byla prokázána přítomnost konkrementů ve žlučníku. Příznaky odezněly během jednoho dne a ultrazvukový náález byl při léčbě ursodeoxycholovou kyselinou po třech měsících zcela normální. Příčinou byla pseudolithiáza indukovaná ceftriaxonem, způsobená precipitací vysokých koncentrací tohoto antibiotika ve žlučníku s kalcium.

Klíčová slova: ceftriaxon, nežádoucí účinky, žlučová pseudolithiáza, pediatrie.

A Case of Ceftriaxone-Induced Biliary Pseudolithiasis

The report presents a case of a 13-year-old boy treated for *Borrelia* meningitis with i.v. ceftriaxone at a dose of 50 mg/kg. On the fifth day of therapy, abdominal pain occurred and the presence of concretions in the gallbladder was proven by ultrasonography. The symptoms resolved within one day and the subsequent ultrasound findings after 3 months with ursodeoxycholic acid treatment was completely normal. The cause of the symptoms was ceftriaxone-induced pseudolithiasis due to the precipitation of the antibiotic at very high concentrations in the gallbladder with calcium.

Key words: ceftriaxone, adverse effects, biliary pseudolithiasis, pediatrics.

Úvod

Ceftriaxon je parenterálně podávané cefalosporinové antibiotikum třetí generace se silným baktericidním antimikrobiálním účinkem, zejména vůči gram-negativním mikrobům, ale i některým významným gram-pozitivním patogenům. Proto může být využíván i u závažných, život ohrožujících infekcí. Mezi jeho hlavní výhody patří velmi dlouhý biologický poločas eliminace (6–9 hodin), který umožňuje dávkování jednou denně. Díky dobrému průniku do cerebrospinálního moku je jedním z léků volby u bakteriálních meningitid. Z organismu je primárně eliminován ledvinami (33–67 %), zbytek podané dávky se v nezměněné podobě vylučuje prostřednictvím žluče. Ve žluči dosahuje několikanásobně vyšších koncentrací než v séru (1).

U dětí je ceftriaxon používán k léčbě bakteriální meningitidy, boreliózy a sepsí, endokarditid, pneumonií, epiglotitid, komplikovaných infekcí kůže, měkkých tkání, kostí a kloubů, které jsou způsobeny bakteriemi citlivými k tomuto antibiotiku (2).

Mezi nežádoucí účinky ceftriaxonu patří především gastrointestinální potíže, alergie a lokální reakce v místě aplikace. Na vzniku gastrointestinálních obtíží se zřejmě podílí i vysoká koncentrace látky ve žluči (1). Nejzávažnější, ale naštěstí velmi vzácné, jsou poruchy krvetvorby. Některé nežádoucí účinky bývají způsobeny také lékovými interakcemi ceftriaxonu, které se u jiných betalaktamových antibiotik nevyskytují.

Ceftriaxon se váže přibližně z 90 % na plazmatický albumin, a proto může ovlivňo-

vat farmakokinetiku jiných léků s podobně vysokou vazebností. Kompetuje zde s bilirubinem, proto není vhodné jeho použití u nemocných s ikterem včetně fyziologického novorozeneckého ikteru. Z tohoto důvodu není doporučeno jeho používání u dětí mladších 6 týdnů (2). Závažné lékové interakce někdy způsobuje také jeho reakce s kalcium, která může vést k různým orgánovým projevům. Nejzávažnější je jeho precipitace s intravenózně podávaným kalcium, která může u novorozenců vést k masivní plicní embolii s fatálními následky. Proto je současné podávání ceftriaxonu s parenterálním kalcium přímo kontraindikováno u dětí mladších 28 dnů věku. Dalšími projevy této interakce mohou být precipitace v ledvinách

a především ve žlučových cestách, které se vyskytuje opět převážně u dětí.

Cílem tohoto sdělení je popsat případ biliární pseudolithiázy indukované ceftriaxonem u dětského pacienta.

Popis případu

Na Dětskou kliniku Fakultní nemocnice Olomouc byl přijat 13letý chlapec pro 3 dny trvající intermitentní horečky až 39 °C, bolesti pravého ucha, hlavy a cervikální páteře, zahlenění, bolesti břicha s nauzeou, zvracením s intolerancí perorálního příjmu a dehydratací.

Anamnesticky bylo zjištěno, že tomuto stavu předcházely 14 dnů trvající subfebrilie, únava, bolesti v krku a rýma. Praktický lékař pro děti a dorost zjistil ve výtěru z krku beta-hemolytického streptokoka a nasadil fenoxymethylpenicilin (Penbene) v dávce 25 tis. IU/kg každých 8 hodin, které chlapec užíval 7 dnů. Jeho potíže však nadále progredovaly. Po vyšetření na Klinice otorinolaryngologie a chirurgie hlavy a krku (ORL) byla stanovena diagnóza akutní rhinosinusitidy a otitis media l. dx. Byl mu nasazen amoxicilin-klavulanát (Amoksiklav tbl.) v dávce 625 mg každých 8 hodin, dále Otobacid gtt. do pravého ucha a dále Mometason spr., Cezera tbl., Nasivin spr. Febrilie a bolesti hlavy byly tlumeny Ibuprofenem nebo Paralenem.

V osobní anamnéze bylo významné pouze to, že je sledován neurologem pro migrény. Na cílený dotaz uvedl, že během letních měsíců (odhadem 2–4 týdny před nástupem potíží) měl přisáté klíště.

Při přijetí do nemocnice byl afebrilní, kolorit kůže bledý, ale bez patologického zabarvení. Při fyzikálním vyšetření měl břicho v nivěu, měkké, volně prohmatné, bez patologické rezistence nebo zvětšených jater či sleziny, na pohmat citlivé v epigastriu. Meningeální příznaky neměl. Jeho aktuální hmotnost byla 40 kg.

Výsledky laboratorních vyšetření byly bez významnějších nálezů. Pro podezření na meningitidu, které potvrzoval i postupný rozvoj meningeálních příznaků, však byla provedena lumbální punkce. Biochemický náález v likvoru prokazoval akutní zánětlivé změny. Diagnózu boreliové meningitidy potvrdil průkaz protilátek proti *Borrelia species* v likvoru.

Pacientovi byla empiricky nasazena kombinace aciklovir a ceftriaxon i.v. Přítomnost

herpetických virů se neprokázala, proto byl aciklovir po 4 dnech vysazen. Ceftriaxon (Ceftriaxon Kabi inj.) byl podáván v dávce 50 mg/kg každých 24 hodin, vzhledem k etiologii infekce po dobu 14 dnů.

Stav pacienta se přechodně zlepšil, 5. den po zahájení terapie ceftriaxonem si však chlapec začal stěžovat na bolesti břicha. Při fyzikálním vyšetření bylo břicho na pohmat bolestivé v epigastriu, následně se bolest přesunula do oblasti pravého hypochondria. Sonografické vyšetření břicha ukázalo klidovou cholecystolithiázu s vrstvou hyperechogenního obsahu na zadní stěně (obr. 1). U pacienta nebyla zjištěna žádná metabolická porucha, která by mohla být její příčinou. Stav byl tedy uzavřen jako ceftriaxonem indukovaná cholelithiáza. Po zvýšení přívodu tekutin a nasazení kyseliny ursodeoxycholové (Ursosan cps.) v dávce 250 mg co 8 hodin bolesti vymizely během 2 dnů a pacientův stav se zlepšil. Vzhledem k tomu terapie ceftriaxonem pokračovala v nezměněné dávce dalších 8 dnů do celkové doby 14 dnů. Chlapec byl propuštěn do domácího ošetřování zcela bez potíží.

Kontrolní USG vyšetření břicha bylo provedeno za 3 měsíce po propuštění, do té doby byl zajištěn kyselinou ursodeoxycholovou. Nález kontrolního USG byl zcela v normě, žlučník ne-

byl zvětšený, obsah byl čirý, anechogenní, bez cholelithiázy (obr. 2).

Diskuze

Cholelithiáza v dětství je obvykle považována především za sekundární projev různých predispozičních faktorů jako hepatobiliární onemocnění, totální parenterální výživa, sepse, hemolytická anémie nebo střevní resekce. Nežádoucí účinek léku je však velmi neobvyklou příčinou této choroby. Naše kazuistika popisuje případ symptomatické cholecystolithiázy indukované podáváním ceftriaxonu.

V roce 1986 byl poprvé publikován případ vzniku konkrementů ve žlučových cestách po podání ceftriaxonu (3). Od té doby byly případy sludge či žlučových kamenů v souvislosti s léčbou ceftriaxonem zaznamenány mnohokrát, zejména u dětí. Již od prvních případů je však zřejmé, že nejde o pravou cholelithiázu, nýbrž o přechodný jev, který po ukončení léčby ceftriaxonem spontánně mizí.

Incidence tohoto nežádoucího účinku je obvykle uváděna ve velmi širokém rozmezí. V prospektivních kohortových studiích se tento údaj pohyboval od 3 až po 56 %, novější práce však ukazují, že při použití dávek do 50 mg/kg výskyt nepřesahuje 20 % (4).

Obr 1. Sonografický náález při nástupu potíží, 5. den terapie ceftriaxonem. Popsán jako klidová cholecystolithiáza s vrstvou hyperechogenního obsahu na zadní stěně

Pokud jde o patofyziologii, precipitace léků nebo jiných xenobiotik ve žluči je vzácná. Ceftriaxon je malá, aniontová, negativně nabitá organická molekula, která se ve žluči chová stejně jako jiné kalcium-senzitivní anionty. Sdílí se žlučovými kyselinami stejné transportní mechanismy v hepatocytech. Rozhodující vlastností, která přispívá k litogennímu potenciálu tohoto léčiva, jsou její velmi vysoké koncentrace ve žlučníku, které mohou dosahovat dokonce 20 až 150násobku sérových koncentrací (4). Vysoké koncentrace vedou k překročení prahu jeho rozpustnosti, následně ke vzniku soli s kalciumem. Tyto nerozpustné komplexy pak precipitují v biliárním systému (5).

Za rizikové faktory jsou obvykle považovány především vysoké dávky, delší doba terapie, rychlejší intravenózní podání, dětský věk, nejrizikovější je mezi 4 a 8 lety. Tyto souvislosti však nebyly jednoznačně potvrzeny ve všech publikovaných studiích. Lze vyslovit hypotézu, že významnější než samotné dávky ceftriaxonu mohou být dosahované plazmatické, a následně biliární, koncentrace. To potvrzuje i zjištění japonských autorů, že u dospělých pacientů je nezávislým rizikovým faktorem renální insuficience (6). Nekonzistentní výsledky hodnocení uvedených rizikových faktorů také naznačují, že může existovat genetická predispozice k překročení prahových koncentrací ceftriaxonu ve žlučníku. Autoři malého souboru kazuistik dávají tento nežádoucí účinek do souvislosti s polymorfismem genu UDP-glukuronosyltransferázy 1A1 (7). Diskutován je i možný vliv exprese transportéru MRP2, který podle některých prací hraje zásadní

roli v transportu betalaktamových antibiotik z hepatocytu do žlučových kanálků (8).

Precipitáty ceftriaxonu s vápníkem ve žlučníku jsou nejčastěji asymptomatické a vždy reverzibilní, rozpouštějí se spontánně. Z tohoto důvodu je pro tento efekt používán pojem „pseudolithiáza“ nebo méně často „reverzibilní lithiáza“. Vznik precipitátů je obvykle zjišťován mezi 3. až 7. dnem terapie. Kompletní rozložení precipitátů dle sonografických nálezů nastává ve většině případů za 2 až 8 týdnů po ukončení léčby ceftriaxonem. Tento údaj je však zásadně ovlivněn protokolem klinických studií, ve kterých byl publikován. V některých případech však i tyto reverzibilní precipitáty mohou vyvolat klinické projevy, nejčastěji abdominální bolesti, někdy spojené s nauzeou a zvracením. Symptomatické případy nepřesahují 20 % sonograficky diagnostikovaných případů (4). Vzhledem k tomu, že precipitace ceftriaxonu ve vývodných cestách močových je u dětí výrazně vzácnější, byl popsán jediný případ současného výskytu pseudocholelithiázy a nefrolithiázy u sedmiletého chlapce (9).

Diskutabilní je nutnost léčby tohoto nežádoucího účinku. Nepochybně příznivý efekt má správná hydratace pacienta. V řadě případů může postačovat k odeznění potíží a postupnému rozpuštění precipitátů ceftriaxonu. Nabízí se i použití ursodeoxycholové kyseliny, která byla podávána i v našem případě. Prozatím však neexistují jednoznačná doporučení a někteří autoři efekt tohoto léčiva zpochybňují především z důvodu vysokého obsahu vápníku v ceftriaxonových precipitátech (10).

Zcela recentní souhrn poznatků o problematice tohoto nežádoucího účinku přináší

Obr. 2. Kontrolní sonografický náález 3 měsíce po ukončení léčby ceftriaxonem. Náález zcela v normě, žlučník není zvětšený, obsah čirý, anechogenní, bez cholelithiázy

práce italských autorů, publikovaná v letošním roce v časopise *Fundamental & Clinical Pharmacology* (11).

Výše uvedená kazuistika upozorňuje na existenci neobvyklého nežádoucího účinku léku. Je netypická především výskytem u staršího dítěte (13 let) a přítomností zjevných klinických symptomů. Typická je naopak relativní snadnost diagnózy, doba vzniku stavu, použitá terapie a kompletní vymizení nálezu.

Závěrem lze konstatovat, že žlučová pseudocholelithiáza indukovaná ceftriaxonem je příklad nežádoucího účinku závislého na dávce (typ A), který je způsoben fyzikálně-chemickými vlastnostmi účinné látky. Netypický je i tím, že stejně jako ostatní klinické projevy těchto vlastností ceftriaxonu, postihuje především děti. Zajímavou otázkou k dalšímu výzkumu je možnost genetických predispozic pro vznik tohoto syndromu.

Zpracováno s podporou grantu IGA UPOL LF_2021_013.

LITERATURA

1. Beneš J. Antibiotika: systematika, vlastnosti, použití. Praha: Grada Publishing, a. s., 2018: 600 s.
2. Pacifici GM. Clinical pharmacology of ceftriaxone in infants and children. *J Target Drug Deliv* 2019; 3(1): 1–13.
3. Schaad UB, Wedgwood-Krucko J, Tschaeppler H. Reversible ceftriaxone-associated biliary pseudolithiasis in children. *Lancet*. 1988 Dec 17; 2(8625): 1411–1413.
4. Alemayehu H, Desai AA, Thomas P, Sharp SW, St Peter SD. Ceftriaxone-induced pseudolithiasis in children treated for perforated appendicitis. *Pediatr Surg Int*. 2014 Mar; 30(3): 323–326.
5. Shiffman ML, Keith FB, Moore EW. Pathogenesis of ceftriaxone-associated biliary sludge. In vitro studies of calcium-ceftriaxone binding and solubility. *Gastroentero-*

- logy. 1990 Dec; 99(6): 1772–1778.
6. Imafuku A, Sawa N, Sekine A, Kawada M, Hiramatsu R, et al. Risk factors of ceftriaxone-associated biliary pseudolithiasis in adults: influence of renal dysfunction. *Clin Exp Nephrol*. 2018 Jun; 22(3): 613–619.
7. Fretzayas A, Liapi O, Papadopoulou A, Nicolaidou P, Stamoulakatou A. Is Ceftriaxone-induced biliary pseudolithiasis influenced by UDP-glucuronosyltransferase 1A1 gene polymorphisms? *Case Rep Med*. 2011; 2011: 730250.
8. Kato Y, Takahara S, Kato S, Kubo Y, Sai Y, Tamai I, Yabuuchi H, Tsuji A. Involvement of multidrug resistance-associated protein 2 (Abcc2) in molecular weight-dependent biliary excretion of beta-lactam antibiotics. *Drug Metab Dispos*. 2008 Jun; 36(6): 1088–1096.
9. de Moor RA, Egberts AC, Schröder CH. Ceftriaxone-associated nephrolithiasis and biliary pseudolithiasis. *Eur J Pediatr*. 1999 Dec; 158(12): 975–977.
10. Oggiano AM, Clemente MG, Cuzzolin L, Locci C, Piredda CM, Schwarz KB, Antonucci R. Pharmacological treatment of ceftriaxone-related cholelithiasis in children: is it worthwhile? *Journal of Pediatric and Neonatal Individualized Medicine* 2019; 8(1): e080108.
11. Cuzzolin L, Oggiano AM, Clemente MG, Locci C, Antonucci L, Antonucci R. Ceftriaxone-associated biliary pseudolithiasis in children: do we know enough? *Fundam Clin Pharmacol*. 2021 Feb; 35(1): 40–52.