

Bezeichnung: Cefepim**Synonym:** Cephalosporin der Gruppe 4**Handelsname:** Maxipime, verschiedene Generika**Akkreditiert: ja****Pathophysiologie:**

Cefepim ist ein Cephalosporin der Gruppe 4. Die Einteilung der Cephalosporine erfolgt ausschließlich durch die unterschiedliche antibakterielle Aktivität der Antibiotika. Die pharmakokinetischen Eigenschaften weisen bei den einzelnen Substanzen erhebliche Unterschiede in der Elimination auf.

Cefepim wird wie die meisten Antibiotika dieser Gruppe überwiegend unverändert renal ausgeschieden. Die durchschnittliche Plasmahalbwertszeit bei nierengesunden Patienten liegt bei ca. 2 Stunden.

Cephalosporine verteilen sich extrazellulär wie die Penicilline mit einem relativen Verteilungsvolumen von 0,2 bis 0,4 l/kg Körpergewicht.

Cephalosporine werden im Allgemeinen sehr gut vertragen. Allergische Reaktionen sind weniger häufig als bei den Penicillinen. Kreuzallergien zu den Penicillinen sind eher selten (< 10 %).

Cefepim hat eine schwache Staphylokokken-Aktivität und eine dem Ceftazidim vergleichbare *Pseudomonas*-Wirksamkeit. Cefepim ist zudem in vitro wirksam gegenüber Erregern, die AmpC-Beta-Lactamasen überexprimieren (vor allem *Enterobacter* spp. *Citrobacter freundii*), was es von den Cephalosporinen der Gruppe 3 unterscheidet. ESBL-bildende Erreger sind jedoch resistent.

Indikation:

Für Cephalosporine ist die Gefahr unerwünschter toxischer Wirkungen eher gering, da sie eine relativ große therapeutische Breite besitzen.

Für diese Art von Antibiotika ist eine blutkonzentrationsorientierte Therapie nur bei bestimmten Patientengruppen (insbesondere Intensivpatienten) empfehlenswert und insbesondere dann notwendig, wenn eine kontinuierliche Applikation erfolgt. Bei kontinuierlicher Antibiotikagabe sollte immer ein TDM durchgeführt werden, da prinzipiell die Gefahr besteht, dauerhaft die MHK des Erregers zu unterschreiten. Dies hat eine mangelnde Wirksamkeit des Antibiotikums zur Folge und begünstigt die Selektion resistenter Mutanten.

Hintergrund der dauerhaften Applikation ist, dass die effektive Wirkung von Beta-Lactam-Antibiotika nur entfaltet werden kann, wenn während der Wachstumsphase der bakteriellen Zellwand die jeweilige MHK möglichst dauerhaft überschritten wird.

Initial nimmt die Bakterizidie mit steigenden Konzentrationen des Antibiotikums bis zum 4- bis 5-fachen der MHK zu. Medikamentenkonzentrationen darüber hinaus können jedoch meist das Therapieergebnis nicht weiter verbessern. Dieser pharmakokinetisch-pharmakodynamische Zusammenhang wird als zeitabhängige (nicht konzentrationsabhängige) Bakterizidie beschrieben. Tierexperimentelle Untersuchungen zeigten, dass bei Beta-Lactam-Antibiotika die Konzentration des ungebundenen Antibiotikums innerhalb eines Dosierungsintervalles für mindestens 40 bis 60 % dieser Zeit die MHK des jeweiligen Erregers am Infektionsort überschreiten sollte um eine effektive Wirkung zu erzielen. Ergebnisse klinischer Studien bei Intensivpatienten sprechen dafür, dass 100% der Zeit oberhalb der MHK das Outcome weiter verbessern können.

Dies gilt insbesondere bei Patienten mit hohen extrazellulären Verteilungsräumen und einer gesteigerten Clearance-Rate. Hierzu zählen vor allem Patienten mit einer hyperdynamen Kreislaufsituation und einem kapillären Leck. Insbesondere Patienten mit Sepsis, hohen Drainagen-

verlusten, Blutungen, großflächigen Verbrennungen, Aszites, schwerer Pankreatitis, BMI > 30 kg/m², Herzinsuffizienz, Ödemen, Hämofiltration und Dialyse, sowie Schwangere und Patienten mit zystischer Fibrose, könnten davon profitieren.

Fazit

Empfohlen wird die prolongierte/kontinuierliche Gabe bei Patienten, deren pharmakokinetische Parameter (Verteilungsvolumen, Clearance) von Normalpopulationsdaten deutlich abweichen (z. B. Patienten mit Sepsis und septischem Schock, zystischer Fibrose oder Patienten mit schweren Infektionen durch Erreger mit verminderter Empfindlichkeit). Die kontinuierliche Applikation ist nur unter TDM zu empfehlen. Die prolongierte Gabe eines Beta-Lactam-Antibiotikums ist auch ohne TDM sicher durchführbar.

Präanalytik:

Probentransport und Abnahme:

Siehe hierzu die [Informationen](#) auf der Homepage der Zentralen Einrichtung Klinische Chemie.

Einflussfaktoren:

Salicylsäure, der Metabolit der Acetylsalicylsäure eluiert zur Zeit des internen Standards. 9,5 Stunden nach Einnahme von 250 mg Aspirin wurden ca. 10% der ISTD-Fläche gefunden. Es sind falsch niedrige Antibiotika-Befunde möglich.

Störfaktoren:

Keine bekannt.

Einheit: mg/l

Umrechnung: entfällt

Probenmaterial:

Im Plasma Li-Heparin-Plasma, entnommen mit Standard-Probenentnahmeröhrchen (4,9ml Gelmonovette):



Referenzbereiche:

Therapeutische Bereiche:

Die minimale Hemmkonzentration **MHK** ist die kleinste Wirkstoffkonzentration einer antimikrobiellen Substanz, z. B. eines Antibiotikums, welche die Erregervermehrung noch verhindert.

Der Begriff **C_{max}** kommt aus der Pharmakokinetik und beschreibt den Spitzenplasmaspiegel nach Verabreichung des Arzneimittels.

	Minimale Hemm-Konzentration MHK S-sensible Stämme	Minimale Hemm-Konzentration MHK R-resistente Stämme	Maximale Plasmaspiegelkonzentration C_{max}
Cefepim	1 mg/l	4 mg/l	193 mg/l

Methode/Messverfahren/Gerät:

HPLC-Messung mit anschließender UV-Detektion

Kalibration/Rückführbarkeit:

Herstellung durch Einwaage von Reinsubstanz.

Analysenfrequenz:

3-mal wöchentlich (Montag, Mittwoch, Freitag), die Probe sollte bis 10 Uhr im Labor vorliegen.

Die Bestimmung erfolgt in der ZEKCh ab dem:

14.05.2019

Literatur/Quelle der Referenzbereiche:

Arbeitsvorschrift für die HPLC-Bestimmung Antibiotika im Serum/Plasma, 07/2018 V1 der Fa. Chromsystems, München.

EUCAST Website der European Committee on Antimicrobial Susceptibility testing; Clinical breakpoints - bacteria (v 9.0) - pdf for printing (1 Jan, 2019), EUCAST-Homepage-Link: http://www.eucast.org/clinical_breakpoints/, Stand: 17.05.2019

S2k Leitlinie: Kalkulierte parenterale Initialtherapie bakterieller Erkrankungen bei Erwachsenen – Update 2018; AWMF-Registernummer o82-006; aktualisierte Version, erstellt am 2. Januar 2019
Herausgeber: Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V. (PEG)