

5-Oxoprolin-Akkumulation

Wenn das Antibiotikum zu Atemnot führt

Mitja Fischer, dipl. Arzt; Pascale Amrein, dipl. Ärztin; Dr. med. Torsten Weirauch; Dr. med. Christoph Knoblauch

Klinik für Allgemeine Innere Medizin, Spital Nidwalden, Stans

Hintergrund

Viele endogene, organische Säuren können zur metabolischen Azidose führen. Die Laktatazidose, Ketoazidose, Azidose als Folge einer chronischen Niereninsuffizienz sowie typische Intoxikationen (zum Beispiel durch Salicylate, Methanol, Ethylenglykol oder Paraldehyd) sind als häufige Ursachen beim Erwachsenen beschrieben. Eine weitere, seltene Ursache, ist die Akkumulation von 5-Oxoprolin. Diese kann entweder angeboren oder erworben sein [1]. Ein solcher Fall von 5-Oxoprolin-Akkumulation wurde erstmals 1989 beschrieben [2], und in weiteren Fällen wurde der Zusammenhang mit einer Medikamenteneinnahme hergestellt [3–5]. Seitdem wurden mehrere Fälle einer metabolischen Azidose durch 5-Oxoprolin-Akkumulation publiziert [1–10]. In vielen dieser Fälle wurde eine Verbindung zur Einnahme von Paracetamol in Kombination mit anderen Medikamenten beschrieben, hierunter neben Flucloxacillin auch Ciprofloxacin, Netilmicin und Vigabatrin [5–8]. Die Ursache der 5-Oxoprolin-Akkumulation konnte bisher noch nicht vollumfänglich geklärt werden. Höchstwahrscheinlich spielen hier jedoch Enzyme des Gamma-Glutamyl-Zyklus eine wichtige Rolle.

Fallbeschreibung

Anamnese

Der stationäre Aufenthalt der 70-jährigen Patientin erfolgte aufgrund von immobilisie-

renden Rückenschmerzen. Bei der Patientin wurden aufgrund einer hochgradigen Spinalkanalstenose eine Hemi-Facettektomie, eine Sequesterektomie und eine Spondylodese vom thorakalen Wirbelkörper TH11 bis zum Lendenwirbelkörper LWK5 durchgeführt. Vier Wochen nach Operation wurden progrediente Schmerzen beklagt und es konnten eine Schwellung sowie Rötung im Operationsbereich beobachtet werden. Bei Verdacht auf einen frühpostinterventionellen Infekt nach Spondylodese erfolgte die Verlegung vom peripheren Haus in das Zentrumsspital. Bei Bakteriämie mit Nachweis von *Staphylococcus aureus* erfolgten die Wundrevision mit «vacuum assisted closure-therapy» (VAC-Therapie) und die Einleitung einer antibiotischen Therapie mit Flucloxacillin. Aufgrund starker Schmerzen wurde die antibiotische Therapie um eine Analgesie mit Paracetamol (4 g/d), Tapentadol retard (300 mg/d) und Ibuprofen (1600 mg/d) ergänzt. Weiter nahm die Patientin Lorazepam, Trimipramin, Sertralin, Enalapril und Pantoprazol ein. Im Verlauf klagte die Patientin über zunehmende Atemnot. Da durch die Inhalation mit Salbutamol keine Besserung erreicht werden konnte, erfolgte vier Wochen nach Übernahme der Patientin ein internistisch-pneumologisches Konsil.

Status

Bei der klinischen Untersuchung präsentierte sich die Patientin stark tachypnoeisch (Atem-

frequenz >30/min) bei normal auskultierbaren Atemgeräuschen. Sie klagte, stark ausser Atem zu sein und das Gefühl zu haben, nicht schnell genug atmen zu können. Das Sprechen war durch die schnelle Atmung deutlich erschwert. Die periphere Sättigung unter Raumluft lag bei 98%. Die Patientin war kreislaufstabil (Blutdruck 123/76 mm Hg, Herzfrequenz 85/min, rhythmisch) und afebril (36,7 °C). Die Halsvenen waren bei leicht erhöhtem Oberkörper nicht gestaut, es imponierten keine peripheren Ödeme. Die Darmgeräusche waren über allen vier Quadranten normal, das Abdomen weich ohne Druckdolenz.

Befunde

Im Röntgenbild des Thorax zeigte sich ein unauffälliger Befund ohne Infiltrate, Stauungszeichen oder Pleuraergüsse. Laborchemisch war das Kreatinin mit 83 µmol/l leicht erhöht, entsprechend einer geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR) nach «Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration» (CKD-EPI) von 62 ml/min/1,73 m². Die venöse Blutgasanalyse ist in Tabelle 1 abgebildet.

Der pH-Wert war auf 7,17 vermindert, es lag eine Azidose vor (pH <7,35). Kompensatorisch hyperventilierte die Patientin, der Kohlendioxidpartialdruck (pCO₂) war mit 1,79 kPa deutlich vermindert (Norm 4,9–6,7 kPa). Die Oxygenierung war sehr gut, der Sauerstoffpartialdruck (pO₂) mit 9,55 kPa für eine venöse Analyse hoch. Die Anionen-Lücke war mit 14,1 mmol/l erhöht.

Diagnose

Die gute Oxygenierung in der venösen Blutgasanalyse sprach gegen eine primär pulmonale Ursache der Atemnot. Es lag eine respiratorisch teil-kompensierte metabolische Azidose mit erhöhter Anionen-Lücke vor. Nach Ausschluss der Differentialdiagnosen (renal bedingte Azidose, Laktatazidose, Ketoazidose) wurde als Ursache die Akkumulation von 5-Oxoprolin bei Therapie mit Flucloxacillin und Paracetamol vermutet.

Therapie und Verlauf

Es erfolgte die Verlegung der Patientin auf die Intensivstation zur Behandlung der metabolischen Azidose. Neben dem Stopp von Paracetamol und Flucloxacillin wurden supportiv Natriumbikarbonat und Volumen verabreicht. Hierunter kam es zur schnellen Stabilisierung des Zustands. Die Schmerzmedikation wurde mit Hydromorphon und Ibuprofen jeweils in fixer Dosierung und bei Bedarf fortgeführt. Hierunter waren die Schmerzen der Patientin gut kontrollierbar. Die nebenbefundlich diagnostizierte Hypokaliämie wurde mit Kaliumphosphat intravenös behandelt, im Verlauf konnte auf eine orale Substitution gewechselt werden. Die antibiotische Therapie wurde mit Vancomycin intravenös fortgeführt. Erneute Episoden einer metabolischen Azidose wurden unter dem alternativen Antibiotikum nicht mehr beobachtet.

Diskussion

5-Oxoprolin ist ein Metabolit des Gamma-Glutamyl-Zyklus. Es handelt sich um eine organische Säure, die bei Akkumulation eine metabolische Azidose mit erhöhter Anionen-Lücke auslösen kann.

Im Gamma-Glutamyl-Zyklus kann 5-Oxoprolin durch die 5-Oxoprolinase zu Glutamat umgewandelt werden. Glutamat und Cystein bilden gemeinsam γ -Glutamyl-Cystein, aus dem Glutathion und 5-Oxoprolin gebildet werden [3, 9]. Paracetamol bewirkt durch seinen Metaboliten N-Acetyl-p-benzochinonimin einen Verbrauch von Glutathion [6]. Niedrige Glutathion-Spiegel wiederum lösen durch einen Rückkopplungsmechanismus einen Anstieg von γ -Glutamyl-Cystein aus. Durch Flucloxacillin kommt es zur Hemmung der 5-Oxoprolinase [5, 7]. Dies bewirkt einen Anstieg des 5-Oxoprolin-Spiegels und damit eine 5-Oxoprolinämie. Die Akkumulation der organischen Säuren kann eine metabolische Azidose auslösen. Diese Art der Azidose wird auch Additionsazidose genannt. Als Kompensation für das vermehrte Anfallen von Säuren versuchte unsere Patientin durch Hyperventilation CO_2 abzuatmen und dadurch den pH-Wert stabil

Tabelle 1: Venöse Blutgasanalyse

Parameter	Messwert	Normbereich
pH-Wert venös	7,17 (↓)	7,38–7,43
Bikarbonat	4,9 mmol/l (↓)	21–28 mmol/l
Basenüberschuss	–21,4 mmol/l (↓)	(–2,0)–3,0 mmol/l
pO ₂	9,55 kPa (↑)	4,8–5,9 kPa
pCO ₂	1,79 kPa (↓)	4,9–6,7 kPa
Na ⁺	141 mmol/l	135–145 mmol/l
K ⁺	2,8 mmol/l (↓)	3,6–4,8 mmol/l
Cl [–]	122 mmol/l (↑)	95–105 mmol/l
Anionen-Lücke	14,1 mmol/l (↑)	3–11 mmol/l
Glukose	6,3 mmol/l	4,3–6,4 mmol/l

Cl[–]: Chlorid; K⁺: Kalium; Na⁺: Natrium; pCO₂: Kohlendioxidpartialdruck; pO₂: Sauerstoffpartialdruck; (↑): erhöhter Wert; (↓): erniedrigter Wert.

zu halten. Trotz des sehr niedrigen pCO₂ von nur 1,79 kPa reichte dies nicht zur vollständigen Kompensation der Azidose aus. Eine vollständige respiratorische Kompensation der Azidose ist physiologisch jedoch auch nicht zu erwarten.

Neben Flucloxacillin sind in der Literatur weitere medikamentöse Ursachen beschrieben. Hierzu zählen Ciprofloxacin, Netilmicin und Vigabatrin [5, 7]. Genetische Defekte der 5-Oxoprolinase können besonders bei Neugeborenen eine Azidose auslösen [11].

Das Wichtigste für die Praxis

- Bei Atemnot hilft die Blutgasanalyse, zwischen einer pulmonalen und einer metabolischen Ursache zu unterscheiden.
- Die Kombination aus Flucloxacillin und Paracetamol kann, insbesondere bei bestehenden Risikofaktoren, zu einer metabolischen Azidose führen. Die Kombination dieser Medikamente sollte kritisch betrachtet werden.
- Risikofaktoren für die Entwicklung einer metabolischen Azidose durch 5-Oxoprolin-Akkumulation sind neben der Einnahme von Flucloxacillin, Ciprofloxacin, Netilmicin, Vigabatrin und Paracetamol: Hohes Alter, weibliches Geschlecht, Unterernährung, Niereninsuffizienz, chronische Leberinsuffizienz, Alkoholabusus sowie Sepsis [1].
- Für die Therapie der metabolischen Azidose durch 5-Oxoprolin-Akkumulation gibt es keine Vorgaben, neben dem Stopp der auslösenden Medikation können supportiv N-Acetylcystein sowie Natriumbikarbonat gegeben werden.

Risikofaktoren für die Entwicklung einer Azidose sind neben der Einnahme von Flucloxacillin, Ciprofloxacin, Netilmicin, Vigabatrin sowie Paracetamol hohes Alter, weibliches Geschlecht, Unterernährung, Niereninsuffizienz, chronische Leberinsuffizienz, Alkoholabusus, unkontrollierter Diabetes sowie Sepsis [1].

Die metabolische Azidose wurde in den Fallberichten mitunter durch Sistieren der Antibiotika- und Paracetamol-Therapie und Gabe von N-Acetylcystein behandelt. Vorgaben zur Behandlung bestehen nicht.

Zum Zeitpunkt der Verlegung auf die Intensivstation nahm die Patientin seit mindestens einem Monat Paracetamol in der Maximaldosis ein (4 g bei einem Körpergewicht von knapp 70 kg). Die Flucloxacillin-Therapie wurde ebenfalls bereits über mehr als vier Wochen durchgeführt. Es lagen Risikofaktoren für die Ausbildung einer metabolischen Azidose [1] wie eine Niereninsuffizienz, hohes Alter, weibliches Geschlecht und eine Sepsis vor.

Um den Verdacht auf eine 5-Oxoprolin-Akkumulation zu erhärten, wurde der 5-Oxoprolin-Spiegel im Urin bestimmt, der stark erhöht war (31 200 mmol/mol Kreatinin, Norm <110 mmol/mol Kreatinin). Da es sich hierbei um keine Standarduntersuchung handelte, waren die Proben an ein externes Labor verschickt worden. Die Ergebnisse trafen erst ein, als die Patientin bereits wieder stabil auf der Normalstation war. Sie bekräftigten jedoch den Entscheid, trotz eines schlechteren Wirkprofils auf die alternative antibiotische Therapie mit Vancomycin gewechselt und auf Flucloxacillin verzichtet sowie die Schmerztherapie mit Hydromorphon weitergeführt zu haben.

Der besondere Fall

Korrespondenz

Mitja Fischer
Klinik für Allgemeine Innere Medizin
Spital Nidwalden
Ennetmooserstrasse 19
CH-6370 Stans
mitja.fischer[at]spital-nidwalden.ch

Ethics Statement

Ein schriftlicher Informed Consent zur Publikation liegt vor.

Conflict of Interest Statement

Die Autorin und die Autoren haben deklariert, keine potentiellen Interessenskonflikte zu haben.

Literatur

- 1 Mayatepek E. 5-Oxoprolinuria in patients with and without defects in the gamma-glutamyl cycle. Eur J Pediatr. 1999;158(3):221–5.
- 2 Creer MH, Lau BW, Jones JD, Chan KM. Pyroglutamic acidemia in an adult patient. Clin Chem. 1989;35(4):684–6.
- 3 Pitt JJ, Brown GK, Clift V, Christodoulou J. Atypical pyroglutamic aciduria: possible role of paracetamol. J Inherit Metab Dis. 1990;13(5):755–6.
- 4 Duewall JL, Fenves AZ, Richey DS, Tran LD, Emmett M. 5-Oxoproline (pyroglutamic) acidosis associated with chronic acetaminophen use. Proc (Bayl Univ Med Cent). 2010;23(1):19–20.
- 5 Bonham JR, Rattenbury JM, Meeks A, Pollitt RJ. Pyroglutamic aciduria from vigabatrin. Lancet. 1989;1(8652):1452–3.

- 6 Fenves AZ, Kirkpatrick HM 3rd, Patel VV, Sweetman L, Emmett M. Increased anion gap metabolic acidosis as a result of 5-oxoproline (pyroglutamic acid): a role for acetaminophen. Clin J Am Soc Nephrol. 2006;1(3):441–7.
- 7 Croal BL, Glen AC, Kelly CJ, Logan RW. Transient 5-oxoprolinuria (pyroglutamic aciduria) with systemic acidosis in an adult receiving antibiotic therapy. Clin Chem. 1998;44(2):336–40.
- 8 Zand Irani A, Borchert G, Craven B, Gibbons H. Flucloxacillin and paracetamol induced pyroglutamic acidosis. BMJ Case Rep. 2021;14(1):e237536.
- 9 Osborne W, Chavda A, Katritsis G, Friedland JS. 2019. Lesoon of the month 1: a rare adverse reaction between flucloxacillin and paracetamol. Clin Med (Lond). 2019;19(2):127–8.
- 10 van Montfort P, Helmich F, Mostard G, van Twist D. 5-oxoproline acidosis caused by acetaminophen and flucloxacillin treatment – a case report. Acute Med. 2022;21(1):47–9.
- 11 Divry P, Roulaud-Parrot F, Dorche C, Zobot MT, Contraire B, Hagenfeldt L, Larsson A. 5-oxoprolinuria (glutathione synthetase deficiency): a case with neonatal presentation and rapid fatal outcome. J Inherit Metab Dis. 1991;14(3):341–4.



Mitja Fischer, dipl. Arzt
Klinik für Allgemeine Innere Medizin,
Spital Nidwalden, Stans

Anzeige



BUCHVORSTELLUNG

EMH Schweizerischer Ärzteverlag



**Simone Haller, Helen Jung,
Beatrice Krähenbühl**

Ausbildungsprogramm für die Lehrbetriebe – Medizinische Praxis- assistentin EFZ



Dieses und weitere Bücher finden Sie hier:
shop.emh.ch/collections/all