

疑似使用Ertapenem 引起癲癇復發案例報告

三軍總醫院澎湖分院臨床藥劑科藥師 曾俊銓

三軍總醫院藥師 郭俊良

摘要

Ertapenem屬於carbapenems類抗生素，能廣泛對抗多種革蘭氏陽性及陰性需氧菌、厭氧菌，其適應症為治療病患由具感受性之微生物所引起的中度至重度感染，常見的不良反應包括腹瀉、靜脈輸注部位的併發症、噁心和頭痛等，另在臨床試驗中接受ertapenem治療的病人中，有0.2%的病人曾有癲癇發作的不良反應。本文報告一位多年以phenytoin控制癲癇（由腦梗塞引起）良好病患，於ertapenem治療細菌感染期間復發，一日發作頻率曾高達8-10次，經更換藥物及持續照護後，發作頻率逐漸降低，並於4日後無發作癲癇；對本案例之ertapenem引起癲癇復發進行相關性評估後，顯示該項藥物極有可能（Naranjo評估表得分7分）是引起本案例產生不良反應之藥物。經此案例報告以期使用ertapenem於有中樞神經系統方面病史且體重輕、年紀大病患時，應需更加謹慎，以減少該項藥物引起可預期藥物不良反應中樞神經系統疾病復發或惡化之發生及醫療負擔。

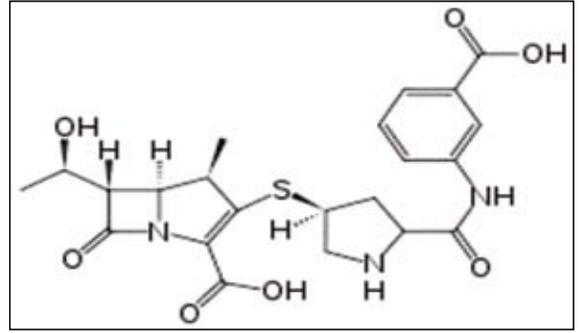
關鍵字：ertapenem、carbapenem、癲癇、神經毒性、seizure、neurotoxicity

壹、前言

Ertapenem屬於carbapenems類抗生素（如imipenem、meropenem），它的化學結構（如圖一）與 β -lactam類抗生素（如penicillins和cephalosporins）相似，不同處為缺少硫原子將core ring與

β -lactam ring連接^{1,2}。Ertapenem能廣泛對抗多種革蘭氏陽性及陰性需氧菌、厭氧菌（如表一），其殺菌機轉為與盤尼西林結合蛋白（Penicillin binding proteins; PBPs）結合而抑制細菌細胞壁合成，其適應症為治療病患由具感受性之微生物所引起的中度至重度感染，而且適用於下列

感染在尚未鑑定出病原菌之前按經驗的治療處理：1.複雜的腹腔內感染；2.複雜的皮膚和皮膚組織感染；3.感染性肺炎；4.複雜的尿道感染，包括腎盂腎炎；5.急性骨盆感染，包括產後子宮內肌炎、敗血性流產和手術後婦科感染。Ertapenem常見的不良反應包括腹瀉、靜脈輸注部位的併發症、噁心和頭痛等。



圖一 Ertapenem結構式

表一 在體外試驗和臨床感染情況下，ertapenem可對抗微生物菌株

需氧性和兼性厭氧性 革蘭氏陽性微生物	需氧性和兼性厭氧性 革蘭氏陰性微生物	厭氧性微生物
<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Escherichia coli</i>	<i>Bacteroides fragilis</i>
<i>Streptococcus agalactiae</i>	<i>Haemophilus influenzae</i>	<i>Clostridium species</i>
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	(不包括 <i>Clostridium difficile</i>)
<i>Streptococcus pyogenes</i>	<i>Moraxella catarrhalis</i>	<i>Eubacterium species</i>
	<i>Proteus mirabilis</i>	<i>Peptostreptococcus species</i>
		<i>Porphyromonas asaccharolytica</i>
		<i>Prevotella species</i>

貳、案例報告

病患為81歲女性，於97年6月9日因呼吸衰竭入院，另有泌尿道感染、高血鉀、胃潰瘍、癲癇、第二型糖尿病、貧血、氣喘、中風等病史，其中癲癇（由腦梗塞引起）以phenytoin控制多年良好，但於6月17日復發，6月18日發作4次、6月19日7-8次、6月20日8-10次、6月21日6-8次、6月22日3-4次、6月23日3-4次、6月24日3次，癲癇發作期間另給予lorazepam inj 2 mg/1 mL、diazepam inj 10 mg/2 mL、phenytoin Na inj 250 mg/ 5 mL、clonazepam tab 2 mg治療。

病患於6月12日發燒，懷疑因細菌感染引起，故作細菌培養並先給予ciprofloxacin 500 mg BID口服治療，6月16日培養報告具有*Escherichia coli* (ESBL)、*Klebsiella pneumoniae*等2菌

種，改ertapenem 1 gm IV HS治療，由於6月17日癲癇復發，懷疑6月16-20日注射ertapenem所引起之不良反應，故於6月21日起將該藥停用（已治療5日），改用meropenem 500 mg IV Q8h.，6月25日起病人無發作癲癇。

參、討論與分析

本案例於癲癇復發（6月17日）之前使用藥品共ertapenem等14種；其中於癲癇無發作(6月25日)後仍繼續使用的共acetylcysteine等11種，故應可排除掉仍繼續使用之11種藥物引起癲癇的可能性，因此引起此不良反應的可疑藥物可能性較高為ertapenem、acetaminophen及ciprofloxacin等3種（如表二），經查acetaminophen及ciprofloxacin並無發現

表二 住院期間用藥紀錄

項次	藥品學名	途徑	數量/次	給藥頻率	6/9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30
1	acetylcysteine granules 100 mg/1.5 gm	PO	1	TID																						
2	Ca polystyrene sulfonate powder 5 gm	PO	1	TID																						
				BID																						
3	domperidone tab. 10 mg	PO	1	TIDAC																						
4	phenytoin cap. 100 mg	PO	2	QD																						
				3	HS																					
5	dipyridamole tab. 25 mg	PO	1	TID																						
6	esomeprazole tab. 40 mg	PO	1	QDAC																						
7	furosemide tab. 40 mg	PO	1	BID																						
8	procatерol HCl tab. 25 μg	PO	1	Q12h																						
9	repaglinide tab. 1 mg	PO	1	QDAC																						
10	sennosides tab. 20 mg	PO	2	HS																						
11	acetaminophen tab. 500 mg	PO	1	ST				3次																		
12	ciprofloxacin HCl tab. 500 mg	PO	1	BID																						
13	ertapenem inj. 1 gm	IV	1	HS																						
14	furosemide inj. 20 mg/2 mL	IV	1	ST																						
15	lorazepam inj. 2 mg/1 mL	IV	1	ST																						
16	phenytoin Na inj. 250 mg/5 mL	IV	1	ST																						
17	diazepam inj. 10 mg/2 mL	IV	1	ST																						
18	meropenem trihydrate inj. 250 mg	IV	2	Q8h																						
19	clonazepam tab. 2 mg	PO	1	ST																						
				HS																						
20	diphenhydramine HCl inj. 30 mg/1 mL	IV	1	ST																						

該藥物曾有引起癲癇的報告記載，而在臨床試驗中接受ertapenem治療的病人中，有0.2%的病人曾有癲癇發作的不良反應³，故懷疑為ertapenem引起病人癲癇發作的可能性較高。

另病患住院期間之用藥中，尚有可引起癲癇之不良反應為meropenem及

clonazepam等2種藥品，meropenem對曾有癲癇病史者或中樞神經障礙患者，易引起痙攣，意識障礙等中樞神經症狀⁴，其為取代ertapenem之抗生素用藥，自6月21日開始施打後，病人每日癲癇發作次數有逐漸降低，至6月25日起就無發作；clonazepam對於某些形式的癲癇患者在

長期治療期間可能會出現發作頻率升高的現象⁵，其為治療病人癲癇發作而使用，於6月22日臨時服用一顆，自6月25日之後則每天睡前服用一顆。根據癲癇發作之時間點及頻率，可排除上述2種藥物引起癲癇之可能性。

綜合上述，在本案例中，ertapenem為病患用藥中引起癲癇不良反應的可能性

最高，其藥物不良反應之相關性及嚴重度討論如下：

1. 患者於使用ertapenem 1天後癲癇復發，以Naranjo評分表對本案例之ertapenem引起癲癇不良反應進行相關性評估後（如表三），顯示該項藥物極有可能（得分5-8分）是引起本案例產生不良反應之藥物。

表三 Ertapenem不良反應相關性之分析探討 - Naranjo評估表之分數

	是	否	不知	分數
1. 以前是否有關於此不良反應確實的報告？	+1	0	0	+1
2. 此不良反應是否發生在可疑藥物投藥之後？	+2	-1	0	+2
3. 停藥後，不良反應是否獲得改善？	+1	0	0	+1
4. 再度投藥，此不良反應是否再度發生？	+2	-1	0	0
5. 是否有其它原因(非藥物)會導致此反應？	-1	+2	0	+2
6. 給予安慰劑是否會產生此反應？	-1	+1	0	0
7. 在血中或體液中，是否測得該藥物達中毒濃度？	+1	0	0	0
8. 此反應是否在藥物劑量增加時加劇，劑量減少時減輕？	+1	0	0	0
9. 此病人過去是否曾對相同或類似藥物產生過類似的反應？	+1	0	0	0
10. 此不良事件是否有其它客觀證據確認？	+1	0	0	+1
			總分	7

A. ≤0分：存疑 B. 1-4分：可能 C. 5-8分：極有可能 D. ≥9分：幾可確定

2. 因該藥物在一般治療劑量正常使用時，產生非已知藥理作用的其他副作用，故其發生型態屬不可預期；其引起癲癇不良反應機轉尚未建立，但極可能因其競爭性抑制 γ -aminobutyric acid (GABA屬抑制性神經傳導物質)導致降低抑制，其它假設機轉可能因它作用在N-methyl-D-aspartate及 α -amino-3-hydroxy-5-methyl-isoxazolepropionate受体複合物(receptors complexes)⁶，ertapenem引起癲癇之神經毒性危險因子有病患腎功

能不佳(尿排出量<20 mL/min)、體重輕(<56 kg)、年紀大(>70歲)、中樞神經系統不正常病史等⁷，可能降低先前或現在有中樞神經系統疾病且中度腎功能不佳病患之痙攣閾值⁸；本案例則具有體重輕(54 kg)、年紀大(81歲)、癲癇病史等3項神經毒性危險因子。

3. 本案例藥物不良反應之嚴重程度屬中度(需加藥矯治並延長住院時間)，其處置為停藥更換其它藥物治療原來疾病且另加藥物處理不良反應。

肆、Ertapenem引起癲癇不良藥物反應文獻回顧

在一篇對腹膜透析病人使用ertapenem治療引起癲癇的文獻中指出，ertapenem在腎功能下降的病人中會明顯延長其排除半衰期，所以，ertapenem在腎功能不全病人的治療使用上應謹慎地評估⁷。在The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy中有提出carbapenem類藥物在腎功能不全病人的建議調整治療劑量⁹，另在接受腹膜透析治療之病人則不建議使用ertapenem治療，宜改用其他藥物以避免引起藥物不良反應⁷。

在其他接受ertapenem治療引起癲癇的案例報告中^{7,8,10-12}，可觀察到如有腦部或中樞神經系統方面病史之病人接受ertapenem治療後，可能易誘發癲癇，其中有部分病人併有腎功能不良病史。所以，病人如有中樞神經系統方面病史，在使用ertapenem上應需更加謹慎。

伍、結論

Ertapenem引起癲癇之藥物不良反應報告稀少，病患如有癲癇其它危險因子（腎功能不佳、體重輕、年紀大、中樞神經系統不正常病史等），由於其它carbapenems類抗生素（如imipenem、meropenem）亦有可能發生癲癇之藥物不良反應，故應該值得考慮將ertapenem改由其它廣效性抗生素取代例如piperacillin/ tazobactam及

fluoroquinolones，以減少該項藥物引起可預期藥物不良反應中樞神經系統疾病復發或惡化之發生及醫療負擔。

參考資料：

1. Prescribing information. Invanz (ertapenem). Whitehouse Station, NJ: Merck & Co., April 2004.
2. De Sarro A, Ammendola D, Zappala M, Grasso S, et al: Relationship between structure and convulsant properties of some β -lactam antibiotics following intracerebroventricular microinjection in rats. *Antimicrob Agents Chemother* 1995; 39: 232-7.
3. Teppler H, Gesser RM, Friedland IR, et al: Safety and tolerability of ertapenem. *J Antimicrob Chemother* 2004; 53(Suppl 2): 75-81.
4. Norrby SR, Gildon KM. Safety profile of meropenem: a review of nearly 5000 patients treated with meropenem. *Scand J Infect Dis* 1999; 31: 3-10.
5. Gerald K. McEvoy, Elaine K. Snow, Linda Kester, eds. *AHFS Drug Information, the American Society of Health-System Pharmacists, Inc.*, 2007: 2211.
6. Koppel BS, Hauser WA, Politis C, et al: Seizures in the critically ill: the role of imipenem. *Epilepsia* 2001; 42: 1590-3.
7. Arnold H Seto, Jessica C Song, Steven S Guest: Ertapenem-associated seizures in a peritoneal dialysis patient. *The Annals of Pharmacotherapy* 2005; 39(2): 352-6.
8. Alberto E. Fica, Nancy J. Abusada: Seizures associated with ertapenem use in patients with CNS disorders and renal insufficiency. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases* 2008; 40(11): 983-5.
9. Gilbert DN, Moellering RC, Eliopoulos GM,

- Sande MA, eds. The Sanford guide to antimicrobial therapy, 34th ed. Hyde Park, VT: Antimicrobial Therapy, Inc. 2004: 130.
10. Ong C, Chua AC, Tambyah PA, et al: Seizures associated with ertapenem. *Int J Antimicrob Agents* 2008; 31(3): 290.
11. Lunde JL, Nelson RE, Storandt HF: Acute seizures in a patient receiving divalproex sodium after starting ertapenem therapy. *Pharmacotherapy* 2007; 27(8): 1202-5.
12. Saidel-Odes L, Borer A, Riesenberk K, et al: History of cerebrovascular events: a relative contraindication to ertapenem treatment. *Clin Infect Dis*. 2006; 43(2): 262-3.

Suspected relapse of seizures caused by the use of ertapenem: A case report

Chun-Chuan Tseng¹, Chun-Liang Kuo²

Department of Pharmacy Practice, Tri-service General hospital Penghu branch¹

Medical Supplies and Maintenance Office, Tri-service General hospital²

Abstract

Ertapenem is a carbapenem antibiotic with widely activities against many kinds of gram-positive and gram-negative, aerobic and anaerobic bacteria, and indications for the treatment of moderate to severe infections caused by susceptible bacteria. Its common adverse reactions include diarrhea, infusion site complications, nausea, headache and etc. Furthermore, clinical trials of ertapenem revealed a seizure incidence of 0.2%. This paper reports that a well controlled patient under the treatment of seizure (caused by cerebral infraction) with phenytoin for many years relapsed seizures while taking ertapenem therapy, and the seizure frequency was ever as high as 8-10 times in a day. After the replacement of other drugs and continuous care, the seizure frequency gradually decreased and disappeared in 4 days. Assessing the correlation of relapsing seizure and ertapenem in this case indicates that the most likely cause of the adverse drug reaction is ertapenem (Naranjo

score is 7). By this case report, we expect that clinicians administering ertapenem in patients with the history of central nervous system abnormalities and low body weight, advanced age should be more cautious to reduce the recurrence or deterioration of the central nervous disease caused by this drug and the health care burden.

