

成醫藥誌

Pharmacy Forum

發行人：李 經 維

總編輯：鄭 靜 蘭

主 編：藥品諮詢組

地 址：台南市勝利路 138 號

電 話：(06) 2353535 轉 2515

[http://nckupharmacy.hosp.ncku.edu.](http://nckupharmacy.hosp.ncku.edu.tw/NewHomePage/index.asp)[tw/NewHomePage/index.asp](http://nckupharmacy.hosp.ncku.edu.tw/NewHomePage/index.asp)

藥物不良反應報告：

疑似 cefepime 引起之神經毒性

林佳穎、王瓊儀

前言

Cefepime 為第四代頭孢菌素類抗生素 (cephalosporin)，被廣泛用於治療革蘭氏陽性與陰性菌之感染。文獻指出此抗生素可能引發神經毒性，造成病人出現意識改變、抽搐甚至癲癇發作等症狀。此不良反應較容易發生於腎功能不全、洗腎病人、藥品劑量過高、有腦傷病史及高齡族群。

本文將討論一位洗腎病人疑似使用 cefepime 後發生意識改變，且過去亦曾發生對類似藥物產生神經毒性不良反應的紀錄。

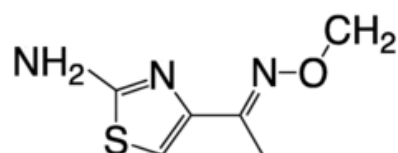
案例簡介

一位 85 歲女性病患，身高 140 公分、體重 40.6 公斤，有高血壓、糖尿病、心房顫動、肝硬化、末期腎病並接受血液透析治療的慢性病史，過去有疑似使用 ceftriaxone 及 valaciclovir 發生意識改變的不良反應紀錄。此次住院因肺炎使用經驗性抗生素 cefepime 1 g QD IVD 治療，用藥 3 天後發生意識狀態改變，無法自主睜眼與正常回答問題，GCS (Glasgow Coma Scale) 總分由 13 分下降至 8 分 (E1V3M4)，用藥 9 天後因意識狀態未恢復，經會診神經科醫師後停用 cefepime。病人於停藥後意識狀態逐漸改善，停藥後第 4 天有睜眼反應 (E3V1M4)，整體意識狀態於停藥後第 5 天恢復 (E4V2M5)。考量藥品

使用時序性並排除其他可能引發意識改變的原因後，懷疑是 cefepime 引起的副作用。

案例評估

本案例於用藥後第 3 天發生不良反應，且停藥後 5 天症狀緩解，符合文獻統計 cefepime 引起神經毒性的特性。病人過去有使用 ceftriaxone 產生意識改變的紀錄，由於 ceftriaxone 的結構與 cefepime 有相同的 C-7 位官能基 (圖一)，可由學理上判斷同樣有引發神經毒性的風險 [1]。依 Naranjo scale 評估為 5 分，屬於極可能的不良反應 (表一)。



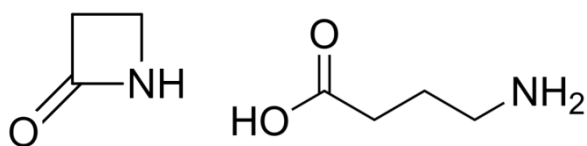
圖一、Cefepime 與 ceftriaxone C-7 位官能基

討論

一、文獻回顧與可能機轉

根據 2022 年的一篇統合分析，cefepime 引起的神經毒性平均於用藥後 3—6 天發生，常見臨床症狀有意識改變 (93%)、癲癇 (39%)、肌陣攣 (37%) 或失語症 (11%)，這些副作用通常屬可逆性，多數病人於停藥後 2—5 天症狀可緩解，部分需藉由血液透析或抗癲癇藥物治療 [2]。可能機轉認為是 cefepime 的 β -lactam ring 與神經傳導物質 GABA 的結構相似 (圖二)，當 cefepime 與 GABA 受體結合後會拮抗 GABA 本身的抑

制作用，進而導致神經元過度興奮並降低癲癇發作閾值，屬於 type A 的不良反應，且與 cefepime C-3 與 C-7 位的官能基有關 [1]。



圖二、 β -lactam ring(左)與 GABA(右)結構

二、案例回顧

經彙整文獻之案例報告（表二），對照其他洗腎病人使用 cefepime 發生神經毒性，案例 2 未依腎功能調整而有藥品劑量過高的疑慮，而本案例與案例 3 皆使用血液透析病人之建議劑量，仍發生神經毒性，可見若合併其他危險因子（如高齡族群等），使用藥品期間仍需密切監測意識狀況變化。

三、危險因子與處置

Cefepime 引起神經毒性的危險因子包含腎功能不全（含血液透析）、藥品劑量過高、有腦部相關病史及老年人[2]。約 85% 的藥物經由腎臟以原型排除，其清除率會依腎功能不全的程度隨之下降，末期腎臟病接受血液透析病人藥物之半衰期可長達 13.5 小時[3]。雖然 cefepime 可經由血液透析排除 70—85%，但因腎功能不全、血中蛋白質下降與有機酸累積等原因，會使藥物於腦脊髓液/血液濃度比例提升，使神經毒性的風險增加[4]。因此，cefepime 需依腎功能不全程度調整劑量，根據 UpToDate 及仿單建議，血液透析病人建議劑量為 0.5—1 g QD [3]。

2020 年一篇回顧性研究顯示，較高的血中波谷濃度（trough）有相對較高的神經毒性風險，其結論建議將 cefepime 目標血中波谷濃度訂為小於 7.5 mg/L [5]。目前院內尚無法量測 cefepime 血中濃度，可考慮於開方警訊系統新增神經毒性高風險族群的相關提

醒，警示醫療人員此不良反應的可能性。

結論

綜合以上文獻回顧及案例評估，洗腎病人為使用 cefepime 發生神經毒性的高風險族群，劑量的調整極為重要，除需參考腎功能外，要同時考量病人年紀等其他危險因子，來評估神經毒性的風險並適當地調整劑量。此外，基於藥品結構的相似性，具相同官能基的頭孢菌素類抗生素，如 ceftriaxone 亦有神經毒性的疑慮，因此若懷疑發生 cefepime 引起的神經毒性，建議需立即停藥並改用其他不同結構或神經相關副作用風險較低的廣效型抗生素。

參考文獻

1. Roger, C., & Louart, B. (2021). Beta-Lactams Toxicity in the Intensive Care Unit: An Underestimated Collateral Damage? *Microorganisms*, 9(7),1505. <https://doi.org/10.3390/microorganisms9071505>
2. Maan, G., Keitoku, K., Kimura, N., Sawada, H., Pham, A., Yeo, J., Hagiya, H., & Nishimura, Y. (2022). Cefepime-induced neurotoxicity: systematic review. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*, 77(11),2908–2921. <https://doi.org/10.1093/jac/dkac271>
3. UpToDate. (n.d.). Cefepime: Drug information. Retrieved August 2, 2024, from <https://www.uptodate.com/contents/search>
4. Durand-Maugard, C., Lemaire-Hurtel, A. S., Gras-Champel, V., Hary, L., Maizel, J., Prud'homme-Bernardy, A., Andréjak, C., & Andréjak, M. (2012). Blood and CSF monitoring of cefepime-induced neurotoxicity: nine case reports. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*, 67(5), 1297–1299.

- <https://doi.org/10.1093/jac/dks012>
5. Boschung-Pasquier, L., Atkinson, A., Kastner, L. K., Banholzer, S., Haschke, M., Buetti, N., Furrer, D. I., Hauser, C., Jent, P., Que, Y. A., Furrer, H., & Babouee Flury, B. (2020). Cefepime neurotoxicity: thresholds and risk factors. A retrospective cohort study. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, 26(3), 333–339. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2019.06.028>
6. Yadla, M., Kishore, C. K., Sriramnaveen, P., Reddy, Y. S., Sainaresh, V. V., Bhuma, V., & Sivakumar, V. (2011). Neurotoxicity due to cefepime in patients on maintenance hemodialysis. *Saudi journal of kidney diseases and transplantation : an official publication of the Saudi Center for Organ Transplantation, Saudi Arabia*, 22(5), 1026–1027.
7. Dixit, S., Kurle, P., Buyan-Dent, L., & Sheth, R. D. (2000). Status epilepticus associated with cefepime. *Neurology*, 54(11), 2153–2155. <https://doi.org/10.1212/wnl.54.11.2153>
8. Ferrara, N., Abete, P., Giordano, M., Ferrara, P., Carnovale, V., Leosco, D., Beneduce, F., Ciarambino, T., Varricchio, M., & Rengo, F. (2003). Neurotoxicity induced by Cefepime in a very old hemodialysis patient. *Clinical nephrology*, 59(5), 388–390. <https://doi.org/10.5414/cnp59388>

表一、Naranjo scale評估結果

1.此不良反應是否有研究報告確定？	是(+1)	否(0)	不知(0)
2.此不良反應是否發生於服藥之後？	是(+2)	否(-1)	不知(0)
3.當停藥或使用此藥之解藥，不良反應是否減輕？	是(+1)	否(0)	不知(0)
4.停藥一段時間再重新使用該品項，同樣的不良反應是否再度發生？	是(+2)	否(-1)	不知(0)
5.有沒有其他原因（此藥以外）可以引起同樣之不良反應？	是(-1)	否(+2)	不知(0)
6.當給予安慰劑時，此項不良反應是否會再度發生？	是(-1)	否(+1)	不知(0)
7.此藥物的血中濃度是否達到中毒劑量？	是(+1)	否(0)	不知(0)
8.對此病人而言，藥物劑量與不良反應的程度是否成正向關係？	是(+1)	否(0)	不知(0)
9.病人過去對同樣或類似藥物是否也產生同樣的不良反應？	是(+1)	否(0)	不知(0)
10.此項不良反應是否有客觀的証據？	是(+1)	否(0)	不知(0)
≥9分：確定；5-8分：極可能；1-4分：可能；≤0分：存疑	總分: 5分，極可能		

表二、相關案例報告文獻比較表

	本文案例	文獻案例 1 [6]	文獻案例 2 [7]	文獻案例 3 [8]
年齡/性別	85/女	45/男	44/男	82/男
過敏史	Ceftriaxone: 意識改變	N/A	N/A	N/A
Cefepime 適應症	肺炎	肺炎	肺炎	肺炎
藥品劑量	1 g/天	N/A	2 g/天	1 g/天
潛伏期	3 天	2 天	1 天	4 天
神經毒性症狀	意識改變	肌陣攣	意識改變、癲癇	癲癇
處置	停藥、洗腎	停藥、洗腎	停藥、加 valproic acid	停藥、洗腎
緩解時間	5 天	3 天	1 天	3 天