

成醫藥誌

Pharmacy Forum

發行人：楊 俊 佑
總編輯：張 慧 真
主 編：藥品諮詢組
地 址：台南市勝利路 138 號
電 話：(06)2353535 轉 2515
<http://www.ncku.edu.tw/~pharmacy/>
八十年十月創刊
新聞局出版事業登記證
局版台省誌字第1207號

Cefpirome 引起之過敏反應 (hypersensitivity reaction) -暫時性視力喪失

施玉芬、葉鳳英、周辰熹¹

引言

Cefpirome，分子量 514.58 g/mol[1]，歸類為第四代頭孢菌素類(cephalosporins)，是一種半合成具殺菌性的廣效注射用抗生素，可結合於 penicillin-binding proteins 以抑制細菌細胞壁的合成。相較於 ceftazidime 等第三代頭孢菌素類， β -lactamase 對 cefpirome 親和力(binding affinity)較低，因此藥品穩定性較佳，用於對革蘭氏陰性菌如 Enterobacteriaceae、Pseudomonas aeruginosa 及革蘭氏陽性菌具感受性的感染症[2]。常見副作用包括過敏反應、噁心、嘔吐、腹瀉等，其中皮膚過敏反應如皮疹(rash)、蕁麻疹(urticaria)、搔癢(pruritus)、發燒；嚴重過敏反應如血管水腫(angioedema)、氣管痙攣(bronchospasm)，可能需緊急治療。如同其他頭孢菌素抗生素，也曾有多形性紅斑(erythema multiforme)、Stevens-Johnson 症候群(Stevens-Johnson Syndrome, SJS)、毒性上皮溶解性壞死(toxic epidermal necrolysis, TEN)等案例報告[3]。然而於文獻中則鮮少被提及視力喪失症狀，在此我們報告一例注射 cefpirome 引發暫時性視力喪失及相關過敏反應的案例。

本期要目

- Cefpirome 引起之過敏反應(hypersensitivity reaction)-暫時性視力喪失……………施玉芬、葉鳳英、周辰熹
- 失眠症在老年人的治療……………陳乃瑜、廖玉娟、張裕英、周辰熹
- 新藥通知……………藥品諮詢組

案例報告

本個案為 44 歲男士，身高 163 cm，體重 120 kg，沒有糖尿病或高血壓病史，本身為 B 型肝炎病毒帶原者(hepatitis B virus carrier)，有痛風性關節炎病史，約在 2007-2008 年時雙眼曾接受白內障手術。過去一年痛風發作次數約十次以上，發作時皆自行於社區診所接受藥物注射或自行服藥，沒有已知的藥物過敏史。於 2010 年 10 月 13 日開刀接受右側全膝關節置換(total knee replacement, TKR)，此次因右膝關節傷口感染而於 11 月 4 日入院接受治療。入院後醫師先經驗性選擇注射 cefazolin 1 g q8h、gentamicin 240 mg qd 及口服 rifampin 600 mg qd 治療；11 月 8 日再依據傷口培養出 *Enterobacter cloacae* 及 *Acinetobacter baumannii* 並依敏感性試驗結果，停用 cefazolin 改為 cefpirome 2 g q12h。靜脈滴注 cefpirome 約 30 分鐘左右患者即主訴呼吸喘、視力模糊接著進展為雙眼皆看不見、全身癢並伴隨有滲便(fecal soiling)。醫師評估時病患肢體及軀幹有明顯、大小不一的皮膚疹塊；沒有發燒，血壓及心跳均無異常，懷疑為過敏反應引起，立

即囑咐停止滴注 cefpirome，冰敷癢處，並注射 diphenhydramine 30 mg 及 hydrocortisone 100 mg 以緩解症狀，同時照會眼科及感染科。

眼科會診時，病患甚至無法執行指算(finger counting)，僅可感覺到光線；醫師當時診斷為暫時性黑矇(amaurosis fugax)，且病人為肥胖之高危險者，無法排除視網膜中央動脈阻塞(central retinal artery occlusion, CRAO)或視網膜中央靜脈阻塞(central retinal vein occlusion, CRVO)；感染科醫師建議將抗生素改為注射劑型之 levofloxacin 750 mg qd。回顧病患藥歷，考量 rifampin 曾有眼睛相關之不良反應報告，且其抗菌範圍無法涵蓋所培養出之菌種，藥師建議停用 rifampin。整起事件發生於 11 月 8 日中午，給予 cefpirome 2 g 靜脈滴注約 30 分鐘後病人即主訴看不見，已滴注之藥量約 30 ml (相當約 600 mg)，視力喪失持續約一小時，當天傍晚病患視力逐漸恢復、皮膚紅疹亦明顯消退。病患住院期間用藥紀錄及檢驗數據如 Table 1-4 所示。

討論

β -Lactam 類抗生素造成的過敏反應很常見，然而以短暫視力喪失之表現卻是少見。過敏反應主要依據 Gell and Coombs classification 將機轉分成四大類：Type I reactions (IgE-mediated)、Type II reactions (cytotoxic)、Type III reactions (immune complex) 和 Type IV reactions (delayed, cell-mediated) [4]，但仍有些過敏反應缺乏足夠的免疫機轉支持而無法加以分類。臨床上以 Type I reactions 最常見，為 IgE 與藥物複合體結合於肥大細胞(mast cells)釋放組織胺及發炎媒介物質所造成，臨床表徵包括蕁麻疹(urticaria)、血管性水腫(angioedema)、支氣管痙攣(bronchospasm)、搔癢(pruritus)、嘔吐、腹瀉及過敏性反應(anaphylaxis)，在用藥後數

分鐘到一小時內即可發生。處置原則包括停用可疑藥品、給予抗組織胺或類固醇、必要時依症狀給予 epinephrine 或支氣管擴張劑(bronchodilator)[5]。而 β -lactam 類抗生素引起的過敏反應在這四種不同類型的機轉都曾有案例討論[5,6]。

Antunez 等人的研究認為 cephalosporins 引發過敏反應與其化學結構相關[7]。由於 R2 側鏈在 β -lactam 環被 β -lactamase 水解後便消失，最終產物僅剩部分的 β -lactam 環及 R1 側鏈，因此認為 R1 側鏈與過敏反應有較大關連性。另外在 Perez-Inestrosa 等人的研究[8]中也提及 β -lactam 開環後的中間產物 cephalosporoyl 較不穩定，結構上第三個位置上(3' position)接的 R2 側鏈成為離去基，而 R1 側鏈及部分 β -lactam 環則與攜帶蛋白(carrier protein)結合，形成「epitope」的化學結構供 IgE 辨識，使得 cephalosporins 有致敏性。推測本案例使用同為 cephalosporins 類的 cefazolin 不會過敏，卻對 cefpirome 產生過敏反應可能與 R1 側鏈結構不同有關(Figure 1)。另外，進一步探討藥物相關的危險因子包括藥物的給藥途徑、化學性質及分子量等，局部使用、肌肉或靜脈注射風險較大，口服投藥則較不容易引起過敏反應；分子結構較大者免疫原性(immunogenic)較高，但分子量較小者(小於 1000 g/mol)則可能與結合蛋白偶合形成複合物(hapten)而產生免疫原性[5,8]。

回顧藥歷，病人於事件發生前所使用的藥物包括 cefazolin、gentamicin、rifampin 及 diclofenac，對於眼睛方面的不良反應(adverse effect)，gentamicin 曾被討論的都是發生於眼用製劑或眼內注射；rifampin 雖曾有眼睛疼痛及視覺改變的報告[2]，但考量病人尚有其他如呼吸喘、皮膚表徵及滲便等症狀，且就服藥時間與事件關連性而論可能性較低，予以排除；diclofenac 曾有視覺模糊的報告[2]，但因

事件之後仍繼續使用也排除其相關性；cefazolin 則未查得相關文獻報告，因此高度懷疑為 cefpirome 所導致。以 Naranjo scale 進行評估[9]，在「此不良反應是否有研究報告確定？」，由於查無 cefpirome 與暫時視力喪失之相關文獻，但不知是否有未報告之案例，故評為不知；至於「有沒有其他原因可以引起同樣之不良反應？」，因未執行相關檢查，無法排除是否有心血管疾病因素，評估為「不知」，相關性得分為 4 分，為可能(possible) cefpirome 造成之不良反應，嚴重程度則是需作處置以防永久性傷害。

導致視力暫時喪失可能的原因如 Table 1 [10]，然而導因於藥物者仍鮮少被提及，暫時性黑矇是一個涵蓋各類型視力暫時喪失的用詞，依據發生的時程、視力回復情形及是否伴隨著疼痛分為四種型態，病因包括栓塞(embolic)、灌注不足(hypoperfusion)、血管性痙攣(angiospasm)或其他未明示病理機轉。通常是頸動脈阻塞疾病(carotid occlusive disease)的徵象，但也可能是偏頭痛或心臟血管疾病所引起[11,13]。根據 Amaurosis Fugax Study Group 建議的治療方針[12]，對於有動脈粥狀硬化或動脈病灶且不適合接受頸動脈內膜切除術(carotid endarterectomy)的暫時性黑矇病人，可以 aspirin 300-325 mg/day 治療。在 Winterkorn 等人的報告[10]則是以 DHP 類鈣離子通道阻斷劑(dihydropyridine calcium-channel blockers)治療。

早在 1985 年就有藥癮者吸食非法藥物 methamphetamine 造成暫時性黑矇的案例，作者認為這是導因於藥物造成的血管痙攣(vasospasm)，該例甚至需長期使用類固醇治療以防止復發[13]。其他於文獻中曾被報告過與眼睛相關不良反應有關的藥物包括 amiodarone、bisphosphonates (alendronate、

pamidronate、etidronate)、cyclo-oxygenase-2 inhibitors、ethambutol、hydroxychloroquine、linezolid、phosphodiesterase type 5 inhibitors (sildenafil)、tamoxifen 等[14,15]。

本案停用懷疑藥品並給予抗組織胺藥物及類固醇之後症狀獲得緩解，未特別針對短暫的視力喪失給予其他藥物作處置。Cephalosporins 並無類似 penicillins 有明確的皮膚測試(skin test)準則可依循，且由於美國並未採用 cefpirome 注射劑，可查詢資訊有限。考量此事件發生之嚴重度以及尚有其他可替代之抗生素，因此未再次投藥(re-challenge)。在此藉由本案例報告提醒臨床照顧者，藥物過敏也可能侵犯眼睛引起暫時性視力喪失，應盡快停用可疑藥物，必要時依症狀給予治療。另外，肥胖屬於心血管疾病之高危險群，對於年過 40 歲的病人，發生腦中風、視神經中風的風險較高，應評估是否有動脈粥狀硬化疾病[16,17]，以期及早發現，及早作預防和治療；此案例並未照會心臟血管科作進一步評估，因此無法釐清是否與此有關。此案例除了向藥物不良反應中心通報之外，亦將 cefpirome 登載於其過敏記錄中，希望能提升病患之用藥安全。

結論

藥物過敏通常是體內免疫系統對某特殊藥物產生的防禦反應，症狀輕微可能只是紅腫或搔癢，嚴重卻可能造成器官的損害，而 cephalosporins 引起的過敏可能與其結構之 R1 側鏈有關。對 cefpirome 過敏產生視力喪失於文獻中鮮少被提及，希望由此案例能提醒醫療人員，藥物過敏也可能以侵犯眼睛作為表現，臨床照顧者必須有警覺性作適當的處置，包括停用可疑藥品、給予抗組織胺或類固醇等，必要時需進一步評估是否有心血管疾病。

Table 1 、Causes of transient visual loss[10]

- Embolism
 - Calcific
 - Cholesterol
 - Fibrin-platelet
- Vasospasm
- Vascular occlusive disease
- Hypercoagulability
- Temporal arteritis
- Angle closure
- Optic disk drusen
- Blepharospasm
- Positional retinal detachment
- Papilledema
- Gaze-evoked amaurosis
- Transient hyphema
- UGH (uveitis-glaucoma-hyphema) syndrome
- Uhthoff phenomenon
- Sinus mucocele pressure changes

Table 2 、Medication list during hospitalization

Drugs \ Date	11/5	11/7	11/8	11/14	11/16	11/18	11/19	11/22	11/23	11/26
Cefazolin 1 g/vial	1 vial q8h IVD									
Gentamicin 80 mg/vial	3 vial qd IVD					1 vial qd local inj.				
Rifampin 300 mg/cap	2# qd po									
Cefpirome 1 g/vial			2 vial q12h IVD							
Levofloxacin 500 mg/vial			1.5 btl qd IVD							
Levofloxacin 500 mg/tab										1.5# qd po
Diphenhydramine 30 mg/amp			1 amp SC							
Diclofenac 25 mg/tab	1# qid po									
Naproxen 250 mg/tab									1# tid po	
Propoxyphene/ Acetaminophen 65/650 mg/tab					1# qid po					
Hydrocortisone 100 mg/vial			1 vial IVP			1 vial q12h IVD				
Allopurinol 100 mg/tab					1# qd po					
Colchicine 0.5 mg/tab								1# tid po	1# bid po	

Table 3 、Hematology report

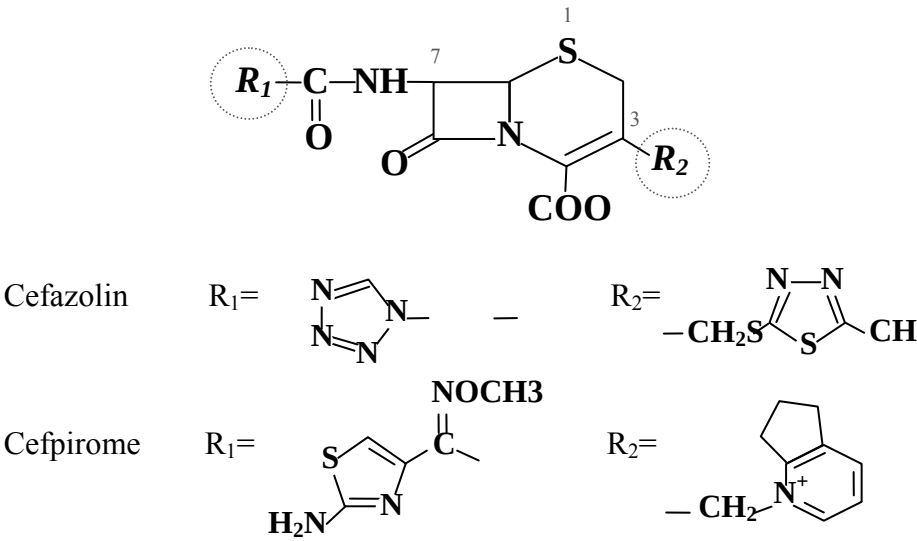
Parameter	Reference range	11/4	11/8	11/11	11/14	11/18	11/22	11/25
WBC ($10^3/\mu\text{l}$)	3.4-9.1	13.6			11.6	17.9	24.1	18.7
RBC ($10^6/\mu\text{l}$)	4.26-5.56	3.9				3.56	3.99	4.12
Hb (g/dl)	13.5-17	12.7			11	11.4	12.4	12.5
Hct (%)	39.1-48.9	37.5			32.3	32.8	37.2	38.1
Plt ($10^3/\mu\text{l}$)	138-353	391			396	518	592	480
ESR (mm/hr)	0-15	44	60	43	83	63	60	43
Blast (%)						0	0	0
Pro (%)						0	0	0
Myelo (%)						1	0	1
Meta (%)						3	0.5	2
Band (%)						3	4.5	1
Seg (%)	43-64	72.1			68.5	76	77	79
Eos (%)	0-6	1			1.3	0	0	0
Baso (%)	0-1	1.3			0.3	0	0	0
Lymph (%)	27-47	17.5			17.9	11	11.5	11
Mono (%)	3-9	8.1			12	6	6.5	6

Table 4 、Biochemistry report

Parameter	Reference range	11/4	11/8	11/11	11/14	11/15	11/18	11/20	11/22	11/25
Albumin (g/dl)	3.5-5					3.3				
BUN (mg/dl)	7-21	15			9		11		8	8
Scr (mg/dl)	0.7-1.5	0.92			1.54		1.06		0.73	0.74
Uric acid (mg/dl)	4.3-7.7							7.7		
AST (U/L)	0-39	30			38					
ALT (U/L)	0-54	23			20					
Na (mmol/L)	135-148	142			134		133		141	139
K (mmol/L)	3.5-5	4			3.1		3.3		2.5	2.7
Cl (mmol/L)	98-107	104					97		87	94
CRP (mg/l)	0-8	52.6	151.6	147.2	239.6		138		63.7	35.4

Table 5 、 The Naranjo adverse drug reaction probability scale

	Yes	No	Do not know
1. Are there previous conclusive reports on this reaction?	+1	0	0
2. Did the adverse event appear after the suspected drug was administered?	+2	-1	0
3. Did the adverse reaction improve when the drug was discontinued or a specific antagonist was administered?	+1	0	0
4. Did the adverse reaction reappear when the drug was readministered?	+2	-1	0
5. Are there alternative causes (other than the drug) that could on their own have caused the reaction?	-1	+2	0
6. Did the reaction reappear when a placebo was given?	-1	+1	0
7. Was the drug detected in the blood (or other fluids) in concentrations known to be toxic?	+1	0	0
8. Was the reaction more severe when the dose was increased, or less severe when the dose was decreased?	+1	0	0
9. Did the patient have a similar reaction to the same or similar drugs in any previous exposure?	+1	0	0
10. Was the adverse event confirmed by any objective evidence?	+1	0	+
Total score: 4			
Scoring: ☐ ≥ 9 , definite ☐ 5-8, probable ☒ 1-4, possible ☐ ≤ 0 , doubtful			



參考文獻

1. Cefpirome. Chemical book online [homepage on the Internet]. [Cited 2010 Dec17]. Available from: www.chemicalbook.com/ProductChemicalPropertiesCB2673505_EN.htm.
2. DRUGDEX evaluations. MICROMEDEX[®] 1.0 Healthcare series. Accessed Dec 15, 2010-Jan 9, 2011.
3. Aventis Pharma Ltd. Cefpirome (Cefrom[®]) package insert. West Malling, UK.
4. Gell PGH, Coombs RRA. Clinical Aspects of Immunology. In: Gell PGH, Coombs RRA, editors. Classification of allergic reactions responsible for drug hypersensitivity reactions. 2nd ed. Davis, Philadelphia, PA. 1968. p. 575-596.
5. Riedl MA, Casillas AM. Adverse drug reactions: types and treatment options. *Am Fam Physician*. 2003; 68:1781-90.
6. Pichler WJ. An approach to the patient with drug allergy. UpToDate online 18.3. Accessed Dec 8, 2010.
7. Antunez C, Blanca-Lopez N, Torres MJ, Mayorga C, Perez-Inestrosa E, Montañez MI, et al. Immediate allergic reactions to cephalosporins: evaluation of cross-reactivity with a panel of penicillins and cephalosporins. *Allergy Clin Immunol*. 2006; 117:404-10.
8. Perez-Inestrosa E, Suau R, Montañez MI, Rodriguez R, Mayorga C, Torres MJ, et al. Cephalosporin chemical reactivity and its immunological implications. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2005; 5:323-30.
9. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther* 1981; 30:239-45.
10. Winterkorn JM, Mack P, Eggenberger E. Transient visual loss in a 60-year-old man. *Surv Ophthalmol*. 2008; 53:301-5.
11. Burde RM. Amaurosis fugax. An overview. *J Clin Neuroophthalmol*. 1989; 9:185-9.
12. The Amaurosis Fugax Study Group. Current management of amaurosis fugax. *Stroke*. 1990; 21:201-8.
13. Shaw HE Jr, Lawson JG, Stulting RD. Amaurosis fugax and retinal vasculitis associated with methamphetamine inhalation. *J Clin Neuroophthalmol*. 1985; 5:169-76.
14. Santaella RM, Fraunfelder FW. Ocular adverse effects associated with systemic medications: recognition and management. *Drugs*. 2007; 67:75-93.
15. Li J, Tripathi RC, Tripathi BJ. Drug-induced ocular disorders. *Drug Saf*. 2008; 31:127-41.
16. Gautier JC. Amaurosis fugax. *N Engl J Med*. 1993; 329:426-8.
17. Tegos TJ, Kalodiki E, Daskalopoulou SS, Nicolaides AN. Stroke: epidemiology, clinical picture, and risk factors-Part I of III. *Angiology*. 2000; 51:793-808.