



臺北榮總藥訊

Taipei Veterans General Hospital Drug Bulletin

發行人：陳威明 出版：臺北榮民總醫院藥學部 中華民國 82 年 3 月創刊

副發行人：林永煬 地址：臺北市石牌路2段201號 電話：02-2875-7289

113年9月
第34卷第9期

主編：周千溼 網址：<https://wd.vghtpe.gov.tw/pharm/Fpage.action?muid=4117&fid=3421>
編輯：何沁沁、王斯郁、李婉詩、張豫立、王苾如

版權所有
翻印必究

藥品評估

Drug Evaluation

Cefazolin避免用於腦膜炎之迷思

張立人

多數文獻建議MSSA (methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus*) 腦膜炎之抗生素首選為 nafcillin 或 oxacillin 2 g Q4H IV，然而這類抗葡萄球菌 penicillin 給藥頻次高，可能造成注射部位疼痛或靜脈炎。Cefazolin 在 MSSA 菌血症、心內膜炎的療效近似 oxacillin，但過去認為其對血腦屏障穿透性差，而不被用於中樞神經系統 (central nervous system, CNS) 感染。這說法源自 1973 年 Mangi 等人描述針對侵襲性鏈球菌感染使用第一代頭孢菌素 cephalothin 1 g q4h IV 或 1.5 g q6h IV 治療後還是出現突破性腦膜炎感染的數個案例報告，加上後續研究發現單一劑量 cefazolin 1 g IV 於後腦脊髓液 (cerebrospinal fluid, CSF) 中驗不到濃度，故 cefazolin 不能治療 CNS 感染的說法便流傳至今。

一般來說當腦膜炎時，小分子藥物、不帶電荷、蛋白結合率低、高親脂性、對血腦屏障上外排幫浦 (efflux pump) 親和性低的藥物較容易穿透進入 CNS，但有些藥物即使可穿過血腦屏障卻容易分佈於腦組織中，導致留在 CSF 中的濃度相對低，如 macrolides 類抗生素。Cefazolin 和 oxacillin 同為小分子藥物 (分子量分別為 476.5 與 401.4 g/mol)，蛋白結合率高 (分別為 73-87% 與 90-94%)，但 cefazolin 親脂性較低 (log P 分別為 -0.58 與 2.4，越低代表越不親脂，可能導致 CNS 穿透性較低)。不過後來有報告指出 cefazolin

與 oxacillin 於腦膜炎時 CSF/serum 藥物濃度的比例，分別是 3-11% 與 1-3%。加上有不同的研究結果佐證，如 Gregoire 等人於 2019 年發現連續輸注 Cefazolin 8 g/day 或 10 g/day，CSF 中藥物濃度可分別達到 6.1 與 11.9 mg/L，搭配 levofloxacin 6 週療程，成功治癒 MSSA 腦膜炎；Le Turnier 等人於 2020 年發現連續輸注 cefazolin 6-12 g/day 至少 24hr 達穩定態後，其 CSF 中藥物濃度中位數可達到 2.8 mg/L (四分位距 2.1-5.2 mg/L)，CSF 中藥物濃度皆大於 MSSA 與腸桿菌的最低抑菌濃度 (minimal inhibition concentration, MIC) 斷點 (breakpoints) 2 mg/L。這些研究都顯示，只要劑量給足，cefazolin 其實還是可以進入 CNS 的。

這些與先前說法相悖的發現，也可能是因為藥物會延遲進入 CSF，稱為系統遲滯現象 (system hysteresis)，達到穩定態後再抽取的 CSF 濃度，會高於僅單次給藥後抽取之濃度。考量到親脂性較低，因此建議 cefazolin 2 g Q6H IV 或 8-10 g/day 連續輸注治療 2-6 週，可以做為 MSSA、coagulase negative staphylococcus (CoNS) 腦膜炎在 oxacillin 或 nafcillin 之外的治療替代選擇，如在病人對 penicillin 過敏、注射部位疼痛或靜脈炎時。但畢竟使用劑量較高，應注意少見的副作用如過敏反應、嗜中性球減少、血小板減少、腹瀉、腦病變、強直陣攣發作 (tonic-clonic seizures)、昏迷。CNS 症狀多於 1-10 天內發

生，常見於急性腎損傷未調整劑量，導致CSF中濃度上升至20-30 mg/L。通常症狀在停藥2-7天後消失。

同為第一代頭孢菌素的cefadroxil與cephalexin因側鏈結構與cefazolin不同，對血腦障壁上的efflux pump PEPT2 (peptide transporter 2) 具高度親和性；另一個第一代的cephalothin則是對efflux pump Oat3 (Organic anion transporter 3) 具高度親和性，導致藥物穿透過障壁後隨即被送回血中，因此這三個第一代頭孢菌素不被用於CNS感染。

總結來說，高劑量cefazolin 2 g Q6H IV或

8-10 g/day連續輸注治療2-6週，可作為MSSA、CoNS腦膜炎在oxacillin或nafcillin之外的治療替代選擇，此屬藥品仿單標示外使用 (off-label use)。使用時須按照腎功能調整劑量，以免進入CNS的藥物濃度過高造成癲癇、昏迷等副作用。

參考文獻：

1. Roland Nau, Fritz Sörgel and Helmut Eiffert. Penetration of Drugs through the Blood-Cerebrospinal Fluid/Blood-Brain Barrier for Treatment of Central Nervous System Infections. Clin Microbiol Rev. 2010;23:858-83.
2. Erin K McCreary, Melissa D Johnson, Travis M Jones et al. Antibiotic Myths for the Infectious Diseases Clinician. Clin Infect Dis. 2023;77:1120-5.

藥品新知

Drug Update

Brivaracetam用於局部癲癇發作

王明業

癲癇在臨床上可根據國際抗癲癇聯盟 (International League Against Epilepsy, ILAE) 於2017年的定義區分為癲癇發作 (seizure) 與癲癇症 (epilepsy)，前者為短暫性的症狀，後者為反覆發作的疾病。癲癇發作型態可分為局部性 (focal)、全般性 (generalized)、及未知 (unknown)，藥物治療則會依其形態選擇適當之抗癲癇藥物。

新一代抗癲癇藥物brivaracetam (Briviact[®]，必治癲) 之療效機轉推測與腦中的突觸囊泡蛋白2A (synaptic vesicle protein 2A, SV2A) 結合相關，其專一性及親和力皆高於同機轉藥品levetiracetam (如附表)，而其高度親和力可能與療效有關，不過確切的治療機轉未明。Brivaracetam起初於2016年獲得美國FDA核准做為16歲以上癲癇病人的局部癲癇發作 (partial-onset seizure, POS) 之輔助治療，而後2017年更

改適應症為局部癲癇發作治療，並在2021年放寬適用對象至1個月以上的兒童病人；在台灣則是於2019年取得藥證，其口服錠劑目前獲准用於4歲以上局部癲癇發作病人的治療，當病人暫時無法以口服給藥時，可以靜脈注射的方式給藥，不過因注射劑型在兒童病人的安全性尚未確立故僅限用於16歲以上病人。

2015年一項隨機分配、雙盲、安慰劑對照的多中心第3期臨床試驗以16-80歲局部癲癇發作病人為對象，探討brivaracetam的療效與安全性。試驗收錄768名使用1-2種抗癲癇藥物仍無法有效控制局部癲癇發作的病人，隨機分配至brivaracetam 100 mg/day組、brivaracetam 200 mg/day組和安慰劑組，分別有252、249和259名受試者進入12週的治療期。受試者排除90天內使用過levetiracetam者，併用的抗癲癇藥物以carbamazepine、lamotrigine和valproate居多，過半數受

試者於試驗收錄前曾使用過levetiracetam。Brivaracetam 100 mg/day 組和200 mg/day組相對於安慰劑組的28天局部癲癇發作頻率降幅為22.8% ($p<0.001$)和23.2% ($p<0.001$)；達到 $\geq 50\%$ 治療反應率的病人比例分別為38.9% ($p<0.001$)和37.8% ($p<0.001$)，均顯著優於安慰劑組的21.6%；達到無癲癇發作 (seizure freedom) 的病人比例分別是5.2% ($p=0.003$)和4.0% ($p=0.019$)，同樣顯著優於安慰劑組的0.8%。次族群分析結果顯示，無論是否曾使用levetiracetam，brivaracetam均能提供顯著優於安慰劑的抗癲癇效果，其中未曾接受levetiracetam治療的次族群所獲得之效益更加明顯。安全性方面，約有四成受試者使用brivaracetam後會發生藥物相關不良事件，最常見的不良事件包括嗜睡 (18.1%)、頭暈 (12.3%)、疲倦 (9.5%)、頭痛 (7.4%) 和泌尿道感染 (3.0%)。

2021一項事後分析研究具有局部發作續發雙側強直陣攣發作 (focal to bilateral tonic-clonic seizures, FBTCS) 的受試者，試圖探討brivaracetam附加治療的長期臨床效益。此群受試者的初始28天FBTCS頻率中位數為2.8，brivaracetam治療時間中位數為2.5年。分析結果顯示，長期brivaracetam治療下，FBTCS頻率中位數降幅為76.2%，達到50%和75%降幅的病人比例分別為68.7%和50.7%。在使用brivaracetam超過1年的病人中，51.3%的病人在整體治療期間均未發生FBTCS。以QOLIE-31-P (Patient Weighted Quality of Life in Epilepsy Inventory-Form 31) 生活品質問卷進行評估發現，1年和2年治療期間分別有43.6%和46.4%的受試者認為生活品質獲得具有臨床意義的改善。

2022年一項Cochrane系統性文獻回顧與綜合分析探討brivaracetam做為抗藥性癲癇之附加治療 (add-on therapy) 的療效和耐受性，共納入6項隨機對照臨床試驗，其中1項試驗收錄了局部和全身癲癇發作的病人，其餘5項都是以局部

癲癇發作病人為對象，共收錄2,411名病人。結果顯示brivaracetam附加治療較安慰劑更容易使癲癇發作頻率降低50%以上 [risk ratio (RR) 1.81; 95% CI 1.53-2.14] 或達到無癲癇發作狀態 (RR 5.89; 95% CI 2.30-15.13)。在安全性方面，brivaracetam和安慰劑的不良事件風險並沒有顯著差異 (RR 1.08; 95% CI 1.00-1.17)，然而brivaracetam中斷治療之比例較高 (RR 1.54; 95% CI 1.02-2.33)。Brivaracetam相比安慰劑有較高的精神方面不良反應風險，如易怒、焦慮、憂鬱等，在針對兒童病人的臨床試驗中，治療的最初三個月，精神方面不良反應發生率較高。此外，如同其他抗癲癇藥物，brivaracetam引起自殺想法或行為的風險無法被排除，因此仿單建議在考慮處方brivaracetam時，應權衡自殺想法或行為與未治療疾病的風險。

Brivaracetam做為局部癲癇發作的附加治療，可有效降低癲癇發作頻率，而長期追蹤下亦有約五成病人能獲得顯著的治療反應，並為病人帶來生活品質上具有臨床意義之改善。因brivaracetam存在精神方面不良反應及自殺風險，處方brivaracetam前須謹慎權衡病人的整體風險和益處。整體而言，對於曾使用其他抗癲癇藥物但效果不彰的局部癲癇發作病人，brivaracetam可作為新的治療選擇。

參考文獻：

1. Klein P, Schiemann J, Sperling MR, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of adjunctive brivaracetam in adult patients with uncontrolled partial-onset seizures. *Epilepsia*. 2015;56:1890-8.
2. Moseley BD, Dimova S, Elmoufti S, Laloyaux C, Asadi-Pooya AA. Long-term efficacy and tolerability of adjunctive brivaracetam in adults with focal to bilateral tonic-clonic (secondary generalized) seizures: Post hoc pooled analysis. *Epilepsy Res*. 2021;176:106694.
3. Bresnahan R, Panebianco M, Marson AG. Brivaracetam add-on therapy for drug-resistant epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2022;3:CD011501.

表、Brivaracetam與levetiracetam比較

	Brivaracetam (Briviact®)	Levetiracetam (Keppra®)
劑型	錠劑10、25、50、100 mg/tab 口服液 10 mg/ml, 300 ml 針劑 50 mg/5 ml (本院現僅有 100 mg/tab)	錠劑 500 mg/tab 口服液 100 mg/ml, 300 ml 針劑 500 mg/5 ml
適應症	口服： 4歲以上局部癲癇發作病人的治療 針劑： 16歲以上局部癲癇發作病人的治療	16歲以上病人局部癲癇發作之單獨治療 4歲以上孩童或成人病人之局部癲癇發作， 12歲以上青少年與成人病人之肌抽躍性癲癇發作，以及12歲以上青少年與成人患有體質性泛發性癲癇的原發性泛發性強直陣攣發作之輔助治療
用法用量	16歲以上成人 • 起始劑量50 mg BID • 最高劑量100 mg BID 兒科病人依體重調整劑量	16歲以上單獨治療： • 起始劑量250 mg BID • 最高劑量1500 mg BID 18歲以上輔助治療： • 起始劑量500 mg BID • 最高劑量1500 mg BID 兒科病人依體重調整劑量
肝功能不全劑量調整	成年 • 起始劑量25 mg BID • 最高劑量75 mg BID 兒科病人依體重調整劑量	輕中度肝功能不全不須調整劑量，嚴重肝功能不全者，當肌酸酐清除率小於60 ml/min/1.73 m ² 時維持劑量減半
腎功能不全劑量調整	腎功能不全不須調整劑量 ESRD：無研究資料，不建議使用	CrCl≥80 500-1500 mg BID CrCl 50-79 500-1000 mg BID CrCl 30-49 250-750 mg BID CrCl<30 250-500 mg BID ESRD洗腎者500-1000 mg QD (洗腎後建議補充劑 250-500 mg)
常見不良反應	嗜睡、鎮靜、暈眩、疲倦、噁心、嘔吐	鼻咽炎、厭食、抑鬱、具敵意/攻擊性、焦慮、失、神經質/易怒、嗜睡、頭痛、眩暈、咳嗽增加、腹痛、腹瀉、消化不良、嘔吐、噁心、潮紅、無力感/倦怠

註：CrCl 單位為ml/min；ESRD (End-Stage Renal Disease)：末期腎臟病。

