Epilepsie: antibiotica (betalactam-antibiotica / chinolonen / carbapenems)

BI: betrouwbaarheidsinterval; CDARS: clinical data analysis and reporting system; CPRD: clinical practice research datalink; CZS: centraal zenuwstelsel; DRE: Drug Resistant Epilepsy; EEG: elektro-encefalogram; GABA: γ-aminoboterzuur; IRR: incidence rate ratio; MDRD: Modification of Diet in Renal Disease; NCSE: nonconvulsieve status epilepticus; OR: odds ratio; RV: risicoverschil; SE: status epilepticus

Datum literatuursearch: 12-03-2024

CONCLUSIE
Er is geen overtuigend bewijs dat antibiotica de convulsiedrempel verlagen en de frequentie van convulsies verhogen bij patiënten met epilepsie. De bevindingen in de literatuur zijn veelal case reports en een aantal retrospectieve studies.
Voor carbapenems werd in een meta-analyse aangetoond dat er een verhoogd risico op convulsies was. Daarom wordt deze groep van antibiotica wel bewaakt.

AANVULLENDE OPMERKINGEN
Betalactam-antibiotica en chinolonen zouden de convulsiedrempel verlagen door te interfereren met de binding van de neurotransmitter γ-aminoboterzuur (GABA) op de $GABA_A$-receptor. Dit zou de inhiberende werking van GABA op de neuronale activiteit remmen (Stutter et al, 2015).

Voor penicillines en cefalosporines is het bewijs beperkt tot case reports. Convulsies kwamen voor wanneer bij patiënten met verminderde nierfunctie de dosering niet werd verlaagd en bij patiënten met meerdere neurologische aandoeningen in de voorgeschiedenis (Stutter et al, 2015).
Voor carbapenems is meer onderzoek verricht naar het verhogen van de convulsiefrequentie. Carbapenems penetreren de bloedhersenbarrière, met mogelijk een hogere concentratie in het centraal zenuwstelsel ten gevolg. Dit zou kunnen bijdragen aan het verlagen van de convulsiedrempel (Stutter et al, 2015). In vergelijking met andere antibiotica, werd in een meta-analyse voor carbapenems een hoger risico op convulsies gevonden, vooral gedreven door imipenem (Cannon et al, 2014). Een retrospectieve studie vond echter een hogere incidentie van convulsies voor ertapenem en meropenem dan voor imipenem, mogelijk omdat bij patiënten met een verhoogd risico op convulsies gebruik van imipenem werd vermeden (Neo et al, 2020). Het aantal patiënten met een voorgeschiedenis van epilepsie was echter beperkt. Daarnaast is voor deze patiënten niet vermeld of zij valproïnezuur gebruikten. Carbapenems kunnen de werking van valproïnezuur verminderen en op deze wijze convulsies uitlokken.
Ook voor de fluorchinolonen is de bewijslast beperkt tot case-reports. Een case-series uitgevoerd in databases in het Verenigd Koninkrijk en Hong Kong vond geen causaal verband tussen fluorchinolonen en convulsies. De verhoogde incidence rate ratio werd gezien in de 1-2 weken voorafgaand aan behandeling met fluorchinolonen en tijdens behandeling met fluorchinolonen (Chui et al, 2016). Dit duidt erop dat niet de fluorchinolonen maar de infectie de convulsies uitlokken.

Na inclusie van de systematische review van Sutter et al (2015) waarin literatuur is gezocht tot 2013, is gezocht naar literatuur vanaf 2013. Hierbij is aangenomen dat alle relevante literatuur tot 2013 is opgenomen in de review van Sutter et al (2015).

NB. In dit rapport is de term ‘seizure’ vertaald als convulsie.

PICO

P(atient)	Patiënt met epilepsie

I(ntervention)	Penicillines, carbapenems, cefalosporines, chinolonen
C(omparison / Control)	Placebo (of patiënten zonder epilepsie)
O(utcome)	Optreden van convulsies

Zoektermen:
PUBMED: ("Epilepsy"[Mesh] OR "Seizures"[Mesh] OR epilep*[tiab] OR seizure*[tiab] OR insult*[tiab]) AND ("Fluoroquinolones"[Mesh] OR "beta-Lactams"[Mesh])
EMBASE: ('epilepsy'/mj OR 'seizure'/mj) AND ('beta lactam antibiotic' OR 'quinolone derivative' OR 'quinoline derived antiinfective agent')

OVERIG- voldoet niet aan PICO
Er werden geen studies gevonden die voldeden aan de PICO. Hieronder is literatuur opgenomen waarin convulsies als bijwerking van antibiotica werden beschreven. In deze literatuur zijn veelal ook patiënten met epilepsie of convulsies in de voorgeschiedenis opgenomen.

Bron	Resultaten/ opmerkingen
Sutter R et al. Seizures as adverse events of antibiotic drugs: A systematic review. Neurology 2015;85(15):1332-1341 **Systematische review**	**Resultaten** • In deze systematische review is gezocht op 'seizure' en status epilepticus (SE) in combinatie met antibiotica. Alle type onderzoeken/publicaties zijn meegenomen. In totaal zijn er 143 geïncludeerd, waarin 25712 patiënten voorkomen. De resultaten worden per groep van antibiotica besproken. Antibiotica (penicillines, cefalosporines, carbapenems en fluorchinolonen) interfereren met de binding van de neurotransmitter γ-aminoboterzuur (GABA) op de $GABA_A$-receptor, waardoor de remmende werking wordt verminderd. • Penicillines: Voor penicilline G zijn er 3 gevallen van convulsies bekend bij doseringen >40 miljoen mega units. Twee patiënten hadden een neurologische aandoening. In een retrospectief onderzoek bij patiënten in ziekenhuissetting vonden convulsies plaats in 3,2 per 1000 patiënten behandeld met penicilline G of oxacilline. Alle patiënten kregen een hoge dosis of hadden verminderde nierfunctie. Ook voor piperacilline/tazobactam zijn gevallen bekend met hoge doseringen en verminderde nierfunctie. • Cefalosporines: Neurotoxiciteit is aangetoond bij hoge doseringen en hoge doseringen in het zenuwstelsel. Wederom is verminderde nierfunctie/nierfalen een prominente risicofactor. Van cefazoline wordt gedacht dat het de meeste convulsies zou veroorzaken, hoewel nonconvulsieve SE (NCSE) met alle generaties cefalosporines wordt gezien en vooral met cefepim. Dit komt met name voor in patiënten met hersenbeschadiging (hersen lesies) en verminderde nierfunctie. • Carbapenems: Penetreren de bloed-hersenbarrière, waardoor convulsies mogelijk eerder voorkomen. Convulsies komen het meest voor met imipenem, maar SE is niet gerapporteerd. Voor imipenem zijn percentages voor convulsies tot 5% gemeld, maar veelal in patiënten met verminderde nierfunctie of neurologische aandoeningen (waaronder epilepsie). Voor meropenem is het aantal convulsies veel lager variërend van 0,06% tot 0,1% in patiënten met verminderde nierfunctie. Voor doripenem worden vrijwel nooit convulsies gezien en voor ertapenem zijn alleen caseseries en case reports gepubliceerd, vooral in patiënten met neurologische aandoeningen en verminderde nierfunctie. Carbapenems verminderen het effect van valproïnezuur, waardoor het risico op een epileptische aanval wordt verhoogd.

	• Fluorchinolonen: Voor fluorchinolonen zijn alleen case reports beschreven voor de convulsies. Voor ciprofloxacine bij verminderde nierfunctie of neurologische aandoeningen, of in combinatie met theofylline. Ook voor de overige fluorchinolonen zijn slechts enkele case reports bekend. • In totaal werden er slechts 7 casus gevonden van epileptische aanvallen (6x convulsie en 1x NCSE) in patiënten met epilepsie: 1 met cefixim, 2 met meropenem, 1 met doripenem, 2 met ertapenem en 1 met levofloxacine. In 5 gevallen werd een interactie met het anti-epilepticum vermoed, waarbij in 4 gevallen subtherapeutische spiegels van het anti-epilepticum werden gezien. Bij 3 patiënten was er sprake van verminderde nierfunctie. **Opmerkingen auteurs** • De bewijsvoering voor een associatie tussen antibiotica en convulsies als bijwerking is laag tot zeer laag. Daarnaast is de associatie mogelijk niet oorzakelijk aangezien ook infecties en koorts de convulsiedrempel kunnen verlagen. • Meeste meldingen zijn er voor ongesubstitueerde penicillines (benzylpenicilline en fenoxymethylpenicilline), vierde generatie cefalosporines (cefepim), imipenem en ciprofloxacine. De meldingen zijn meestal in patiënten met verminderde nierfunctie, hersenaandoeningen (hersenlesies) en epilepsie. Monitoring van serumlevels is aan te bevelen bij patiënten met risicofactoren.
Cannon JP et al. The risk of seizures among the carbapenems: a meta-analysis. J Antimicrob Chemother. 2014;69(8):2043-2055 **Meta-analyse**	**Resultaten** • Meta-analyse naar het optreden van convulsies in de gerandomiseerde studies met carbapenems. Het risicoverschil (RV) werd gemeten voor alle studies (ook diegene waarin geen convulsies voorkwamen) en voor studies waarin convulsies voorkwamen werd ook een odds ratio (OR) bepaald. Er waren 27 studies met vergelijkingen tussen carbapenems, waarvan 21 voor imipenem versus meropenem (7 voor OR analyse). Voor de vergelijking tussen carbapenems en overige antibiotica waren er 169 studies voor de RV-analyse en 43 voor de OR-analyse. De meeste studies waren gedaan met imipenem, gevolgd door meropenem. • Verschillende gevoeligheidsanalyses van subgroepen binnen de studies werden uitgevoerd om te evalueren of patiënten met verstorende confounders (ondergaan van dialyse en voorgeschiedenis van convulsies) al dan niet werden geïncludeerd. • Carbapenems hadden een hoger risico op convulsies (RV 0,002; 95%BI 0,001-0,004; N = 169), en dit werd vooral gedreven door imipenem (RV 0,004; 95%BI 0,002-0,007; N = 107). Het verschil voor imipenem leek dosisafhankelijk en was groter bij een totale dagdosis van >2 gram (RV 0,008; 95%BI 0,004-0,013; N = 32). Voor meropenem, ertapenem en doripenem werd geen significant RV gevonden. • De OR voor carbapenems versus overige antibiotica was 1,87 (95%BI 1,35-2,59; I^2 = 30,8%; N = 43), wederom gedreven door imipenem (OR 3,50; 95%BI 2,23-5,49; I^2 10,4%; N = 28). Voor de overige carbapenems was de OR niet significant verhoogd. • In de directe vergelijking tussen imipenem en meropenem werd echter geen verschil in convulsies gevonden (RV 0,001; 95%BI -0,003 tot 0,006; N = 21). Ook de OR was niet significant verschillend (OR 1,48; 95%BI 0,54-4,04; N = 7).

	Opmerkingen auteurs • Het risico op convulsies met carbapenems is laag, maar hoger dan met overige antibiotica (waaronder betalactam-antibiotica). • De auteurs geven aan dat niet geconcludeerd kan worden dat imipenem epileptogener is dan overige carbapenems. Imipenem is namelijk veel eerder op de markt gekomen. De populaties onderzocht voor imipenem en meropenem zijn niet vergelijkbaar. Zo zijn patiënten met een voorgeschiedenis van convulsies veel vaker geëxcludeerd in studies met meropenem. **Opmerkingen KNMP** • Onbekend is of/hoeveel patiënten met een voorgeschiedenis van epilepsie geïncludeerd zijn en of er sprake was van interacties met co-medicatie.
Cheraghmakani H et al. Ciprofloxacin for treatment of drug-resistant epilepsy. Epilepsy Res. 2021;176: 106742 **Prospectieve interventiestudie**	**Resultaten** • Onderzoek naar de effectiviteit van ciprofloxacine op het verminderen van convulsies in patiënten met geneesmiddelresistente epilepsie *(drugresistant epilepsy,* DRE). Het werkingsmechanisme berust op de aanname dat ciprofloxacine de Bacteroidetes familie en ratio Bacteroidetes/Firmicutes ratio in de darmflora verbetert. Dit zou gepaard gaan met een afname van convulsies. • Patiënten met DRE en >4 aanvallen per maand in de afgelopen 3 maanden werden geïncludeerd. In de maand voorafgaand aan de studie werden convulsies bijgehouden door een familielid. Daarna werd een monster van de ontlasting genomen en een vijfdaagse kuur ciprofloxacine 2dd 500 mg gestart. Een tweede monster van de ontlasting werd na 5-7 dagen genomen. Convulsies werden gedurende 3 maanden gemonitord. • Er werden 23 patiënten geïncludeerd. Er was een afname van 73,2% en 25,5% in respectievelijk Firmicutes en Bacteroidetes. De ratio Bacteroidetes/Firmicutes steeg met 66,6% en de totale mediane hoeveelheid aan bacteriën met 0,3%. Het aantal convulsies daalde significant aan het begin van de eerste week en dit bleef gedurende 12 weken constant. In de maand voorafgaand aan de studie was het aantal convulsies gemiddeld 5,6 per week en dit was in week 12 gedaald naar 1,7 per week (P < 0,001). **Opmerkingen auteurs** • Een korte kuur antibiotica kan de darmflora veranderen, met een positief effect op de convulsiefrequentie. • De auteurs hadden verwacht dat het aantal convulsies na 4 weken weer richting baseline zou gaan, en hebben daarom rond week 12 niet nogmaals een monster van de ontlasting genomen.
Lee Y-C et al. Risk factors associated with the development of seizures among adult patients treated with ertapenem: A matched case-control study. PLoS One 2017;12(7):e0182046 **Case-controlstudie**	**Resultaten** • Case-controlstudie naar de beschermende en risicofactoren voor het optreden van convulsie bij ertapenemgebruik. Casus werden geëxtraheerd uit de gegevens tussen januari 2012 en december 2014 van een ziekenhuis in Taiwan. • Casus waren patiënten die tenminste 1 dag ertapenem kregen en een convulsie ontwikkelden. Voor iedere casus werden 4 controles gematcht op geslacht, leeftijd en de voorschrijfdatum van ertapenem. Controles moesten tenminste 5 dagen ertapenem hebben gebruikt. 2 casus en 5 controles kregen een lagere dosis

	dan aanbevolen. Echter, er werd geen verband gevonden tussen subtherapeutische dosering en het optreden van convulsies (P=0,85). • Convulsies traden op in 33/1706 patiënten die een dosis ertapenem hadden gehad (1,9%). Er werden 132 controles gematcht. • Casus hadden vaker een cerebrovasculair accident (CVA) in de voorgeschiedenis (66,7% vs. 24,2%), epilepsie (12,1% vs. 2,3%), een hogere Charlson score (4,5±2,4 vs. 3,4±2,5), lagere bloedglucoseconcentratie (147,7±58,7 vs. 184,5±107,9), een hemoglobine <11 g/dl (78,8% vs. 50,8%) en hogere sterfte in het ziekenhuis (33,3% vs. 10,6%) dan controles. Qua co-medicatie gebruikten casus minder vaak sedativa (6,1% vs. 21,2%) en minder vaak steroïden (12,1% vs. 31,1%) dan controles. • De convulsies die optraden vonden 3,3±2,6 dagen na start van ertapenem plaats en waren tonisch-clonisch (N = 23), focaal (N = 9) of absence (N = 1). In 17 gevallen vond een CT-scan plaats met als uitkomst infarct (N = 15), hydrocefalie (N = 9), bloeding (N = 1) of geen afwijkingen (N = 2). Elektro-encefalogram (EEG) vond plaats in 24 patiënten met als uitkomst corticale dysfunctie (N = 22), epileptogeen vuren (N = 5), gegeneraliseerde scherpe golven (N = 1) en geen afwijkingen (N = 1). In 23 gevallen werden benzodiazepines voorgeschreven en in 30 gevallen tenminste 1 anti-epilepticum. • Factoren die het risico verhoogden in de univariate analyse van logistische regressie waren CVA in de voorgeschiedenis (OR 6,17; 95%BI 2,71-14,04), epilepsie (OR 5,84; 95%BI 1,25-27,30), hogere Charlson score (OR 1,18; 95%BI 1,02-1,37), beeldvorming van hersenen in voorafgaande jaar (OR 3,46; 95%BI 1,56-7,69), hemoglobine <11 g/dl (OR 3,58; 95%BI 1,46-8,79) en plaatjes < 150 k/mm^3 (OR 2,29; 95%BI 1,05-5,01). In de multivariate analyse waren epilepsie en een hogere Charlson score niet langer significant. Beschermende factoren in de multivariate analyse waren hartfalen (OR 0,04; 95%BI 0,00-0,63), gelijktijdig gebruik van steroïden (OR 0,19; 95%BI 0,05-0,77) en gelijktijdig gebruik van plaatjesremmers (OR 0,12; 95%BI 0,02-0,63). **Opmerkingen auteurs** • De incidentie van convulsies was hoger in deze studie dan in klinische studies (1,9% vs. 0,1-0,5%), waarschijnlijk omdat de patiënten ouder waren en patiënten in deze studie meerdere co-morbiditeiten (chronische nierziekte, trombocytopenie of een maligniteit) hadden die in andere studies geëxcludeerd werden. • Redenen voor een verhoogd risico bij bestaande neurologische aandoeningen kunnen zijn: 1) verlaging van convulsiedrempel; 2) verhoogde permeabiliteit van de bloedhersenbarrière. **Opmerkingen KNMP** • Er waren 4 casus en 3 controles met epilepsie. Er is niet vermeld of de patiënten al anti-epileptica gebruikten voorafgaand aan de convulsie, en of er dus mogelijk sprake was van de interactie tussen valproïnezuur en ertapenem.
Neo H-Y et al. Higher rates of carbapenem-related seizures in older hospitalised adults. Intern	**Resultaten** • Studie naar het optreden van convulsies bij gebruik van carbapenems (imipenem, meropenem, ertapenem) bij oudere patiënten (>60 jaar) in een ziekenhuis in Singapore. Data werden

Med J. 2020;50(1):123-127 **Retrospectieve cohortstudie**	verzameld tussen september 2012 en juni 2013. Patiënten werden geïncludeerd als ze tenminste 1 dag waren behandeld met een carbapenem. Convulsies werden geteld als ze binnen een week na start van carbapenem optraden. • Van de 1345 patiënten kregen er 32 een convulsie (2,4%). De incidentie per carbapenem was 3,5% voor ertapenem, 2,9% voor meropenem en 0,7% voor imipenem. In de univariate analyse was gebruik van ertapenem (t.o.v. imipenem) significant geassocieerd met een convulsie (OR 4,83; 95%BI 1,37-17,05). Patiënten met ertapenem waren wel ouder (74,7 vs. 69,0 jaar) en hadden meer neurologische aandoeningen. Het verschil was niet significant voor meropenem t.o.v. imipenem (OR 2,42; 95%BI 0,66-8,94). Patiënten met meropenem hadden vaker verminderde nierfunctie (MDRD 66,3 vs. 49,9 ml/min/1,73 m^2), hadden meer neurologische aandoeningen en vaker een voorgeschiedenis van convulsies (10% vs. 2,1%). • Sterke voorspellers voor optreden van convulsie waren het hebben van meerdere neurologische aandoeningen (OR 11,61; 95%BI 3,74-36,09) en convulsies in de voorgeschiedenis (OR 4,02; 95%BI 1,51-10,67). Nierfunctiestoornis werd niet geïdentificeerd als een risicofactor voor het optreden van convulsies. **Opmerkingen auteurs** • Imipenem heeft in deze studie een lagere incidentie qua convulsies, waarschijnlijk omdat voorschrijvers bij patiënten met een verhoogd risico op convulsies voor een ander carbapenem kozen. • Voorzichtigheid is geboden bij oudere patiënten met neurologische aandoeningen in de voorgeschiedenis, waaronder epilepsie. **Opmerkingen KNMP** • In de discussie vertalen de auteurs convulsie in de voorgeschiedenis naar epilepsie. Een convulsie kan echter ook optreden in patiënten zonder epilepsie. Onduidelijk is hoeveel epilepsiepatiënten in dit cohort zaten. Ook is niet gekeken naar co-medicatie.
Chui CSL et al. Association between oral fluoroquinolones and seizures: A self-controlled case series study. Neurology 2016;86(18):1708-1715 **Case-serie**	**Resultaten** • In deze case-serie werd gebruik gemaakt van twee databases: clinical data analysis and reporting system (CDARS) uit Hong Kong en clinical practice research datalink (CPRD) uit Verenigd Koninkrijk. Beide beschrijven patiënten buiten het ziekenhuis. Patiënten werden geïncludeerd als ze een fluorchinolon voorgeschreven kregen en een diagnose van een convulsie hadden. Studieperiode was 2001-2013. • Er werden twee analyses gedaan: de eerste met patiënten die geen geschiedenis van convulsies hadden, en de tweede met patiënten die ≥2 convulsies in de voorgeschiedenis hadden. Er werden incidence rate ratios (IRR) berekend afhankelijk van wanneer de convulsie plaatsvond: in de periode voor het voorschrift van het fluorchinolon (1-7 dagen of 8-14 dagen), tijdens gebruik van het fluorchinolon of na gebruik van het fluorchinolon (1-7 dagen of 8-28 dagen). • In de eerste analyse waren er 2208 casus in CDARS, waarvan 99 convulsies voor/tijdens/na fluorchinolon gebruik. In CPRD waren er 4177 casus, waarvan 194 voor/tijdens/na fluorchinolon gebruik. Zowel in de dagen voor/tijdens fluorchinolon werd een verhoogde

IRR gevonden, maar niet in de dagen na fluorchinolon gebruik (zie tabel hieronder). De meta-analyse van beide databases liet vergelijkbare resultaten zien. Als de 7 dagen voor fluorchinolongebruik werden vergeleken met de eerste 7 dagen gebruik van fluorchinolon, werd voor zowel CDARS (IRR 0,91; 95%BI 0,43-1,95) als CPRD (IRR 1,23; 95%BI 0,70-2,27) geen verhoogd risico gevonden tijdens gebruik.

	CDARS (n = 2208)		**CPRD (n = 4177)**	
	N	**IRR (95%BI)**	**N**	**IRR (95%BI)**
Pre (8-14 d)	18	2.08 (1.31–3.32)	24	1.33 (0.89–1.99)
Pre (1-7 d)	16	1.81 (1.10–2.97)	33	1.79 (1.27–2.52)
Tijdens	21	1.38 (0.88–2.17)	47	1.66 (1.23–2.24)
Post (1-7 d)	11	1.17 (0.64–2.11)	22	1.07 (0.70–1.63)
Post (8-28 d)	33	1.23 (0.87–1.75)	68	1.18 (0.93–1.51)

- In de tweede analyse met gebruikers met convulsies in de voorgeschiedenis, werd alleen in CDARS in de 7 dagen voor fluorchinolon een verhoogde IRR gevonden. Deze analyse had echter te weinig power.

	CDARS (n = 702)		**CPRD (n = 696)**	
	N	**IRR (95%BI)**	**N**	**IRR (95%BI)**
Pre (8-14 d)	7	1.16 (0.54–2.48)	5	1.07 (0.44–2.63)
Pre (1-7 d)	13	2.08 (1.17–3.67)	4	0.84 (0.31–2.28)
Tijdens	6	0.66 (0.29–1.50)	8	1.38 (0.67–2.87)
Post (1-7 d)	4	0.65 (0.24–1.75)	3	0.63 (0.20–1.99)
Post (8-28 d)	10	0.54 (0.28–1.07)	11	0.86 (0.46–1.59)

- Het crude absolute risk per 10.000 fluorchinolon voorschriften was 0,72 (95%BI 0,47-1,10) voor CDARS en 0,40 (95%BI 0,30-0,54) voor CPRD.

Opmerkingen auteurs

- Het is waarschijnlijker dat de aandoening waarvoor het fluorchinolon gestart wordt, zorgt voor een verhoogd risico op convulsie. Het verhoogde risico is namelijk gezien voorafgaand en tijdens het gebruik. Tijdens het gebruik was er geen verhoogd risico t.o.v. de 7 dagen voor gebruik. Deze studie toont geen causaal verband tussen fluorchinolonen en convulsies.

RICHTLIJNEN

Bron	**Resultaten/ opmerkingen**
NVN-richtlijn Epilepsie (30-05-2023)	Geen vermelding van antibiotica.

SPC

Bron	**Resultaten/ opmerkingen**
SmPC Tienam (17-08-2023)	**Rubriek 4.4 Waarschuwingen en voorzorgen** Centraal zenuwstelsel Bijwerkingen aan het centrale zenuwstelsel (CZS) zijn gemeld, zoals myoclonische activiteit, verwardheidstoestanden of insulten, met name wanneer de op nierfunctie en lichaamsgewicht gebaseerde aanbevolen doseringen werden overschreden. Deze ervaringen zijn meestal beschreven bij patiënten met aandoeningen van het centrale zenuwstelsel (bv. hersenlesies of insulten in de anamnese) en/of een verminderde nierfunctie, bij wie accumulatie van de toegediende stoffen zou kunnen optreden. Daarom wordt met name voor deze patiënten op het nauwkeurig volgen van de aanbevolen doseringsschema's aangedrongen (zie rubriek 4.2). Een therapie met anticonvulsiva dient te worden voortgezet bij patiënten van wie bekend is dat ze een aandoening hebben die met convulsies gepaard gaat.

	Indien focale tremoren, myoclonus of insulten optreden, dienen de patiënten neurologisch te worden onderzocht en moet anticonvulsieve therapie worden gestart, als hiermee nog niet was begonnen. Indien de CZS-symptomen aanhouden, dient de dosering van TIENAM te worden verlaagd of gestaakt. **Rubriek 4.8 Bijwerkingen** Soms: insulten, myoclonische activiteit
SmPC Invanz (25-10-2022)	**Rubriek 4.4 Waarschuwingen en voorzorgen** Insulten In klinisch onderzoek zijn insulten gemeld bij volwassen patiënten tijdens de therapie met ertapenem (1 g eenmaal daags) of gedurende de follow-up van 14 dagen. De insulten traden het meest op bij oudere patiënten en bij hen met eerder bestaande aandoeningen aan het centraal zenuwstelsel (CZS) (bijvoorbeeld hersenlaesies of voorgeschiedenis van insulten) en/of verminderde nierfunctie. Sinds de introductie van het geneesmiddel zijn soortgelijke waarnemingen gedaan. **Rubriek 4.8 Bijwerkingen** Soms: insulten
SmPC Meropenem CF (19-10-2021)	**Rubriek 4.4 Waarschuwingen en voorzorgen** Tijdens behandeling met carbapenems, inclusief meropenem zijn soms convulsies gemeld (zie rubriek 4.8). **Rubriek 4.8 Bijwerkingen** Zelden: convulsies
SmPC Kefzol (30-01-2019)*	**Rubriek 4.8 Bijwerkingen** Soms: Convulsies (bij patiënten met nierfunctiestoornissen, die met onaangepaste hoge doseringen werden behandeld)
SmPC Natriumbenzylpenicilline Sandoz (23-10-2022)	**Rubriek 4.4 Waarschuwingen en voorzorgen** Voorzichtigheid dient te worden betracht bij patiënten met de volgende aandoeningen: - epilepsie, oedeem in de hersenen of meningitis (toegenomen risico op toevallen, met name bij toediening van hoge doses (> 20 miljoen IE, 12 g, 12000 mg) van Natriumbenzylpenicilline Sandoz; zie rubriek 4.8); **Rubriek 4.8 Bijwerkingen** Zelden: Convulsieve reacties kunnen optreden na infusie van hoge doses (bij volwassenen, meer dan 20 miljoen IE, 12 g, 12000 mg); hiermee dient in het bijzonder rekening te worden gehouden bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie, epilepsie, meningitis, oedeem van de hersenen of tijdens cardiopulmonale bypass.
SmPC Ciprofloxacine Sandoz (04-06-2021)**	**Rubriek 4.4 Waarschuwingen en voorzorgen** Centraal zenuwstelsel Van chinolonen, zoals ciprofloxacine, is bekend dat ze epileptische aanvallen uitlokken of de drempel voor epileptische aanvallen verlagen. Er zijn gevallen gemeld van status epilepticus. Ciprofloxacine moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met een aandoening van het CZS die aanleg kunnen hebben om epileptische aanvallen te krijgen. Als epileptische aanvallen optreden, moet ciprofloxacine worden stopgezet (zie rubriek 4.8). **Rubriek 4.8 Bijwerkingen** Zelden Epileptische aanvallen (inclusief non-convulsieve status epilepticus) (zie rubriek 4.4)

SmPC Ofloxacine PCH (11-03-2022)	**Rubriek 4.3 Contra-indicaties** Patiënten met epilepsie **Rubriek 4.4 Waarschuwingen en voorzorgen** Patiënten met een neiging voor convulsies Quinolones kunnen de drempel voor epileptische aanvallen verlagen en kunnen leiden tot epileptische aanvallen. Ofloxacine is gecontra-indiceerd bij patiënten met een voorgeschiedenis van epilepsie (zie rubriek 4.3) en, evenals andere chinolonen, met uiterste voorzichtigheid te worden toegediend bij patiënten met een neiging voor convulsies. Dit kunnen patiënten zijn met een voorgeschiedenis van beschadigingen in het centrale zenuwstelsel, of patiënten die gelijktijdig behandeld worden met fenbufen en soortgelijke niet-steroïde ontstekingsremmende geneesmiddelen of met geneesmiddelen die de cerebrale convulsiedrempel verlagen, zoals theofylline (zie rubriek 4.5). Als zich epileptische convulsies voordoen, moet de behandeling met ofloxacine gestaakt worden. **Rubriek 4.8 Bijwerkingen** Zeer zelden: convulsies

* Vergelijkbare informatie in SmPC Cefepim Fresenius Kabi (21-11-2018), SmPC Ceftazidim Fresenius Kabi (20-12-2021), SmPC Ceftriaxon Fresenius Kabi (26-08-2021), SmPC Amoxicilline disper Aurobindo (22-02-2023), SmPC Fenoxymethylpenicilline CF (12-07-2021), SmPC Flucloxacilline Fresenius Kabi (01-05-2023)
** Vergelijkbare informatie in SmPC Levofloxacine Sandoz (23-11-2020), SmPC Moxifloxacine Sandoz (18-11-2020), SmPC Norfloxacine Sandoz (07-01-2021).

		Contra-indicatie	**Actie**	**Datum**
Beslissing	Penicillines, cefalosporines, chinolonen	Nee	Nee	12-04-2024
Beslissing	Ertapenem, imipenem, meropenem	Ja	Ja	12-04-2024