

# Amoxicillin orsakade aseptisk meningoencefalit

**Ett flertal olika läkemedel har rapporterats kunna orsaka aseptisk meningit. Här beskrivs ett fall där amoxicillin orsakade aseptisk meningoencefalit.**

Vår patient är en 74-årig lantbrukare. Vid 49 års ålder insjuknade han i hjärtinfarkt som följdes av kronisk ischemisk hjärtsjukdom med angina pectoris och hjärtsvikt. Med åren tillstötte aterosklerotiska manifestationer från hjärnan i form av upprepade cerebrala insulter, dock utan kvarvarande pareser men med sviktande närminne. Patienten har diabetes mellitus som både insulin- och tablettbehandlas. Han har genomgått höftprotosoperation på grund av artros, och i samband med detta blev han ordinerad amoxicillin profylaktiskt vid tandläkarbesök.

## Insjuknade efter tandläkarbesök

Patienten inkom akut till Kärnshuset i Skövde på kvällen samma dag som han varit hos tandläkare. På morgonen hade han intagit Imacillin i tablettform, 4 × 750 mg, vid åttatiden, och besöket hos tandläkare inträffade vid tio-tiden. Vid besöket hade patienten fått lokalanestetikum, Citanest/Octapressin, i samband med att en tand extraherades komplikationsfritt. Efter tandläkarbesöket hade han blivit tilltagande trött och slö, personlighetsförändrad, aggressiv samt förvirrad med snabbt stigande feber. Vid ankomst till sjukhuset noterades temperatur 39,1 grader. Patienten var somnolent men lätt väckbar, och ej helt orienterad. Det förelåg ingen nackstelhet och ingen tydlig fokalneurologi.

Primärt bedömdes mannen ha insjuknat i sepsis. Antibiotikabehandling påbörjades med cefuroxim intravenöst. Lungröntgen var utan anmärkning. Dagen efter ankomsten utfördes lumbalpunktion på misstanke om meningit/encefalit. Likvoranalys visade måttlig cellstegring med övervikt av mononukleära celler, förhöjd proteinnivå, ingen uttalad glukoskonsumtion samt vid direktmikroskopi inga bakterier (se Tabell I). Likvor skickades för virologiska

analyser, och på misstanke om herpesencefalit insattes aciklovir intravenöst.

Patienten var fortsatt högfebril, klagade över huvudvärk och hade fluktuerande vakenhet. Cefuroxim sattes ut efter två dygn. Datortomografi av hjärnan visade äldre infarkt i lillhjärnan och generell atrofi, men inga för herpesencefalit typiska förändringar. EEG-undersökning visade endast ospecifika förändringar. PCR (polymerase chain reaction) avseende HSV (herpes simplexvirus) typ 1 och 2, CMV (cytomegalovirus) och VZV (varicellae-zostervirus) var negativa, och aciklovir sattes ut efter tre dygns behandling. Likvorodling visade ingen växt av bakterier, PCR för *Mycobacterium tuberculosis* utföll negativ, så även odling. Blododling visade ingen växt, och Borreliaserologi avseende såväl IgM som IgG i serum utföll negativ.

Desorienteringen och febern kvarstod i fyra dygn. Därefter sjönk febern, och från dag sju inträffade en klar förbättring i patientens cerebrala tillstånd. Patienten var under slutet av vårdtiden lugn, psykiskt klar, uppegående och afebril. Han kunde efter 18 dygns vårdtid skrivas ut till konvalescensplats och återgick därefter till eget boende.

Diagnosen blev meningoencefalit av oklar genes, eventuellt virusorsakad men dock inte orsakad av herpes simplex.

## Patienten blev sjuk ytterligare en gång

Mannen återkom drygt en månad senare. Han hade åter besökt tandläkare

## Författare

GUNNAR JACOBSSON  
ST-läkare

SÖREN ELOWSON  
överläkare; bägge infektionskliniken, Kärnshuset, Skövde.

och intagit tablett Imacillin i tablettform, 4 × 750 mg, på morgonen samma dag. Vid detta tillfälle förekom ingen aktiv behandling, och patienten erhölet inget lokalanestetikum. Under eftermiddagen och kvällen hade han blivit tilltagande orolig, förvirrad och fått feber. Vid ankomsten till sjukhus var patienten desorienterad och kunde inte samarbeta vid undersökningen. Han hade feber, 39 grader. Han var inte uppenbart nackstyv.

Man insatte även denna gång antibiotika på sepsismisstanke. Denna gång gavs bensylpenicillin och netilmicin. Förnyad lumbalpunktion visade lättare cellstegring, övervikt av mononukleära celler, ingen glukoskonsumtion och förhöjd proteinnivå (Tabell I). Behandling med antibiotika gavs i fem dygn. Under denna tid var patienten högfebril och vakenhetssänkt, men utan fokalneurologi. Även vid detta tillfälle gavs behandling med aciklovir i tre dygn, till dess att svar anlände med negativt resultat på PCR avseende herpes simplex, CMV och VZV. Likvorodling visade ingen bakterieväxt, inte heller blododlingar. Datortomografi av hjärnan var

Tabell I. Analysresultat vid de två tillfällen patienten insjuknade i meningit.

	960903	961121	Referensområde
<i>Likvoranalys</i>			
Sp-erythrocyter	12	1	0 (× 10 <sup>6</sup> /l)
Sp-leukocyter	206	90	<3 × 10 <sup>6</sup> /l
Sp-polymorfnukleära celler	40	34	<3 × 10 <sup>6</sup> /l
Sp-mononukleära celler	166	56	<3 × 10 <sup>6</sup> /l
Sp-pigment	0,031	0,028	0–0,025 arb enheter
Sp-protein	2 016	2 282	200–600 mg/l
Sp-glukos (B-glukos)	5,3 (8,1)	6,2 (8,7)	2/3 av B-glukos
<i>Blodanalys</i>			
CRP	11–65–50	99–39	
LPK	7,7	11,1	

oförändrad jämfört med tidigare undersökning.

Efter fem vårdtygn sjönk febern. Patienten klarnade långsamt till, och vid utskrivning efter tolv dygn var han i sitt habitualtillstånd.

Vid återbesök tre månader senare mårde patienten bra, och under ett års observationstid har inga ytterligare episoder av meningoencefalit inträffat.

### Uteslutningsdiagnos

Meningit definieras som en inflammation av hjärnhinnorna med åtföljande likvorförändringar. Traditionellt har man skiljt på purulent, septisk meningit, där bakterier påvisas vid direktmikroskopi eller odling, och serös meningit, där huvudsakligen virus är agens. Purulent meningit kännetecknas i typiska fall av polymorf nukleär pleocytyt med glukossänkning. Serös meningit utmärks av mononukleär pleocytyt utan glukossänkning. Tuberkulös meningit och svampmeningit, samt en del andra tillstånd, kännetecknas av mononukleär pleocytyt med glukoskonsumtion (se ruta) [1]. Begreppen aseptisk meningit och serös meningit används ofta synonymt.

Recidiverande serös meningit orsakas oftast av herpes simplex typ 2.

Läkemedelsinducerad meningit är en uteslutningsdiagnos. Tyvärr kan rutinundersökning av likvor inte säkert skilja aseptisk meningit orsakad av läkemedel från bakteriell eller viral meningit [2]. Man ser i likvor en cellökning som betingas av stegring av antingen polymorf nukleära eller mononukleära celler. Förhöjd proteinnivå förekommer regelmässigt. Glukoskonsumtion finns beskrivet [3]. Vid direktmikroskopi samt odling finner man inga bakterier.

I lärobokssammanhang framställs läkemedelsorsakad meningit som en serös meningit avseende likvorförändringarna [1].

### Överkänslighetsreaktion

Patogenesen anses vara en överkänslighetsreaktion, förutom vid intratekalt givet läkemedel där en direkt kemisk irritation antas. En direkt toxisk effekt av läkemedel kan inte uteslutas, speciellt i fall där man kan förmoda defekter i blod-hjärnbarriären eller blod-likvorbarriären. Frånvaron av symtom såsom urtikaria, klåda och bronkospasm gör en IgE-medierad typ 1-reaktion osannolikt.

Följande faktorer gör läkemedelsorsakad meningit trolig: föregående läkemedelsintag med tidsmässigt samband, likvorförändringar typiska för aseptisk meningit, upphörande av meningitsymtomen inom dagar till enstaka vecka efter att utlösande läkemedel satts ut och

### Orsaker till inflammatoriska likvorförändringar [1]

#### Polymorf nukleär pleocytyt (>500 × 10<sup>6</sup>/l) med glukoskonsumtion

Bakteriell meningit  
Rupturerad hjärnabscess

#### Mononukleär pleocytyt (10–1 000 × 10<sup>6</sup>/l) med glukoskonsumtion

Tuberkulös meningit  
Svampmeningit  
Delvis behandlad bakteriell meningit  
Vissa bakteriella meningiter (Listeria, Borrelia, syfilis, Leptospira)  
Meningeal sarkoidos  
Neoplastisk meningit  
Enstaka virusmeningiter

#### Mononukleär pleocytyt ((5–)10–1 000 × 10<sup>6</sup>/l) utan glukossänkning, »serös meningit»

Virusmeningit  
Virusencefalit  
Postinfektios encefalomyelit  
Delvis behandlad bakteriell meningit  
Parameningeal infektionsfokus (abscess)  
Tidig tuberkulös meningit  
Tidig svampmeningit  
Vissa bakteriella meningiter (Borrelia, syfilis, Leptospira)  
Cerebral toxoplasmos  
Bakteriell endokardit  
Läkemedelsreaktion  
Cerebral granulomatös arterit  
SLE  
Multipel skleros

slutligen återkomst av samma symtombild vid provokation.

NSAID (icke-steroida anti-inflammatoriska läkemedel) är den läkemedelsgrupp som mest förknippas med aseptisk meningit [4]. Azatioprin, karbamazepin och immunglobuliner är andra läkemedel som rapporterats kunna orsaka meningit. Bland antimikrobiella läkemedel förekommer sulfonamider och trimetoprim oftast i litteraturen [5]. I enstaka fall finns rapporter om ciprofloxacin, isoniazid, cefalosporiner samt penicillin [6].

I Läkemedelsverkets biverkningsregister, databas Swedis, finns 3 rapporter om meningoencefalit och 73 rapporter om meningit mellan åren 1972 och 1997 [7]. Trimetoprim är det läkemedel som förekommer flest gånger i rapporteringen. Ingen rapport finns om amoxicillin.

### Endast ett tidigare fall med amoxicillin

Vi har endast funnit en rapport där aseptisk meningit har associerats till amoxicillinintag i internationell litteratur [3]. Vid sju (!) olika tillfällen insjuknade en 82-årig kvinna efter att hon

hade medicinerat med amoxicillin/penicillin.

Hos vår patient uteslöts de vanligaste orsakerna till meningit. Han var helt återställd efter den första episoden. Det tidsmässiga sambandet mellan amoxicillinintag och meningitinsjuknandet vid två tillfällen gör att vi menar det är mycket sannolikt att amoxicillin orsakade de två nästan identiska episoderna med en symtombild som vid svår meningoencefalit. Vilken patogenes som är aktuell hos vår patient kan vi inte avgöra. Med tanke på tidigare genomgångna cerebrala insulter med eventuella defekter avseende blod-hjärnbarriären och blod-likvorbarriären så kan inte en direkt toxisk effekt uteslutas.

Amoxicillin är ett penicillin som givet i tablettform resorberas mycket bra och ger hög serum- och sannolikt också likvorkoncentration. Antibiotikaprofylax i samband med exempelvis tand- och munhålebehandlingar blir allt vanligare på grund av att allt fler människor har hjärtklaff- och ledproteser. Amoxicillin är ett ofta rekommenderat antibiotikum i dessa sammanhang. Det är viktigt att känna till att detta preparat kan orsaka aseptisk meningoencefalit.

På den svenska marknaden finns för närvarande följande amoxicillinpreparat: Amimox, Amoxicillin, Bristamox, Flemoxin och Imacillin.

### Referenser

1. Ryberg B. Nervsystemets infektioner. I: Aquilonius SM, Fagius J, red. Neurologi. Stockholm: Norstedts Förlag AB, 1989: 309.
2. Marinac JS. Drug- and chemical-induced aseptic meningitis: a review of the literature. *Ann Pharmacother* 1992; 26: 813-22.
3. River Y, Averbuch-Heller L, Weinberger M, Meiner Z, Mevorach D, Schlesinger I et al. Antibiotic induced meningitis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994; 57: 705-8.
4. Weksler BB, Lehany AM. Naproxen-induced recurrent aseptic meningitis. *DICP Ann Pharmacother* 1991; 25: 1183-4.
5. Pashankar D, McArdle M, Robinson A. Cotrimoxazole induced aseptic meningitis. *Arch Dis Child* 1995; 73: 257-8.
6. Creel GB, Hurtt M. Cephalosporin-induced recurrent aseptic meningitis. *Ann Neurol* 1995; 37: 815-7.
7. Läkemedelsverkets biverkningsregister, Swedis [databas], 1997.