



Tidsskriftet

DEN NORSKE LEGEFORENING

Legemiddelindusert aseptisk meningitt

KORT KASUISTIKK

CAMILLA ÅGNES

cami.agnes@gmail.com

Indremedisinsk avdeling

og

Enhet for indremedisinsk forskning

Medisinsk klinikk

Oslo universitetssykehus, Ullevål sykehus

Camilla Ågnes er lege i spesialisering og forsker.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

THOMAS SCHWARTZ

Indremedisinsk avdeling

Medisinsk klinikk

Oslo universitetssykehus, Ullevål sykehus

og

Oslo Nye Høyskole

Thomas Schwartz er ph.d., spesialist i infeksjonssykdommer, overlege og førsteamanuensis.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

ELSE QUIST-PAULSEN

Avdeling for mikrobiologi

Klinikk for laboratoriemedisin

Oslo universitetssykehus, Ullevål sykehus

Else Quist-Paulsen er ph.d., spesialist i indremedisin, infeksjonssykdommer og medisinsk mikrobiologi og legespesialist.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

REBECCA BHATTI

Infeksjonsmedisinsk avdeling

Medisinsk klinikk

Oslo universitetssykehus, Ullevål sykehus

Rebecca Bhatti er spesialist i indremedisin og lege i spesialisering i infeksjonssykdommer.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

ANNE METTE NJAASTAD

Indremedisinsk avdeling

Medisinsk klinikk

Oslo universitetssykehus, Ullevål sykehus

Anne Mette Njaastad er spesialist i indremedisin og seksjonsoverlege.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

JO FUGLESTVED

Indremedisinsk avdeling
Medisinsk klinikk
Oslo universitetssykehus, Ullevål sykehus
Jo Fuglestad er spesialist i indremedisin og overlege.
Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

GRUNDE WIBETOE

Indremedisinsk avdeling
Medisinsk klinikk
Oslo universitetssykehus, Ullevål sykehus
Grunde Wibetoe er ph.d. og lege i spesialisering i indremedisin.
Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

Legemiddelindusert aseptisk meningitt er en sjelden, men alvorlig tilstand som bør mistenkes hos pasienter med meningitt hvor utredning ikke avdekker mikrobiologisk agens. Her presenteres sykehistorien til en kvinne med residiverende urinveisinfeksjoner hvor meningittsymptomer oppstod etter gjentatt eksponering for et hyppig forskrevet legemiddel.

En kvinne i 50-årene hadde hos primærlege fått foreskrevet trimetoprim 160 mg \times 2 mot urinveisinfeksjon. Etter første dose trimetoprim fikk hun skjelvinger, feber, oppkast og løs avføring, og hun ble innlagt på sykehus grunnet forverring tross peroral antibiotikabehandling. Ved innkomst var hun febril (øretemperatur 38,8 °C) og takykard (puls 122 slag/min). Øvrige vitale parametere var normale, og pasienten var våken, klar og orientert. Blodprøver viste CRP 16 mg/L (referanseområde 0,0–4,0) og leukocytter $8,1 \times 10^9/L$ ($3,5\text{--}10 \times 10^9$). Urinstiks var negativ. Det ble tatt urinkultur, og man avventet oppstart av antibiotikabehandling på grunn av få kliniske tegn på infeksjon. På førstedagsvisitten hadde det tilkommet nakkestivhet, latenstid, hodepine og lysskyhet. CRP var lett stigende (34 mg/L), mens leukocytaltallet var vedvarende normalt. CT caput viste ingen aktuell patologi. Etter lumbalpunksjon og blodkulturer ble det startet empirisk behandling mot meningoencefalitt med cefotaksim 3 g \times 4 intravenøst og aciklovir 600 mg \times 3 intravenøst. Cerebrospinalvæskeundersøkelsen viste funn forenlige med meningitt, uten at det ble påvist mikrobiologisk agens (tabell 1).

Tabell 1

Relevante resultater fra analyse av cerebrospinalvæske og serum ved de ulike innleggelsene. Forhøyet leukocyttnivå i cerebrospinalvæske og intet påvist mikrobiologisk agens er forenlig med aseptisk meningitt – proteinnivå kan være forhøyet, mens glukosenivået ofte er normalt (1). CSV = cerebrospinalvæske, EV = enterovirus, FilmArray = multipleks-PCR med meningitt/encefalitt-panel som tester for 14 ulike mikrobiologiske agens, HSV = herpes simplex-virus, TBEV = skogflåtencefalittvirus (*tick-borne encephalitis virus*), VZV = varicella-zoster-virus.

Analyse	Innleggelse 1	Innleggelse 2 (åtte md. etter innleggelse 1)	Innleggelse 3 (ett år etter innleggelse 2)

Analyse	Innleggelse 1	Innleggelse 2 (åtte md. etter innleggelse 1)	Innleggelse 3 (ett år etter innleggelse 2)
Cerebrospinalvæske			
Leukocytter, $\times 10^6/L$ (ref.område: $< 5 \times 10^6$)	139 (24 % polymorf- nukleære celler)	832 (47 % polymorf- nukleære celler)	226 (65 % polymorf- nukleære celler)
Protein, g/L (ref.område: 0,15- 0,50 g/L)	0,366	0,620	0,520
Glukoseratio (CSV/serum)	0,8 (3,4/4,3)	0,7 (3,6/5,2)	0,6 (4,9/7,7)
Mikroskopi	negativ	negativ	negativ
Dyrkning	negativ	negativ	negativ
FilmArray		negativ	negativ
EV-, HSV- og VZV-PCR	negativ		negativ
HSV- og VZV-antistoff		negativ	negativ
Bakteriell PCR	16S-rDNA: negativ <i>Neisseria meningitidis</i> -, <i>Listeria monocytogenes</i> -, <i>Streptococcus pneumoniae</i> -, <i>Escherichia coli</i> - og <i>Haemophilus influenzae</i> -PCR: negativ	16S-rDNA: negativ <i>Staphylococcus aureus</i> -PCR: negativ	16S-rDNA: negativ
<i>Borrelia burgdorferi</i> - antistoff	IgG og IgM: negativ	IgG og IgM: negativ	IgG og IgM: negativ
TBEV-PCR		negativ	
Serum			
<i>Treponema pallidum</i> - antistoff	negativ		
<i>Borrelia burgdorferi</i> - antistoff	IgG og IgM: negativ	IgG og IgM: negativ	IgG og IgM: negativ
HSV-antistoff		HSV-IgM: negativ HSV-IgG: grenseverdi HSV-IgG, 2. test: negativ	HSV-IgG: negativ

Forut for den aktuelle innleggelsen hadde pasienten to ganger de siste to årene vært innlagt med meningitt uten funn av mikrobiologiske agens ved undersøkelse av cerebrospinalvæske (tabell 1). Ved første innleggelse ble urinveisinfeksjon (med *E. coli* i urin) og meningittsymptomene behandlet i 14 dager med ceftriakson 4 g \times 1 intravenøst

samt deksametason 10 mg × 4 intravenøst i fire døgn. Hun fikk ikke gentamicin. Oppsiktsvekkende utviklet pasienten etter få dager bilateralt hørselstap som vedvarte, og seks uker senere fikk hun operert inn kokleaimplantat på høyre side. Ved andre innleggelse fikk hun empirisk antibiotikabehandling med ampicillin 3 g × 4, ceftriaxon 4 g × 1 og aciklovir 600 mg × 3 intravenøst i ti døgn på grunn av den tidlige, alvorlige komplikasjonen. Andre gang var sykdomsforløpet ukomplisert, og hun ble utskrevet i habitualtilstand etter tolv døgn.

Ved gjennomgang av tidligere sykehistorie ble det funnet at pasienten også ved de foregående innleggelsene hadde fått trimetoprim, én gang som kombinasjon med sulfametoksazol. En litteraturgjennomgang viste at trimetoprim kan utløse aseptisk meningitt, og antimikrobiell behandling ble ved denne tredje innleggelsen seponert etter ett døgn. Pasienten ble raskt bedre og kunne reise hjem etter fem sykehusdøgn. Ved poliklinisk kontroll en måned etter utskrivelse var hun helt frisk og tilbake i full jobb.

Diskusjon

Kasuistikken illustrerer flere utfordringer ved utredning og behandling av meningitt. Ved første innleggelse fikk pasienten 14 dagers antibiotikabehandling grunnet mistanke om dyrkningsnegativ bakteriell meningitt med ledsagende hørselstap. Ved andre og tredje innleggelse ble hun utredet med tanke på den vanligste årsaken til residiverende meningitt, nemlig herpes simplex-virus type 2 (HSV-2) (2), uten at dette ble påvist. Først ved tredje innleggelse ble sannsynlig diagnose stilt: legemiddelindusert aseptisk meningitt. Diagnosen ble stilt på grunnlag av ny gjennomgang av tidligere sykehistorie samt fravær av infeksiose agens under denne og tidligere innleggelser.

Aseptisk meningitt er en tilstand med inflammasjon i hjernebinnene uten funn av bakterier ved rutinedyrkning. Virus utgjør den hyppigste årsaken, hvorav HSV-2, enterovirus og varicella-zoster-virus er vanligste agens (1). Bakterier som *Mycobacterium tuberculosis*, *T. pallidum* og *B. burgdorferi* og forutgående antibakteriell behandling er bakterielle årsaker til aseptisk meningitt, mens ikke-infeksiøse årsaker er malign sykdom, immunologiske sykdommer og enkelte legemidler (1,3,4).

Legemiddelindusert aseptisk meningitt er en eksklusjonsdiagnose. Patogenesen ved tilstanden er ikke fullstendig klarlagt, men i litteraturen beskrives mulige mekanismer som hypersensitivitetsreaksjoner og legemiddeltoksisitet (3). Autoimmun sykdom er hyppig assosiert med legemiddelindusert aseptisk meningitt (4), men utredning påviste ikke dette hos vår pasient. Legemiddelindusert aseptisk meningitt bør særlig mistenkes hos pasienter som har funn og symptomer forenlige med meningitt, men hvor utredning ikke avdekker agens, og hvor symptomer oppstår etter (gjentatt) medikamenteksponering (3). Legemidlene hyppigst assosiert med aseptisk meningitt er ikke-steroide antiinflammatoriske midler (NSAID), antibiotika (særlig sulfonamider og penicilliner), immunglobuliner og monoklonale antistoffer. Tiden fra eksponering til debut av meningisme kan variere fra minutter til måneder (4); hos vår pasient varierte den fra noen få timer til et par dager ved de tre episodene. Pasienter må informeres om sannsynlig sammenheng og frarådes fremtidig bruk av utløsende legemiddel, og melding om bivirkning sendes til Regionalt legemiddelinformasjonscenter (RELIS).

Prognosen ved legemiddelindusert aseptisk meningitt er vanligvis god, og bedring kan forventes innen to–tre dager etter seponering av utløsende legemiddel (3), hvilket var tilfelle hos vår pasient alle tre gangene. Dessverre utviklet pasienten irreversibelt hørselstap samtidig med meningisme ved første meningitt. Oss bekjent er det kun én gang tidligere publisert funn av hørselstap (forbigående), da hos en pasient med hivinfeksjon og trimetoprimindusert aseptisk meningitt (5). Det er imidlertid rapportert om flere tilfeller av døvhets etter bruk av trimetoprim i WHO's bivirkningsdatabase, men årsakssammenhengen er ikke klar (Hanne Stenberg-Nilsen, personlig meddelelse, oktober

2022). RELIS Sør-Øst gjør oppmerksom på at rapportene i WHO-databasen er spontanrapporter som kommer fra vanlig klinisk bruk av legemidlene. Det er kjent at det er en (stor) underrapportering til dette systemet, og meldingene kan ikke alene brukes til å konkludere om årsakssammenheng eller til å angi frekvens av en bivirkning, siden man ikke kjenner til hvor mange hendelser som ikke er blitt rapportert. Pasientene kan videre ha brukt andre (utløsende) legemidler, eller det kan foreligge andre forhold av betydning for hendelsesforløpet. WHO understreker at datauttrekk fra bivirkningsdatabasen ikke representerer WHO's offisielle syn, og at dataene ikke er homogene med tanke på innsamling gjennom spontanrapporteringsystemet.

Sammenfall i tid med meningitt og fravær av andre sannsynlige årsaker gjør det rimelig å anta at hørselstapet hos vår pasient var en følge av meningitt utløst av trimetoprim. Melding om mistenkt bivirkning ble sendt til RELIS. Flere utfordringer knyttet til legemiddelindusert aseptisk meningitt illustreres i denne kasuistikken, og det var en god anamnese og gjentatt eksponering for utløsende årsaker uten påviste infeksiose agens som vekket mistanke om tilstanden.

Pasienten har gitt samtykke til at artikkelen blir publisert.

Artikkelen er fagfellevurdert.

REFERENCES

1. Tapiainen T, Prevots R, Izurieta HS et al. Aseptic meningitis: case definition and guidelines for collection, analysis and presentation of immunization safety data. *Vaccine* 2007; 25: 5793–802. [PubMed][CrossRef]
2. Mirakhur B, McKenna M. Recurrent herpes simplex type 2 virus (Mollaret) meningitis. *J Am Board Fam Pract* 2004; 17: 303–5. [PubMed][CrossRef]
3. Yelehe-Okouma M, Czml-Garon J, Pape E et al. Drug-induced aseptic meningitis: a mini-review. *Fundam Clin Pharmacol* 2018; 32: 252–60. [PubMed][CrossRef]
4. Tattevin P, Tchamgoué S, Belem A et al. Aseptic meningitis. *Rev Neurol (Paris)* 2019; 175: 475–80. [PubMed][CrossRef]
5. Harrison MS, Simonte SJ, Kauffman CA. Trimethoprim-induced aseptic meningitis in a patient with AIDS: case report and review. *Clin Infect Dis* 1994; 19: 431–4. [PubMed][CrossRef]

Publisert: 16. januar 2023. Tidsskr Nor Legeforen. DOI: 10.4045/tidsskr.22.0286

Mottatt 4.4.2022, første revisjon innsendt 13.10.2022, godkjent 2.11.2022.

Publisert under åpen tilgang CC BY-ND. Lastet ned fra tidsskriftet.no 5. februar 2023.