

Cotrimoxazol-induzierte aseptische Meningo-Enzephalitis

P. Weder, A. Wäckerlin

Die Klinikeinweisung des 65jährigen Patienten erfolgte primär zur TUR-P bei Prostatahyperplasie Grad 1–2 mit obstruktiven und irritativen Miktionsbeschwerden. Am Vorabend der Operation wurde zur antibiotischen Absicherung eine Einmaldosis Cotrimoxazol (Bactrim forte®, 160 mg Trimethoprim, 800 mg Sulfamethoxazol) verabreicht. Wenige Stunden nach Einnahme des Medikamentes berichtete der Patient über starke Kopfschmerzen, Nausea und Emesis. Nach weiteren 8 Stunden trat Fieber bis 39,5 °C (Kerntemperatur), zeitliche sowie autopsychische Desorientiertheit und eine motorische Aphasie auf. Neurologisch fand sich ein Meningismus, positiver Brudzinski beidseits, positiver Oppenheimer rechts deutlicher als links sowie ein dysmetrischer Finger-Nasen-Versuch beidseits. Nach weiteren 4 Stunden wurde der Patient soporös. Eine Liquoruntersuchung ergab das Bild einer bakteriellen Meningitis (Tab. 1) bei fehlendem direktem Erregernachweis (Gramfärbung, Ziehl-Neelsen, Pilzpräparat). Laborchemisch fanden sich eine geringfügige Erhöhung des CRP auf 26 mg/L (Norm <10 mg/L) sowie eine leichte Leukozytose (14,1 G/L). Die Computertomographie des Schädels war unauffällig. Bei hochgradigem Verdacht auf eine bakterielle Meningo-Enzephalitis wurde eine antibiotische Therapie mit Ceftriaxon und Amoxicillin begonnen. Da eine virale Ätiologie nicht ausgeschlossen werden konnte, wurde zusätzlich

eine antivirale Therapie mit Aciclovir initiiert. Nach dreitägigem soporösem Zustand wurde der Patient zunehmend bewusstseinsklar. Über mehrere Tage persistierte eine Dysarthrie. Bei der Entlassungsuntersuchung liessen sich keine fokalneurologischen Defizite nachweisen. Es persistierten leichte kognitive Defizite. Die antibiotische Therapie wurde über 10 Tage und die antivirale Therapie über 7 Tage fortgesetzt. Trotz breiter Erregersuche konnte keine infektiöse Genese nachgewiesen werden.

Beurteilung

Schon 1991 war der Patient wegen einer Meningo-Enzephalitis hospitalisiert worden. Damals wurde aufgrund der Liquorpunktion (Tab. 1) sowie fehlendem Erregernachweis in Liquor und Blut (serologisch kein Nachweis von Herpes simplex, *Borrelia burgdorferi*, FSME, sowie kein Erregernachweis in Liquor- und Blutkulturen) der Verdacht auf eine virale Ätiologie erhoben. Der Klinik ging ebenfalls eine einmalige Cotrimoxazol-Einnahme voraus. Nach einem dreitägigen somnolenten Zustand war unter einer antibiotischen Therapie mit Ceftriaxon und Aciclovir eine Restitutio ad integrum zu verzeichnen gewesen.

Die aktuelle Reexposition, bei ansonsten anamnestic gesicherter Cotrimoxazol-Karenz, mit erneuter meningoenzephalitischer Reaktion bekräftigt die Diagnose einer Cotrimoxazol-induzierten aseptischen Meningo-Enzephalitis. Ein Lymphozytentransformationstest, in welchem die Einbaurate von Tritium-Thymidin in die DNS von antigenexponierten Lymphozyten mit jener von nicht exponierten Lymphozyten verglichen wird, blieb negativ. Die Sensitivität bzw. Spezifität dieser Untersuchung für eine vorgängige Sensibilisierung wird mit 78% bzw. 85% angegeben [1], bei allerdings bisher ungenügenden Erfahrungen bei Meningitiden.

Kommentar

Die medikamentinduzierte aseptische Meningitis (bez. Meningo-Enzephalitis) ist eine seltene Form der Meningitis. Neben diversen nicht-steroidalen Antirheumatika (z.B. Ibuprofen) existiert eine Vielzahl von Medikamenten, welche eine aseptische Meningo-Enzephalitis auslösen können (Trimethoprim-Sulfamethoxazol, Phenazopyridin, monoklonale Anti-CD3-Antikörper, Azathioprim usw.). Die im vorliegenden Fall beschriebene Cotrimoxazol-induzierte Meningo-Enzephalitis wurde weltweit insgesamt 86mal in der Drug-Safety-Datenbank der Herstellerfirma (Roche) registriert. Weit grösser dürfte die effektive Anzahl nicht gemeldeter Fälle sein.

Tabelle 1.
Gegenüberstellung der Liquorbefunde.

Liquoranalysen	Januar 2001	Dezember 1991
Glukose (mMol/L)	3,5	3,5
(Serum/Liquor)	(0,45)	
Eiweiss (g/L)	1,5	0,8
Laktat (mMol/L)	5,8	(keine Daten)
Zellzahl (/μL)	569	1184
Mononukleäre Zellen (/μL)	76 (15%)	1088 (90%)
Polynukleäre Zellen (/μL)	493 (85%)	96 (10%)

Medizinische Klinik,
Stadthospital Waid, Zürich

Korrespondenz:
Dr. med. P. Weder
Medizinische Klinik
Stadthospital Waid
Tüschstrasse 99
CH-8037 Zürich

Die Pathogenese der medikamentinduzierten Meningitiden konnte bisher nicht eindeutig geklärt werden. Diskutiert werden Immunkomplex-Ablagerungen, allergische Reaktionen vom Soforttyp, direkte Medikamenten-Toxizität und Induktion von Anti-tissue-Antikörper [2]. Auch im beschriebenen Fall konnte mittels Lymphozyten-Transformationstest keine allergische Reaktion beziehungsweise Sensibilisierung nachgewiesen werden. Eine spezifischere Methode zum Nachweis einer medikamentinduzierten Meningitis existiert nicht. Bemerkenswert ist die Tatsache, dass der Liquorbefund beim ersten Ereignis 1991 das Bild einer monozytären Pleozytose, bei der Reexposition 2001 den Befund einer polynukleären Pleozytose zeigte (vgl. Tab. 1). Bei vergleichbaren Fällen in der Literatur wurden jedoch ebenfalls unterschiedliche Liquorbefunde erhoben. Als Hauptmerkmale der Liquorveränderungen werden eine normal bis leicht erniedrigte Glycorrachie, ein erhöhter Proteingehalt sowie

polynukleäre Pleozytose mit Vorherrschen von neutrophilen Granulozyten genannt [3]. Der Liquorbefund kann ebenso wenig wie die klinische Präsentation als Differenzierungsmerkmal einer akuten aseptischen Meningo-Enzephalitis dienen. Bei den durch Cotrimoxazol-induzierten Meningitiden kommt es typischerweise wenige Stunden nach Einnahme des Medikamentes zu ersten Anzeichen wie Kopfschmerzen, Fieber und Verwirrungszuständen. Das Vollbild einer Meningo-Enzephalitis bildet sich im weiteren Verlauf nach wenigen Stunden aus. Nach Absetzen der Medikation ist sogleich eine rasche Besserung des Zustandes mit jedoch verzögerter Restitution ad integrum erst nach einigen Tagen zu erwarten. Die Diagnose einer medikamentös induzierten Meningo-Enzephalitis basiert auf einer Korrelation von Medikamenteneinnahme und Auftreten von Symptomen sowie Ausschluss einer infektiösen Genese.

Literatur

1 Nyfeler B, Pichler WJ. The lymphocyte transformation test for the diagnosis of drug allergy: sensitivity and specificity. *Clin Exp Allergy* 1997;27:175-81.

2 River Y, Averbuch-Heller L, Weinberger M, Meiner Z, Mevorach D, Schlesinger I, et al. Antibiotic induced meningitis. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1994;57:705-8.

3 Capra C, Mario Monza G, Meazza G, Ramella G. Trimethoprim-sulfamethoxazole-induced aseptic meningitis: case report and literature review. *Intensive Care Med* 2000;26:212-4.