

## Wichtige Differenzialdiagnose der aseptischen Meningitiden

# Rezidivierende Meningoenzephalitis durch Amoxicillin/Clavulansäure

Dr. med. Annette Seyfert<sup>a</sup>, Dr. med. Michael Scherrer<sup>a</sup>, Dr. med. Stefan Hägele-Link<sup>a</sup>,  
Prof. Dr. med. Barbara Tettenborn<sup>a</sup>, Dr. med. Carmen Lienert<sup>b</sup>, Dr. med. Martin Schorl<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Klinik für Neurologie, Kantonsspital St. Gallen; <sup>b</sup> Rheinburg-Klinik Walzenhausen

## Hintergrund

Die medikamenteninduzierte aseptische Meningitis («drug induced aseptic meningitis» [DIAM]) ist eine seltene, aber wichtige Differenzialdiagnose der aseptischen Meningitiden mit einer Inzidenz von 11/100 000 [1]. Die Diagnose DIAM wird gestellt, wenn eine Medikamenteneinnahme zur Entwicklung klinischer Symptome einer Meningitis und/oder Enzephalitis führt, ein entzündlicher Liquor vorliegt, kein auslösender Erreger nachgewiesen werden kann und es nach Absetzen des auslösenden Agens zu einer Symptomregredienz kommt [1, 2]. Im Gegensatz zu einer viralen Meningitis bilden sich die Symptome einer DIAM schneller zurück – meistens innerhalb von 24–48 Stunden [1]. Mehrere Episoden bei Reexposition mit dem gleichen Medikament erhärten die Diagnose einer DIAM [1]. Typische Auslöser einer DIAM sind nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR), insbesondere Ibuprofen [2], die Antibiotika Trimethoprim/Sulfamethoxazol und intravenöse Immunglobuline. Viele weitere Medikamente sind als mögliche Auslöser beschrieben [3].

Klinisch bestehen Symptome einer Meningitis (Fieber, Kopfschmerzen, Meningismus, Lichtscheu, Lärmempfindlichkeit, Übelkeit, Erbrechen) [1, 2]. Darüber hinaus kann es bei Übergreifen von den Meningen auf das Gehirn zu Symptomen einer Enzephalitis kommen (Anfälle, Bewusstseinsstörung, fokale neurologische Symptome) [1]. Der Liquor weist typischerweise eine Pleozytose von bis zu mehreren hundert Zellen pro Mikroliter auf, es überwiegen neutrophile Granulozyten oder Lymphozyten [4], auch Plasmazellen und eosinophile Granulozyten können vorkommen [3, 4]. Die Glukose ist normal, das Protein variabel erhöht [5]. Eine Erregersuche ist definitionsgemäss negativ.

Wir beschreiben den Fall einer DIAM, die durch die Gabe von Amoxicillin/Clavulansäure verursacht worden ist – einer antibiotischen Therapie, die häufig eingesetzt wird.

## Fallbericht

### Anamnese

Bei einem 76-jährigen Patienten erfolgte 15 Monate nach Implantation einer Hüfttotalendoprothese rechts

ein Schaftwechsel bei Verdacht auf eine aseptische Schaftlockerung. Als perioperative Antibiotikaprophylaxe erhielt der Patient für eine Woche dreimal täglich Amoxicillin/Clavulansäure (initial 3 × 1,2 g, ab dem vierten postoperativen Tag bei klinischer Verschlechterung 4 × 2,2 g). Am dritten postoperativen Tag fielen ein akuter Verwirrtheitszustand, Kopfschmerzen, Fieber, Übelkeit, Erbrechen und eine neu aufgetretene Urinkontinenz auf. Bemerkenswert aus der Vorgeschichte sind zwei vergleichbare Episoden ein und neun Jahre zuvor, die als ätiologisch ungeklärte, am ehesten virale (Meningo-)Enzephalitiden gewertet worden waren. Als sonstige relevante Vorerkrankungen bekannt sind eine primäre Tic-Störung mit einfachen motorischen Tics sowie eine benigne Prostatahyperplasie.

### Status

Bei Verlegung von der orthopädischen auf die neurologische Bettenstation am dritten postoperativen Tag präsentierte sich der Patient in reduziertem Allgemeinzustand, normoton (105/77 mmHg) und normokard (Herzfrequenz 94/min) sowie mit Fieber bis maximal 39,4 °C.

Klinisch neurologisch fielen eine zeitliche Desorientiertheit und eine phasenweise auftretende Sprachstörung mit Wortfindungsstörungen und Paraphasien auf. Ein Meningismus lag nicht vor.

**Hirnnerven:** Bei bekannter Tic-Störung intermittierend Hemispasmus facialis rechts, leichte Ptose links mit erhöhter Blinkfrequenz, sonst keine pathologischen Befunde.

**Motorik:** Keine zentralen oder peripheren Paresen, normaler Tonus und normale Trophik. Das rechte Bein war postoperativ bezüglich Kraft und Motilität eingeschränkt beurteilbar.

**Reflexe:** Symmetrische, mittellebhafte Muskeleigenreflexe, keine pathologischen Reflexe.

**Koordination:** Finger-Nase-Versuch rechts ataktisch, Knie-Hacke-Versuch rechts nicht möglich.

**Sensibilität:** Regelrecht.

**Stand und Gang:** Bei postoperativ erlaubter Teilbelastung von 20 kg rechts an Gehstöcken eingeschränkt gehfähig.



Annette Seyfert

## Befunde

**Labor vom dritten postoperativen Tag:** CRP 212 mg/l, Leukozyten 13 G/l.

**Liquor vom dritten postoperativen Tag:** Gesamt-Zellzahl von 243/ $\mu$ l (Norm: <3/ $\mu$ l), davon mononukleär 183, polynukleär 60. Laktat 4,5 mmol/l (Norm: <2,4 mmol/l), Gesamtprotein 1,37 g/l (Norm: bis 0,45 g/l). Glukose normwertig, Erythrozytenzahl 1/ $\mu$ l.

Ein Erregernachweis gelang nicht (kein Keimwachstum, Liquor-Serum-Index für Frühsommermeningoenzephalitis-(FSME-)IgM negativ, PCR für DNA von Herpes-simplex-Virus Typ 1 und 2, Varizella-Zoster-Virus, *Listeria monocytogenes* und *Borrelia burgdorferi* negativ, eubakterielle PCR negativ, *Mycobacterium tuberculosis*-Komplex negativ).

**Liquor vom sechsten postoperativen Tag:** Zellzahl 87/ $\mu$ l (mononukleär). Protein 0,6 g/l. Keine malignen Zellen, keine säurefesten Stäbchen, kein Keimnachweis in der Kultur.

**Elektroenzephalogramm (EEG) vom fünften postoperativen Tag:** Leichte Allgemeinveränderung, kein Herdbefund, keine epilepsietypischen Potenziale.

**Magnetresonanztomographie (MRT) Neurocranium vom fünften postoperativen Tag:** Subarachnoidales Enhancement, vereinbar mit einer Leptomeningitis. Bildmorphologisch fand sich kein Nachweis einer Enzephalitis (Abb. 1).

## Diagnose

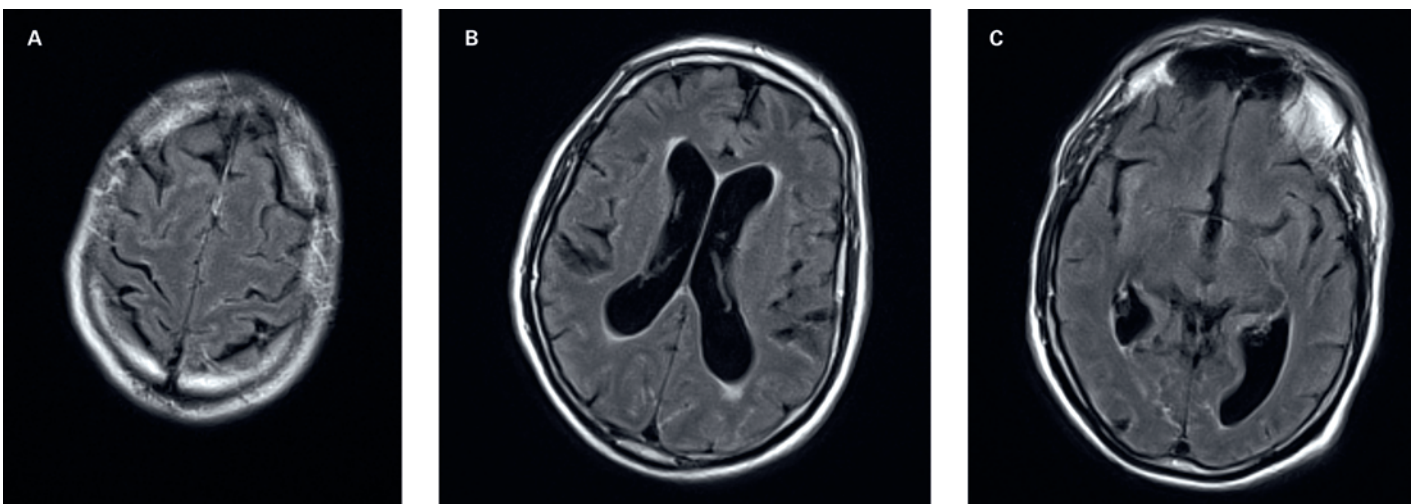
Die ursprüngliche Diagnose einer chronisch-rezidivierenden aseptischen Meningitis wurde im Verlauf in Kenntnis der wiederholten Amoxicillin-/Clavulan-

säure-Expositionen in eine Co-Amoxicillin-induzierte Meningoenzephalitis geändert.

## Therapie und Verlauf

In den ersten drei Tagen zeigte sich unter fortgeführter antibiotischer Therapie mit Amoxicillin/Clavulansäure ein fluktuierender Verlauf mit einerseits verwirrtem, aphasischem Zustandsbild sowie apathischen Episoden und andererseits wachen Phasen, in denen der Patient orientiert und psychopathologisch weitgehend unauffällig war. Am sechsten postoperativen Tag wurde bei persistierendem Fieber und angenommener Unwirksamkeit die antibiotische Therapie auf Meropenem umgestellt. Bis zum siebten postoperativen Tag blieb der Patient febril. Ab dem achten postoperativen Tag zeigte sich eine deutliche klinische Besserung. Seitdem war der Patient afebril und im Verlauf wieder voll orientiert – ohne Sprachstörung oder sonstiges fokales neurologisches Defizit. Die antibiotische Therapie wurde am dreizehnten postoperativen Tag beendet.

In der anschliessenden Rehabilitationsbehandlung bis vier Wochen postoperativ erreichte der Patient wieder eine selbstständige Mobilität in der Ebene und auf der Treppe an zwei Unterarmgehstützen (entsprechend den noch bestehenden postoperativen Belastungslimiten). In einer neuropsychologischen Testung fielen noch leichte Aufmerksamkeitsdefizite im Sinne einer leichten kognitiven Funktionsstörung ohne Alltagsrelevanz auf bei ansonsten normgerechten Ergebnissen (möglicherweise prämorbid vorbestehend). In den Aktivitäten des täglichen Lebens war der Patient selbstständig.



**Abbildung 1:** Repräsentative axiale Magnetresonanztomogramm-Bilder in der FLAIR-Aufnahme mit Kontrastmittel: Leptomeningeales Kontrastmittel-Enhancement supratentoriell, betont in den Sulci in der Umgebung der Zentralregion beidseits (exemplarisch links in A) sowie okzipital beidseits (B, C).

## Diskussion

Da kein Pathogen gefunden werden konnte, wurde eine aseptische Meningitis diagnostiziert. Diese Diagnose basierte auf den aktuellen Befunden in Zusammenschau mit den Vorberichten der beiden vergleichbaren Episoden vor einigen Jahren. Bei allen drei Episoden mit einer aseptischen Meningitis/Meningoenzephalitis lag vorangehend die Gabe von Amoxicillin/Clavulansäure vor. Alle drei Episoden erfüllen die oben genannten Diagnosekriterien der DIAM. In diesem Fall war eine gründliche Medikamentenanamnese der Schlüssel zur Diagnose.

Die klinische Präsentation der DIAM hängt von den betroffenen Strukturen ab und kann sich sowohl als Meningitis als auch als Meningoenzephalitis präsentieren [1]. Radiologisch findet sich typischerweise eine Leptomeningitis. Fokale Parenchymläsionen können vorkommen und die Differenzialdiagnostik zusätzlich erschweren. Auch wenn im MRT Neurocranium unseres Patienten keine fokalen Läsionen festgestellt worden sind, können die fluktuierende Wesensänderung und Sprachstörung im Sinne einer kognitiven Dysphasia nur durch eine Enzephalitis erklärt werden – zusätzlich zu der zugrunde liegenden Meningitis mit Fieber, Kopfschmerzen, Übelkeit und Erbrechen. Die enzephalitische Komponente wurde paraklinisch durch die Allgemeinveränderung im EEG gestützt.

Amoxicillin als Auslöser einer DIAM wurde erstmalig 1999 beschrieben [5]. Bis heute wurden unseres Wissens weltweit 16 Fälle veröffentlicht [4, 6]. Unter diesen sind auch Fälle, in denen Amoxicillin nicht als Mono-

therapie gegeben wurde, sondern in Kombination mit Clavulansäure. Amoxicillin ist das Penicillin, das am häufigsten allergische Reaktionen – zumeist allergische Sofortreaktionen an der Haut – hervorruft [7]. Bei zirka 30% der unter der Kombinationstherapie Amoxicillin/Clavulansäure beobachteten allergischen Sofortreaktionen konnte durch allergologische Testungen Clavulansäure als alleiniger Verursacher identifiziert werden [8]. Spätreaktionen können bei ein und demselben Patienten unter Kombinationstherapie sowohl durch Amoxicillin als auch Clavulansäure auftreten, wie mittels selektiver Reaktivitätstestung gezeigt werden konnte [9]. Selten werden auch Spätreaktionen noch nach Therapieende, die ausschliesslich durch Clavulansäure verursacht sind, beschrieben [10]. Auch wenn diese Ergebnisse sich allein auf Hautreaktionen beziehen und nur bedingt auf eine DIAM übertragbar sind, sind somit sowohl die Einzelkomponenten Amoxicillin oder Clavulansäure als auch die Kombination beider als Auslöser denkbar. Ohne eine differenzierte allergologische Testung kann dies aber nicht weiter unterschieden werden.

In Anbetracht des häufigen Einsatzes von Amoxicillin/Clavulansäure ist es von hoher Relevanz, diese seltene, aber schwerwiegende Komplikation zu erkennen. Unter den DIAM stellt die antibiotikabedingte DIAM eine besonders schwer zu differenzierende Entität dar, da die Symptomatik mit fieberhaftem Infekt und Kopfschmerzen sowohl durch die zugrunde liegende infektiöse Erkrankung als auch das Antibiotikum hervorgerufen werden kann. In unserem Fall wurde diese Komplexität durch das persistierende hohe Fieber und die CRP-Erhöhung deutlich. In einer derartigen Situation erfordert das Absetzen oder Umstellen des Antibiotikums eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Abwägung. In unserem Fall führte das vermutete Therapieversagen von Amoxicillin/Clavulansäure zu einer kalkulierten Umstellung auf Meropenem, was binnen zweier Tage zu einer Regredienz der Symptome führte.

### Verdankung

Wir danken Herrn Dr. Johannes Weber, Leitender Arzt Neuroradiologie des Kantonsspitals St. Gallen, für die Bereitstellung der MRT-Bilder.

### Disclosure statement

Die Autoren haben keine finanziellen oder persönlichen Verbindungen im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

### Literatur

Die vollständige Literaturliste finden Sie in der Online-Version des Artikels unter <https://doi.org/10.4414/smfm.2021.08581>.

Korrespondenz:  
Dr. med. Annette Seyfert  
Neurologie  
Zuger Kantonsspital AG  
Landhausstrasse 11  
CH-6340 Baar  
[annette.seyfert\[at\]zjgks.ch](mailto:annette.seyfert[at]zjgks.ch)

## Das Wichtigste für die Praxis

- Eine Vielzahl von Medikamenten kann eine aseptische, nicht erregerbedingte Meningitis oder Meningoenzephalitis auslösen.
- Eine Medikamentenanamnese sollte nicht nur die aktuell eingenommenen Medikamente, sondern auch eventuelle Nebenwirkungen vorangegangener Behandlungen umfassen.
- Amoxicillin/Clavulansäure kann eine medikamenteninduzierte aseptische Meningitis (DIAM) auslösen.
- In einer Infektkonstellation stellt der Abbruch einer Antibiotikatherapie eine besondere Herausforderung dar, die eine gute Nutzen-Risiko-Abwägung erfordert.
- Bei entsprechender Liquorkonstellation (nicht eitrige Meningitis ohne Erregernachweis) sollte an die Möglichkeit einer DIAM gedacht und das Absetzen oder Umstellen potenziell auslösender Medikamente evaluiert werden.