

## RAZVOJ ASEPTIČNOG MENINGITISA NAKON TERAPIJE AMOKSICILINOM

Stefan D. Stojanović

Fakultet medicinskih nauka, Univerzitet u Kragujevcu, Kragujevac

## DEVELOPMENT OF ASEPTIC MENINGITIS AFTER ADMINISTRATION OF AMOXICILLIN

Stefan D. Stojanovic

Faculty of Medical Sciences, University of Kragujevac, Kragujevac, Serbia

### SAŽETAK

Cilj studije bio je da se objedine svi dosad publikovani prikazi slučajeva i utvrdi priroda veze između upotrebe amoksicilina i razvoja aseptičnog meningitisa. Studija je dizajnirana u formi sistematskog preglednog članka. Pretraživanje literature je vršeno preko Pubmed i Google internet baza podataka, korišćenjem akademske internet mreže Fakulteta medicinskih nauka u Kragujevcu. U studiju je uključeno 12 prikaza slučajeva koji su prikazani i ocenjeni u rezultatima. Uzevši u obzir sve slučajeve, srednja vrednost ukupne ocene za kvalitet (opsežnost dokumentacije, verodostojnost i broj opisanih slučajeva) iznosila je  $5,83 \pm 0,72$ , u opsegu 5–7. Srednja vrednost Naranjo skora iznosila je  $7,83 \pm 1,85$ , u opsegu 5–10. Najučestaliji simptomi i znaci bili su: povišena temperatura (91,66%), glavobolja (75%) i ukočen vrat (33,33%). Prosečno vreme potrebno za oporavak od neželjenog dejstva iznosilo je  $5,71 \pm 4,42$  dana, u opsegu 1–14 dana. Na osnovu podataka iz nekoliko publikovanih slučajeva zaključeno je da je aseptični meningitis koji nastaje nakon terapije amoksicilinom benigni i reverzibilni sindrom, koji se povlači posle isključenja leka iz terapije i nekoliko dana hospitalizacije.

**Ključne reči:** amoksicilin; meningitis, aseptični; cerebrospinalna tečnost; neželjena dejstva u vezi sa lekovima i neželjene reakcije; farmakovigilanca.

### UVOD

Antibakterijska aktivnost amoksicilina veoma je slična dejstvu ampicilina, ali je njegova apsorpcija iz digestivnog trakta veća (1, 2). Kombinacija amoksicilina i klavulanske kiseline pokazala se efikasnom, bezbednom i dobro podnošljivom kod pacijenata svih starosnih doba (3, 4).

Aseptični meningitis obično je benigni sindrom i obuhvata sve tipove zapaljenja moždanih meningeja koji nisu uzrokovani stvaranjem gnoja pod uticajem mikroorganizama (5). Ima veoma širok spektar etioloških uzročnika infektivne i neinfektivne prirode. Javlja se kod svih starosnih doba, mada češće kod dece. Tri puta češće se javlja kod muškaraca nego kod žena, a interetničke razlike do sada nisu zabeležene (6, 7). Nekoliko grupa lekova češće izaziva aseptični meningitis od drugih: nesteroidni antiinflamatorni lekovi (NSAIL), antimikrobna sredstva, intravenski imunoglobulini, CD3

### ABSTRACT

The aim of the study was to unify all previously published case reports and determine the nature of the relationship between the use of amoxicillin and the development of aseptic meningitis. The study was designed in the form of a systematic review article. Literature search was conducted through PUBMED and GOOGLE internet databases, by using the academic internet network of the Faculty of Medical Sciences in Kragujevac. The study included 12 case reports which are presented and evaluated in the results. Taking into account all cases, the mean total score for quality (comprehensiveness of documentation, the reliability and the number of reported cases) was  $5.83 \pm 0.72$ , between 5 and 7. The mean value of the Naranjo score was  $7.83 \pm 1.85$  in the range of 5 to 10. The most common signs and symptoms were: fever (91.66%), headache (75%) and stiff neck (33.33%). The average time needed to recover from the adverse effects accounted for  $5.71 \pm 4.42$  days, in the range from 1 to 14 days. Based on data from several published cases, it can be concluded that aseptic meningitis after treatment with amoxicillin is a benign and reversible syndrome, which will withdraw after the exclusion of drug from therapy, after several days of hospitalization.

**Key words:** amoxicillin; meningitis, aseptic; cerebrospinal fluid; drug-related side effects and adverse reactions; pharmacovigilance.

monoklonska antitela, vakcine, lekovi za intratekalnu primenu i drugi (8). Antibiotici koji su do sada indukovali aseptični meningitis jesu: trimetoprim-sulfametoksazol, ciprofloksacin, cefalosporini, metronidazol, amoksicilin, penicilin, izoniazid i pirazinamid (5, 8–14). Dosad su najčešće prijavljivana neželjena dejstva za amoksicilin i klavulansku kiselinu: dijareja, nauzeja i osip na koži (15). Hepatotoksičnost se češće javlja kod starijih ljudi koji su na produženom lečenju, dužem od 10 dana (16).

Precizna dijagnoza aseptičnog meningitisa koji je indukovao amoksicilinom postavlja se metodom postepenog isključivanja drugih infektivnih i neinfektivnih uzročnika. Najučestalije stanje koje može biti povezano sa aseptičnim meningitisom koji je indukovao lekom jeste sistemski lupus eritematosus (8). Sve skorije vakcinacije treba ispitati jer i one mogu biti uključene u razvoj aseptičnog meningitisa koji je

indukovan lekom (8, 11). Aseptični meningitis indukovani lekom može se razviti i kod pacijenata koji inicijalno dobro podnose taj lek (12, 13). Aseptični meningitis koji je indukovani lekom je reverzibilan i većina simptoma i znakova povlači se od 24 do 48 sati posle obustavljanja leka, što prvenstveno zavisi od težine kliničke slike svakog pacijenta (9). Tačna incidenca aseptičnog meningitisa koji je indukovani amoksicilinom nije poznata zbog malog broja publikovanih studija i prikaza slučajeva. Ovo je retko neželjeno dejstvo, ali je učestalost veća od one koju literatura predlaže (12–14). Smatra se da je reč o svega nekoliko slučajeva na 100.000 lečenih ljudi. Bez obzira na nisku učestalost ovog neželjenog dejstva, aseptični meningitis je u porastu i može da imitira inflamatorne procese, kao i meningitis koji može biti sekundaran u odnosu na već postojeću sistemsku bolest (8, 9, 13).

Cilj studije bio je da se objedine svi dosad publikovani prikazi slučajeva i utvrdi priroda veze između upotrebe amoksicilina i razvoja aseptičnog meningitisa.

## MATERIJAL I METODE

Studija je dizajnirana u formi sistematskog preglednog članka. Pretraživanje literature je vršeno preko PUBMED i GOOGLE internet baza podataka, korišćenjem akademske internet mreže Fakulteta medicinskih nauka u Kragujevcu. U rad su uključeni samo prikazi slučajeva (engl. case reports), tj. studije koje su besplatno dostupne u celini, na engleskom ili španskom jeziku u kojima su pacijenti lečeni amoksicilinom. Iz rada su isključene studije na životinjama, zatim one koje nisu bile besplatno dostupne u celini i koje nisu prikazi slučajeva. Pretragom Pubmed baze, pomoću kombinacije ključnih reči *amoxicillin aseptic meningitis*, nađeno je 17 studija, od kojih je sedam uključeno u ovaj rad jer su bile u skladu sa navedenim kriterijumima za selekciju (13, 17–22). Pomoću ključnih reči *antibiotic induced meningitis* nađena su dva prikaza slučajeva koji su uključeni u rad (23, 24). Nisu uključena dva prikaza slučaja koja su zadovoljavala sve kriterijume, ali nisu bili besplatno dostupni u celini i nisu imali opciju pregleda apstrakta (25, 26). Pretragom Google baze, korišćenjem ključnih reči *amoxicillin aseptic meningitis*, nađena su još tri prikaza slučajeva koji su uključeni u rad (27–29). Pretraga literature završena je 15. februara 2013. godine. U pregledni članak uključeno je 12 prikaza slučajeva koji su prikazani i ocenjeni u rezultatima.

Ukupna ocena kvaliteta svakog prikaza slučajeva računata je na osnovu zbira tri parametra: opsežnosti dokumentacije, verodostojnosti i broja opisanih slučajeva. Za procenu stepena kauzalnosti između terapije amoksicilinom i nastanka aseptičnog meningitisa korišćen je Naranjo skor.

Opsežnost dokumentacije procenjivala se na osnovu sedam parametara, tj. u zavisnosti od toga da li su opisani svi potrebni elementi za procenu kuzalnosti: interval od primene leka do pojave NDL (1), dechallenge – šta se dešava po prestanku primene leka (2), rechallenge – šta se dešava posle ponovne primene leka (3), da li je takvo neželjeno dejstvo već opisano (4), da li postoje alternativni uzroci NDL (5), da li postoji laboratorijska potvrda (6) i da li postoji racionalno objašnjenje mehanizma nastanka neželjenog dejstva leka (7). Ako su bila prisutna 4 podatka ili više njih dodeljivana je ocena tri, za 2–4 podatka ocena je bila dva, za 1 podatak jedan, a ocenu nula dobijale su publikacije koje nisu imale nijedan od navedenih podataka.

Verodostojnost je procenjivana na osnovu prisustva podataka o vremenu, mestu događanja neželjenog dejstva i zdravstvenom radniku koji ga je dokumentovao. Ako su bila prisutna sva tri podatka publikacija je ocenjena ocenom tri, dva podatka ocenjivana su ocenom dva, jedan podatak ocenom jedan, a nijedan podatak ocenom nula.

Broj opisanih slučajeva aseptičnog meningitisa nakon terapije amoksicilinom ocenjivan je na sledeći način: ocena jedan dodeljivana je ako je u studiji opisan samo jedan slučaj, a ocena dva ako su bila opisana dva slučaja ili više njih.

## REZULTATI

Studija obuhvata 12 prikaza slučajeva (tabela 1) koji su publikovani od 1994. do 2012, a poslednji među njima publikovan je 4. aprila 2012. godine. Pacijentati muškog pola prikazani su u 7 slučajeva (58,3%), a ženskog u 5 slučajeva (41,7%). Prosečna starost pacijenata iznosila je  $66,17 \pm 14,31$  godina (aritmetička sredina  $\pm$  standardna devijacija), u opsegu 40–86 godina, sedam pacijenata (58,3%) bilo je starije životne dobi (više od 60 godina), a pet pacijenta (41,7%) srednje životne dobi.

Način ocenjivanja kvaliteta slučajeva predstavljen je u tabeli 2. Uzevši u obzir sve prikaze slučajeva, srednja vrednost ukupne ocene za kvalitet (opsežnost dokumentacije, verodostojnost i broj opisanih slučajeva) iznosila je  $5,83 \pm 0,72$ , u opsegu 5–7. Procena kauzalnosti slučajeva prikazana je u tabeli 3. Srednja vrednost Naranjo skora svih prikaza slučajeva iznosila je  $7,83 \pm 1,85$ , u opsegu 5–10. Od ukupno 12 uključenih pacijenata, sedam pacijenata (58,3%) koristilo je amoksicilin, a pet (41,7%) amoksicilin sa klavulanskom kiselinom. Kod svih pacijenata konačan ishod bio je oporavak od neželjenog dejstva posle hospitalizacije. Prosečna dužina praćenja pacijenata iznosila je  $8,6 \pm 4,17$  dana, u opsegu 2–16 dana. Amoksicilin, sa klavulanskom kiselinom ili bez nje, propisivan je pacijentima za različite indikacije: u šest slučajeva (50%) zbog moguće upale zuba i desni (propisan od zubara), u tri slučaja (25%) zbog respiratornih

Tabela 1. Prikazi slučajeva pacijenata sa aseptičnim meningitisom nakon terapije amoksicilinom

Datum ekstrakcije	Referenca studije iz literature	Ocena kvaliteta studije				Studijska populacija	Intervencija	Ishod	Dužina praćenja	Naranjo skor
		Opsežnost dokumentacije	Verodostojnost	Broj slučajeva	Ukupna ocena					
12. 2. 2013.	(13)	3	2	1	6	1 slučaj	Amoksicilin	Oporavak	9 dana	10
12. 2. 2013.	(17)	3	2	1	6	1 slučaj	Amoksicilin i klavulanska kiselina	Oporavak	8 dana	10
12. 2. 2013.	(18)	3	2	1	6	1 slučaj	Amoksicilin i klavulanska kiselina	Oporavak	11 dana	9
12. 2. 2013.	(19)	3	2	1	6	1 slučaj	Amoksicilin i klavulanska kiselina, hipotireoza- supstituciona terapija	Oporavak	12 dana	6
12.02.2013.	(20)	3	1	1	5	1 slučaj	Amoksicilin i klavulanska kiselina, aspirin, enalapril, levotiroksin	Oporavak	5 dana	5
12. 2. 2013.	(23)	3	3	1	7	1 slučaj	Amoksicilin	Oporavak	11 dana	9
12. 2. 2013.	(24)	3	2	1	6	1 slučaj	Amoksicilin	Oporavak	8 dana	10
12. 2. 2013.	(21)	3	3	1	7	1 slučaj	Amoksicilin	Oporavak	16 dana	9
15. 2. 2013	(27)	3	1	1	5	1 slučaj	Amoksicilin	Oporavak	/	7
15. 2. 2013	(22)	3	2	1	6	1 slučaj	Amoksicilin i klavulanska kiselina	Oporavak	4 dana	7
15. 2. 2013	(28)	3	1	1	5	1 slučaj	Amoksicilin	Oporavak	/	6
15. 2. 2013	(29)	3	1	1	5	1 slučaj	Amoksicilin, epinefrin	Oporavak	2 dana	6

Tabela 2. Procena kvaliteta prikaza slučajeva

Referenca studije iz literature		(13)	(17)	(18)	(19)	(20)	(23)	(24)	(21)	(27)	(22)	(28)	(29)
Opsežnost dokumentacije	1) Vremenski interval od primene leka do pojave NDL	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	2) Dechallenge – šta se dešava po prestanku primene leka?	+	+	+	-	-	-	+	+	+	+	-	+
	3) Rechallenge – šta se dešava posle ponovne primene leka?	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	4) Da li je takvo neželjeno dejstvo već opisano?	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	5) Da li postoje alternativni uzroci NDL?	+	-	-	+	+	-	+	-	-	-	-	-
	6) Da li postoji laboratorijska potvrda?	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	7) Da li postoji racionalno objašnjenje mehanizma nastanka neželjenog dejstva leka?	+	+	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-
Ocena:		3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
Verodostojnost	1) Da li postoje podaci o vremenu događanja neželjenog dejstva?	-	+	-	+	-	+	-	+	-	-	-	-
	2) Da li postoje podaci o mestu događanja neželjenog dejstva?	+	+	+	+	+	+	+	+	-	+	-	-
	3) Da li postoje podaci o zdravstvenom radniku koji je dokumentovao NDL?	+	-	+	-	-	+	+	+	+	+	+	+
Ocena:		2	2	2	2	1	3	2	3	1	2	1	1
Broj slučajeva	1) Da li je opisan jedan slučaj?	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	2) Da li su opisana dva slučaja ili više slučajeva?	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Ocena:		1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Ukupna ocena:		6	6	6	6	5	7	6	7	5	6	5	5

Legenda: (+) prisustvo elementa, (-) odsustvo elementa.

Tabela 3. Procena kauzalnosti prikaza slučajeva pomoću Naranjo skora

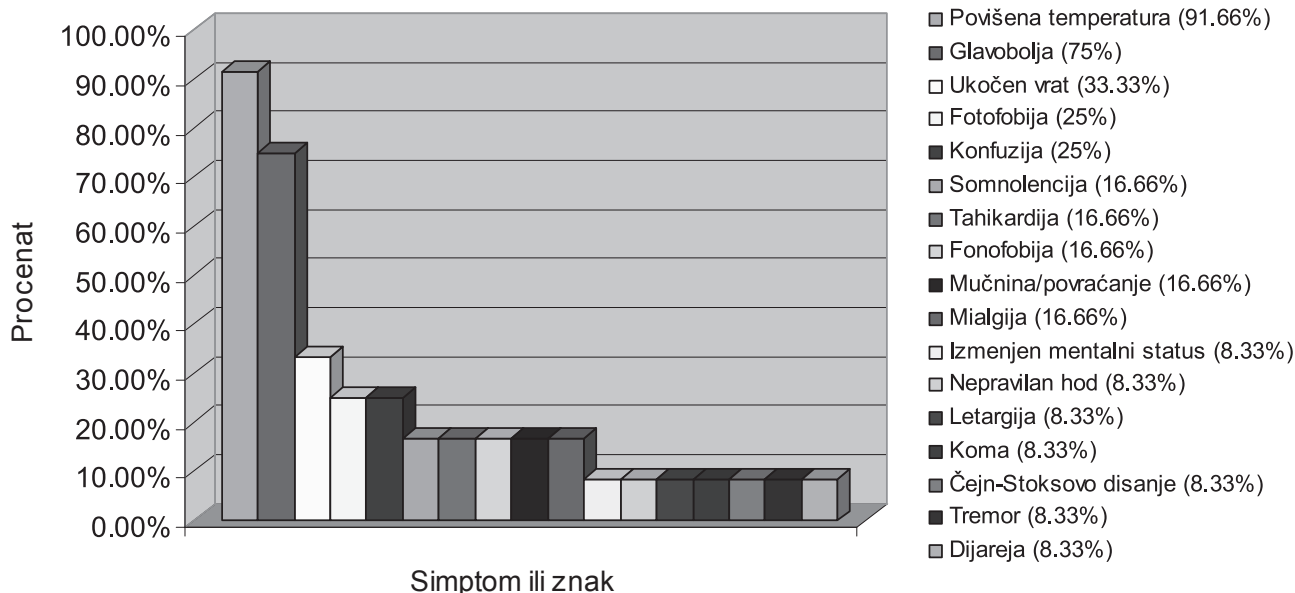
Referenca studije iz literature	(13)	(17)	(18)	(19)	(20)	(23)	(24)	(21)	(27)	(22)	(28)	(29)
1) Da li je ova neželjena reakcija već prijavljivana?	+1	+1	+1	+1	+1	+1	+1	+1	+1	+1	+1	+1
2) Da li se neželjeni događaj pojavio posle primene sumnjivog leka?	+2	+2	+2	+2	+2	+2	+2	+2	+2	+2	+2	+2
3) Da li je neželjena reakcija počela da se povlači posle prekida primene leka ili na primenu specifičnog antagoniste?	+1	+1	+1	0	0	0	+1	+1	+1	+1	0	0
4) Da li se neželjena reakcija ponovo javila kada je lek ponovo uveden u terapiju?	+2	+2	+2	+2	+2	+2	+2	+2	+2	+2	+2	+2
5) Da li postoje alternativni uzroci (osim leka) koji bi samostalno mogli da izazovu opisanu reakciju?	+2	+2	+2	-1	-1	+2	+2	+2	0	0	0	0
6) Da li se reakcija javila i posle primene placeba?	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
7) Da li su u krvi izmerene toksične koncentracije sumnjivog leka?	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
8) Da li je reakcija dobila teži oblik sa povećanjem doze, ili je postala blaža posle smanjenja doze?	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
9) Da li je pacijent ranije imao sličnu reakciju na isti ili sličan lek?	+1	+1	+1	+1	+1	+1	+1	+1	+1	+1	+1	+1
10) Da li je ova neželjena reakcija objektivno evidentirana?	+1	+1	0	+1	0	+1	+1	0	0	0	0	0
Ukupan skor:	10	10	9	6	5	9	10	9	7	7	6	6

Skor: jasna kauzalnost  $\geq 9$ ; verovatna kauzalnost 5–8; moguća kauzalnost 1–4; sporna kauzalnost  $\leq 0$ .

Tabela 4. Izgled CST svakog prikaza slučaja\*

Referenca studije iz literature	Broj epizoda neželjenog dejstva	Period latencije <sup>†</sup>	Kulture <sup>‡</sup>	Broj ćelija/mm <sup>3</sup>	Dominantne ćelije (%)	Vrednost glikorahije, mg/dl	Vrednost proteinorahije, mg/dl	Period do oporavka
(13)	3 epizode	7 dana	Negativne	20	Mononukleari (80%)	Normalna	91 (Povišena)	2 dana
(17)	2 epizode	2 dana	Negativne	18	Tipične plazma ćelije (57%)	Normalna	60 (Povišena)	4 dana
(18)	2 epizode	6 sati	Negativne	54	Limfociti (82%), Monociti (12%), Limfoidne ćelije (4%), Granulociti (2%)	62 (Normalna)	94 (Povišena)	7 dana
(19)	2 epizode	1 dan	Negativne	43	Mononukleari	42 (Normalna)	78 (Povišena)	8 dana
(20)	3 epizode	3 dana	Negativne	63	Monociti	/	47 (Povišena)	/
(23)	7 epizoda	2 dana	Negativne	26	Polimorfonukleari	55,8 (Normalna)	138 (Povišena)	4 dana
(24)	2 epizode	1 dan	Negativne	70	Limfociti	51 (Normalna)	61,2 (Povišena)	/
(21)	4 epizode	4 dana	Negativne	84	Limfociti (79%)	76 (Normalna)	97 (Povišena)	14 dana
(27)	3 epizode	3 dana	/	Povišen	/	/	Povišena	/
(22)	3 epizode	1 dan	Negativne	130	Limfociti (90%)	89 (Normalna)	86 (Povišena)	/
(28)	3 epizode	12 sati	Negativne	Povišen	Neutrofili	Normalna	Povišena	/
(29)	2 epizode	3 sata	Negativne	Povišen	Neutrofili (92%)	67 (Normalna)	228 (Povišena)	1 dan

\*CST označava cerebrospinalnu tečnost, a izgled CST odnosi se samo na jednu epizodu aseptičnog meningitisa koja je detaljno opisana kod svakog prikaza slučaja. <sup>‡</sup>Pod kulturama se podrazumevaju bakterijske, koje su rađene kod svih pacijenata, dok kulture na viruse i gljivice nisu rađene kod svih pacijenata. <sup>†</sup>Period latencije je vreme od ingestije leka do pojave prvih simptoma neželjenog dejstva.



Slika 1. Učestalost kliničkih simptoma i znakova kod pacijenata sa aseptičnim meningitisom nakon terapije amoksicilinom

infekcija, u jednom (8,33%) zbog pretibialne rane, u jednom (8,33%) zbog kožne infekcije i u jednom (8,33%) pre planirane intervencije presađivanja kože zbog varikoznih ulceracija nogu.

Slučajevi sadrže različite obime informacija o kliničkim simptomima, znacima, periodu latencije (vremenu od ingestije leka do pojave prvih simptoma NDL), vremenu koje je bilo potrebno za oporavak od NDL, izgledu cerebrospinalne tečnosti (CST), ćelijskim kulturama, lančanoj reakciji polimeraze, vrednostima CRP i drugim analizama koje su sprovedene da bi se postavila tačna dijagnoza aseptičnog meningitisa izazvanog amoksicilinom.

Iz prikaza slučajeva nađeno je da se ukupan broj epizoda neželjenog dejstva nakon terapije amoksicilinom kretao od dve epizode do sedam epizoda, tj. prosečno  $3,0 \pm 1,41$  epizoda. Samo jedan pacijent imao je sedam

epizoda aseptičnog meningitisa koje su se javile od 1984. do 1991. godine nakon primene penicilina ili amoksicilina. Srednja vrednost perioda latencije iznosila je  $2,09 \pm 1,96$  dana. Analiza CST pacijenata, nakon lumbalne punkcije, pokazala je da prosečan broj ćelija po mm<sup>3</sup> iznosi  $56,44 \pm 35,91$  ćelija. Ispitivanje na virusne i gljivične kulture rađeno je samo kod malog broja prikazanih slučajeva. Kod svih pacijenata glikorahija je bila u granicama normale, prosečna vrednost  $63,26 \pm 15,8$  mg/dl, u opsegu 42–89 mg/dl, dok je proteinorahija bila povišena, prosečna vrednost  $98,02 \pm 52,18$  mg/dl, u opsegu 47–228 mg/dl. Prosečno vreme koje je bilo potrebno za oporavak od neželjenog dejstva iznosilo je  $5,71 \pm 4,42$  dana, u opsegu 1–14 dana (tabela 4).

Učestalost kliničkih simptoma i znakova koji su se javili kod pacijenata sa aseptičnim meningitisom koji je nastao nakon terapije amoksicilinom prikazana je na slici

1. Uzevši u obzir sve selektovane prikaze slučajeva najučestaliji simptomi i znaci bili su: povišena temperatura (91,66%), glavobolja (75%) i ukočen vrat (33,33%).

## DISKUSIJA

Kod većine pacijenata sa aseptičnim meningitisom koji je indukovano lekom, bez obzira na primenjeni lek, prisutni su glavobolja, povišena temperatura, meningealni znaci i promene mentalnog statusa. Pošto su to ujedno i karakteristike infektivnih meningitisa, klinička slika ne pomaže u diferencijaciji aseptičnog meningitisa koji je izazvan lekom od zaraznih meningitisa. U nalazu su ređe prisutni: osip, artralgijske, mialgijske, edem lica, abnormalnosti limfnih čvorova i funkcije jetre, koji se takođe mogu pojaviti kod infektivnog meningitisa, uglavnom virusnog porekla, s promenljivom frekvencijom (30). Ozbiljnost kliničke slike može biti podeljena prema osnovnim moždanim strukturama koje su zahvaćene (31).

Međutim, dosad je ipak poznato da postoje statistički značajne razlike u ispoljavanju aseptičnog meningitisa izazvanog različitim grupama lekova, iako kliničkom slikom dominiraju nespecifični simptomi. Nije dokazana nikakva povezanost između razvoja ovog neželjenog dejstva i doze leka koju su pacijenti koristili, jer se ona uvek nalazila u preporučenom terapijskom opsegu. Ishod je uvek bio impresivan, pod uslovom da lek je povučen iz upotrebe, sa potpunim oporavkom u svim slučajevima (8). U nekoliko slučajeva je zbog dominiranja neutrofila u CST i prve sumnje na bakterijski meningitis uvedena intravenska primena ceftriaksona (2 g/dan) ili cefotaksima (nije navedena doza), ali je isključena tri dana posle postavljanja dijagnoze aseptičnog meningitisa koji je indukovano lekom (32–34). Kod aseptičnog meningitisa koji je indukovano antibioticima, objavljeno je mnogo slučajeva koji su imali neku pridruženu osnovnu bolest. Najčešće prijavljivane bolesti koje su mogle da budu umešane u nastanak aseptičnog meningitisa (pored primenjenog leka) jesu sistemski lupus eritematozus, HIV infekcija, Sjogrenov sindrom, Kronova bolest, pozitivan test na antinuklearna antitela. Evidentna je povezanost aseptičnog meningitisa koji je indukovano antibiotikom sa autoimunom bolešću, mada nije tako snažna kao kod NSAIL (35). Bakterijski meningitis prijavljen u Sjedinjenim Američkim Državama javlja se u oko tri slučaja na 100.000 pacijenata godišnje, dok se virusni meningitis javlja u oko 10 slučajeva na 100.000 pacijenata godišnje (36, 37). Dosad nije utvrđena tačna incidenca aseptičnog meningitisa posle terapije amoksicilinom.

Jedina dosad opisana metoda za postavljanje dijagnoze aseptičnog meningitisa izazvanog amoksicilinom jeste eliminacija svih mogućih uzroka, sa posebnim osvrtom na medicinsku istoriju već postojećih bolesti i lekove koji su

primenjivani u skorije vreme, a za koje postoje relevantni podaci u literaturi da su ranije već izazivali aseptični meningitis. Zato su se sledeće preporuke pokazale korisnim:

1. Brza rezolucija simptoma važan je znak u razlikovanju aseptičnog meningitisa koji je indukovano lekom od virusnog meningitisa, kod kojeg je za potpuni oporavak obično potrebno 10–14 dana. Dijagnoza aseptičnog meningitisa koji je indukovano lekom postavlja se na osnovu vremenske povezanosti između primene leka i pojave prvih simptoma neželjenog dejstva (engl. challenge) i brzog povlačenja sindroma nakon obustave suspektog leka (engl. dechallenge) (8).
2. Nivo glukoze u CST obično je u granicama normale, što može pomoći u razlikovanju aseptičnog meningitisa koji je indukovano lekom od bakterijskog meningitisa kod koga je nivo glukoze najčešće nizak. Kod svih slučajeva aseptičnog meningitisa koji je indukovano lekom nivo proteina u CST gotovo uvek je povišen (8, 14, 32, 34).
3. Analiza CRP može takođe biti korisna u razlikovanju ova dva meningitisa jer su vrednosti CRP obično veoma povišene kod bakterijskog meningitisa, za razliku od aseptičnog meningitisa koji je indukovano lekom (11, 13).
4. Za postavljanje dijagnoze korisni su i test lančane reakcije polimeraze u CST, testiranje na virusne kulture rektalnog uzorka ili uzorka grla ili serološki testovi na enteroviruse. Na osnovu nivoa mlečne kiseline u CST lako je razdvojiti bakterijski od virusnog meningitisa. Drugi rutinski laboratorijski nalazi dosad nisu bili od velikog značaja (38, 39).

U svim prikazima slučajeva postoji dokumentovan *rechallenge* koji dodatno doprinosi postavljanju dijagnoze ovog neželjenog dejstva. Prisutan je polovičan skor, tj. šest od 12 prikaza slučajeva ima visoke ocene za kauzalnost pomoću Naranjo skora (tri slučaja sa ocenom 10 i tri slučaja sa ocenom devet). Zapravo kod tih šest slučajeva može se tvrditi da postoji jasna kauzalnost i oni su od neprocenjive važnosti u povezivanju amoksicilina kao definitivnog uzročnika aseptičnog meningitisa, dok se za preostalih šest slučajeva sa nižim Naranjo skorom (verovatna kauzalnost) to ne može sa sigurnošću tvrditi (40).

Na slici 1 vidi se da kliničkom slikom dominiraju najčešće nespecifični simptomi bolesti, što se poklapa sa zaključcima ranijih studija (8). Treći simptom po učestalosti bio je ukočen vrat, jedan od najvažnijih meningealnih znakova. Takođe, u nalazu CST prisutna je pleocitoza (> 5 ćelija/mm<sup>3</sup>) u opsegu 18–130 ćelija/mm<sup>3</sup>, najčešće sa dominantnim polimorfonuklearima, normalnim vrednostima glukoze, a povišenim vrednostima proteina u

CST. Negativni su rezultati bojenja po Gramu i bakterijske kulture. Utvrđeno je da period latencije iznosi svega nekoliko dana. Prosečan period latencije iznosio je  $2,09 \pm 1,96$  dana.

Nije pokazana značajna razlika u kliničkoj slici i laboratorijskim nalazima između pacijenata koji su pili amoksicilin i onih koji su pili amoksicilin sa klavulanskom kiselinom. Interesantno je da je svaki pacijent imao najmanje dve epizode neželjenog dejstva, pa se može govoriti o rekurentnom obliku aseptičnog meningitisa, odnosno ponavljajućim epizodama kod jednog istog pacijenta. Samo jedan pacijent je imao sedam epizoda ovog neželjenog dejstva, i to nakon primene amoksicilina ili penicilina. U periodu između dve epizode nije bilo nikakvih simptoma i znakova aseptičnog meningitisa, ali nisu dokumentovane ni neke druge bolesti. Takođe, može se pretpostaviti da kod takvih pacijenata postoji neka vrsta predispozicije, ali ne postoje studije koje to dokazuju. Da bi se to potvrdilo potrebna su dodatna istraživanja. Svi pacijenti su nakon hospitalizacije od nekoliko dana pušteni na kućno lečenje. Posle isključenja amoksicilina iz terapije, a u nekim slučajevima sprovedene simptomatske terapije, aseptični meningitis se povukao. Aseptični meningitis indukovano amoksicilinom u svim opisanim slučajevima bio je benigni sindrom, bez trajnih sekvela i reverzibilne prirode. Zdravstveno stanje pacijenta vratilo se na ono pre početka terapije amoksicilinom. Period koji je bio potreban za potpuni oporavak varira od slučaja do slučaja. Za kompletni oporavak, na osnovu ovog preglednog članka bilo je neophodno 1–14 dana. Autori ranijih studija utvrdili su da se većina simptoma i znakova povlači u roku 24–48 sati od isključenja amoksicilina (9, 13, 32, 41).

Ograničenje ove studije predstavlja činjenica da u nju nisu uključena dva važna prikaza slučajeva (jer nisu bili besplatno dostupni u celini) na koje su se neki od ranijih autora pozivali. Takođe, broj uključenih prikaza slučajeva nedovoljan je da bi se došlo do jedinstvenog i stručno prihvatljivog stava. Za procenu kauzalnosti, pored postojanja više metoda, korišćen je jedino Naranjo skor.

Smatra se da je mehanizam nastanka aseptičnog meningitisa koji je indukovano amoksicilinom sličan onom kod NSAIL, koji je dosad detaljnije proučen. Ovaj patogenetski mehanizam nastanka ipak nije u potpunosti ispitan, ali su predložena dva glavna mehanizma. Jedan, da je direktno izazvan hemijskom iritacijom nakon intratekalne primene leka. Taj mehanizam se pripisuje karakteristikama leka koji je uveden u CST, i to razlikama u liposolubilnosti, jonskoj jačini, veličini čestica i pH vrednosti, a drugi, prihvatljiviji mehanizam, tome da je aseptični meningitis ekspresija imunološke preosetljivosti – najčešće reakcija III tipa ili IV tipa na amoksicilin (8, 11). U CST je pronađen povišen nivo imunskih kompleksa što nagoveštava da postoji intratekalni imunski odgovor

(10, 42). Pretragom literature nije isključena povezanost između ove preosetljivosti i kolagen-vaskularne bolesti ili reumatoloških bolesti (6, 8, 14, 32).

Međutim, III i IV tip preosetljivosti dosad su prihvatljiviji mehanizmi. U ovim reakcijama, antitela se povezuju i formiraju komplekse sa lekom (ili njegovim metabolitom) u serumu, aktivirajući sistem komplementa (III tip), ili se T ćelije reaktivne na lek regrutuju na mestu zapaljenja (odloženi tip preosetljivosti ili IV tip). III tip preosetljivosti jeste mogući mehanizam, posebno u SLE za koji se veruje da je imunim kompleksom posredovana bolest i u HIV infekciji gde postoji neregulisana hipergamaglobulinemija. U prilog ovom mehanizmu govori prisustvo specifičnih IgG antitela na lek ili njegov metabolit i prisustvo imunih kompleksa u CST. IV tip preosetljivosti podrazumeva T-pomoćničke ćelije, a nastaje posle 24–48 sati od prethodne senzibilizacije i zahteva prezentaciju peptida T-ćelijama pomoću antigen prezentujućih ćelija kakve su makrofazi, dendritične ćelije i u mozgu mikroglialne ćelije. Čelijska priroda ove reakcije preosetljivosti znači da se lakše leči kortikosteroidima, ali su se oni dosad pokazali neefikasnim kod ovakvog aseptičnog meningitisa. Jedna od pretpostavki je da možda postoji više mehanizama koji su umešani u nastajanje ovog neželjenog dejstva (11, 42).

Na osnovu podataka iz nekoliko publikovanih slučajeva zaključeno je da je aseptični meningitis koji nastaje nakon terapije amoksicilinom benigni i reverzibilni sindrom, koji se povlači kada se lek isključi iz terapije, posle nekoliko dana hospitalizacije. Zbog veoma učestalog propisivanja ovog antibiotika u kliničkoj praksi, još jednom treba skrenuti pažnju medicinskom osoblju da postoji verovatnoća da amoksicilin sa klavulanskom kiselinom ili bez nje izazove aseptični meningitis, pa se u budućnosti može očekivati povećano prijavljivanje ovog veoma retkog neželjenog dejstva.

## SKRAĆENICE

- CRP – C-reaktivni protein  
CST – cerebrospinalna tečnost  
HIV – virus humane imunodeficijencije  
NDL – neželjeno dejstvo leka  
NSAIL – nesteroidni antiinflamatorni lekovi  
SLE – sistemski lupus eritematodes

## LITERATURA

1. Arancibia A, Guttmann J, González G, González C. Absorption and disposition kinetics of amoxicillin in normal human subjects. *Antimicrob Agents Chemother* 1980; 17: 199–202.

2. Eshelman FN, Spyker DA. Pharmacokinetics of amoxicillin and ampicillin: crossover study of the effect of food. *Antimicrob Agents Chemother* 1978; 14: 539–43.
3. Al Roomi LG, Sutton AM, Cockburn F, McAllister TA. Amoxicillin and clavulanic acid in the treatment of urinary infection. *Arch Dis Child* 1984; 59: 256–9.
4. Cynamon MH, Palmer GS. In vitro activity of amoxicillin in combination with clavulanic acid against *Mycobacterium tuberculosis*. *Antimicrob Agents Chemother* 1983; 24: 429–31.
5. Kumar R. Aseptic meningitis: diagnosis and management. *Indian J Pediatr* 2005; 72: 57–63.
6. Connolly KJ, Hammer SM. The acute aseptic meningitis syndrome. *Infect Dis Clin North Am* 1990; 4: 599–622.
7. Dalton M, Newton RW. Aseptic meningitis. *Dev Med Child Neurol* 1991; 33: 446–51.
8. Moris G, Garcia-Monco JC. The challenge of drug-induced aseptic meningitis. *Arch Intern Med* 1999; 159: 1185–94.
9. Cascella C, Nausheen S, Cunha BA. A Differential diagnosis of drug-induced aseptic meningitis. *Infect Med* 2008; 25: 331–4.
10. Gordon MF, Allon M, Coyle PK. Drug-induced meningitis. *Neurology* 1990; 40: 163–4.
11. Jolles S, Sewell WA, Leighton C. Drug-induced aseptic meningitis: diagnosis and management. *Drug Saf* 2000; 22: 215–26.
12. Chaudhry HJ, Cunha BA. Drug-induced aseptic meningitis: diagnosis leads to quick resolution. *Postgrad Med* 1991; 90: 65–70.
13. Shahien R, Viexler V, Bowirrat A. Amoxicillin-induced aseptic meningoencephalitis. *Int J Gen Med* 2010; 3: 157–62.
14. Marinac JS. Drug- and chemical-induced aseptic meningitis: a review of the literature. *Ann Pharmacother* 1992; 26: 813–22.
15. Brogden RN, Carmine A, Heel RC, Morley PA, Speight TM, Avery GS. Amoxicillin/clavulanic acid: a review of its antibacterial activity, pharmacokinetics and therapeutic use. *Drugs* 1981; 22: 337–62.
16. Solano Remírez M, Velilla Alcubilla JP, Alvarez Frías M. Acute hepatitis associated to amoxicillin-clavulanic acid combination. *An Med Interna* 2005; 22: 350–1.
17. Thauinat O, Gilquin J, Lazareth I, Priollet P. Amoxicillin-induced aseptic meningo-encephalitis. *Allergy* 2003; 58: 687–8.
18. Kastenbauer S, Pfister HW, Wick M. No evidence of type 1 or type 3 hypersensitivity mechanism in amoxicillin/clavulanic acid induced aseptic meningitis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003; 74: 690–1.
19. Mateos V, Calleja S, Jiménez L, Suárez-Moro R. Recurrent aseptic meningitis associated with amoxicillin-clavulanic acid. *Med Clin (Barc)* 2000; 114: 79.
20. Czerwenka W, Gruenwald C, Conen D. Aseptic meningitis after treatment with amoxicillin. *BMJ* 1999; 318: 1521.
21. Wittmann A, Wooten GF. Amoxicillin-induced aseptic meningitis. *Neurology* 2001; 57: 1734.
22. Prieto-González S, Escoda R, Coloma E, Grau JM. Amoxicillin-induced acute aseptic meningitis. *J Clin Neurosci* 2011; 18: 443–4.
23. River Y, Averbuch-Heller L, Weinberger M, et al. Antibiotic induced meningitis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994; 57: 705–8.
24. Whyte CA, Shivdat-Nanhoe R, Kramer P. A case of amoxicillin-induced meningitis. *Clin Infect Dis* 2008; 46: 642.
25. Czerwenka WM. Amoxicillin can induce aseptic meningitis. *Arch Intern Med* 1999; 159: 2746.
26. Jacobson G, Elowsson S. Amoxicillin caused aseptic meningoencephalitis. *Lakartidningen* 1999; 96: 201–2.
27. Leh F, Edan G, Jegou P, et al. Amoxicillin-induced meningitis. *Dijon: 7th Congress of Physiology, Pharmacology and Therapeutics, April 4–6th 2012: P443*. ([http://www.atout-org.com/p2t2012/abstract\\_display!fr!!!31462210-6e59-102f-b1e6-855e464587d5!session10](http://www.atout-org.com/p2t2012/abstract_display!fr!!!31462210-6e59-102f-b1e6-855e464587d5!session10)). (Abstract).
28. Reiman T. A second case of recurrent aseptic meningitis due to amoxicillin. *BMJ* 1999. Response on: Czerwenka W, Gruenwald C, Conen D. Aseptic meningitis after treatment with amoxicillin. *BMJ* 1999; 318: 1521. doi: 10.1136/bmj.318.7197.1521. (<http://www.bmj.com/rapid-response/2011/10/27/second-case-recurrent-aseptic-meningitis-due-amoxicillin>).
29. Strom J, Cooper C. An unusual case of meningitis. *J Hosp Med* 2012; 7(Suppl 2): 328. (<http://www.shmabstracts.com/abstract.asp?MeetingID=783&id=97871>). (Abstract).
30. Durand ML, Calderwood SB, Weber DJ, et al. Acute bacterial meningitis in adults: a review of 493 episodes. *N Engl J Med* 1993; 328: 21–8.
31. Krugman S, Katz SL, Gerston AA, Wilfert C. Aseptic meningitis in infectious diseases of children. 8th ed. Toronto: CV Mosby Company, 1985: 167–73.
32. Kepa L, Oczko-Grzesik B, Stolarz W, Sobala-Szczygiel B. Drug-induced aseptic meningitis in suspected central nervous system infections. *J Clin Neurosci* 2005; 12: 562–4.
33. Komorowski RA, Farmer SG, Hanson GA, Hause LL. Cerebrospinal fluid lactic acid in diagnosis of meningitis. *J Clin Microbiol* 1978; 8: 89–92.

34. Negrini B, Kelleher KJ, Wald ER. Cerebrospinal fluid findings in aseptic versus bacterial meningitis. *Pediatrics* 2000; 105: 316–9.
35. Joffe AM, Farley JD, Linden D, et al. Trimethoprim-sulfamethoxazole- associated aseptic meningitis: case reports and review of the literature *Am J Med* 1989; 87: 332–8.
36. Beghi E, Nicolosi A, Kurland LT, Mulder DW, Hauser WA, Shuster L. Encephalitis and aseptic meningitis, Olmsted County, Minnesota, 1950-81: I. *Epidemiology. Ann Neurol* 1984; 16: 283–94.
37. Nicolosi A, Hauser WA, Beghi E, Kurland LT. Epidemiology of central nervous system infections in Olmsted County, Minnesota, 1950–81. *J Infec Dis* 1986; 154: 399–408.
38. Read SJ, Jeffery KJ, Bangham CR. Aseptic meningitis and encephalitis: the role of PCR in the diagnostic laboratory. *J Clin Microbiol* 1997; 35: 691–6.
39. King RL, Lorch SA, Cohen DM, Hodinka RL, Cohn KA, Shah SS. Routine cerebrospinal fluid enterovirus polymerase chain reaction testing reduces hospitalization and antibiotic use for infants 90 days of age or younger. *Pediatrics* 2007; 120: 489–96.
40. Diaz-Hurtado M, Vidal-Tolosa A. Drug-induced aseptic meningitis: a physician's challenge. *J Natl Med Assoc* 2006; 98: 457.
41. Cunha BA. The diagnostic usefulness of cerebrospinal fluid lactic acid levels in central nervous system infections. *Clin Infect Dis* 2004; 39: 1260–1.
42. Coyle PK. Detection and isolation of immune complexes in multiple sclerosis cerebrospinal fluid. *J Neuroimmunol* 1987; 15: 97–107.