

# Vejledning til initial behandling af infektøs encefalitis hos voksne

**Udgiver:** Dansk Selskab for Infektionsmedicin

**Arbejdsgruppe:** Anne-Mette Lebech, Birgitte Rønde Hansen, Christian Brandt, Hans Rudolph von Lüttichau, Jacob Bodilsen, Jannick Helweg-Larsen, Lothar Wiese, Lykke Larsen, Trine Mogensen.

**Tovholdere:** Jacob Bodilsen, Jannick Helweg-Larsen, Trine Mogensen

**Korrespondance:** Jacob Bodilsen, Infektionsmedicinsk Afdeling, Aalborg Universitets Hospital, Mølleparkvej 4, 9000 Aalborg.  
[Jacob.bodilsen@rn.dk](mailto:Jacob.bodilsen@rn.dk)

**Referenter:** Åse Benggaard Andersen, Kirsten Møller, Christian Østergaard

<b>Første udkast:</b>	01.02.2018
<b>Diskuteret på Hindsgavl:</b>	04.05.2018
<b>Korrigeret udkast:</b>	07.02.2018
<b>Endelig guideline:</b>	27.08.2018
<b>Aktuel version:</b>	1
<b>Guideline skal revideres senest:</b>	27.08.2023

**Afgrænsning:** Denne vejledning er tiltænkt initial diagnostik og behandling af formodet infektøs encefalitis hos voksne. Vejledning om håndtering af autoimmun encefalitis varetages af Dansk Neurologisk Selskab (<http://neuro.dk/wordpress/nnbv/autoimmun-encephalitis-diagnostik-og-behandling/>). Der er ikke foretaget en formaliseret gradering af evidensniveau, da evidens indenfor området stort set kun findes vedrørende behandling af Herpes simplex encefalitis.

### **Indledning:**

Vejledning til initial udredning og behandling af patienter med symptomer på infektiøs encefalitis hos voksne. Autoimmun encefalitis behandles af neurologer.

### **Baggrund:**

Ifølge Sundhedsstyrelsens specialeplan skal alle patienter med begrundet mistanke om infektiøs encefalitis udredes og behandles på infektionsmedicinske afdelinger.

Encefalitis er en sjælden, men alvorlig sygdom forbundet med betydelig dødelighed (~5-10%) og høj forekomst af mén blandt overlevende (~50%). Herpes simplex virus type 1 udgør den hyppigste årsag til viral encefalitis. Desværre forbliver > 50% af encefalitis tilfælde uafklarede trods ekstensiv udredning, hvoraf autoimmun encefalitis muligvis udgør en væsentlig andel.

### **Definitioner:**

Encefalitis defineres som inflammation af hjernevævet med ledsagende neurologisk dysfunktion.

### **Diagnose:**

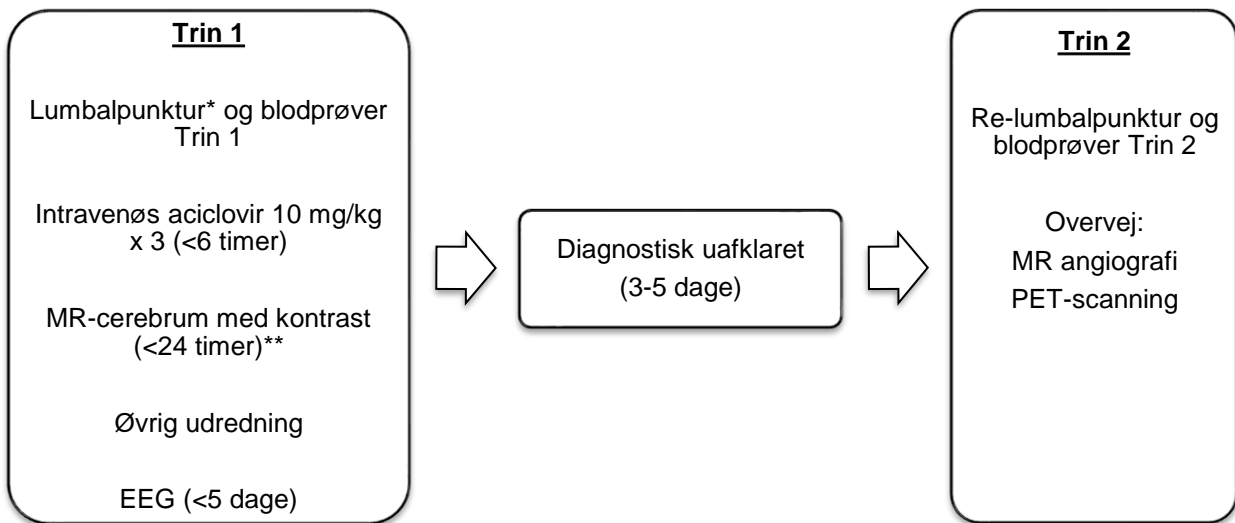
En klassisk præsentation af encefalitis indbefatter ændret bevidsthedsniveau, feber og hovedpine. Herudover kan tilstanden ledsages af eksempelvis kramper og fokale neurologiske udfald. Dog er den kliniske præsentation ofte langt mindre karakteristisk og kan variere afhængig af patogen, afficerede dele af hjernen samt delvis involvering af meninges. Cerebral påvirkning (bevidsthedsændring/kognitiv ændring/personlighedsændring) eller fokale neurologiske udfald (fraset isoleret kranienerveparese), er den afgørende faktor for at skelne encefalitis fra viral meningitis.

Paraklinisk findes som regel mononukleær pleocytose i spinalvæsken og inflammatoriske forandringer i cerebrum ved MR-scanning. Encefalitis kan imidlertid ikke fuldstændig udelukkes ved fravær af pleocytose i spinalvæsken eller fravær af forandringer ved MR-cerebrum.

Ved indlæggelse kan symptomer og kliniske fund ofte ikke skelnes fra akut bakteriel meningitis, hvorfor initial udredning og behandling ofte bør håndteres på samme måde.

Diagnosen stilles ved hjælp af:

- Klinisk præsentation og abnorme fund ved:
  - Spinalvæske og mikrobiologiske undersøgelser
  - MR-cerebrum med kontrast
  - EEG (Varierende sensitivitet og specificitet)



\*Ved mistanke om fokal cerebral proces med masseffekt (f.eks. fokale neurologiske udfald) afventes CT/MR-cerebrum forinden lumbalpunktur, bloddyrkning foretages og antibiotika (som anbefalet i bakteriel meningitis guideline) samt antiviral behandling påbegyndes umiddelbart. \*\*Angiografi bør overvejes ved mistanke om VZV vaskulitis.

Væsentlige basale overvejelser og anamnesticke oplysninger omfatter: Co-morbiditet, immunstatus, årstid, rejseanamnese, sygdomme i omgangskredsen eller kontakt til dyr, seksuelle ekspositioner, erhvervs- og fritids-relaterede ekspositioner, vaccinationsstatus, medicinering og misbrug.

Cerebrospinal væske (CSV) undersøgelse:

- Ved viral encefalitis ses oftest lymfocytær pleocytose, let forhøjet protein og normal laktat.

<b>Trin 1</b>	
<b>CSV</b>	Celletælling, protein, laktat og glukose-ratio
Min. 4 glas á 1 ml (20 dråber)	Mikroskopi, dyrkning og resistens PCR for HSV*, VZV*, enterovirus (specifikke analyser eller som led i bredere PCR-baseret screening for CNS patogener) Min. 1 ekstra glas til senere analyser
<i>Ved symptomer &gt;7 dage og/eller mistanke om VZV vaskulitis suppleres med intrathekal antistof indeks for hhv. HSV og VZV</i>	
<b>Andre undersøgelser</b>	Nyre-, væske-, lever-, infektionstal Bloddyrkning PCR fra eventuelle vesikler (HSV/VZV/enterovirus) HIV antigen/antistof test Syfilis serologi Serum glas til senere analyser Afhængig af sæson, eksponering og klinik: PCR for influenza og <i>Mycoplasma pneumoniae</i> (nasopharynx, ekspektorat, BAL)

\*CSV PCR undersøgelse kan være falsk negative ved HSV og VZV ved hhv. kort (<3 dage) eller lang sygdomsvarighed (>7-10 dage) samt hos immunsupprimerede. Endvidere har PCR generelt begrænset sensitivitet ved visse CNS infektioner som f.eks. toxoplasmose, tuberkulose og svampeinfektioner.

Ved fortsatte kliniske symptomer (Trin 1) uden diagnostisk afklaring anbefales re-lumbalpunktur indenfor 3-5 dage (Trin 2).

<b>Trin 2*</b>	
<b>CSV</b> Min. 6 glas á 1 ml (20 dråber) og 1 glas á 2 ml	Celletælling, protein, laktat og glukose-ratio Oligoklonale bånd (2 ml) PCR undersøgelse for HSV, VZV Intrathekal indeks HSV, VZV Intrathekal indeks for borrelia Autoimmun encefalitis primær pakke (CSV) Min. 1 ekstra glas til senere analyser TB mistanke: Mikroskopi, dyrkning og PCR (min. 2 ml) Mistanke om CNS lymfom: Flow-cytometri og PCR for EBV (min. 2 ml)
<b>Andre undersøgelser**</b>	Autoimmun encefalitis primær pakke (blod) EBV og CMV serologi Evt. ANA ved mistanke om cerebral vasculitis Serum glas til senere analyser
<b>Ved immundefekt suppleres afhængig af MR fund med:</b>	
<b>CSV</b> Min. 4 glas á 1 ml (20 dråber)	PCR for <i>Toxoplasma gondii</i> PCR for CMV PCR for HHV 6-7 PCR for JC/BK-virus Mistanke om kryptokok-meningitis: Kryptokok-antigen, mikroskopi (tusch), dyrkning og resistens
<b>Andre undersøgelser</b>	Toxoplasma serologi

\*Afhængig af relevante ekspositioner og klinik kan overvejes følgende: 16S/18S/mikrobiom analyser, *Tick-borne encefalitis*, akut HIV (HIV-RNA), leptospirose, influenza, *Mycoplasma pneumoniae*, rickettsiose, *West Nile virus*, *Toscana virus*, dengue virus, morbilli, virus *Parotitis virus*, *Bartonella henselae*, *Brucella melitensis*, *Japansk encefalitis virus*, *Naegleria fowleri*, rabies virus m.m. \*\*Ved kendt cancer (typisk små-cellet lungecancer eller brystkræft) og/eller vedvarende uafklaret limbisk encefalitis kan paraneoplastisk pakke overvejes

#### **Øvrig udredning:**

- Rtg thorax
- Urin til D+R
- Mistanke om luftvejs-infektion: Dyrkninger og PCR fra svælg, nasopharynx, ekspektorat, evt. BAL.
- Udredning af andre årsager til encephalopati herunder glukose-niveau, toksicitet (alkohol og andre rusmidler), bivirkning til lægemidler, sepsis, stofskifte-, og elektrolytforstyrrelser, vaskulit/bindevævssygdom.
- Evt. hjernebiopsi ved progredierende sygdom uden afklaring

#### **Behandling:**

Oftest kan man initialt afvente celletællingen inden stillingtagen til behandling. **Empirisk aciclovir behandling skal dog påbegyndes tidligt og som minimum indenfor 6 timer ved begrundet/fastholdt mistanke om encefalitis.**

Empirisk	Præparat	
	Aciclovir 10 mg/kg x 3 dagligt*	
	Evt. antibiotikabehandling efter bakteriel meningitis guideline	
Målrettet		Varighed (**)
HSV	Aciclovir 10 mg/kg x 3/dag	2 uger
VZV	Aciclovir 10 mg/kg x 3/dag	2 uger
CMV	Ganciclovir 5 mg/kg x 2/dag eller foscarnet 90 mg/kg x 2/dag	3-6 uger

\*Dosis ved nedsat nyrefunktion er angivet i appendiks. \*\*Hvis patienten er klinisk /neurologisk påvirket fortsættes under alle omstændigheder med aciclovir op til 21 dage. Ved tvivl om indikation for forlængelse af behandling kan man lade sig vejlede af re-lumbalpunktur dag 14 og ved fortsat positiv PCR for HSV-1 kan man fortsætte med aciclovir til dag 21.

Aciclovir kan medføre nyrefunktionspåvirkning (reversibel krystalnefropati, som kan afhjælpes med hydrering og evt. en kort pause i behandlingen) og neurotoxicitet i form af encephalopatiske symptomer. Ganciclovir medfører ofte knoglemarvspåvirkning.

Der foreligger ikke evidens for valaciclovir behandling af encephalitis. Såfremt valaciclovir alligevel overvejes skal det altid konfereres med højt specialiseret infektionsmedicinsk afdeling, og det bør kun overvejes ved stabile patienter med HSV og VZV encephalitis uden væsentlige neurologiske udfald (efter 10 til 14 dages behandling med i.v. acyclovir)..

#### **Øvrig behandling og monitorering:**

- Generel understøttende behandling inkl. væske, ernæring, forebyggelse af aspiration etc.
- Krampebehandling: Antikonvulsiv behandling efter lokal instruks. Der er ikke evidens for rutinemæssig profylaktisk antikonvulsiv behandling.
- Kortikosteroider: Ingen evidens for effekt ved infektiøs encefalitis, men kan overvejes ved VZV-associeret arteritis/vaskulitis eller recidiv af Herpes simplex encefalitis.
- Intrakranielt tryk monitorering: Ingen evidens for brug ved encefalitis, men kan overvejes i udvalgte svære tilfælde.

#### **Opfølgning:**

- Der er en vis risiko for relaps og udvikling af sekundær autoimmun encefalitis efter Herpes simplex encefalitis – og muligvis også ved andre former for infektiøs encefalitis.
- Neuropsykologisk vurdering bør foretages inden udskrivelse ved påvirket neurokognition.
- Behov for neurorehabilitering skal vurderes inden udskrivelse.
- Opfølgning i Infektionsmedicinsk Ambulatorium efter lokal instruks.

#### **Differentialdiagnoser:**

- Cerebrovaskulære årsager (trombotisk og hæmoragisk apopleksi, sinus trombose, andre årsager til hypoperfusion)
- Autoimmun encefalitis
- Non-konvulsiv status
- Akut dissemineret encephalomyelitis (ADEM) - oftest para- eller postinfektiøs.
- Metaboliske forstyrrelser (lever- eller nyresvigt, glukose, TSH m.m.)

- Elektrolytforstyrrelser
- Medikamentelt relaterede
- Toksicitet (alkohol og deraf afledt Wernicke-Korsakoff tilstand, rusmidler)
- Autoimmune sygdomme, herunder systemisk lupus erythematosus, neurosarcoidose, CNS vaskulitis o.l.
- Posterior reversibelt encephalopati syndrom (PRES)
- Paraneoplastisk encefalitis
- Headache and Neurological Deficits with cerebrospinal fluid Lymphocytosis (HaNDL) syndrom
- Talrige meget sjældne sygdomme f.eks: Mitochondriesygdomme (MELAS m.m.); Bickerstaff's hjernestamme encefalitis (hjernestamme encefalitis på formodet autoimmun basis); Susacs syndrom (vasculitis i små arterier i øjne, ører og cerebrum) og Hashimotos encephalopati.

**Interessekonflikter:**

Ingen.

**Appendiks:**

Nyrefunktion	Dosering
GFR 25-50 ml/min.	100% dosis hver 12. time
GFR 10-25 ml/min.	100% dosis hver 24. time
Hæmodialyse	50% dosis hver 24. time <b>og</b> efter hver dialyse
Peritonealdialyse	50% dosis hver 24. time



## **Referencer:**

1. Venkatesan A, Tunkel AR, Bloch KC, Laming AS, Sejvar J, Bitnun A, et al. Case Definitions, Diagnostic Algorithms, and Priorities in Encephalitis: Consensus Statement of the International Encephalitis Consortium. *Clin Infect Dis* 2013;57(8):1114–28.
2. Granerod J, Ambrose HE, Davies NW, Clewley JP, Walsh AL, Morgan D, et al. Causes of encephalitis and differences in their clinical presentations in England: a multicentre, population-based prospective study. *Lancet Infect Dis* 2010;10(12):835–44.
3. Ambrose HE, Granerod J, Clewley JP, Davies NWS, Keir G, Cunningham R, et al. Diagnostic strategy used to establish etiologies of encephalitis in a prospective cohort of patients in England. *Journal of Clinical Microbiology*. American Society for Microbiology; 2011 Oct;49(10):3576–83.
4. Grahn A, Studahl M. Varicella-zoster virus infections of the central nervous system - Prognosis, diagnostics and treatment. *Journal of Infection* 2015;:1–13.
5. Nagel MA, Gilden D. Neurological complications of varicella zoster virus reactivation. *Current Opinion in Neurology* 2014;27(3):356–60.
6. Graus F, Titulaer MJ, Balu R, Benseler S, Bien CG, Cellucci T, et al. A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. *Lancet Neurol* 2016;15(4):391–404.
7. Britton PN, Eastwood K, Paterson B, Durrheim DN, Dale RC, Cheng AC, et al. Consensus guidelines for the investigation and management of encephalitis in adults and children in Australia and New Zealand. *Intern Med J*. 2015 May;45(5):563–76
8. Steiner I, Budka H, Chaudhuri A, Koskiniemi M, Sainio K, Salonen O, et al. Viral meningoencephalitis: a review of diagnostic methods and guidelines for management. *European Journal of Neurology*. Blackwell Publishing Ltd; 2010 Mar;17(8):999–e57.
9. Tunkel AR, Glaser CA, Bloch KC, Sejvar JJ, Marra CM, Roos KL, et al. The management of encephalitis: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. Vol. 47, *Clinical Infectious Diseases*. Oxford University Press; 2008. pp. 303–27.
10. Gnann JW Jr, Sköldenberg B, Hart J, Aurelius E, Schliamser S, Studahl M, et al. Herpes Simplex Encephalitis: Lack of Clinical Benefit of Long-term Valacyclovir Therapy. *Clinical Infectious Diseases*. 2015 Sep 1;61(5):683–91.
11. Scheld MW, W Michael Scheld MD, Marra CM, Whitley RJ. *Infections of the Central Nervous System*. Lippincott Williams & Wilkins; 2014.
12. Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. 8 ed. Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ, editors. Philadelphia, US: Elsevier Health Sciences; 2014.
13. Solomon T, Michael BD, Smith PE, Sanderson F, Davies NWS, Hart IJ, et al. Management of suspected viral encephalitis in adults--Association of British Neurologists and British Infection Association National Guidelines. Vol. 64, *The Journal of infection*. 2012. pp. 347–73.
14. Studahl M, Lindquist L, Eriksson B-M, Günther G, Bengner M, Franzen-Röhl E, et al. *Acute viral infections of the central nervous system in immunocompetent adults: diagnosis and management*. Drugs. 1st ed. Springer International Publishing AG; 2013 Feb;73(2):131–58.