

# Rekommandationer for udredning og behandling af viral meningitis hos voksne

**Udgiver:** Dansk Selskab for Infektionsmedicin 2018

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

**Tovholdere:** Lothar Wiese, Christian Brandt

**Korrespondance:**

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

**Første udkast:** 01.03.2018

**Diskuteret på Hindsgavl:** 04.05.2018

**Korrigeret udkast:** 09.04.2018

**Endelig guideline:**

**Aktuel version:** 1

**Guideline skal revideres senest:**

**Baggrund:** Denne vejledning er tiltænkt udredning og behandling af formodet viral meningitis. I den sammenhæng er det vigtigt at udelukke anden akut behandlingskrævende sygdom i CNS, inklusive akut bakteriel meningitis og encephalitis.

For håndtering af patienter med formodet akut bakteriel meningitis eller viral encefalitis henvises til guidelines herfor på <http://infmed.dk/>.

Der foreligger ingen evidens for behandling eller opfølgning af patienter med viral meningitis.

Viral meningitis anses for at oftest at være en selvlimiterende sygdom hos immunkompetente patienter og med en god prognose. Følger af neurokognitiv karakter er meget sjældne og forekommer primært hos patienter der har haft encephalitis eller bakteriel meningitis.

Diagnostik af sygdommen er vigtig af hensyn til monitorering, prognose og behov for afklaring af andre potentielt alvorlige (infektions)sygdomme i CNS. Dette vil også have betydning for den ambulante opfølgning inklusive vurdering af følgeskader efter sygdom i CNS.

## Definitioner - viral meningitis

Patienter med påvist inflammation i cerebrospinalvæsken (CSV) forårsaget/formodet af virus.. Patienterne har endvidere flere af følgende symptomer:

- Hovedpine,
- Kvalme / opkastning,
- Nakke-stivhed,
- Feber
- Lysskyhed

Herudover skal patienten være:

- Vågen og bevidsthedsklar
- GCS  $\geq 14$

Patienter med (formodet) viral meningitis har således – i modsætning til patienter med encefalitis - ikke mentale ændringer, påvirket bevidsthedsniveau, kramper, nytilkomne fokale neurologiske udfald,

inflammatoriske forandringer i hjerneparenkym på MR af cerebrum med kontrast eller patologiske fund ved EEG.

### Isolation

Patienter, der ved indlæggelse mistænkes for meningitis uanset årsag, isoleres på enestue. Der anvendes overtrækskittel, mundbind og handsker på stuen.

Isolation kan ophæves såfremt:

Kliniske fund og CSV analyse inklusive mikroskopi understøtter diagnosen viral meningitis.

### Indledende diagnostik

Lumbalpunktur skal så vidt muligt gennemføres indenfor 30 min. fra indlæggelsen.

Målet er ligeledes, at der indenfor max 30 min. påbegyndes behandling med steroid/antibiotika i de tilfælde, hvor klinisk undersøgelse eller uklar CSV gør, at akut bakteriel meningitis ikke kan udelukkes.

- ABCDE vurdering (Sikre frie luftveje, respiration og cirkulation (ABC), funktions- og bevidsthedsvurdering (D), og helkropsundersøgelse (E)).
- IV adgang
- Bloddyrkning og blodprøver (Se nedenfor); må dog ikke forsinke stillingtagen til lumbalpunktur
- Vurdering af kontraindikationer for lumbalpunktur, herunder behov for akut CT af cerebrum før proceduren
- Lumbalpunktur mhp at opnå CSV til diagnostik (Oftalmoskopi er ikke indiceret forud for lumbalpunktur).
- Stillingtagen til behandling

Ved klar CSV, hos en i øvrigt vågen og klar patient og hvor der primært er mistanke om viral meningitis, kan man afvente laboratorieanalyse.

Ved skyet/uklar (purulent) CSV påbegyndes **uanset primær mistanke til viral meningitis** straks og umiddelbart:

- Behandling med steroid og antibiotika jf. guideline for Akut bakteriel meningitis

Hos patienten med mistænkt viral meningitis kan/skal lumbalpunktur udsættes ved:

- Koagulationsforstyrrelser og/eller AK behandling – Se vejledning på infmed.dk.
- Lokale hudinfektioner svt indstikssted for lumbalpunktur

### Typiske CSV fund ved viral meningitis er:

- CSV  $<400 \times 10^6$  leukocytter/L, og  $>50\%$  monocytære celler / lymfocytter\*
- CSV/blod glukose ratio  $>0,5$
- CSV protein 0,5 til 1,5 g/L,
- CSV-laktat  $< 3,5$  mmol/l

Ingen mikroorganismer påvist ved akut CSV mikroskopi.

\* Ved Enterovirus meningitis/Herpesvirus meningitis kan ses  $>400 \times 10^6$  leukocytter/L. Ved Enterovirus meningitis kan ses polymorf nukleær overvægt tidligt i sygdomsforløbet.

### CSV undersøgelse:

- Klinisk biokemi: CSV-leukocytter + differential tælling, CSV-glukose, CSV-laktat, CSV-Erythrocytter og CSV-protein (2 glas á 20 dråber)
- **Klinisk mikrobiologi:** Mikroskopi, dyrkning og PCR undersøgelse for:
  - Enterovirus RNA

- Herpes simplex virus DNA (HSV-2 og HSV-1)
- Varicella-zoster virus DNA (VZV)
- Der sendes 2 glas á 20 dråber
- Extraglas (2 glas á 20 dråber) til eventuel supplerende diagnostik herunder intrathekal syntese for Herpes simplex eller varicella-zoster antistoffer.
- Retningslinjer for prøveindsamling kan variere fra hospital til hospital, og disse bør følges lokalt
- Det anbefales at de sidst tagne glas sendes til klinisk biokemisk undersøgelse for at undgå artefakt fra blodtilblanding ved indstik.
- Korrektion af spinalvæske leukocytter ved blodtilblanding:
  - Korrigeret spinalvæske-leukocytter = spinalvæske-leukocytter - (blod-leukocytter x spinalvæske-erythrocytter/blod-erythrocytter) .
  - Det svarer ca. til at fratække en CSV leukocyt per 1000 CSV-erythrocytter.

Blodprøver og undersøgelser i øvrigt:

- Hæmatologi, leukocytter, differentialtælling, CRP
- Trombocytter, koag.faktor II+VII+X, APTT, d-dimer
- Levertal og nyretal
- Blodsukker
- Arteriepunktur inkl. laktat kan overvejes
- Bloddyrkning

#### **Ætiologi:**

- Enterovirus samt HSV-2 og VZV er de hyppigste årsager til viral meningitis og udgør ca. 60%. Ætiologien forbliver dog uvis hos en stor gruppe af patienter.
- Mere sjældne er: HSV-1, influenza, adenovirus, rotavirus, Tick borne encephalitis (TBE), Epstein-barr virus (EBV), HIV.
- Hos den rejsende overvejes alt efter rejsemål: Toscana sandfly virus, West Nile virus, chikungunya.
- Differentialdiagnostiske overvejelser ved overvejende lymfocytær meningitis kan være Borrelia, listeria, mycoplasma, tuberkulose.
- **NB !** Hvis PCR for HSV, VZV og enterovirus er negativ men der primært er mistanke hertil anbefales det at supplere med intrathekal antistof måling for HSV og VZV.
- Hos patienter med hurtigt indsættende stærk hovedpine kan migræne og SAH være årsag. Sinusthrombose kan ligeledes give
- Andre årsager indbefatter farmaka induceret CSV pleocytose (NSAID, Immunglobulin behandling, sulfamethoxazol-trimethoprim/trimethoprim) eller systemsygdomme ( Feks sarkoidose, SLE, vasculitis, Multipel sclerose) .

#### **Behandling:**

Der er ikke indikation for indledende behandling med i.v. Aciclovir eller p.o. Valaciclovir til patienter med viral meningitis.

Ved påvisning af HSV eller VZV i CSV er effekten af behandling såvel som behandlingsvarighed udokumenteret. Hos patienter der er alment påvirkede eller hvor der i anamnese eller ved klinisk undersøgelse er fundet pågående HSV udbrud eller mistanke til zoster udslæt eller uforklarede smerter i et dermatom (*zoster sine herpette*) kan behandling med Aciclovir/Valaciclovir overvejes.

#### **Dosis og behandlingsvarighed**

Aciclovir 10 mg/kg x 3 dagligt i.v. i 3-5 dage

Ved overgang til peroral behandling anbefales:

HSV meningitis: Valaciclovir 1 gram x 3 dgl. til samlet 7 dages behandling.

VZV meningitis: Valaciclovir 1,5 -2,0 gram x 3 dgl. til samlet 7 dages behandling.

### **Behandling ved andre manifestationer af viral infektion i CNS**

Hos patienter med fund af HSV eller VZV i CSV og symptomer i form blæreparese og andre radikulære symptomer med sensitivitetforstyrrelser (*Elsberg syndrom*) eller kraftnedsættelse i ekstremiteter med eller uden MR påvist inflammation i medulla (myelitis eller radikulitis) anbefales behandling med aciclovir eller valaciclovir i ovennævnte doser i 14 dage eller indtil symptomer regredierer.

Hos immunsupprimerede patienter med ovenstående kliniske fund anbefales behandling indtil regression – evt. i måneder og efterfølgende tæt opfølgning mhp. påvisning af virus ved PCR i blod eller CSV.

### **Anden behandling:**

Symptomatisk væsketerapi og smertestillende behandling.

### **Profylakse**

Ved tilbagevendende tilfælde af viral meningitis (Mollarets meningitis) er profylakse med valaciclovir i dosis 500 mg x2 dgl. ikke vist at kunne forebygge nye tilfælde.

### Reference List

- (1) McGill F, Griffiths MJ, Solomon T. Viral meningitis: current issues in diagnosis and treatment. *Curr Opin Infect Dis* 2017 Apr;30(2):248-56.
- (2) Venkatesan A, Tunkel AR, Bloch KC, Luring 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 Oct;57(8):1114-28.
- (3) Kaewpoowat Q, Salazar L, Aguilera E, Wootton SH, Hasbun R. Herpes simplex and varicella zoster CNS infections: clinical presentations, treatments and outcomes. *Infection* 2016 Jun;44(3):337-45.
- (4) Kupila L, Vainionpaa R, Vuorinen T, Marttila RJ, Kotilainen P. Recurrent lymphocytic meningitis: the role of herpesviruses. *Arch Neurol* 2004 Oct;61(10):1553-7.
- (5) Aurelius E, Franzen-Rohl E, Glimaker M, Akre O, Grillner L, Jorup-Ronstrom C, et al. Long-term valacyclovir suppressive treatment after herpes simplex virus type 2 meningitis: a double-blind, randomized controlled trial. *Clin Infect Dis* 2012 May;54(9):1304-13.