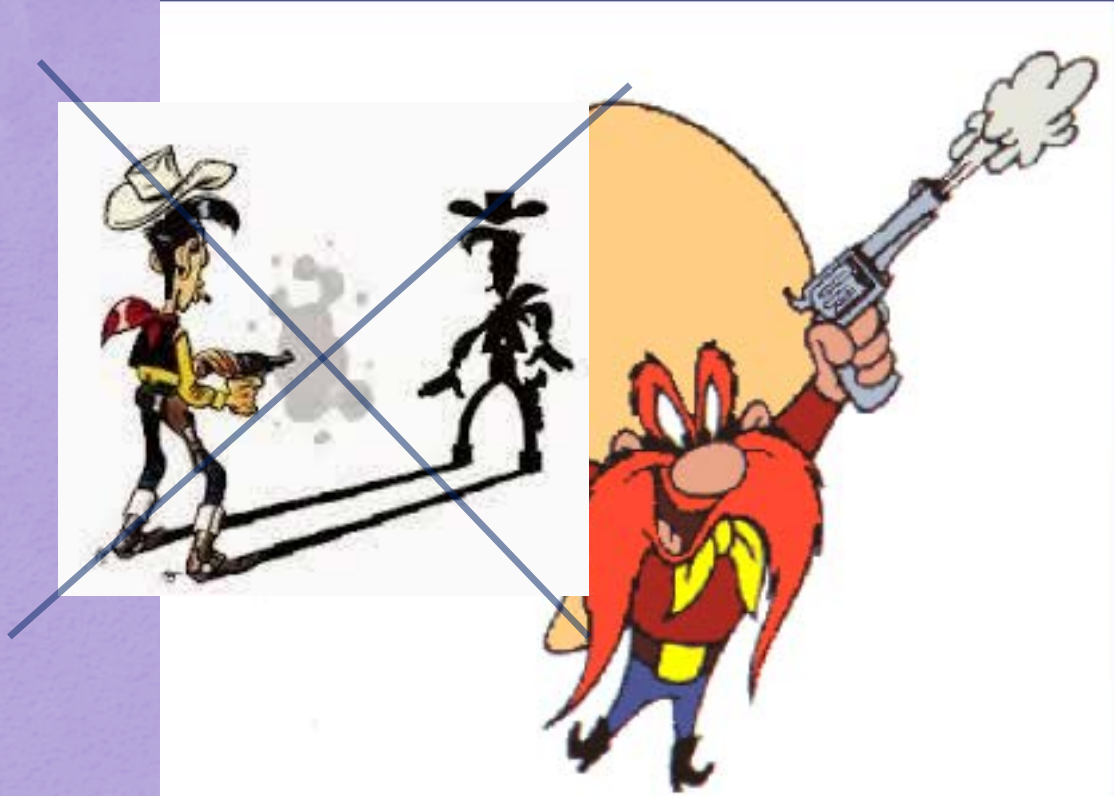




*Shoot first – ask
questions later?*

Risk-nytta värdering av empiriska akuta
behandlingar vid akut Neuroinflammation



*Aim and shoot- ask
questions later?*

Risk-nytta värdering av empiriska akuta
behandlingar vid akut Neuroinflammation

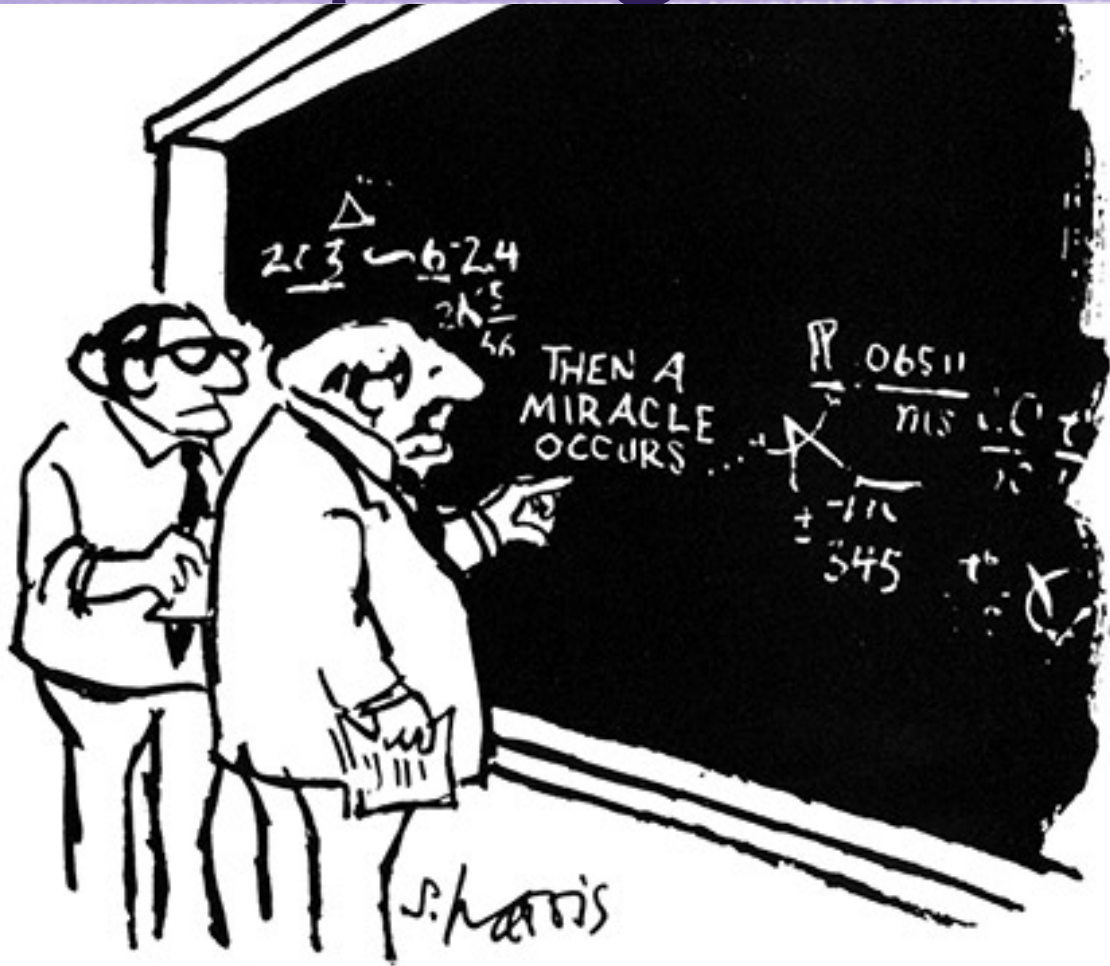
Inflammation eller infektion?

- Vid den kliniska presentationen av akut Neuroinflammation är det ofta inte möjligt att säkert veta om det rör sig om autoimmunitet eller infektion
- Hur påverkar det vår handläggning?

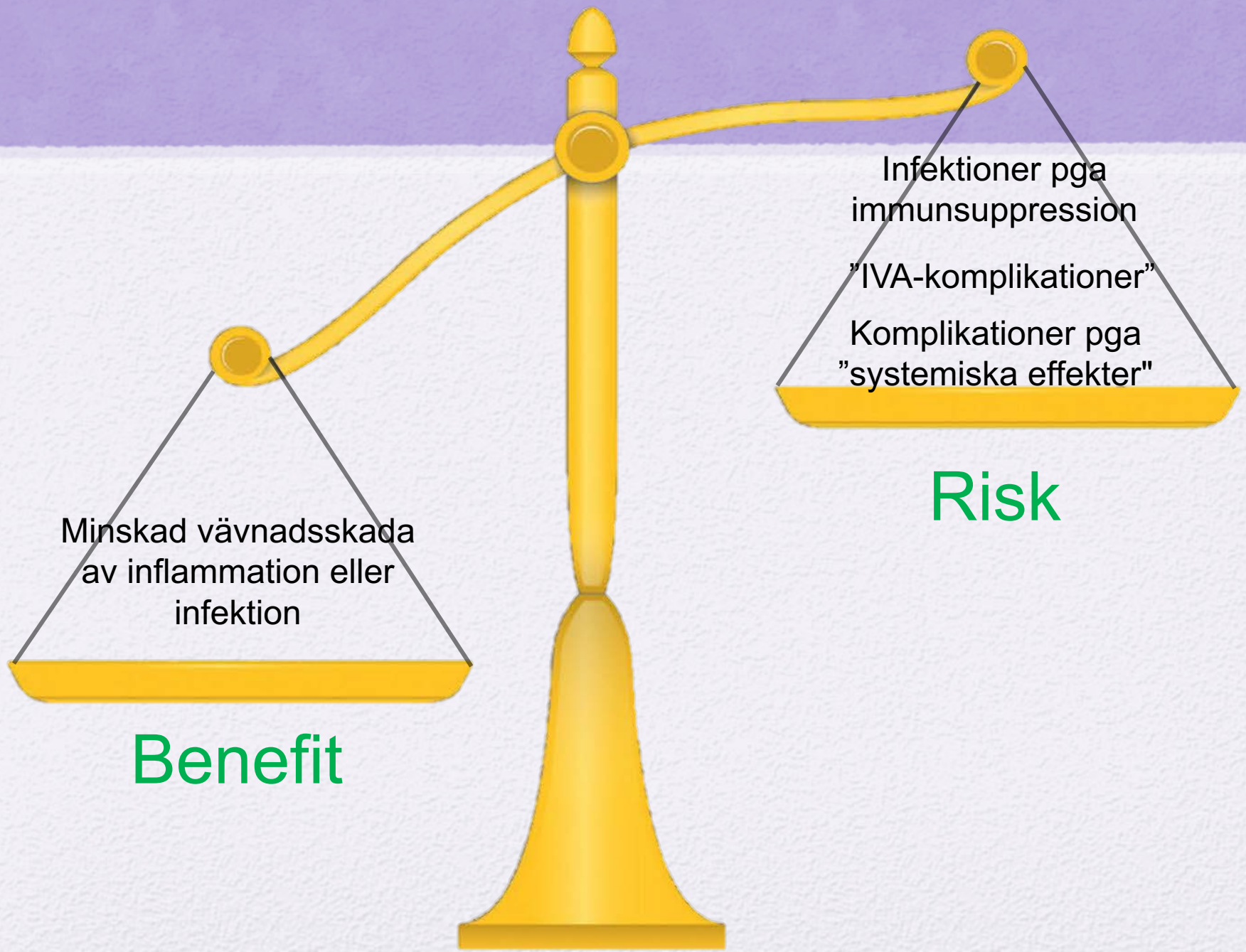
Hur ser riskbilden ut?

- Vad är riskerna med att behandla akut?
- Vad är riskerna med att avvakta?
- Hur vet vi vilka verktyg vi skall ta fram?

Du behöver ha någorlunda koll på läget...



"I think you should be more explicit here in step two."



Minskad vävnadsskada
av inflammation eller
infektion

Benefit

Infektioner pga
immunsuppression
"IVA-komplikationer"
Komplikationer pga
"systemiska effekter"

Risk

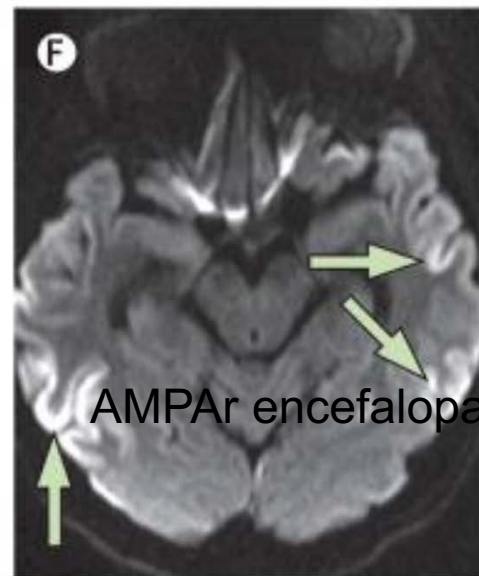
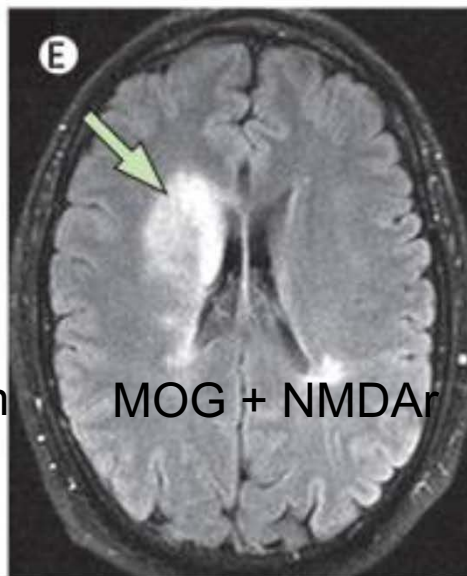
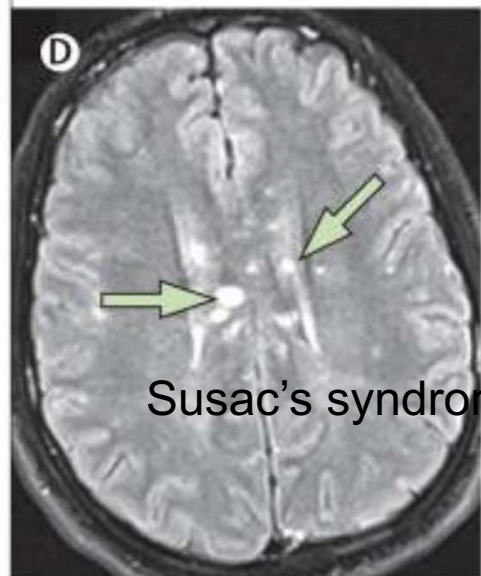
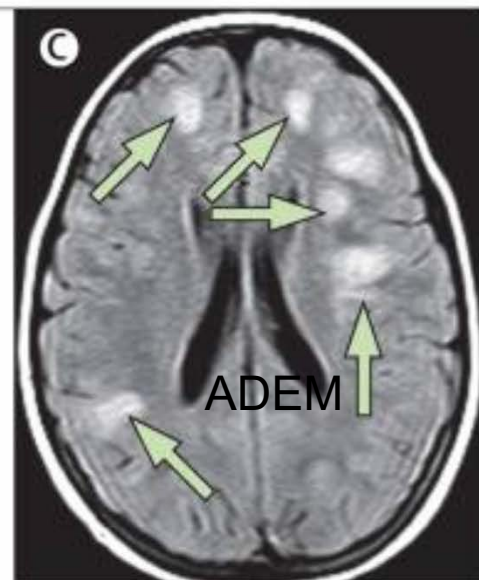
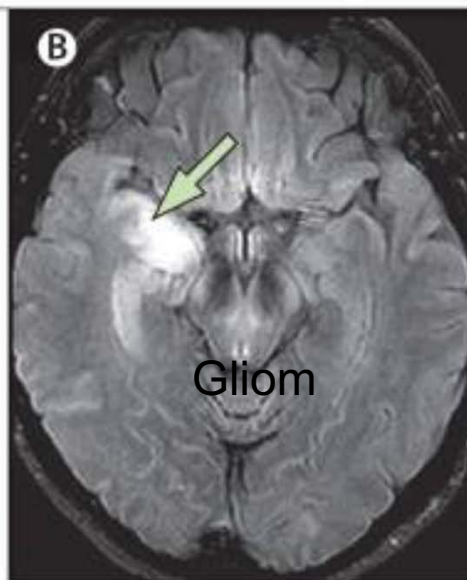
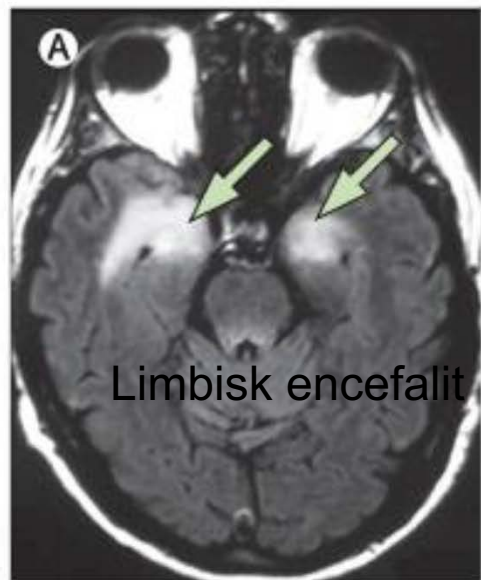
Utredningsmodaliteter för beslut om empirisk behandling

Akutskedet:

- Neurologiskt status och anamnes!
- MR
- Liquor: Celler, Alb, Laktat, Glu, PCR, odling
- Perifert lab: CRP, SR, Glukos, Blodstatus, elektrolyter, leverstatus,

Post-akut skedet:

- Neurofilament, GFAP och CXCL13 (och Tau) i liquor
- Serologier i blod och liquor
- Paraneoplastiska/neuronala antikroppar i serum
- Elfores i liquor
- TPO antikroppar
- IgG4



Neuroinflammatoriska syndrom aktuella för ”empirisk behandling”

- MS-skov
- Neurosarcoidos
- Neuroborrelios
- ADEM/Hjärnstams (Berkester) encefalit
- ATM/NMOSD
- ”Encefalomyelitis” (HSV/TBE)
- NMDAR Encefalit

Terapeutiska verktygslådan vid akut neuroinflammation

Klinik akut neuroinflammation/infektion

1. Immunosuppressiv behandling
 - a) Steroider pulsdoser iv
 - b) Plasmaferes
 - c) IVIG
 - d) Steroider högdos per oralt
 - e) Cytostatika (eg cyklofosfamid)
 - f) Monoklonala antikroppar (eg rituximab)
2. Antimikrobiell behandling
 - a) Antiviral läkemedel
 - b) Antikotika
3. Eventuell "adjuvant" behandling
 - a) Antiepileptisk behandling

ABCDE och
Neurointensivvård sker
enligt etablerade rutiner

Hur farliga är steroider?

- Metabola effekter: Hyperglykemi, hypertoni, hyperkoagulabilitet, ulcus, toxicitet
- Immunologiska effekter: Minskad cell-medierad immunitet
 - Pneumoni (Matsumoto et al, spinal cord injury)
- IVA-relaterade komplikationer: Critical illness myopati/neuropati?
- Psykiatriska biverkningar: Psykos

Levertoxicitet

Netherlands
The Journal of Medicine

CASE REPORT

High-dose methylprednisolone-induced hepatitis in a patient with multiple sclerosis: A case report and brief review of literature

H.M.A. D'Agnolo^{1,2*}, J.P.H. Drenth²

Literatursökning 1966 – 2012: 5 fall identifierade

Critical illness neuromyopathi

Corticosteroids and neuromuscular blockers in development of critical illness neuromuscular abnormalities: A historical review



Susan R Wilcox, MD *

Division of Pulmonary, Critical Care, Allergy and Sleep Medicine and Division of Emergency Medicine, Department of Medicine, Medical University of South Carolina, Charleston, SC

ARTICLE INFO

Keywords:

Neuromuscular blockade
Corticosteroids
Weakness
Myopathy
Polyneuropathy

ABSTRACT

Weakness is common in critically ill patients, associated with prolonged mechanical ventilation and increased mortality. Corticosteroids and neuromuscular blockade (NMB) administration have been implicated as etiologies of acquired weakness in the intensive care unit. Medical literature since the 1970s is replete with case reports and small case series of patients with weakness after receiving high-dose corticosteroids, prolonged NMB, or both. Several risk factors for weakness appear in the early literature, including large doses of steroids, the dose and duration of NMB, hyperglycemia, and the duration of mechanical ventilation. With improved quality of data, however, the association between weakness and steroids or NMB wanes. This may reflect changes in clinical practice, such as a reduction in steroid dosing, use of cisatracurium besylate instead of aminosteroid NMBs, improved glycemic control, or trends in minimizing mechanical ventilatory support. Thus, based on the most recent and high-quality literature, neither corticosteroids in commonly used doses nor NMB is associated with increased duration of mechanical ventilation, the greatest morbidity of weakness. Minimizing ventilator support as soon as the patient's condition allows may be associated with a reduction in weakness-related morbidity.

© 2016 Elsevier Inc. All rights reserved.

Hur farligt är plasmaferes?

Complications of Therapeutic Plasma Exchange: A Prospective Study of 1,727 Procedures

Douglas Shemin,* Doris Briggs, and Melanie Greenan

*Division of Renal Diseases, Rhode Island Hospital, Department of Medicine, Brown University
School of Medicine, Providence, Rhode Island*

The type and number of complications was prospectively examined in 1,727 successive TPE treatments in 174 patients over 66 months at a single center. Most treatments were prescribed for thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP; 42%), recurrent focal segmental glomerulosclerosis (FSGS; 22%), or myasthenia gravis (MG; 13%). About 57% of treatments used albumin–saline as the replacement solution and 43% used fresh-frozen plasma (FFP), almost all for TTP. There were 889 complications; 614 treatments (36% of the total) involved a complication. Most complications were minor; there were no deaths. Three treatments (0.2%) were discontinued due to a complication, and 2 (0.1%) required transfer to a higher acuity hospital bed. The most common complications were fever (7.7% of treatments), urticaria (7.4%), and hypocalcemic symptoms (7.3%). 42% of treatments with FFP involved a complication, compared to 30% of treatments using albumin–saline ($P < 0.0001$). The most common complications with FFP were urticaria (17%) and pruritis (13%); these occurred more commonly than in patients receiving albumin–saline. The most common complications with albumin–saline replacement were hypocalcemic symptoms (8.2%) and mild hypotension (8.1%). Mild and severe hypotension was significantly ($P < 0.0001$) more common with albumin–saline replacement. TPE is associated with a number of minor complications. Complications occur more commonly with FFP replacement compared to albumin–saline replacement. Pruritis and urticaria occur more commonly with FFP, and hypotension occurs more commonly with albumin–saline. *J. Clin. Apheresis* 22:270–276, 2007. © 2007 Wiley-Liss, Inc.

Hur farligt är IVIG

Journal of the Neurological Sciences 308 (2011) 124–127



Contents lists available at [ScienceDirect](#)

Journal of the Neurological Sciences

journal homepage: www.elsevier.com/locate/jns



Thromboembolic complications of intravenous immunoglobulin therapy in patients with neuropathy: A two-year study

Yusuf A. Rajabally ^{*}, David A. Kearney

66 patienter, 616 infusioner

Perifer inflam neuropati

5 Tromboemboliska händelser inom 2 veckor efter IVIG infusion (8% av pat)

- 3 AMI, 1 DVT, 1 LE

Om det är en infektion då?

Är patienten immunsupprimerad?

- Ändrar spektrum av infektioner radikalt
- Berörs inte i denna sammanfattning

Patofysiologi virala infektioner

- Cytolys av infekterade celler + inflammationssvar runt infektionshärden
 - Prio 1: Förhindrande av virus replikation om möjligt
 - Prio 2: Minska collateral damage och sekundär autoimmunitet?

Vilka av dessa kan vara en infektion?

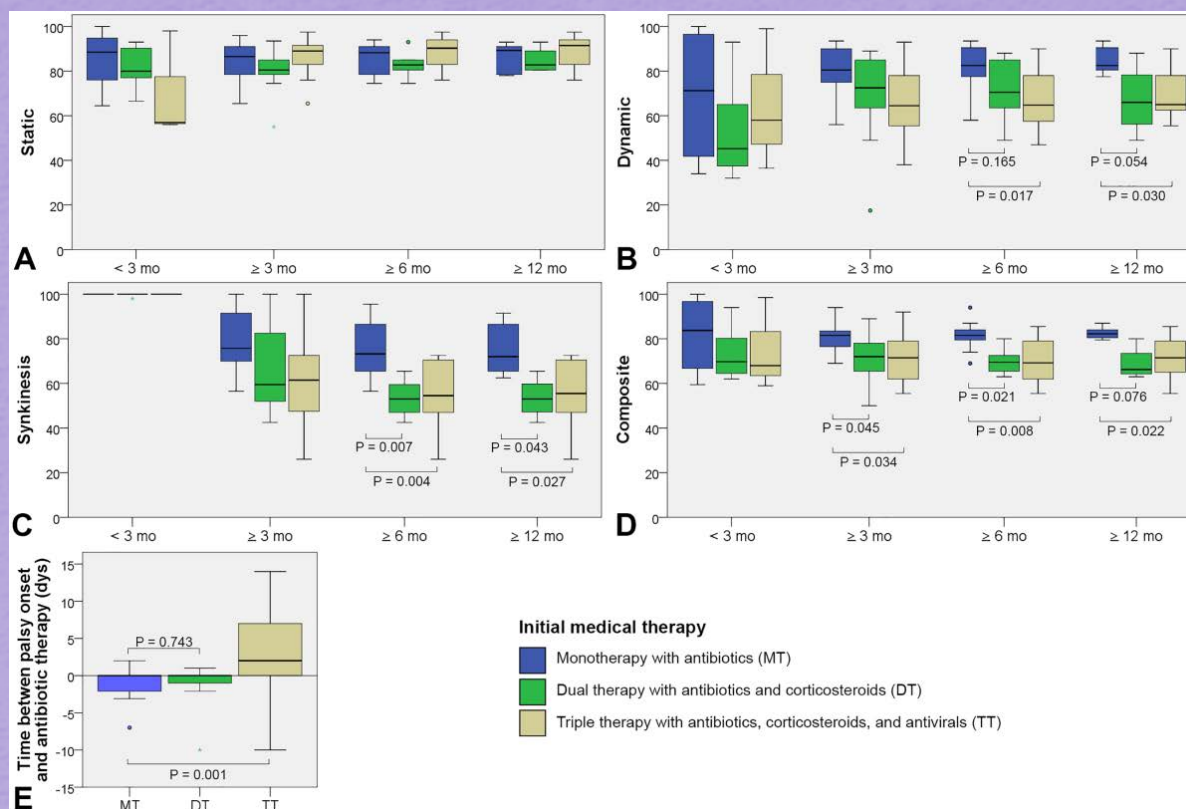
- MS-skov
- Neurosarcoidos
- Neuroborrelios
- ADEM/Hjärnstams (Bickerstaff) encefalit
- ATM/NMOSD
- ”Encefalit UNS”
- NMDAR Encefalit

Vilka av dessa kan vara en infektion?

- MS-skov – Nej!
- Neurosarcoidos – Tuberkulos?
- Neuroborrelios – Borrelia..
- ADEM/Hjärnstams (Bickerstaff) encefalit – Listeria?
- ATM/NMOSD – Borrelia, HSV-2, VZV, TBE, m fl?
- ”Encefalit UNS” – HSV, TBE m fl?
- NMDAR Encefalit – Nej vid typisk klinik!

Steroid Use in Lyme Disease-Associated Facial Palsy Is Associated With Worse Long-Term Outcomes

Nate Jowett, MD; Robert A. Gaudin, MD; Caroline A. Banks, MD; Tessa A. Hadlock, MD



Review

A systematic review on the role of adjunctive corticosteroids in herpes simplex virus encephalitis: is timing critical for safety and efficacy?

Ciro Ramos-Estebanez^{1}, Karlo J Lizarraga², Amedeo Merenda²*

¹Neurocritical Care Division, Department of Neurology, Case Western University, Cleveland, OH, USA

²Neurocritical Care Division, Department of Neurology, University of Miami Miller School of Medicine, Miami, FL, USA

*Corresponding author e-mail: Ciro.RamosEstebanez@UHhospitals.org

Background: Most herpes simplex virus encephalitis (HSVE) patients become disabled despite antiviral therapy. Adjunctive corticosteroid therapy may improve outcomes. **Methods:** This was a systematic review of the literature addressing the use of corticosteroids in HSVE.

Results: Data suggesting that steroids decrease the immunological response and enhance viral replication originated from non-neural microenvironments. Early steroid administration might be harmful because initial damage in HSVE is mediated by viral replication.

Steroid treatment improves outcomes in animal models by inhibiting the subsequent inflammatory response. Clinical observations support a similar benefit in symptomatic HSVE patients. Cerebrospinal fluid inflammatory markers might guide appropriate timing in future clinical practice.

Conclusions: Experimental and clinical observations suggest a benefit from adjunctive steroid therapy in HSVE. Nevertheless, current evidence is not yet sufficient to endorse this approach as a standard of practice.

BEHANDLING



internetmedicin.se

Herpes simplex encefalit

- Till vuxna - **aciclovir** (**Zovirax**, **Geavir**) 10 mg/kg x 3 intravenöst. Dosering upp till 15 mg/kg x 3 kan ges initialt till yngre, njurfriska patienter.
- Till barn - **aciclovir** intravenöst i dosen 500 mg/m² x 3.
- Först när Herpes simplex typ 1 infektion har uteslutits kan behandlingen avbrytas. Vid Herpes simplex typ 1 encefalit ges 14-21 dagars behandling.
- Ev epilepsibehandling
- Svår herpesencefalit kräver ofta intensivvårdsbehandling. Steroider i högdos enligt hjärnödemschema kan övervägas i dessa fall.
- I fall med allmänpåverkad patient där bakteriell meningit ej helt kan uteslutas, komplettera behandling med intravenöst antibiotika, t ex **ampicillin** (**Doktacillin**, vuxendos 4 g x 3 i.v) + **cefotaxim** (**Claforan**, vuxendos 3 g x 3 i.v) eller **meropenem** (**Meronem**, vuxendos 2 g x 3 i.v) som ensamt medel, tills bilden klarnat.

VZV encefalit

- Vid Varicella zoster encefalit ges aciclovir 15 mg/kg x 3 14-21 dagar. Vid kranialnervsengagemang rekommenderas tillägg av steroider vilket även kan övervägas vid vaskulopati och myelit.

Meningit – bakteriell



internetmedicin.se

Författare Professor Magnus Gisslén, Infektionskliniken/SU/Östra Sjukhuset
Professor Lars Hagberg, Infektion/Göteborgs Universitet

Granskare Docent Jonas Hedlund, Infektionskliniken/Karolinska Universitetssjukhuset
Solna

Uppdaterad 2018-05-23

Specialitet Infektion, Neurologi

4. Kortikosteroider, dexametason 0,15 mg/kg x 4 i fyra dygn med max 10 mg/dos alt Betametason 0,12 mg/kg x 4 i fyra dygn - rekommenderas till alla meningitpatienter. Ges före, eller senast samtidigt som första antibiotikadosen med syfte att minska risken för sekvele.

Seponeras tidigare än efter 4 dygn om meningokocker verifieras och kan också sättas ut tidigare hos alla patienter vid snabb klinisk förbättring.

FALLBESKRIVNING

Patient med TBE förbättrades snabbt vid behandling med kortison

Evidens saknas dock för värdet av immunmodulerande terapi

Carl Wengse, ST-läkare

carl.wengse@sl.se

Susanna Hallberg, specialistläkare; båda medicinkliniken

Jesper Ericsson, överläkare

Johan Ursing, docent, överläkare; båda infektionskliniken; samtliga Danderyds sjukhus, Stockholm

En 79-årig man sökte vårdcentral under sensommaren efter att samma dag ha vaknat med dubbelseende. Han var tidigare frisk och ovaccinerad mot TBE. Ett par veckor tidigare hade han plockat bort en fästing från låret och efterföljande vecka känt muskelvärk och trötthet, som han misstänkte var influensa. Från vårdcentralen remitterades patienten till S:t Eriks ögonsjukhus i Stockholm, där ögonläkare konstaterade horisontell diplopi med abducensparens på vänster öga.

Patienten skickades av ögonläkaren vidare till medicinakuten vid Danderyds sjukhus, Stockholm, med frågeställningen temporalisarterit. På akutmottagningen noterade medicinjouren, förutom ovannämnda symtom, att patienten var konfusorisk och hade tydliga balanssvårigheter med falltendens bakåt vid Rombergs prov, även med öppna ögon. Kroppstemperaturen var då 40 °C. Blodprov visade SR 60 mm, CRP 15 mg/l och LPK 11,6 × 10⁹/l. Undersökning med DT-hjärna utan kontrast visade inget patologiskt.

Kontakt togs med reumatologkonsult, som rekommenderade kortisonbehandling med

HUVUDBUDSKAP

SUMMARY IN ENGLISH

Fästingburen encefalit (TBE) orsakas av ett virus som finns i tre subtyper: västlig, sibirisk och Fjärran Östern-subtyp.

TBE i Sverige orsakas av den västliga subtypen och karakteriseras av bifasiskt insjuknande med influensaliknande symtom följt av CNS-påverkan.

Både direkt infektion av neuroner och neuroinflammation har föreslagits orsaka CNS-symtomen vid TBE, men patofysiologin är inte klarlagd.

Kliniska observationer från endemiska områden i Europa indikerar att kortison kan ge snabb symtomlindring vid TBE, men detta har inte påvisats i befintliga studier.

Detta patientfall beskriver hur en patient oavsiktligt behandlats med kortison vid en TBE-infektion och snabbt förbättrats.

Lite konklusioner so far...

- Risker med behandlingar mot akut neuroinflammation är överlag låga (men inte obefintliga...)
- De flesta tillstånd med klinisk presentation “akut neuroinflammation” kan vara infektioner
- Det finns inget som pekar åt risker med att kombinera steroider och antibiotika/antivirala vid infektioner

Kan vi riskstratifiera?

- Vi måste känna igen vilket tillstånd det är
- Vi måste veta något om hur allvarligt tillståndet är

Resultat av primärutredning av misstänkt akut neuroinflammation/infektion

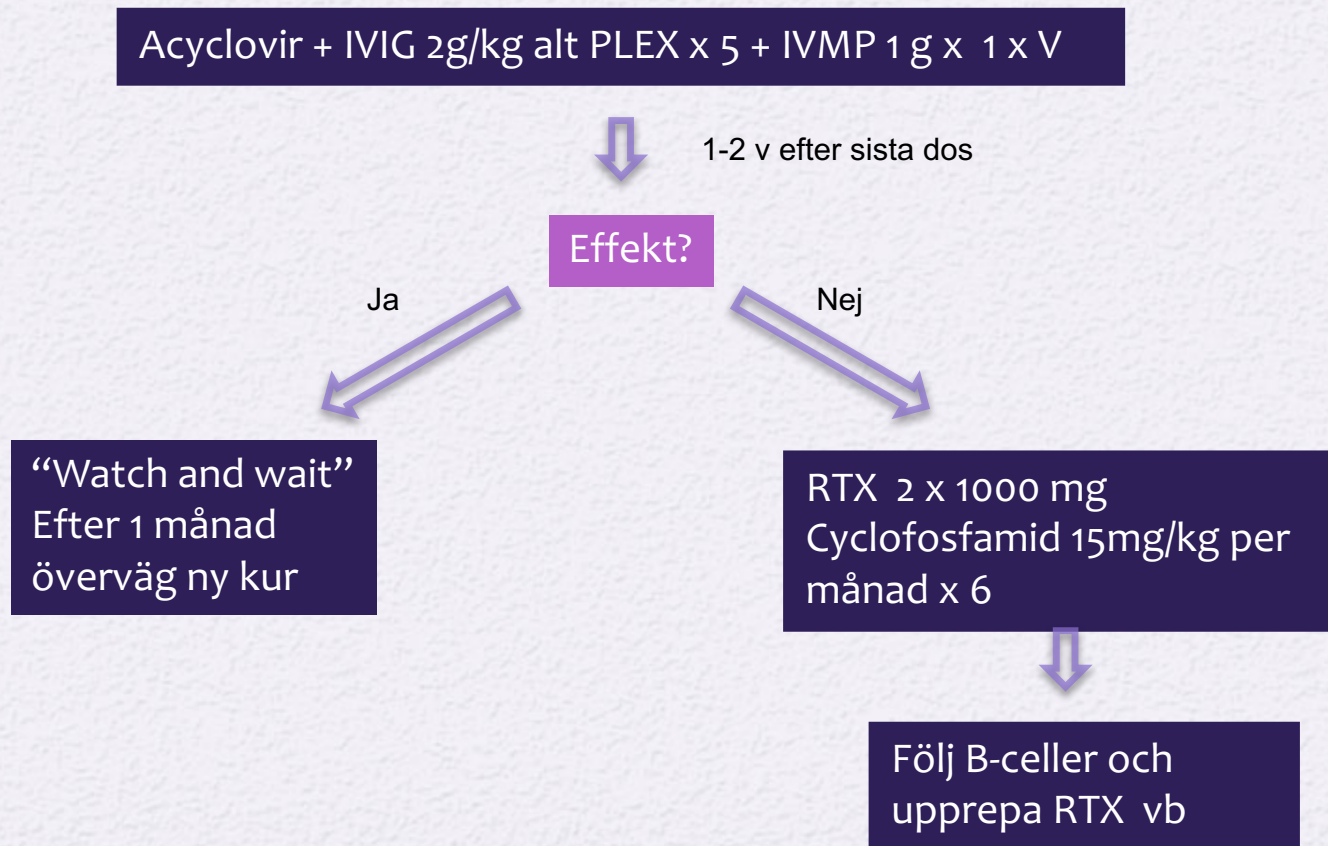
Tillstånd	MR	CSF-celler	CSF-Alb	CSF laktat/glukos
MS-skov	"Enl kriterier"	5 – 20 mono	Normalt	Normalt
Neurosarcoidos	Leptomeningealt Thalamus Myelit	5 – 200 mono Ibland poly	↑↑↑	Laktat normalt eller ↑ Glukos normalt eller ↓
Neuroborrelios	Facialis Myelit	5 – 200 mono	Normalt eller ↑	Laktat normalt eller ↑ Glukos trol normalt (?)
ADEM/Hjärnstams-encefalit	Utbredda demyel Oskarp kant LETM	5 – 50 mono	Normalt eller ↑	Normalt
ATM/NMOSD	LETM	5 – 50 mono	Normalt eller ↑	Normalt
"Encefalit UNS" (HSV, TBE, autoimmun)	Temporallober, mm	5 – 200 mono	Normalt eller ↑	Normalt
NMDAR encefalit	Normal Temporallober	5 – 50 mono	Normalt eller ↑	Normalt

Hur ser skadebilden ut?

Tillstånd	NFL ökning	GFAP ökning	CXCL13 ökning
MS-skov	Måttlig (1000 – 10 000)	Normalt	Lätt – Måttlig (10 – 50)
Neurosarcoidos	? (trol måttlig)	? (trol normalt)	?
Neuroborrelios - VII pares - Myelit/vaskulit	Lätt – måttlig Kraftig	Normalt Normalt - måttlig	Måttlig – kraftig Kraftig (100 – > 1000)
ADEM/hjärnstams- encefalit	Måttlig – kraftig (5 000 – 100 000)	Lätt (Upp till ca 2000)	?
ATM/NMOSD	Måttlig - kraftig (5000 – 20 000)	Extrem om AQP4 (10 000 – 1 000 000)	Måttlig – kraftig (20 – 100)
”Encefalit UNS (HSV, TBE, autoimmun)”	Lätt- kraftig (1 000 – 20 000)	? (Lätt – måttlig)	?
NMDAR encefalit	Måttlig – kraftig (5 000 – 50 000)	? (Lätt – måttlig)	?

Lönar det sig att vara snabb och “aggressiv”?

Misstänkt autoimmun encefalit, behandlingsalgoritm



Intravenous Methylprednisolone Versus Therapeutic Plasma Exchange for Treatment of Anti-N-Methyl-D-Aspartate Receptor Antibody Encephalitis: A Retrospective Review

Allen D. DeSena,^{1,2} Daniel K. Noland,^{3,4} Karen Matevosyan,³ Kathryn King,⁵ Lauren Phillips,¹ Sara S. Qureshi,¹ Benjamin M. Greenberg,^{1,2} and Donna Graves^{1,2*}

¹*Department of Neurology and Neurotherapeutics, University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas, Texas*

²*Department of Neurology, Children's Medical Center, Dallas, Texas*

³*Department of Pathology, University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas, Texas*

⁴*Department of Pathology, Children's Medical Center, Dallas, Texas*

⁵*Department of Pediatrics, Children's Medical Center, Dallas, Texas*

Introduction: Anti-N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor antibody encephalitis is an increasingly recognized form of autoimmune encephalitis. Conventional treatments include therapies such as corticosteroids, intravenous immunoglobulin (IVIg), and/or therapeutic plasma exchange (TPE). Although TPE is regularly used for treatment of anti-NMDA receptor antibody encephalitis, the American Society for Apheresis has given it a category III recommendation only. Earlier administered immunotherapies in tumor-negative patients may facilitate faster recoveries, but it remains unclear whether or not TPE is superior to steroids and/or IVIG. **Methods:** We retrospectively evaluated 10 of 14 patients that received steroids and TPE with modified Rankin scores and subjectively assessed the point of largest sustained improvement in all 14 patients. **Results:** In the patients that received both steroids and TPE at our institution during the same hospitalization (only 10 of 14 patients), 7/10 patients after TPE had improved with the modified Rankin score versus 3/10 patients after steroids. The average modified Rankin score improvement after steroids in this group was -0.1 as compared with 0.4 after TPE. Based on subjective chart review analysis during which all 14 patients were assessed, the largest sustained improvement occurred immediately following the third–fifth exchange in 9/14 patients, whereas only 2/14 patients appeared to have had significant benefit immediately following steroids. **Conclusions:** This is compelling preliminary data that suggests that corticosteroids may not be as effective compared to steroids followed by TPE. Given the importance of time-sensitive treatment, more formal studies may illuminate the ideal first-line treatment for anti-NMDA receptor antibody encephalitis. J. Clin. Apheresis 30:212–216, 2015. © 2015 Wiley Periodicals, Inc.

Key words: apheresis; NMDA encephalitis; plasma exchange

Earlier treatment of NMDAR antibody encephalitis in children results in a better outcome

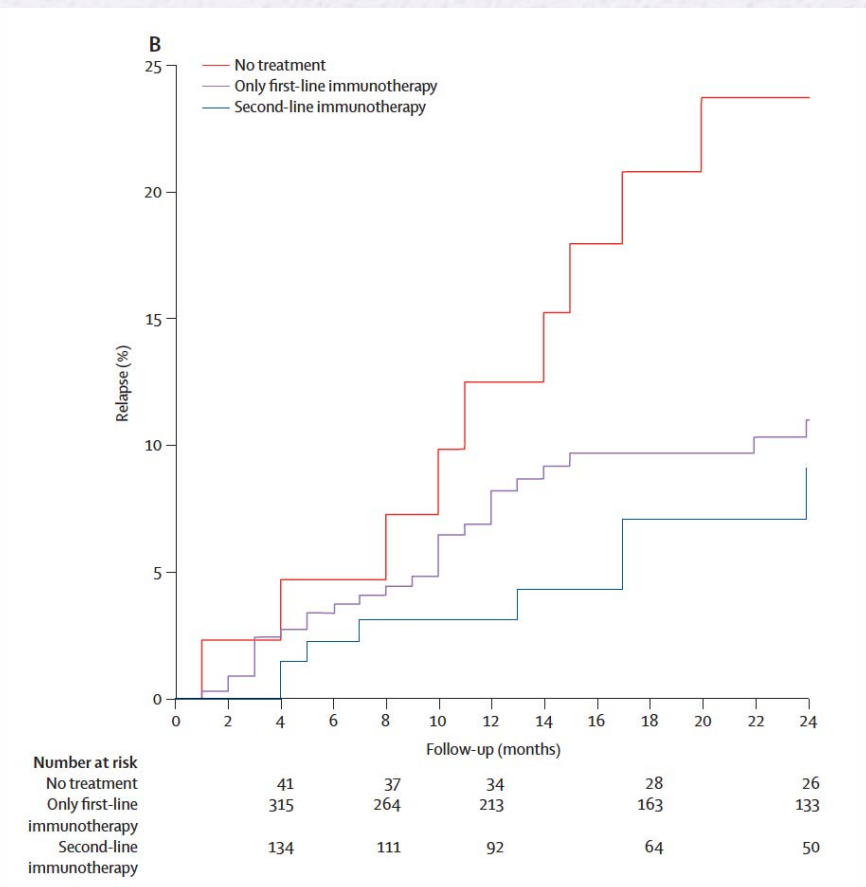
Susan Byrne, PhD, [✉] Cathal Walsh, PhD, Yael Hacohen, MRCPCH, Eyal Muscal, MD, Joseph Jankovic, MD, Amber Stocco, MD, Russell C. Dale, PhD, Angela Vincent, MD, MSc, FRCPath, FRS, Ming Lim, PhD, ^{*} and Mary King, FRCPath^{*}

Table 1 Comparison of the clinical features between children who recovered completely and those who did not

	Complete recovery at follow-up (n = 33)	Incomplete recovery at follow-up (n = 47)	p Value
Median time of follow-up, mo (IQR)	12 (5-24)	12 (4-24)	0.864
Range, mo	2-54	1.3-36	
Median age at symptom onset, y (IQR)	9 (3.4-14)	8 (5-13)	0.791
Range, y	2.3-17	1.3-16	
Median mRS score at nadir (IQR)	5 (4-5)	4 (3-5)	0.2
Range	3-5	3-5	
Percentage in each group given empiric therapy	89	73	0.175
Median time from symptom onset to treatment, d (IQR)	15 (7-21)	21 (15-40)	0.014 ^a
Range, d	3-182	5-365	
Number of therapies required to induce remission, % (n)			0.968
1	25 (8)	9.5 (4)	
2	40.6 (13)	54.8 (23)	
3	25 (8)	21.4 (9)	
4 or more	9.4 (3)	14.3 (6)	
Median mRS score at follow-up (IQR)	0 (0-0)	2 (1-3)	

Treatment and prognostic factors for long-term outcome in patients with anti-NMDA receptor encephalitis: an observational cohort study

Maarten J Titulaer, Lindsey McCracken, Inigo Gabilondo, Thais Armangué, Carol Glaser, Takahiro Iizuka, Lawrence S Honig, Susanne M Benseler, Izumi Kawachi, Eugenia Martinez-Hernandez, Esther Aguilar, Núria Gresa-Arribas, Nicole Ryan-Flourance, Abiguel Torrents, Albert Saliz, Myrta R Rosenfeld, Rita Balice-Gordon, Francesc Graus, Josep Dalmau



Risk – benefit baserade behandlingar av akut neuroinflammation

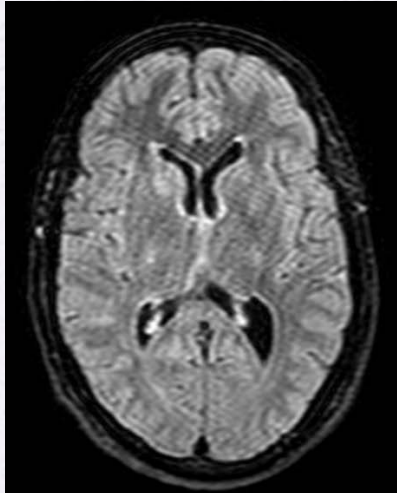
Misstänkt tillstånd	Risk för svår vävnadsskada	Behandlingsgrad motiverad
MS-skov	Låg-medel	1. MP 2. PLEX
Neurosarcoidos	Medel	1. MP + prednoster (+Tb statika?) 2. IFX/Mtx
Neuroborrelios	Medel	1. AB 2. MP om myelit och misst på vaskulit
ADEM/Hjärnstamsencefalit	Medel – hög	1. AV + AB + MP 2. PLEX (direkt om grava neurologiska bortfall) 3. Cyklofosfamid
ATM/NMOSD	Hög	1. AV + AB + MP + PLEX 2. RTX efter PLEX avslutad vid AQP4
”Encefalit UNS” (HSV, TBE)	Hög	1. AV + MP 2. IVIG 3. RTX + Cyclo
NMDAR encefalit	Hög	1. AV+MP+PLEX/IVIG 2. RTX + Cyklo

Tid frisk ung man (25 år)

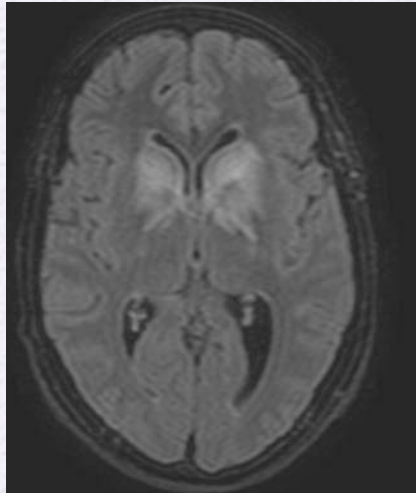
- Varit förkyld i 3 veckor och hade övre luftvägsinfektion. Sökt till akuten första gången 1/10 pga yrsel. Bedömts initialt som virus på balansnerven. Yrseln gick över efter cirka 10 dagar. Pat kunde jobba utan problem
- 25/10 generaliserat krampanfall. Inlagd för observation. Samma kväll vänstersidig svaghet och kräkning och illamående. Tilltagande svaghet 26/10. Initialt på höger sida men därefter även vänster.
- CT hjärna och angio ua
- Likvor
 - Mono 220.
 - Albumin 1445, kvot 33,9
 - Laktat 2,6

MR hjärna utveckling över tiden

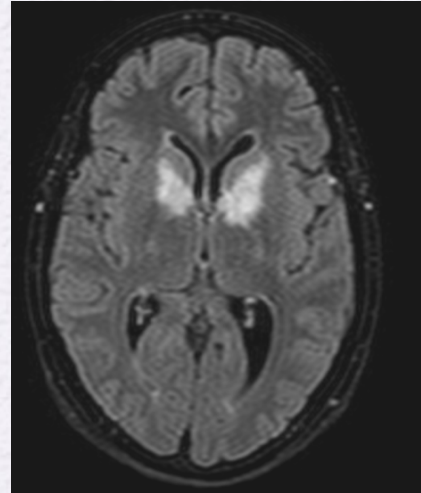
131026



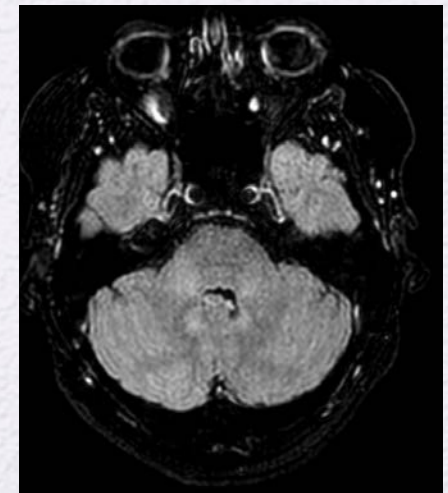
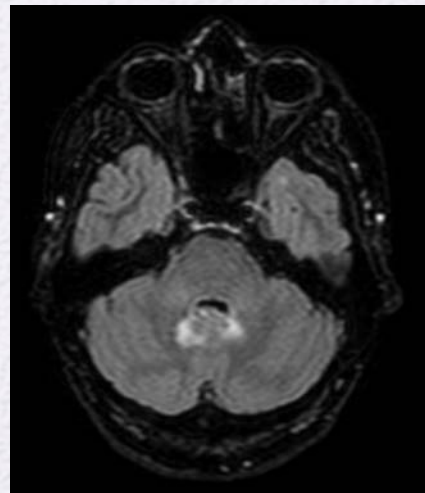
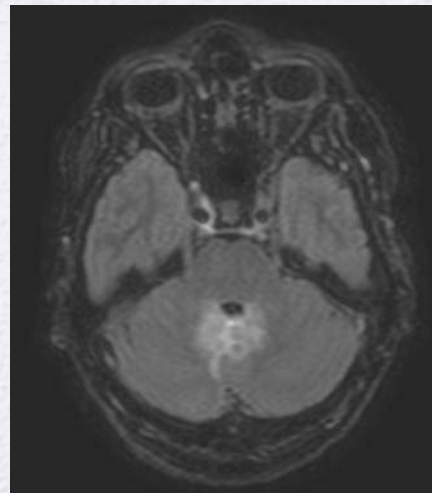
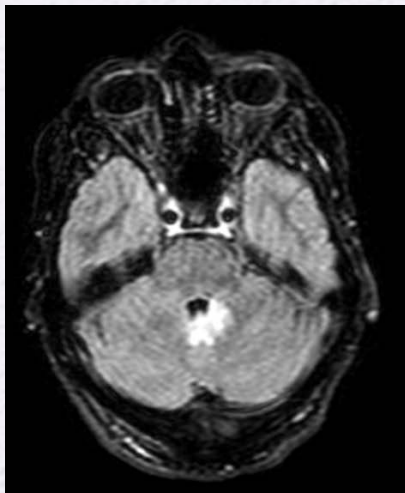
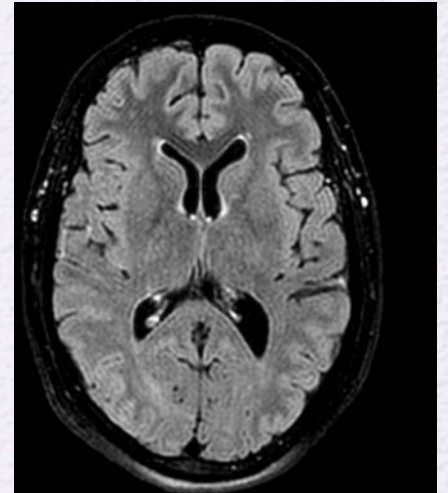
131110



131119



141113



MR ryggmärg utveckling över tiden

131026



131110



131119



131216



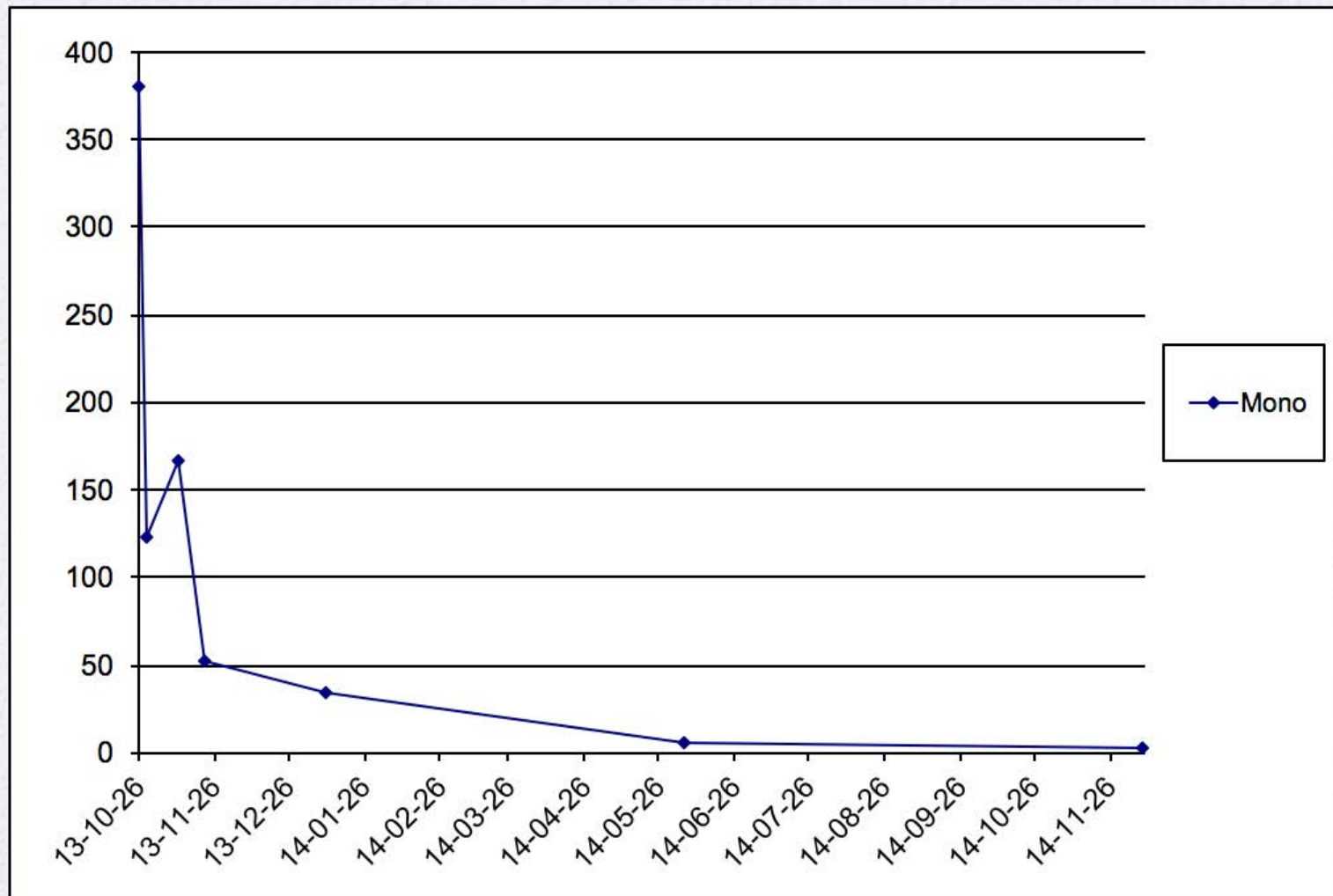
140228



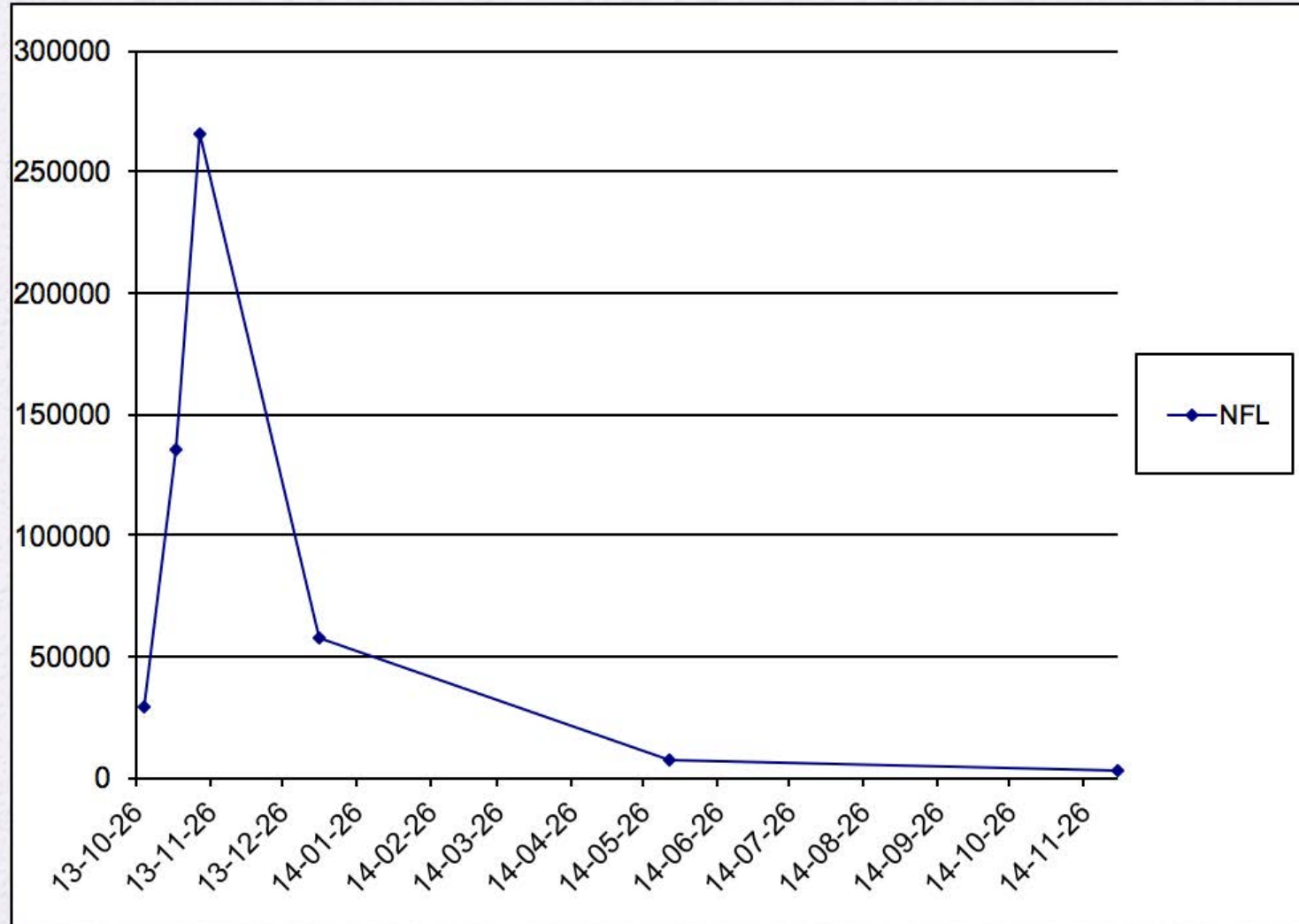
141113



Mono över hela förloppet



NFL över hela förloppet





Aim and shoot!

...ask questions later

