Universitätsklinikum
Regensburg

INFEKTIOLOGIE
KLINIK UND POLIKLINIK
FÜR INNERE MEDIZIN I

Herpesvirus-Infektionen

B.Salzberger

Humanpathogene Herpesviren

Virus	andere Bezeichnung	Subfamilie
HHV-1	HSV- 1	α
HHV-2	HSV- 2	α
HHV-3	VZV	α
HHV-4	EBV	γ
HHV-5	CMV	β
HHV-6a		β
HHV-6b		β
HHV-7		β
HHV-8	KSAV	γ
CeHV-1	B-Virus	α

Schwere Herpes-Komplikationen unter Biologicals?

- Biologicals werden zunehmend in der Therapie von RA, SLE und anderen Autoimmunkrankheiten eingesetzt
- Infektionsspektrum weist auf spezifischen zellulären Immundefekt hin (Pneumocystis, Hepatitis B)
- Wie sieht es mit Herpesmanifestationen aus?

HSV-Enzephalitis bei TNF-a Blocker-Therapie

- Fallserie drei Patienten mit rheumatologischen Erkrankungen, TNF-a-Blocker Therapie und HSV-Enzephalitis beschrieben
- Bei 39/102 Patienten mit lymphoprol. Erkrankungen unter Alumtuzumab (Campath) kam es zur CMV-Reaktivierung
  - Medianes Intervall bis zur CMVR nach ALM-Beginn: 74 d (95%-CI: 67-81)
  - 5/39 entwickelten eine symptomatische CMV-Erkrankung (1 Todesfall)
- Bei Patienten mit CED CMV-Erkrankungen sehr selten unter Biologicals!

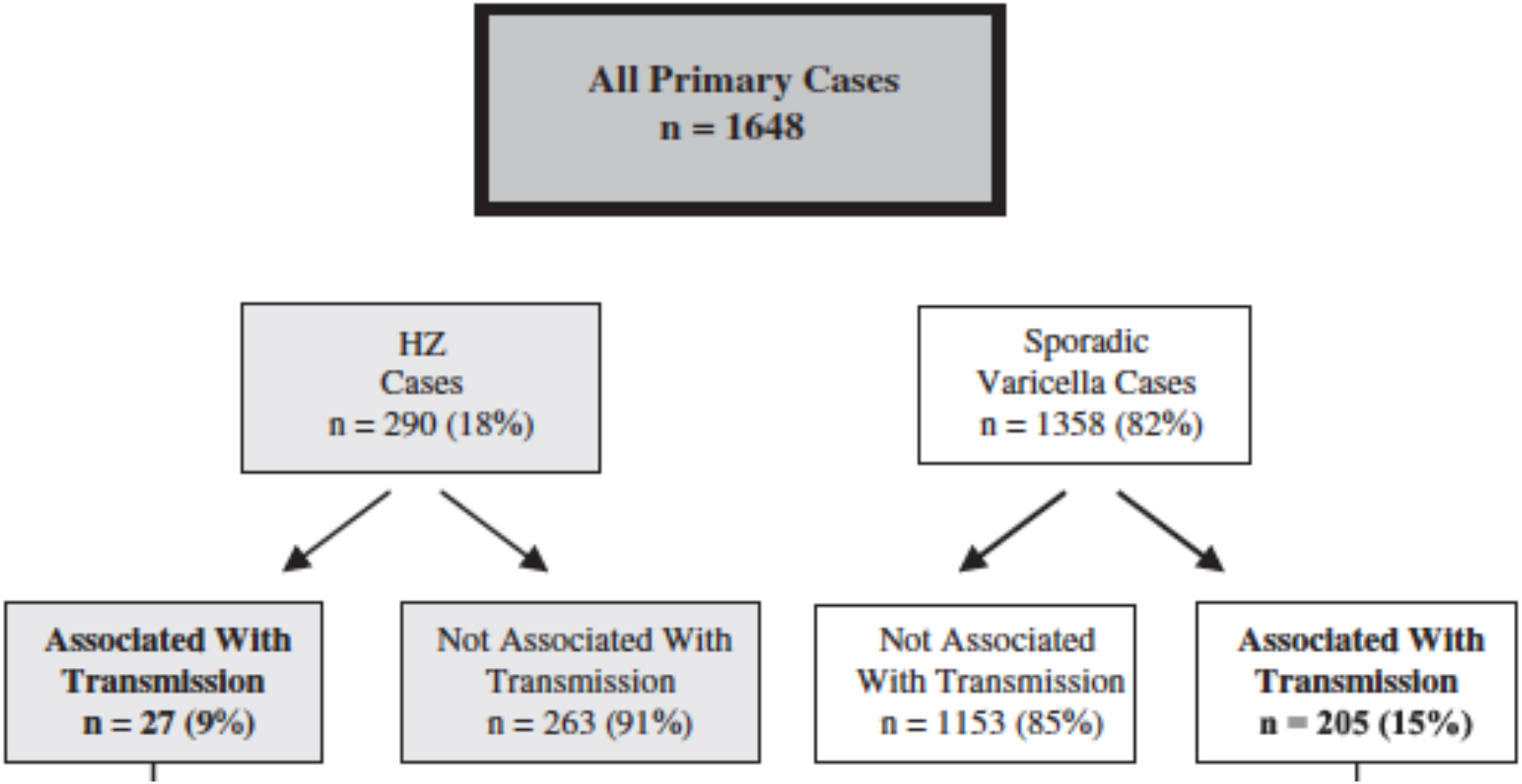
Bradford, CID 2009; Vallejo Exp Rev Hem 2011

Wie ansteckend ist ein Zoster??

- Bei fallender Inzidenz von Varizellen könnten Zoster-Episoden eine größere epidemiologische Rolle für neue Varizellen-Erkrankungen spielen
- Untersuchung in Philadelphia aus Surveillance Daten – konsekutive Ereignisse aus Kindergärten und Schulen über 7 Jahre
- Varizellen Infektion wurde als sekundär für Zoster- oder Varizellen-Episode gewertet, wenn sie binnen 10 und 21 Tagen nach dieser auftrat

Viner, JID 2012 205, p1336,

Wie ansteckend ist ein Zoster??



Viner, JID 2012 205, p1336,

Wie ansteckend ist ein Zoster?

- Ansteckung durch Zoster-Episoden sind häufiger, als bisher vermutet (9%)
- Risikofaktoren: ungeimpfte Kontaktpersonen, Alter >20J
- Auch hier (wie bei CMV) Isolierung von VZV von unbelebten Oberflächen
- Konsequenzen für Isolierung vor allem im nosokomialen Bereicht

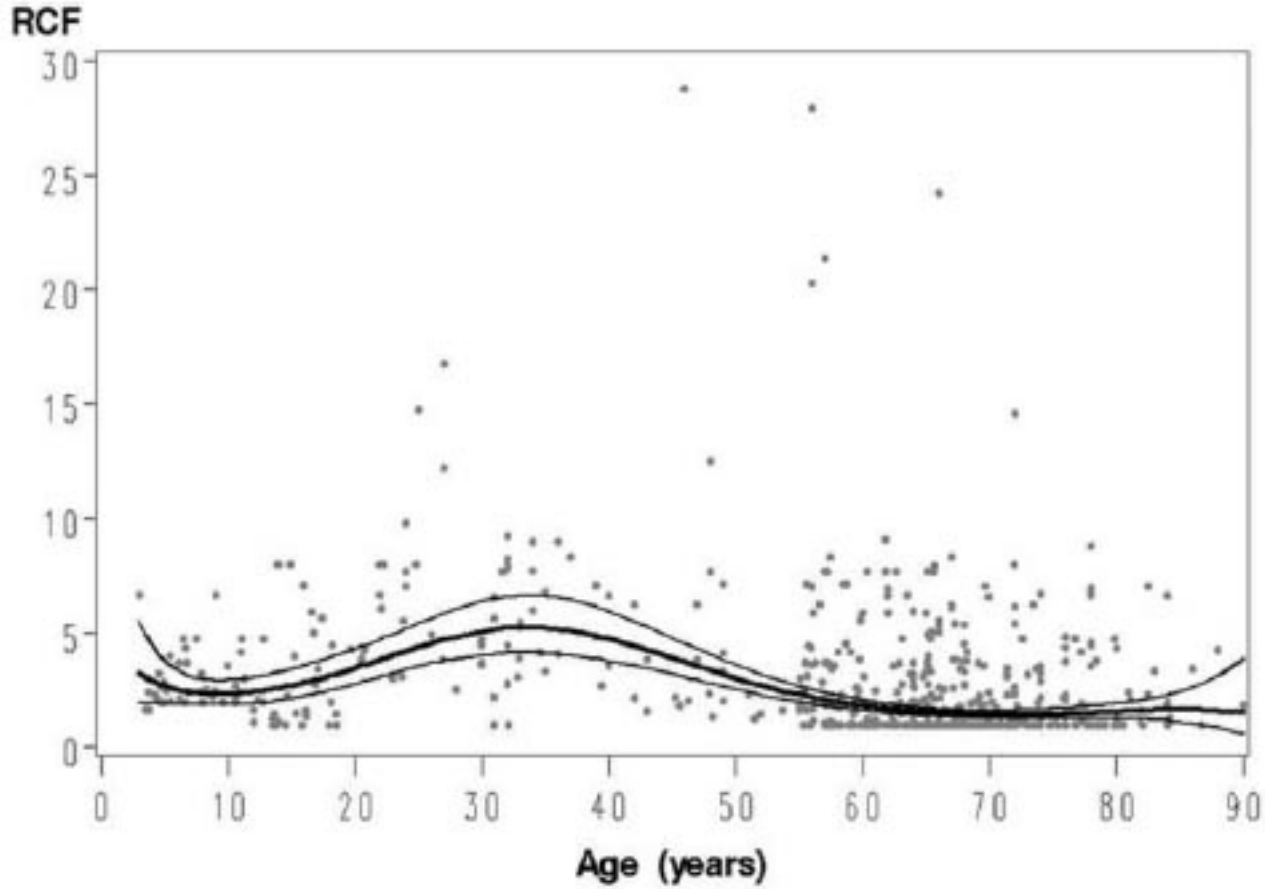
Viner, JID 2012 205, p1336,

Immunität gegen VZV: Alter, Impfung und HIV

- Untersuchung der VZV-spezifischen zellulären Immunität an 540 Personen (Querschnitt)
- Einfluss von Alter, Impfung und HIV-Infektion modelliert
- Peak der zellulären Immunität nach VZV-Infektion bei ca. 34 J., nach Impfung bei ca. 43J.
- Zelluläre Immunität bei HIV-inf niedrig
- HIV-inf. Kinder mit CD4%>20 können erfolgreich geimpft werden

Weinberg, J Inf Dis 2010

Immunität gegen VZV: Alter, Impfung und HIV



Weinberg, J Inf Dis 2010

Immunität gegen VZV: Alter, Impfung und HIV

	RCF estimate, responder cells/10^5 PBMCs		
Age, years	Vaccinated[a]	Wild- type varicella	*P*
65	30.9	1.6	<.001
70	19.5	1.5	<.001
75	12.3	1.5	<.001
80	7.6	1.6	<.001
85	4.8	1.7	.003

NOTE. PBMC, peripheral blood mononuclear cell.

[a] All vaccinated subjects had varicella-zoster wild-type infection before vaccination.

Impfung älterer immunologisch sehr erfolgreich

Weinberg, J Inf Dis 2010

Herpes zoster und Rheuma

- In US-VA-Kohorte Risiko von Zoster untersucht
  - Ca. 10 Episoden auf 1000 Patientenjahre

    Risiko assoziiert mit Prednison-Einsatz, Schwere der RA, Schwere der Immunsuppression, chron. Niereninsuffizienz und Lebererkrankung
- In deutscher Kohorte ähnliches Risiko bei Gebrauch monoklonaler AK, rel. Risiko vs. Konventioneller DMARDS 1,8, aber nicht für Etanercept

McDonald, CID 2009; Strangfeld, JAMA 2009

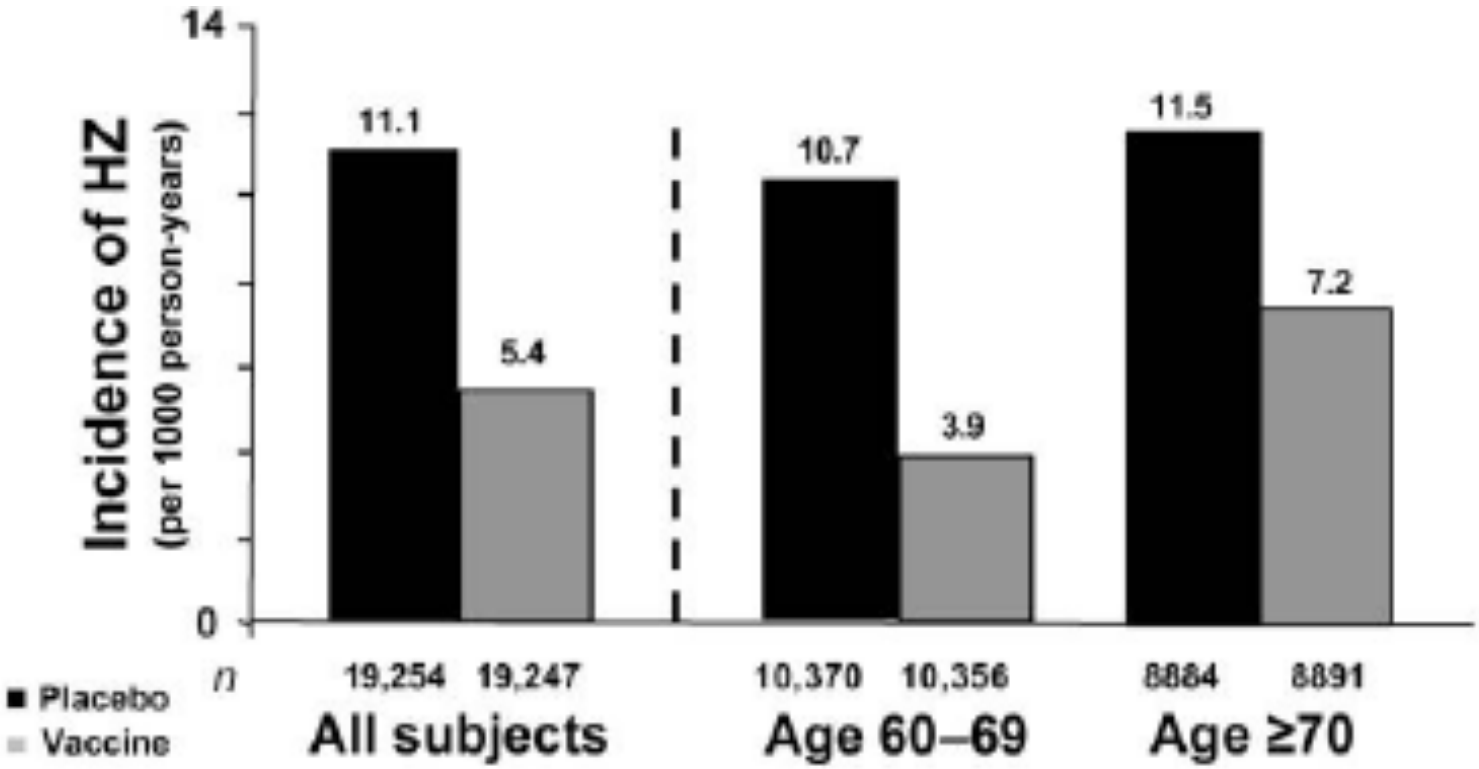
Zoster-Impfung bei Erwachsenen

- Pilotstudien mit VZV-Vakzine (höhere Dosierung) von 1995-2003 zeigten gute Immunogenität und Schutz vor H.zoster
- Grosse multizentrische Studie initiiert, shingles prevention study

Oxman et al. JID 2008

Shingles-Prevention Study

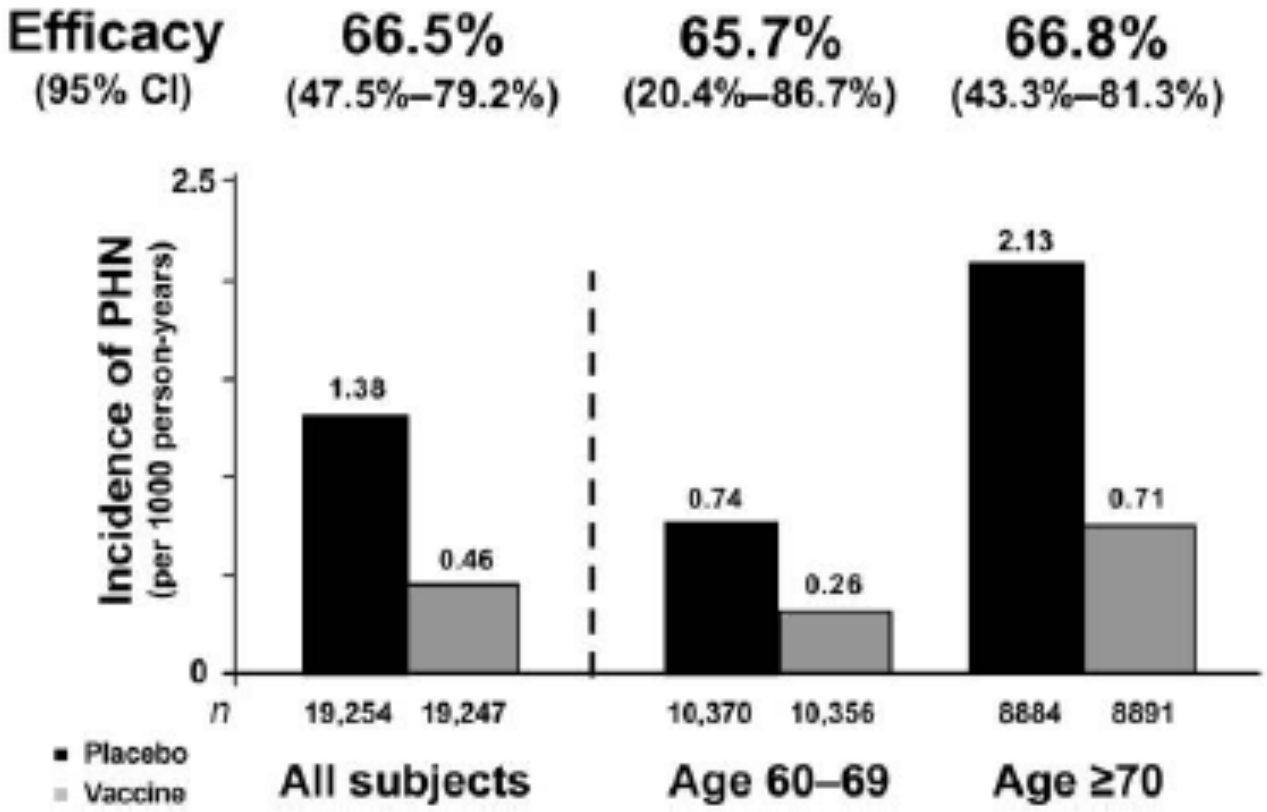
- Inzidenz von H. zoster nach Altersgruppen:



Oxman et al. NEJM 2005

Shingles-Prevention Study

- Inzidenz von Neuropathie nach Altersgruppen:



Oxman et al. NEJM 2005

Update Zostavax

- Vakzine mittlerweile zugelassen
- Nachanalysen der Originalstudie
  - Vakzine zeigt noch klinische Wirksamkeit nach 7 Jahren
  - detaillierte Sicherheitsanalyse: SAEs insgesamt und nach Organsystem gleich häufig zwischen Vakzine und Plazebo
- gleichzeitige Impfung mit Pneumovax ist möglich, Ansprechraten sind schlechter für Zostavax, aber nicht für Pneumovax
- Vakzine ist auch sicher bei Patienten mit früherem Zoster

Schmader et al. G-408, Simberkopf et al, G-406

Manintyre et al. G-399d, Mills al. G-407, ICAAC 2008

Sicherheit VZV-Vakzine

- Zostavax sicher bei
  - älteren Patienten, auch nach Zoster (622 in SPS Zostavax geimpft)
  - Biologicals (> 500 Patienten geimpft)

- VZV - Impfung sicher bei
  - HIV-Infektion > 200 CD4
  - Steroid, Prednison-Dosis < 2mg/kg
  - SZ- und Organtransplantation (> 1 J nach Tx)

Chaves, JID 2008; Zhang, JAMA 2012

Fall 1

- 39j Patient, 65 Tage nach Allo-KMT bei AML, CMV Status +/+, wöchentliche Surveillance mit CMV-DNA-PCR im peripheren Blut
- GVHD Grad 2 (Haut und Darm), aktuell Therapie mit Prednisolon 40mg/d, langsame Besserung
- Entwicklung von abdominellen Schmerzen, blutiger Diarrhoe, positive CMV-DNA-PCR (10.000 Kopien/ml)

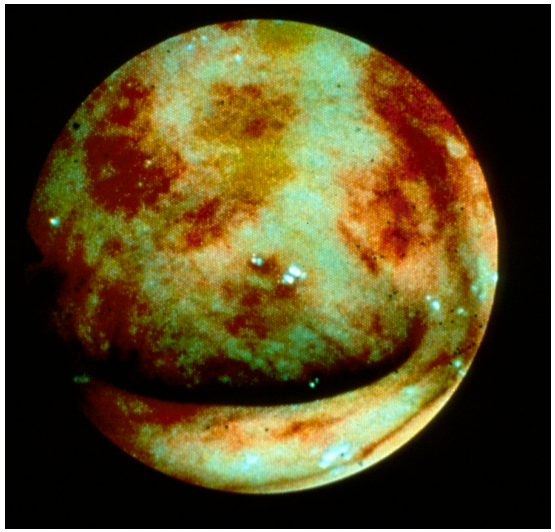
Diagnose?

- CMV-Erkrankung des GI-Traktes
- Zweithäufigste Organmanifestation von CMV bei Allo-KMT
- Differentialdiagnosen:
  - Exazerbation der Darm-GVHD
  - Clostridium difficile Colitis
  - HSV-, HHV6-Colitis (selten)
- Diagnostik: Sigmoidoskopie (wegen DD), mit Biopsie

Empirische Therapie?

CMV-GI-Erkrankung

- Ulzerierende, nekrotisierende Entzündung des Colon, Dünndarms, Magen, Gastro-Ösophagealer Übergang, Ösophagus (Perforation möglich)
- Häufigste Symptome: Blutige Diarrhoe, Dysphagie, Schmerzen
- Zweithäufigste Organkomplikation bei HIV-Infektion und Stammzell-/KMTx oder Organ Tx



Risiko CMV Erkrankung

Situation	Replikation nach Serostatus	Erkrankung	Rate	Mortalität
Stammzell/KMT-Tx	D-/ R+ 60% D+/R+ 60% D+/R- 12%	Pneumonie Enteritis Hepatitis Fever/ leukopenia	30% 30% 15%? 15	30-50%
Organ-Tx	+/- or -/+ 77-83%, Lunge > Herz > Niere > Leber	Hepatitis Pneumonie Fever/ Leukopenia graft rejection	43% 17-38% 15% 5-10%	10%
HIV (vor HAART)	appr. 100% falls +	Retinitis Enteritis CNS Pneumonia	25% 5% 1% <1%	80 %(?)

Weitere Risikofaktoren

- Stammzellen/KM-Tx
  - Zeitfenster: Bis Engraftment: niedrig, Engraftment - Tag 100 hoch, danach rasch abnehmend
  - Immunologie
    - T-Zell Depletion
    - Graft versus host disease
- Organ-Tx
  - Zeitfenster: Risiko hoch bis Tag 100, danach rasch abnehmend
  - Immunologie
    - Abstossung und Abstossungstherapie

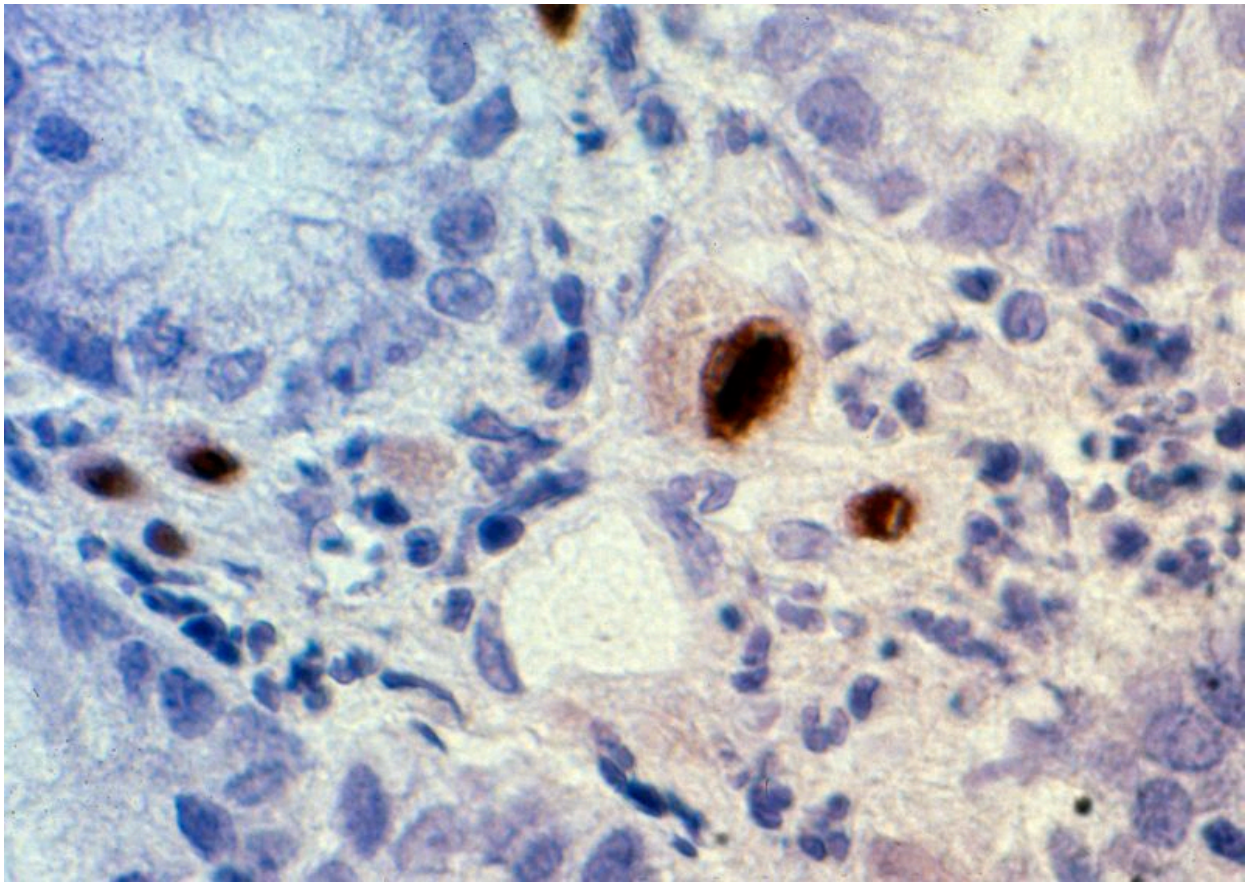
Empirische Therapie?

- Risikosetting klar bekannt
  - CMV +/+ Status – mittleres bis hohes Risiko (ca. 50% Reaktivierung)
  - Aktive GVHD, GVHD-Therapie – erhöhtes Risiko
- Diagnostische Hinweise
  - Assoziation zwischen systemischer CMV-Replikation und Organmanifestation gut dokumentiert
  - Systemische Replikation allein Indikation zur präemptiven Therapie

Diagnostik

- Goldstandard:
  - Histologie mit Nachweis von typischen viropathischen Veränderungen, alternativ Immunhistochemie
  - Problem: Läsionen können schwer zu detektieren bzw. biopsieren sein – hohe Rate an falsch negativen histologischen Befunden
- Alternative:
  - Nachweis der systemischen Replikation (CMV-DNA oder pp65-Antigen), Spezifität abhängig von quant. Cutoff
  - CMV-PCR im Stuhl (gute Sensitivität und Spez. Bei GI-Erkrankung)

Immunhistochemie



Therapie

- Akut: Ganciclovir 2x5mg/kg i.v. über drei Wochen
- Alternativen
  - Valganciclovir 2x900mg p.o.
  - Foscarnet 2x90mg/kg
  - Cidofovir 5mg/kg/1x wöchentlich
  - Maribavir
- Prophylaktische Dosierung (ca. 50% Dosis) bis Tag 100 – bessere Immunrekonstitution

Therapieerfolg

- Therapieerfolg bei >80%, Mortalität nach CMV-Erkrankung ca. 10-20%

Fall 2

- 42j. Patientin mit Colitis ulcerosa seit 14 Jahren, Remission seit 5, über 3 Jahre ohne Therapie
  - Entwicklung von blutigen Diarrhoen (20 Stühle pro Tag), Schmerzen
  - Abdomensonographie: Verdickung und vermehrte Perfusion der Darmwand bis ca. Mitte Colon transversum
  - Therapieeinleitung mit Prednison 60mg/d
- Keine Besserung– Sigmoidoskopie
  - Suche nach CMV?
  - Falls positiv therapieren?

Dilemma

- Eine Reihe von Fallberichten und Fallserien zeigt eine CMV-Replikation bei Patienten mit CED mit verschiedenen Methoden (Histo, Immunhisto, PCR)
- Risikosituationen
  - Colitis ulcerosa > Morbus Crohn
  - Steroidtherapierefraktäre Erkrankung

Noch mehr Dilemma...

- CMV-Erkrankungen treten bei schwerem zellulärem Immundefekt auf
  - andere opportunistische Erkrankungen sind selten bei CED
- Keine systemischen Untersuchungen
- In der Literatur tauchen immer wieder die gleichen Namen/Gruppen auf
- In den größten Serien (n=376, n=176) sind die Raten am niedrigsten (1% bzw. 4%)

Hinweise auf andere Pathogenese?

- Replikationsnachweis lokal häufiger als systemisch (im Gegensatz zu schwerem zellulärem Immundefekt)
- Nicht gut korreliert mit Grad der Immunsuppression
  - Unter anti-TNF-alpha Inhibitoren keine CMV-Reaktivierung beobachtet
- Vermutung: Lokale Inflammation triggert lokale Replikation

Dilemma 2

- In Immunhistologie Nachweis von CMV, in PCR aus Biopsie Nachweis von CMV-DNA
- Patientin hat Fieber und AST /ALT 120 /150 U/l

- Weitere Diagnostik?
- Antivirale Therapie?

Therapie bei CMV und CED

- Noch weniger Daten zu Therapie von CMV bei CED
  - Bei wenigen Patienten mit klassischer Histologie Besserung unter Therapie
  - In kleiner Fallserie erfolgreiche Strategie
    - PCR aus Mukosa positiv – antivirale Therapie (80% Remission)
    - PCR aus Mukosa negativ- Intensivierung Immunsuppression (90% Remission)

CMV-Prophylaxe: immer gleich?

- Standard-Prophylaxe bei CMV für Organ-Tx in der Regel 3 Monate, analog zur KM-Tx
- Bei Organ-Tx häufiger späte CMV-Erkrankung aufgrund längerer Immunsuppression

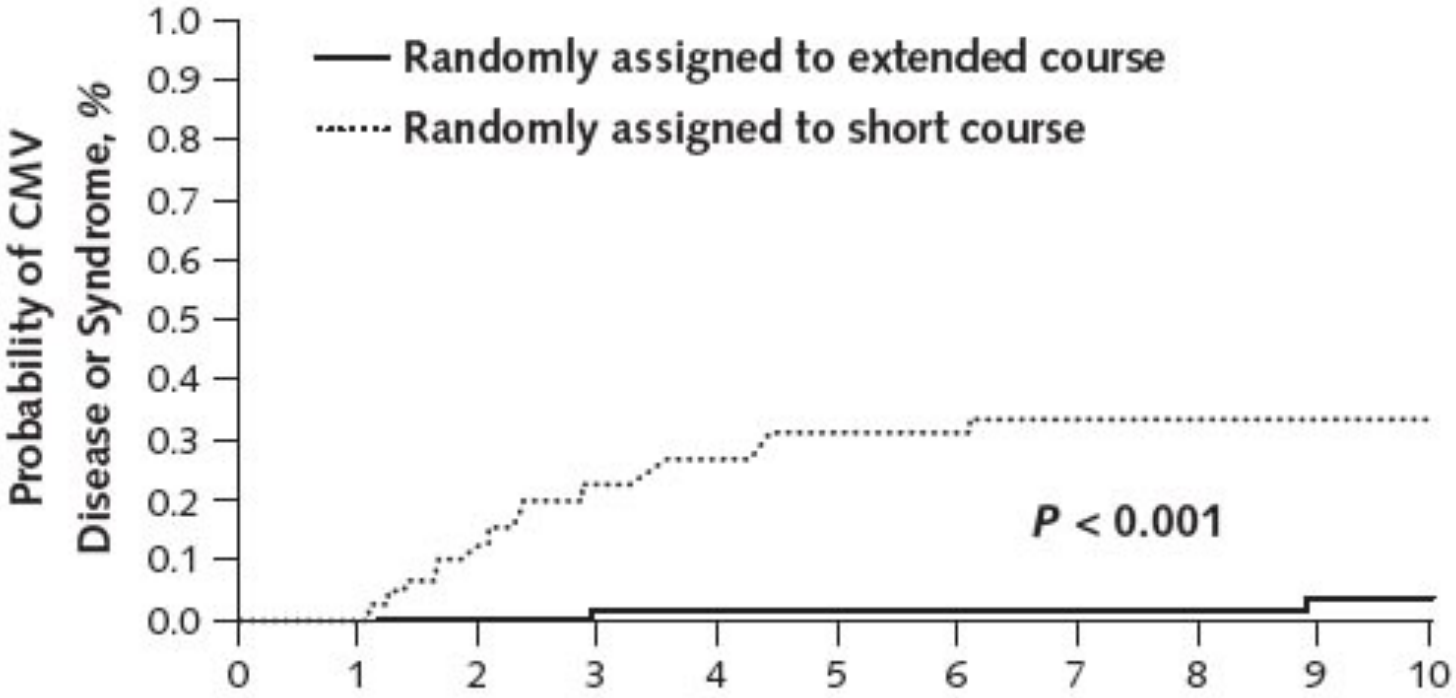
Palmer, Ann Int Med 2010

CMV-Prophylaxe: immer gleich?

- Randomisierte Studie bei Lungen-Tx (alle bis auf D-/R-)
  - 136 Patienten 3 Monate Prophylaxe
  - Dann randomisiert Placebo vs. Prophylaxe für 9 Monate
- Deutliche Reduktion von CMV-Erkrankung (Syndrom und invasiver Erkrankung) von 64 auf 10% über 300 Tage – auch niedrige Raten 6 Monate später

Palmer, Ann Int Med 2010

CMV-Prophylaxe: immer gleich?



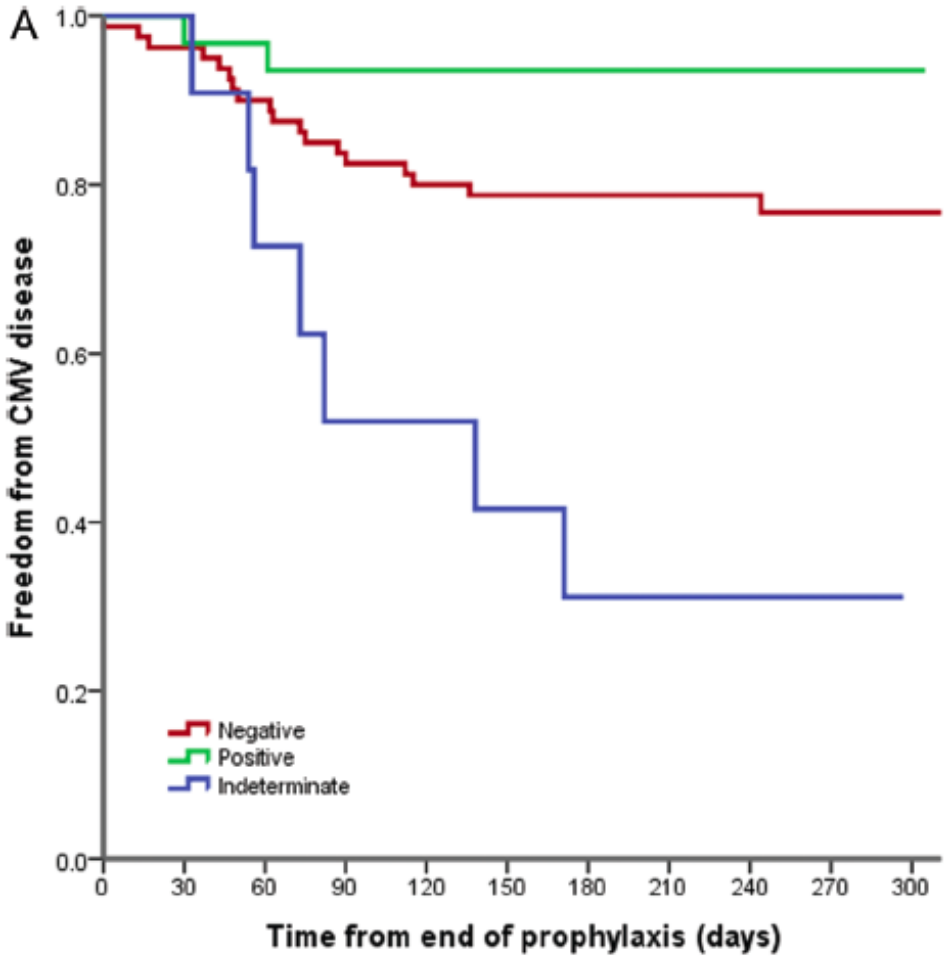
Palmer, Ann Int Med 2010

CMV-Elispot –wann und wozu?

- Studie an 124 D+/R- Organtransplantierten Patienten
- Antivirale Prophylaxe im Median über 100 Tage
- CMV-Elispot an verschiedenen Zeitpunkten (1-3 bei allen gemessen)
- Wert des CMV-Elispots am Ende der Prophylaxe-Phase für CMV-Risiko

Manuel, CID 2013

CMV-Elispot –wann und wozu?



Manuel, CID 2013

Neues zu CMV-Vakzine

- Glykoprotein B-Vakzine, MF59 adj. in Entwicklung
- Phase II/III bei Schwangeren erfolgreich
  - Bei seropositiven Frauen Boosterung zell. Immunantwort – therapeutische Impfung wie bei VZV?
- Phase II-Studie bei Organtransplantierten
  - Gute Immunogenität bei Seronegativen und Seropositiven
  - Hinweis auf klinische Wirksamkeit: kürzere Virämie bei geimpften Patienten

Pass NEJM 2009; Sabbaj JID 2011; Griffiths, Lancet 2011

Therapeutische Vakzine gegen CMV

- Bei CMV-positiven Organtransplantatempfängern hängt die Kontrolle der CMV-Replikation von einer spezifischen T-Zellantwort ab.
- Eine Steigerung der spezifischen T-Zell-Antwort gegen CMV mit einer therapeutischen Vakzine könnte die Rate der CMV-Reaktivierungen bei Transplantationspatienten reduzieren.
- Vorteile wären Reduktion der Rate klinisch manifester CMV-Erkrankungen und Reduktion des Bedarfs an antiviralen Substanzen.
- TransVax® besteht aus Plasmiden, die CMV Glykoprotein B (gB) und Phosphoprotein 65 (pp65) kodieren, gebunden an einen Poloxamer-Träger.

Karfan-Dabaia, Lancet Inf Dis 2012

Therapeutische Vakzine gegen CMV

- Prospektive rand. Studie
- CMV-seropositive alloHSCT-Empfänger (Matched Graft)
- TransVax® (n = 40) vs. Placebo (n=34)
- Impfung an Tag 3-5 vor Transplantation sowie 3-6, 12 und 28 Wochen danach

Karfan-Dabaia, Lancet Inf Dis 2012

Therapeutische Vakzine gegen CMV

Ergebnisse

Interimsanalyse nach 4 Monaten	TransVax® (N = 40)	Placebo (N = 34)
CMV-Infektion, %	30	50
CMV-Reaktivierung, %	7	21
Mittlere Viruslast, Kopien/ml	2575	8537
pp65 und gB-spezifische T-Zellen, Anstieg vs. Ausgangswert, %	350	280
Verträglichkeit	Keine Unterschiede	
Einsatz antiviraler Substanzen	Geringer in der TransVax® Gruppe	

Karfan-Dabaia, Lancet Inf Dis 2012

Neue Substanzen gegen Herpesviren

Substanz	Spektrum	Wirkmechanismus	Entwicklungsphase
CMX-001	Wirksamkeit gegen nahezu alle ds-DNA-Viren	Nukleotid, Cidofovir, gekoppelt an Lysolecithin,	Klinische Studien Phasen II-IIIi
AIC 316	HSV 1/2	Inhibition des Helicase-Primase Komplex	Klinische Studien Phase II ->III
AIC 246	CMV	Inhibition des Helicase-Primase Komplex	Klinische Phase II
Cyclopropavir	CMV	Inhibition von UL97	Phase II
FV-100	VZV	Nukleosid	Phase II

CMX-001 – Cidofovir ohne Nephrotoxizität

- CMX-001 ist eine neue Formulierung von Cidofovir, gekoppelt mit Lysolecithin und anderer Pharmakokinetik. Ausgewertet wurde hier das early access Programm für Notfalltherapien mit Fokus auf die Toxizität (Kontakt: http://chimerix.com)
- Methoden
  - 183 Patienten (75 pädiatrische) mit CMX-001 Therapie wurden ausgewertet. Überwiegend wurden Infektionen mit CMV(46%) und Adenoviren (32%)behandelt, 70% der Patienten waren organ- oder stammzelltransplantiert

Mommeja-Martin; V-499b, ICAAC 2011

CMX-001 – Cidofovir ohne Nephrotoxizität

- Die mittlere Therapiedauer war 35d bei pädiatrischen, 26d bei Erwachsenen, mediane Dosen waren 3,8mg/kg bei Kindern und 3mg/kg zweimal wöchentlich bei Erwachsenen (Normaldosis Erwachsene 3mg/kg 2mal wöchentlich intravenös)
- 22% der Erwachsenen und 55% der Kinder wurden aufgrund von schwerer Cidofovir-Toxizität umgestellt

Mommeja-Martin; V-499b, ICAAC 2011

CMX-001 – Cidofovir ohne Nephrotoxizität

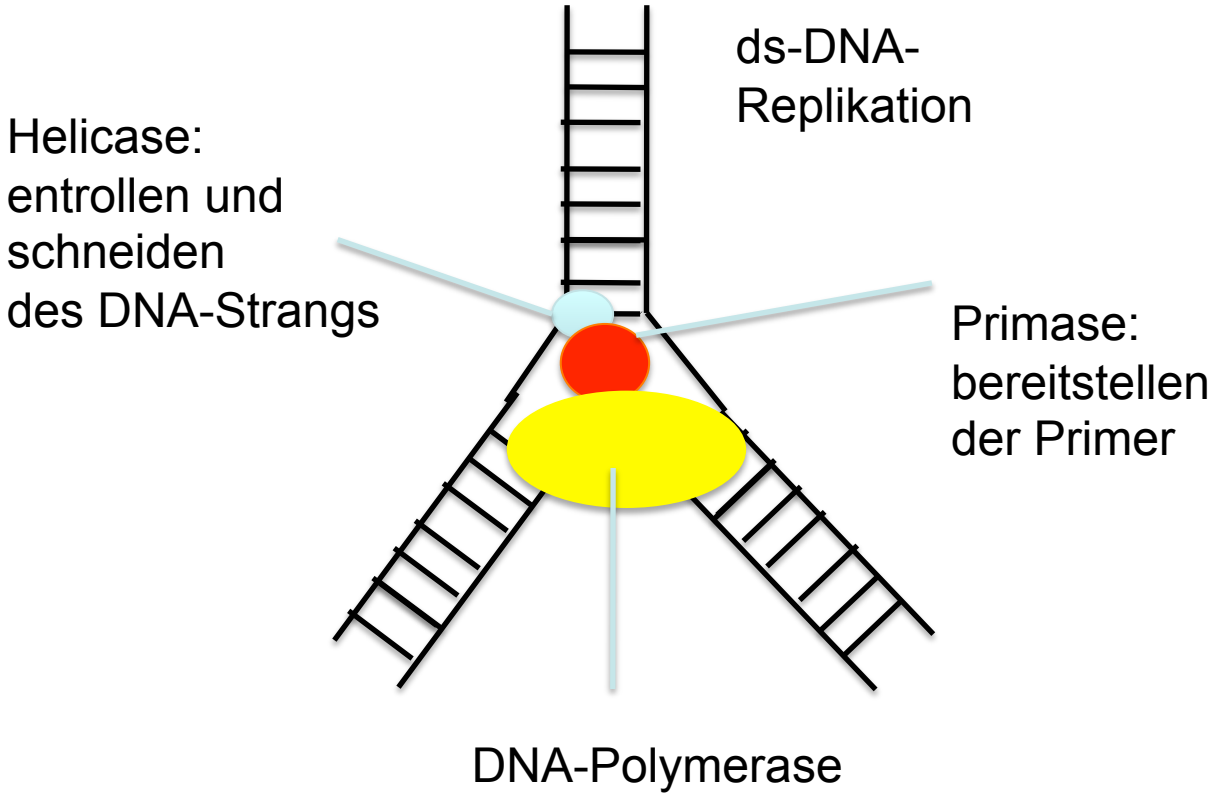
- Ergebnisse
  - 20% der Episoden wurden erfolgreich behandelt,33% der Patienten verstarben
  - Bei 20% der Episoden bei Erwachsenen und 3% der Episoden bei Kindern führte die Toxizität der Substanz zum Abbruch der Therapie
  - Die bekannten Nebenwirkungen (Nephrotoxizität, Myelotoxizität) wurden nicht beobachtet, Kreatinin-Anstiege kamen nicht vor, ebensowenig Neutropenie
  - Die therapielimitierende Toxizität war eine schwere Diarrhoe, bis hin zur schweren Ileitis

Mommeja-Martin; V-499b, ICAAC 2011

Helicase-Primase-Komplex- neues Target für antivirale Substanzen

Helicase und Primase sind Schlüsselenzyme in der DNA-Replikation

- Derzeit sind AIC 316 (spezifisch wirksam gegen HSV) und AIC 246 (spezifisch wirksam gegen CMV) in Phase II Prüfung
-



AIC246 – neue CMV- Substanz

- Infektionen mit CMV (CMVI) sind eine eine vitale Bedrohung für Patienten mit Immunsuppression, insbesondere nach Organtransplantationen.
- Bisherige CMV-Medikamente greifen an der viralen DNA-Polymerase an.
- Nachteile derzeitiger Therapeutika sind Toxizität und zunehmende Resitenzbildung.
- AIC246 ist eine antivirale Substanz mit neuem Wirkmechanismus.

Zimmermann, ICAAC 2009 V-1256b

AIC246 – neue CMV- Substanz

- In vitro Tests der anti-CMV-Aktivität von AIC246 mit Referenzstämmen und klinischen Isolaten inclusive resistenter Stämme
- Klinische Phase-I-Studie: >200 gesunde Probanden
- Klinische Phase-IIa-Studie:
  - 27 Transplantatempfänger
  - 14 d präemptive Therapie
  - 40 mg 2x/d vs. 80 mg 1x/d
  - PCR als Biomarker für CMV

Zimmermann, ICAAC 2009 V-1256b

AIC246 – neue CMV Substanz

- Hohe Aktivität in der Zellkultur, auch gegen Gancyclovir-resistente Stämme
- Greift erst spät im Replikationszyklus des Virus an (nicht-nukleosidische Substanz)
- Überlegen im Mausmodel (Xenograft Gelfoam Model)

Klinisch Phase I/IIA

- Gute Verträglichkeit, Keine Sicherheitsprobleme
- 27 Transplantationspatienten (26 Niere / 1 Blutstammzellen)
- Gute Verträglichkeit
- Talspiegel und antivirale Aktivität bei 40 mg 2x/d und 80 mg 1x/d ähnlich
- In vivo Aktivität gegen resistenten Stamm

Zimmermann, ICAAC 2009 V-1256b

Maribavir – neue CMV-Substanz?

- Maribavir: Inhibitor von CMV UL97
- In Phase I-II Studien virologisch und klinisch wirksam, ebenso wirksam im IND gegen resistente CMV-Infektionen
- Kein Dosis-Response Effekt zwischen 1x100mg bis 2x400mg in Wirksamkeit
- Auswahl 2x100mg als Ausgang für Phase III Studie

Marty, Lancet Inf Dis 2011

Maribavir – nicht weiter entwickelt..

- Phase III-Studie zur Prävention von CMV-Infektion/Erkrankung nach allogener Stammzell-Tx
  - 681 Patienten randomisiert 2:1 Maribavir 2x100mg/Placebo
  - Endpunkte CMV-Erkrankung, CMV-Replikation, CMV-Therapie
  - Kein Unterschied bzgl. CMV-Erkrankung (4.4% vs. 4.8%), CMV-Replikation (40.3% vs. 44.5%) und Einleitung CMV-Therapie
  - Problem (?) mittlere Dosis2x100mg aus Phase II Studie gewählt, verträglich bis 2x400mg/d
  - Substanz wird nicht weiter entwickelt

Marty, Lancet Inf Dis 2011

Maribavir: Stand der Studien

- Phase III-Studie bei Stammzell-Tx abgebrochen, Maribavir unterlegen gegenüber Standard
- Bei Organ-Tx noch zwei Phase III-Studien offen- Zukunft noch nicht sicher
- Maribavir bei 6 Pat. Eingesetzt mit vorherigem Versagen anderer Substanzen (2x400mg po)
  - 4/6 mit gutem Erfolg
  - 1 Resistenzentwicklung, 1 niedr. Serumspiegeln und pers. CMV-DNA im Blut
- Maribavir Resistenzmechanismus in UL97 gezeigt

Avery, Transpl Inf Dis 2010; Strasfeld, J Inf Dis 2010

Zusammenfassung

- Biologicals stellen bisher kein besonderes Risiko für schwere Herpesmanifestationen dar
- Herpes zoster Vakzine wichtige Option bei Patienten mit Risiko (Definition?)
- CMV-Erkrankungen bei Organtransplantationen werden besser steuerbar durch angepasstere Prophylaxe, evtl auch durch Vakzinen
- Neue Substanzen für die Therapie von Herpesvirusinfektionen sind in der klinischen Prüfung und zeigen vielversprechende Wirkung