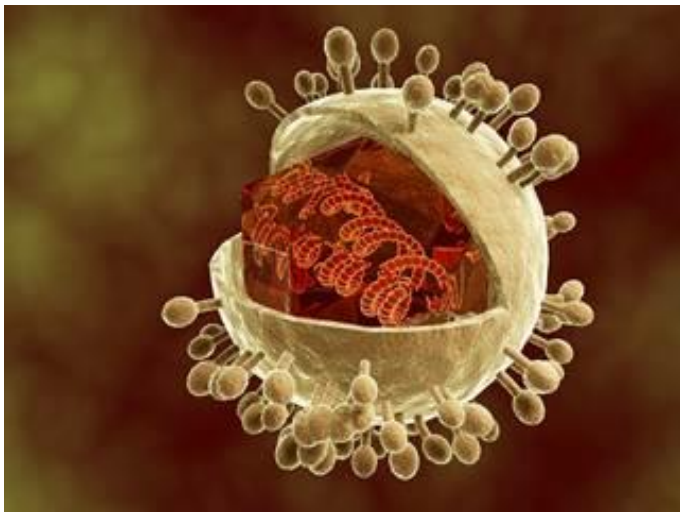


Virale reactivatie: *do's and don'ts*

David S.Y. Ong, MD, PhD, PharmD, MSc



franciscus
Gasthuis & Vlietland

 UMC Utrecht

Disclosure belangen spreker

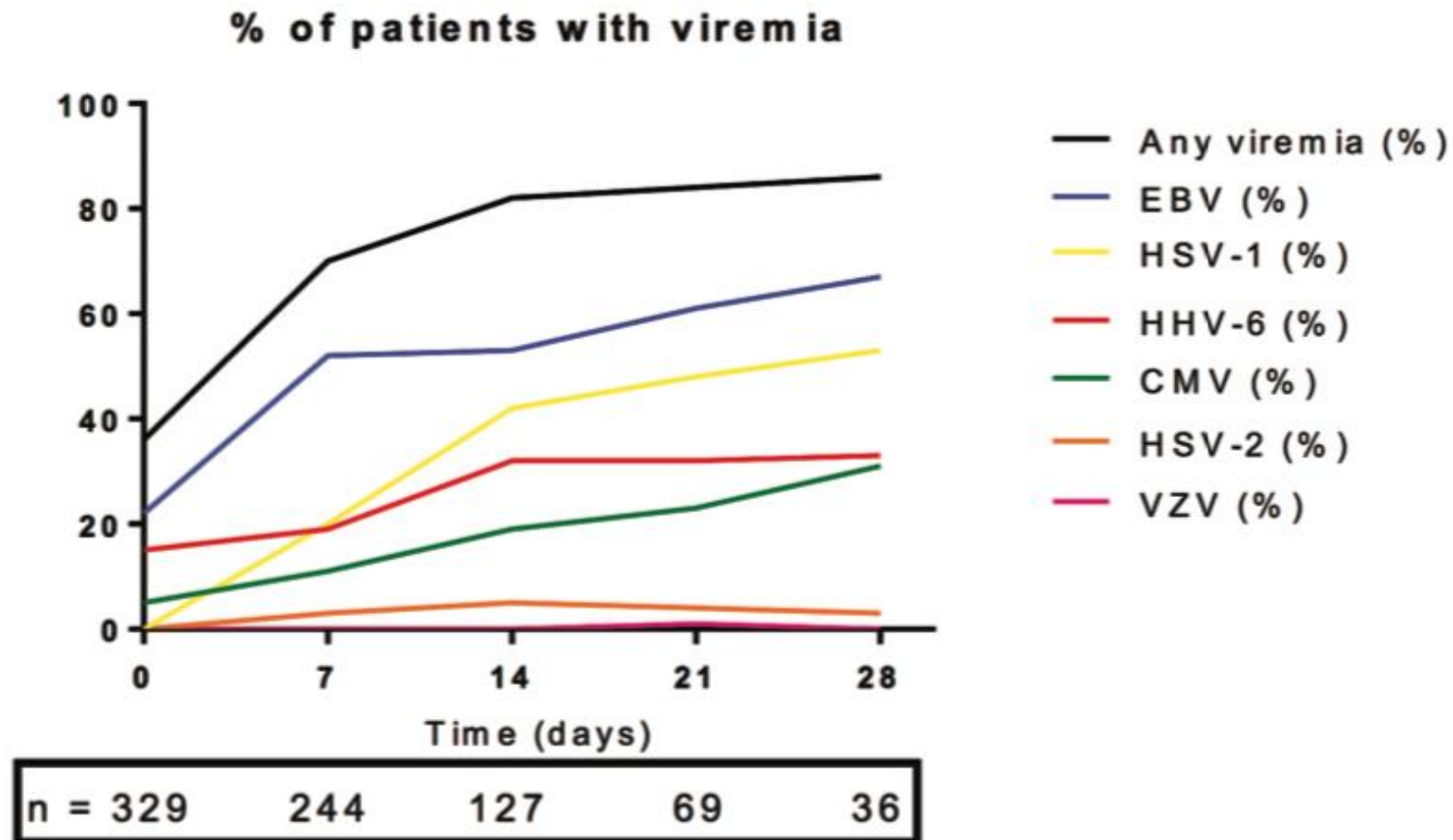
Geen (potentiële) belangenverstrengeling	
Voor bijeenkomst mogelijke relevante relaties	Geen
<ul style="list-style-type: none">• Sponsoring of onderzoeksgeld• Honorarium of andere (financiële) vergoeding• Aandeelhouder• Andere relatie, namelijk...	<ul style="list-style-type: none">• Geen• Geen• Geen• Geen

Introductie

- Herpesvirussen: Cytomegalovirus (CMV), herpes simplex virus (HSV), varicella zoster virus (VZV), Epstein-Barr virus (EBV), humane herpesvirus 6 (HHV-6)
- Meestal primaire infectie op jonge leeftijd; via direct en indirect contact van slijmvliezen met besmette lichaamsvloeistoffen zoals speeksel
- Latente infectie na primaire infectie
- Reactivatie vanuit latente infectie

IC patiënten

- In (voorheen immuuncompetente) patiënten met septische shock:



Interactieve vraag 1:

Doet u (routinematig) diagnostiek naar CMV en/of HSV reactivatie in IC patiënten met onbegrepen ARDS, persisterende respiratoire insufficiëntie of sepsis?

- [a] Altijd
- [b] Vaak
- [c] Regelmatig
- [d] Soms
- [e] Nooit

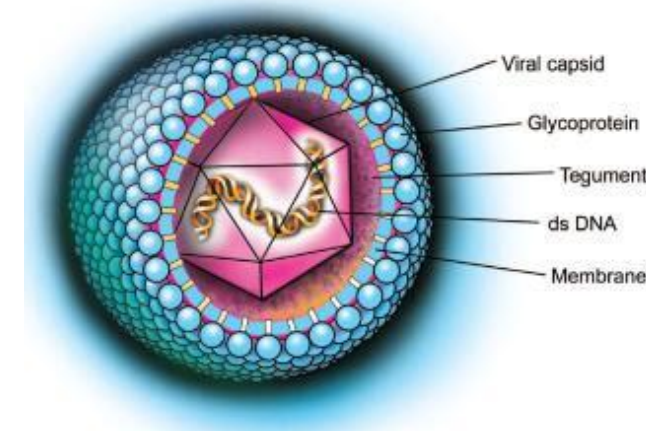
Interactieve vraag 2:

Behandelt u (of zou u behandelen) een aangetoonde CMV of HSV reactivatie in de lagere luchtwegen (lokale reactivatie) of in het bloed (systemische reactivatie)?

- [a] Altijd
- [b] Vaak
- [c] Regelmatig
- [d] Soms
- [e] Nooit

CMV

- Groot en complex genoom: codering voor 230 eiwitten
 - o.a. genen geassocieerd met immunomodulatie
- Latent aanwezig in:
 - o.a. in leukocyten, macrofagen, epitheel, endotheel, gladde spier, zenuw, fibroblast cellen
 - o.a. in longen, nieren, lever, CZS
- Seroprevalentie stijgt van 50% in jong volwassenen tot 90% in ouderen



HCMV Human Cytomegalovirus

CMV

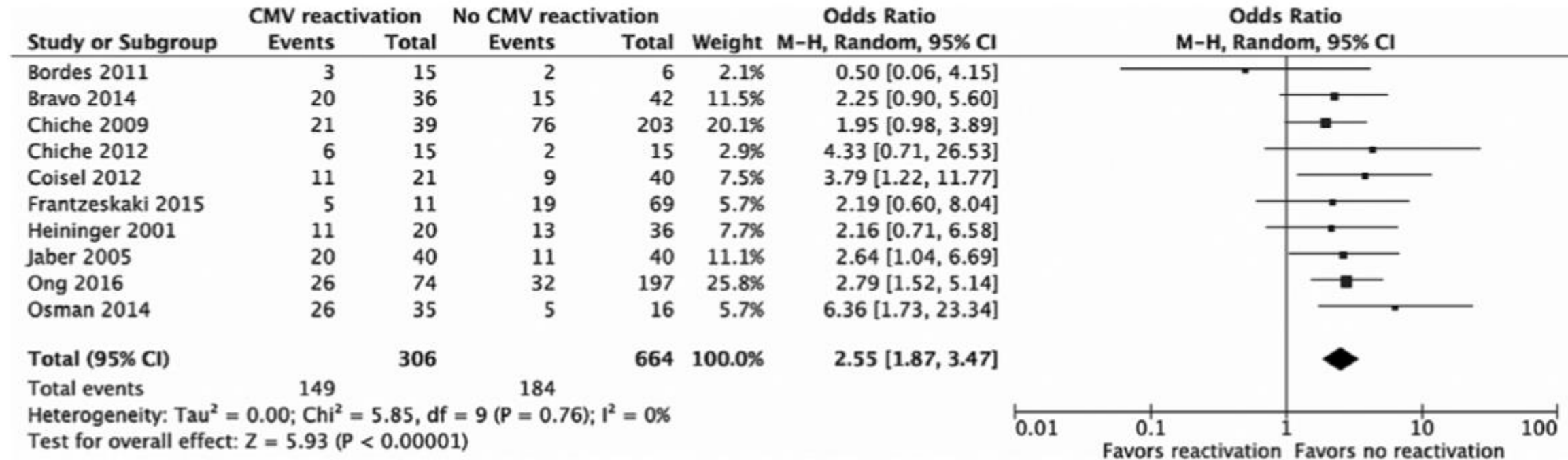
- CMV reactivatie kan optreden bij verminderde immuniteit
- Gevolgen van CMV reactivatie vooral bekend in “klassiek” immuungecompromitteerde patiënten:
 - Transplantatiepatiënten: interstitiële pneumonie en hepatitis
 - HIV-geïnfecteerden met een laag CD4-getal: colitis, retinitis en encefalitis
- Bewezen effectiviteit van profylactische/pre-emptieve antivirale behandeling in patiënten met orgaan- en stamcel transplantatie

CMV

- CMV reactivatie in circa 25-40% van IC patiënten
- Risicogroepen zijn o.a. patiënten met ARDS of septische shock
- CMV reactivatie is een marker van ziekte-ernst
- Inmiddels circa 20 observationele studies (met correcties voor mogelijke confounders) die associatie tussen CMV reactivatie (vooral in bloed) en mortaliteit hebben bestudeerd: meerderheid toont associatie met mortaliteit

CMV

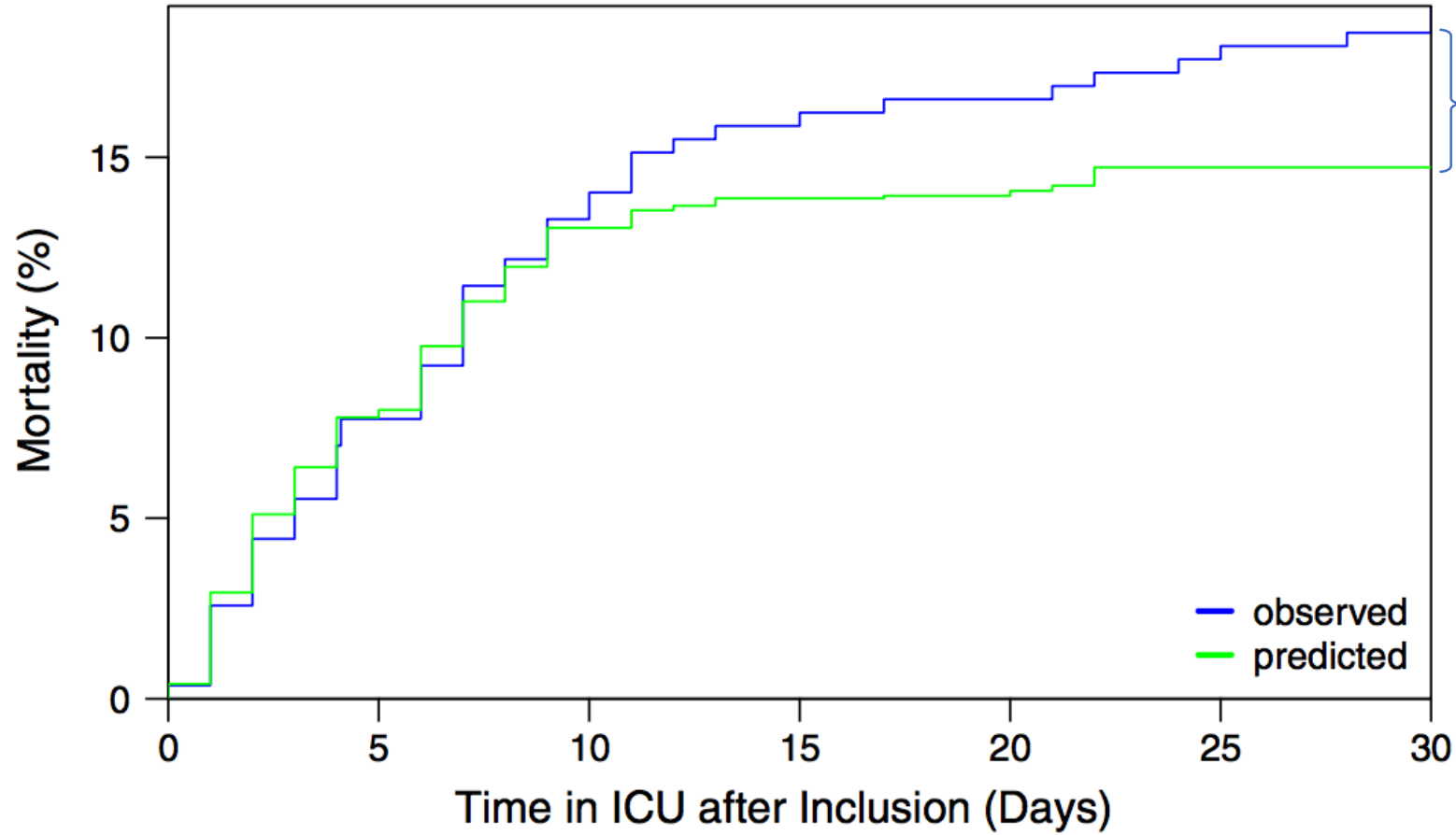
- In meta-analyse (≤ 2016): OR = 2.55, 95% CI = 1.87–3.47



CMV

- CMV seroprevalentie in ARDS patiënten met septische shock: adjusted odds ratio 2.86; 95% CI 1.32–6.23 (post-hoc analyse)
- CMV reactivatie in ARDS patiënten: adjusted subdistribution hazard ratio 2.74, 95% CI 1.51–4.97
- CMV reactivatie in IC patiënten met septische shock: adjusted subdistribution hazard ratio 1.62, 95% CI 0.80-3.25. Gecombineerde CMV en EBV reactivatie: adjusted subdistribution hazard ratio 3.17, 95% CI 1.41–7.13

CMV



Observed mortality 19%

Mortality difference:
4% (95% CI 1% - 8%)

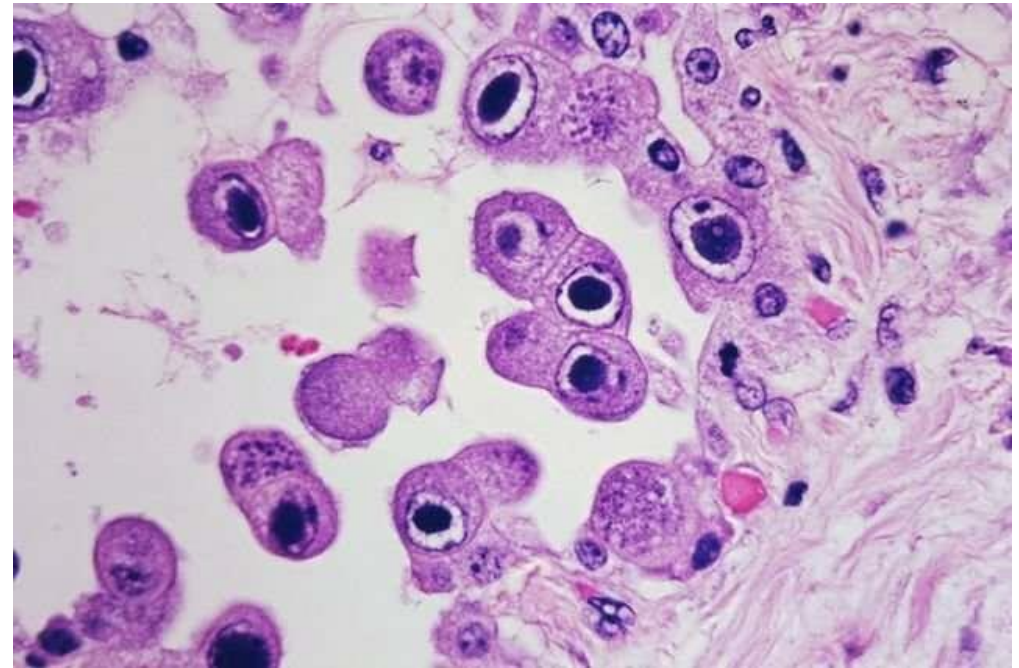
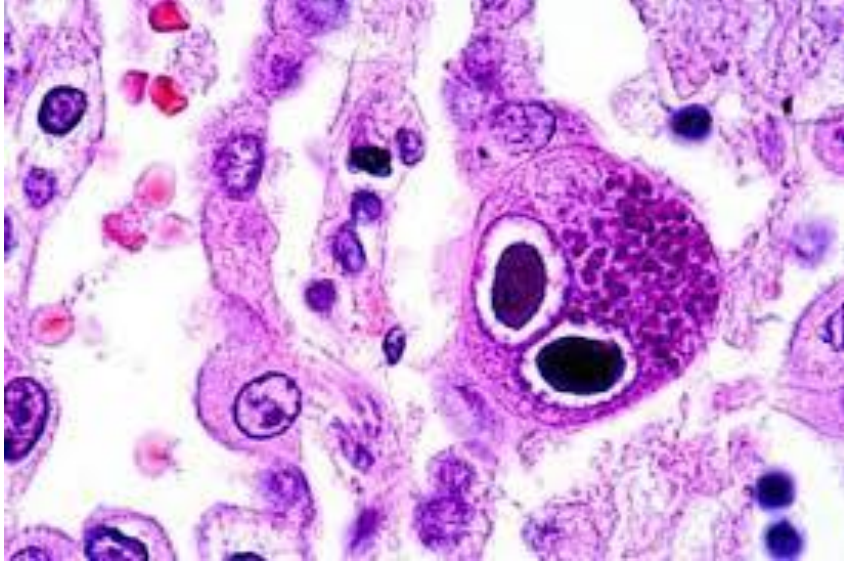
Pathogenese

- Cytopathologische effecten in weefsels/organen (direct)
 - CMV ziekte: CMV pneumonitis, colitis, hepatitis
- Immuunmodulerende effecten (indirect)
 - Overmatige pro-inflammatoire reactie → schade in weefsels
 - Toegenomen anti-inflammatoire reactie → meer opportunistische bacteriële en fungale infecties

Pathogenese: cytopathologische effecten

Kenmerkende afwijkingen in geïnfecteerde cellen:

- Sterk gezwollen cellen
- Intranucleaire inclusions omgeven door een halo (“uilenogaspect”)



Pathogenese: cytopathologische effecten

Diagnostische studie waarbij open-long biopsies in 100 ARDS patiënten met negatieve kweken zonder respiratoire verbetering na 4 dagen:

- Histopathologisch aanwijzingen voor CMV pneumonie in 30%
- Histopathologisch aanwijzingen voor HSV pneumonie in 3%
- Kweek: CMV 10%, mycobacteriële infectie 4%, invasieve aspergillose 2%

Pathogenese: pro-inflammatie

Experimentele studie in muizen:

- Randomisatie met ganciclovir in muizen met CMV reactivatie
- Ganciclovir → reduceert CMV reactivatie → demping van cytokine en chemokine expressie (o.a. TNF-alfa) in longweefsel → minder longfibrose

Pathogenese: immuunsuppressie

- CMV infectie leidt tot meer secundaire bacteriële en fungale infecties in stamceltransplantatie en orgaantransplantatie patiënten
- Anti-CMV medicatie reduceert secundaire infecties

RCT's in IC patiënten

Studie	Interventie	IC patient populatie	Primaire uitkomst	CMV reactivatie	Bevindingen
GRAIL trial NCT01335932	(val)ganciclovir vs placebo (profylaxe)	N=156; met sepsis, trauma of ARDS	Verandering in IL-6 level op dag 1 en dag 14	12% vs 39% (p<0.001)	<ul style="list-style-type: none">- Geen significante verandering in IL-6.- Meer 'ventilator-free days' in (val)ganciclovir groep.- Geen verschil in bijwerkingen tussen ganciclovir en placebo.

RCT's in IC patiënten

Studie	Interventie	IC patient populatie	Primaire uitkomst	CMV reactivatie	Bevindingen
GRAIL trial NCT01335932	(val)ganciclovir vs placebo (profylaxe)	N=156; met sepsis, trauma of ARDS	Verandering in IL-6 level op dag 1 en dag 14	12% vs 39% (p<0.001)	<ul style="list-style-type: none"> - Geen significante verandering in IL-6. - Meer 'ventilator-free days' in (val)ganciclovir groep. - Geen verschil in bijwerkingen tussen ganciclovir en placebo.
CCCC trial NCT01503918	valaciclovir vs valganciclovir vs placebo (profylaxe)	N=124; langer dan 1 dag mechanisch beademd	Tijd tot eerste CMV reactivatie in blood	6% vs 3% vs 35% (p<0.001)	<ul style="list-style-type: none"> - Effectieve suppressie van CMV reactivatie door valganciclovir en valaciclovir. - Hogere mortaliteit in valaciclovir groep. - Geen verschil in bijwerkingen tussen valganciclovir en placebo.

RCT's in IC patiënten

Studie	Interventie	IC patient populatie	Primaire uitkomst	CMV reactivatie	Bevindingen
GRAIL trial NCT01335932	(val)ganciclovir vs placebo (profylaxe)	N=156; met sepsis, trauma of ARDS	Verandering in IL-6 level op dag 1 en dag 14	12% vs 39% (p<0.001)	<ul style="list-style-type: none"> - Geen significante verandering in IL-6. - Meer 'ventilator-free days' in (val)ganciclovir groep. - Geen verschil in bijwerkingen tussen ganciclovir en placebo.
CCCC trial NCT01503918	valaciclovir vs valganciclovir vs placebo (profylaxe)	N=124; langer dan 1 dag mechanisch beademd	Tijd tot eerste CMV reactivatie in blood	6% vs 3% vs 35% (p<0.001)	<ul style="list-style-type: none"> - Effectieve suppressie van CMV reactivatie door valganciclovir en valaciclovir. - Hogere mortaliteit in valaciclovir groep. - Geen verschil in bijwerkingen tussen valganciclovir en placebo.
PTH trial NCT02152358	ganciclovir vs placebo (pre-emptieve benadering)	N=240; langer dan 4 dagen beademd	Ventilator-free days op dag 60	Resultaten binnenkort verwacht	Resultaten binnenkort verwacht. Uiteindelijke inclusie <100.

Beschouwing RCT's

	Placebo Group (n = 72)	Ganciclovir Group (n = 84)	Absolute Difference (95% CI) ^a	P Value
Primary Outcome at Day 14				
Difference in IL-6 level, log ₁₀ units, mean (95% CI)	-0.79 (-2.14 to 0.56)	-0.79 (-2.06 to 0.48)	0 (-0.3 to 0.2)	>.99
Secondary Outcomes at Day 28				
Any CMV reactivation, No. (%)	28 (39)	10 (12)	-27 (-40 to -14)	<.001
Mechanical ventilation days, median (IQR)	6 (3 to 12)	5 (3 to 9)	-1 (-3 to -1)	.16
VFDs, median (IQR)	20 (8 to 24)	23 (16 to 25)	3 (0 to 6)	.05
Sepsis subgroup analysis	20 (9 to 24)	23 (16 to 25)	3 (0 to 4)	.03
ICU length of stay, median (IQR), d	8 (5 to 15)	8 (4 to 14)	0 (-4 to 2)	.76
Secondary bacteremia or fungemia, No. (%)	11 (15)	13 (15)	0 (-10 to 10)	.67
Mortality, No. (%)	11 (15)	10 (12)	-3 (-14 to 7)	.54

Beschouwing RCT's

- Fase II trials waren niet 'gepowered' op klinische eindpunten
- Geen significant verschillen in bijwerkingen
- GRAIL trial suggereert mogelijk effect op respiratoire component:
 - Ventilator-free days 23 in ganciclovir versus 20 in placebo groep
- Echter nog geen robuust bewijs voor effectiviteit van ganciclovir

HSV

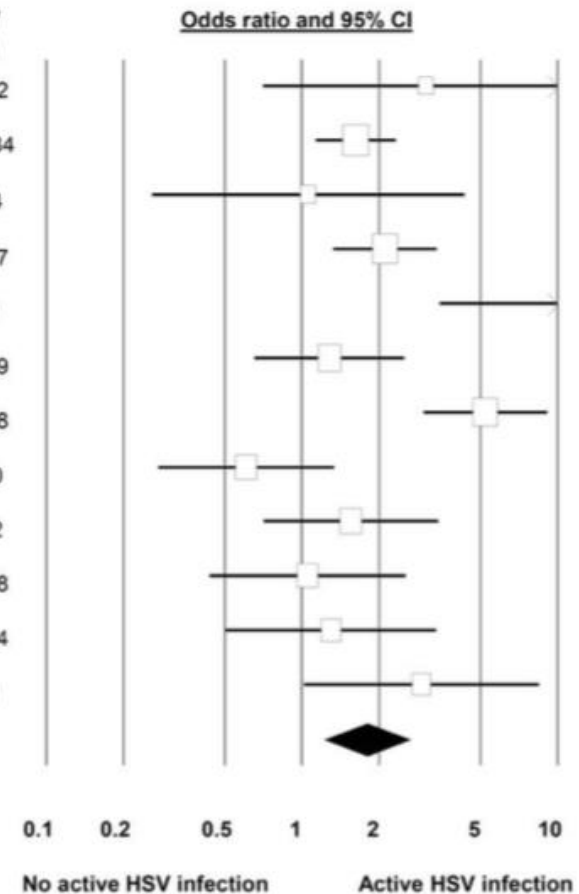
In voorheen immunocompetente IC patiënten met mechanische beademing >4 dagen:

- Orofaryngeale HSV reactivatie: 54%
- HSV bronchopneumonitis: 21%

HSV

Meta-analyse naar associatie met mortaliteit:

Studies	Odds ratio	Lower limit	Upper limit	Z-value	P-value	Deaths /Total	
						HSV pos	HSV neg
Cook 1998	3.062	0.698	13.435	1.483	0.138	5/8	43/122
Bruynseels 2003	1.622	1.125	2.338	2.590	0.010	59/180	135/584
Cook 2003	1.057	0.257	4.343	0.077	0.939	3/11	22/84
Ong 2004	2.116	1.320	3.393	3.111	0.002	43/106	70/287
Engelmann 2007	66.176	3.436	1274.460	2.778	0.005	7/7	8/45
Luyt 2007	1.281	0.647	2.536	0.711	0.477	20/42	66/159
Linssen 2008	5.221	2.969	9.181	5.739	0.000	50/82	41/178
De Vos 2009	0.605	0.271	1.350	-1.227	0.220	23/65	19/40
Scheithauer 2010	1.552	0.701	3.433	1.084	0.278	23/51	18/52
Smith 2010	1.053	0.433	2.559	0.113	0.910	9/27	38/118
Bouza 2011	1.299	0.500	3.374	0.537	0.591	10/19	71/154
Coisel 2012	2.933	1.009	8.528	1.976	0.048	11/26	9/45
All studies	1.794	1.216	2.649	2.943	0.003		



Z = 5.89 P = 0.0001 Q = 31.99 I² = 65.6%

HSV: PTH trial

- RCT in 16 France IC centra
- Inclusie: mechanische beademing > 4 dagen + HSV orofaryngeale reactivatie
- RCT: 119 aciclovir (3 dd 5 mg/kg) versus 119 placebo (gedurende 14 dagen)
- Ventilator-free days op dag 60: 35 (IQR 0 - 53) versus 36 (IQR 0 - 50); p =0.17
- Dag 60 mortaliteit: 22% versus 33%; p=0.06. In Cox-regressie analyse hazard ratio 0.61; 95% CI, 0.37-0.99; P = 0.047

HSV

- Mediane duur mechanische beademing was 17 (IQR 7-30) dagen in aciclovir versus 13 (7-23) dagen in controle groep ($p = 0.41$)
- "Slechts" 1% versus 3% HSV bronchopneumonitis
- Medicatie-gerelateerde bijwerkingen: 3% versus 0%

Praktische aanwijzingen voor CMV

- Bij persisterende respiratoire insufficiëntie zonder duidelijke verklaring is gepaarde PCR diagnostiek in bronchiaal spoelsel (kwalitatief) en bloedplasma (kwantitatief) naar CMV aan te bevelen
- Virus load gemeten in volbloed is hoger dan in bloedplasma. Voor hogere specificiteit voorkeur voor bloedplasma
- Let ook op trend van virale load over de tijd (en niet alleen afkappunt)
- Bij (val)ganciclovir therapie controleer bloedbeeld

Praktische aanwijzingen voor HSV en andere herpesvirussen

- HSV orofaryngeale reactivatie is niet specifiek
- Bij verdenking HSV bronchopneumonitis en persisterende respiratoire insufficiëntie zonder duidelijke verklaring dan PCR op HSV in bronchiaal spoelsel
- Overige herpesvirussen: onduidelijke klinische betekenis, in principe geen indicatie voor diagnostiek in voorheen immunocompetente patiënten

Conclusies

- Herpesvirus reactivatie komt vaak voor in IC patiënten
- Relatief veel aanwijzingen dat CMV reactivatie meer dan alleen een marker is van ernst van ziekte of afgenomen immuniteit; voor HSV is dit minder duidelijk
- Op basis van beperkte gegevens lijkt ganciclovir relatief veilig gebruikt te kunnen worden in een IC setting
- Gezien grotere RCT's nog ontbreken en de effectiviteit nog niet is bewezen, is er geen plaats voor routinematige profylaxe met antivirale medicatie
- Bij onbegrepen of onverbeterde respiratoir falen wel diagnostiek naar CMV (en HSV)

VIRALE REACTIVATIE: DO'S AND DON'TS

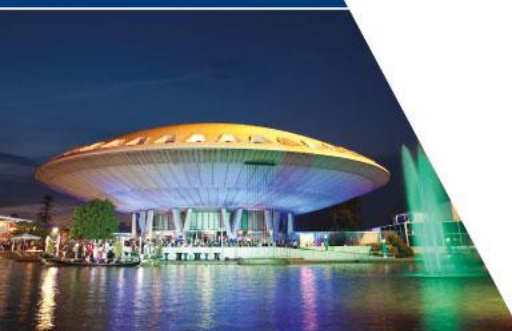
David Ong

Op de volgende slides heeft de spreker een aantal vragen beantwoord die door de deelnemers zijn gesteld en die tijdens de sessie niet zijn behandeld.



Hoe staat het met virusreactivatie bij COVID patiënten?

Er is nog weinig bekend over herpesvirus reactivatie in COVID-19 patiënten. Dus we zullen moeten afwachten of daadwerkelijk vergelijkbare frequenties aan herpesvirus reactivaties plaatsvinden in bijvoorbeeld IC patiënten met COVID-19 en ARDS. Vooralsnog ga ik uit van de hypothese dat het bij COVID-19 ARDS of sepsis patiënten niet anders zou zijn dan bij non-COVID-19 patiënten met een vergelijkbare ernst van ARDS of sepsis.



Behandel vraag voor hsv idem, wel behandeling starten bij start steroiden bijvoorbeeld voor ards?

Ik zou alleen een patiënt met een reële klinische verdenking op ernstige HSV infectie in de lagere luchtwegen behandelen en dus niet enkel op basis van een aangetoonde orofaryngeale HSV reactivatie. Het begint dus bij goede diagnostiek. Bij de overige patiënten waar je (nog) geen behandeling start, zou ik de behandelindicatie heroverwegen bij het uitblijven van een andere verklaring voor het klinisch beeld, verdere respiratoire verslechtering en aanwijzingen voor een diepe HSV infectie.

Denkt u dat sepsis patiënten net zo immuundeficient zijn als transplantatie patiënten? Deze patiënten ontwikkelen pas ziekte bij diepe T cel depletie

Ik denk niet dat sepsis patiënten vergelijkbaar immuundeficient zijn als transplantatie patiënten. Maar dat er significante veranderingen in het immuunsysteem optreden tijdens sepsis (zowel pro-inflammatie als immuunsuppressie) is duidelijk terug te vinden en onderbouwd in wetenschappelijke studies. Daarom denk ik dat bepaalde IC patiënten met een ernstige ziekte wel patiënten zijn met een verminderd immuunsysteem die risico lopen op de nadelige effecten van opportunistische infecties waaronder CMV via de drie genoemde mechanismen in mijn presentatie. Over hoe uitgebreid en in welke percentage er direct cytopathologische effecten (mechanisme 1 in mijn presentatie) te vinden zijn in deze IC patiënten, is nog onzeker en voornamelijk gebaseerd op de bevindingen van een enkele studie bij het uitblijven van andere studies die hiernaar gekeken hebben.