

# Herpes Simplex Encephalitis: Lack of Clinical Benefit of Long-term Valacyclovir Therapy

Gnann JW Jr et al., Clin Infect Dis. 2015 May 8. pii: civ369. Epub ahead of print]

## Hintergrund:

- Die Herpes simplex Enzephalitis (HSE) ist eine seltene Erkrankung (2-4 Fälle pro 1 Million Einwohner pro Jahr) und wird in >90% der Fälle durch HSV-1 verursacht.
- Mortalität: >70% ohne Therapie; 15-20% mit intravenöser Acyclovirtherapie (14-21 Tage)
- Morbidität: Neurologische Folgeschäden (Gedächtnisstörungen, epileptische Anfälle etc.) sind bei 45-60% der Überlebenden zu erwarten, DD: verursacht durch persistierende low-level HSV-Replikation im ZNS mit der Folge einer chronischen Entzündung durch direkte virale Toxizität bzw. Autoimmunität.
- Neonatale HSV ZNS-Erkrankung: 6-monatige, orale Therapie mit Acyclovir im Anschluss an intravenöse Therapie führte zu einer deutlichen Verbesserung der Morbidität bei Kindern.
- Hypothese: Eine 3-monatige, hoch dosierte orale Valacyclovir (VACV) Therapie im Anschluss an die intravenöse Acyclovir Therapie führt zu einer verminderten Morbidität im Vergleich zu Plazebo.

## Methoden:

- Multinationale, randomisierte, doppelblinde, Plazebo-kontrollierte Studie (2000-2009; U.S.A., Kanada, England, Schweden)
- Einschlusskriterien: immunkompetent und  $\geq 12$  Jahre, bestätigte HSE, 14-21-tägige Acyclovir-Therapie, Gewicht >45.5kg, negativer Schwangerschaftstest, 2-Jahres Follow-up „wahrscheinlich“
- Ausschlusskriterien: HSV Meningitis ohne Enzephalitis, Lebenserwartung <90 Tage, Tabletteneinnahme nicht möglich zum Zeitpunkt der Randomisation,  $eGFR \leq 50 \text{ ml/min/1.73m}^2$ , alternative HSV Behandlung (Foscarnet etc.), Abschluss der intravenösen Therapie vor >3 Tagen, Notwendigkeit einer anti-HSV Therapie für >30 Tage pro Jahr.
- Randomisation nach Abschluss der Aciclovir-Therapie: 3x2g VACV vs. Plazebo über 90 Tage.
- Primärer Endpunkt: Überleben ohne oder nur mit milder neurokognitiver Einschränkung 12 Monate nach Randomisation (Mattis Dementia Rating Scale (MDRS) Score von 121-144) = Tag 0
- Sekundärer Endpunkte: keine oder milde neurokognitive Einschränkung nach 90 Tagen, 6, 12 und 24 Monaten (MDRS, Mini-Mental State Examination (MMSE), GCS) bzw. Lebensqualität (SF-36 survey)
- MDRS: erfasst Ausprägung und Ursache einer Demenz; Cut-offs wurden analog zur Literatur vor Studienbeginn festgelegt.
- Statistik: Annahme einer Inzidenz des primären Endpunkts von 60% und einer Verbesserung auf 85% durch Intervention mit VACV. Sample size von 60 Patienten je Gruppe (80% Power, 20% Dropout), ITT.

## Ergebnisse:

- Abbildung 1: Von 420 Patienten mit V.a. Enzephalitis wurden 91 eingeschlossen (63% aus Schweden), davon wurden 4 nicht randomisiert, 8 erhielten keine Studienmedikation (36 vs. 43, ITT) und 11 stoppten Medikation vorzeitig.
- Data Safety and Monitoring Board empfahl den vorzeitigen Studienabbruch nach Analyse der ersten 89 Patienten (Nullhypothese mit den noch einzuschliessenden Patienten nicht zu widerlegen).

- Tabelle 1 (Baseline characteristics): 54% Männer, 95% Kaukasier, mittleres Alter 55 Jahre, mittlere Symptombdauer bis zur Acyclovir-Therapie 4 Tage (0-28!).
- Tabelle 2 (Ausgangswerte des MDRS): 68% vs. 61% hatten keine oder nur milde neurokognitive Einschränkungen; Kein Unterschied in Bezug auf MMSE, GCC, NIH Stroke Scale und SF-36
- Tabelle 3 (Primärer Endpunkt): 86% vs. 90% nach 12 Monaten (ns); keine Unterschiede nach 90 Tagen oder 24 Monaten. Verbesserung innerhalb erster 90 Tage nach Randomisation.
- Tabelle 4 (MMSE): 90% vs. 86% hatten keine oder nur milde Einschränkungen nach 90 Tagen; kein Unterschied nach 12 Monaten; 88 vs. 94% nach 24 Monaten. Verbesserung innerhalb erster 90 Tage.
- Lebensqualität (SF-36): kein Unterschied; Anstieg der Lebensqualität über die Zeit in beiden Gruppen.
- Tabelle 5 (Assoziationen mit primärem Endpunkt): nur höherer Ausgangs-MDRS-Score mit primärem Endpunkt assoziiert; Trend zu weniger kognitiv eingeschränkten Patienten in der Placebogruppe in multivariater Analyse (OR 0.25, p=0.18).
- Tabelle 6 (Verlauf der MDRS und MMSE Scores, Baseline vs. 12 Monate): keine Verschlechterung bei keiner oder milder Einschränkung (MDRS); Verbesserung bei 72% der Patienten mit moderater oder schwerer Einschränkung (MDRS) im Vergleich zur Baseline.
- Nebenwirkungen: 4 Todesfälle ohne Zusammenhang mit Studienmedikation; kein wesentlicher Unterschied bei Nebenwirkungen (evtl. mehr gastrointestinale NW in VACV-Gruppe).

## Diskussion:

- Eine 90-tägige hochdosierte orale VACV-Therapie im Anschluss an eine intravenöse Aciclovir-Therapie hat keinen Einfluss auf den neurologischen bzw. neurokognitiven Outcome nach HSE Enzephalitis, zumindest bei **immunkompetenten** Patienten, die nach intravenöser Therapie bereits keine schwerwiegenden neurologischen Ausfälle hatten.
- Grösste Interventionsstudie mit positiver HSV-PCR als Einschlusskriterium.
- Diese Arbeit zeigt die Schwierigkeit, Interventionsstudien bei seltenen Erkrankungen durchzuführen, selbst wenn es sich um multinationale Studien handelt.
- Dosis von VACV sicher ausreichend für Therapieeffekt (entspricht mindestens 10mg/kg KG 3x/d).
- 1-Jahres Outcome viel besser als erwartet (88% vs. 60%). Signifikante Verbesserung innerhalb der ersten 90 Tage nach Abschluss der intravenösen Therapie auch in Placebogruppe.
- Hat Studiensetting zu einem verbesserten Screening und damit zu einem kürzeren Delay bis zur Diagnose und Acyclovirtherapie geführt? Selektionierte Patienten?
- Limitationen: Ausschluss von immunsupprimierten bzw. neurologisch schwer eingeschränkten Patienten (**Definition?**); vorzeitige Terminierung; kleine Fallzahlen pro Zentrum über einen sehr langen Zeitraum; PCR-gesteuerte VACV-Therapie bzw. Korrelation von HSV-PCR nach Abschluss der intravenösen Therapie mit Outcome? Identifikation von Patienten, die von einer längeren Therapie profitieren könnten, nicht möglich (z.B. Patienten mit schlechtem klinischem Ansprechen, langsamen viral load Abfall...).

## Fazit:

Eine Anschlusstherapie mit VACV ist für die meisten (immunkompetenten?) Patienten mit HSE nicht sinnvoll. Sinnvoll wäre aber im Rahmen einer Studie zu untersuchen, ob die HSV viral load Kinetik bzw. der HSV viral load nach Abschluss der intravenösen Therapie bzw. 4 oder 8 Wochen später mit dem Outcome nach 12 Monaten korreliert (oder mit einer Entwicklung von NMDA-Autoantikörper).