

13. Symposium der Infektionsmedizin in Tübingen



UNIVERSITÄTS
KLINIKUM
TÜBINGEN

Virostatikaresistenz bei Herpesviren

Katharina Göhring
Medizinische Virologie
7.3.15

Einteilung Herpesviren

- Alpha-Herpesviren

Herpes simplex Virus Typ 1	HSV-1
Herpes simplex Virus Typ 2	HSV-2
Varizella Zoster Virus	VZV

- Beta-Herpesviren

Zytomegalievirus	CMV
Humanes Herpesvirus 6	HHV-6
Humanes Herpesvirus 7	HHV-7

- Gamma-Herpesviren

Epstein-Barr-Virus	EBV
Humanes Herpesvirus 8	HHV-8

Herpesviren allgemein

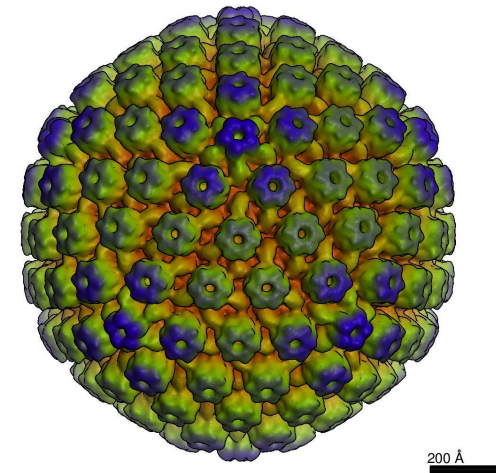
- Viriongröße: 180-200nm
 - Kapsidsymetrie Ikosaeder
behüllt
 - Nukleinsäure dsDNA, linear
 - DNA-Replikation im Kern
- Nach Primärinfektion kommt es zur Latenz aus der das Virus unter bestimmten Bedingungen reaktiviert werden kann

HSV-1/HSV-2

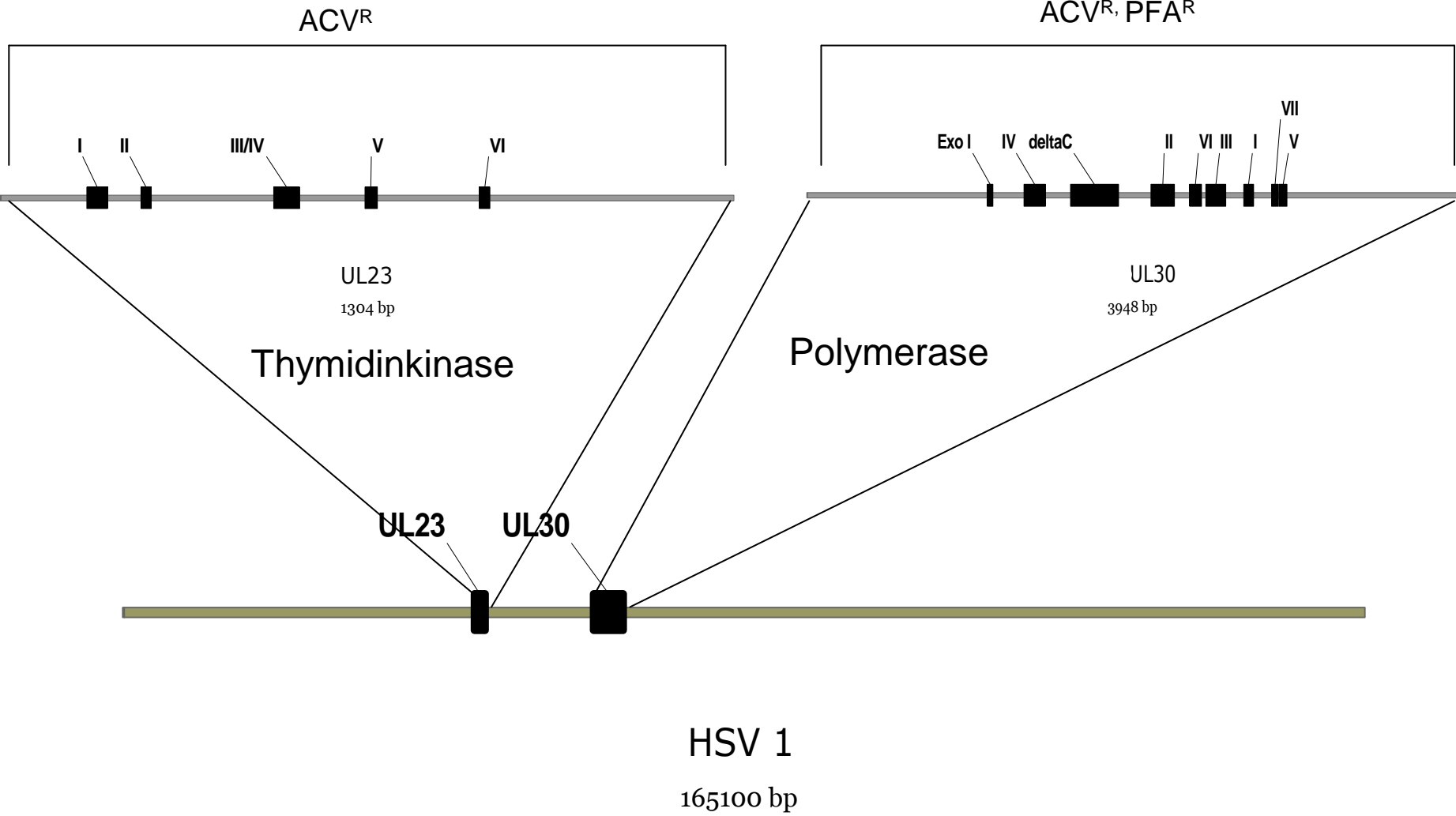
- Übertragung: Tröpfchen/Schmierinfektionen
- Primärinfektion meist asymptomatisch
- Reaktivierung häufig (Herpes labialis/genitalis, Konjunktivitis, Läsionen im Mund/Rachenraum etc)
- Latenzort: Trigeminusganglion/Sacralganglien
- Therapie: Acyclovir (ACV), Foscarnet (PFA)

Komplikationen:

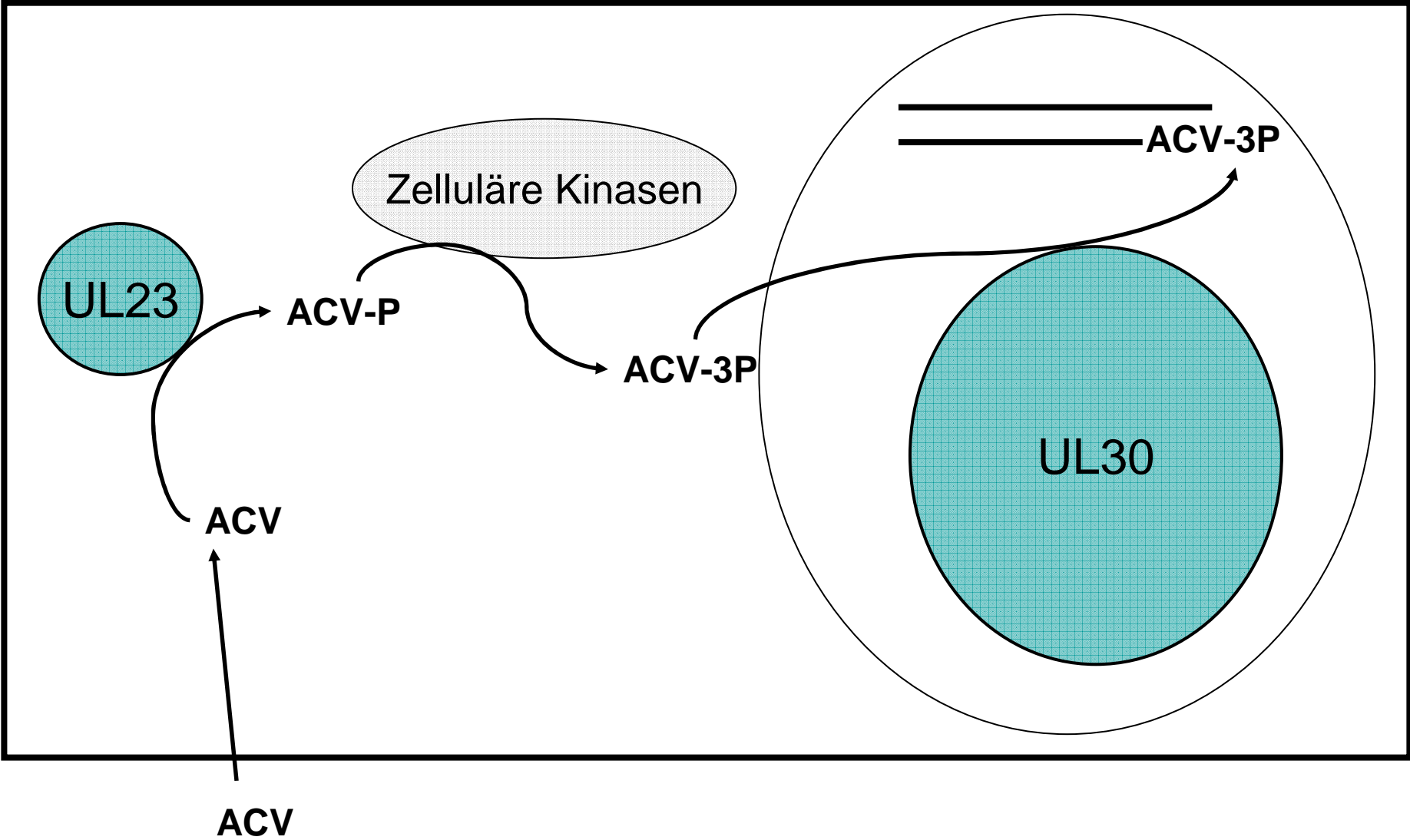
- Enzephalitis
- Generalisierung bei Immunsuppression
- Herpes neonatorum



HSV Genom



Wirkmechanismus ACV



Inzidenz HSV Resistenz

- 0,3-0,7% bei immunkompetenten Patienten

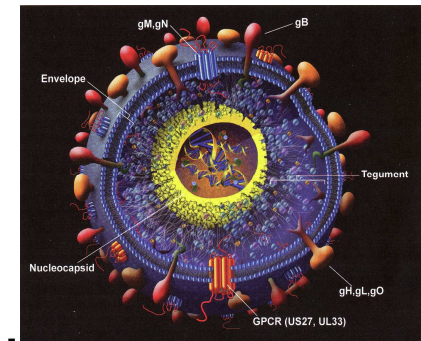
- 6,4% bei immunkompetenten Patienten mit Herpes Keratitis

- 3,5-11% bei immunsupprimierten Patienten

- Risikofaktoren:
 - Grad der Immunsuppression
 - **Therapiedauer, Therapiedosis**

HCMV

- Übertragung: Speichel, Urin, Muttermilch, sexuell, perinatal
- Primärinfektion oft asymptomatisch; selten Mononukleose/Fieber
- Reaktivierung unter Immunsuppression, Stillen
- Therapie: Ganciclovir (GCV), Foscarnet (PFA), Cidofovir (CDV)

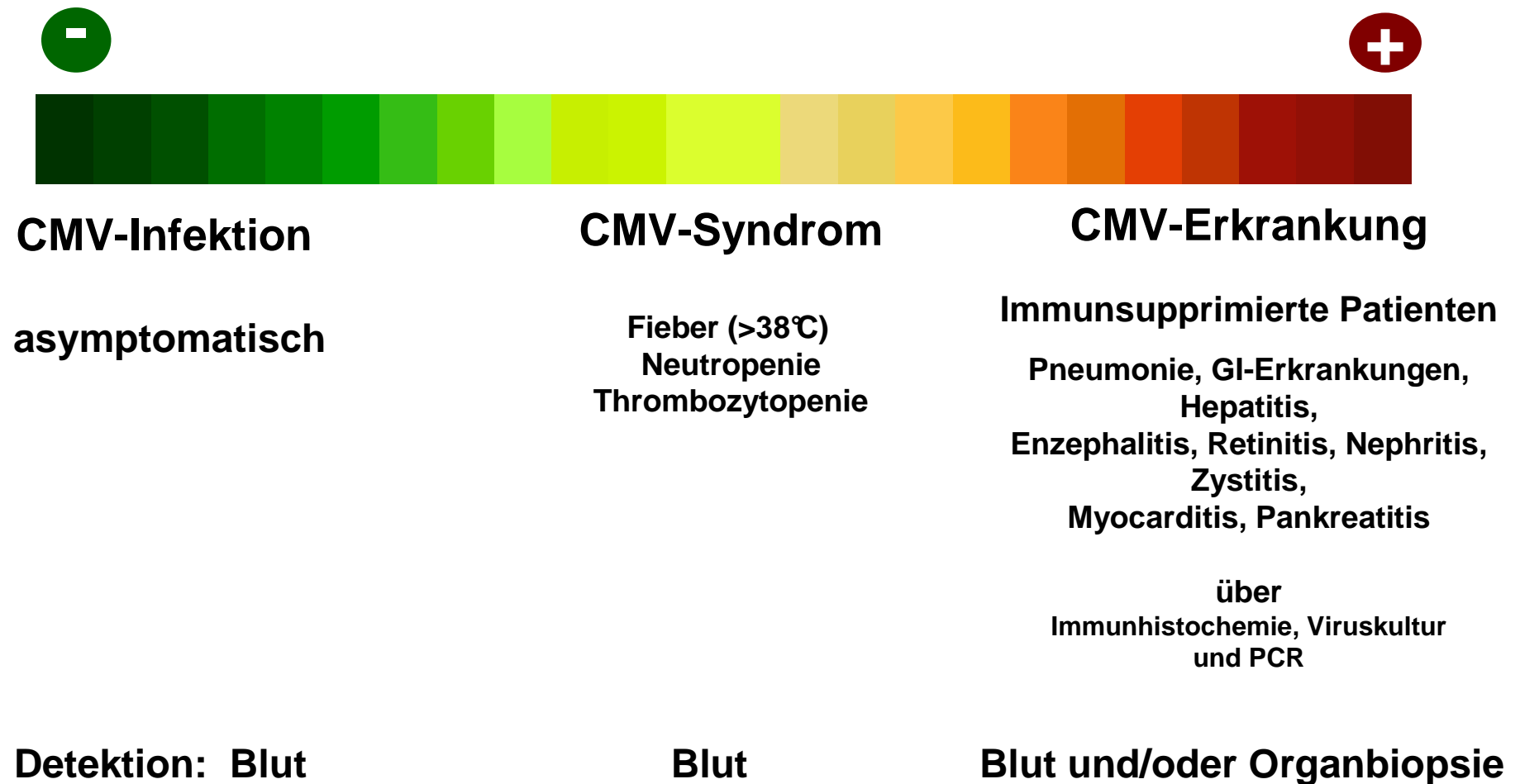


Streblor et al., 2006

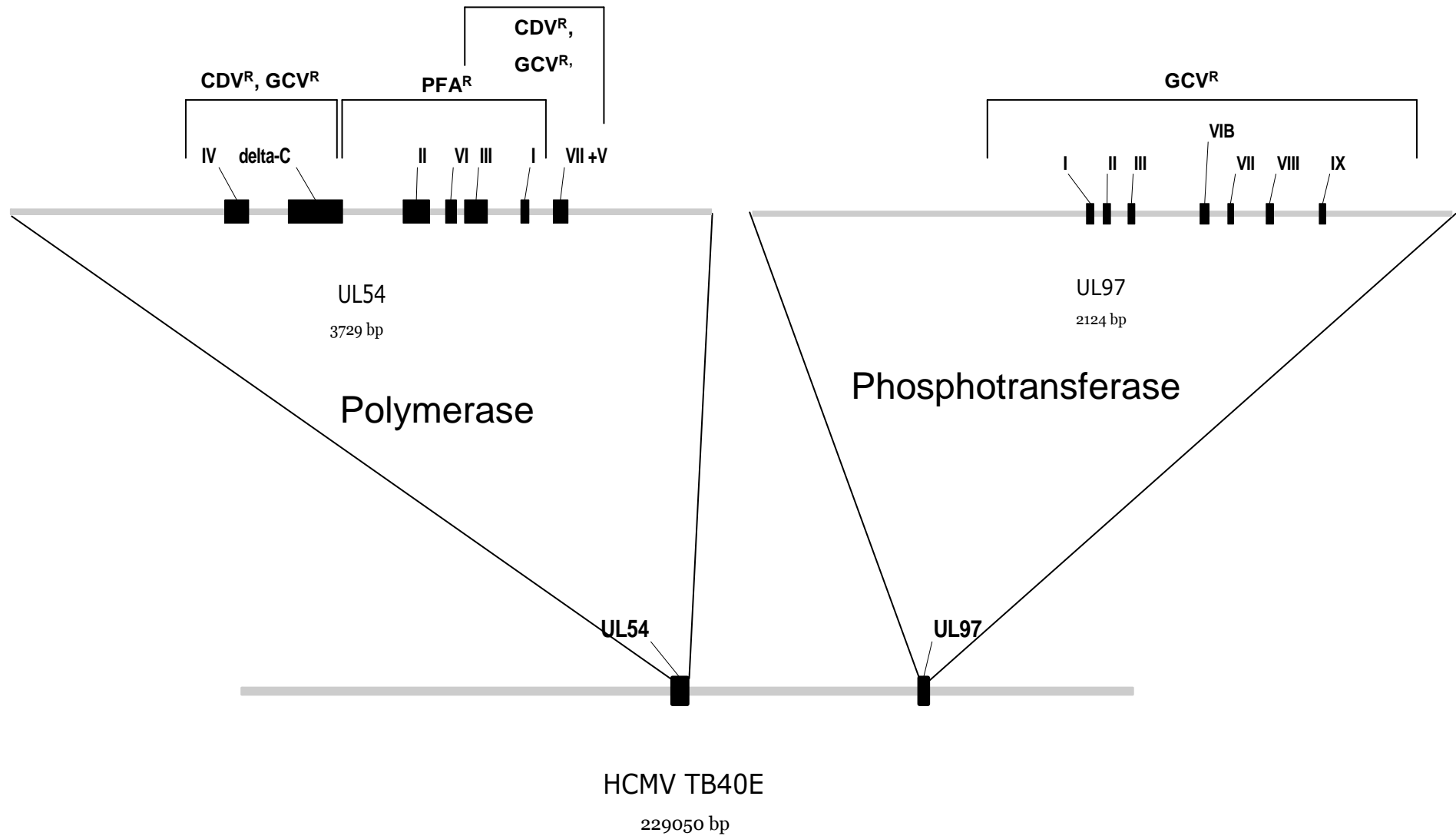
Komplikationen:

- kongenitale CMV-Infektion
- Primärinfektion/Reaktivierung und Generalisierung unter Immunsuppression

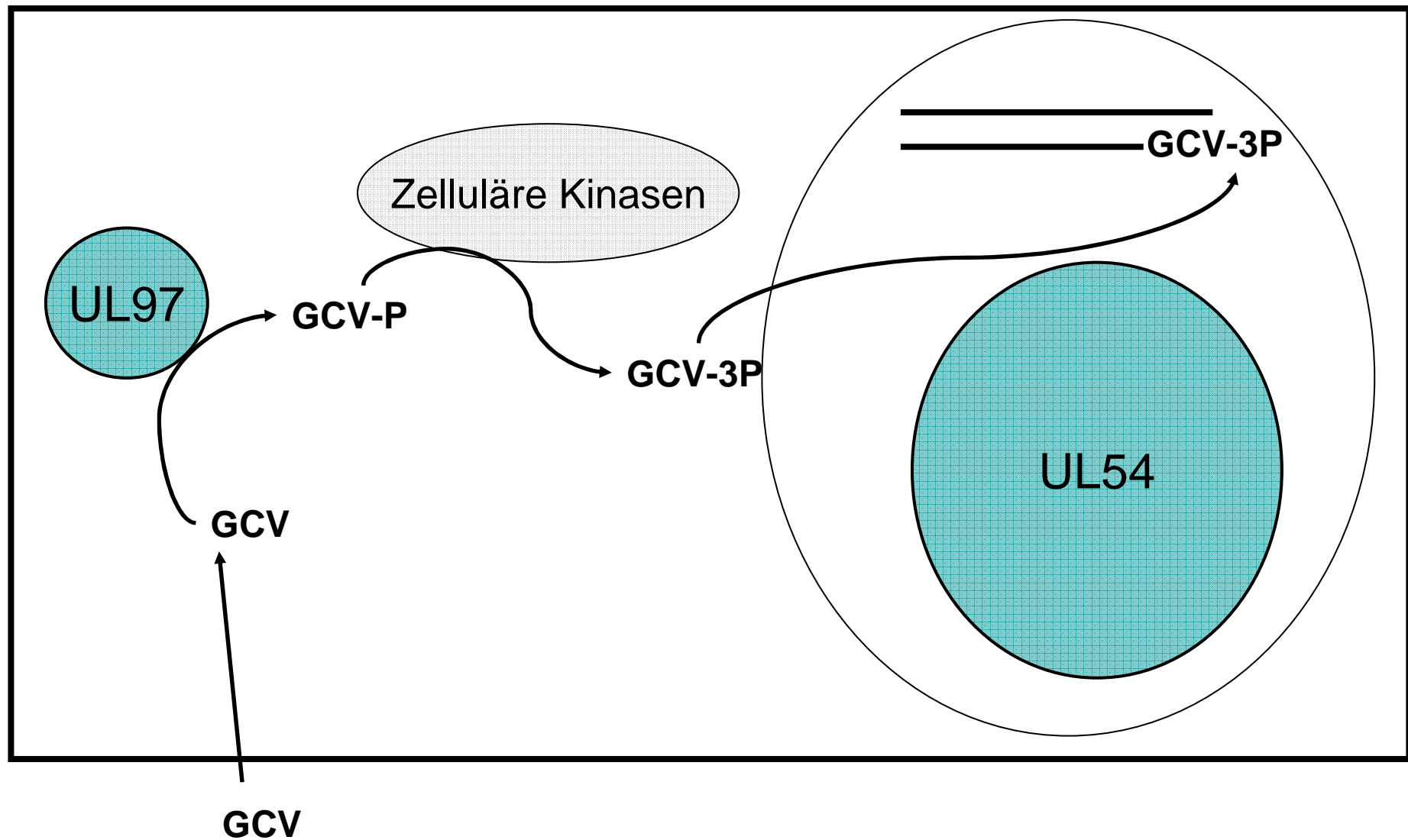
Definition: HCMV-Infektion versus Erkrankung



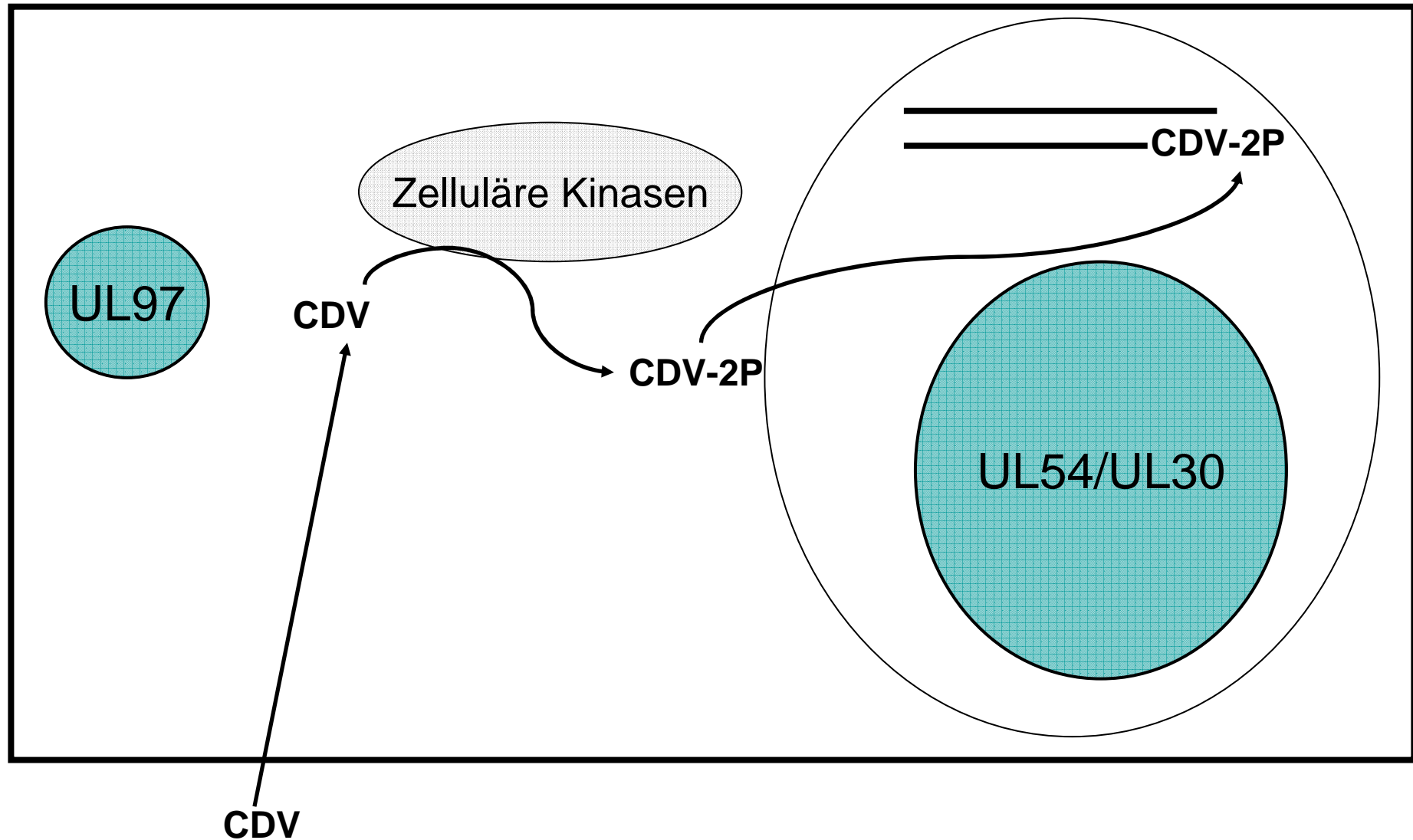
HCMV Genom



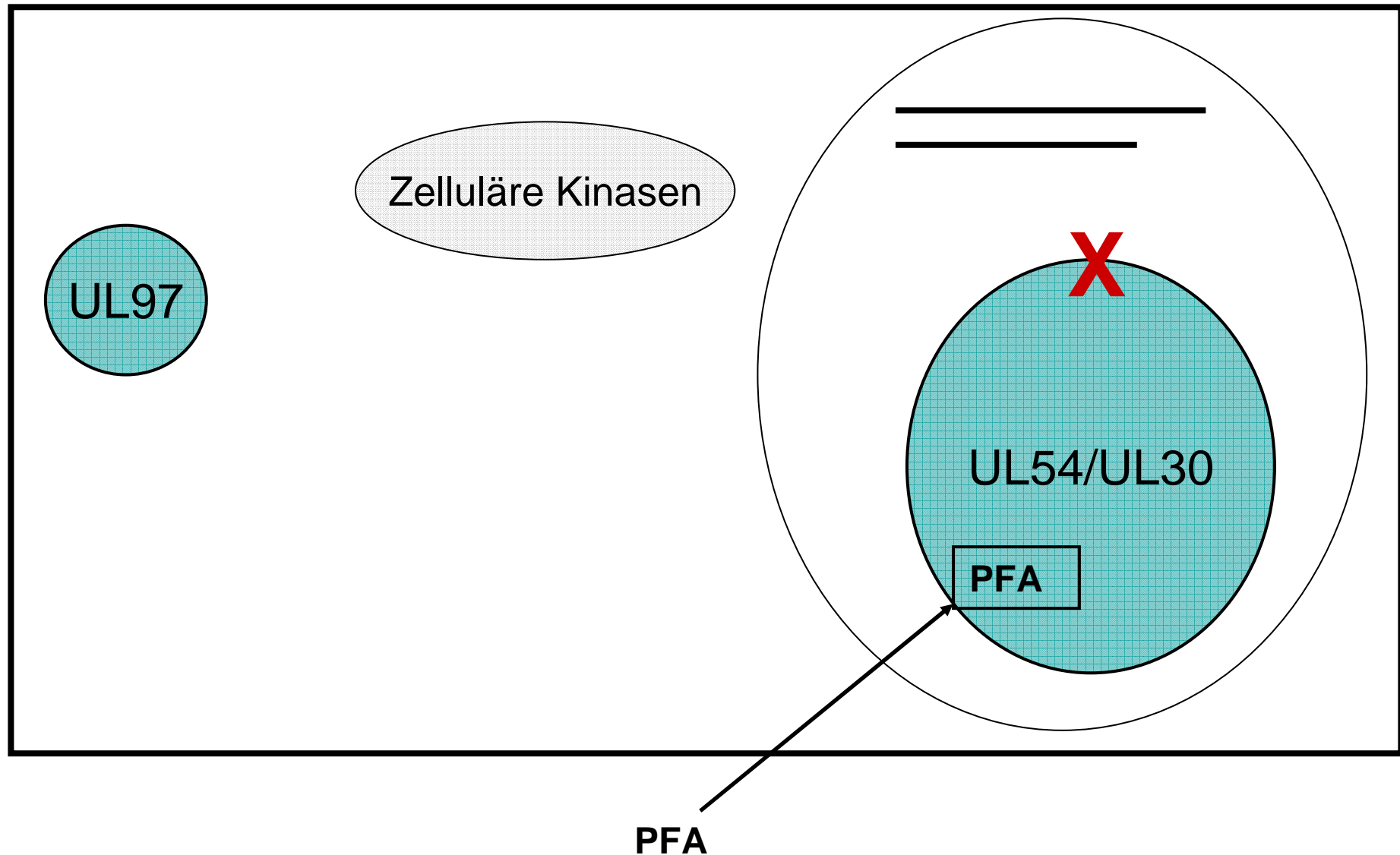
Wirkmechanismus GCV



Wirkmechanismus CDV



Wirkmechanismus PFA

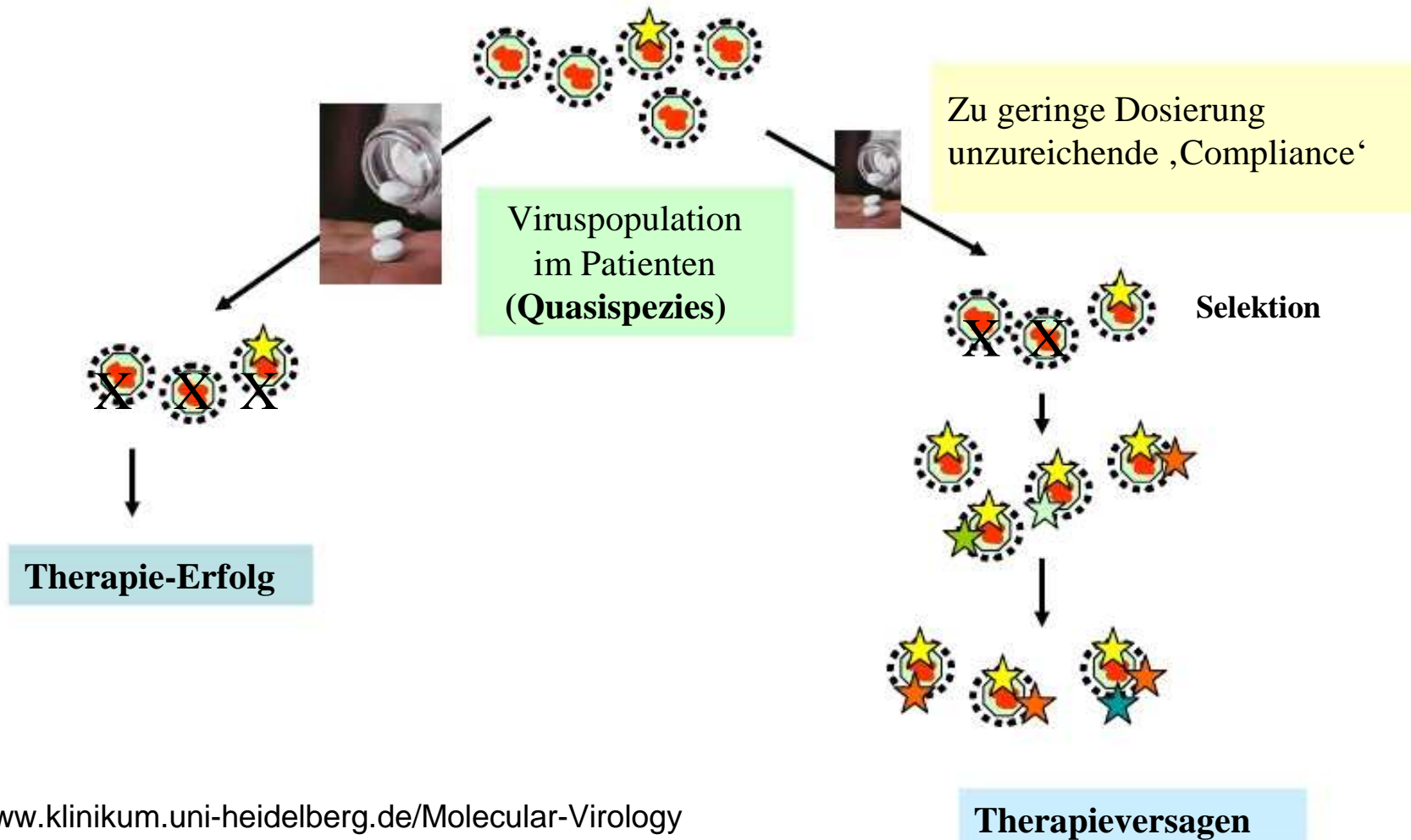


Inzidenz HCMV Resistenz

- 5% bei AIDS Patienten nach 9-12 Monaten Therapie (vor HAART 15-20%)
- 5-10% bei Patienten nach Transplantation
- Risikofaktoren:
 - Donor/Empfänger Serostatus
 - Grad der Immunsuppression
 - **Therapiedauer, Therapiedosis**

Klinische Resistenz

Anstieg der Viruslast unter Therapie, klinische Verschlechterung



Resistenzentwicklung

- Resistenzen gegenüber den angewendeten Virostatika entstehen durch Mutationen in Kinase- und Polymerasegenen

- **AS-Austausch**



- **Funktionsänderung des Proteins**



- **Wechselwirkungen zwischen Protein und Virostatika**



- **Replikation des Virus durch Virostatika nicht mehr gehemmt**

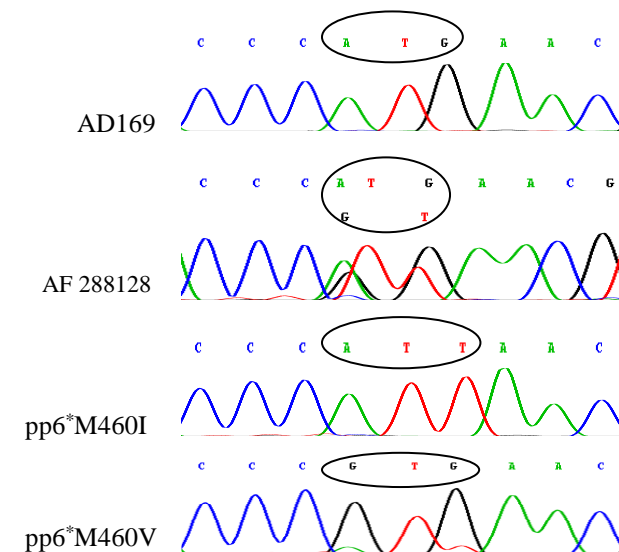
Antivirale Resistenz

- Resistenzentwicklung korreliert mit viraler Replikation
- Resistenzentwicklung verläuft in mehreren Schritten; je länger Therapiedauer, desto wahrscheinlicher entwickeln sich Resistenzen
- Resistenzvarianten sind gegen jeden Inhibitor möglich
- Kreuzresistenzen (Multiresistenz) sind möglich
- ▶ **Resistenzmonitoring ist essentieller Bestandteil einer längerfristigen antiviralen Therapie**

Labordiagnose

- **Genotypisch:**
 - Sequenzierung der Kinase- und Polymerasegene
 - CAVE: Nur bekannte Mutationen können detektiert werden; bei unbekanntem Mutationen keine eindeutige Zuordnung möglich

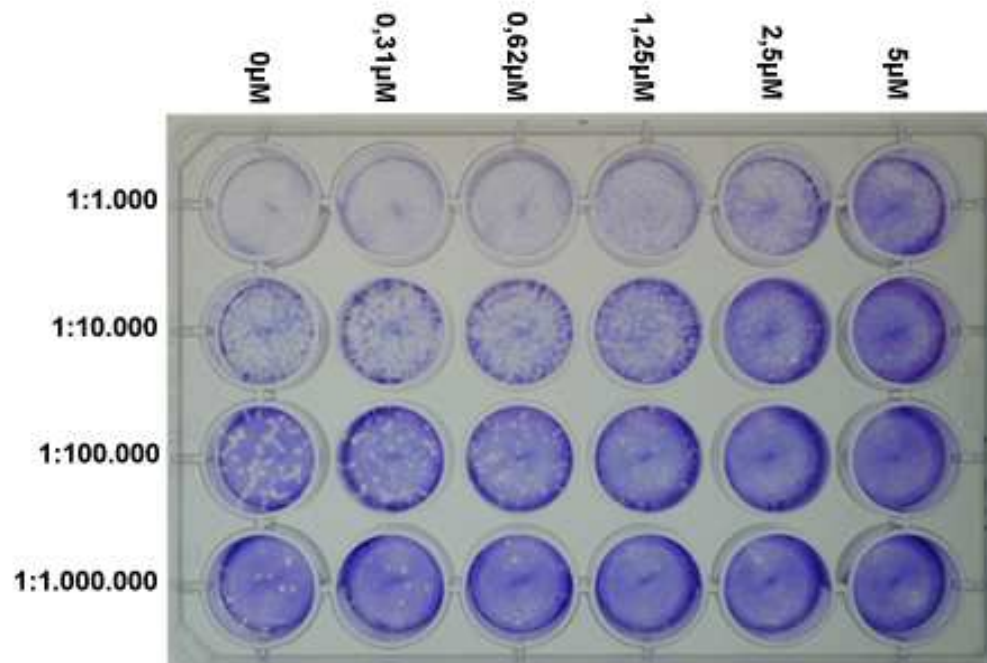
Polymorphismus ↔ Resistenzmutation



Labordiagnose

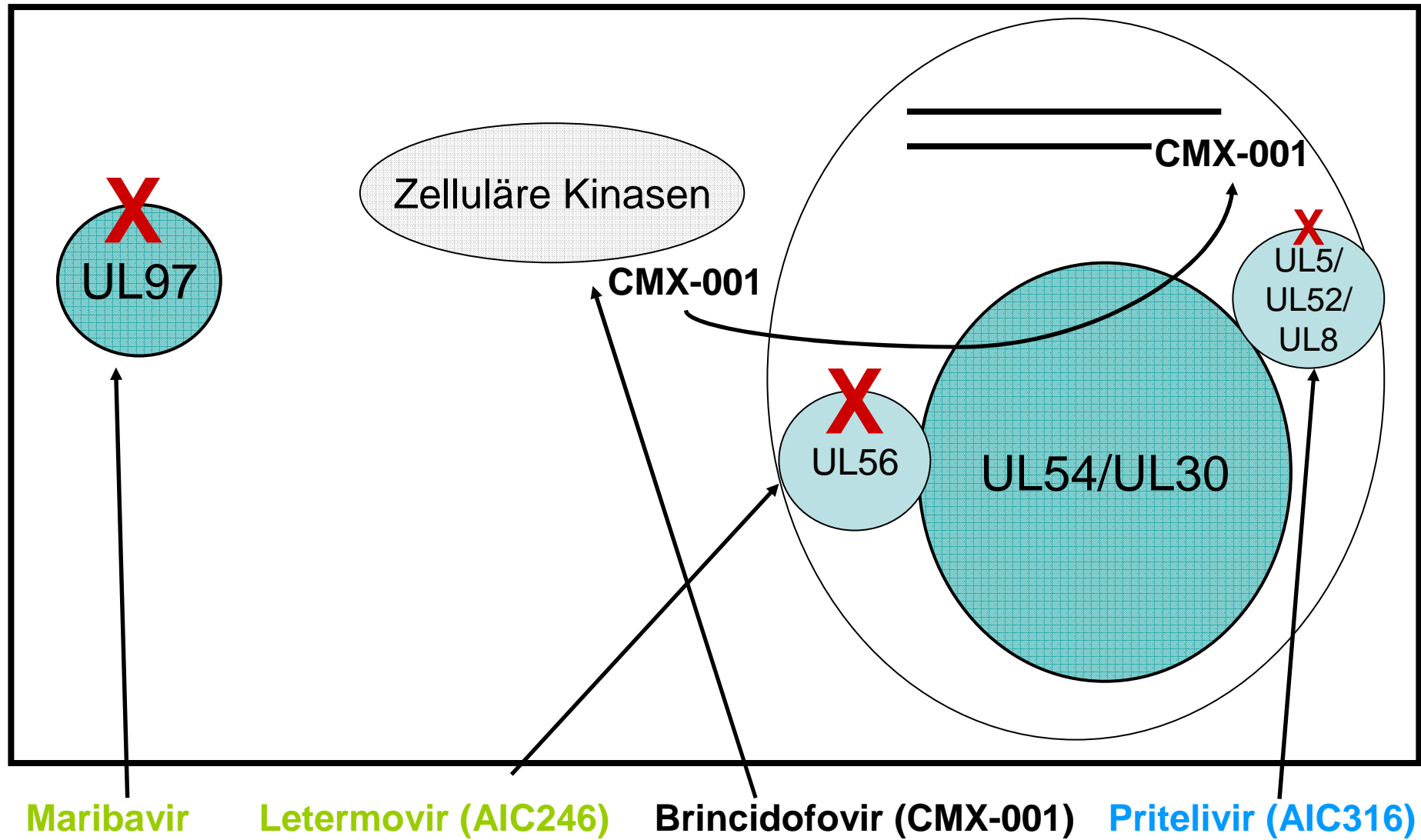
- **Phänotypisch**

- Plaquereduktionstest
- Vorteil: Zuordnung sofort möglich
- Nachteil: Isolat notwendig/zeitintensiv



ACV-Screeningplatte von
Referenzstamm KOS
(ACVres) nach Fixierung
und Färbung mit
Kristallviolett.

„Neue“ Virostatika



Take Home

- Resistenz gegenüber Virostatika bei Herpesviren werden durch Mutationen im Polymerase- und Kinasegenen ausgelöst
- Risikofaktoren sind vor allem Grad der Immunsuppression und Therapiedauer
- Kreuzresistenzen (Multiresistenz) sind möglich
- Resistenzmonitoring ist essentieller Bestandteil einer längerfristigen antiviralen Therapie

Vielen Dank für die
Aufmerksamkeit