

Neuer Test an der Diagnostik: Acyclovir Resistenzbestimmung bei HSV Infektion bzw. Reaktivierung

Herpes Simplex Virus (HSV) verursacht i.d.R. milde Läsionen, die selbstlimitierend verlaufen. Schwere Infektionen bzw. Reaktivierungen (sowohl kutane als auch viszerale) sind bei Immunsupprimierten, wie z.B. bei Transplantierten sowie bei HIV positiven Personen bekannt. Studien haben bereits gezeigt, dass bis zu 80% der transplantierten Patienten – insbesondere KM Transplantierte – HSV Reaktivierungen mit schweren Verläufen durchmachen. In diesen Fällen kommt antiviraler Einsatz in Frage, der oft langfristig (als Prophylaxe oder Therapie) verabreicht wird. Mittel der ersten Wahl bleiben Nukleosidanaloga (z.B. Acyclovir (ACV)), die durch die virale Thymidinkinase (TK) sowie anschließend durch zelluläre Enzyme phosphoryliert und dann in die DNA des Virus eingebaut werden. Dieser Wirkmechanismus führt zum DNA-Kettenabbruch und somit zur Terminierung der Virusvermehrung.

Aufgrund der Dauertherapie bzw. der langfristigen Prophylaxe erreicht die Inzidenzrate der ACV resistenten HSV Stämme bei immunsupprimierten Patienten bis zu 45%. Die Haupt-Resistenzmechanismen sind Mutationen innerhalb des Genabschnittes (UL23), welcher bei Herpes Simplex Viren für die Thymidinkinase (TK) kodiert. Diese Mutationen sind mit veränderter oder fehlender Aktivität der TK assoziiert, die zur fehlenden Phosphorylierung und somit zur Unwirksamkeit der ACV-Therapie führen.

Um die verantwortlichen Mutationen zu detektieren wurde bei uns – an der Sektion für Virologie – ein genotypisches Verfahren etabliert, in dem die ganze UL23 Region amplifiziert, sequenziert und mit einer online-Datenbank des HSV-Referenzzentrums verglichen wird. Die Detektion von ACV-Resistenz-Mutationen ermöglicht einen rechtzeitigen Therapiewechsel, i.d.R. Foscarnet oder Cidofovir, deren Wirkmechanismus keine virale TK-Aktivität braucht.

Die Resistenzbestimmung konnte auch bei immunkompetenten Patienten durchgeführt werden, wie z. B. Patienten mit rezidivierendem Herpes genitalis oder bei Patienten mit Therapie resistenten Herpes keratitis, das bei bis zu 8% der Patienten durch resistente HSV Stämme verursacht werden kann.

Die Resistenzbestimmung wird sowohl für HSV1 als auch HSV2 durchgeführt, hauptsächlich aus Abstrichmaterialien. Abhängig vom klinischen Bild können allerdings alle relevanten Proben eingeschickt werden (Liquor, Bronchiallavage, Leberpunktat, Blut etc).