



Resistenzbestimmung von Herpes simplex-Viren

Karin Pollak und Elisabeth Puchhammer-Stöckl

Die Herpes simplex-Viren (HSV) Typ 1 und 2 sind für eine Vielzahl von klinischen Symptomen verantwortlich. In immunkompetenten Personen präsentiert sich eine Herpes-simplex-Infektion in der Regel als Herpes labialis (meist HSV 1) bzw. Herpes genitalis (meist HSV 2) mit juckenden und brennenden, gruppierten Bläschen auf geröteter Haut/Schleimhaut. Die Erkrankung ist für gewöhnlich selbstlimitierend. Anders ist die Situation hingegen bei immunsupprimierten Personen, bei denen das Virus besonders schwere Erkrankungen verursachen kann. Vor allem bei Patienten mit reduzierter zellvermittelter Immunantwort, wie z.B. bei Personen mit HIV-Infektion, bei Organtransplantatempfängern oder Knochenmarktransplantierten kann es zu ausgedehnten herpetischen Läsionen kommen und selten auch zu disseminierten Infektionen mit Beteiligung des Ösophagus, der Leber, der Lunge oder auch des Gehirns.

Nukleosidanaloga wie Acyclovir gelten als Mittel der ersten Wahl zur Prophylaxe sowie zur systemischen Behandlung bei HSV-Infektionen in immunsupprimierten Patienten. Ziel der antiviralen Therapie ist die Hemmung der Virusvermehrung in der Zelle. Acyclovir wird durch die virale Thymidinkinase sowie anschließend durch zelluläre Enzyme phosphoryliert und dann in die DNA des Virus eingebaut. Dies führt zu einem Nukleinsäure-Kettenabbruch und somit zur Beendigung der Virusvermehrung. Vor allem bei immungeschwächten oder immunsupprimierten Individuen kann durch die Dauertherapie oder durch Langzeit-Prophylaxe mit Nukleosidanaloga eine Resistenz der Herpes simplex-Viren gegenüber diesen Virostatika entstehen. Die Ursache für die Resistenzentstehung liegt in der Entwicklung von spezifischen Mutationen in der Thymidinkinase wodurch deren Enzymaktivität verändert wird oder vollständig fehlt und dadurch nicht mehr phosphoryliert werden kann.

Bei Verdacht auf das Vorliegen einer Acyclovir-Resistenz wurde bisher in unserem Labor ein phänotypischer Resistenztest durchgeführt. Dieser misst die Medikamentenempfindlichkeit der Viren indem die Virusvermehrung unter verschiedenen Konzentrationen des Medikamentes in Zellkulturen gemessen wird. Der Nachteil dieser Methode ist vor allem die Dauer der Untersuchung (2-3 Wochen).

die gerade bei immunsupprimierten Patienten, bei denen ein Therapieversagen beobachtet wird, zu lange ist um die antivirale Therapie anzupassen.

Daher haben wir nun eine genotypische Methode etabliert, die es ermöglicht, innerhalb von 3 Tagen, die Resistenzeigenschaften der aus klinischem Material, vor allem aus Bläschen- oder Schleimhautabstrich, nachgewiesenen HSV Stämme zu bestimmen. Dabei wird der Genabschnitt, der für die Thymidinkinase codiert, sequenziert und resistenzspezifische Mutationen identifiziert. Das Ergebnis kann dann sehr rasch als Basis für eine Therapieänderung dienen, wie auch kürzlich der Fall eines jungen Mannes nach Stammzelltransplantation zeigte. Der Patient entwickelte unter antiviraler Prophylaxe mit Acyclovir nach Transplantation zahlreiche Herpesläsionen im Mundraum. Trotz Dosissteigerung zeichnete sich kein Erfolg der Therapie ab. Durch eine genotypische Resistenzbestimmung aus dem zu uns gesandten Mundhöhlen-Abstrich konnten wir innerhalb weniger Tage das Vorliegen eines gegen Acyclovir resistenten HSV-1 Stammes nachweisen. Die Therapie des Patienten wurde sofort auf ein alternatives Medikament mit anderem Wirkmechanismus (Foscarnet) umgestellt, wodurch sich die Herpesläsionen des Jungen innerhalb weniger Tage zurückbildeten.

Nicht nur bei HSV-1, auch bei HSV-2 Infektionen von Immunsupprimierten kann die Methode angewandt werden. Auch bei immunkompetenten Patienten die bei Herpes genitalis häufig wegen rezidivierender schmerzhafter Erosionen im Genitalbereich therapiert werden und auf die Therapie nicht mehr gut ansprechen, sollte an die Möglichkeit des Vorliegens resistenter HSV Stämme gedacht werden und ein Bläschenabstrich zur Resistenztestung eingesandt werden.