Εξελίξεις στην αντιμικροβιακή αντοχή

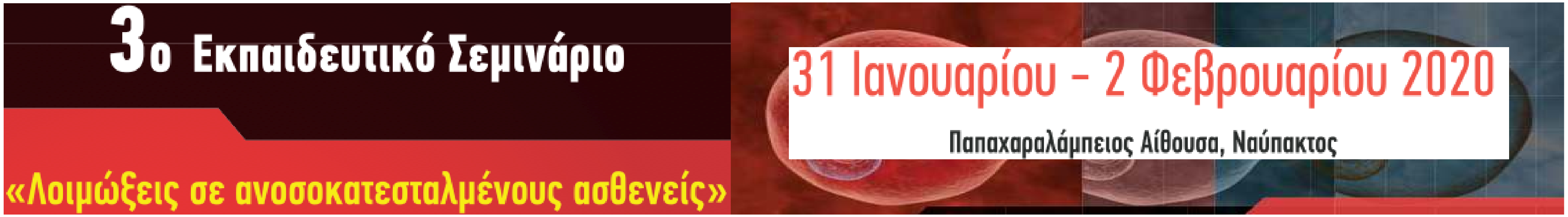
Ιοί

Λοΐζος Πετρίκκος, MD, PhD

Παιδίατρος, Επιμελητής Β’ ΕΣΥ, 1η ΥΠΕ

Συνεργάτης Τμήματος Παιδιατρικής Αιματολογίας Ογκολογίας

Νοσοκομείο Παίδων «Η Αγία Σοφία»

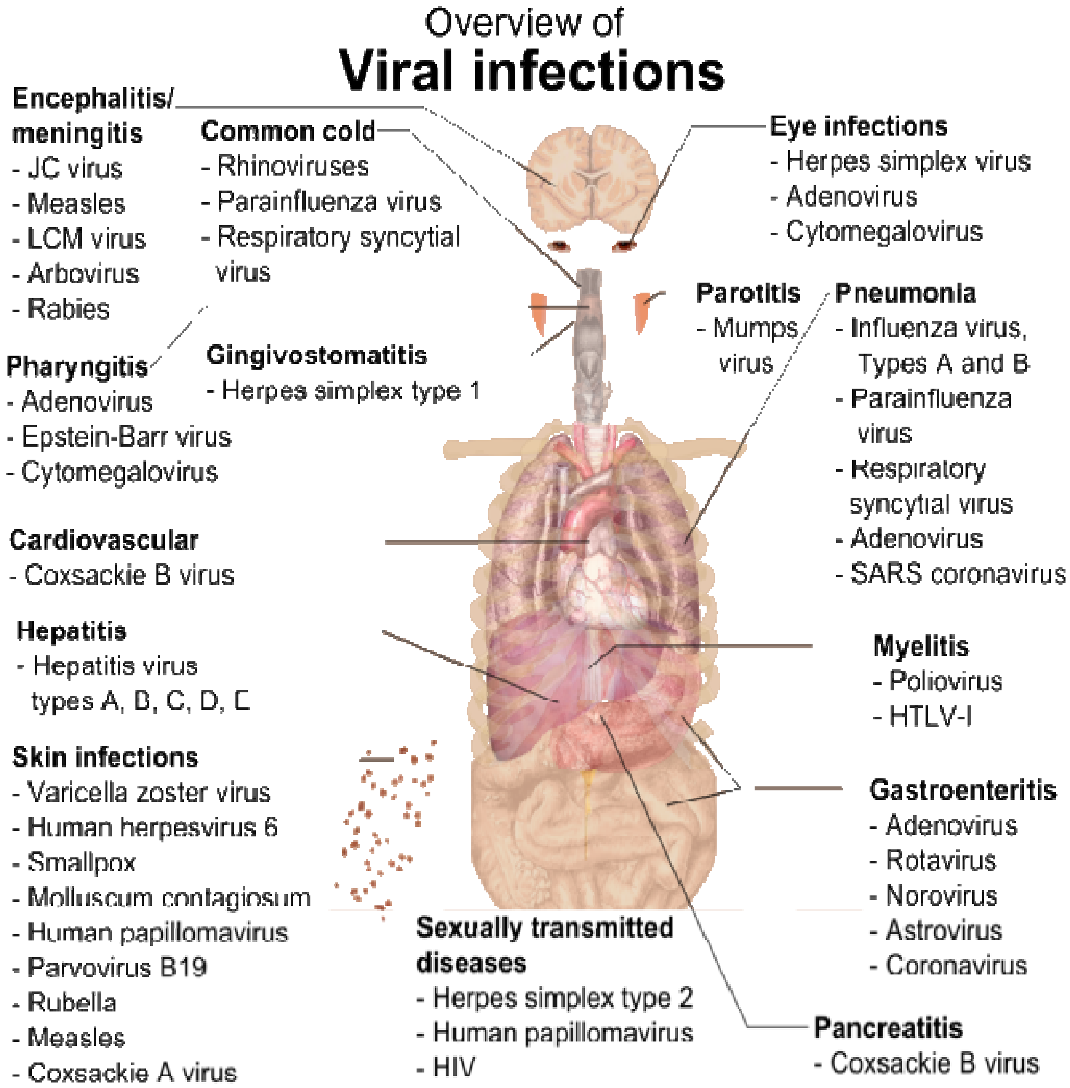


Δεν υπάρχει σύγκρουση συμφερόντων

No conflict of interest

Ιογενείς Λοιμώξεις

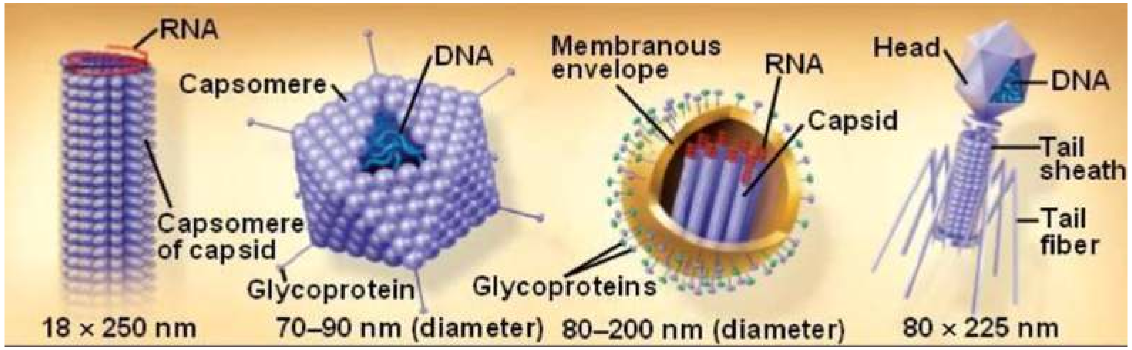
Κατά τη διάρκεια του ανθρώπινου πολιτισμού, οι ιογενείς λοιμώξεις έχουν προκαλέσει εκατομμύρια ανθρώπινα θύματα σε όλο τον κόσμο, οδηγώντας στην ανάγκη ανάπτυξης αντιικών φαρμάκων



Αντιικά και Ιογενείς Λοιμώξεις

Αν και έχουν ανακαλυφθεί >200 ανθρώπινοι ιοί, αντιικά φάρμακα που έχουν λάβει έγκριση αφορούν τη θεραπεία 9 ιογενών λοιμώξεων:

HIV
HBV
HCV
H-CMV
HSV
HPV
RSV
VZV
Influenza Virus



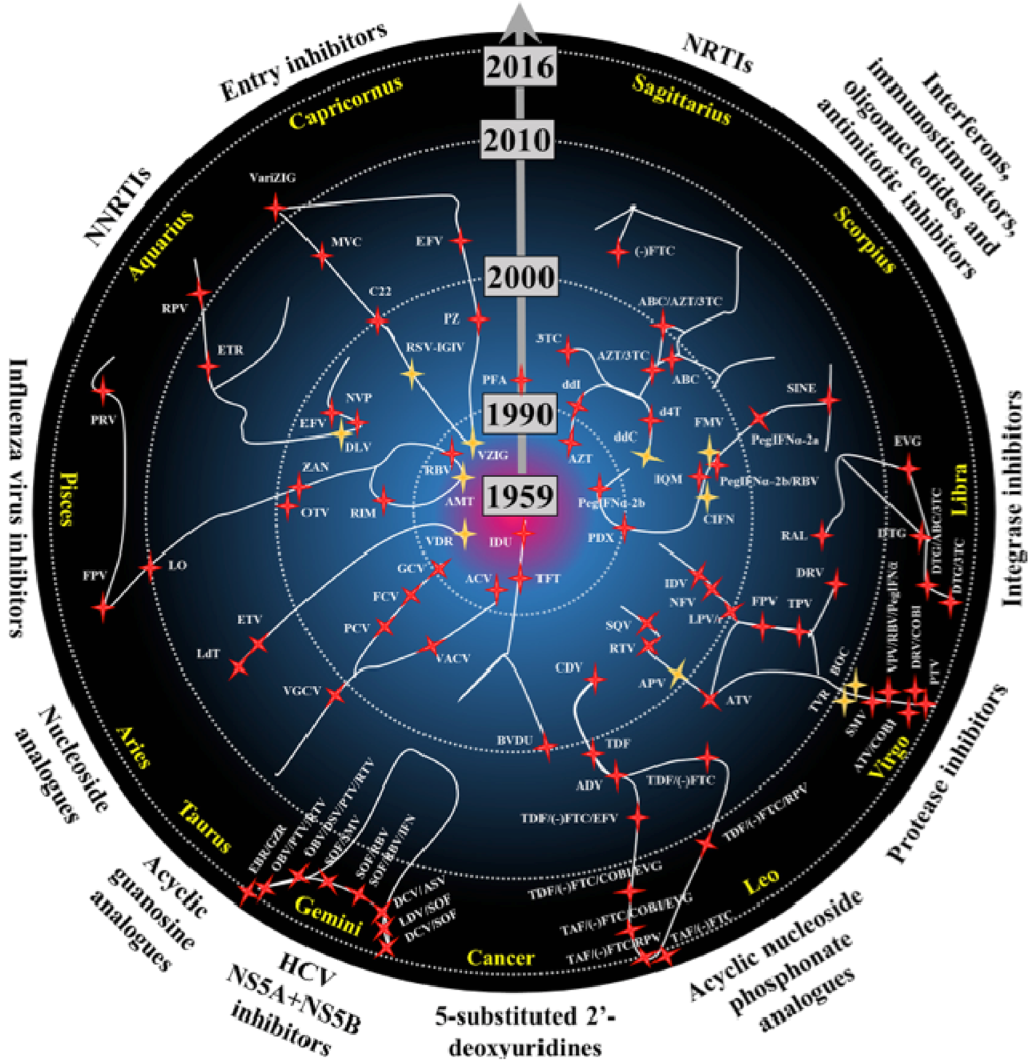
Αντικά και Ιογενείς Λοιμώξεις

Summary of 9 human infectious diseases treated by approved drugs

Human virus	Yr of discovery/isolation	Animal reservoir(s)	Transmission route	Mean incubation period (range)	Mean viral particle diam (nm) (range)	Genome type,[c] length (kb)	Protein target(s) of approved drug(s)
HIV	1983	Chimpanzee, gorilla, sooty mangabey	Blood borne	8–11 yr	~145 (95–166)	Linear (+)ssRNA, ~9.8	Protease, RT, integrase, GP41, CCR5
HCV	1989	Unclear	Blood borne	~7 wk (4–20 wk)	~68 (45–86)	Linear (+)ssRNA, ~9.6	NS3/4 protease, NS5A, NS5B polymerase
Human influenza virus	1933	Birds, pigs, horses	Respiratory	~2 days (1–4 days)	~120 (84–170)	Linear (−)ssRNA, ~13.6	Matrix protein 2, neuraminidase, RNA polymerase
RSV	1957	No animal reservoir	Respiratory	~5 days (3–8 days)	100–1,000	Linear (−)ssRNA, ~15	RNA polymerase, glycoproteins
HBV	1963	Unclear (bats?)	Blood borne	90 days (60–150 days)	42–46	Circular dsDNA, ~3.3	DNA polymerase
HCMV	1956	No animal reservoir	Blood borne	3–12 wk	150–200	Linear dsDNA, ~230	DNA polymerase
HSV	Before 1900	No animal reservoir	Sexual or skin contact	~4 days (2–12 days)	~225 (209–239)	Linear dsDNA, 152–155	DNA polymerase, envelope proteins
VZV	1953	No animal reservoir	Respiratory	10–21 days	150–200	Linear dsDNA, ~125	DNA polymerase, envelope proteins
HPV	1965	No animal reservoir[a]	Skin-to-skin contact	~2.9 mo (0.5–8 mo)	65–120	Circular dsDNA, ~8	—[b]

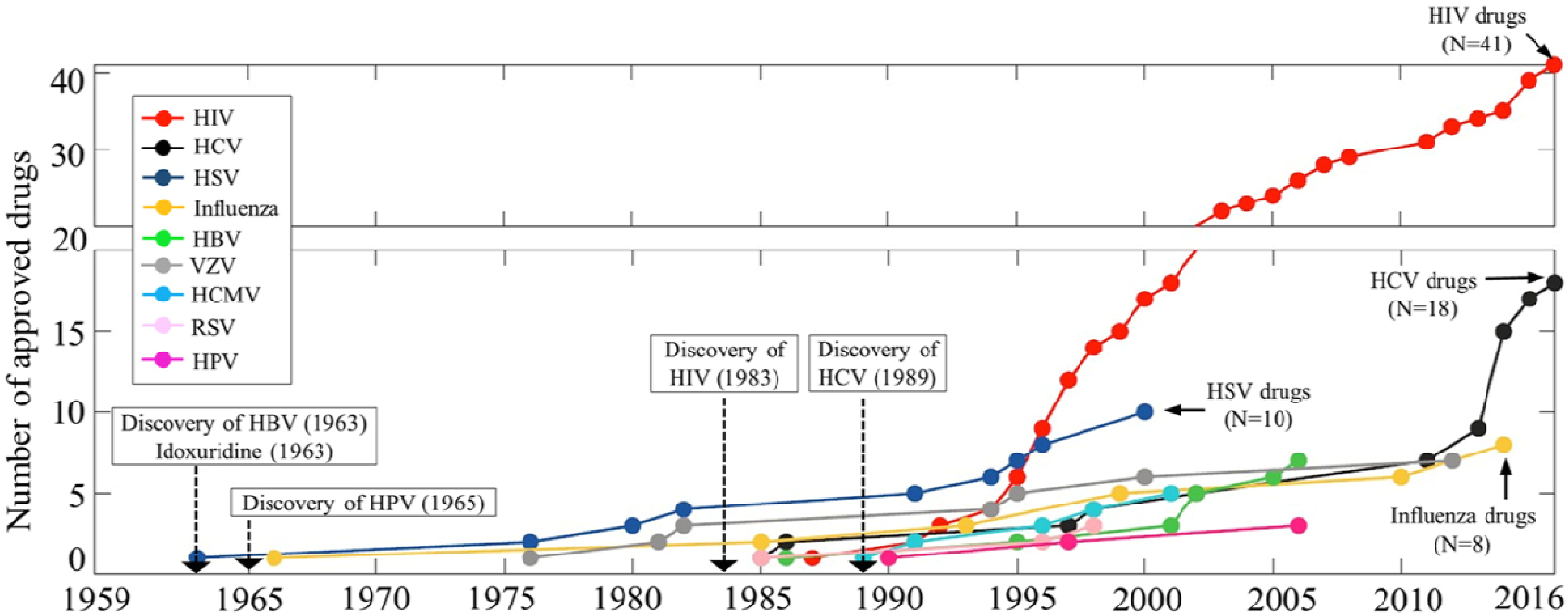
[a]Papillomaviruses have been widely found in birds, reptiles, marsupials, and mammals, whereas cross-transfer between species is rare (54).
[b]Instead of targeting HPV proteins directly, three FDA-approved drugs (podofilox, sinecatechins, and imiquimod) act as immunomodulatory or antimitotic agents to treat external genital warts caused by HPV infections.
[c](+)ssRNA, positive-sense single-stranded RNA; (−)ssRNA, negative-sense single-stranded RNA; dsDNA, double-stranded DNA.

Αντιικά



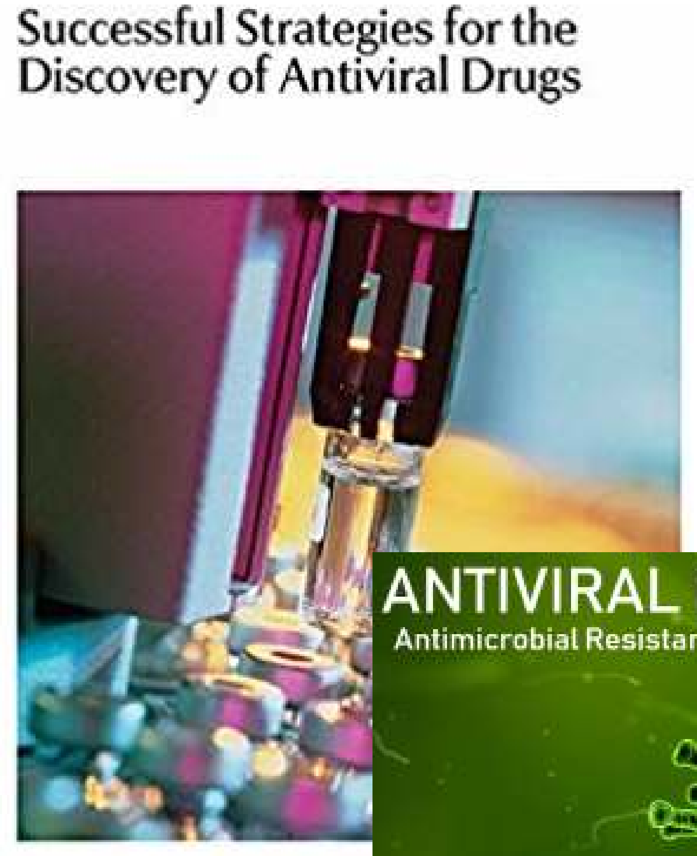
De Clercq E, Li G. Approved Antiviral Drugs over the Past 50 Years.
Clin Microbiol Rev. 2016 Jul;29(3):695-747. doi: 10.1128/CMR.00102-15. Review

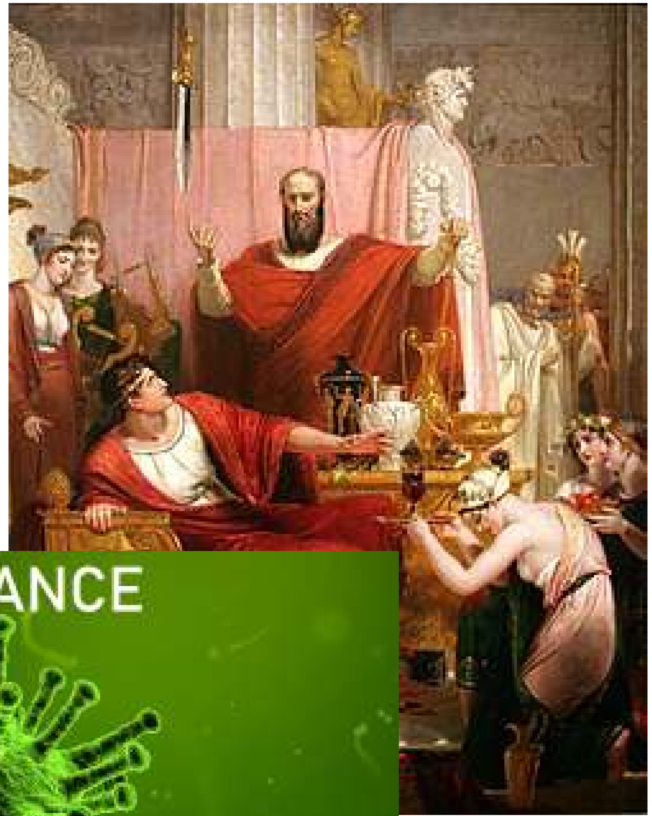
Αντικά και Ιογενείς Λοιμώξεις



De Clercq E, Li G. Approved Antiviral Drugs over the Past 50 Years.
Clin Microbiol Rev. 2016 Jul;29(3):695-747. doi: 10.1128/CMR.00102-15. Review

Αντικά και Ιογενείς Λοιμώξεις





Αντοχή στα αντιικά
σε ανοσοκατασταλμένους ασθενείς

Ιογενείς παράγοντες που παίζουν σημαντικό ρόλο στην πορεία αιματολογικών/ογκολογικών ασθενών:

- cytomegalovirus (CMV)
- herpes simplex virus (HSV)
- varicella zoster virus (VZV)
- hepatitis B virus (HBV).

Strasfeld L, Chou S. Antiviral drug resistance: mechanisms and clinicalimplications. Infect Dis Clin North Am. 2010 Sep;24(3):809-33

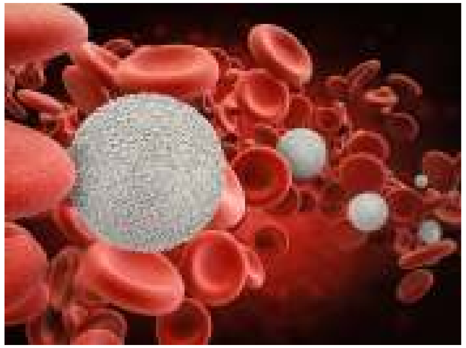
Αντοχή στα αντιικά
σε ανοσοκατασταλμένους ασθενείς

Στα πλαίσια της εντατικοποιημένης ανοσοκαταστολής:

- αντιμετώπιση της απόρριψης κατά τη μεταμόσχευση συμπαγούς οργάνου
- αντιμετώπιση GVHD κατά την HSCT

Συχνή η εφαρμογή αντιικής αγωγής
(προφυλακτικά & θεραπευτικά)

Αύξηση αντοχής ιών στα αντιικά



Αντοχή στα αντιικά
σε ανοσοκατασταλμένους ασθενείς

Βασικοί παράγοντες για την ανάπτυξη αντοχής στα αντιικά

- η παρατεταμένη έκθεση σε αντιικά φάρμακα
- η συνεχής αναπαραγωγή του ιού λόγω ανοσοκαταστολής

- επίμονη ή αυξανόμενη ιαιμία
- νόσο παρά τη θεραπεία.

Strasfeld L, Chou S. Antiviral drug resistance: mechanisms and clinicalimplications. Infect Dis Clin North Am. 2010 Sep;24(3):809-33

Αντοχή στα αντικά
σε ανοσοκατασταλμένους ασθενείς

ΣΥΝΕΠΕΙΕΣ

- Τοξικότητα οφειλόμενη στη χρήση αντικών φαρμάκων δεύτερης γραμμής
- Σοβαρή ιογενή λοίμωξη
- Θάνατο όταν δεν υπάρχουν αποτελεσματικές εναλλακτικές θεραπείες.

Αντοχή στα αντικά
HSV

- Φάρμακα εκλογής: Acyclovir / valacyclovir

  Famciclovir / penciclovir

Table 1 Three classes of drugs approved for the treatment of HSV infections

Class of drugs	Licensed drugs
Acyclic guanosine analogues	Acyclovir, Ganciclovir, Penciclovir, Valaciclovir, Valganciclovir, Famciclovir
Acyclic nucleotide analogues	Cidofovir, Adefovir dipivoxil
Pyrophosphate analogues	Foscarnet

HSV, herpes simplex virus.

- 1982 (λίγο μετά την έναρξη συστηματικής χορήγησης)

  → Acyclovir-resistant HSV

Αντοχή στα αντικά
HSV

Acyclovir-resistant HSV

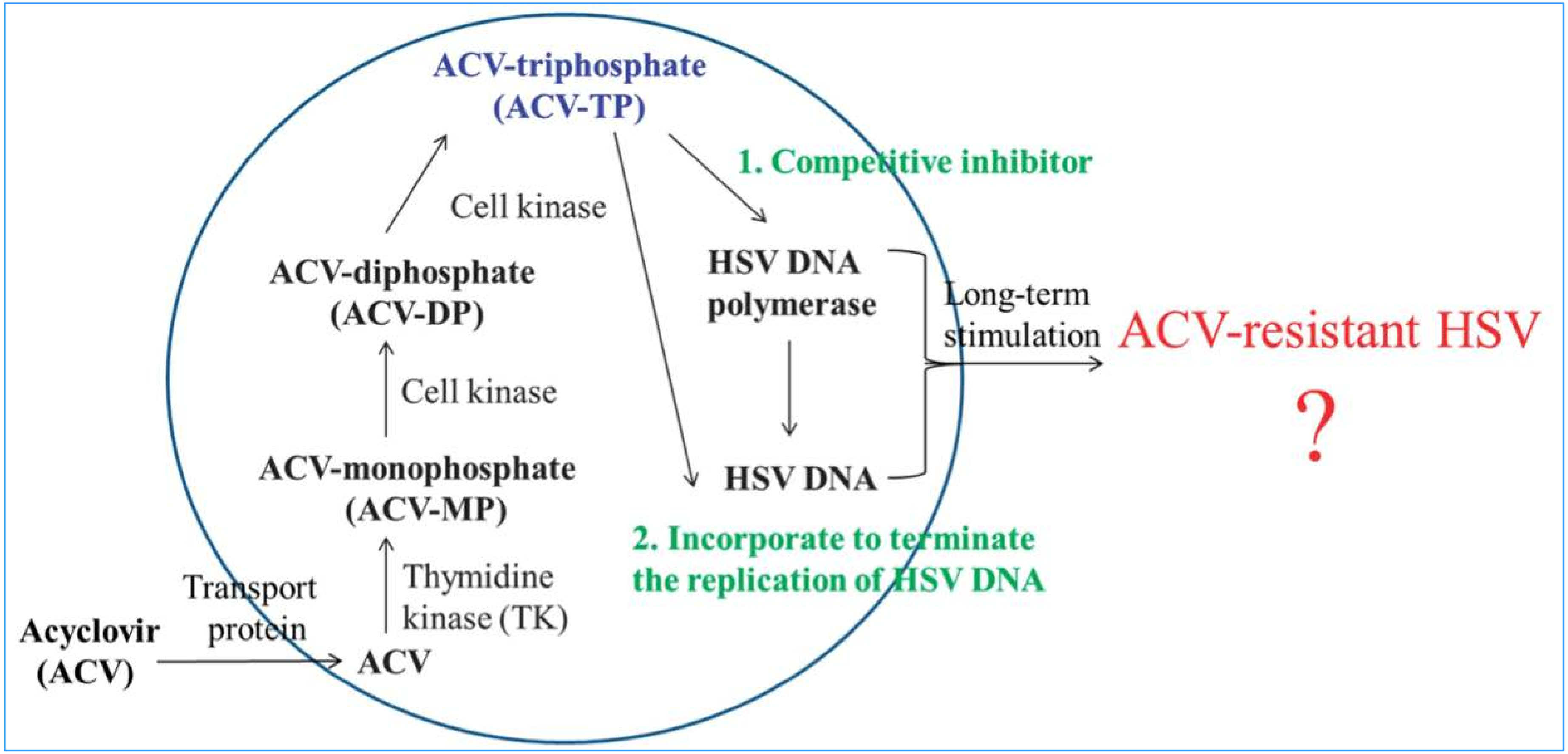
- Παρά την ευρεία χρησιμοποίησή της
  →παραμένει σε μεγάλο βαθμό περιοριζόμενη σε
  <u>ανοσοκατασταλμενους ασθενείς</u>

- Σπάνια σε ανοσοεπαρκείς (<1%, 0,1%-0,7%) με καλή έκβαση
- Σε ανοσοκατασταλμένους: 3,5% έως 14% (μεγαλύτερα ποσοστά σε βαριά ανοσοκατασταλμενους)
- Σημαντικός παράγοντας κινδύνου: Παρατεταμένη χρήση
- Ωστόσο έχει αναφερθεί και απουσία γνωστού ιστορικού έκθεσης στο φάρμακο.

Piret J, Boivin G. Resistance of herpes simplex viruses to nucleoside analo- gues: mechanisms, prevalence, and management. Antimicrob Agents Che-mother 2011; 55:459 – 472

Αντοχή στα αντικά
HSV

The anti-HSV mechanism of acyclovir



Αντοχή στα αντιικά
HSV

Acyclovir-resistant HSV

Μηχανισμοί

- Μεταλλάξεις σε
  1. Κινάση θυμιδίνης(TK)–***UL23***: προσθήκη ή έλλειψη νουκλεοτιδίου
     - 90% περιπτώσεων

     → απώλεια TK (πλήρως ή μερικώς)

     → αλλαγή της ειδικότητα υποστρώματος της TK
     - Συνήθως διαστραυρούμενη αντοχή και σε Penciclovir,
       (δεν ισχύει πάντα – in vitro)
     - Αναμενόμενη αντοχή και σε Ganciclovir σε περιπτώσεις απώλειας TK
     - Διατήρηση ευαισθησία σε αντιικά που δεν εξαρτώνται από φωσφοριλίωση μέσω ιικών κινασών (Foscarnet και Cidofovir)

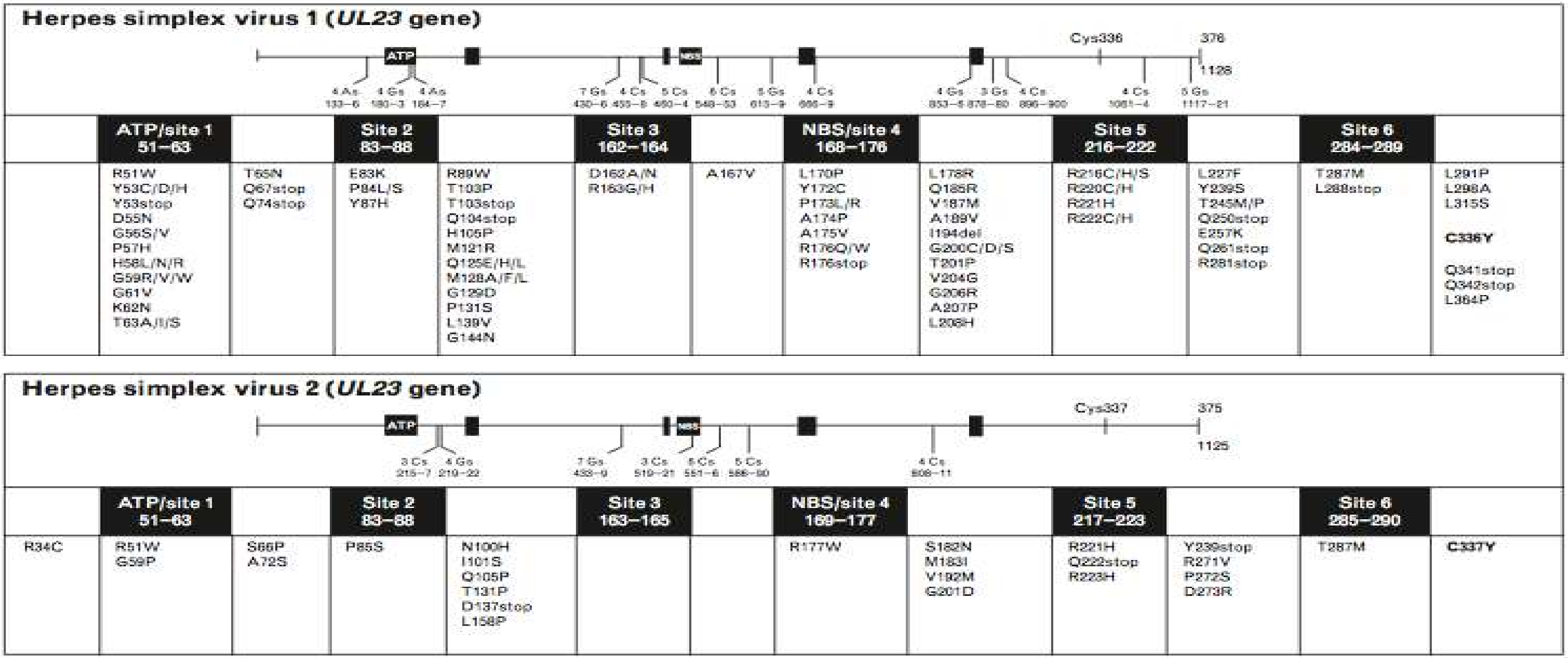
Strasfeld L, Chou S. Antiviral drug resistance: mechanisms and clinicalimplications. Infect Dis Clin North Am. 2010 Sep;24(3):809-33

Αντοχή στα αντικά
HSV

Acyclovir-resistant HSV

Μηχανισμοί

- Μεταλλάξεις σε
  1. Κινάση θυμιδίνης(TK)–***UL23***



Αντοχή στα αντικά HSV

Acyclovir-resistant HSV

Μηχανισμοί

- Μεταλλάξεις σε
  2. DNA-πολυμεράση ***UL30***
     - Σπανιότερα
     - Διασταυρούμενη αντοχή: ποικίλει
       (έλεγχο με ανασυνδυασμένη φαινοτύπηση)

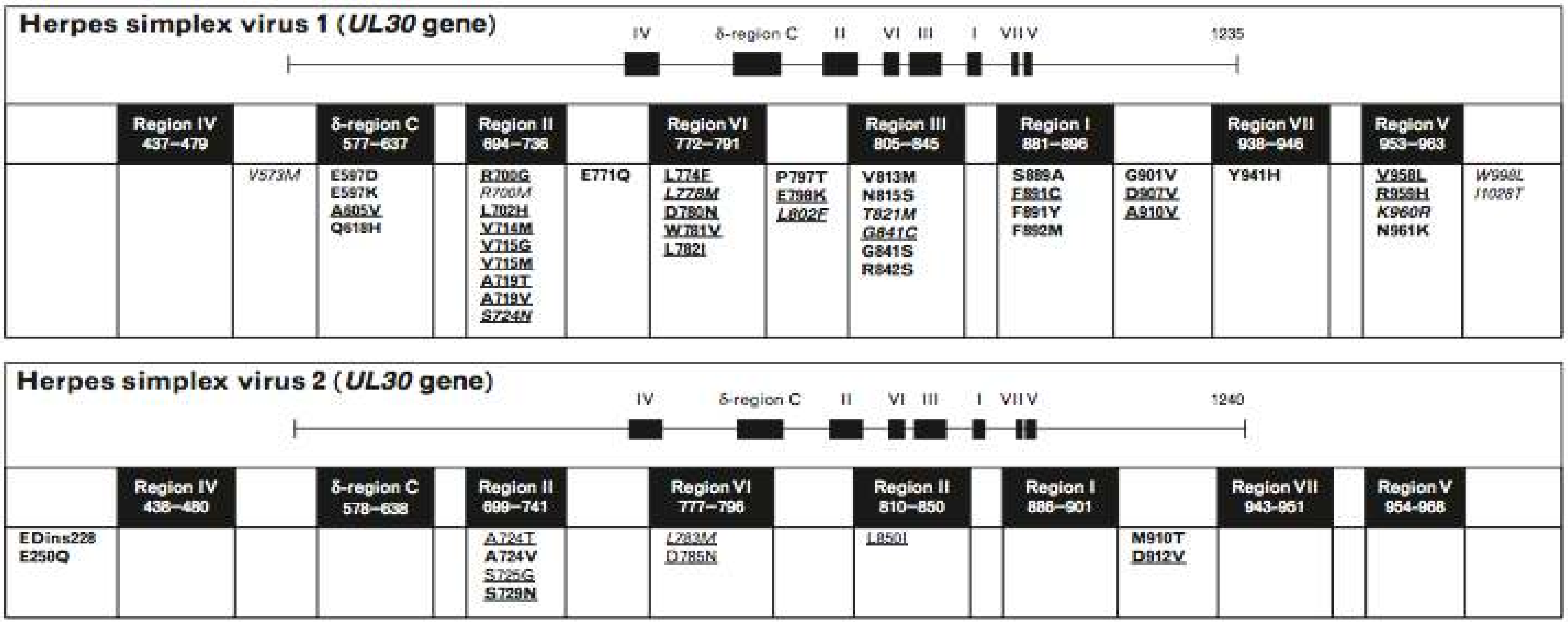
Strasfeld L, Chou S. Antiviral drug resistance: mechanisms and clinicalimplications. Infect Dis Clin North Am. 2010 Sep;24(3):809-33

Αντοχή στα αντιικά
HSV

Acyclovir-resistant HSV

Μηχανισμοί

- Μεταλλάξεις σε
  2. DNA-πολυμεράση ***UL30***

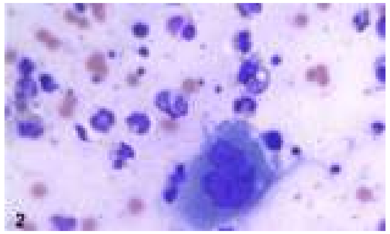


Αντοχή στα αντιικά
HSV

Acyclovir-resistant HSV

Κλινικά επακόλουθα

- Εξαρτώνται από:
  1. Άμεσες συνέπειες της ιογενούς λοίμωξης
     - Μη ελεγχόμενος ιικός πολαπλασιασμός
       → Προϊούσα και θανατηφόρα διεισδυτική HSV λοίμωξη
       → Υποτροπιαζουσες, χρόνιες εκτεταμένες βλεννοδερματικές HSV-εξελκώσεις
  2. Τοξικότητα των αντιικών δεύτερης γραμμής



Αντοχή στα αντιικά HSV

Acyclovir-resistant HSV

Κλινικά επακόλουθα

- Η **λοιμογόνος δύναμη** των μεταλλαγμένων-ανθεκτικών στελεχών (με πλήρη έλλειψη TK)

  → μειωμένη (πειραματικά μοντέλα)

- Ωστόσο φαίνεται ότι οι ιοί έχουν την ικανότητα διαφυγής μέσω ριβοσωμικής μετατόπισης

  → υποπληθυσμοί ιών με τροποποιημένη TK

  → ικανοί να επανενεργοποιοιούνται από την λανθάνουσα κατάσταση

- Δεδομένα μειωμένης παθογονικότητας των ανθεκτικών στελεχών στον άνθρωπο λείπουν

Αντοχή στα αντιικά HSV

Acyclovir-resistant HSV

Αντιμετώπιση

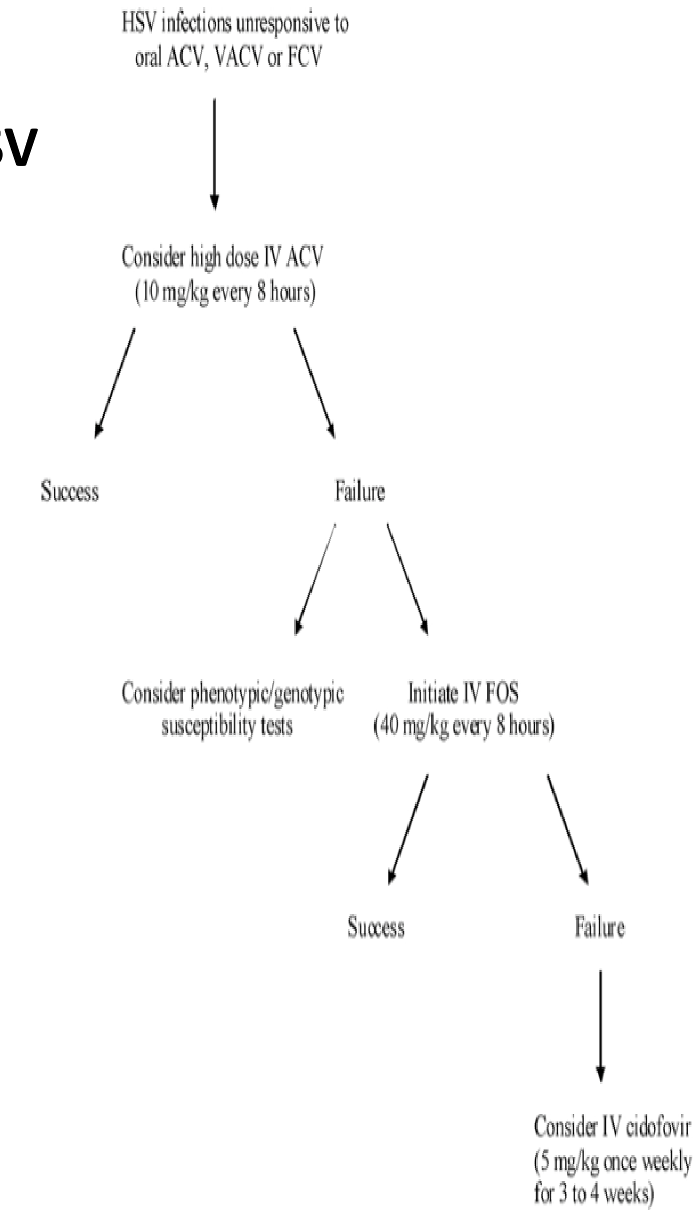
- Foscarnet (νεφροτοξικότητα, ηλ/κες δ/χες)
- Cidofovir (νεφροτοξικότητα, ουδετεροπενία)

Προβλήματα

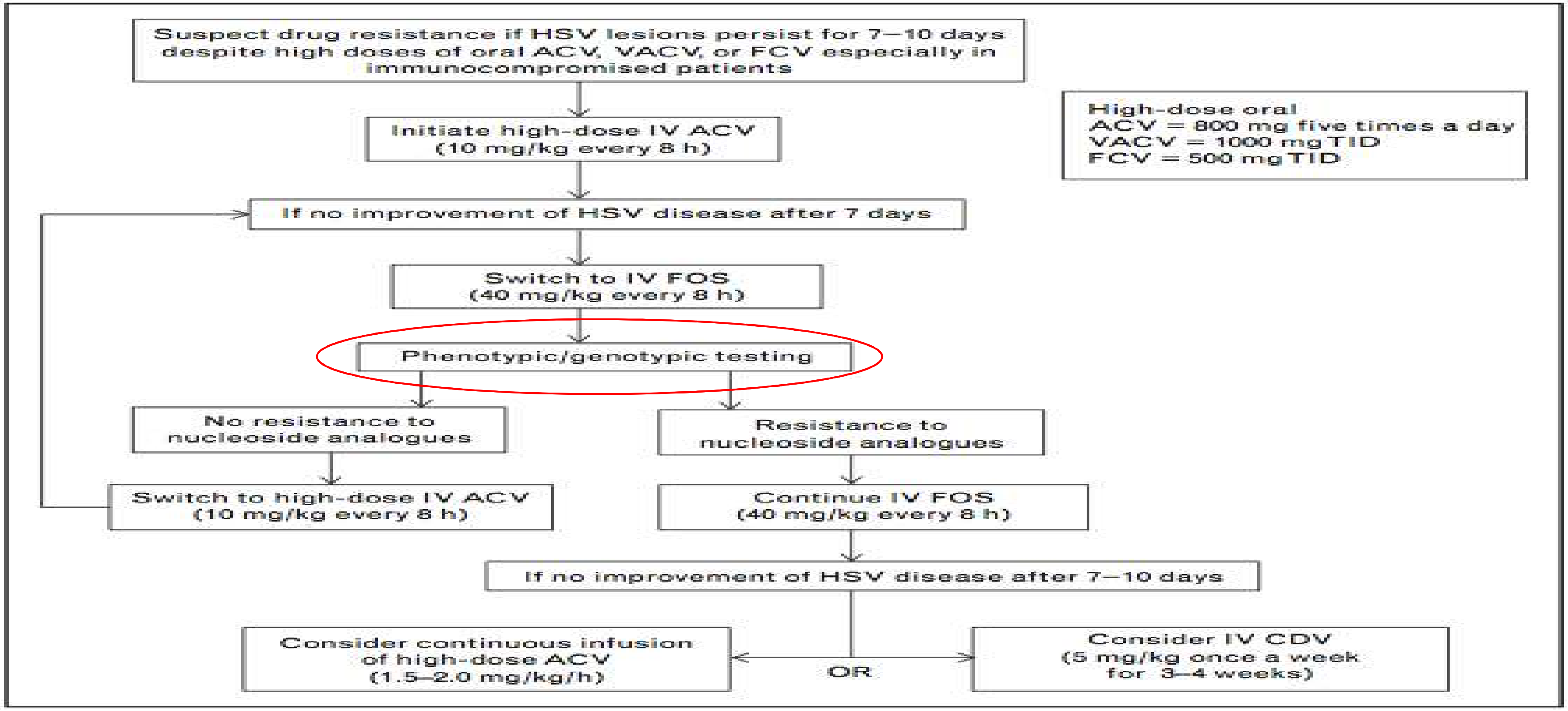
  - διασταυρούμενη αντοχή
  - Ανάπτυξη αντοχής και σε αυτά

- Vidarabine (in vitro ναι – in vivo όχι)
- Imiquimod τοπικά (TLR7-agonist)

- **Περιορισμός της ανοσοκαταστολής**



Αντοχή στα αντικά
HSV
Acyclovir-resistant HSV
Αντιμετώπιση



Piret J, Boivin G. Antiviral drug resistance in herpesviruses other than & cytomegalovirus.

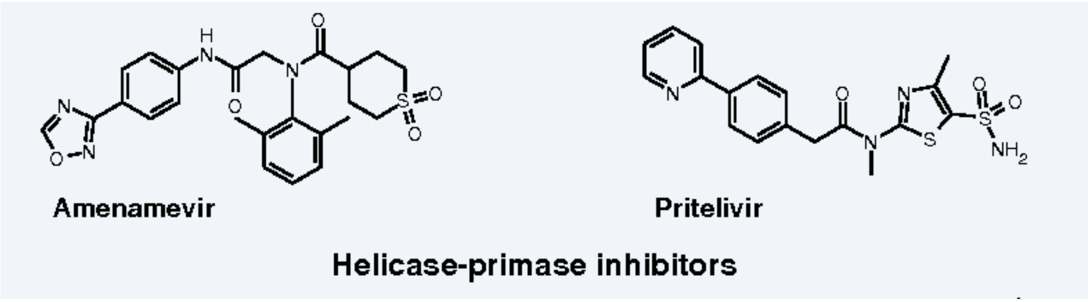
Rev Med Virol 2014; 24:186 – 218.

Αντοχή στα αντιικά
HSV

Acyclovir-resistant HSV

Μέλλον

- Νέοι στόχοι (Helicase/Primase H/P complex)



- Φυσικά προϊόντα (φλαβονοειδή)
- Νέοι μηχανισμοί εναντίων ιών

  (lethal mutagenesis – Janus type nucleosides)

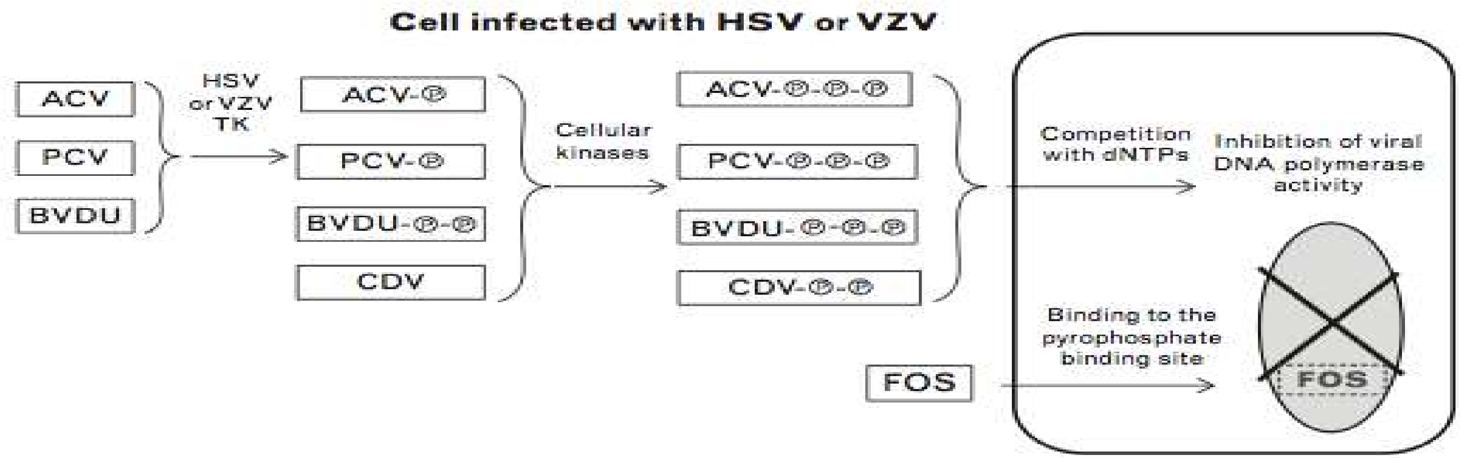
Αντοχή στα αντικά
VZV

- Φάρμακα εκλογής: ~HSV

  Acyclovir / valacyclovir

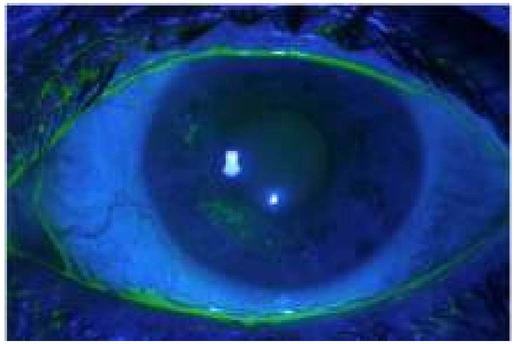
  Famciclovir / penciclovir

  Brivudin



Αντοχή στα αντικά
VZV

Acyclovir-resistant VZV



- Σπανιότατη σε ανοσοεπαρκείς
  (μεμονωμένα ελάχιστα περιστατικά)

- Σε ανοσοκατασταλμένους :
  - αναφορές VZV-αναζωπυρώσεων μη ανταποκρινόμενες σε θεραπεία.
  - τα ποσοστά αντοχής δεν είναι γνωστά
  - Αιματο-ογκολογικοί ασθενείς (+HSCT) με επίμονες VZV λοιμώξεις → ποσοστό αντοχής 27%

Piret J, Boivin G. Antiviral drug resistance in herpesviruses other than & cytomegalovirus. Rev Med Virol 2014; 24:186 – 21.
van der Beek MT, Vermont CL, Bredius RG, et al. Persistence and antiviral resistance of VZV in hematological patients. Clin Infect Dis 2013; 56:335– 343.

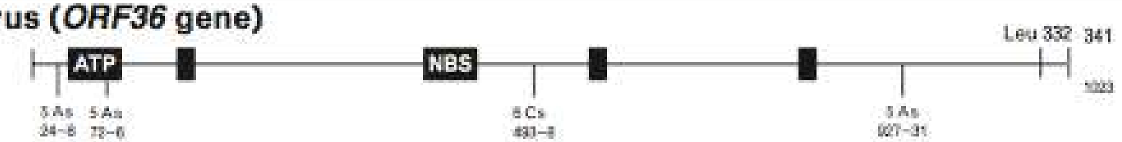
Αντοχή στα αντικά
VZV

Acyclovir-resistant VZV

Μηχανισμοί

- Μεταλλάξεις σε
  1. Κινάση θυμιδίνης(TK)–***ORF36***: περισσότερες περιπτώσεις
     → stop codon
     - αναμενόμενη διασταυρούμενη αντοχή και σε Penciclovir, (λίγα είναι γνωστά για κλινικές περιπτώσεις)

Varicella-zoster virus (*ORF36* gene)



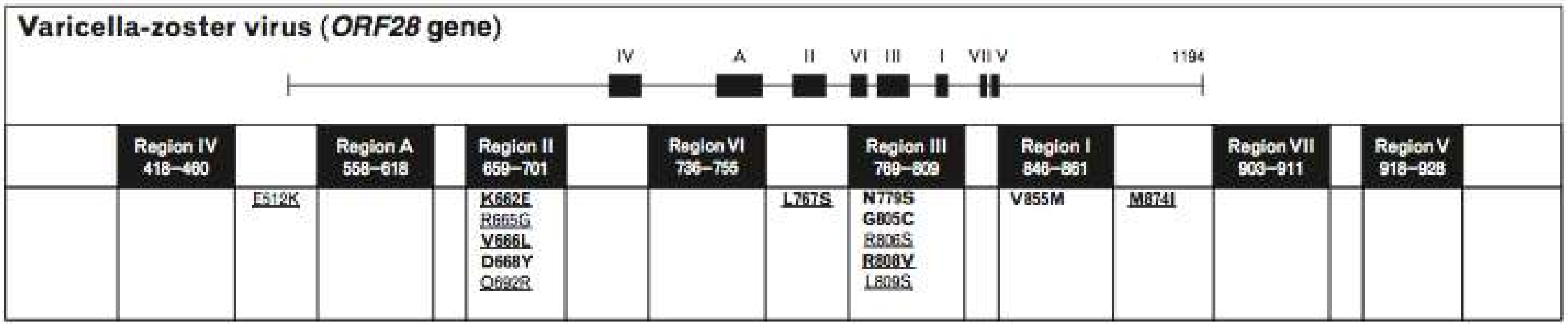
	ATP/site 1 12–29		Site 2 48–53		Site 3 and NBS/site 4 129–145		Site 5 183–189		Site 6 253–258	
	G24E/R K25R		E48G	E59G T86A C90T L92P	D129N R130Q R143G/K	L154P A163stop		W225R W225stop	T256A/M	Q303stop **L332P** N334stop

Αντοχή στα αντικά VZV

Acyclovir-resistant VZV

Μηχανισμοί

- Μεταλλάξεις σε
  2. DNA-πολυμεράση ***ORF28***
     - Σπανιότερα
     - Αναμενόμενη διασταυρούμενη αντοχή στην Foscarnet (έλεγχο με ανασυνδυασμένη φαινοτύπηση)



Αντοχή στα αντικά
VZV

Acyclovir-resistant VZV

Κλινικά επακόλουθα

- Εξαρτώνται από:
  1. Άμεσες συνέπειες της ιογενούς λοίμωξης
     - Μη ελεγχόμενος ικός πολλαπλασιασμός
       - → Διάσπαρτη σπλαχνική λοίμωξη
       - → Θανατηφόρα προϊούσα λοίμωξη μη ανταποκρινόμενη σε θεραπεία σε HIV- ασθενείς
       - → Χρόνιες εκτεταμένες (μυρμηκιώδεις) δερματικές βλάβες
  2. Τοξικότητα των αντικών δεύτερης γραμμής

Levin MJ, Dahl KM, Weinberg A, Giller R, Patel A, Krause PR. Development of resistance to acyclovir during chronic infection with the Oka vaccine strain of varicella-zoster virus, in an immunosuppressed child. J Infect Dis. 2003 Oct 1;188(7):954-9. Epub 2003 Sep 26

Αντοχή στα αντιικά
VZV

Acyclovir-resistant VZV

Κλινικά επακόλουθα

- Στελέχη με μετάλλαξη στη DNA-πολυμεράση σε καλλιέργειες υπό Foscarnet → αργή ανάπτυξη
  →εξασθενημένη **λοιμογόνος δύναμη** (πειραματικά μοντέλα)

Αντοχή στα αντικά
VZV

Acyclovir-resistant HSV

Αντιμετώπιση

- Foscarnet (νεφροτοξ/τα, ηλ/κες δ/χες): HIV & ογκολογικοί ασθενείς, Cidofovir (νεφροτοξικότητα, ουδετεροπενία) (λίγες αναφορές)

Προβλήματα

  - διασταυρούμενη αντοχή
  - Ανάπτυξη αντοχής και σε αυτά

- Vidarabine (περιορισμένα κλινικά δεδομένα)

- **Περιορισμός της ανοσοκαταστολής**

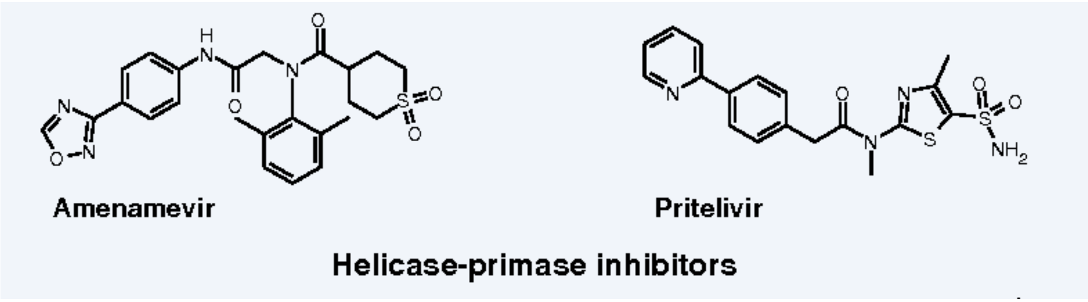
Hatchette T(1), Tipples GA, Peters G, Alsuwaidi A, Zhou J, Mailman TL. Foscarnet salvage therapy for acyclovir resistant varicella zoster: report of a novel thymidine kinase mutation and review of the literature. Pediatr Infect Dis J. 2008 Jan;27(1):75-7.

Αντοχή στα αντιικά
VZV

Acyclovir-resistant HSV

Μέλλον

- Νέοι στόχοι (Helicase/Primase H/P complex)



- Brincidofovir (Παράγωγο Cidofovir - λιπιδικός εστέρας)

  PO χορήγηση & Λιγότερη νεφροτοξικότητα

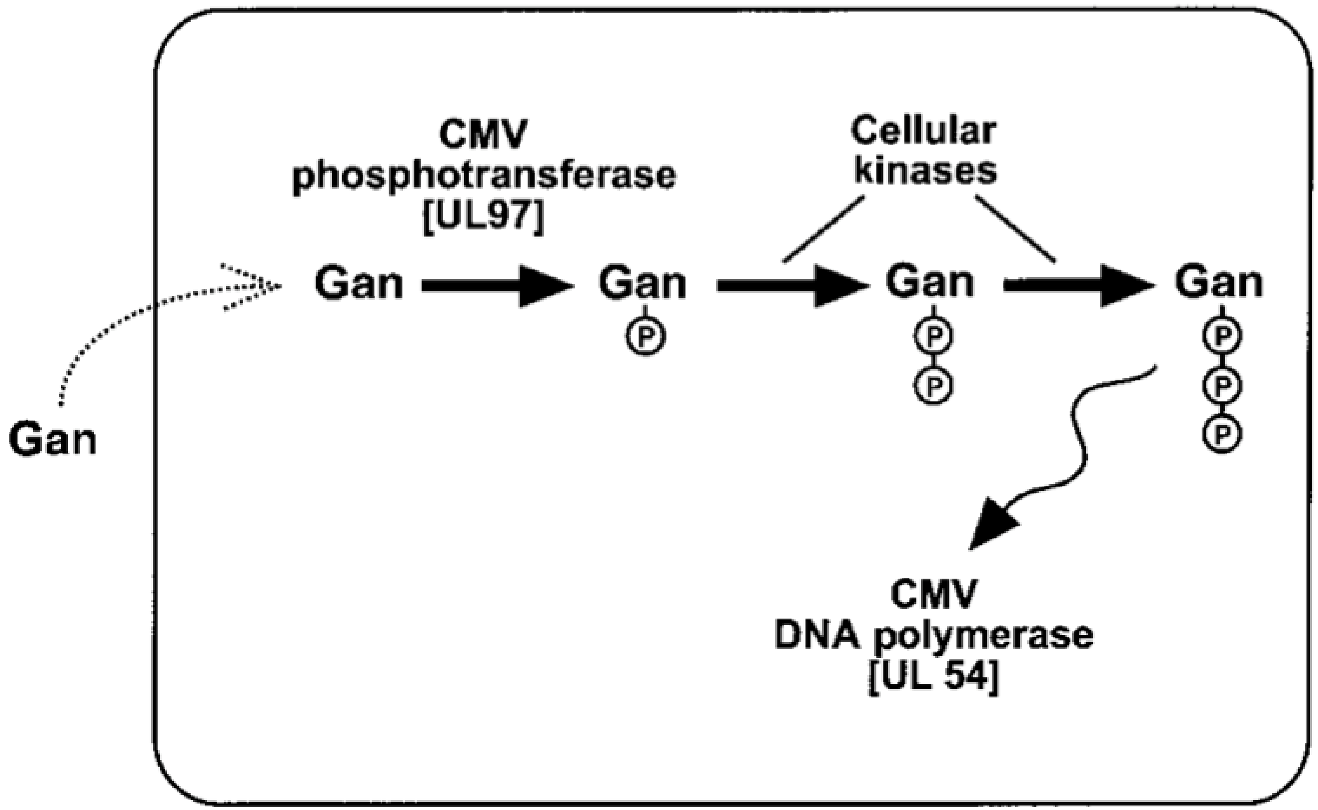
- Ανοσοθεραπεία μονοκλωνικά αντισώματα

Αντοχή στα αντιικά
CMV

- Ευκαιριακό παθογόνο σε ασθενείς με:
  AIDS, SOT, HSCT αλλά και σε μη μεταμοσχευμένους ογκολογικούς ασθενείς, ιδιαίτερα σε ασθενείς που έχουν λάβει σχήματα καταστολής Τ-λεμφοκυττράρων.
- Φάρμακα εκλογής (πρόληψη και θεραπεία):
  Ganciclovir / Valganciclovir
- 1980 (λίγο μετά την κυκλοφορία της)
  → Αναφορές Ganciclovir-resistant CMV σε ανοσοκατασταλμένους ασθενείς
    - CMV-αμφιβληστροειδοπάθεια σε HIV ασθενείς
    - SOT

Αντοχή στα αντικά CMV

The anti-CMV mechanism of Ganciclovir



Αντοχή στα αντιικά CMV

Ganciclovir-resistant CMV

Σε μεταμοσχεύσεις συμπαγών οργάνων (SOT)

- Επίπτωση σε SOT ασθενείς: 0-13%, ανάλογα
  - Είδος οργάνου-μοσχεύματος
  - το ανοσοκατασταλτικό σχήμα
  - αντιική προφύλαξη
  - κριτήρια ορισμού αντοχής
- Παράγοντες κινδύνου
  - D+/R-
  - μακρά έκθεση σε Ganciclovir
  - σημαντική ανοσοκαταστολή
  - μεταμόσχευση πνεύμονα

Strasfeld L, Chou S. Antiviral drug resistance: mechanisms and clinicalimplications. Infect Dis Clin North Am. 2010 Sep;24(3):809-33

Αντοχή στα αντιικά
CMV

Ganciclovir-resistant CMV

Σε HSCT

- Λιγότερο συχνή – μικρότερες σειρές ασθενών
  (μικρότερη έκθεση σε ganciclovir – preemptive)
- Στα παιδιά συχνότερη – αναφορές ταχείας εμφάνισης αντοχής

SOT & HSCT

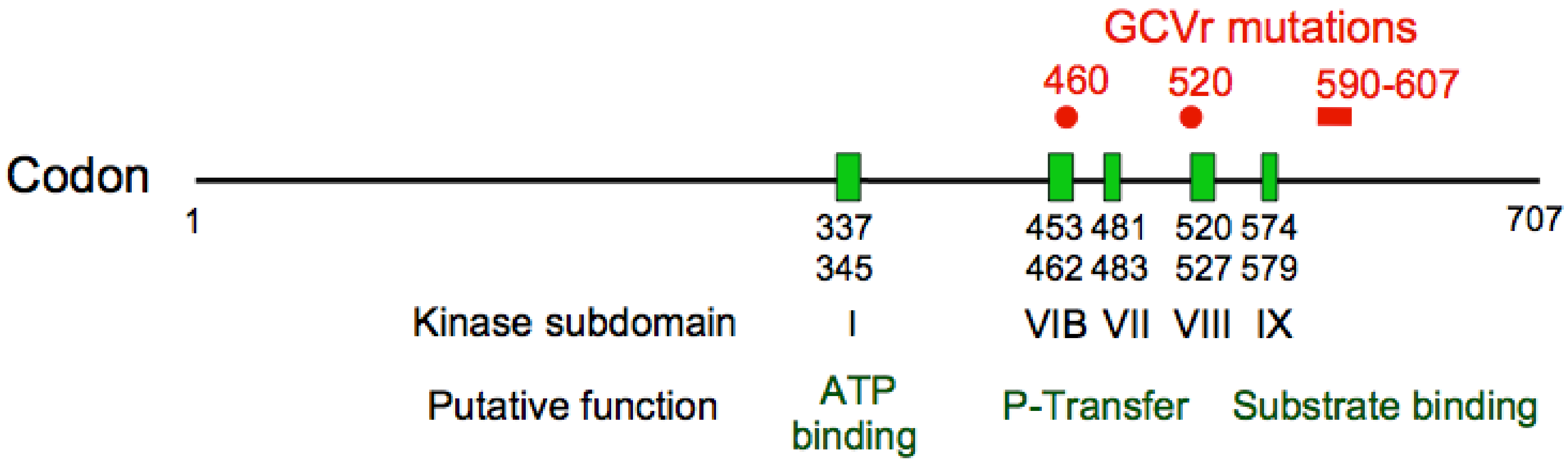
- Αύξηση αντοχής σε Foscarnet και Cidofovir

Αντοχή στα αντιικά CMV

Ganciclovir-resistant CMV

Μηχανισμοί

- Μεταλλάξεις σε
  1. Κινάση –***UL97***: 90% περιπτώσεων
     → Μείωση της φωσφορυλίωσης της Ganciclovir, <u>χωρίς</u> να επηρεάζεται η δραστικότητα της κινάσης στον ιικό πολλ/σμό



Strasfeld L, Chou S. Antiviral drug resistance: mechanisms and clinicalimplications. Infect Dis Clin North Am. 2010 Sep;24(3):809-33

Αντοχή στα αντικά CMV

Ganciclovir-resistant CMV

Μηχανισμοί

- Μεταλλάξεις σε
  1. Κινάση –***UL97***: 90% περιπτώσεων

Amino acid change	Fold increase EC_{50}[a] for Ganciclovir	Maribavir	Reference	Circumstances of detection[b]
F342S	7.8	18	[12]	*In vitro*, cyclopropavir
V356G	5.5	108	[12]	*In vitro*, cyclopropavir minor subpopulation
D456N	12	278	[15]	*In vitro*, methylenecyclopropane nucleoside
C480R	9	243	[15]	*In vitro*, methylenecyclopropane nucleoside
C518Y	12		[16]	Clinical isolate
P521L	17	428	[12]	Clinical specimen, genotypic test result
A613V	2.3		[14]	Clinical specimen, genotypic test result
Y617del[c]	10	372	[15]	*In vitro*, methylenecyclopropane nucleoside
E655K	1.7		[13]	Clinical specimen, genotypic test result

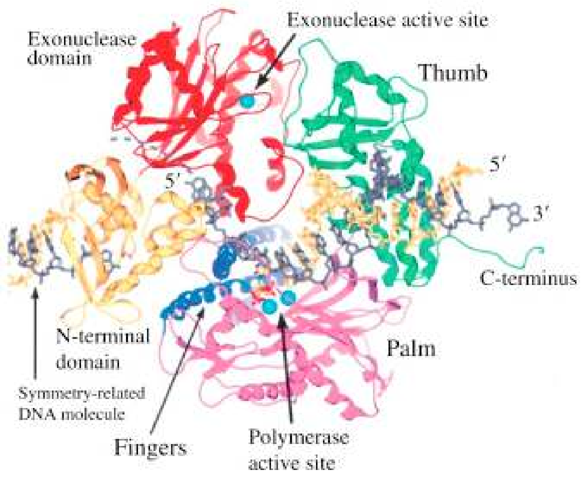
[a]Increase in drug concentration required to reduce viral growth 50% (EC_{50}) compared with wild type.
[b]Partial or complete mutant populations in clinical specimens or after in-vitro passage under drug.
[c]In-frame deletion of codon 617.

Chou S. Approach to drug-resistant cytomegalovirus in transplant recipients. Curr Opin Infect Dis. 2015 Aug;28(4):293-9

Αντοχή στα αντιικά CMV

Ganciclovir-resistant CMV

Μηχανισμοί



- Μεταλλάξεις σε
  2. DNA-πολυμεράση ***UL54***
     - Σπανιότερα
     - Διασταυρούμενη αντοχή σε
       - Cidofovir (συχνά) – Περιοχες εξωνουκλεασής & αντίχειρα
       - Foscarnet
       - σπάνια και στα δυο
       - +/- Brincidofovir
     - Αν περιοχές παλάμης & δακτύλου → Μόνο Foscarnet (σπάνια όμως γιατί είναι συνήθως και περιοριστικές της ανάπτυξης του ιου, πολύ μικρή αύξηση στην EC_{50})

Chou S. Approach to drug-resistant cytomegalovirus in transplant recipients. Curr Opin Infect Dis. 2015 Aug;28(4):293-9

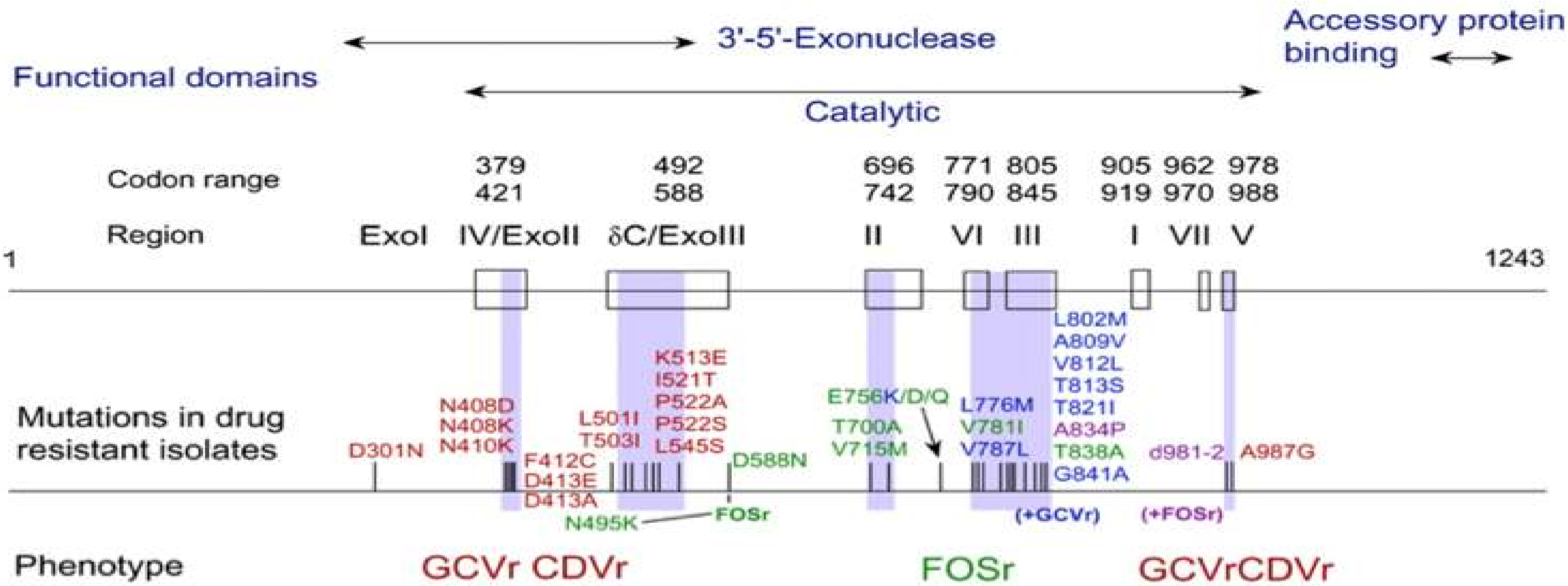
Strasfeld L, Chou S. Antiviral drug resistance: mechanisms and clinicalimplications. Infect Dis Clin North Am. 2010 Sep;24(3):809-33

Αντοχή στα αντιικά CMV

Ganciclovir-resistant CMV

Μηχανισμοί

- Μεταλλάξεις σε
  2. DNA-πολυμεράση ***UL54***



Strasfeld L, Chou S. Antiviral drug resistance: mechanisms and clinicalimplications. Infect Dis Clin North Am. 2010 Sep;24(3):809-33

Αντοχή στα αντικά CMV

Ganciclovir-resistant CMV
Μηχανισμοί

- Μεταλλάξεις σε
  2. DNA-πολυμεράση ***UL54***

Amino acid change	Fold increase EC_{50}[a] for Ganciclovir	Foscarnet	Cidofovir	Reference	Circumstances of detection[b]
N408S	3.1	1	7.5	[20]	Clinical specimen, genotypic test result
D413N	3.8	1	10	[19▪]	Clinical specimen, sequence subpopulation
A505V	1.8	1.1	2	[18]	Clinical specimen, genotypic test result
K513R	3.7	1.1	10	[19▪]	Clinical specimen, sequence subpopulation
C524del[c]	3.5	1.1	9.7	[20]	Clinical specimen, genotypic test result
V526L	5.5	1.8	2.5	[13]	Clinical specimen, genotypic test result
C539G	3.1	1	4.4	[19▪]	Clinical specimen, sequence subpopulation
D542E	1.5	1.7	12	[21]	*In vitro*, brincidofovir
Q578L	1.9	3	0.8	[18]	Clinical specimen, genotypic test result[d]
I726T	2	1.1	1.7	[18]	Clinical specimen, genotypic test result
1726V	1.9	1.2	1.9	[18]	Clinical specimen, genotypic test result
L773V	3	4.4	2.5	[19▪]	Clinical specimen, genotypic test result
G841S	2.2	2.1	1.1	[18]	Clinical specimen, genotypic test result[d]

Chou S. Approach to drug-resistant cytomegalovirus in transplant recipients. Curr Opin Infect Dis. 2015 Aug;28(4):293-9

Αντοχή στα αντιικά CMV

Ganciclovir-resistant CMV

Μηχανισμοί

- Παρατεταμένη θεραπεία

  Αρχικά Μεταλλάξεις ***UL97*** στην πορεία & Μεταλλάξεις ***UL54***

  → Αντοχή σε Gancaclovir, Cidofovir ή/και Foscarnet

- Letermovir – Αναστολέας συμπλέγματος τερμινάσης (***UL56, UL89, UL51***)
  - Μεταλλάξεις κυρίως στο ***UL56*** (codons 231-369) → Αντοχή σε Letermovir, χωρίς αναστολή ανάπτυξης του ιού (μεγάλη αύξηση της EC_{50})
  - Δεν επηρεάζεται η ευαισθησία στα άλλα αντι-CMV αντιικά

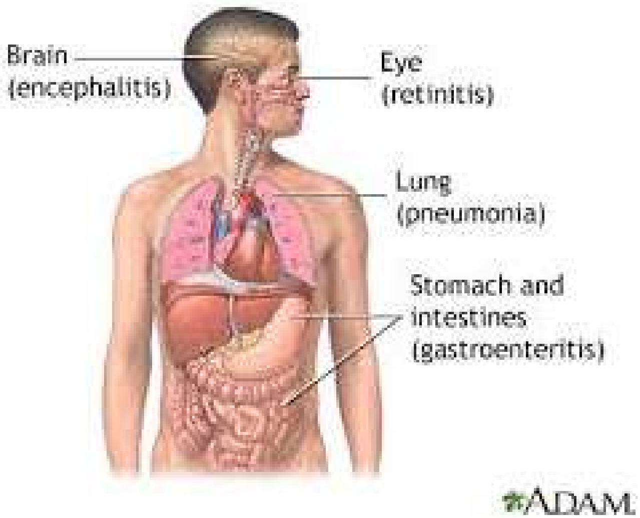
Strasfeld L, Chou S. Antiviral drug resistance: mechanisms and clinicalimplications. Infect Dis Clin North Am. 2010 Sep;24(3):809-33

Αντοχή στα αντιικά CMV

Ganciclovir-resistant CMV

Κλινικά επακόλουθα

- Ασυμπτωματική
    - συχνά όταν χορηγείται προφυλακτικά
- Εξαιρετικά σοβαρή
    - παράγοντες κινδύνου ~ παράγοντες για εμφάνιση αντοχής



Αντοχή στα αντιικά CMV

Ganciclovir-resistant CMV

Κλινικά επακόλουθα

- Δεδομένα σύγκρισης **λοιμογόνου δύναμης** drug-resistant CMV vs wild type → ελλιπή

- In vitro τα στελέχη με μεταλλαγμένη DNA πολυμεράση έχουν φαινότυπο αργής ανάπτυξης

Strasfeld L, Chou S. Antiviral drug resistance: mechanisms and clinicalimplications. Infect Dis Clin North Am. 2010 Sep;24(3):809-33

Αντοχή στα αντιικά CMV

Ganciclovir-resistant CMV

Διερεύνηση - Αντιμετώπιση

- Υψηλό ή αυξανόμενο ιικό φορτίο και/ή προϊούσα CMV λοίμωξη παρά τη χορήγηση αντιικής εφόδου για 2 εβδομάδες και συνολική έκθεσης στο αντιικό για τουλάχιστον 6 εβδομάδες

  (στα παιδιά ή αν πολύ υψηλό ιικό φορτίο >10^6IU/ml → νωρίτερα)

  → Πιθανή ΑΝΤΟΧΗ

  → εργαστηριακός έλεγχος ανθεκτικό - γενετικός έλεγχος ***!! ??***

  - NGS (ανίχνευση μικρών υποπληθυσμών 1-3% - ?)

    - μελέτες συσχέτισης γονότυπου – φαινότυπου (ανασυνδυσμένη φαινοτύπηση)

Chou S. Approach to drug-resistant cytomegalovirus in transplant recipients. Curr Opin Infect Dis. 2015 Aug;28(4):293-9

Αντοχή στα αντιικά CMV

Ganciclovir-resistant CMV

Διερεύνηση – Αντιμετώπιση

- Περιορισμός της ανοσοκαταστολής
- T-cell transfers
- Δεν υπάρχουν guidelines
- Αν χαμηλή δόση Ganciclovir → αύξηση δόσης (αιματολογική τοξ/τα!)
  (για UL97 mutants, όχι για UL54 → αυξάνεται η αντοχή)
- **Foscarnet** (νεφροτοξικότητα, μεταβολικές ηλ/κες δ/χες)
- Cidofovir (συχνά διασταυρούμενη αντοχή)

Chou S. Approach to drug-resistant cytomegalovirus in transplant recipients.
Curr Opin Infect Dis. 2015 Aug;28(4):293-9

Αντοχή στα αντιικά CMV

Ganciclovir-resistant CMV

Μέλλον

- mTor inhibitors (αλληλεπιδράσεις)
- Brincidofovir (Παράγωγο Cidofovir - λιπιδικός εστέρας)

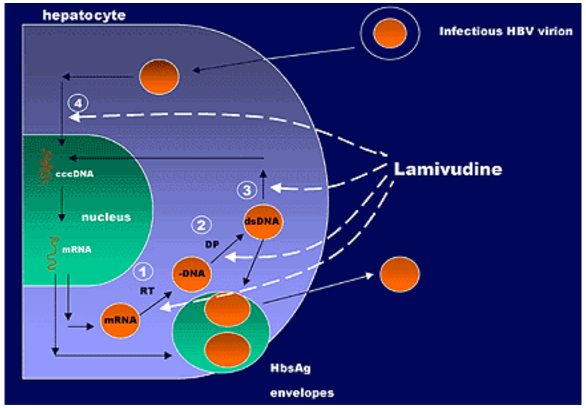
  PO χορήγηση & Λιγότερη νεφροτοξικότητα και τοξικότητα ΓΕΣ
- Maribavir (αναστολέας κινάσης ***UL97***)
- Letermovir – Αναστολέας συμπλέγμ. τερμινάσης (***UL56, UL89, UL51***)

  CMV προφύλαξη σε HSCT --- αντοχή?

Αντοχή στα αντιικά HBV

- FDA-approved φάρμακα εκλογής:
  Επιλεκτικός στόχος HBV DNA πολυμεράση (δράση RT)
  - νουκλεοσιδικά ανάλογα:
    lamivudine, <u>entecavir</u> & telbivudine
  - νουκλεοτιδικά ανάλογα:
    adefovir & <u>tenofovir</u>

  - Alpha-interferon (1992) & peg-interferon



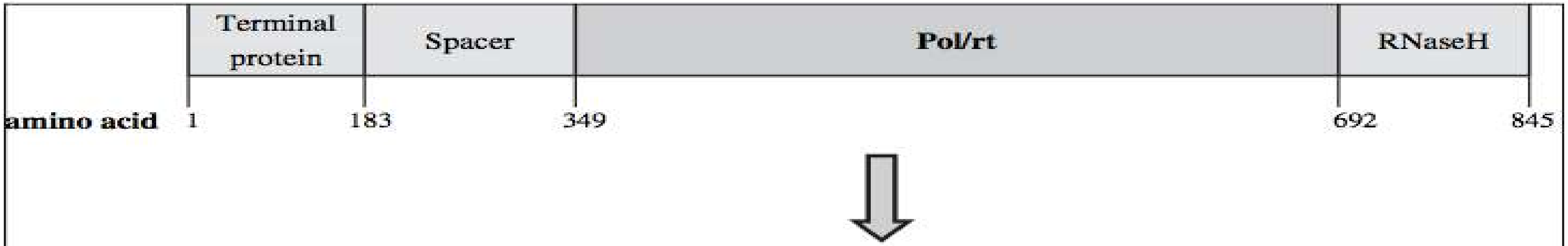
Αντοχή στα αντικά
HBV

- Θεραπευτικοί παράγοντες έναντι HBV

  - ✓ Δεν εξαλείφουν τον ιό
  - ✓ Παραμένει στα ηπατοκύτταρα ως cccDNA
  - ✓ Παρατείνεται η θεραπεία της χρόνιας HBV λοίμωξης

    → **κίνδυνος αντοχής**
  - ✓ **Ανοσοκατασταλμένοι** ασθενείς διατρέχουν τον κίνδυνο οξείας επανενεργοποίησης της ηπατίτιδας Β, η οποία μπορεί να παρουσιαστεί ως κεραυνοβόλος ηπατίτιδα.

Αντοχή στα αντικά
HBV



	I (G)	II (F)	A	B	C	D	E
amino acid	24-36	37-47	24-36	159-182	200-210	230-241	247-257
Lamivudine resistance			L80I/V*	V173L* L180M* **A181V/T**	**M204I/V**		
Adefovir resistance				**A181V/T**		**N236T**	
Entecavir resistance†				**I169T** **T184G**	**S202I**		**M250V**
Telbivudine resistance					**M204I**		
Tenofovir resistance					**?A194T**		

† with concomitant L180M-M204I/V resistance mutations

* compensatory mutations

Strasfeld L, Chou S. Antiviral drug resistance: mechanisms and clinicalimplications. Infect Dis Clin North Am. 2010 Sep;24(3):809-33

Αντοχή στα αντικά
HBV

Μηχανισμοί – Ανίχνευση

- Χαρακτηριστικές μεταλλάξεις της HBV-πολυμεράσης

→ Ανίχνευση με γονοτύπηση
(PCR & τυπική αλληλούχηση, SGS κ.α.
ultra-deep pyrosequencing: ανίχνευση μεταλλαγμένων
στελεχών στο 1% του συνόλου)
Κλινική σημασία ανίχνευσης νέων μεταλλάξεων?

→ Φαινοτύπηση δύσκολη (αδυναμία συστημάτων καλλιέργειας)

→ Βιοχημικές μέθοδοι ανεξάρτητες καλλιεργειών ?

→ Ανασυνδυασμένη φαινοτύπηση ? (για επικύρωση)

Strasfeld L, Chou S. Antiviral drug resistance: mechanisms and clinicalimplications.
Infect Dis Clin North Am. 2010 Sep;24(3):809-33

Αντοχή στα αντικά
HBV

Επιδημιολογία

- Παράγοντες κινδύνου για εμφάνιση αντοχής
  - Μεγάλη ηλικία
  - Υψηλό BMI
  - Μη συμμόρφωση στη θεραπεία (*)
  - Ανοσοκαταστολή
  - Υψηλά επίπεδα HBV DNA προ θεραπείας
  - Υψηλά επίπεδα ηπατικών ενζύμων
  - «αφθονία χώρου» για πολλ/σμό (πρόσφατα μεταμοσχευθέν ήπαρ)

  - Το ποσοστό της μετάλλαξης, το μέγεθος και ο ρυθμός πολλαπλασιασμού του ιού και η λοιμογόνος δύναμη του μεταλλαγμένου στελέχους

Strasfeld L, Chou S. Antiviral drug resistance: mechanisms and clinicalimplications. Infect Dis Clin North Am. 2010 Sep;24(3):809-33

Αντοχή στα αντιικά
HBV

Επιδημιολογία

- Παράγοντες κινδύνου για εμφάνιση αντοχής σχετικά με το φάρμακο
  - Ισχύς έναντι HBV
  - Αντίσταση-φραγμός στην αντοχή (~αριθμός και τύπος μεταλλάξεων που απαιτούνται)

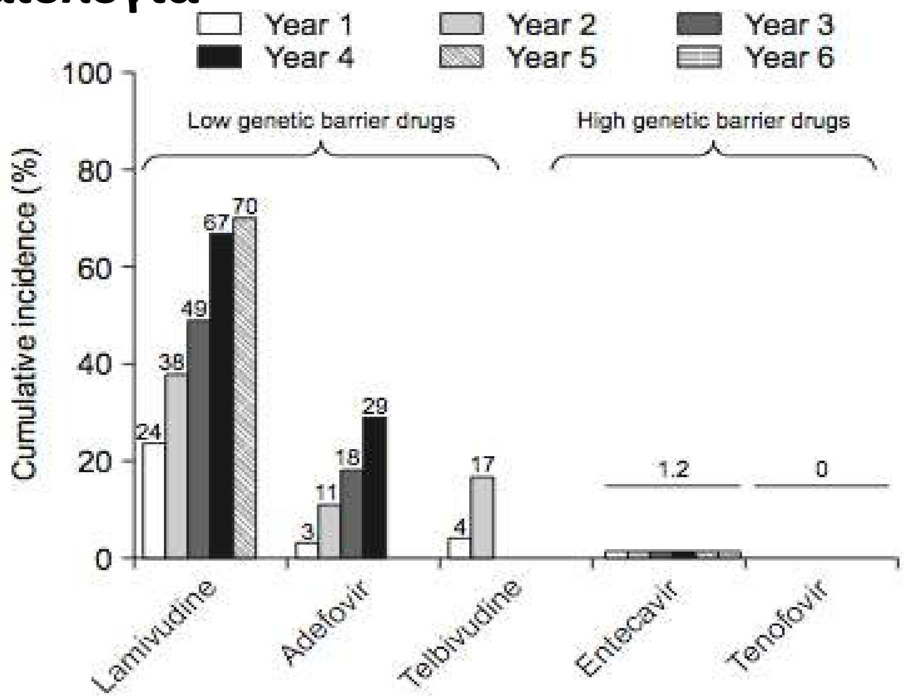


Fig. 1. Cumulative incidence of hepatitis B virus resistance in pivotal trials. Adapted from EASL clinical practice guidelines. J Hepatol 2012;57:167-185.[24]

Lim YS. Management of Antiviral Resistance in Chronic Hepatitis B. Gut Liver. 2017 Mar 15;11(2):189-195. doi: 10.5009/gnl15562. Review.

Αντοχή στα αντικά
HBV

Κλινική εικόνα

- Ασυμπτωματική ιαιμία
- Αύξηση τρανσαμινασών
- Επιδείνωση της ιστολογίας του ήπατος
- Ηπατική αποδιοργάνωση
- Θάνατος

- Αύξηση HBV DNA - 10 φορές

- Γονοτυπική ανάλυση για επιβεβαίωση
  (!η επανεμφάνιση ιού οφείλεται 30-50%
  οφείλεται στη μη συμμόρφωση)

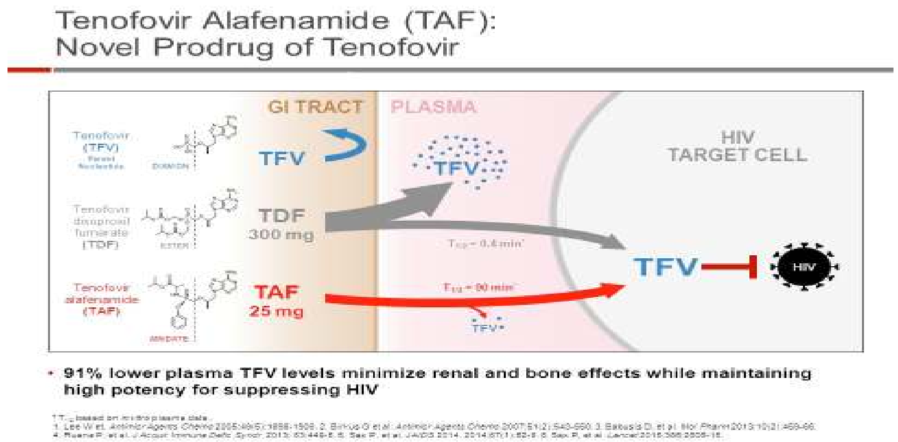
Strasfeld L, Chou S. Antiviral drug resistance: mechanisms and clinicalimplications. Infect Dis Clin North Am. 2010 Sep;24(3):809-33

Αντοχή στα αντικά
HBV

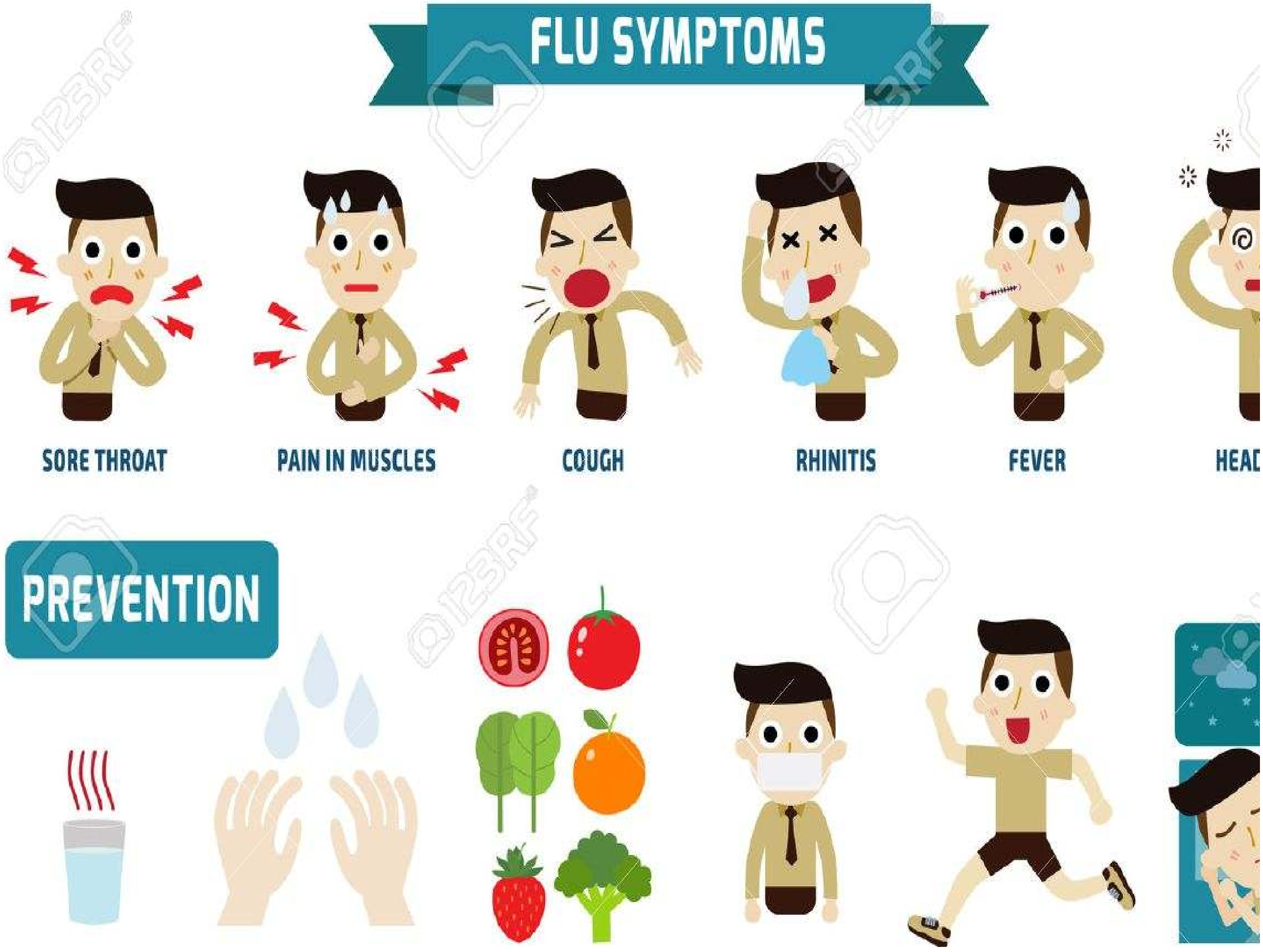
Αντμετώπιση

- Lamivudine-R
  → adefovir, tenofovir, (όχι entecavir)
- Adefovir-R
  → lamivudine, entecavir, telbivudine, tenofovir
- Entecavir-R
  → tenofovir, adefovir

- Νεότερα φάρμακα
  Tenofovir Alefenamide



Chan HLY, et al. Lancet Gastroenterol Hepatol 2016; 1: 185–95
Buti M, et al. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2016 Nov 1;1(3):196
Strasfeld L, Chou S. Antiviral drug resistance: mechanisms and clinicalimplications. Infect Dis Clin North Am. 2010 Sep;24(3):809-33


FLU SYMPTOMS
SORE THROAT
PAIN IN MUSCLES
COUGH
RHINITIS
FEVER
PREVENTION

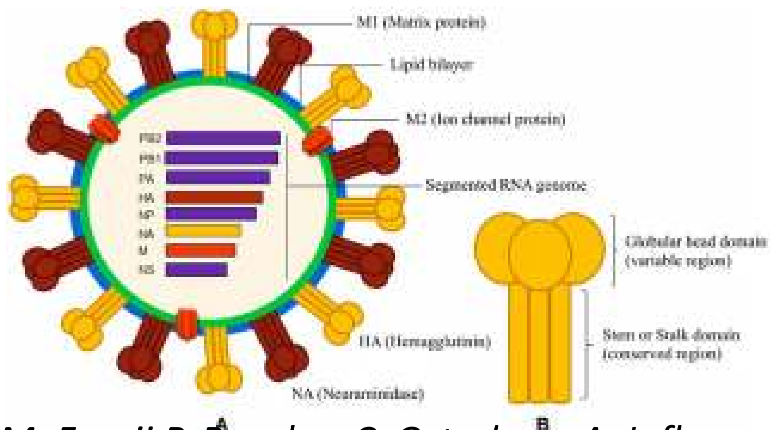
Αντοχή στα αντιικά
Γρίππη

- Φάρμακα:
  - Αμανταδίνες (M2-ion chanel blockers) (μόνο Infuenza A)

    Amantadine, Rimantadine
  - Αναστολείς Νευραμινιδάσης (NAIs) (Infuenza A & B)

    Oseltamivir, Zanamivir

    Peramivir, Laninamivir



van der Vries E, Schutten M, Fraaij P, Boucher C, Osterhaus A. Influenza virus resistance to antiviral therapy. Adv Pharmacol. 2013;67:217-46

Αντοχή στα αντιικά
Γρίππη

- Amantadine

  Αντοχή από τα περισσότερα στελέχη Infl.A

- Oseltamivir

  Inf.A: 2,9%

  10,1% (παιδιά)

  Inf.B: ~0%

- Zanamivir ~0 (αλλά ανιχνεύσιμη μείωση ευαισθησίας Infl.A)

van der Vries E, Schutten M, Fraaij P, Boucher C, Osterhaus A. Influenza virus resistance to antiviral therapy. Adv Pharmacol. 2013;67:217-46

Αντοχή στα αντικά
Γρίππη

- Στους ανοσοκατασταλμένους, αυξημένα ποσοστά αντοχής
- Μη ελεγχόμενη αντιμετώπιση του ιού από το ανοσοποιητικό του ξενιστή

→ παρατεταμένη παραμονή του ιού

→ βαρύτερη λοίμωξη → μακρά χρήση αντιγριπικών

→ ανάπτυξη αντοχής

van der Vries E, Schutten M, Fraaij P, Boucher C, Osterhaus A. Influenza virus resistance to antiviral therapy. Adv Pharmacol. 2013;67:217-46

Αντοχή στα αντιικά
Γρίππη

Μηχανισμός

- Oseltamivir-R,

  N1 NA mut: H274Y → αύξηση IC_{50} 150 φορές Oseltamivir

  N294S → αύξηση IC_{50} 80 φορές Oseltamivir

  (Zanamivir – 7φορές)

  I222R → αύξηση IC_{50} 50 φορές Oseltamivir

  (Zanamivir – 10φορές)

  S246N → αύξηση IC_{50} 7 φορές Oseltamivir

  (Zanamivir – 3φορές)

  N2 NA mut: E119V, R292K (βλάπτουν και τον ιο?)

  Infl.B NA: D198N, R381K, I222V/T

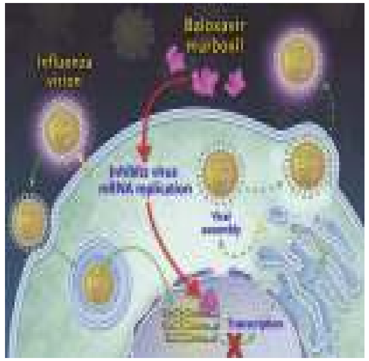
  → Αύξηση IC_{50} 7 φορές Oseltamivir

  R152K Ανιχνεύθηκε σε ασθενή υπό Zanamivir

van der Vries E, Schutten M, Fraaij P, Boucher C, Osterhaus A. Influenza virus resistance to antiviral therapy. Adv Pharmacol. 2013;67:217-46

Αντοχή στα αντικά
Γρίππη

Αντιμετώπιση

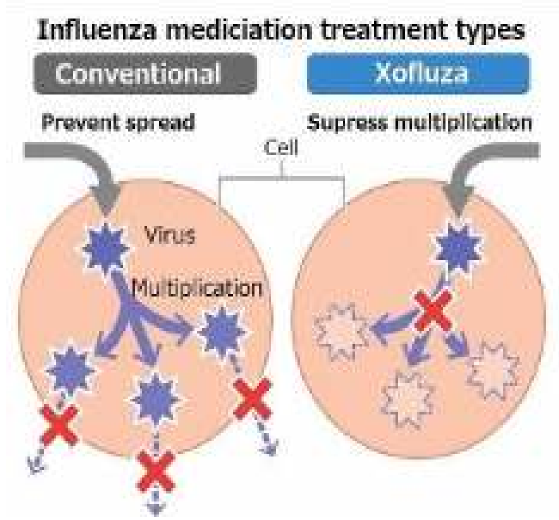


- Αν Oseltamivir-R → Zanamivir

- Νεα αντιγριππικά

  Baloxavir (XOFLUZA)

  - Δραστικό για τύπο Α και Β του **ιού της γρίπης**
  - Έγκριση από FDA: ΟΚΤΩΒΡΙΟΣ 2018 (μη επιπλεγμένη γρίπη)
  - Αναστέλλει μια υποομάδα της πολυμεράσης του ιού (αναστολέας ενδονουκλεάσης)
  - Μείωση συμπτωμάτων στις 2.3 ημέρες



Αντοχή στα αντικά
Γρίππη

Επίλογος (1)

- ✓ Καθώς η χρήση των αντιικών στους ανοσοκατασταλμένους ασθενείς γίνεται ευρεία η διερεύνηση της αντοχής στα αντιικά φάρμακα απαιτεί εις βάθος κατανόηση παραγόντων που σχετίζονται με τον ιό, τον ξενιστή και το φάρμακο

- ✓ Η γνώση των γενετικών μηχανισμών και των μεταλλάξεων των ιών οδήγησαν στην ανάπτυξη γενετικών τεχνικών για την έγκαιρη διάγνωση της αντοχής αλλά για την βελτίωσή τους απαιτείται ανάπτυξη ανασυνδυασμένη φαινοτύπησης για την πιστοποίηση των μεταλλάξεων που σχετίζονται με αντοχή

Επίλογος (2)

- ✓ Η δημιουργία βάσεων δεδομένων με τις μεταλλάξεις που σχετίζονται με αντοχή είναι σημαντική για την καθοδήγηση στη λήψη θεραπευτικών αποφάσεων

- ✓ Περισσότερο ολοκληρωμένες πληροφορίες για επιδημιολογικούς παράγοντες και παραγόντες που αφορούν τον ξενιστή και το φάρμακο, οι οποίοι ευνοούν την εμφάνιση αντοχής, είναι χρήσιμες για την ανάπτυξη στατηγικών πρόληψης, ανίχνευσης αντοχής και θεραπείας

- ✓ Η ανάπτυξη νέων – λιγνότερο τοξικών – θεραπευτικών παραγόντων σε νέους στόχους είναι στο προσκήνιο.

Ευχαριστώ πολύ


www.ewogathens2020.gr
9th International Symposium on MDS and SAA in Childhood
EWOG-MDS
EWOG-SAA
Save the date
1-3 October 2020
Electra Palace Hotel / Athens - Greece
Topics
"Myelodyspastic syndromes"
"Inherited and acquired bone marrow failure"
"Juvenile myelomonocytic leukemia"
"Predisposition to myeloid malignancy"
"Other rare myelodysplastic and myeloproliferative disorders in childhood"
era ...building relationships