

Antivirale therapie

P. Wertheim-van Dillen

Antivirale therapie wordt toegepast om het celverlies bij een virusinfectie te beperken. De therapie is zowel therapeutisch als primair of secundair profylactisch toe te passen. De meeste antivirale middelen werken op de RNA- of DNA-replicatie, maar er komen ook steeds meer middelen die de aanhechting aan de cel of het vrijkomen van virussen uit de cel voorkomen. De toxiciteit van de middelen hangt af van de mate van selectiviteit voor virus gecodeerde enzymen. Als ook de normale cellulaire processen worden belemmerd, zijn er bijwerkingen te verwachten. De therapie zal falen als de virussen resistent worden. Er zijn tests die de gevoeligheid voor de middelen meten. Ook de hoeveelheid virussen in het bloed of liquor-compartiment, de zogenaamde virale belasting, is *in vitro* te meten. Dit geeft de mogelijkheid tot monitoring van de antivirale therapie. De aangrijpingspunten en bijwerkingen van de antivirale middelen tegen herpesvirussen, HIV en hepatitis-B- en -C-virus worden achtereenvolgens besproken.

Trefwoorden: Antivirale therapie, aangrijpingspunten, bijwerkingen, resistentie, monitoring antivirale therapie, herpesvirussen, HIV, hepatitis-B-virus, hepatitis-C-virus.

Het natuurlijk beloop van een virusinfectie is in essentie samen te vatten als een serie virale replicatiecyclussen met daarop een immuunrespons van de gastheer. Er treedt celverlies op door een direct cytolytisch effect van het virus en/of door de cytotoxische effecten van de immuunrespons. Eventuele symptomen ontstaan door dit celverlies en door de ontstekingsreactie. Lang niet alle celverlies leidt tot symptomen: een subklinisch beloop is eerder regel dan uitzondering. Ernstige symptomatische virale infecties ontstaan vooral indien belangrijke, niet snel inwisselbare cellen zijn betrokken of indien de immuunrespons niet in staat is snel en adequaat te reageren. Een afspiegeling van het dynamisch evenwicht tussen de replicatiesnelheid en de immuunrespons is te vinden in de virale belasting. Doel van een antivirale therapie is de virale replicatie te remmen zonder de expressie van virale antigenen, die nodig is voor een immuunrespons, te belemmeren. Daarnaast kan de antivirale therapie het doel hebben de expressie van virale antigenen in de HI-A-moleculen op de geïnfecteerde cellen te versterken en daarmee de immuunrespons te versterken. Het resultaat is een reductie van het totaal aantal geïnfecteerde cellen en het stoppen van de uitbreiding van de infectie.

Toepassingsvormen

Antivirale therapie kan op verschillende manieren worden toegepast. De therapeutische vorm is de meest toegepaste. Hiermee kunnen acute en chronische infecties worden bestreden. Daarnaast is er een primaire profylactische toepassing mogelijk indien de kans op een infectie bekend is, zoals bij de postexpositie-profylaxe tegen HIV. Secundaire profylaxe of suppressietherapie wordt toegepast bij zeer frequente recidieven van bijvoorbeeld herpes genitalis. Een tussenvorm is de zogenaamde pre-emptive therapie waarbij in afwezigheid van symptomen actief wordt gezocht naar replicerend virus in patiënten-

materialen met een prognostische waarde voor een ernstig beloop, zoals de CMV-viremie bij beenmergtransplantaties. Zodra het virus wordt gevonden, dient de behandeling aan te vangen, ook als er nog geen symptomen zijn.

Aangrijpingspunten

De virusreplicatie verloopt in duidelijk te onderscheiden stappen waarvan de meeste als aangrijpingspunten voor remming bruikbaar zijn gebleken. In tabel 1 wordt een samenvatting gegeven met enkele voorbeelden.

Tabel 1. Aangrijpingspunten van antivirale therapie.

Stap in het proces	Antivirale werking	Voorbeeld
Adsorptie aan receptor	capsidebindende middelen	ICAM1 derivaat bij rhinovirus
Penetratie door de celmembran	capsidebindende middelen	immunoglobuline
Ontmanteling van het nucleïnezuur	ionen channel-blokkade	amantadine bij influenza A
Transcriptie, translatie	inhibitie van translatie antisense oligonucleotides	interferon bij HBV/HCV ISIS-2922 bij CMV
Nucleïnezuurreplicatie	stop ketenverlenging • remming ketenverlenging • remming reverse transcriptase	acidovir bij HSV penciclovir bij HSV azidothymidine bij HIV
Assemblage	proteaseremming	saquinavir bij HIV
Vrijkomen van het virus	remming neuraminidase	GG167 bij influenza A
Versterking van expressie van virale antigenen op de celmembran	immuno-cytolyse van geïnfecteerde cellen	interferon bij HBV en HCV

Toxiciteit

De therapeutische breedte van de antivirale middelen wordt voornamelijk bepaald door de specificiteit van de middelen voor virusgecodeerde processen. De eerste serische middelen werd gevonden bij het zoeken naar cytostatische farmaca en waren gericht op de remming van de DNA-synthese. Deze middelen waren dan ook zeer toxisch voor de niet geïnfecteerde (snel delende) humane cellen. Pas bij de ontdekking van aciclovir werd duidelijk dat een middel zeer specifiek gericht kan zijn tegen de virusreplicatie zonder de normale, niet geïnfecteerde cellen te beschadigen.

De toxiciteit wordt eerst *in vitro* en later in dierproeven geïnventariseerd, vooral op de gebieden van carcinogenese en voortplanting.¹ Naast de veiligheid bij kortdurende behandelingen is het voor deze middelen essentieel ook de toxiciteit op de langere termijn te bestuderen. Zo werd een trial na een gunstig resultaat van vier weken behandeling van een hepatitis-B-infectie met fialuridine al na twaalf weken gestopt vanwege dodelijke bijwerkingen door incorporatie in mitochondriaal DNA.² Ook is onverwachte toxiciteit mogelijk door interactie met een (geheel) ander geneesmiddel. Een voorbeeld hiervan is de letale combinatie van 5-fluorouracil met sorivudine, een efficiënt middel tegen Varicella Zoster-virus, waarbij omzetting door darmbacteriën een belangrijke factor bleek in de oorzaak van de toxiciteit.³

De effectiviteit van de therapie hangt af van de spiegels die worden bereikt op de plaats van replicatie in relatie tot de remmende concentratie (IC50 en 90). Van een aantal middelen bleek de biologische beschikbaarheid na orale toediening laag, waardoor intraveneuze toepassing noodzakelijk werd en daarmee de toepasbaarheid verminderd. Van een aantal middelen zijn nu prodrugs ontwikkeld die na orale toepassing een hoge spiegel, vergelijkbaar met intraveneuze toediening, van de werkzame stof opleveren (valaciclovir en famciclovir).^{4,5}

Valaciclovir is een valine-ester van aciclovir die volledig wordt opgenomen in het bloed. Bij de passage door de lever wordt de valine afgesplitst en komt aciclovir vrij. Door deze modificatie worden hogere spiegels bereikt, waardoor een lagere doseringsfrequentie kan worden toegepast. De effectiviteit is toegenomen vergeleken met orale aciclovir.

Falen van therapie

Er zijn een aantal oorzaken bekend waarom de therapie soms niet het gewenste resultaat oplevert. Behandeling van acute virusinfecties is meestal pas aan de orde als de patiënt symptomen vertoont. Dat betekent dat de gehele incubatieperiode verstreken is en dat er dus al dagen lang virusreplicatie heeft plaatsgevonden. Als de diagnostiek dan ook nog enkele dagen kost, is de schade al te groot.

Dit heeft geleid tot de noodzaak van een aanzienlijke versnelling van de virologisch diagnostische methodes. Daarnaast is de farmacokinetiek van de middelen van belang en kan een middel in te lage spiegels op de relevante locatie aanwezig zijn. Het nut van het meten van spiegels dringt ook in de virologie langzaam door, zeker nu de therapietrouw bij de combinatietherapie van HIV een probleem blijkt.

Resistentie tegen antivirale middelen werd al gevreesd nog voor men deze middelen op ruime schaal toepaste. Bij de virusreplicatie zijn viraal gecodeerde enzymen betrokken en het zijn juist deze enzymen waartegen de antivirale middelen gericht zijn. Bij de replicatie van het genoom worden fouten gemaakt, ook in de genen voor de virale enzymen. Als deze fouten niet letaal zijn voor het virus, ontstaan er dus virussen met mutant-enzymen. Gevolg hiervan kan zijn dat de substraatspecificiteit verandert en het virale enzym het antivirale middel niet langer herkent. Dit leidt dan tot resistentie (partieel of totaal) voor het middel. De frequentie van fouten bij de replicatie hangt af van het soort polymerase dat het virus gebruikt.

DNA-polymerases beschikken over een mechanisme met herstelmogelijkheden, waardoor het aantal fouten relatief klein blijft. Door het enorm hoge aantal kopieën dat gemaakt wordt tijdens de virusinfectie is de mutatiekans desondanks groot. Nog erger is het bij de RNA-polymerases respectievelijk reverse transcriptases van RNA- en retrovirussen. Deze enzymen zijn tot een miljoen maal slordiger (dan de DNA-polymerases) bij de replicatie van de genomen en de variabiliteit is daardoor zeer hoog. Dit leidt tot een 'wolk' van virussen die op elkaar lijken maar onderling verschillen. In zo'n populatie zullen gevoelige en resistente stammen voor kunnen komen. Toepassing van het antivirale middel leidt dan tot selectie van de resistente stammen.

Net als bij antibiotische therapie geeft antivirale monotherapie eerder aanleiding tot het ontstaan van en de selectie van resistente mutanten dan combinatietherapie. Combinatietherapie is erop gericht in de wolk van mutanten de reeds bestaande resistente stammen geen kans te geven en de replicatie maximaal te belemmeren zodat er een lage kans is op het ontstaan van mutaties, die immers alleen ontstaan tijdens virusvermeerdering.^{6,7} Bovendien is de kans dat er tegelijkertijd meerdere mutaties tegen de middelen uit de cocktail ontstaan zeer klein.

Interessant is de mogelijkheid mutaties gericht op te roepen en te gebruiken. Er zijn mutante HIV-stammen beschreven die zo weinig 'fit' zijn door een sterk verminderde replicatiesnelheid, dat de virale belasting toch laag blijft.⁸ Sommige resistente HSV-stammen blijken bij muisproeven niet meer te kunnen worden gereactiveerd uit de latente fase, waardoor recidiefinfecties niet kunnen optreden.⁹ Technieken voor het bepalen van de gevoeligheid van virussen voor de antivirale middelen zijn aanvankelijk steeds biologisch/fenotypisch. Pas na de bestudering van een aantal resistente stammen is het mogelijk het mutante gen en specifieke mutaties erin te herkennen. Als het merendeel van de mutaties op specifieke plaatsen in het gen clusteren, is een verandering in zo'n hot spot ook met genetische methodes op te sporen zoals bij HIV al enige tijd wordt toegepast. Ook hierin zijn snelle ontwikkelingen te zien. Aanvankelijk werd het verdachte stuk van het gen gesequenced, maar later werden selectieve PCR-testen, puntmutatie-assays en de 'differential probe' hybridisatie-assay ingevoerd. De laatste ontwikkeling, de 'line probe assay' (LiPA) maakt het mogelijk in één test vele mutaties die resistentie geven tegen alle mogelijke middelen te bestuderen¹⁰ en geeft de clinicus (in theorie) de mogelijkheid een optimale combinatie van middelen te kiezen.¹¹

Monitoring van antivirale therapie

Aanvankelijk werd het succes van de therapie afgemeten aan klinische eindpunten, zoals letaliteit van herpes simplex-encefalitis. Dat gaf retrospectief een beeld van de effectiviteit, maar geen mogelijkheid gaande de therapie het effect te volgen. Voor sommige infectieziekten waren laboratoriumparameters als surrogaatmarkers te gebruiken, zoals de ALAT bij hepatitis B of C of het aantal CD4+ lymfocyten bij HIV-infecties. Deze gaven de mogelijkheid het effect van therapie per patiënt (indirect) te volgen. Thans is door kwantitatieve moleculaire technieken verandering in de virale belasting rechtstreeks te volgen, bijv. in bloed of liquor. Zo kan snel inzicht ontstaan in de effectiviteit van de therapie en kan zondig de keuze van middelen worden gewijzigd. In onderzoeken is het verband tussen een hoge belasting en een ernstig klinisch beeld aannemelijk gemaakt voor HIV en CMV.

Antivirale therapie van herpesvirussen

Bij de DNA-replicatie van de herpesvirusgroep spelen naast enkele cellulaire enzymen een viraal gecodeerd thymidinekinase (vTK) en DNA-polymerase (vPol) een belangrijke rol. De prototypes van antiherpetica (aciclovir en ganciclovir) zijn guanosine-analoga die door het vTK worden gefosforyleerd tot de monofosfaatvorm waarna de cel zorgt voor verdere fosforylering tot de trifosfaatvorm. Daarna bindt het aciclovir/ganciclovir-trifosfaat aan het vPol en stopt de virale DNA-replicatie. Ook voor een deel van de nieuwe middelen is de eerste fosforyleringsstap door virale enzymen vereist.

Andere middelen als foscarnet en cidofovir (HPMPC) worden niet door virale enzymen gefosforyleerd en vereisen alleen de tussenkomst van het vPol voor de werking. In tabel II wordt een overzicht gegeven van het spectrum van de oude en nieuwe antiherpetica. Valaciclovir is een prodrug van aciclovir: de werkzame stof is dus ook aciclovir-3-fosfaat, maar de biologische beschikbaarheid - de bereikte spiegel - is veel hoger. Hetzelfde geldt voor de prodrug famciclovir van penciclovir.

Tabel II. Antiherpetica en hun spectrum.

Middel	HSV1	HSV2	VZV	CMV	EBV
Aciclovir/valaciclovir	+ T,P	+ T,P,S	-	- (P)	-
Ganciclovir	-	+	+	+	+*
Foscarnet	+	+	+	+	+*
Penciclovir/famciclovir	-	+	+	-	+*
Cidofovir	-*	+*	+*	++*	+*
Sorivudine	-*	-	++*	-	+*

T = therapeutisch, P = profylactisch, S = suppressief
 + = werkzaam, ++ = zeer werkzaam, - = onvoldoende werkzaam als therapeuticum

* = (nog) niet geregistreerd voor deze toepassing

Tabel III. Antiherpetica: aangrijpingspunten, toedieningsvormen en bijwerkingen.

Middel	Aangrijpingspunt	Toediening	Ernstige bijwerkingen
Aciclovir Valaciclovir	TK/Pol	po, iv, loc po	geen geen
Ganciclovir	TK/Pol	po, iv	beenmergremming
Foscarnet	Pol	iv	nefrot toxiciteit beenmergremming
Penciclovir Famciclovir	TK/Pol	iv, loc po	geen geen
Cidofovir**	Pol	iv, loc	nefrot toxiciteit
Sorivudine**	TK/Pol	po	fluorouracil letaliteit
ISIS-2922*	antisease	iv, intravitreaal	uveitis, vitritis

* = fase I/II, ** = fase II/III van de registratie
 po = per os, iv = intraveneus, loc = lokaal

In tabel III worden de aangrijpingspunten en de belangrijkste bijwerkingen samengevat. In de dagelijkse praktijk van antiherpetische therapie wordt weinig gebruik gemaakt van de resistentiebepalingen. Veelal wordt gevaren op het klinisch effect en wordt zondig veranderd van middel of wordt combinatietherapie ingezet. Er zijn wel fenotypische bepalingen mogelijk, al is die met name voor CMV tijdrovend en slecht reproduceerbaar.

Resistentie wordt vrijwel alleen gevonden bij immuungecompromitteerde patiënten. De meeste mutaties worden gevonden in de thymidinekinase- (achtige) enzymen. Verandering naar een middel dat via het vPol werkt, kan dan de infectie stoppen als men lang genoeg doorbehandelt. Bij latere HSV-recidieven ziet men (aanvankelijk) weer een gevoelige stam, namelijk de oorspronkelijke stam die bij de primo-infectie latent was geworden.¹² Voor CMV is de pp65-antigeentest bij immuungecompromitteerde patiënten een parameter bij de keuzes in de behandeling.¹³ De virale belasting wordt in een klein aantal behandelcentra bepaald. De kwaliteit van de kwantitatieve PCR is echter nog lang niet overal gewaarborgd.

Antivirale therapie van HIV

De eerste anti-HIV-middelen waren gericht op het bijzondere enzym dat nodig is voor de HIV-replicatie, het reverse transcriptase (RT). Dit enzym verzorgt onder andere de omgekeerde transcriptie van HIV-RNA in het provirale HIV-DNA. Door de hoge mutatiefrequentie van het virus ontstond zeer snel resistentie en werd al vroeg duidelijk dat monotherapie onvoldoende zou zijn. Aanvankelijk werden RT-remmers gecombineerd of gecombineerd, maar ook dan ontstond verminderde gevoeligheid of resistentie. Er zijn twee soorten RT-remmers: de nucleoside-analoga die competeren met de normale bouwstenen van het DNA, en de non-nucleoside-analoga die het katalytische deel van het RT remmen zonder zelf te worden ingebouwd.

Een tweede viraal gecodeerd enzym - het protease - is nodig om het grote precursor-polypeptide dat wordt gevormd, in kleinere (structurele) eiwitten te splitsen. Remming van dit proces vertraagt de uitscheiding van virionen uit de geïnfecteerde cellen en daarmee de verspreiding van de infectie. Remmers van het protease grijpen dus op een geheel ander punt in de replicatie aan en kunnen goed worden gecombineerd met de RT-remmers.

Combinatietherapie (tripel- of quadrupel) met tenminste twee RT-remmers en een of meer proteaseremmers heeft spectaculaire dalingen van de HIV-load opgeleverd.^{6,7}

Een groot probleem hierbij is de therapietrouw. Het grote aantal pillen, de tijden waarop moet worden geslikt en de afhankelijkheid van voedselinname verlagen de kwaliteit van het leven aanzienlijk, nog afgezien van de bijwerkingen van ieder van die middelen. In tabel IV wordt een overzicht gegeven van de beschikbare middelen.

Bij de meeste patiënten die nooit eerder zijn behandeld, daalt tijdens tripeltherapie de virale belasting tot niet detecteerbare waarden. Tegelijkertijd gaan de patiënten ook klinisch vooruit en verbeteren allerlei laboratoriummar-

kers. De opportunistische infecties treden niet op of verminderen in ernst. Helaas geldt dit niet voor alle patiënten. Het is nog te vroeg uitspraken te doen over de benodigde duur van de behandeling.

Tijdens adequate therapie van de HIV-infectie stijgt het aantal CD4+ lymfocyten. Onduidelijk was of ook de functie van deze cellen zou herstellen. In de monotherapie-onderzoeken bleek dat afhankelijk van het middel.¹⁴ Ook hierop zal dus moeten worden gelet bij het vervolgen van het therapie-effect.

Het optimale moment van starten met therapie is nog moeilijk vast te stellen en wordt in een aantal klinische onderzoeken bestudeerd. Voorlopig wordt in Nederland begonnen als de immuniteit nog redelijk goed is en de virale load relatief laag: CD4 < 350-500 cellen/mm³ en de HIV-RNA-load in het plasma >10,3 kopieën/ml.¹⁵

In de AIDS-behandelcentra zijn de mogelijkheden aanwezig voor de bepaling van de virale belasting voor en tijdens therapie. In enkele centra is de genotypische gevoeligheidsbepaling aan te vragen.

Tabel IV. Anti-HIV-middelen: aangrijpingspunten en bijwerkingen.

Middel	Aangrijpingspunt	(Ernstige) bijwerkingen
Zidovudine	RT (nucleoside analoog)	weinig; hoofdpijn, anemie, GI-symptomen, slapeloosheid en moeheid, pancreatitis bij kinderen
Zalcitabine	RT (nucleoside analoog)	rash
Didaosine	RT (nucleoside analoog)	pancreatitis, perifere neuropathie
Lamivudine	RT (nucleoside analoog)	weinig GI-symptomen, hoofdpijn
Stavudine	RT (nucleoside analoog)	perifere neuropathie, pancreatitis, GI-symptomen, hoofdpijn
Nevirapine	RT (non nucleoside analoog)	weinig; rash
Indinavir	protease	nefrolithiasis, hyperbilirubinemie, interactie met een scala van farmaca
Ritonavir	protease	heftige GI-symptomen (tijdelijk), interactie met een scala van farmaca, paresthesiën
Saquinavir	protease	GI-symptomen
Nelfinavir	protease	milde diarree, interactie met een scala van farmaca

RT = reverse transcriptase, GI = gastro-intestinaal

Antivirale therapie van hepatitis B- en C-virus

De chronische vormen van hepatitis B en C geven op den duur aanleiding tot cirrhose en hepatocellulair carcinoom. De frequentie is hoog: hepatitis B wordt bij 5 tot 10 procent van de volwassenen zonder immunestoornis, bij 20-40 procent met immunestoornissen en bij 90 procent van de kinderen die neonataal worden geïnfecteerd chronisch. Hepatitis C wordt bij minstens 70 procent chronisch progressief. Het zijn deze chronische vormen die behandeling vragen ter preventie van de letale complicaties.

De schade aan de lever wordt vooral veroorzaakt door de cytotoxische werking van de immunrespons, de virussen zelf zijn nauwelijks lytisch. Behandeling met interferon-alfa is gericht op het versterken van de immunrespons zodat de geïnfecteerde cellen worden opgeruimd. Interferon heeft daarnaast nog een licht remmende werking op de replicatie van de hepatitisvirussen.

Het effect van therapie is helaas niet groot en vaak ook niet blijvend. Na staken van de therapie stijgt de virale load en daarmee komen ook de symptomen weer terug.¹⁶ Niet-cirrotische patiënten met een HBV-infectie reageren in 40 procent, cirrotische in 35 procent op de interferon-alfa met een daling van het HBV-DNA tot onder de detectielimiet. Gunstige prognose hebben mensen met hoge HBV-DNA-load, HBe-antigeen en hoge transaminases: tekenen van een actieve hepatitis. Bij hepatitis C is de directe respons ook zo'n 40 procent, maar hier is de relapse kans zeer groot en is de blijvende respons niet hoger dan 25 procent. Bij patiënten met een cirrhose is het effect zeer gering, circa vijf procent reageert op therapie.

Er zijn enkele middelen die de replicatie van HBV en HCV remmen en die gecombineerd met interferon-alfa een hoger percentage van blijvende reacties kunnen opleveren.¹⁷

Tabel V vat de therapieën samen.

De monitoring van het effect van therapie berust op het bepalen van de virale belasting en parameters als transaminases en eventueel HBe-antigeen.

Tabel V. Antivirale therapie bij chronische hepatitis.

Virus	Middel	Aangrijpingspunt	(Ernstige) bijwerkingen
HBV	Interferon alfa	immuncytolyse translatieremming	influenza-achtig beeld: moeheid, koorts, depressie, suicide
HBV	lamivudine	DNA-pol	weinig; GI-symptomen, hoofdpijn
HBV	fam/penicilovir	DNA-pol	geen
HCV	Interferon-alfa	immuncytolyse translatieremming	influenza-achtig beeld: moeheid, koorts, depressie, suicide
HCV	ribavirine en interferon alfa	RNA-pol en immuncytolyse	anemie door ribavirine, verder als interferon-alfa

De literatuur over antivirale therapie is sterk toegenomen. De leerboeken blijven daar helaas altijd in achter. De nieuwe uitgave van Kucers¹⁸ is een goed naslagwerk met ruime informatie over de middelen (zoals de structuurformules) en de toepassingen.

Summary

Antiviral therapy is meant to inhibit the loss of cells during a viral infection. It can be given before (prophylactic) or after infection (therapeutic). Most antivirals are inhibitors of nucleic acid replication, but new drugs are effective in the phase of adsorption or release. Toxicity is dependent of the selectivity for viral processes; if cellular enzymes are also a substrate adverse effects do occur. Resistance to the drugs can diminish or abolish the antiviral effect. Monitoring of the therapy is possible by determination of the viral load and by sensitivity testing. Special attention is given to the drugs against herpesviruses, HIV and hepatitis B and C virus.

Literatuur

1. Szczech GM. Preclinical development of antiviral drugs. *Clin Infect Dis* 1996; 22: 355-60.
2. Honkoop P, Scholte IJR, Man RA de, Schalm SW. Mitochondrial injury. Lessons from the flaridinc trial. *Drug safety* 1997; 17: 1-7.
3. Nakayama H, Kinouchi T, Kataoka K, Akimoto S, Matsuda Y, Ohnishi Y. Intestinal anaerobic bacteria hydrolyse sorivudine, producing the high blood concentration of 5-(E)-2-bromovinyl) uracil that increases the level and toxicity of 5-fluorouracil. *Pharmacogenetics* 1997; 7: 25-43.
4. Perry CM, Faulds D. Valaciclovir. A review of its antiviral activity, pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy in herpesvirus infections. *Drugs* 1996; 52: 754-72.
5. Perry CM, Wagsfall AJ. Famciclovir. A review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in herpesvirus infections. *Drugs* 1995; 50: 396-415.
6. Jong MD de, Boucher CAB, Cooper DA, et al. Summary of the II International Consensus Symposium on Combined Antiviral Therapy and implications for future therapies. *Antiviral Research* 1997; 35: 65-82.
7. Jong MD de, Boucher CAB, Danner SA, et al. Summary of the International Consensus Symposium on management of HIV, CMV and hepatitis virus infections. *Antiviral Research* 1998; 37: 1-16.
8. Baek NK, Nijhuis M, Keulen W, et al. Reduced replication of 3TC-resistant HIV-1 variants in primary cells due to a processivity defect of the reverse transcriptase enzyme. *EMBO Journal* 1996; 15: 4040-9.
9. Stroop WG, Banks MC, Ovari H, Choudhri J, Brown SM. A thymidine kinase deficient HSV-2 strain causes acute keratitis and establishes trigeminal ganglionic latency, but poorly reactivates in vivo. *J Med Virol* 1994; 43: 297-309.
10. Schuurman R. State of the art genotypic HIV-1 drug resistance. *Curr Opin Infect Dis* 1997; 10: 480-4.
11. Moyle GJ. Use of viral resistance patterns to antiretroviral drugs in optimising selection of drug combinations and sequences. *Drugs* 1996; 52: 168-85.
12. Jansen CL, Maris-Tegeler WG, Wertheim van Dillen PMLE, Trissen PH, Weiland HT, Noordaa J van der. Aciclovir-resistente herpes simplex-virusinfecties bij immuuncompromitteerde patiënten. *Ned Tijdschr Geneesk* 1992; 136: 280-4.
13. Ehrnst A. The clinical relevance of different laboratory tests in CMV diagnosis. *Scand J Infect Dis* 1996; 100: S64-71.
14. Pakker NG, Koos MLL, Leeuwen R van, et al. *J Acq Imm Def Syndr and Human Retrovir* 1997; 16: 318-26.
15. Borletts JC, Lisseveld F, Hoepelman IM, Boucher CAB. AIDS: nieuwe ontwikkelingen II. Behandeling van HIV infectie. *Ned Tijdschr Geneesk* 1997; 141: 1036-43.
16. Hoonagale JH, di Bisceglie AM. The treatment of chronic viral hepatitis. *N Engl J Med* 1997; 336: 347-56.
17. Schalm SW, Brouwer JT, Chemello L, et al. Interferon ribavirin combination therapy for chronic hepatitis C. *Digest Dis & Sciences* 1996; 41: 3131-4.
18. Kucers A, Crowe SM, Grayson ML, Hoy JF. The use of antibiotics. A clinical review of antibacterial, antifungal and antiviral drugs. 1997 5th edition. Butterworth-Heinemann, Oxford.

Dr. P.M.E. Wertheim-van Dillen, medisch microbioloog
Academisch Medisch Centrum
Laboratorium voor Medische Microbiologie
Postbus 22660
1100 DD Amsterdam