



## Antivirale Behandlung und Resistenz

**Benedikt Simon und Elisabeth Puchhammer-Stöckl**

Zur Behandlung von Infektionen mit HIV und Hepatitis B Virus (HBV) steht eine immer größer werdende Anzahl von antiviralen Medikamenten zur Verfügung, die mit Vorgängen bei der Virusvermehrung interagieren und daher die Virusvermehrung spezifisch hemmen. Ein großes Problem bei der Behandlung dieser Infektionen ist aber nach wie vor die Entwicklung von Resistenzmutationen im Virusgenom, die unter Therapie entstehen können und zu einem Therapieversagen führen. Solche Resistenzmutationen können natürlich auch bei einer Neuinfektion übertragen werden. Die europaweite epidemiologische Überwachung dieser therapieresistenten Stämme und auch der Umgang mit resistenten Virusstämmen im klinischen Alltag ist daher von großer Bedeutung. Aus diesem Grund wurde letzte Woche beim „European Workshop on HIV und Hepatitis“, die „European Society for Antiviral Resistance“ (ESAR) gegründet, ein Netzwerk von Experten, die sich vor allem mit der Therapie- und Resistenzsituation bei HIV befassen, aber auch die Resistenzentwicklung bei HBV und Hepatitis C Virus (HCV) mittels multinationaler Studien verfolgen. Aus der Konferenz letzte Woche fassen wir nun hier die wichtigsten Neuigkeiten zusammen.

In der HIV-Therapie werden derzeit vor allem weitere Wirkstoffe in den schon bekannten antiviralen Substanzklassen wie Reverse Transkriptasehemmer, Proteasehemmer oder Integrasehemmer entwickelt. Nachdem vor kurzer Zeit die Struktur der HIV-Integrase aufgeklärt werden konnte (siehe VIE 11/2010), wurde auf Basis dieser Daten ein neuer Hemmstoff dieses Enzyms hergestellt. Ersten Studien zufolge soll dieser Wirkstoff auch bei Resistenzentwicklung gegen bereits verwendete Integrasehemmer noch wirksam

sein und eine höhere „genetische Barriere“ gegen Resistenzmutationen aufweisen. Die Substanz befindet sich derzeit in Phase 2 des Zulassungsvorgangs.

Weiters wurden auf dem Kongress die ersten europäischen Konsensusrichtlinien zur HIV- Tropismusbestimmung vorgestellt (auch nachzulesen in *The Lancet Infectious Diseases*, Early Online Publication, 22 March 2011, doi:10.1016/S1473-3099(10)70319-4). Wie wir in der VEI 18/09 bereits beschrieben haben, wird dabei der Zelltropismus der HIV-Stämme eines Patienten bestimmt. Daraus kann man dann erkennen, ob Medikamente, die einen bestimmten zellulären Korezeptor für HIV blockieren und dadurch die HIV-Infektion von Zellen hemmen, eingesetzt werden dürfen. Diese europäischen Richtlinien wurden von Experten verschiedener europäischer Zentren, unter anderem auch aus unserem Department, beschlossen. Die Richtlinien enthalten zahlreiche Empfehlungen, vor allem auch betreffend die genotypische Tropismusbestimmung mittels Sequenzierung, die auch bei uns am Department routinemäßig durchgeführt wird, und ihre Auswertung für die klinische Anwendung. Da die Therapie mit Korezeptorhemmern erst relativ kurz verfügbar ist und noch keine klaren Vorgaben für den Ablauf der Vortestung des HIV-Zelltropismus bestanden haben, sind diese Richtlinien nun ein wichtiger Schritt zu einer optimierten HIV-Therapie.

Eine chronische HBV Infektion kann ebenfalls bereits mit mehreren spezifisch wirkenden antiviralen Substanzen behandelt werden (siehe auch VEI 1/2008). Resistenzbildungen wurden vor allem häufig nach Monotherapie mit Lamivudin beobachtet. Durch die Entwicklung anderer Substanzen gegen HBV wie Entecavir, Tenofovir, Adefovir oder Telbivudin, hat man auch Alternativen um solche mutanten HBV Stämme unter Kontrolle zu halten und meist versucht man das durch „add on“ Therapien. Ein besonderes therapeutisches Problem stellt natürlich die Koinfektion von HBV und HIV dar, auch wenn manche Substanzen gegen beide Viren wirksam sind. Während weltweit von 2-4 Millionen HBV/HIV koinfizierten Patienten ausgegangen wird, sind solche Koinfektionen in Österreich eher selten. Nur 78 Patienten sind im österreichischen Kohortenbericht 2010 als HBV/HIV infiziert erwähnt.

Für die Behandlung der chronischen Hepatitis C Virus (HCV) Infektion wird nach langer Zeit nun bald eine neue Substanzklasse, die NS3- Inhibitoren, zur Verfügung stehen. Zwei Wirkstoffe stehen hier kurz vor der Zulassung. Neben den Therapieerfolgen zeigen

erste Studien leider auch schon das Vorkommen von Mutationen im HCV Genom, die zu Therapieresistenz führen. Daher wird es notwendig sein, bei mangelndem Ansprechen auf die Therapie eine Resistenztestung durchzuführen. Auch HCV/HIV Koinfektionen sind ein spezielles therapeutisches Problem, und weltweit wird von 7 Millionen solcher Fälle ausgegangen. Die österreichische Kohorte inkludiert derzeit 361 HCV/HIV koinfizierte Patienten.

An unserem Department werden Resistenztestungen bereits seit Jahren für die verschiedensten Virusinfektionen und Behandlungen durchgeführt, wie für HIV, HBV, Influenza oder Herpesviren und bald auch für HCV. Dieser Bereich der Virusdiagnostik entwickelt sich äußerst rasch weiter und ist eine dauernde Herausforderung, da eine ständige Anpassung an neue Therapien und Resistenzvarianten durchgeführt werden muss, und die Entwicklung von neuen diagnostischen Methoden und Interpretationsschemen notwendig ist. Umso größere Bedeutung kommt der internationalen Vernetzung von Expertengruppen zu, wie dies auch in der „European Society for Antiviral Resistance“ erfolgt.