



In der Zeit vom 26.04. bis 09.05. wurden am Department für Virologie der Medizinischen Universität Wien folgende Infektionen diagnostiziert:

- Adeno Virusnukleinsäurenachweis (PCR):** W: 1; Brochiolitis; aus resp. Sekret
Antigennachweis (Schnelltest): W: 1; aus Stuhl
- EBV IFT:** W: 11, B: 6, NÖ: 2, K: 5; 11 mal bei Verdacht auf Mononukleose davon 1 mal mit Transaminasenerhöhung, 3 mal bei Verdacht auf EBV-Infektion davon 1 mal mit Exanthem, 1 mal akute Cholezystitis, 1 mal grippaler Infekt und Ikterus, 1 mal Lymphadenitis, 1 mal Angina, 1 mal Fieber
Virusnukleinsäurenachweis (PCR): W: 9; 1 mal Morbus Hodgkin, 1 mal Fieber, 1 mal bei HIV-positivem Patienten; 2 mal aus EDTA-Plasma, 4 mal aus Lavage, 3 mal aus Serum, 1 mal aus Abstrichmaterial
- Entero Virusnukleinsäurenachweis (PCR):** W: 1; aus Stuhl
- Flavi HHT (Dengue):** W: 1; viraler Infekt
- FSME HHT + Elisa:** Stm: 1
- Hepatitis B ELISA:** W: 10
Virusnukleinsäurenachweis (PCR aus Serum): W: 6, OÖ: 2
- Hepatitis C ELISA:** W: 6, B: 2, K: 1, V: 1
Virusnukleinsäurenachweis (PCR aus Serum): W: 17, B: 2
Genotypisierung: Typ 1A: W: 2, B: 1, V: 1; **Typ 1B:** W: 4; **Typ 2A/2C:** W: 1; **Typ 3A:** W: 2, **Typ 4:** W: 1
- Hepatitis D Elisa:** W: 4
Virusnukleinsäurenachweis (PCR aus Serum): W: 2
- Hepatitis E Virusnukleinsäurenachweis (PCR aus Serum):** W: 1
- HSV1 Virusnukleinsäurenachweis (PCR):** W: 8; 1 mal bei Verdacht auf Herpesenzephalitis, 1 mal Aphasie, 1 mal bei HIV-positivem Patienten; 2 mal aus Liquor, 5 mal aus Lavage, 2 mal aus Serum, 1 mal aus Zungenabstrich
- HSV2 Virusnukleinsäurenachweis (PCR):** W: 1; Herpes simplex genitalis; aus Abstrichmaterial
- HIV ELISA und Western Blot:** W: 10, NÖ: 2, OÖ: 1, S: 2, Stm: 1, T: 1
- HPV Virusnukleinsäurenachweis (Hybridisierung, high risk):** W: 66, B: 10, NÖ: 12, Stm: 4, K: 8
- Influenza A KBR+HHT:** K: 1; Myokarditis
- Influenza B KBR-HHT:** W: 1, Lymphknotenschwellung
Virusisolierung: NÖ: 1; bei Verdacht auf Influenza; aus Abstrichmaterial

JC/BK Virusnukleinsäurenachweis (PCR): W: 2; 2 mal St.p. Nierentransplantation; 1 mal aus EDTA-Plasma und Harn, 1 mal aus Harn

Mumps KBR + ELISA: W: 1; bei Verdacht auf Mumps

Norovirus Antigennachweis: W: 4; 1 mal Diarrhoe; 4 mal aus Stuhl

Norovirus 2 Virusnukleinsäurenachweis (PCR): W: 6; 5 mal Diarrhoe, 1 mal St.p. Nierentransplantation und Pneumonie; 6 mal aus Stuhl

Parainfluenza 3 Virusnukleinsäurenachweis (PCR): W: 1; resp. Infekt, aus resp. Sekret

Parvo ELISA: W: 5, B: 2, K: 1; 2 mal bei Verdacht auf Ringelröteln, 1 mal in Gravidität (7. SSW), 4 mal Exanthem davon 1 mal mit Cephalea

Virusnukleinsäurenachweis (PCR): W: 8; 4 mal in Gravidität (7. SSW, 9. SSW, 17. SSW, 21. SSW), 1 mal Exanthem und Lymphadenitis, 1 mal Exanthem und bei Verdacht auf Parvovirusinfektion; 1 mal aus EDTA-Plasma, 7 mal aus Serum

Puumala IFT: Stm: 1; ANV und Anämie

Rota Antigennachweis (Schnelltest): W: 6; 1 mal rektale Blutung; 6 mal aus Stuhl

Agglutinationstest: W: 1; Gastroenteritis; aus Stuhl

RSV Antigennachweis: W: 2, NÖ: 1; 2 mal Rhinitis; 1 mal aus Nasensekret, 2 mal aus resp. Sekret

Varizellen-Zoster KBR + ELISA: W: 1; viraler Infekt

Virusnukleinsäurenachweis (PCR): W: 1, K: 1; 1 mal Exanthem; 1 mal aus Liquor, 1 mal aus Abstrichmaterial

Zytomegalie KBR + ELISA: W: 3; 1 mal bei Verdacht auf CMV-Infektion; 1 mal Infekt, 1 mal bei OP-Vorbereitung

Virusnukleinsäurenachweis (PCR): W: 25; 3 mal St.p. Konchenmarkstransplantation davon 1 mal bei ALL und 1 mal bei AML, 3 mal St.p. Nierentransplantation, 5 mal St.p. Lungentransplantation, 1 mal bei ALL, 1 mal bei Durchuntersuchung, 1 mal bei HIV-positivem Patienten; 17 mal EDTA-Plasma, 4 mal aus Lavage, 2 mal aus Serum, 1 mal aus Muttermilch, 1 mal aus Knochenmark, 2 mal aus Harn

Virusisolierung (Zellkultur): W: 1; Splenomegalie; aus Harn

**Epidemiologische Trends: Nach wie vor gehäuft Parvovirusinfektionen.
1. FSME-Fall in Österreich (Steiermark).**

Neue Therapiestrategien gegen Hepatitis C

Eva Geringer und Heidemarie Holzmann

Weltweit sind derzeit ca. knapp 200 Millionen Menschen chronisch mit dem Hepatitis-C-Virus infiziert. Bis dato besteht die Standardtherapie der Hepatitis C aus einer Kombination von pegyliertem Interferon- α (pegIFN) und Ribavirin (RBV). Während

sich bei den Genotypen 2 und 3 damit recht gute Therapieerfolge von bis zu 80% erzielen lassen, erreicht man beim Genotyp 1 nur in bis zu maximal 50% eine „Sustained Virologic Response“ (SVR), d.h. ein dauerhaftes Therapieansprechen.

Für die Therapieentscheidung insbesondere bei Genotyp-1-Patienten stehen mittlerweile eine Reihe von Faktoren zur Verfügung, mit denen sich die Wahrscheinlichkeit des Therapieansprechens einschätzen lässt (VEI 13/2010). Im Zuge der Individualisierung der antiviralen Therapie lassen sich Dauer sowie Dosierung der Therapie optimal anpassen, um einerseits eine möglichst hohe Rate an SVR zu erreichen und andererseits die Toxizität bzw. Nebenwirkungsrate durch eine möglichst kurze Exposition zu vermindern. Zudem ist ein solches Vorgehen auch noch kosteneffektiv.

Nichtsdestotrotz sind Verbesserungen der Therapie dringend von Nöten, da diese mit nicht unerheblichen Nebenwirkungen behaftet ist und die oben erwähnte Therapie-Ansprechrage von max. 50% beim Genotyp 1 alles andere als befriedigend ist. Zahlreiche direkt wirksame antivirale Substanzen („DAA = direct acting antivirals“) befinden sich momentan in klinischer Entwicklung, und zwei Protease-Inhibitoren, Boceprevir und Telaprevir, stehen knapp vor Ihrer Zulassung durch die amerikanische Arzneimittelbehörde FDA.

Angriffs-Punkt dieser Medikamente ist die NS3/4A-Serin-Protease des Hepatitis-C-Virus (HCV), die für die Spaltung des viralen Polyproteins essentiell ist. Für beide Substanzen haben zahlreiche Studien gute Therapieerfolge beim Genotyp 1 gezeigt, und zwar sowohl bei therapienaiven als auch bei bereits vorbehandelten Patienten (Telaprevir: PROVE-, ILLUMINATE-, ADVANCE-, REALIZE-Studien; Boceprevir: RESPOND-, SPRINT-Studien). So konnte durch die zusätzliche Gabe des Proteaseinhibitors zur Standardtherapie bei bisher unbehandelten HCV-Genotyp-1-Patienten in etwa 20 bis 25% häufiger ein SVR erzielt werden als unter Standardtherapie alleine. Bei der PROVE-3-Studie konnte bei insgesamt 51 bzw. 53% der Patienten, die unter IFN/RBV alleine keinen Therapieerfolg erzielt bzw. einen Therapie-Durchbruch oder Rückfall erlitten hatten, ein SVR nach 24 bzw. 48 Wochen Therapie mit einem Telaprevir-basierten Schema erreicht werden (McHutchison et al; NEJM April 2010). In der RESPOND-2-Studie (Bacon et al; NEJM März 2011) konnten

59 bzw. 66% SVR bei Patienten, die dies unter Standardtherapie nicht erreicht hatten, nach einer 4-wöchigen „Lead-In-Phase“ mit IFN/RBV und anschließendem 32- bzw. 44-wöchigem Boceprevir-basiertem Schema erzielt werden.

Die höheren Heilungsraten gegenüber einer Standardtherapie mit pegIFN/RBV alleine konnten jedoch jeweils nur unter einer Dreifachtherapie mit Telaprevir bzw. Boceprevir und pegIFN/RBV erreicht werden. Verabreichte man die Proteasehemmer nämlich als Monotherapie, kam es nach anfänglichem Abfall der Viruslast bei mehreren Patienten zum Therapiedurchbruch, bedingt durch das rasche Auftreten von resistenten Virusmutanten. Zahlreiche Resistenzmutationen sind inzwischen sowohl für Telaprevir als auch für Boceprevir beschrieben, darunter auch viele Kreuzresistenzen, was eine Kombination beider Substanzen sinnlos macht. Das rasche Entstehen dieser resistenten Mutanten unter Monotherapie reflektiert die große Zahl viraler Quasispezies im Wirt. Nach Beenden einer Telaprevir-Monotherapie und somit Wegfall des Selektionsdrucks wurden die resistenten Virusmutanten in einer Studie von Sarrazin et al. (Gastroenterology; Mai 2007) innerhalb von 3 bis 7 Monaten wieder durch Wildtyp-Viren ersetzt. Sullivan et al. präsentierten am heurigen 46. EASL-Kongress in Berlin ähnliche Daten von Patienten nach Telaprevir-basiertem-Therapieversagen (EASL 2011; Abstract 8).

Glücklicherweise gibt es gegen Interferon keine Resistenzentwicklung. Somit müssen vorläufig wohl die Nebenwirkungen von Interferon und Ribavirin weiterhin in Kauf genommen werden, zusätzlich zu denen der neuen Proteasehemmer (vor allem Anämie und Hautausschläge bei Telaprevir und Anämie und Geschmacksstörungen bei Boceprevir). Auch wird die Therapie nicht weniger kompliziert – dennoch ist der Vorteil der oben beschriebenen erhöhten SVR-Raten beim HCV-Genotyp 1 signifikant. Weitere Protease-Hemmer befinden sich derzeit in klinischer Entwicklung.

Eine weitere Substanzgruppe in klinischer Entwicklung sind die Polymerasehemmer, deren Angriffspunkt die NS5B-Polymerase des Hepatitis-C-Virus darstellt. Man unterscheidet zwischen Nukleosid- und Non-Nukleosid-Inhibitoren (NI bzw. NNI). Bedingt durch die unterschiedlichen Bindungsstellen am NS5B-Protein unterscheiden sich die Resistenzprofile (und auch die Genotyp-Sensitivität): NIs selektieren weniger

häufig Resistenz-Mutationen als NNIs (und auch als die oben beschriebenen Proteaseinhibitoren).

Weitere mögliche Angriffspunkte für direkt wirksame antivirale Substanzen, die derzeit untersucht werden, sind die HCV-NS2/3-Autoprotease, die NS3-RNA-Helicase, das NS5A- und das NS4B-Protein. „Small molecules“ gegen andere Angriffsziele im Vermehrungszyklus des HCV sind in Entwicklung (z.B. Entry-Inhibitoren), aber auch Wirtsproteine als potentielle Ziele einer Therapie gegen HCV (z.B. Cyclophilin) werden untersucht.

Für die Zukunft besteht also die Hoffnung, dass eine Kombination von direkt wirksamen antiviralen Medikamenten gegen HCV aus verschiedenen Substanzklassen, ähnlich der HAART (Highly Active Antiretroviral Therapy) gegen HIV, eine Resistenzentwicklung hintan hält und letztlich die Notwendigkeit einer Kombination mit Interferon minimieren wird. Erste Erfolge einer Quadrupeletherapie (zwei DAAs+IFN+RBV) mit 100% Abfall der Viruslast unter die Nachweisgrenze nach 28-tägiger Therapie wurden von Zeuzem et al auf der AASLD 2010 präsentiert (Abstr.LB-1). In jedem Fall wird die Entstehung resistenter Mutanten nicht gänzlich unterbunden werden können, sodass der Resistenztestung – ähnlich wie bei HIV – eine große Bedeutung für die Optimierung der Behandlung zukommen wird.