



In der Zeit vom 08.04.2014 bis 21.04.2014 wurden am Department für Virologie der Medizinischen Universität Wien folgende Infektionen diagnostiziert:

**Adeno KBR:** B: 1; 1 mal Hepatopathie

**Virusnukleinsäurenachweis (PCR):** W: 1; 1 mal aus Stuhl

**Virusisolierung:** T: 1; 1 mal Verdacht auf Infektion; 1 mal aus Abstrichmaterial

**Corona Virusnukleinsäurenachweis (PCR):** W: 1; 1 mal Verdacht auf Pneumonie;  
1 mal aus Rachensekret

**EBV IFT:** W: 5, NÖ: 1; 1 mal Infektion, 1 mal Lymphknotenschwellung, 1 mal Verdacht auf Mononukleose/Pfeiffresches Drüsenfieber, 1 mal Status febrilis, 1 mal entzündliches Geschehen, 1 mal Lymphknotenschwellung, Status febrilis

**Virusnukleinsäurenachweis (PCR):** W: 5, B: 1; 1 mal Lymphknotenschwellung bei Morbus Hodgkin, 1 mal chron. Diarrhoe, 1 mal fieberhafter Infekt, 1 mal nekr. Encephalitis; 4 mal aus Serum, 1 mal aus Liquor, 1 mal aus EDTA Plasma

**Entero KBR (Picorna und Coxsackie B):** W: 1; 1 mal Gravidität (14. SSW)

**Hepatitis B ELISA:** W: 1

**Virusnukleinsäurenachweis (PCR aus Serum):** W: 5, NÖ: 2

**Hepatitis C ELISA:** W: 4, NÖ: 1, B: 1, K: 1, Stm: 1

**Virusnukleinsäurenachweis (PCR aus Serum):** W: 11, NÖ: 2, B: 1, OÖ: 2

**Genotypisierung: Typ 1:** W: 1; **Typ 1A:** W: 9, NÖ: 1, OÖ: 1; **Typ 1B:** W: 3, B: 1; **Typ 3A:** W: 9, NÖ: 1, Stm: 1, V: 1

**Hepatitis E Virusnukleinsäurenachweis (PCR):** W: 1, OÖ: 1

**Herpes simplex KBR + ELISA:** W: 1

**HSV1 Virusnukleinsäurenachweis (PCR):** W: 5; 1 mal St.p. Lungentransplantation, 1 mal Pneumonie; 4 mal aus Lavage, 1 mal aus EDTA-Plasma

**HHV6 Virusnukleinsäurenachweis (PCR):** W: 1, 1 mal Zustand nach Lebertransplantation; 1 mal aus EDTA Plasma

**HHV7 Virusnukleinsäurenachweis (PCR):** W: 1; 1 mal Zustand nach Lebertransplantation; 1 mal aus EDTA Plasma

**HIV ELISA und Western Blot:** W: 5, NÖ: 2, OÖ: 3, S: 1

**HPV Virusnukleinsäurenachweis (high risk):** W: 69, NÖ: 9, B: 7, Stm: 8, K: 11, T: 1

**Influenza A KBR+HHT:** W: 4; 1 mal Fieber, 1 mal Verdacht auf Influenza, 1 mal resp. Infekt, 1 mal unklare Läsion weiße Substanz  
**Virusnukleinsäurenachweis (PCR):** S: 1, Stm: 2; 3 mal Verdacht auf Influenza; 3 mal aus Abstrichmaterial  
**Virusisolierung (Zellkultur):** W: 18, Stm: 1, T: 3; 22 mal Verdacht auf Influenza; 22 mal aus Abstrichmaterial

**Influenza B KBR-HHT:** W: 1; 1 mal Fieber unklarer Ursache

**Metapneumovirus Virusnukleinsäurenachweis (PCR):** NÖ: 1; 1 mal Husten; 1 mal Rachensekret

**Mycoplasma pneumoniae KBR:** NÖ: 1, K: 1; 1 mal Pneumonie, 1 mal Infekt der Atemwege, Status febrilis

**Norovirus Virusnukleinsäurenachweis (PCR):** W: 1; 1 mal aus Stuhl

**Parvo ELISA:** W: 1, B: 1, OÖ: 1; 1 mal Verdacht auf Infektion, 1 mal Gelenkschmerzen, 1 mal Gelenkschwellung  
**Virusnukleinsäurenachweis (PCR):** W: 5, OÖ: 1; 1 mal in Gravidität (14. SSW), 1 mal Verdacht auf Infektion, 1 mal Polyhydramnion, 1 mal diskretes, kleinfleckiges Exanthem, 1 mal Dermatomyositis; 5 mal aus Serum

**Rhino Virusnukleinsäurenachweis (PCR):** W: 4, T: 1; 2 mal Atemwegsinfekt, 1 mal Husten, 1 mal Bronchiolitis, 1 mal Pneumonie

**Rota Virusnukleinsäurenachweis (PCR):** W: 3, K: 1; 1 mal Diarrhoe, 1 mal Gastroenteritis; 4 mal aus Stuhl  
**Antigennachweis:** K: 1; 1 mal Gastroenteritis; 1 mal aus Stuhl

**RSV KBR:** NÖ: 3, T: 1; 3 mal Verdacht auf RSV, 1 mal Viruspneumonie; 3 mal aus Abstrichmaterial, 1 mal aus Rachensekret  
**Virusisolierung:** B: 1, NÖ: 1, K: 2; 2 mal RSV-Verdacht, 1 mal viraler Infekt; 2 mal aus Abstrichmaterial, 2 mal aus Rachensekret  
**Antigennachweis:** K: 2; 2 mal RSV-Verdacht; 2 mal aus Abstrichmaterial

**Varizellen-Zoster KBR + ELISA:** B: 2, K: 1; 1 mal Varizellen, 1 mal Facialispäres  
**Virusnukleinsäurenachweis (PCR):** W: 2; 1 mal Verdacht auf Varizellen, 1 mal Leukämie; 2 mal aus Abstrichmaterial

**Zytomegalie KBR + ELISA:** W: 2, B: 1; 1 mal Exanthem, Transaminasen erhöht, 1 mal Infektion, 1 mal bei chronischer Hämodialyse  
**Virusnukleinsäurenachweis (PCR):** W: 38, B: 1; 3 mal Leukämie, Knochenmarktransplantation, 5 mal Lungentransplantation, 2 mal fragliche Infektiosität, 5 mal Nierentransplantation, 2 mal Verdacht auf Leukämie, 1 mal Verdacht auf CMV-Infektion, 1 mal Knochenmarktransplantation, 1 mal bei Colitis ulcerosa, 1 mal Colitis unklarer Genese; 30 mal aus EDTA-Plasma, 3 mal aus Lavage, 3 mal aus Serum, 1 mal aus Harn, 2 mal aus Biopsiematerial

### Epidemiologische Trends:

Weiterer Rückgang der positiven Influenzavirus-Nachweise.

## Hoffnung auf ein neues Hepatitis B Medikament

**Robert Strassl und Theresia Popow-Kraupp**

Weltweit sind mehr als 350 Millionen Menschen chronisch mit dem Hepatitis B Virus (HBV) infiziert und haben damit ein hohes Risiko für die Entwicklung einer Leberzirrhose oder eines primären Leberzellkarzinoms. Jedes Jahr versterben mehr als 600.000 Personen an den Folgen einer chronischen HBV Infektion. Obwohl es seit ca. 30 Jahren eine sehr wirksame Impfung gegen HBV gibt, ist das Problem nach wie vor sehr groß, und die HBV Infektion zählt immer noch zu den häufigsten Virusinfektionen des Menschen. Existierende Behandlungsmöglichkeiten führen zwar zu einer Senkung der Viruslast, aber nur in seltenen Fällen zu einer Ausheilung und sind zum Teil mit starken Nebenwirkungen behaftet. Es besteht daher ein großer Bedarf für wirksamere und nebenwirkungsärmere Medikamente, wie das vor kurzem bei der Therapie der Hepatitis C gelungen ist. Eine aktuelle Publikation in Science [Lucifora et al.; Science 2014; 343: 1221-28] lässt Hoffnung aufkommen, dass ein ähnlicher Erfolg auch bei der chronischen Hepatitis B möglich werden kann.

Das Hepatitis B Virus ist ein kleines, umhülltes DNA-Virus, das seinen Lebenszyklus für die Etablierung einer langen Persistenz in den Leberzellen optimiert hat. Dies gelingt dadurch, dass die genetische Information des Virus nach der Infektion von Leberzellen in Form einer sogenannten, covalently closed circular DNA' (cccDNA) als Minichromosom neben der zellulären chromosomalen DNA persistiert. Diese DNA dient als Matrize für die Replikation sowie die Bildung neuer Viren und schafft die Voraussetzung für die Etablierung der persistierenden HBV-Infektion. Eine effektive und sichere Ausheilung erfordert daher die Eliminierung dieser cccDNA aus den Kernen infizierter Zellen, was bisher nur sehr selten gelungen ist. Derzeit bestehen zwei Möglichkeiten für die Therapie der chronischen HBV Infektion: Die eine umfasst Nukleosid- bzw. Nukleotidanaloga, die aufgrund ihres minimalen Nebenwirkungsprofils sehr breite Anwendung finden. Diese Medikamente hemmen sehr wirkungsvoll die virale DNA-Polymerase und dadurch die Virusvermehrung und verhindern damit die Spätfolgen einer chronischen Entzündung (z.B. Zirrhose, hepatozelluläres Karzinom).

Sie müssen jedoch über Jahrzehnte verabreicht werden, weil sie keinen Einfluss auf die im Zellkern vorhandene cccDNA haben und nicht zu einer tatsächlichen Viruseliminierung und damit Ausheilung führen.

Die zweite Therapiemöglichkeit besteht in der Verabreichung von PEG-Interferon-alpha, das bereits seit mehreren Jahren für die Behandlung der chronischen Hepatitis B zugelassen ist. Diese Therapie ist mit starken Nebenwirkungen verbunden, und die in seltenen Fällen (maximal 12%) beobachtete Ausheilung ist daher teuer erkauft. Die Wirkungsweise von Interferon-alpha beruht zum einen auf der Zerstörung von HBV-infizierten Hepatozyten durch die Stimulation von natürlichen Killerzellen und cytotoxischen T-Zellen, zum anderen wurde jedoch auch eine direkte Wirkung von Interferon-alpha auf die virale cccDNA beobachtet.

In der nun erschienenen Publikation wurde dieser direkte antivirale Wirkungsmechanismus des Interferon-alpha sowohl in vitro als auch mit Hilfe eines Mausmodells aufgeklärt. Die Autoren konnten zeigen, dass Interferon-alpha in einer hohen Dosierung den spezifischen Abbau der HBV cccDNA im Kern der Leberzelle über die Aktivierung nuklearer Deaminasen induziert. Deren Aufgabe ist die Erkennung und Schädigung Zell-fremder DNA, sodass diese aus dem Zellkern beseitigt werden kann. Diese Enzyme (APOBEC3 Familie) bewirken chemische Veränderungen (Deaminierung) in der viralen cccDNA, nicht aber in der genomischen DNA der Leberzelle, wodurch deren Abbau ermöglicht wird. Im Falle des durch Interferon-alpha aktivierten APOBEC3A erfolgt die Erkennung der HBV cccDNA über eine Interaktion mit dem HBV-core Protein, das an die cccDNA bindet und dadurch deren spezifische Deaminierung gewährleistet.

Leider werden Leberzellen im Verlauf der Therapie refraktär gegenüber der Wirkung von Interferon-alpha, und eine Dosiserhöhung kommt aufgrund der ohnehin schon starken Nebenwirkungen nicht in Frage. Die Autoren entdeckten jedoch eine mögliche Lösung dieses Problems indem sie zeigten, dass eine weitere Deaminase aus der APOBEC3 Familie mit der gleichen Wirkung auf die cccDNA (APOBEC3B) über den Lymphotoxin-beta Rezeptor aktiviert werden kann. Diese Aktivierung kann durch einen Antikörper erfolgen, der für die Therapie maligner Erkrankungen des Menschen entwickelt wurde. Im Mausmodell führten bereits geringe Dosen dieses Antikörpers zur

APOPEC3B-vermittelten Zerstörung der cccDNA im Zellkern und damit einhergehend zu einer Reduktion der viralen DNA im peripheren Blut. Auch bei APOPEC3B erfolgt die spezifische Erkennung der HBV cccDNA über die Interaktion mit dem HBV-core Protein. In weiteren Untersuchungen konnte sowohl in vitro als auch in vivo (Mausmodell) weder eine Hepatotoxizität noch eine Schädigung genomischer DNA nachgewiesen werden. Das berechtigt zur Hoffnung auf die Entwicklung neuer und besser verträglicher Therapiemöglichkeiten für die Ausheilung der chronischen Hepatitis B.