



ZENTRUM FÜR VIROLOGIE
MEDIZINISCHE UNIVERSITÄT WIEN

Für den Inhalt verantwortlich:
Prof. Dr. J. Aberle, Prof. Dr. St. Aberle, Prof. Dr. H. Holzmann,
Prof. Dr. Th. Popow-Kraupp, Prof. Dr. E. Puchhammer
Redaktion:
Dr. Eva Geringer
Zentrum f. Virologie d. Med. Universität Wien
1090 Wien, Kinderspitalgasse 15
Tel. +43 1 40160-65500 Fax: +43 1 40160-965599
e-mail: virologie@meduniwien.ac.at
homepage: www.virologie.meduniwien.ac.at

Ein neuer Wirkstoff für die spezifische antivirale Therapie der Zytomegalievirus-Infektion

Claudia Honsig

Die Primärinfektion mit dem Zytomegalievirus (CMV) verläuft bei immunkompetenten Personen in der Regel asymptomatisch oder mit uncharakteristischen grippeartigen Symptomen und bedarf aufgrund der Milde des Krankheitsverlaufes keiner spezifischen antiviralen Therapie. Auch CMV Reaktivierungen, die nach Etablierung der persistierenden, latenten Infektion auftreten, sind bei immunkompetenten Personen klinisch unauffällig und nicht therapiebedürftig. Im Gegensatz dazu kann es bei Personen mit angeborenem oder erworbenem Immundefekt oder unter immunsuppressiver Therapie zu einer schweren systemischen CMV-Infektion mit Schädigung von Lunge, Leber und Darm oder Auge kommen. Auch frühgeborene Kinder sind durch eine peri- bzw. früh postnatale Infektion besonders gefährdet und können schwer erkranken. Bei pränatalen Infektionen, die vorwiegend im Rahmen einer CMV Primärinfektion der Mutter während der Schwangerschaft vorkommen, kann es zur bleibenden Schädigung des Kindes kommen (siehe dazu auch VEI Nr. 05/16 und 04/11).

Die therapeutischen und prophylaktischen Optionen gegen solche schweren CMV Infektionen sind derzeit begrenzt. Die Therapie mit derzeit verfügbaren spezifischen antiviralen Substanzen, die first line Substanz Ganciclovir bzw. die Ganciclovir Prodrug Valganciclovir, und die erst in zweiter Linie verwendeten Substanzen Foscarnet und Cidofovir, gehen mit zum Teil erheblichen Nebenwirkungen einher und sind unter anderem myelo- und nephrotoxisch. Das Spektrum der Nebenwirkungen schränkt den Einsatz der genannten Substanzen daher ein, für die Gabe in der Schwangerschaft

sind sie nicht zugelassen und auch der Einsatz bei Kindern stellt einen „off-label-use“ dar. Ein weiteres Problem ist die Entwicklung von Resistenzen, die bei längerem und wiederholtem Einsatz dieser Medikamente auftreten können. Das zeigt kürzlich der Fall einer Transplantationspatientin die 2015 eine Spenderlunge erhielt. Da die Patientin CMV seronegativ war, also noch nie eine CMV Infektion hatte, die Lunge aber CMV positiv war, erhielt sie eine übliche Standard Prophylaxe mit Ganciclovir /Valganciclovir, um eine Primärinfektion zu vermeiden. Bereits nach 60 Tagen Prophylaxe wurde bei der Patientin eine deutliche Leukopenie diagnostiziert und die Ganciclovir Dosis musste reduziert werden. Unter der reduzierten Dosis wurde dann allerdings CMV im Blut nachgewiesen und blieb trotz Valganciclovir Prophylaxe konstant über Monate nachweisbar. Etwa ein Jahr nach Transplantation kam es schließlich zu einem deutlichen Anstieg der CMV-Last im Blut trotz Prophylaxe und die genaueren Virusanalysen zeigten eine Mutation im Phosphotransferase Gen (UL97) des Virus, die typischerweise zu einer Resistenz gegen Ganciclovir führt. Ganciclovir (Valganciclovir), ein Nukleosidanalogue, wird intrazellulär aktiviert und die virusspezifische Phosphotransferase phosphoryliert es zum Ganciclovir-Monophosphat, Kinasen der Wirtszelle phosphorylieren es anschließend zum antiviral aktiven Triphosphat. Durch spezifische Mutationen im UL97 kann Ganciclovir nicht mehr aktiviert werden. Die Patientin hatte aufgrund der hohen Virusreplikation nun ein deutlich erhöhtes Risiko, eine schwere CMV Erkrankung zu entwickeln. Daher wurde eine Therapie mit Foscarnet initiiert, das nicht durch Resistenzmutationen im UL97 beeinflusst wird, aber wegen hoher Nephrotoxizität nicht gerne verwendet wird, und das konnte die Viruslast schließlich deutlich reduzieren. Es können sich aber auch Isolate mit Resistenzen gegen Foscarnet (ein Pyrophosphatanalogue) und Cidofovir (ein azyklisches Nukleosidphosphat) entwickeln. Die Resistenzen basieren hier auf spezifischen Mutationen in der viralen DNA Polymerase (UL54). Die Resistenz Mutationen der CMV Gene UL97 und UL54 sind gut charakterisiert und können mittels Sequenzanalyse erfasst werden. Auch Kreuzresistenzen gegen alle Substanzen im Polymerase Gen wurden in seltenen Fällen beschrieben, sodass in diesen Fällen keine der verfügbaren spezifischen Therapien wirksam ist.

Aufgrund der schwerwiegenden Nebenwirkungen der etablierten spezifischen Therapien und auch wegen der möglichen Resistenzentwicklungen werden neue Behandlungsmöglichkeiten für CMV Infektionen dringend benötigt. Unter diesen gibt es derzeit z.B. die zelluläre adoptive Immuntherapie, bei der CMV-spezifische zytotoxische T-Zellen Transplantationspatienten mit CMV-Infektionen verabreicht werden. Die zelluläre adoptive Immuntherapie ist allerdings aufwendig und teuer und daher auf den Einsatz in spezialisierten Zentren beschränkt. Ein weiterer Ansatzpunkt in der Prophylaxe und Therapie von CMV-Infektionen ist die Gabe von CMV-spezifischen Antikörpern (Hyperimmunglobulin), die zum Beispiel bei CMV Primärinfektionen in der Schwangerschaft (derzeit noch off-label) zur Reduktion der Rate von intrauterinen Übertragungen bzw. zur Reduktion der Schwere der Schädigung des Kindes verabreicht werden.

Mehrere neue spezifische antivirale Therapien wurden bereits entwickelt. Darunter erwähnenswert sind die Substanzen Maribavir und Brincidofovir, die jedoch nach erfolgreichen Phase I und II Studien in den Phase III Studien die definierten Studienziele (die Prävention klinisch signifikanter CMV-Erkrankung) nicht erreichen konnten. Es gibt nun aber begründete Hoffnung auf die baldige Verfügbarkeit eines neuen, vielversprechenden Wirkstoffs. Letermovir (Merck, Sharp und Dohme) hat sich in einer Phase III Studie zur Prophylaxe klinisch relevanter CMV-Infektionen bei erwachsenen seropositiven Patienten nach allogener hämatopoetischer Stammzelltransplantation (HSCT) als wirksam erwiesen. Unter Letermovir traten klinisch relevante CMV-Infektionen (definiert als CMV-Erkrankung oder therapiebedürftige CMV-Virämie) mit 37.5% signifikant seltener auf als im Placebo-Arm mit 60.6%. Der Wirkmechanismus von Letermovir ist neu. Die Substanz hemmt die virale Terminase (UL56), die am Schneiden und Verpacken der Virus-DNA beteiligt ist. Das Enzym kommt beim Menschen nicht vor. Bisher wurde keine hämatologische oder renale Toxizität beobachtet und insgesamt lag die Nebenwirkungsrate in der vorgestellten Studie auf Placeboniveau. Es wird beobachtet, ob Resistenzen gegen Letermovir entstehen und zu deren Nachweis werden gegebenenfalls entsprechende genotypische Resistenztests entwickelt. Kreuzresistenzen mit den bereits länger angewandten Medikamenten sind aufgrund des neuartigen

Wirkungsmechanismus jedoch nicht zu erwarten. Da die präsentierten Daten eindrucksvoll die Wirksamkeit und Sicherheit von Letermovir in der Prophylaxe der CMV Reaktivierung bei HSCT Patienten zeigen ist eine baldige Zulassung des Medikaments aussichtsreich und es wird vermutlich in Zukunft eine große Bedeutung in der Prophylaxe und Therapie der CMV-Infektion erlangen.

Literatur:

1. El Chaer F et al How I treat cytomegalovirus infection in hematopoietic cell transplantation recipients. Blood 2016
2. Melendez DP and Razonable RR. Letermovir and inhibitors of the terminase complex: a promising new class of investigational antiviral drugs against human cytomegalovirus. Infection and Drug Resistance 2015
3. Chemali RF et al. Letermovir for Cytomegalovirus Prophylaxis in Hematopoietic-Cell Transplantation. N Engl J Med 2014
4. Marty FM, Ljungman PT, Chemaly RF, et al. A Phase III Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Letermovir (LET) for Prevention of Cytomegalovirus (CMV) Infection in Adult CMV-Seropositive Recipients of Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation (HCT). Presented at: BMT Tandem Meetings; February 23-26, 2017; Orlando, Florida.