



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

Im Zeitraum von 12.09.2017 bis 25.09.2017 wurden am Zentrum für Virologie folgende Infektionen diagnostiziert:

Adeno	W	NÖ	B	OÖ	S	Stm	K	T	V
<i>direkter Virusnachweis:</i>	2					1			
<i>serolog. Infektionsnachweis:</i>									

Klin. Auffälligkeiten:

Chikungunya	W	NÖ	B	OÖ	S	Stm	K	T	V
<i>direkter Virusnachweis:</i>									
<i>serolog. Infektionsnachweis:</i>	1								

Klin. Auffälligkeiten:

Cytomegalie	W	NÖ	B	OÖ	S	Stm	K	T	V
<i>direkter Virusnachweis:</i>	28								
<i>serolog. Virusnachweis:</i>	2						2		

Klin. Auffälligkeiten: 1 mal in der Gravidität

Dengue	W	NÖ	B	OÖ	S	Stm	K	T	V
<i>direkter Virusnachweis:</i>									
<i>serolog. Virusnachweis:</i>	1								

Klin. Auffälligkeiten:

EBV	W	NÖ	B	OÖ	S	Stm	K	T	V
<i>direkter Virusnachweis:</i>	12						3		
<i>serolog. Infektionsnachweis:</i>	9						1		
<i>Klin. Auffälligkeiten:</i>									

Entero	W	NÖ	B	OÖ	S	Stm	K	T	V
<i>direkter Virusnachweis:</i>	4	1							
<i>serolog. Infektionsnachweis:</i>									
<i>Klin. Auffälligkeiten:</i> 1 mal bei Neugeborenem									

FSME	W	NÖ	B	OÖ	S	Stm	K	T	V
<i>direkter Virusnachweis:</i>									
<i>serolog. Infektionsnachweis:</i>		2		3			1	4	
<i>Klin. Auffälligkeiten:</i>									

Hepatitis A	W	NÖ	B	OÖ	S	Stm	K	T	V
<i>direkter Virusnachweis:</i>	4					1			
<i>serolog. Infektionsnachweis:</i>									
<i>Klin. Auffälligkeiten:</i>									

Hepatitis B	W	NÖ	B	OÖ	S	Stm	K	T	V
<i>direkter Virusnachweis:</i>	11	1		1			1		
<i>serolog. Infektionsnachweis:</i>	5								
<i>Klin. Auffälligkeiten:</i>									

Hepatitis C	W	NÖ	B	OÖ	S	Stm	K	T	V
<i>direkter Virusnachweis:</i>	9	2							
<i>serolog. Infektionsnachweis:</i>	2	3							
<i>Genotypisierung:</i> Typ 1A: W: 15, B: 1; Typ 1B: W: 2; Typ 2B: W: 1; Typ 3A: W: 4, V: 1									

Klin. Auffälligkeiten:



Hepatitis E	W	NÖ	B	OÖ	S	Stm	K	T	V
<i>direkter Virusnachweis:</i>	1								
<i>serolog. Infektionsnachweis:</i>									
<i>Klin. Auffälligkeiten:</i>	1 mal St.p. Herztransplantation								

Herpes simplex	W	NÖ	B	OÖ	S	Stm	K	T	V
HSV1 direkter Virusnachw	5								
HSV2 direkter Virusnachw	2								
<i>serolog. Infektionsnachweis:</i>									
<i>Klin. Auffälligkeiten:</i>	1 mal Meningitis								

HHV 6	W	NÖ	B	OÖ	S	Stm	K	T	V
<i>direkter Virusnachweis:</i>	1								
<i>serolog. Infektionsnachweis:</i>									
<i>Klin. Auffälligkeiten:</i>									

HIV 1	W	NÖ	B	OÖ	S	Stm	K	T	V
<i>direkter Virusnachweis:</i>	5			2	3				
<i>serolog. Infektionsnachweis:</i>							1		
<i>Klin. Auffälligkeiten:</i>									

HPV - high risk	W	NÖ	B	OÖ	S	Stm	K	T	V
<i>direkter Virusnachweis:</i>	55	7	5			9	7		
<i>Klin. Auffälligkeiten:</i>									

Noro	W	NÖ	B	OÖ	S	Stm	K	T	V
<i>direkter Virusnachweis:</i>	7								
<i>Klin. Auffälligkeiten:</i>									

Parvo B19	W	NÖ	B	OÖ	S	Stm	K	T	V
<i>direkter Virusnachweis:</i>	2						1		
<i>serolog. Infektionsnachweis:</i>	1								
<i>Klin. Auffälligkeiten:</i>	1 mal in der Gravidität								

Polyoma - BK	W	NÖ	B	OÖ	S	Stm	K	T	V
<i>direkter Virusnachweis:</i>	4								
<i>Klin. Auffälligkeiten:</i>									

Polyoma - JC	W	NÖ	B	OÖ	S	Stm	K	T	V
<i>direkter Virusnachweis:</i>	2								
<i>Klin. Auffälligkeiten:</i>									

Puumala	W	NÖ	B	OÖ	S	Stm	K	T	V
<i>direkter Virusnachweis:</i>						1			
<i>serolog. Infektionsnachweis:</i>									
<i>Klin. Auffälligkeiten:</i>									

Rhino Virus	W	NÖ	B	OÖ	S	Stm	K	T	V
<i>direkter Virusnachweis:</i>	7	4	1			1			
<i>Klin. Auffälligkeiten:</i>									

Rota	W	NÖ	B	OÖ	S	Stm	K	T	V
<i>direkter Virusnachweis:</i>	2								
<i>serolog. Infektionsnachweis:</i>									
<i>Klin. Auffälligkeiten:</i>									

VZV	W	NÖ	B	OÖ	S	Stm	K	T	V
<i>direkter Virusnachweis:</i>	2								
<i>serolog. Infektionsnachweis:</i>	1								
<i>Klin. Auffälligkeiten:</i>									



West Nile	W	NÖ	B	OÖ	S	Stm	K	T	V
<i>direkter Virusnachweis:</i>									
<i>serolog. Infektionsnachweis:</i>		1							
<i>Klin. Auffälligkeiten:</i>									

direkter Virusnachweis: PCR, Antigen-ELISA, Virusisolierung

serologischer Infektionsnachweis: Antikörper-ELISA, Hämagglutinationshemmtest, Immunfluoreszenztest, Komplementbindungsreaktion, Neutralisationstest

Weitere Informationen zur Virusdiagnostik entnehmen sie unserer Informationsbroschüre:
http://www.virologie.meduniwien.ac.at/home/virus-diagnostik/informationsbroschuere/idart_15-lang_1-content.html

Epidemiologische Trends: Zunahme an Nachweisen von Rhinoviren. Weiterhin einige Hepatitis A Infektionen.

Hepatitis C Therapie – ein Update

Eva Geringer und Stephan Aberle

Bereits mehrfach haben wir an dieser Stelle (Virusepidemiologische Informationen 09/11, 10/14 und 20/16) über die Erfolgsgeschichte der direkt wirksamen antiviralen Substanzen (direct acting antivirals, DAAs) in der Therapie der Hepatitis C berichtet. Weitere Neuzulassungen von Vertretern dieser hocheffizienten Substanzen wollen wir heute zum Anlass nehmen, Ihnen das Thema neuerlich in Erinnerung zu rufen und ein kurzes Update zu geben.

Durch die Zulassung der DAAs wurde die Möglichkeit einer hocheffektiven, nebenwirkungsarmen interferonfreien Kombinationstherapie mit relativ kurzer Therapiedauer für praktisch alle Patienten mit einer

chronischen Hepatitis-C-Virus-Infektion eröffnet, eine interferonbasierte Therapie kann somit nicht mehr als Standardtherapie empfohlen werden.

Bekanntlich lassen sich die derzeit verfügbaren DAAs entsprechend ihren Angriffspunkten am Hepatitis-C-Virus (HCV), nämlich drei verschiedenen Nicht-Struktur-Proteinen, in folgende Substanzklassen einteilen: Inhibitoren der NS3/4A-Protease, der NS5B-Polymerase und des NS5A-Replikationskomplexes.

1. Protease Inhibitoren (PIs):. Derzeit in Verwendung sind Simeprevir, Grazoprevir und Paritaprevir, weiters Asunaprevir (in Japan zugelassen). Die genannten Vertreter sind nur gegen die HCV Genotypen (GT) 1 und 4 einsetzbar.

2. Polymerase Inhibitoren: Sofosbuvir, ein nukleosidischer Vertreter dieser Klasse, ist gegen alle HCV-Genotypen wirksam und verfügt über eine hohe Resistenzbarriere, während Dasabuvir, ein nicht-nukleosidischer Polymerasehemmer, nur gegen den HCV GT 1 eingesetzt werden kann.

3. Replikationskomplex (NS5A) Inhibitoren: Zu den bisher zugelassenen Vertretern gehören Daclatasvir, Elbasvir, Ledipasvir, Ombitasvir und Velpatasvir. Die Anwendung der einzelnen, durchwegs hochpotenten Substanzen ist auf jeweils verschiedene HCV Genotypen beschränkt, die Resistenzbarriere ist insgesamt eher niedriger.

Ein Großteil der Substanzen der drei Klassen sind einzeln verfügbar, manche hingegen nur in Fixkombinationen. Durch die kombinierte Gabe zweier oder dreier DAAs aus verschiedenen Substanzklassen lassen sich virologische Ansprechraten im Sinne einer dauerhaften Viruselimination (sustained virologic response) von über 95 bis zu 100% erreichen. Nach wie vor ist der HCV GT 3 mit DAAs etwas schwieriger zu behandeln als die anderen Genotypen. Die europäischen und amerikanischen Fachgesellschaften für Lebererkrankungen (EASL bzw. AASLD) berücksichtigen in ihren Therapieempfehlungen nicht nur die einzelnen Genotypen (bzw. Subtypen), sondern auch das Vorliegen einer (kompensierten/dekompensierten) Zirrhose und ein eventuelles Therapieversagen während oder nach („Relapse“) einer bereits

vorangegangenen Behandlung. Die Therapie in gewissen Patientengruppen, z.B. mit dekompensierter Leberzirrhose, nach Lebertransplantation oder mit Komorbiditäten wie Niereninsuffizienz oder HIV-Infektion, stellt wohl noch immer eine gewisse Herausforderung dar, allerdings meist keine unlösbare. Details zu den Therapieempfehlungen sind unter www.easl.eu bzw. www.aasld.org nachzulesen.

In unserer letzten VEI zu diesem Thema (20/16) haben wir an dieser Stelle angemerkt, dass Bedarf an weiteren, neuen DAAs bestünde, beispielsweise solchen, die eine kurze Therapiedauer auch bei schwierig zu behandelnden HCV Subtypen zulassen oder pangenotypisch einsetzbar sind. 2017 erhielten nun folgende neue Therapieoptionen ein positives Expertenvotum für die Zulassung durch die Europäische Arzneimittelbehörde (EMA), und zwar erstmals durch den Prozess eines „accelerated assessment“ innerhalb von 120 Tagen:

Zum einen eine Fixkombination des Proteasehemmers Glecaprevir mit dem NS5A-Hemmer Pibentasvir, beide Komponenten sind pangenotypisch wirksam (Handelsname Maviret). In mehreren Studien an insgesamt 2.376 Patienten konnten SVR-Raten von über 90% nachgewiesen werden. So konnten beispielsweise in den ENDURANCE-1, -2 und -4 Studien, in die nicht-zirrhose Patienten mit und ohne DAA-Therapieerfahrung mit den HCV Genotypen 1, 2 und 4-6 eingeschlossen wurden, nach Therapie mit Glecaprevir/Pibentasvir durch 8 und 12 Wochen SVR-Raten von 99% erzielt werden. Für HCV GT3 Patienten (ohne Zirrhose) lagen diese bei 95% (ENDURANCE-3 Studie). Maviret erhielt inzwischen die EU-Zulassung für die Behandlung der chronischen Hepatitis C unabhängig vom Genotyp mit einer Therapiedauer über acht Wochen.

Zum anderen werden die bereits zugelassenen Komponenten Sofosbuvir und Velpatasvir mit dem neuen pangenotypischen Proteasehemmer Voxilaprevir kombiniert (Handelsname Vosevi). In vier klinischen Studien (POLARIS-1 bis -4) an über 1.700 (sowohl therapienaiven

als auch vorbehandelten) Patienten lagen die SVR-Raten ebenfalls über 90%. So wurde z.B. in der POLARIS-3 Studie, in der zirrhotische, DAA-naive HCV GT 3 Patienten untersucht wurden, sowohl nach Behandlung mit Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir durch 8 Wochen als auch mit Sofosbuvir/Velpatasvir durch 12 Wochen eine SVR-Rate von 96% erzielt (Jacobsen et al; Gastroenterology 2017). Vosevi erhielt die Zulassung durch die Amerikanische Arzneimittelbehörde FDA am 20.7.2017 und durch die Europäische Kommission am 31.7.2017.

Die Wahrscheinlichkeit einer Resistenzentwicklung ist in den einzelnen Substanzklassen und innerhalb dieser für die verschiedenen HCV Genotypen/Subtypen unterschiedlich hoch. Diese Resistenzbarrieren liegen bei den neuen, oben beschriebenen Substanzen deutlich höher als bei ihren Vorgängern innerhalb der jeweiligen Substanzklassen. Im Rahmen der POLARIS-2 und -3 Studie wurden z.B. 606 therapienaive Patienten mit und ohne präexistente resistenzassoziierte Mutationen (RAS) nach einer Therapie mit Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir durch 8 Wochen verglichen (Wyles et al., EASL 2017. Abstract THU-257). Die Gruppe mit vorbestehenden RASs schnitt dabei mit einem SVR von 94% gegenüber einem von 98% in der Gruppe ohne RASs nicht wesentlich schlechter ab. Diese Therapie kann daher eine Option für Patienten mit vorbekannten RASs darstellen.

Eine generelle Resistenztestung vor einer DAA-Therapie wird weiterhin nicht empfohlen. Allerdings gibt es bestimmte Patientenkollektive bzw. Konstellationen, wo diese sinnvoll bzw. erforderlich ist. Bei Therapiedurchbrüchen bzw. ungenügendem Ansprechen unter laufender DAA-Behandlung oder bei einem Relapse nach Therapieende ist eine HCV-Resistenzbestimmung jedenfalls indiziert. Am Zentrum für Virologie wird die HCV Resistenztestung für HCV-Protease-, Polymerase- und NS5A-Inhibitoren angeboten.