

Antivirale Chemotherapie ohne retrovirale Medikamente

Für die deutsche Ausgabe Vincent van Laak und Norbert Suttrop

Die antivirale Chemotherapie hinkt der antibakteriellen Chemotherapie, in der nun mehr als 70 Jahre Erfahrung bestehen, sowohl in der Zahl der Medikamente als auch im Verständnis ihrer Anwendung hinterher. Allerdings wurden bei der medikamentösen Behandlung vieler Virusinfektionen in den letzten Jahren große Fortschritte erzielt. Die Entwicklung von Arzneimitteln gegen Virusinfektionen muss sich mehreren Herausforderungen stellen: Viren replizieren intrazellulär und benutzen oft Enzyme, Makromoleküle und Organellen der Wirtszelle für ihre Synthese. Daher müssen brauchbare Medikamente hochspezifisch zwischen zellulären und viralen Funktionen unterscheiden. Ansonsten sind sie wahrscheinlich zu toxisch für eine therapeutische Anwendung. Darum ist das Ziel, neben einer direkten Hemmung des viralen Replikationszyklus die durch die Infektion ausgelösten Entzündungsprozesse therapeutisch zu beeinflussen. In der Therapie von Virusinfektionen werden deshalb Virostatika in Kombination mit Zytokinen eingesetzt, da die Pathogenese vieler Viruserkrankungen sowohl virale als auch immunologische Prozesse umfasst. Die heute zur Verfügung stehenden Zytokine besitzen ein breites Spektrum antiviraler, immunmodulatorischer und antiproliferativer Eigenschaften. Insbesondere unter dem Druck, neue Therapieansätze im Bereich HIV/AIDS zu finden, wurde eine Reihe neuer antiviral wirkender Substanzen entwickelt.

Auch bei der Entwicklung von Laboruntersuchungen zur klinischen Überwachung einer antiviralen Therapie wurden deutliche Fortschritte erzielt. Phäno- und genotypische Tests für Arzneimittelresistenzen erreichen aber eine hohe Verfügbarkeit. Zunehmend werden auch Korrelationen zwischen Laboregebnissen und klinischen Bildern definiert. Eine besondere Bedeutung hat die Bestimmung der Viruslast im Blut erreicht, die eine direkte Aussage über den Erfolg einer antiviralen Therapie im betroffenen Kompartiment beim Patienten erlaubt. Mithilfe der Viruslast kann man Patienten erkennen, bei denen das Risiko einer Krankheitsprogression besteht oder die besonders von einem Medikament profitieren würden. Wie alle Laboruntersuchungen variieren auch diese Tests je nach der angewandten Technik.

Pharmakokinetische Daten für die antiviralen Medikamente sind bislang limitiert, besonders zum Zusammenhang von Konzentrationen und Wirksamkeit, stehen aber zunehmend häufiger zur Ver-

fügung. Jedoch sind Konzentrationsbestimmungen für die Arzneimittel oder gar ihre aktiven Formen in den Zellen überwiegend der Forschung vorbehalten und für Kliniker nicht allgemein verfügbar. So gibt es nur wenige Leitlinien, um eine maximale antivirale Aktivität bei minimaler Toxizität zu erreichen. Bei der klinischen Anwendung der Medikamente muss also auch ein besonderes Augenmerk auf unerwarteten Nebenwirkungen liegen.

Auch virale Infektionen sind durch ein Zusammenspiel zwischen dem Pathogen und den komplexen Abwehrmechanismen des Wirts gekennzeichnet. Das Vorliegen oder Fehlen einer schon bestehenden Immunität und die Fähigkeit, die humorale oder zellgebundene Immunantwort sowie die angeborene Immunität zu aktivieren, sind wichtige Determinanten für den Verlauf der Infektion. So muss der Immunstatus des Patienten bei der Auswahl der antiviralen Medikamente in Betracht gezogen werden.

Wie bei allen Therapien erfordert auch der optimale Einsatz antiviraler Therapien eine rechtzeitige und spezifische Diagnose. Bei einigen Infektionen, wie etwa Herpes zoster, ist die klinische Manifestation so charakteristisch, dass sie allein eine Diagnose ermöglicht. Bei anderen Viruserkrankungen, wie etwa Influenza A, kann aufgrund epidemiologischer Erkenntnisse, beispielsweise über einen lokalen Ausbruch, mit hoher Wahrscheinlichkeit eine Verdachtsdiagnose gestellt werden. Bei den meisten Virusinfektionen ist jedoch eine Diagnose allein aufgrund der Klinik nicht möglich, zum Beispiel bei der Herpes-simplex-Enzephalitis, der Zytomegalievirusinfektion (außer bei der Retinitis) und bei enteroviralen Infektionen. Diese Erkrankungen erfordern schnelle virologische Diagnosemethoden. In den letzten Jahren konnten hier große Fortschritte erzielt werden und für viele Infektionen sind solche Tests nun breit verfügbar.

Trotz dieser Schwierigkeiten ist die Effizienz einiger antiviraler Arzneimittel in streng kontrollierten klinischen Studien nachgewiesen worden. In diesem Kapitel werden Medikamente gegen Virusinfektionen dargestellt (außer mit HIV-Infektionen), die sich in den USA (Tab. 215e-1) sowie in Deutschland (Tab. 215e-2) bereits bewährt haben bzw. deren klinischer Einsatz bevorsteht. **Antiretrovirale Medikamente werden in Kapitel 226 besprochen.**

TABELLE 215e-1 Antivirale Chemotherapie und Chemoprophylaxe (Zulassung in den USA)

Infektion	Medikament	Anwendung	Dosierung	Bemerkung
Influenza A und B: Therapie	Osetamivir	Oral	Erwachsene: 2 × 75 mg/d für 5 Tage Kinder 1–12 Jahre: gewichtsabhängig ^a 2 × 30–75 mg/d für 5 Tage	Zanamivir bzw. Osetamivir reduzieren die Krankheitsdauer um 1,0–1,5 bzw. 1,3 Tage, wenn sie bei unkomplizierten Fällen innerhalb der ersten 2 Tage nach Beginn der Symptomatik gegeben werden. Ihre Effektivität bei Prävention und Behandlung von Komplikationen ist unbekannt, wobei manche Studien vermuten lassen, dass Osetamivir die Häufigkeit von Atemwegskomplikationen und Krankenhausaufenthalten reduziert. Übelkeit und Erbrechen nach Osetamivir treten bei gleichzeitiger Nahrungsaufnahme seltener auf. Zanamivir kann bei Asthmatikern den Bronchospasmus verstärken. Auch Amantadin und Rimantadin sind wegen der weit verbreiteten Resistenz bei A/H3N2-Viren seit 2005–2006 und der pandemischen A/H1N1-Viren 2009–2010 bei unbekannter Resistenzlage nicht zur Routinetherapie empfohlen. Ihre Wirksamkeit bei der Behandlung der unkomplizierten Erkrankung durch empfindliche Viren entspricht etwa derjenigen der Neuraminidasehemmer.
	Zanamivir	Inhalativ	Erwachsene und Kinder ≥ 7 Jahre: 2 × 10 mg/d für 5 Tage	
Influenza A: Therapie	Amantadin ^b	Oral	Erwachsene: 1–2 × 100 mg/d für 5–7 Tage Kinder 1–9 Jahre: 5 mg/kg/d (maximal 150 mg/d) für 5–7 Tage	
	Rimantadin ^a	Oral	Erwachsene: 1–2 × 100 mg/d für 5–7 Tage	
Influenza A und B: Prophylaxe	Osetamivir	Oral	Erwachsene: 75 mg/d Kinder ≥ 1 Jahr: gewichtsabhängig ^a 30–75 mg/d	Die Prophylaxe muss für die Dauer der Exposition fortgesetzt werden. Die Medikamente können parallel zur Impfung mit inaktiviertem Impfstoff gegeben werden. Bis die Sensitivität der Isolate bekannt ist, werden weder Amantadin noch Rimantadin zur Prophylaxe oder Therapie empfohlen.
	Zanamivir	Inhalativ	Erwachsene und Kinder ≥ 5 Jahre: 10 mg/d	

Tabelle 215e-1 (Fortsetzung)

Infektion	Medikament	Anwendung	Dosierung	Bemerkung
RSV-Infektionen	Ribavirin	Kleinpartikuläres Aerosol	Verneblung einer Lösung (20 mg/ml) über 12–18 h für 3–6 Tage	Ribavirin wird gemäß der American Academy of Pediatrics zur stationären Behandlung von Säuglingen und Kleinkindern mit RSV-Pneumonien und Bronchiolitis eingesetzt. Der Einsatz von Ribavirin ist in Deutschland zur Behandlung einer RSV Infektion nicht üblich.
CMV-Infektionen	Ganciclovir	i.v.	2 × 5 mg/kg/d für 14–21 Tage; dann 1 × 5 mg/kg/d als Erhaltungsdosis	Ganciclovir, Valganciclovir, Foscarnet und Cidofovir sind zur Behandlung der CMV-Retinitis bei AIDS-Patienten zugelassen. Sie werden auch zur Behandlung von Kolitis, Pneumonie und Wasting-Syndromen bei CMV-Infektionen und zur Prävention von CMV-Erkrankungen bei Transplantatempfängern eingesetzt.
	Valganciclovir	Oral	2 × 900 mg/d für 21 Tage; dann 900 mg/d als Erhaltungsdosis	Valganciclovir hat orales Ganciclovir weitgehend ersetzt und wird oft statt intravenösem Ganciclovir verwendet.
	Foscarnet	i.v.	60 mg/kg alle 8 h für 14–21 Tage; dann 1 × 90–120 mg/kg/d als Erhaltungsdosis	Foscarnet ist nicht myelosuppressiv und wirksam bei Aciclovir- und Ganciclovir-resistenten Herpesviren.
	Cidofovir	i.v.	1 × wöchentlich 5 mg/kg für 2 Wochen, dann jede 2. Woche; zusammen mit Probenecid unter Hydrierung des Patienten	
	Fomivirsen	Intravitreal	330 mg an Tag 1 und 15, dann 330 mg/Monat als Erhaltungsdosis	Fomivirsen hat die Progressionsrate der CMV-Retinitis bei Patienten reduziert, bei denen andere Therapieregime versagt haben oder nicht gut vertragen wurden. Die Hauptnebenwirkungen sind lokale okuläre Entzündungen (Uveitis).
Varizella: immunkompetente Patienten	Aciclovir	Oral	4–5 × 20 mg/kg/d (maximal 800 mg) für 5 Tage	Innerhalb der ersten 24 Stunden nach Auftreten des Ausschlags besteht ein gewisser klinischer Nutzen.
	Valaciclovir	Oral	Kinder 2–18 Jahre: 3 × 20 mg/kg (maximal 3 × 1 g) für 5 Tage	
Varizella: immunkompromitierte Patienten	Aciclovir	i.v.	10 mg/kg alle 8 h für 7 Tage	Nach Abklingen des Fiebers und wenn keine viszerale Beteiligung auftritt, kann eine Umstellung auf orales Valaciclovir erwogen werden.
Herpes-simplex-Enzephalitis	Aciclovir	i.v.	10 mg/kg alle 8 h für 14–21 Tage	Die Ergebnisse sind bei frühem Therapiebeginn am besten. Einige Experten empfehlen eine Therapiedauer von 21 Tagen, um Rückfälle zu verhindern.
Neonataler Herpes simplex	Aciclovir	i.v.	20 mg/kg alle 8 h für 14–21 Tage	Schwere Verläufe trotz Therapie sind häufig. Wegen Spätfolgen, die mit kutanen HSV-Rückfällen assoziiert sind, wurde nach Ende der i.v. Therapie eine verlängerte orale Medikation vorgeschlagen.
Genitaler Herpes simplex: primäre Infektion (Behandlung)	Aciclovir	i.v.	5 mg/kg alle 8 h für 5–10 Tage	Die i.v. Therapie wird bei hospitalisierungsbedürftigen Verläufen oder neurologischen Komplikationen bevorzugt.
		Oral	3 × 400 mg/d oder 5 × 200 mg/d für 7–10 Tage	Die orale Darreichung empfiehlt sich bei Patienten, die ambulant behandelt werden können. Auf ausreichende Hydrierung achten.
		Topisch	4–6 × täglich Auftragen einer 5%igen Salbe für 7–10 Tage	Eine topische Anwendung, oft durch orale Therapie unterstützt, kann bei Schwangeren eine systemische Therapie vermeiden. Generalisierte Symptome und unbehandelte Areale werden nicht erreicht.
	Valaciclovir	Oral	2 × 1 g/d für 7–10 Tage	Valaciclovir scheint ähnlich potent wie Aciclovir, kann aber seltener gegeben werden.
Genitaler Herpes simplex: Rückfall (Behandlung)	Aciclovir	Oral	3 × 400 mg/d für 5 Tage oder 3 × 800 mg/d für 2 Tage	Der klinische Nutzen ist gering, kann aber durch frühen Therapiebeginn gesteigert werden. Die Behandlung hat keinen Effekt auf die Rückfallrate.
		Oral	2 × 125 mg/d für 5 Tage oder 2 × 1000 mg/d für 1 Tag oder 1 × 500 mg, gefolgt von 2 × 250 mg/d für 3 Gaben	
		Oral	2 × 500 mg/d für 3 Tage oder 1 × 1 g/d für 5 Tage	
Genitaler Herpes simplex: Vermeidung von Rezidiven	Aciclovir	Oral	2 × 400 mg/d	Eine Suppressionstherapie wird nur für Patienten mit mindestens 6–10 Rückfällen pro Jahr empfohlen. Trotzdem kommt es gelegentlich zu „Durchbruchinfektionen“ und asymptomatischer Virusverbreitung. Die Therapienotwendigkeit sollte nach einem Jahr erneut überprüft werden. Eine Suppression mit Valaciclovir verringert die Übertragung des genitalen HSV bei Virus-diskordanten Paaren.
		Oral	1 × 500–1000 mg/d oder 2 × 250–500 mg/d	
		Oral	2 × 250 mg/d	
Mukokutaner Herpes simplex bei immunkompromitierten Patienten: Behandlung	Aciclovir	i.v.	5 mg/kg alle 8 h für 7–14 Tage	Die Entscheidung für eine orale oder i.v. Therapie sowie die Therapiedauer hängen ab von der Schwere der Erkrankung und der Fähigkeit des Patienten, Medikamente oral aufzunehmen. Die topische Anwendung wurde weitgehend verdrängt und ist nur noch bei kleinen leicht erreichbaren
		Oral	5 × 400 mg/d für 10–14 Tage	
		Topisch	4–6 × täglich Auftragen einer 5%igen Salbe für 7 Tage oder bis zur Abheilung	

Tabelle 215e-1 (Fortsetzung)

Infektion	Medikament	Anwendung	Dosierung	Bemerkung
	Valaciclovir	Oral	3 × 1 g/d für 7–10 Tage ^c	Läsionen zu empfehlen. Bei Aciclovir-resistenten Viren kommt Foscarnet zur Anwendung.
	Famciclovir	Oral	2 × 500 mg/d für 7–10 Tage ^d	
Mukokutaner Herpes simplex bei immunkompromittierten Patienten: Rückfallprävention bei starker Immunsuppression	Aciclovir	Oral	2–5 × 400 mg/d oder 2 × 800 mg/d	Die Behandlung erfolgt bei starker Immunsuppression, etwa während einer onkologischen Chemotherapie oder nach einer Transplantation. Sie sollte danach noch für 2–3 Monate fortgeführt werden.
		I.v.	5 mg/kg alle 12 h	
	Valaciclovir	Oral	2–3 × 500–1000 mg/d	
Herpes simplex: Rezidiv bei orolabialem Befall ^e	Famciclovir	Oral	2 × 500 mg/d ^c	Die Behandlung verkürzte die Krankheits- und Symptombdauer um 0,5–1 Tag(e) (im Vergleich zu Placebo). Durch Therapiestart bei Symptombeginn wird die Krankheitsdauer um 1 Tag verkürzt. Durch Therapiestart binnen 1 Stunde nach Auftreten von Prodromi wird die Krankheitsdauer um 1,8–2,2 Tage verkürzt. Durch Therapiestart bei Symptombeginn wird die Krankheitsdauer um 1 Tag verkürzt.
	Penciclovir	Topisch	1%ige Creme alle 2 h tagsüber für 4 Tage	
	Valaciclovir	Oral	Alle 12 h 2 g für 1 Tag	
	Famciclovir ^c	Oral	1 × 1500 mg/d oder 2 × 750 mg für 1 Tag	
Herpes-simplex-Keratitis	Docosonal ^f	Topisch	5 × täglich eine 10%ige Creme bis zur Heilung auftragen	Für die Therapie sollte ein Augenarzt konsultiert werden.
	Trifluridin	Topisch	Tagsüber 1 Tropfen 1%iger Augentropfen alle 2 h (maximal 9 Tropfen pro Tag)	
Herpes zoster: immun-kompetente Patienten	Vidarabin	Topisch	5 × täglich ein 1 cm langen Streifen 3%iger Vidarabin-Augensalbe auftragen	Valaciclovir kann zur Schmerzlinderung wirkungsvoller als Aciclovir sein. Ansonsten ist es bei Hautläsionen ähnlich potent und sollte während der ersten 72 h des Ausschlags gegeben werden. Die Dauer der postherpetischen Neuralgie ist im Vergleich zu Placebo verkürzt. Famciclovir erwies sich in einer Vergleichsstudie als ähnlich wirksam wie Aciclovir. Es sollte während der ersten 72 h des Ausschlags gegeben werden. Mit Aciclovir behandelte Hautläsionen heilen schneller als unter Placebo und lindern bei Therapiebeginn innerhalb der ersten 72 h die Symptome. Zusammen mit Prednisolon in ausschleichender Dosierung verbessert es die Lebensqualität.
	Valaciclovir	Oral	3 × 1 g/d für 7 Tage	
	Famciclovir	Oral	Alle 8 h 500 mg über 7 Tage	
Herpes zoster: immun-kompromittierte Patienten	Aciclovir	Oral	5 × 800 mg/d für 7–10 Tage	Die lokale Zostertherapie ist in der Frühphase am effektivsten. Foscarnet kann bei Aciclovir-resistenten VZV-Stämmen zur Anwendung kommen.
	Aciclovir	I.v.	Alle 8 h 10 mg/kg für 7 Tage	
	Valaciclovir	Oral	5 × 800 mg/d für 7 Tage	
	Famciclovir	Oral	3 × 500 mg/d für 10 Tage ^e	
Herpes zoster ophthalmicus	Valaciclovir	Oral	3 × 1 g/d über 7 Tage ^e	Die Behandlung senkt die Häufigkeit okulärer Komplikationen, einschließlich Keratitis und Uveitis.
	Aciclovir	Oral	5 × 600–800 mg/d für 10 Tage	
	Famciclovir	Oral	3 × 500 mg für 7 Tage	
Condylomata acuminata	IFN-α2b	Intraläsional	3 × wöchentlich 1 Mio. Einheiten pro Warze (maximal 5) für 3 Wochen	Intraläsionale Injektionen führen oft zum Verschwinden der Warzen. Rezidive sind jedoch häufig. Bei zahlreichen Warzen kann eine systemische Therapie sinnvoll sein.
	IFN-α3	Intraläsional	2 × wöchentlich 250.000 Einheiten pro Warze (maximal 10) für bis zu 8 Wochen	
Chronische Hepatitis B	IFN-α2b	S.c.	5 Mio. Einheiten täglich oder 3 × 10 Mio. Einheiten wöchentlich für 16–24 Wochen	HBeAg und HBV-DNS sind bei 33–37 % der Patienten nicht mehr nachweisbar. Auch histopathologisch kommt es zu Verbesserungen. Die ALT-Werte kehren bei 39 % der Patienten in den Normalbereich zurück, bei 38 % kommt es zur histologischen Verbesserung. Die Monotherapie mit Lamivudin ist gut verträglich, reduziert den HBV-DNS-Spiegel, normalisiert die ALT-Spiegel und verbessert die Histopathologie. Bei 24 % der Behandelten kommt es jedoch bei einer Lamivudinmonotherapie für 1 Jahr zu Resistenzen. Eine Normalisierung der ALT ist bei 48–72 % der Patienten dokumentiert, eine Verbesserung der Leberhistologie bei 53–64 %. Adefovir wirkt auch bei Lamivudin-resistenter Hepatitis B. Die Nierenfunktion sollte überwacht werden. Bei 68–78 % der Patienten wird eine Normalisierung der ALT beobachtet und bei 21 % ein Verschwinden des HBeAg. Entecavir ist auch gegen Lamivudin-resistente Viren wirksam.
	Pegyliertes IFN-α-2a	S.c.	Wöchentlich 180 µg über 48 Wochen	
	Lamivudin	Oral	100 mg/d für 12–18 Monate; 2 × 150 mg/d als Teil der Therapie bei HIV-Infektion	
	Adefovir-Dipivoxil	Oral	10 mg/d für 48 Wochen	
	Entecavir	Oral	0,5 mg/d über 48 Wochen (1 mg/d bei Lamivudinresistenz)	

Tabelle 215e-1 (Fortsetzung)

Infektion	Medikament	Anwendung	Dosierung	Bemerkung
	Telbivudin	Oral	600 mg/d über 52 Wochen	Bei 74–77 % der Patienten wird die Konzentration der HBV-DNS um mehr als 5 Zehnerpotenzen reduziert und die ALT normalisiert. Die Histopathologie bessert sich bei 65–67 % der Patienten. Nach 2 Jahren Therapie entsteht bei 9–22 % der Patienten eine Resistenz. Mögliche Nebenwirkungen sind eine Erhöhung der CK-Spiegel und Myopathien.
	Tenofovir	Oral	300 mg/d für 48 Wochen	Bei 68–76 % der Patienten kehren die ALT-Werte in den Normalbereich zurück, die Histopathologie der Leber bessert sich bei 72–74 %. Resistenzen sind in den ersten beiden Behandlungsjahren ungewöhnlich.
Chronische Hepatitis C	IFN- α 2a oder - α 2b	S.c.	3 \times 3 Mio. Einheiten wöchentlich für 12–24 Monate	Bei 20–30 % der Patienten kommt es zu einem anhaltenden virologischen Ansprechen (SVR). Die ALT im Serum normalisiert sich, und das histologische Bild der Leber verbessert sich.
	IFN- α 2b/Ribavirin	S.c. (IFN)/oral (Ribavirin)	3 \times 3 Mio. Einheiten wöchentlich (IFN)/1000–1200 mg/d (Ribavirin) für 6–12 Monate	Die Kombinationstherapie führt zu einem SVR (bis zu 40–50 % der Behandelten).
	Pegyliertes IFN- α 2b	S.c.	1,5 μ g/kg wöchentlich für 48 Wochen	Die langsamere Ausscheidung pegylierten Interferons im Vergleich zum Standardinterferon erlaubt eine einmal wöchentliche Gabe. Die pegylierte Darreichungsform scheint in Bezug auf die Wirksamkeit sowohl in der Monotherapie als auch in Kombination mit Ribavirin überlegen zu sein und hat die Behandlung mit Standard-IFN weitgehend ersetzt. Ein SVR wurde bei 42–51 % der Patienten mit HCV-Genotyp 1 und 76–82 % mit Genotyp 2 oder 3 beobachtet.
	Pegyliertes IFN- α 2a	S.c.	180 μ g wöchentlich für 48 Wochen	
	Pegyliertes IFN- α 2b/Ribavirin	S.c. (IFN)/oral (Ribavirin)	1,5 μ g/kg wöchentlich/800–1400 mg/d Ribavirin für 24–48 Wochen	
	Pegyliertes IFN- α 2a/Ribavirin	S.c. (IFN)/oral (Ribavirin)	180 μ g wöchentlich/800–1200 mg/d Ribavirin für 24–48 Wochen	
	IFN alfacon	S.c.	3 \times 9–15 μ g wöchentlich für 6–12 Monate	Dosen von 9 und 15 μ g entsprechen 3 und 5 Mio. Einheiten IFN- α 2a oder - α 2b.
	Sofosbuvir ^a	Oral	HCV-Genotypen 1, 4, 5 und 6: 1 \times 400 mg/d plus Ribavirin in gewichtsadaptierter Dosis (1000 mg/d [$<$ 75 kg] bis 1200 mg/d [$>$ 75 kg]) plus einmal wöchentlich pegyliertes IFN über 12 Wochen. Genotypen 2 und 3: 1 \times 400 mg/d plus Ribavirin in gewichtsadaptierter Dosis über 12 bzw. 24 Wochen	Sofosbuvir ist normalerweise gut verträglich, die häufigsten Nebenwirkungen gehen auf gleichzeitig verabreichtes IFN und Ribavirin zurück. Sofosbuvir wird in einer Dreifachkombination zusammen mit pegyliertem IFN und Ribavirin als Therapie der ersten Wahl bei den HCV-Genotypen 1, 4, 5 und 6 empfohlen, mit SVR-Raten bei 89–97 % der nicht vorbehandelten Patienten. Bei den HCV-Genotypen 2 und 3 ist die Zweifachkombination mit Ribavirin die Therapie der Wahl
Simeprevir ^a	Oral	Alternative bei den HCV-Genotypen 1 und 4: 1 \times 150 mg/d über 12 Wochen plus Ribavirin (täglich) und pegyliertes IFN (wöchentlich) über 24 Wochen bzw. 24–48 Wochen	Simeprevir hat die Protease-Inhibitoren der ersten Generation (Boceprevir, Telaprevir) weitgehend ersetzt. Wegen der Stoffwechslung durch CYP3A des Zytochrom-P450-Systems können Interaktionen mit anderen Medikamenten auftreten. Photosensitivität und reversible Hyperbilirubinämie zählen zu den unerwünschten Wirkungen. Bei einem Drittel der Infektionen mit HCV-Genotyp 1a liegt die resistente Variante Q80K vor, sie sollte vor Therapiebeginn ausgeschlossen werden. Die Dreifachkombination mit pegyliertem IFN und Ribavirin führt bei 80 % der Infektionen mit HCV-Genotyp 1a ohne den Q80K-Polymorphismus zu einem SVR.	
Chronische Hepatitis D	IFN- α 2a oder - α 2b	S.c.	3 \times 9 Mio. Einheiten wöchentlich für 12 Monate	Die Wirksamkeit ist noch nicht hinreichend etabliert. Noch stehen keine optimale Therapiedauer und kein optimales Dosierungsschema fest.
	Pegyliertes IFN- α 2b	S.c.	1,5 μ g wöchentlich über 48 Wochen	Ein SVR wurde bei 25–30 % der Patienten unter IFN- α und bei 17–43 % der Patienten unter pegyliertem IFN- α gesehen
	Pegyliertes IFN- α 2a	S.c.	180 μ g wöchentlich über 48 Wochen	

^a Für ausführliche gewichtsabhängige Dosierangaben bei Kindern $<$ 1 Jahr siehe www.cdc.gov/flu/professionals/antivirals/summary-clinicians.htm.

^b Amantadin und Rimantadin werden wegen weit verbreiteter Resistenzen des derzeit zirkulierenden A/H3N2- und des pandemischen A/H1N1-Stamms nicht zum Routineeinsatz empfohlen. Bei gesicherter Empfindlichkeit kann die Gabe erwogen werden.

^c Für diese Indikation von der FDA in den USA nicht zugelassen.

^d Von der FDA zur Behandlung von HIV-Patienten zugelassen.

^e Aciclovirususpension (15 mg/kg p.o., maximale Einzeldosis 200 mg) für 7 Tage wurde bei der primären herpetischen Gingivostomatitis von Kindern als wirksam beschrieben.

^f Wirksamer Bestandteil: Benzylalkohol; rezeptfrei erhältlich.

^g Unter www.hcvguidelines.org finden sich Empfehlungen zur Behandlung von Patienten, die nicht oder nur minimal auf IFN-haltige Regimes ansprechen oder die für eine Behandlung mit IFN nicht infrage kommen.

Abkürzungen: ALT = Alaninaminotransferase; CMV = Zytomegalievirus; HSV = Herpes-simplex-Virus; IFN = Interferon; RSV = Respiratory-syncytial-Virus; SVR = anhaltendes virologisches Ansprechen (sustained virologic response); VZV = Varicella-zoster-Virus; UV = ultraviolett.

TABELLE 215e-2 Antivirale Chemotherapie und Chemoprophylaxe in Deutschland

Medikament	Darreichung	Indikation/Zulassung
Aciclovir	Augensalbe	Behandlung der Herpes-simplex-Keratitis
	Creme	Linderung von Schmerz und Juckreiz bei rezidivierendem Herpes genitalis und labialis
	Oral	Prävention und Behandlung des primären und rezidivierenden Herpes genitalis (Haut und Schleimhäute) bei Immunkompetenten und Immunsupprimierten (Cave: Resistenzen)
	I.v.	Prävention von HSV-Infektionen bei Immunsuppression und erhöhtem Risiko (Organtransplantation) Behandlung des primären Herpes genitalis, Herpes zoster, Herpes neonatorum und der Herpes-Enzephalitis Behandlung von HSV- und VZV-Infektionen bei Immunsuppression
Adefovir-Dipivoxil	Oral	Behandlung einer chronischen Hepatitis B bei Erwachsenen
Amantadin	Oral	Prophylaxe bei Infektionsgefahr und Therapie von Influenza-A-Infektionen (Einzelpersonen und Kollektive)
Cidofovir	I.v.	Behandlung von CMV-Retinitiden bei AIDS-Patienten ohne renale Dysfunktion, wenn andere Medikamente ungeeignet erscheinen (nur mit intravenöser Vorhydrierung und paralleler oraler Probenecid-Gabe)
Famciclovir	Oral	Frühbehandlung des Herpes zoster und eines primären oder rezidivierenden Herpes genitalis
Entecavir	Oral	Behandlung der chronischen Hepatitis B bei Erwachsenen mit kompensierter Lebererkrankung und nachgewiesener aktiver Virusreplikation, persistierend erhöhten Serumspiegeln der ALT sowie mit einer histologisch aktiven Entzündung und/oder Fibrose
Fomivirsen	Intravitreal	Behandlung einer CMV-Retinitis bei AIDS-Patienten, wenn andere Therapien wirkungslos oder ungeeignet sind
Foscarnet	I.v.	Behandlung nachgewiesener lebens- oder das Augenlicht bedrohender CMV-Infektionen bei AIDS-Patienten Behandlung akuter mukokutaner Infektionen mit Aciclovir-resistenten Herpes-simplex-Viren bei AIDS-Patienten mit strenger Indikationsstellung
Ganciclovir	I.v.	Behandlung nachgewiesener lebens- oder das Augenlicht bedrohender CMV-Infektionen von Immunsupprimierten (durch HIV-Infektion bzw. medikamentös)
	Oral	Prophylaxe von CMV-Erkrankungen bei Immunsuppression Fortführung einer i.v. Behandlung bei nachgewiesenen, das Augenlicht bedrohenden CMV-Infektionen von Immunsupprimierten nach Stabilisierung des Verlaufs
Idoxuridin	Salbe	Frühbehandlung des Herpes labialis und genitalis
Interferon alfacon-1	S.c.	Behandlung histologisch gesicherter chronischer Hepatitiden bei Patienten ab 18 Jahren mit Serummarkern für eine HCV-Infektion
Interferon α 2a	S.c.	Behandlung histologisch gesicherter chronischer Hepatitiden bei erwachsenen Patienten mit Serummarkern für eine HBV- oder HCV-Infektion
Interferon α 2b	S.c.	Behandlung histologisch gesicherter chronischer Hepatitiden bei erwachsenen Patienten mit Serummarkern für eine HBV- oder HCV-Infektion
Interferon α n3		Derzeit in Deutschland nicht zugelassen
Lamivudin	Salbe	Frühbehandlung des Herpes labialis und genitalis und Herpes zoster
Lobucavir		Derzeit in Deutschland nicht zugelassen
Oseltamivir	Oral	(Postexpositions-)Prophylaxe und Therapie der Influenza bei Erwachsenen und Kindern ab 1 Jahr. Bei einem pandemischen Influenzaausbruch ist die Behandlung von Kindern im Alter von 6 –12 Monaten indiziert
Peginterferon α 2a	S.c.	Behandlung Erwachsener mit chronischer Hepatitis C, v. a. in Kombination mit Ribavirin
Peginterferon α 2b	S.c.	Behandlung Erwachsener mit chronischer Hepatitis C, v. a. in Kombination mit Ribavirin
Penciclovir	Oral	Behandlung belegter kompensierter chronischer oder dekomensierter HBV-Infektionen bei Erwachsenen; Kombinationstherapie von HIV-Infektionen bei Kindern und Erwachsenen
	Creme	Beschleunigung des natürlichen Heilungsverlaufs eines leichten Herpes labialis
Ribavirin	S.c.	Behandlung Erwachsener mit chronischer Hepatitis C bei naiven oder Rückfallpatienten, allerdings nur in Kombination mit Interferon α 2b
Rimantadin		Derzeit in Deutschland nicht zugelassen. Verschreibung durch die Centers for Disease Control and Prevention bei Influenza Typ H3N2 aufgrund von Resistenzentwicklung von 2 % im Jahre 2004 über 11 % im Jahre 2005 auf 91 %
Telbivudin	Oral	Behandlung der chronischen Hepatitis B bei Erwachsenen mit kompensierter Lebererkrankung und nachgewiesener aktiver Virusreplikation, persistierend erhöhten Serumspiegeln der ALT sowie mit einer histologisch aktiven Entzündung und/oder Fibrose
Trifluridin	Augensalbe, Augentropfen	Behandlung einer HSV-Keratitis
Valaciclovir	Oral	Frühbehandlung des Herpes zoster Behandlung eines primären oder rezidivierenden Herpes genitalis
Valganciclovir	Oral	Behandlung einer CMV-Retinitis bei AIDS-Patienten und CMV-Prophylaxe bei CMV-negativen Empfängern eines CMV-positiven Transplantats
Vidarabin	Salbe	Behandlung von oberflächlichen HSV- und Vaccinia-Keratitis Behandlung von Herpes labialis und genitalis, Gingivostomatitis herpetica und Ekzema herpeticatum oder vaccinatum; Therapieversuch bei Herpes zoster
Zanamivir	Inhalation	Behandlung und (Postexpositions-)Prophylaxe der Influenza bei Erwachsenen und Kindern > 5 Jahre

ARZNEIMITTEL GEGEN RESPIRATORISCHE VIRUSINFEKTIONEN

(Siehe auch Kap. 223 und 224).

■ ZANAMIVIR, OSELTAMIVIR, PERAMIVIR UND LANINAMIVIR

Zanamivir und Oseltamivir sind Inhibitoren der Neuraminidase des Influenza-Virus. Dies ist essenziell für seine Freisetzung aus der infizierten Zelle und für seine Verbreitung über die Atemwege des Wirts. Das Enzym zerstört die zellulären Rezeptoren, die vom viralen Hämagglutinin erkannt werden, durch Abspaltung terminaler Sialinsäurereste. Zanamivir und Oseltamivir sind Sialinsäurehomologe und inhibieren hochpotent und spezifisch die Neuraminidase von Influenza A und B. Diese Aktivität ist bei beiden Medikamenten etwa gleich hoch, allerdings wirkt Zanamivir *in vitro* etwas besser gegen Influenza B. Zanamivir könnte außerdem gegen bestimmte Influenza-A-Virus-Stämme wirksam sein, die gegen Oseltamivir resistent sind. Zanamivir und Oseltamivir hemmen kompetitiv und reversibel das aktive Zentrum der Influenza-Neuraminidase und haben nur geringe Auswirkungen auf Säugetierzellen.

Oseltamivirphosphat ist eine Ethylester-Proform, die von Esterasen der Leber zu Oseltamivircarboxylat umgewandelt wird. Oseltamivir hat eine Bioverfügbarkeit von über 60 % und eine Plasmahalbwertszeit von 7–9 Stunden. Es wird unverändert über die Nieren ausgeschieden. Zanamivir hat eine geringe orale Bioverfügbarkeit. Es wird über ein Handinhaliergerät verabreicht. Auf diesem Weg kommen etwa 15 % der Dosis in den unteren Respirationstrakt und es können niedrige Plasmaspiegel gemessen werden. Die häufigsten Vergiftungserscheinungen nach oraler Aufnahme von Oseltamivir sind Übelkeit, gastrointestinale Beschwerden und seltener Erbrechen. Die gastrointestinales Symptome sind in der Regel vorübergehend und treten seltener auf, wenn das Medikament zusammen mit Nahrung aufgenommen wird. Kürzlich wurde vor allem bei Kindern in Japan von neuropsychiatrischen Ereignissen (Delirium, Selbstverletzungen) berichtet, die Oseltamivir eingenommen hatten. Das Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) der Europäischen Arzneimittelagentur teilte jedoch mit, ein ursächlicher Zusammenhang zwischen Oseltamivir und den aus Japan beschriebenen Halluzinationen und abnormen Verhaltensweisen sei nicht nachweisbar gewesen. Nach Informationen des Bundesinstitutes für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) gibt es aus der EU keine Berichte über vergleichbare Auffälligkeiten von Jugendlichen nach Einnahme von Oseltamivir. Dennoch empfahl das CHMP am 23. März 2007, dass Patienten, insbesondere Kinder und Heranwachsende, genau überwacht und ihre medizinischen Betreuer umgehend informiert werden sollten, falls die Patienten Anzeichen von ungewöhnlichem Verhalten zeigen.

Zanamivir ist bei Inhalation normalerweise gut verträglich, obwohl Exazerbationen eines Asthma bronchiale auftreten können. Eine intravenöse Darreichungsform von Zanamivir wird gerade entwickelt und ist im Rahmen klinischer Studien über GlaxoSmith Kline erhältlich. Bei der Behandlung ansonsten gesunder erwachsener Patienten mit einer Influenza-A- oder -B-Infektion waren sowohl inhaliertes Zanamivir als auch oral administriertes Oseltamivir effektiv. In placebokontrollierten Studien konnte durch beide Medikamente die Krankheitsdauer um 1–1,5 Tage verkürzt werden, wenn der Therapiebeginn innerhalb der ersten 2 Krankheitstage erfolgte. Ferner bot eine einmalige Arzneimittelgabe einen effektiven Schutz gegen eine dokumentierte Influenza-A- oder B-assoziierte Erkrankung. Die gepoolte Auswertung klinischer Studien zu Oseltamivir legt nahe, dass es die Wahrscheinlichkeit von Krankenhauseinweisungen und bestimmten Atemwegskomplikationen bei Influenza reduzieren kann, und Beobachtungsstudien lassen vermuten, dass Oseltamivir bei Influenza-A-Epidemien die Letalität vermindern könnte (Kap. 187). Die einmal tägliche Inhalation von Zanamivir oder Einnahme von Oseltamivir kann vor einer laborgesicherten Influenza-A- und Influenza-B-assoziierten Erkrankung schützen.

Resistenzen gegen die Neuraminidaseinhibitoren können sich durch Veränderungen der viralen Neuraminidase, Veränderungen des Hämagglutinins, die es resistenter gegen die Neuraminidase machen, oder beides zusammen ergeben. Oseltamivir-resistente Isolate – meistens durch die H275Y-Mutation, die zum Austausch von Histidin gegen Tyrosin an diesem Rest der Neuraminidase führt – können noch gegen Zanamivir empfindlich sein. Bestimmte Mutationen verleihen eine Resistenz gegen Oseltamivir und Zanamivir (z. B. I223R, die einen Austausch von Isoleucin gegen Arginin verursacht). Da ihr Wirkungsmechanismus sich von denen der Adamantane unterscheidet,

können Oseltamivir und Zanamivir bei Amantadin- oder Rimantadin-resistenten Influenza-A-Isolaten weiterhin helfen.

Der korrekte Einsatz von Virustatika gegen Influenzaviren setzt die Kenntnis der Resistenzlage der zirkulierenden Stämme voraus. Die zum Zeitpunkt der Manuskripterstellung zirkulierenden A/H1N1- und H3N2-Stämme (Saison 2015–2016) waren gegenüber Zanamivir und Oseltamivir empfindlich. Von saisonalen H1N1-Influenzaviren ist bekannt, dass sich Oseltamivir-Resistenzen weit verbreiten können. Von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) wurden von April 2009 bis zum 16. April 2010 insgesamt 285 Oseltamivir-resistente pandemische Influenza-A(H1N1)2009-Viren erfasst. Diese traten vor allem im Zusammenhang mit einer Oseltamivirtherapie auf, was indirekt darauf hinweist, dass resistente Viren nicht sehr gut übertragungsfähig sind. Bisher kam es nur in einigen wenigen Fällen zur Übertragung von resistenten pandemischen Influenzaviren (aus: Wochenbericht der Arbeitsgemeinschaft Influenza für die Kalenderwochen 16–19/2010). Aktuelle Informationen über die Resistenzmuster gegenüber den Virustatika finden sich bei den Centers for Disease Control and Prevention (CDC) unter www.cdc.gov/flu sowie für Deutschland Influenza-Wochenbericht der Arbeitsgemeinschaft Influenza unter <http://influenza.rki.de>.

In den USA wurden Zanamivir und Oseltamivir von der Food and Drug Administration (FDA) zur Behandlung von Grippeinfektionen bei Erwachsenen zugelassen. Zanamivir ist in den USA auch zur Behandlung von Kindern ab 7 Jahren zugelassen, während Oseltamivir bereits für Kinder ab 1 Jahr zugelassen wurde. Die Symptome sollten dabei jeweils für maximal 2 Tage bestehen. Oseltamivir darf auch zur Influenza-Prophylaxe bei Patienten über 1 Jahr, Zanamivir bei Patienten über 5 Jahre eingesetzt werden (Tab. 215e-1). Die Leitlinien zum Einsatz von Oseltamivir bei Kindern unter 1 Jahr finden sich auf der CDC-Website (siehe Fußnote Tab. 215e-1). In Deutschland gelten die gleichen Altersbeschränkungen für eine Therapie und Postexpositionsprophylaxe. Eine Infektprophylaxe ohne spezifische Exposition ist explizit besonderen Umständen vorbehalten.

Peramivir ist ein intravenös verabreichbarer Neuraminidaseinhibitor in der klinischen Prüfung. Er ist in Japan, China und Südkorea zugelassen, nicht aber in den USA; hier war er im Rahmen klinischer Studien über BioCryst Pharmaceuticals erhältlich. Oseltamivir-resistente Viren sind im Allgemeinen gegenüber Peramivir weniger empfindlich.

Laninamivir-Octonoat ist ein weiterer, derzeit geprüfter Neuraminidaseinhibitor, der in Japan bereits zugelassen ist. Dabei handelt es sich um den Vorläufer des aktiven Wirkstoffs Laninamivir, der per inhalationem verabreicht wird und eine lange Halbwertszeit (ca. 3 Tage) aufweist. In kleineren Studien wurde er als Monotherapie bei Influenza untersucht, die Wirkungen entsprachen etwa denen, die mit mehreren Gaben von Zanamivir oder Oseltamivir erreicht wurden.

■ AMANTADIN UND RIMANTADIN

Amantadin und das eng verwandte Rimantadin sind primäre symmetrische Amine. Ihre antivirale Aktivität ist auf das Influenza-A-Virus beschränkt. Ihre Wirksamkeit ist seit langem für die Prophylaxe und Behandlung von Influenza A-Infektionen nachgewiesen. Jedoch haben Influenza-A/H3N2-Viren in der Saison 2005/2006 eine hohe Resistenzrate gezeigt, die auch 2013/2014 zu beobachten war. Die pandemischen A/H1N1-Viren, die 2009/2010 zirkulierten, waren ebenfalls resistent gegen Amantadin und Rimantadin, und zirkulierende A/H1N1-Viren der Saison 2013–2014 waren weitgehend resistent. Daher wird die Gabe dieser Substanzen nicht mehr empfohlen, wenn nicht die Empfindlichkeit des jeweiligen Virusisolats gesichert ist; in diesem Fall kann die Gabe erwogen werden. Amantadin und Rimantadin bewirken eine Inhibition der Ionenkanalfunktion des M2-Matrixproteins von Influenza A, von der das korrekte *Uncoating* des Virus abhängt. Eine Inhibition von Influenzaviren Typ B und anderen behüllten Virusformen wird erst bei Konzentrationen jenseits der therapeutischen Breite erreicht. Der Austausch einer einzigen Aminosäure an einer kritischen Stelle kann das M2-Protein gegen Amantadin und Rimantadin resistent machen.

Amantadin und Rimantadin haben sich in großen Studien mit jungen Patienten als prophylaktisch wirksam gegen Influenza A erwiesen. In kleineren Studienkollektiven von Kindern und älteren Menschen wurde auch eine wirksame Prophylaxe erreicht. Bei der Prävention grippeähnlicher Symptome zeigte sich eine Effizienz von 55–80 %, die errechnete Reduktion der virusspezifischen Angriffsratio

war sogar noch höher. Auch bei der Behandlung junger Erwachsener mit Grippe und in geringerer Ausprägung auch bei Kindern waren Amantadin und Rimantadin wirksam. Wurden die Medikamente binnen 24–72 Stunden nach Auftreten der Symptome verabreicht, so konnte die Krankheitsdauer im Vergleich zur Placebogruppe um 50 % reduziert werden. Der symptomreduzierende Effekt ist dabei deutlich stärker als bei den weit verbreiteten Antiphlogistika bzw. Analgetika. Berichte über einen Behandlungserfolg mit dieser Medikamentengruppe bei Komplikationen der Influenza, wie etwa einer Viruspneumonie, sind nur anekdotisch.

Amantadin und Rimantadin liegen nur in oraler Darreichungsform vor. Erwachsene nehmen in der Regel 1–2 × 100–200 mg/d ein. Trotz ihrer strukturellen Ähnlichkeit unterscheiden sie sich in der Pharmakokinetik. Amantadin wird nicht metabolisiert, sondern mit einer Halbwertszeit von 12–17 Stunden fast vollständig über die Nieren ausgeschieden. Dabei erreicht es eine maximale Plasmakonzentration von 0,4 µg/ml. Rimantadin wird ausgiebig hydroxyliert und erreicht eine Halbwertszeit von 30 Stunden. Nur 30–40 % der oral verabreichten Dosis sind im Urin nachweisbar. Sein maximaler Plasmaspiegel ist nur etwa halb so hoch wie der von Amantadin, jedoch ist die Rimantadinkonzentration im respiratorischen Sekret größer. Zur Prophylaxe müssen die Arzneimittel während des Risikozeitraums, das heißt während der Dauer der Exposition, täglich eingenommen werden. Zu therapeutischen Zwecken werden sie in der Regel für 5–7 Tage verordnet.

Trotz der generellen guten Verträglichkeit der Medikamente treten bei 5–10 % der Patienten unter Amantadintherapie leichtere zentralnervöse Nebenwirkungen auf, darunter Schwindel, Ängstlichkeit, Schlaflosigkeit und Konzentrationsschwäche. Diese Symptome verschwinden nach dem Absetzen der Medikation schnell. Rimantadin ist bei einer Dosis von 200 mg täglich besser verträglich. Große Studien haben bei jungen Erwachsenen für Rimantadin keine höhere Nebenwirkungsrate als bei der Placebogruppe ergeben. Bei der Amantadintherapie wurde auch von Synkopen und Verschlechterungen einer vorbestehenden Kardiomyopathie berichtet, jedoch konnte kein Kausalzusammenhang hergestellt werden. Bei niereninsuffizienten oder älteren Patienten sollte eine Dosis von Amantadin (Kreatinin-Clearance < 50 ml/min) oder Rimantadin (Kreatinin-Clearance < 10 ml/min) von 100 mg täglich gewählt werden.

■ RIBAVIRIN

Ribavirin ist ein synthetisches Nukleosidanalogon, das zahlreiche RNS- und DNS-Viren hemmt. Der Wirkungsmechanismus ist noch nicht gänzlich verstanden und mag sich zwischen den Viren unterscheiden. Ribavirin-5'-Monophosphat hemmt die Umwandlung von Inosin-5'-Monophosphat in Xanthosin-5'-Monophosphat und interferiert sowohl mit der Bildung von Guanin-Nukleotiden als auch mit der RNS- und DNS-Synthese. Auch das *Capping* virusspezifischer mRNS wird bei manchen Viren durch Ribavirin-5'-Monophosphat inhibiert.

Ribavirin hat sich als feines Aerosol bei der Behandlung von RSV-Infektionen bei stationär aufgenommenen Kleinkindern als wirksam erwiesen und in einigen Studien (7 von 11) die Oxygenierung verbessert. Obwohl Ribavirin zur Behandlung stationär aufgenommener Säuglinge mit einer RSV-Infektion zugelassen wurde, empfiehlt die American Academy of Pediatrics, den Einsatz im Einzelfall abzuwägen und es nicht routinemäßig zu verabreichen. Aerosolisiertes Ribavirin wurde auch bei älteren Kindern und Erwachsenen (auch immunsupprimierten) mit schwerer RSV- und Parainfluenzavirusinfektion gegeben sowie älteren Kindern und Erwachsenen mit Influenza A oder B, wobei der Nutzen dieser Therapie fraglich und unklar ist. Bei RSV-Erkrankungen von Immunsupprimierten wurde Ribavirin zusammen mit Anti-RSV-Immunglobulinen gegeben. In placebo-kontrollierten Studien ließ sich bisher kein eindeutiger günstiger Effekt auf die Häufigkeit der Beatmungspflicht, die Dauer der intensivmedizinischen Therapie oder des Krankenhausaufenthaltes bei einer RSV-Pneumonie nachweisen. Die Ribavirin-Therapie wird daher nicht mehr empfohlen (www.rki.de).

Eine orale Ribaviringabe hat sich zur Behandlung einer Influenza A als wirkungslos erwiesen. Bei Lassa-Fieber konnte oral oder intravenös verabreichtes Ribavirin jedoch die Mortalität der Patienten senken. Dabei war die Gabe besonders während der ersten 6 Tage der Erkrankung erfolgreich. Intravenöses Ribavirin verbesserte auch den klinischen Verlauf eines hämorrhagischen Fiebers mit renalem Syndrom bei Hantavirusinfektion und beim argentinischen hämorrhagischen

Fieber. Die orale Ribaviringabe wird weiterhin zur Prophylaxe und Behandlung des Krim-Kongo-Fiebers empfohlen. Eine intravenöse Ribavirintherapie bei Patienten mit einem Hantavirus-assoziierten pulmonalen Syndrom hat in den USA keinen klaren Nutzen ergeben. Ferner reduziert oral verabreichtes Ribavirin auch die Lebertransaminasen bei Patienten mit chronischer HCV-Infektion, scheint jedoch nicht den Virus-RNS-Spiegel zu senken, sodass der Wirkungsmechanismus unklar bleibt. Das Medikament zeigt zusätzliche positive Effekte, wenn es oral in Dosen von 800–1200 mg täglich und in Kombination mit Interferon (IFN) α2a oder α2b (siehe unten) gegeben wird. Die Ribavirin/IFN-Kombination wurde zur Behandlung einer chronischen Hepatitis C zugelassen, und die Dreifachkombination von Ribavirin, IFN und Sofosbuvir oder Simeprevir wurde zur Behandlung von Patienten mit chronischer HCV-Infektion zugelassen (siehe unten). Aktuelle Daten legen nahe, dass die orale Gabe von Ribavirin bei chronischer Hepatitis E im Zusammenhang mit Organtransplantationen von Vorteil sein könnte. Hohe orale Dosen von Ribavirin (800–1000 mg/d) sind mit einer reversiblen toxischen Wirkung auf die Hämatopoese assoziiert. Diese unerwünschte Arzneimittelwirkung wurde bei Anwendungen als Aerosol, vermutlich aufgrund der geringeren systemischen Aufnahmen, nicht beobachtet. Die aerosolische Darreichung wird bis auf gelegentliche Bronchospasmen, Ausschlag und konjunktivale Irritationen gut vertragen. Sie ist zur Therapie von RSV-Infektionen bei Kindern zugelassen, sollte jedoch unter enger Überwachung erfolgen. Dies gilt besonders für Patienten mit maschineller Beatmung, da hier das Medikament präzipitieren kann. Bei medizinischem Personal, das mit dem Aerosol in Kontakt kam, traten minderschwere Vergiftungserscheinungen auf, beispielsweise Irritationen der Augen und der Atemwege. Da Ribavirin jedoch mutagen, teratogen und embryotoxisch ist, besteht eine generelle Kontraindikation in der Schwangerschaft. Seine aerosolische Anwendung stellt auch ein Risiko für schwangere Pflegekräfte oder Ärztinnen dar. Daher sollten Männer und Frauen während und bis zu 6 Monate nach der Behandlung verlässliche empfängnisverhütende Maßnahmen ergreifen. Die Inhalation von Ribavirin durch das Behandlungspersonal ist zu vermeiden (Tragen einer Maske, Abschalten des Verneblers bei Patientenpflege). Da die Clearance von Ribavirin überwiegend renal erfolgt, ist bei relevanten Nierenfunktionsstörungen eine Dosisreduktion erforderlich.

■ IN ENTWICKLUNG BEFINDLICHE SUBSTANZEN

DAS181 ist ein antivirales Prüfpräparat mit Aktivität gegen Influenza-A-, Influenza-B- und Parainfluenzaviren. Es handelt sich um ein Fusionsprotein aus einer Sialidase und einem rekombinant hergestellten Rezeptor des menschlichen respiratorischen Epithels. Die Substanz spaltet die terminalen Sialinsäurereste an der Oberfläche dieser Epithelzellen ab und vermindert so die Bindung der genannten Viren. DAS181 wird per inhalationem verabreicht und zur Behandlung von Parainfluenza-Typ-3-Infektionen bei Patienten nach Lungen- und Stammzelltransplantationen untersucht.

ANTIVIRALE MEDIKAMENTE BEI HERPESINFESTIONEN

■ ACICLOVIR UND VALACICLOVIR

Aciclovir ist ein hochpotenter und selektiver Replikationshemmer für einige Herpesviren, darunter Herpes-simplex-Virus (HSV) Typ 1 und 2, Varicella-zoster-Virus (VZV) und Epstein-Barr-Virus (EBV). Es ist weitgehend ineffektiv bei humanen Zytomegalievirus (CMV)-Infektionen. Allerdings weisen einige Studien auf eine Wirksamkeit zur Prävention von CMV-Infektionen bei immunsupprimierten Patienten hin. Valaciclovir, der L-Valyl-Ester von Aciclovir, wird nach oraler Aufnahme nahezu vollständig durch intestinale und hepatische Hydrolyse in Aciclovir umgewandelt. Es hat pharmakokinetische Vorteile gegenüber oral gegebenem Aciclovir: Valaciclovir erreicht eine größere orale Bioverfügbarkeit, höhere Plasmaspiegel und erlaubt längere Abstände in der Arzneimittelaufnahme (2–3 Medikamentengaben täglich, im Vergleich zu 5 bei Aciclovir).

Die hohe Selektivität von Aciclovir beruht auf seinem Wirkungsmechanismus, der eine Phosphorylierung zu Aciclovirmonophosphat erfordert. Diese kann nur durch die Thymidinkinase der Herpesviren in infizierten Zellen effektiv erfolgen. In uninfizierten Säugetierzellen kommt es kaum zu einer Phosphorylierung, sodass sich die aktive Form des Medikaments in befallenen Zellen anreichert. Aciclovirmonophosphat wird nun von Kinasen der Wirtszelle in ein Triphosphat umgewandelt, das die DNS-Polymerase des Virus, nicht jedoch

der Säugetierzelle, effektiv inhibiert. Aciclovirtriphosphat kann auch in die Virus-DNS eingebaut werden, was zu einem frühen Strangabbruch führt.

Aciclovir kann intravenös, oral und topisch verabreicht werden, während Valaciclovir nur in oraler Darreichungsform angeboten wird. Eine intravenöse Aciclovirtherapie verkürzt bei mukokutanen HSV-Infektionen immungeschwächter Patienten die Heilungszeit und die Schmerzdauer und vermindert die Virusausbreitung. Prophylaktisch gegeben bei Immunsuppression, zum Beispiel nach Transplantationen oder bei der Chemotherapie einer Leukämie, kann es die Häufigkeit einer HSV-Infektion senken. Unterbricht man die Prophylaxe, treten wieder Herpesläsionen auf. Aciclovir ist bei intravenöser Anwendung auch zur Behandlung einer HSV-Enzephalitis geeignet.

Da das Varicella-zoster-Virus (VZV) gegenüber Aciclovir unempfindlicher ist als HSV, müssen hier höhere Dosen angewandt werden. Bei immungeschwächten Patienten mit Herpes zoster konnte intravenös verabreichtes Aciclovir die Auftretenshäufigkeit kutaner und viszeraler Symptome reduzieren und war in einer vergleichenden Studie wirksamer als Vidarabin. Die Gabe von 5×800 mg/d Aciclovir oral hatte bei immunsupprimierten und immunkompetenten Patienten einen schwach positiven Effekt auf lokale Herpes-zoster-Läsionen. Eine Kombinationstherapie mit Prednisolon hat offenbar in Bezug auf die Lebensqualität gegenüber einer Aciclovir-Monotherapie bei Herpes-zoster-Patienten über 50 Jahre Vorteile. In einer vergleichenden Studie mit Aciclovir (5×800 mg/d p.o.) und Valaciclovir (3×1000 mg/d p.o.) bei immunkompetenten Patienten mit Herpes zoster scheint Valaciclovir die zosterassozierten Schmerzen effektiver zu reduzieren. Die Komplikationen von Herpes zoster ophthalmicus konnten in einer placebokontrollierten Studie durch Aciclovir (5×600 mg/d p.o.) gesenkt werden.

Bei sonst gesunden Kindern oder Erwachsenen mit Windpocken erreicht eine schnelle Aciclovirtherapie (Kinder: 4×20 mg/kg/d, bis zu einer maximalen Einzeldosis von 800 mg; Erwachsene: 5×800 mg/d) in den ersten 24 Stunden nach Auftreten der Effloreszenz nur einen geringen klinischen Erfolg. Bei immungeschwächten Kindern mit Windpocken wurde eine effektive Behandlung mittels intravenöser Aciclovirgabe beschrieben.

Am weitesten verbreitet ist die Behandlung genitaler HSV-Infektionen mit Aciclovir. Aciclovir (intravenös/oral) oder Valaciclovir (oral) konnten bei primären genitalen HSV-Infektionen die Dauer der Beschwerden und die Virusverbreitung reduzieren und die Heilung beschleunigen. Orale Behandlungen mit Aciclovir oder Valaciclovir hatten auch einen gewissen Erfolg bei rezidivierenden genitalen HSV-Infektionen. Weder bei primären noch bei rezidivierenden Infektionen wurde jedoch durch eine Behandlung die Rückfallhäufigkeit gesenkt, sodass keines der Medikamente die latenten Infektionen eliminieren konnte. Während einer gesicherten permanenten oralen Behandlung mit Aciclovir für bis zu 6 Jahre oder mit Valaciclovir für bis zu einem Jahr traten Rückfälle deutlich seltener auf. Nach dem Absetzen der Medikamente kam es jedoch erneut zu Erkrankungen. In einer Studie reduzierte eine Suppressionstherapie mit Valaciclovir (1×500 mg/d für 8 Monate) die Übertragung von genitalen HSV-2-Infektionen bei Paaren um 50 %. Ein moderater Effekt (eine Reduktion der Krankheitsdauer um einen Tag) wurde bei Herpes labialis beobachtet, wenn Valaciclovir beim Auftreten der ersten Symptome alle 12 Stunden in einer Dosierung von 2 g für einen Tag gegeben wurde. Bei AIDS-Patienten traten unter chronischer oder intermittierender Aciclovirgabe Erkrankungen mit resistenten Virenstämmen auf. Der häufigste Resistenzmechanismus ist eine defekte virale Thymidinkinase. Patienten mit resistenten HSV- oder VZV-Infektionen sprechen oft auf Foscarnet an.

Die topische Gabe von Aciclovir hat bei primären genitalen HSV-Infektionen und bei mukokutanem HSV-Befall bei immungeschwächten Patienten eine geringe Wirksamkeit gezeigt. Da orale und intravenöse Darreichungsformen verfügbar sind, bestehen nur wenige Indikationen für eine topische Anwendung.

Insgesamt wird Aciclovir bemerkenswert gut vertragen und ist in der Regel untoxisch. Die häufigste toxische Wirkung ist eine Nierenfunktionsstörung durch Ausrüstallisation des Medikaments, die vor allem nach schneller intravenöser Gabe ohne ausreichende Hydratierung auftritt. Gelegentlich und überwiegend von immunsupprimierten Patienten wird über zentralnervöse Nebenwirkungen berichtet, wie etwa Lethargie und Tremor. Ob diese unerwünschten Effekte allerdings auf das Arzneimittel, auf die sonstige Therapie oder auf die zugrunde liegende Infektion zurückzuführen sind, ist noch unklar.

Aciclovir wird überwiegend nicht metabolisiert und durch glomeruläre Filtration und tubuläre Sekretion über die Niere ausgeschieden. Etwa 15 % der Aciclovirdosis wird zu 9-([Carboxymethoxy]Metyl) Guanin oder anderen Metaboliten umgewandelt. Bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von weniger als 50 ml/min sollte die Dosis reduziert werden. Die Halbwertszeit beträgt bei gesunden Erwachsenen etwa 3 Stunden und die maximale Plasmakonzentration (9,8 µg/ml) wird eine Stunde nach Infusion von 5 mg/kg Körpergewicht erreicht. Etwa 22 % einer oral aufgenommenen Aciclovirdosis von 200 mg werden absorbiert und führen zu einem maximalen Plasmaspiegel von 0,3–0,9 µg/ml. Das Medikament transloziert recht gut in den Liquor und erreicht dort etwa den halben Plasmaspiegel.

Obwohl Aciclovir in hohen Konzentrationen zu DNS-Strangbrüchen führt, hat die Behandlung Schwangerer bisher nicht zu fetalen Schädigungen geführt. Dennoch sollten Nutzen und Risiko einer Aciclovirbehandlung in der Schwangerschaft sorgfältig abgewogen werden. Valaciclovir hat eine drei- bis fünfmal höhere Bioverfügbarkeit als Aciclovir.

Die Konzentrations-Zeit-Kurve einer Valaciclovirdosis von 3×1 g/d oral gleicht der Gabe von 3×5 mg/kg/d Aciclovir. Die Sicherheitsprofile beider Medikamente ähneln sich. Jedoch wurden bei hoch dosierter Therapie (8 g/d) von immungeschwächten Patienten unter Valaciclovirtherapie eine thrombotisch-thrombozytopenische Purpura und hämolytisch-urämische Syndrome beschrieben. Valaciclovir ist zur Behandlung von Herpes zoster und initialen oder rekurrenten genitalen HSV-Infektionen und von Herpes labialis bei immunkompetenten Erwachsenen zugelassen. Auch kann genitaler Herpes damit supprimiert werden. Obwohl Valaciclovir nicht extensiv zur Behandlung anderer HSV- oder VZV-induzierter Erkrankungen untersucht wurde, setzen es viele Kliniker aufgrund seiner besseren Pharmakokinetik und der einfacheren Dosierungsschemata in Fällen ein, für die orales Aciclovir zugelassen ist.

■ CIDOFOVIR

Cidofovir ist ein Phosphonat-Nukleotid-Analogon von Cytosin. Es wird überwiegend zur Behandlung von CMV-Infektionen eingesetzt. Es ist aber auch gegen andere Herpesviren wie HSV, humanes Herpesvirus (HHV) Typ 6A und 6B, HHV-8 und DNS-Viren (Polyomaviren, Papillomaviren, Adenoviren und Poxviren, inklusive Variola [Pocken] und Vaccinia) wirksam. Cidofovir benötigt für seine initiale Phosphorylierung keine viralen Kinasen. Es wird von Enzymen der Wirtszelle zu Cidofovirdiphosphat phosphoryliert, das die virale DNS-Polymerase kompetitiv hemmt und zur zellulären DNS-Polymerase eine deutlich niedrigere Affinität besitzt. Der Einbau von Cidofovirdiphosphat bremst oder beendet die DNS-Synthese. Auch HSV-Stämme, die durch Verlust der Thymidinkinase gegen Aciclovir resistent sind, und CMV-Isolate, bei denen Ganciclovir durch die UL97-Phosphotransferase-Mutation nicht mehr wirkt, können mit Cidofovir noch gehemmt werden. Gegen Ganciclovir aufgrund von UL54-Mutationen resistente CMV-Isolate sind für gewöhnlich auch gegen Cidofovir resistent. Gegen Foscarnet-resistente Zytomegalieviren ist es hingegen in der Regel noch wirksam, obwohl bereits Kreuzresistenzen mit Foscarnet und Ganciclovir beschrieben wurden.

Cidofovir hat nur eine geringe orale Bioverfügbarkeit und wird deshalb intravenös verabreicht. Es wird überwiegend über die Nieren ausgeschieden und hat eine Plasmahalbwertszeit von 2,6 Stunden. Aus seiner intrazellulären Halbwertszeit von mehr als 48 Stunden ergibt sich die empfohlene Dosierung von 5 mg/kg Körpergewicht, die in den ersten beiden Wochen einmal wöchentlich und danach jede zweite Woche gegeben werden sollte. Der schwerwiegendste toxische Effekt ist eine Nierenschädigung am proximalen Tubulus, die sich mit erhöhten Kreatininwerten im Serum und einer Proteinurie manifestiert. Das Risiko einer Nephrotoxizität kann durch eine energische Infusionstherapie und durch gleichzeitige orale Gabe von Probenecid gesenkt werden. Es können auch Neutropenien, Hautausschlag und gastrointestinale Beschwerden auftreten.

Mit einer intravenösen Cidofovirthherapie werden CMV-Retinitiden bei AIDS-Patienten behandelt, die Ganciclovir oder Foscarnet nicht vertragen oder bei denen diese Medikamente keine Wirkung gezeigt haben. In einer kontrollierten Studie über die Progression der Retinitis bei AIDS-Patienten war eine Dosierung von 5 mg/kg Körpergewicht einer Dosierung von 3 mg/kg überlegen. Eine intravitreale Applikation wurde zur Therapie der CMV-Retinitis erprobt, zeigte dabei jedoch eine erhebliche Toxizität. Auch die erfolgreiche topische

Therapie einer Aciclovir-resistenten mukokutanen HSV-Infektion bei HIV-infizierten Patienten mit Cidofovir ist beschrieben und es gibt Einzelfallberichte über die intravenöse Gabe von Cidofovir bei disseminierten Adenovirusinfektionen bei immunsupprimierten Patienten sowie bei Urogenitalinfektionen mit dem BK-Virus bei Nierentransplantierten. Allerdings ist über die Wirksamkeit in diesen Fällen nichts bekannt. Cremezubereitungen von Cidofovir wurden versuchsweise zur Bekämpfung von HPV-Infektionen eingesetzt. Da HPV-Viren über keine eigene DNS-Polymerase verfügen, ist der Wirkungsmechanismus unklar, jedoch löst Cidofovir in vitro die Apoptose HPV-positiver Keratinozyten aus. In mehreren kleinen Studien konnte die lokale Verabreichung von 1%iger Creme oder Gel auf Condylomata acuminata zur Reduktion oder zur kompletten Heilung bei über 50 % der behandelten Patienten gezeigt werden. Heilungsraten von 90–100 % für therapierefraktäre multiple Verrucae vulgares oder Plantarwarzen wurden in Einzelfallberichten und in einer kleinen Studie mit 1- oder 3%iger Cidofovir-Creme berichtet. Systemische Nebenwirkungen von Cidofovir wurden hierbei nicht beobachtet, es kam aber häufig zu lokalen Irritationen. Es besteht jedoch in Deutschland keine Zulassung für diese Therapien.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur legt fest, dass Cidofovir in der Europäischen Union nur zur Behandlung der Zytomegalievirus-Retinitis (CMV-Retinitis) bei Erwachsenen mit erworbenem Immundefekt-Syndrom (AIDS) und ohne renale Dysfunktion zugelassen und nur zur intravenösen Infusion bestimmt ist. Die Substanz darf nicht auf andere Weise, einschließlich intraokularer Injektion oder topischer Anwendung, verabreicht werden darf. Die häufigsten und schwerwiegendsten Nebenwirkungen traten in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten auf. Sie umfassten Nephrotoxizität, toxische Wirkungen am Auge und Neutropenie. Die Mehrzahl der unerwünschten Ereignisse am Auge hing mit einer intraokularen Injektion zusammen. Darüber hinaus wurden nach topischer Anwendung in einer Darreichungsform als Creme oder Salbe schwere Erytheme, schmerzhafte Erosionen und Nephrotoxizität gemeldet. Die Meldungen über Nephrotoxizität nach topischer Anwendung weisen darauf hin, dass die lokale Anwendung die mit dem Arzneimittel verbundene systemische Toxizität nicht verhindert. Bei Patienten, die das Medikament außerhalb des zugelassenen Anwendungsgebiets oder der zugelassenen Art der Anwendung erhielten, wurde außerdem über eine mangelnde therapeutische Wirkung berichtet. In einigen Fällen, einschließlich der Behandlung schwerwiegender und potenziell lebensbedrohlicher Erkrankungen, führte die mangelnde Wirkung zu einem tödlichen Ausgang. Zusammenfassend kann gesagt werden, dass das Nutzen-Risiko-Profil von Cidofovir bei der Behandlung anderer Erkrankungen als der CMV-Retinitis bei Erwachsenen mit AIDS nicht belegt ist (siehe auch Bulletin zur Arzneimittelsicherheit, Ausgabe 1; März 2011 Risiken durch den Off-Label-Gebrauch von Cidofovir (Vistide®), Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft Rote-Hand-Brief zu Vistide® (Cidofovir), Gilead Sciences GmbH vom 12.01.2011).

Der Ester CMX-001 (Brincidofovir) ist eine Vorstufe von Cidofovir, der oral verabreicht werden kann und möglicherweise weniger nephrotoxisch wirkt als Cidofovir i.v. Die Substanz wird zur Prävention von CMV-Infektionen bei Patienten nach Stammzelltransplantation und zur Behandlung der BK-Virus-Nephropathie und von Adenovirusinfektionen untersucht. Weiterhin erfolgte der Einsatz von Brincidofovir im Rahmen der Ebola-Epidemie 2014/15.

■ FOMIVIRSEN

Fomiviren wurde als erstes Antisense-Oligonukleotid zur Therapie am Menschen von der Food and Drug Administration (FDA) der USA zugelassen. Das Phosphorothioat-Oligonukleotid hat eine Länge von 21 Nukleotiden und inhibiert die CMV-Replikation durch Interaktion mit der viralen mRNS. Fomiviren ist komplementär zu den Botentranskripten der Major Immediate Early Region 2 (IE2) des Zytomegalievirus CMV, die für ein Protein kodiert, das die virale Genexpression steuert. Zusätzlich kann Fomiviren auch die virale Adsorption an die Wirtszelle und direkt die Virusreplikation hemmen. Aufgrund seines anderen Wirkungsmechanismus kann Fomiviren auch zur Behandlung von CMV-Infektionen eingesetzt werden, die gegen Nukleosid- oder Nukleotidanaloga, wie Ganciclovir, Foscarnet und Cidofovir, resistent sind.

Fomiviren ist zur intravitrealen Behandlung von Retinitiden bei AIDS-Patienten zugelassen, bei denen andere Therapien nicht an-

sprechen oder die diese nicht vertragen haben. Die Behandlung umfasst eine Initial- und eine Erhaltungsphase. Hierbei existieren unterschiedliche Behandlungsschemata. In der Initialphase des Dosierungsschemas sollten bei neu diagnostizierter Erkrankung drei aufeinanderfolgende, wöchentliche Injektionen in das Auge verabreicht werden. Anschließend sollte als Erhaltungsbehandlung alle zwei Wochen eine Injektion folgen. Zwei Injektionen von Fomiviren im Abstand von 2 Wochen, gefolgt von einer Erhaltungsdosis von 1 × Monat, konnten die Progression von CMV-Retinitiden deutlich verlangsamen. Die wichtigsten unerwünschten Wirkungen waren okuläre Entzündungen, wie Vitritis und Iritis, die in der Regel auf eine topische Glukokortikoidbehandlung ansprechen. Während der Behandlung sind häufige Kontrollen nötig. Nach der Injektion sollten Lichtwahrnehmung und Perfusion der Sehnervenpapille mittels Ophthalmoskopie kontrolliert werden.

Die vertreibende Firma hat das Präparat Fomiviren (Vitravene®) vom Markt der Europäischen Union genommen. Es war seit 1999 zur lokalen Therapie einer durch Zytomegalieviren verursachten Retinitis zugelassen. Nach Angaben der EMEA (European Agency for the Evaluation of Medicinal Products) vom 6. August 2002 verzichtet das Unternehmen aus kommerziellen Gründen auf die weitere Vermarktung. Der Absatz des Präparates wurde mit weniger als 100 Einheiten pro Jahr angegeben.

■ GANCICLOVIR UND VALGANCICLOVIR

Ganciclovir ist gegen das Herpes-simplex-Virus (HSV) und das Varicella-zoster-Virus (VZV) wirksam und weist eine deutlich stärkere Aktivität gegen Infektionen mit dem Zytomegalievirus (CMV) auf als sein Analogon Aciclovir. Ganciclovirtriphosphat hemmt die DNS-Polymerase von CMV und kann auch in das virale Genom integriert werden, dessen Synthese es unterbricht. Ganciclovir wird intrazellulär bei HSV- und VZV-Infektionen von der viruskodierten Thymidinkinase, bei CMV-Infektionen von der UL97-kodierten Viruskinase phosphoryliert. Das Triphosphat liegt in CMV-infizierten Zellen in zehnfach höherer Konzentration vor als in uninfizierten Zellen. Ganciclovir ist zur Behandlung von CMV-Retinitiden bei immunsupprimierten Patienten und zur Prävention von CMV-Infektionen bei Organempfängern zugelassen. Zudem wird es breit für die Therapie anderer CMV-Manifestationen, etwa Pneumonien, ösophagointestinaler Infektionen, Hepatitiden und viraler Wasting-Symptome, erprobt.

Ganciclovir kann intravenös oder oral verabreicht werden. Wegen der nur geringen oralen Bioverfügbarkeit (5–9 %) müssen auf diesem Weg relativ hohe Dosen ($3 \times 1 \text{ g/d}$) verabreicht werden. Orales Ganciclovir wurde weitgehend durch Valganciclovir, den L-Valyl-Ester von Ganciclovir, ersetzt. Valganciclovir wird bei oraler Gabe gut aufgenommen und hat eine Bioverfügbarkeit von 60 %. Es wird im Darm und der Leber schnell zu Ganciclovir hydrolysiert. Die Fläche unter der Kurve ist für eine 900-mg-Dosis von Valganciclovir vergleichbar mit einer intravenösen Gabe von 5 mg/kg Ganciclovir, obwohl die Spitzenkonzentration im Serum bei Valganciclovir 40 % niedriger liegt. Die Halbwertszeit im Serum beträgt 3,5 Stunden bei intravenöser Gabe von Ganciclovir und 4,0 Stunden bei oraler Gabe von Valganciclovir. Ganciclovir wird überwiegend unmetabolisiert über die Nieren ausgeschieden. Deshalb sollte bei Nierenversagen die Dosis reduziert werden.

Die intravenöse Ersttherapie mit Ganciclovir in der üblichen Dosis von 5 mg/kg Körpergewicht alle 12 Stunden für 14–21 Wochen kann auf Valganciclovir ($2 \times 900 \text{ mg/d}$ per oral) umgestellt werden, wenn der Patient eine orale Gabe verträgt. Die intravenöse Erhaltungsdosis von Ganciclovir beträgt 5 mg/kg/d oder fünfmal pro Woche von Valganciclovir $1 \times 900 \text{ mg/d}$ oral. Mit einem pH-Wert von 11 ist die Lösung stark alkalisch, sodass die Infusion langsam über eine große Ve-ne erfolgen muss. Die Gabe über einen zentralen Venenkatheter ist aus infektionsprophylaktischen Gründen jedoch zu vermeiden. Aus demselben Grund sind auch Fehlinfusionen (in eine Arterie, die Subkutis oder die Muskulatur) zu vermeiden.

Ganciclovir bietet eine effektive CMV-Prophylaxe nach Organ- oder Knochenmarktransplantationen. Eine orale Ganciclovirgabe konnte AIDS-Patienten mit weniger als 100 CD4-positiven Lymphozyten pro Mikroliter vor einer CMV-Retinitis schützen. Da der Erfolg einer solchen prophylaktischen Medikation bei AIDS-Patienten über lange Zeiträume nicht belegt ist, wird sie von den meisten Experten nicht empfohlen. Bei vielen Patienten wird eine Ganciclovirtherapie durch das Auftreten einer deutlichen Knochenmarksdepression, spe-

ziell einer Neutropenie, limitiert. Die Knochenmarktoxizität kann durch Niereninsuffizienz oder gleichzeitige Gabe anderer myelosuppressiver Medikamente (wie Zidovudin oder Mycophenolatmofetil) noch potenziert werden.

Besonders bei AIDS-Patienten und bei Patienten unter Ganciclovir-Langzeitgabe nach Organtransplantation wurden nach einer Ganciclovirtherapie resistente Zytomegalieviren isoliert. Solche Resistenzen können durch eine Mutation des viralen UL97-Gens oder der viralen DNS-Polymerase entstehen. Ganciclovir-resistente Virenstämme sprechen in der Regel auf Foscarnet (siehe unten) oder Cidofovir (siehe oben) an, abhängig vom Resistenzmechanismus. Topische Anwendungen von Ganciclovir in Gel-Form im Bereich der Augen sind seit 2006 auf dem deutschen Markt.

■ FAMCICLOVIR UND PENCICLOVIR

Famciclovir ist der Diacetyl-6-Deoxyester des Guanosinanalogs Penciclovir. Es hat bei oraler Gabe eine gute Bioverfügbarkeit von 77 % und wird durch Deacetylierung und Oxidierung im Darm und in der Leber schnell in Penciclovir umgewandelt. Dessen Aktivität und Wirkungsmechanismus entsprechen denen von Aciclovir. Daher besteht in der Regel eine Kreuzresistenz beider Medikamente. Allerdings können einige Aciclovir-resistente Viren mit einer veränderten Substratspezifität der Thymidinkinase oder DNS-Polymerase empfindlich gegenüber Penciclovir sein. Penciclovir wird initial von der viralen Thymidinkinase und danach von zellulären Kinasen dreifach phosphoryliert. Als Triphosphat inhibiert es HSV-1, HSV-2, VZV, EBV und Hepatitis-B-Viren (HBV). Die Halbwertszeit von Penciclovir beträgt im Serum 2 Stunden, intrazellulär jedoch 7–20 Stunden. Damit ist sie deutlich länger als die von Aciclovirtriphosphat. Somit muss Famciclovir seltener (zweimal täglich) eingenommen werden als Aciclovir. Penciclovir wird primär glomerulär filtriert und tubulär sezerniert. Daher sollte das Dosisintervall bei Niereninsuffizienz angepasst werden.

In klinischen Studien war Famciclovir im Vergleich mit Placebo bei immunkompetenten Erwachsenen mit Herpes-zoster-Infektionen deutlich effizienter in der Ausheilung von Hautläsionen, der Hemmung der Virusausbreitung und der Beseitigung postherpetischer Neuralgien. Zudem war es mit 3×500 mg/d ebenso wirksam wie Aciclovir (5×800 mg/d p.o.). Famciclovir ist ebenfalls zur Therapie von Herpes zoster bei Immunsupprimierten geeignet. In klinischen Studien wurden über ein Jahr genitale HSV-Infektionen unterdrückt und initiale und rezidivierende Episoden von genitalem Herpes konnten behandelt werden. Auch zur Behandlung mukokutaner HSV-Infektionen bei HIV-Patienten ist Famciclovir geeignet. Die topische Applikation einer 1%igen Penciclovir-Creme konnte die Dauer eines Herpes labialis bei immunkompetenten Patienten um einen halben bis einen Tag reduzieren. Daher wurde es für diese Indikation von der FDA zugelassen. In Deutschland ist topisches Penciclovir aufgrund der guten Verträglichkeit 2005 aus der Rezeptpflicht entlassen worden und als apothekenpflichtiges Medikament frei verkäuflich. Famciclovir wird in der Regel gut vertragen. Kopfschmerzen, Übelkeit und Durchfall treten ähnlich oft wie in der Placebogruppe auf. Unter hohen Dosen Famciclovir über 2 Jahre traten bei weiblichen Ratten vermehrt Adenokarzinome der Brustdrüse auf. Die klinische Relevanz dieser Beobachtung ist jedoch noch unklar.

■ FOSCARNET

Foscarnet (Phosphonoameisensäure) enthält Pyrophosphate und hemmt Herpesviren, inklusive CMV, effektiv. Es inhibiert die Pyrophosphat-Bindungsstellen der viralen DNS-Polymerase in Konzentrationen, die die zellulären Enzyme weitgehend unbeeinflusst lassen. Foscarnet entfaltet seine antivirale Aktivität ohne Phosphorylierung und trifft somit Herpes-simplex- und Varicella-zoster-Stämme, die durch Verlust der Thymidinkinase gegen Aciclovir resistent sind, ebenso wie Ganciclovir-resistente Zytomegalievirus-Isolate. Zudem inhibiert es die reverse Transkriptase von HIV und hemmt das Virus auch in vivo.

Foscarnet ist nur schwer löslich und muss deshalb intravenös mit einer Infusionspumpe über 1–2 Stunden infundiert werden. Die Plasmahalbwertszeit beträgt 3–5 Stunden und steigt mit abnehmender Nierenfunktion, da es überwiegend renal eliminiert wird. Schätzungsweise 10–28 % der Dosis können im Knochen deponiert werden und dort für Monate persistieren. Initial gibt man in den meisten Fällen über 2–3 Wochen lang 60 mg/kg KG alle 8 Stunden, gefolgt von einer Erhaltungsdosis von 1×90 –120 mg/kg/d.

Foscarnet ist zur Behandlung der CMV-Retinitis bei AIDS-Patienten und Aciclovir-resistenten mukokutanen HSV-Infektionen zugelassen. In einer vergleichenden Studie erwies sich Foscarnet als ähnlich effizient bei CMV-Retinitiden wie Ganciclovir. Die Patienten überlebten allerdings länger, was mit der HIV-inhibierenden Aktivität zusammenhängen mag. Zur Retinitisbehandlung wurde Foscarnet auch intraokulär appliziert. Aciclovir-resistente HSV- und VZV-Infektionen wurden ebenso mit Foscarnet behandelt wie Ganciclovir-resistente CMV-Infektionen. Allerdings wurden unter Therapie auch Foscarnet-Resistenzen bei CMV beobachtet. Foscarnet wurde auch zur Behandlung von HHV-6-Infektionen bei immunsupprimierten Patienten eingesetzt.

Foscarnet ist vor allem nephrotoxisch. Daher sollte gerade am Anfang der Therapie die Nierenfunktion überwacht werden. Da Foscarnet divalente Metallionen bindet, kann es zu Hypokalzämie, Hypomagnesiämie, Hypokaliämie und Hypo- oder Hyperphosphatämien kommen. Eine ausreichende intravenöse Hydrierung und eine langsame Infusion scheinen allerdings vor Nephrotoxizität und Elektrolytstörungen zu schützen. Obwohl hämatologische Störungen, vor allem Anämien, beschrieben wurden, wirkt es nicht allgemein auf das Knochenmark suppressiv und kann zusammen mit myelosuppressiven Arzneimitteln wie Zidovudin gegeben werden. Die gleichzeitige Gabe von Foscarnet und Pentamidin intravenös kann zu einer ausgeprägten Einschränkung der Nierenfunktion und zur Hypokalzämie führen. Eine besondere Aufmerksamkeit bei der Überwachung der Nierenfunktion ist grundsätzlich geboten, wenn gleichzeitig mit Foscarnet andere potenziell nephrotoxische Arzneimittel, wie z. B. Aciclovir, Amphotericin B, Ciclosporin oder Aminoglykosid-Antibiotika verabreicht werden. Da Foscarnet in hohen Konzentrationen im Urin ausgeschieden wird, können Geschwüre im Genitalbereich auftreten.

■ TRIFLURIDIN

Trifluridin ist ein Pyrimidinnukleosid und eignet sich zur Therapie von HSV-1-, HSV-2- und CMV-Infektionen. Trifluridin-Monophosphat hemmt die Thymidylat-Synthetase irreversibel und Trifluridin-triphosphat ist ein Inhibitor der viralen und in geringerem Maße auch der zellulären DNS-Polymerase. Aufgrund seiner systemischen Toxizität wird es nur topisch eingesetzt. Trifluridin ist zur Behandlung von HSV-Keratitis zugelassen. In Studien hat es sich hier wirksamer als topisches Idoxuridin und gleichwirksam wie Vidarabin erwiesen. Einigen Patienten mit HSV-Keratitis, bei denen Idoxuridin und Vidarabin keine Wirkung zeigten, konnte mit Trifluridin geholfen werden. Auch einige Aciclovir-resistente mukokutane HSV-Infektionen konnten mit topischem Trifluridin behandelt werden.

■ VIDARABIN

Vidarabin ist ein Purin-Nukleosidanalogon und kann gegen HSV-1, HSV-2, VZV und EBV eingesetzt werden. Seine 5'-Triphosphate hemmen die DNS-Synthese durch einen bisher nicht vollständig aufgeklärten Mechanismus. Eine intravenöse Vidarabintherapie eignet sich zur Behandlung von Herpes-simplex-Enzephalitiden, mukokutanen HSV-Infektionen, Herpes zoster bei Immunsupprimierten und neonatalen HSV-Infektionen. Sein Einsatz ist jedoch stark zurückgegangen, da intravenös verabreichtes Aciclovir effektiver und leichter anzuwenden ist. Die intravenöse Darreichungsform von Vidarabin wird nicht mehr hergestellt, aber in Form von Augentropfen ist es noch verfügbar und zur Behandlung einer HSV-Keratitis geeignet (Vidarabin 3 % Augentropfen).

■ IN ENTWICKLUNG BEFINDLICHE SUBSTANZEN

Maribavir ist ein Benzimidazol mit Wirkung auf CMV und EBV. Es handelt sich um einen Inhibitor der UL97-Kinase des CMV, der für seine antivirale Wirksamkeit keine intrazelluläre Phosphorylierung erfordert. Die Wirkungsmechanismen umfassen eine Blockade der viralen DNS-Synthese und der Ausschließung der Virionen aus den Zellen. Maribavir wird oral verabreicht und kann zu Störungen der Geschmacksempfindung und Diarrhöen führen. In Phase-III-Studien hat es keine Wirksamkeit zur Prävention von CMV-Infektionen nach hämatopoetischer Stammzelltransplantation und Lebertransplantationen von Erwachsenen gezeigt. Bei Verwendung etwas höherer Dosen könnte es jedoch zur Behandlung therapierefraktärer CMV-Infektionen bei Transplantationspatienten wirksam sein. Die EMA hat Maribavir am 07.06.2013 den Orphan-drug-Status für die Behandlung von CMV-Infektionen bei Patienten mit eingeschränkter zellulärer Immunität erteilt.

Letermovir ist ein Prüfpräparat mit Aktivität gegen CMV. Es handelt sich um ein Dihydrochinoxolin, das durch Hemmung der viralen Terminase wirkt. Dieser Mechanismus unterscheidet sich von dem von Ganciclovir, Foscarnet und Cidofovir, die die virale DNS-Polymerase hemmen; daher ist Letermovir auch gegenüber CMV-Isolaten aktiv, die gegen die genannten Substanzen resistent sind. Es wird oral verabreicht und scheint gut verträglich. Letermovir wird zur Prophylaxe von CMV-Infektionen bei Patienten nach hämatopoetischer Stammzelltransplantation geprüft.

Die Hemmung des heterotrimeren Helikase-Primase-Komplexes von HSV-1 und HSV-2 stellt einen neuen Wirkungsmechanismus dar, der sich bei Amenamevir und Pritelivir findet. Diese Medikamente werden zur Prävention und Behandlung von genitalem HSV-Infektionen untersucht. Die Wirksamkeit von Amenamevir bei Rezidiven eines genitalen Herpes war nach einmaliger oraler Gabe von 1200 mg der von Valaciclovir über 3 Tage vergleichbar. Pritelivir weist eine lange Halbwertszeit auf (bis zu 80 h) und wurde in einer placebokontrollierten Studie zur Suppression genitaler HSV-Infektionen geprüft. Im Vergleich zu Placebo verminderte Pritelivir nach initialer Aufsättigung in einer Dosierung von entweder 75 mg/d oder 400 mg/Woche über jeweils 4 Wochen die Freisetzung von HSV und die Dauer der genitalen Läsionen. Weitere klinische Studien der Helikase-Primase-Inhibitoren bei HSV-Infektionen sind geplant.

MEDIKAMENTE GEGEN HEPATITISVIREN

■ LAMIVUDIN

Lamivudin ist ein Pyrimidin-Nukleosidanalogen, das primär in Kombinationstherapien gegen HIV eingesetzt wird (Kap. 226). Seine Wirkung gegen das Hepatitis-B-Virus (HBV) beruht auf der Hemmung der viralen DNS-Polymerase. Die Substanz ist auch zur Behandlung der chronischen Hepatitis B zugelassen. In einer Dosis von 100 mg/d für 1 Jahr wurde Lamivudin gut vertragen und führte bei den meisten Patienten zur Suppression der HBV-DNS-Spiegel, zur Normalisierung der Transaminasen (bei 40–75 %), zur Reduktion der hepatischen Entzündung und Fibroserate (bei 50–60 %). Bei 30 % der Behandelten war das HBeAg nicht mehr nachweisbar. Lamivudin scheint auch zur Prävention und Suppression von HBV-Infektionen im Rahmen von Lebertransplantationen geeignet zu sein. Nach einem Jahr traten bei 24 % der Patienten Resistenzen auf, die mit einer Veränderung des YMDD-Motivs (Tyrosin-Methionin-Aspartat-Aspartat) der viralen DNS-Polymerase einhergehen. Deren Häufigkeit nimmt mit der Dauer der Behandlung zu (etwa 20 % nach 1 Jahr, etwa 50 % nach 3 Jahren) und kann bei immunsupprimierten Patienten höher liegen. Diese Mutanten scheinen jedoch weniger vermehrungsfähig zu sein und kehren überwiegend innerhalb einiger Monate nach Ende der Behandlung zum Wildtyp-Status zurück. Aufgrund der Häufigkeit der Resistenzentwicklung wurde Lamivudin zur Behandlung der HBV-Infektion inzwischen weitgehend durch Substanzen mit geringerer Resistenzneigung ersetzt.

■ ADEFOVIR

Adefovir-Dipivoxil ist ein azyklisches Nukleosidanalogen von Adenosinmonophosphat, das gegen HBV, HIV, HSV, CMV und Pockenvirus wirksam ist. Es wird durch zelluläre Kinasen zu dem aktiven Triphosphat phosphoryliert, welches die HBV-DNS-Polymerase kompetitiv hemmt und nach seinem Einbau in die neue DNS zum Kettenabbruch führt. Adefovir wird oral eingenommen und überwiegend über die Nieren ausgeschieden. Es hat eine Plasmahalbwertszeit von 5–7,5 Stunden. In klinischen Studien führte eine Therapie mit 10 mg/d über 48 Wochen bei 48–72 % der Patienten zur Normalisierung der Alaninaminotransferase (ALT) und bei 53–64 % der Patienten zu einer Verbesserung der Leberhistologie. Ebenso wurde die Anzahl der HBV-Viruskopien pro Milliliter Plasma um $3,9\text{-log}_{10}$ reduziert. Adefovir war sowohl bei Therapie-naïven Patienten als auch bei Patienten mit Lamivudin-resistenten Virenstämmen wirksam. Resistenzen gegen Adefovir scheinen sich langsamer zu entwickeln als gegen Lamivudin. Allerdings wurden Resistenzraten von 15–18 % nach 192 Wochen der Behandlung beschrieben, die nach 5 Jahren auf 30 % ansteigen können. Adefovir wurde in der Regel gut vertragen. Eine signifikante Adefovir-assoziierte Nephrotoxizität trat bei den zur HBV-Therapie üblichen Dosen (10 mg/d) selten auf, war aber bei höheren Dosen für die HIV-Behandlung (30–120 mg/d) therapielimitierend. Auf jeden Fall sollte die Nierenfunktion unter Adefovirbehandlung auch bei niedrigen Do-

sen überwacht werden. Adefovir ist in den USA und in Deutschland nur zur Behandlung der chronischen Hepatitis B zugelassen. Es erweitert damit die bisherigen Möglichkeiten, die vor allem in der Therapie mit Lamivudin oder Interferon α bestehen.

■ TENOFOVIR-DISOPROXILFUMARAT

Tenofovir-Disoproxilfumarat ist ein Prodrug und ein Nukleosidanalogen des Adenosinmonophosphats mit Aktivität gegen Retroviren und Hepadnaviren. Bei immunkompetenten und immungeschwächten Patienten (sowie bei HIV- und HBV-Koinfektion) reduzierte Tenofovir in einer Dosis von 300 mg/d für 48 Wochen die HBV-Replikation um $4,6\text{--}6\text{ log}_{10}$, normalisierte die ALT-Spiegel (bei 68–76 % der Patienten) und verbesserte die Leberhistopathologie (bei 72–74 % der Patienten). Eine Resistenzentwicklung ist bei einer Therapie über mindestens 2 Jahre unüblich und Tenofovir wirkt auch gegen lamivudinresistente HBV. Das Sicherheitsprofil von Tenofovir ähnelt dem von Adefovir, wobei bei den zur HBV-Therapie üblichen Dosierungen keine Nephrotoxizität beobachtet wurde. Tenofovir ist zur Behandlung von HIV- und chronischen HBV-Infektionen zugelassen. **Die ausführliche Besprechung von Tenofovir erfolgt in Kapitel 226.**

■ ENTECAVIR

Entecavir ist ein Cyclopentyl-2-Desoxyguanosin-Analogen, das HBV durch die Interaktion von Entecavirtriphosphat mit mehreren HBV-DNS-Polymerase-Funktionen hemmt. In einer Dosis von 0,5 mg/d für 48 Wochen reduzierte es die HBV-DNS um $5,0\text{--}6,9\text{ log}_{10}$ Kopien/ml, führte bei 68–78 % der Patienten zu einer Normalisierung der ALT und besserte die Leberhistopathologie bei 70–72 % der Patienten. Entecavir hemmt lamivudinresistente Viren mit M550I- oder M550V/L526M-Mutationen, wenn auch nur bei Serumkonzentrationen, die um das 20- bis 30-Fache über den mit einer Dosis von 0,5 mg/d erzielten Werten liegen. Daher werden zur Behandlung von Infektionen mit lamivudinresistenten HBV höhere Dosierungen von Entecavir empfohlen (1 mg/d). Bei Therapie-naïven Patienten sind Resistenzen ungewöhnlich, bei einer Infektion mit lamivudinresistenten HBV sind sie jedoch recht inakzeptabel hoch (43 % nach 4 Jahren). Entecavirresistente Stämme scheinen sensibel gegenüber Adefovir und Tenofovir zu sein.

Entecavir hat eine gute Bioverfügbarkeit, sollte aber nüchtern eingenommen werden, da Nahrung mit der Aufnahme interferiert. Es wird überwiegend unverändert über die Nieren ausgeschieden. Bei einer Kreatinin-Clearance von weniger als 50 mg/min sollte eine Dosisanpassung erfolgen. Entecavir wird im Ganzen gut vertragen mit einem Sicherheitsprofil ähnlich dem von Lamivudin. Wie bei anderen HBV-Therapien kann es nach einem Absetzen der Behandlung zu einer Exazerbation der Hepatitis kommen. Entecavir ist für die Behandlung der chronischen Hepatitis B bei Erwachsenen zugelassen, einschließlich der Infektion mit lamivudinresistenten Viren. Entecavir hat zwar eine gewisse Wirksamkeit gegen HIV-1 (mittlere effektive Konzentration $0,026\text{ bis } > 10\text{ }\mu\text{M}$), sollte aber bei HIV-positiven Patienten nicht zur Monotherapie gegeben werden, da sich durch die M184V-Mutation HOV-Resistenzen entwickeln können.

■ TELBIVUDIN

Telbivudin ist der β -L-Enantiomer von Thymidin und ein guter, selektiver HBV-Inhibitor. Die aktive Form, Telbivudin-Triphosphat, hemmt die HBV-DNS-Polymerase und führt zum Strangabbruch, hat aber keine oder nur eine geringe Aktivität gegen die humane DNS-Polymerase. Die orale Behandlung von Patienten mit einer chronischen Hepatitis B mit 600 mg/d über 52 Wochen reduzierte die HBV-DNS um $5,2\text{--}6,4\text{ log}_{10}$ Kopien/ml, führte bei 74–77 % der Patienten zur Normalisierung der ALT und verbesserte bei 65–67 % der Patienten die Histopathologie. Telbivudinresistente HBV weisen meistens eine Kreuzresistenz gegen Lamivudin auf, sind aber meist für Adefovir sensibel. Nach einer zweijährigen Therapie wurde bei den Isolaten von 22 % der HBeAg-positiven Patienten und 9 % der HBeAg-negativen Patienten eine Telbivudinresistenz festgestellt.

Nach oraler Gabe wird Telbivudin überwiegend über die Nieren ausgeschieden. Daher sollte seine Dosis bei einer Kreatinin-Clearance von weniger als 50 mg/min reduziert werden. Telbivudin wird allgemein gut vertragen, erhöht aber die Serumspiegel der Kreatinkinasen und auch Müdigkeit und Myalgien wurden beschrieben. Wie bei anderen HBV-Therapien kann es nach einem Absetzen der Behandlung zu einer Exazerbation der Hepatitis kommen. Telbivudin ist zur

Behandlung der chronischen Hepatitis B bei Erwachsenen zugelassen, wenn es Hinweise für eine andauernde Virusreplikation gibt und entweder erhöhte Lebertransaminasen im Serum oder eine histologisch aktive Hepatitis nachgewiesen werden können. Wegen der erwähnten häufigen Resistenzentwicklung wurde es jedoch bislang kaum eingesetzt.

INTERFERONE

Interferone (IFN) sind Zytokine mit einem breiten Spektrum antiviraler, immunmodulatorischer und antiproliferativer Eigenschaften. Da sie nicht in oralen Darreichungsformen zur Verfügung stehen, müssen sie intramuskulär, subkutan oder intravenös appliziert werden. Frühe Studien mit humanem leukozytärem IFN zeigten prophylaktische Effekte bei experimentell induzierten Rhinovirusinfektionen bei Versuchspersonen und therapeutisches Potenzial bei VZV-Infektionen von immunsupprimierten Patienten. Durch rekombinante DNS-Techniken stehen nun hochreine α -, β - und γ -Interferone zur Verfügung, die für eine Vielzahl viraler Infektionen erprobt wurden. Dabei wurde unter anderem ein Erfolg intranasaler Applikationen zur Prophylaxe von Rhinovirusinfektionen nachgewiesen, auch wenn es dadurch zu Mukosairritationen kam. Auch konnten genitale Warzen durch topische oder systemische IFN-Gabe behandelt werden. Die systemische Therapie konnte die Größe der Läsionen reduzieren. Daher ist diese Behandlung vor allem bei Patienten sinnvoll, bei denen die Warzen aufgrund ihrer Anzahl nicht alle durch IFN-Injektionen behandelt werden können. Allerdings treten die Läsionen nach Absetzen der Therapie wieder auf.

Interferone wurden umfassend zur Behandlung chronischer HBV-Infektionen erprobt. Die Gabe von 5 Mio. IE/d (oder $3 \times$ wöchentlich 10 Mio. Einheiten) Standard-IFN- α 2b über 16–24 Wochen führte bei 33–37 % der Patienten mit einer stabilen chronischen Hepatitis-B-Infektion zum Verlust der Replikationsmarker HBeAg und HBV-DNS. Bei 8 % der Patienten konnte auch kein Hepatitis-B-Oberflächenantigen mehr nachgewiesen werden. Bei den meisten Patienten, die HBeAg- und HBV-DNS-negativ geworden waren, gingen auch die Transaminasen auf Normalwerte zurück. Bei ihnen wurden sowohl kurz- als auch langfristige Verbesserungen der Leberhistologie festgestellt. Positive Prädiktoren für ein Therapieansprechen auf Standard-IFN sind niedrige Ausgangsspiegel von HBV-DNS, hohe Ausgangswerte der Alaninaminotransferase (ALT), eine kurze Dauer der chronischen HBV-Infektion und der Nachweis einer aktiven Infektion in der Leberhistologie. Ein schlechtes Ansprechen wurde vor allem bei immunsupprimierten Patienten und HIV-Patienten beobachtet.

Bei pegylierten Interferonen sind die α -Interferone mit Polyethylenglykol verbunden. Dadurch werden sie deutlich langsamer absorbiert, langsamer ausgeschieden und haben konstantere Serumkonzentrationen. Außerdem können sie dadurch einmal wöchentlich gegeben werden, was für den Patienten angenehmer ist. In vielen Fällen hat pegyliertes IFN das Standard-IFN ersetzt. Nach 48-wöchiger Behandlung mit 180 μ g pegyliertem IFN- α 2a war die HBV-DNS um 4,1–4,5 \log_{10} Kopien/ml reduziert. Bei 39 % hatte sich die Serum-ALT-Konzentration normalisiert und bei 38 % die Leberhistologie verbessert. Bei gleichzeitiger Gabe von Lamivudin und pegyliertem IFN- α 2a waren die Ansprechraten etwas höher. Nebenwirkungen von IFN sind häufig und umfassen Fieber, Schüttelfrost, Myalgien, Müdigkeit, Neurotoxizität (vor allem Somnolenz, Depression, Angst und Verwirrtheit) sowie Leukopenie. Auch Autoantikörper (z. B. antithyreoidale) können entstehen. IFN- α 2b und pegyliertes IFN- α 2a sind zur Behandlung der chronischen Hepatitis B zugelassen. Daten zur Effektivität von pegyliertem Interferon- α 2b bei HBV-Infektion wurden veröffentlicht, allerdings ist es in den USA nicht bei dieser Indikation zugelassen, wohl aber in anderen Ländern. Im Juni 2002 erteilte die Europäische Kommission die Genehmigung für das Inverkehrbringen von Peginterferon α 2a in der gesamten Europäischen Union. Der Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) gelangte zu dem Schluss, dass die Vorteile von pegyliertem IFN- α 2a bei der Behandlung der chronischen Hepatitis B und C gegenüber den Risiken überwiegen (siehe auch Europäische Arzneimittelagentur, www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/peginteron/peginteron.htm).

Zur Behandlung der chronischen HCV-Infektion wurden unter anderem IFN- α 2a, - α 2b, - α 1a (lymphoblastoid) erprobt. Es wurden zahlreiche Monotherapie regime ausprobiert, am häufigsten mit den Standard-IFNs IFN- α 2a oder - α 2b in einer Dosis von 3×3 Millionen Einheiten pro Woche für 12–18 Monate. Die Kom-

bination von oralem Ribavirin mit IFN- α 2b als Initialtherapie oder nach Versagen einer IFN-Monotherapie erreicht deutlich höhere Langzeiterfolge von 40–50 % in Bezug auf die Viruslast oder die ALT. Vergleichende Studien deuten darauf hin, dass eine Therapie mit pegylierten IFN- α 2b oder - α 2a bei chronischer HCV-Infektion wirksamer ist als Standard-Interferone. Die Kombination von subkutan injiziertem pegyliertem Interferon und oraler Ribavirinegabe führt zu anhaltendem virologischem Ansprechen bei 42–51 % der Patienten mit Infektionen des HCV-Genotyps 1 und in 76–82 % der Patienten mit Infektionen der HCV-Genotypen 2 oder 3. Ribavirin scheint bei der Hepatitis C nur einen geringen direkt antiviralen Effekt zu haben. Vielmehr mag es gemeinsam mit Interferon eine immunstimulatorische Wirkung entfalten. Dabei werden die besten Therapieerfolge offenbar mit einer gewichtsadaptierten Dosierung erzielt. Günstige prognostische Faktoren für einen Therapieerfolg sind ein Alter unter 40 Jahren, eine kurze Krankheitsdauer, niedrige Spiegel von HCV-RNS, eine geringe histologische Leberschädigung und eine Infektion mit einem anderen HCV-Genotyp als 1. IFN- α 1a ist ein synthetisches „Konsensus“- α -Interferon und scheint ähnliche Ansprechraten wie IFN- α 2a oder - α 2b allein zu haben. Mit dem Präparat wird in Deutschland eine kleine Gruppe von Patienten behandelt, die nicht auf eine Therapie mit pegyliertem Interferon ansprechen. Der Verzicht auf die Zulassung in Deutschland durch das vertreibende Pharmaunternehmen begründete sich 2006 in der Forderung der Europäischen Arzneimittelagentur nach einer komplexen Antikörperstudie mit großer Patientenzahl, die aus ökonomischen Gründen durch die Firma nicht durchgeführt wurde. Trotz Verzicht auf die Zulassung werden die klinischen Studien weitergeführt.

Im Jahr 2014 führte die Zulassung des Polymerase-Inhibitors Sofosbuvir und des Protease-Inhibitors der zweiten Generation Simeprevir zur Anpassung der Empfehlungen für die Behandlung der Hepatitis C. Sie sollte demnach aus einer Dreifachkombination von pegyliertem IFN, Ribavirin und einem der beiden genannten Medikamente bestehen, abhängig vom HCV-Genotyp (siehe unten und [Tab. 215e-1](#)).

IFN- α und pegyliertes IFN- α sind bei Hepatitis D wirksam, allerdings sind hohe Dosen erforderlich (9 Mio. IE dreimal pro Woche über 48 Wochen). IFN- α führte zu einem SVR bei 25–30 % der Patienten, während die Ergebnisse unter pegyliertem IFN- α mit SVR-Raten von 17–43 % schwankten. Langzeitverbesserungen im Hinblick auf biochemische und histologische Parameter wurden aber beobachtet, auch ohne anhaltende Hemmung der Virusreplikation.

POLYMERASEINHIBITOREN

■ SOFOSBUVIR

Sofosbuvir ist als Uridinanalogen ein Prodrug und hemmt nach Umwandlung in seine aktive Form Uridinanalogen-Triphosphat die HCV-RNS-NS5B-Polymerase, sodass es zum Kettenabbruch kommt. Sofosbuvir wirkt gegen alle HCV-Genotypen (1–6), die mediane effektive Konzentration (EC₅₀) zur Hemmung der Polymerase beträgt 0,7–2,6 μ mol/l. Resistenzen gegen Sofosbuvir sind bei S282T-Substitution der NS5B-Polymerase beschrieben, aber selten klinisch relevant.

Sofosbuvir wird oral verabreicht und von einer gleichzeitigen Nahrungsaufnahme nicht beeinflusst. Maximale Plasmakonzentrationen von Sofosbuvir bzw. seinem aktiven Metaboliten sind 0,5–2 h bzw. 2–4 h nach der Gabe erreicht. Etwa 61–65 % von Sofosbuvir sind an Plasmaproteine gebunden, aber nur sehr geringe Anteile des aktiven Wirkstoffs. Sowohl Sofosbuvir wie auch der aktive Metabolit werden renal ausgeschieden, mit Halbwertszeiten von 0,4 h bzw. 27 h. Sofosbuvir weist nur wenige klinisch relevante Arzneimittelwechselwirkungen auf, allerdings können Induktoren des P-Glykoproteins die Sofosbuvirkonzentrationen reduzieren.

Sofosbuvir ist im Allgemeinen gut verträglich, wesentliche Toxizitäten sind nicht bekannt. Die häufigsten Nebenwirkungen, die unter Sofosbuvir beobachtet werden, gehen vermutlich eher auf die IFN-Therapie und Ribavirin zurück, die in klinischen Studien gleichzeitige verabreicht wurden (siehe unten).

Sofosbuvir wurde in mehreren kontrollierten und offenen klinischen Studien untersucht. Die Ergebnisse dieser Studien führten Ende 2013 zur Empfehlung von Sofosbuvir – im Rahmen einer Dreifachkombination mit pegyliertem IFN und Ribavirin – als Therapie der ersten Wahl bei chronischer HCV-Infektion durch die Genotypen 1, 4, 5 und 6. Darunter kam es bei nicht vorbehandelten Patienten zu

SVR-Raten von 89–97 %. Bei den HCV-Genotypen 2 und 3 wird eine Kombination von Sofosbuvir und Ribavirin ohne IFN empfohlen, hier betragen die SVR-Raten bei nicht vorbehandelten Patienten 93 % (Genotyp 2) bzw. 61 % (Genotyp 3).

PROTEASEINHIBITOREN

BOCEPREVIR UND TELAPREVIR

Diese Substanzklasse zielt auf die Hemmung der 3/4A-(NS3/4A)-HCV-Protease. Proteaseinhibitoren ähneln dem HCV-Polypeptid. Sie bilden nach der Verarbeitung durch die virale Protease eine kovalente Bindung mit deren katalytischen NS3-Serinresten, blockieren jede weitere Aktivität und verhindern die proteolytische Spaltung des HCV-Proteins in die kleineren Proteine NS4A, NS4B, NS5A und NS5B. Boceprevir und Telaprevir sind lineare Ketoamide mit Aktivität gegen den HCV-Genotyp 1 (1b > 1a); gegen die Genotypen 2 und 3 ist die Wirksamkeit deutlich geringer. Diese Proteaseinhibitoren der ersten Generation wurden als Bestandteile einer Kombinationstherapie mit IFN und Ribavirin bei HCV-Infektionen durch den Genotyp 1 zugelassen. Boceprevir und Telaprevir werden heute jedoch nicht mehr zur Therapie der Hepatitis C empfohlen, sie sind weitgehend abgelöst durch Sofosbuvir und Simeprevir, einen Proteaseinhibitor der zweiten Generation mit verbesserten pharmakokinetischen Eigenschaften, selteneren Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten und geringerer Gesamtoxizität (siehe unten).

Die beiden HCV-Proteasehemmer Boceprevir und Telaprevir wurden in den USA in Kombination mit pegyliertem Interferon alpha und Ribavirin zugelassen (Pressemitteilung FDA vom 13.05.2011 zu Boceprevir und 23.05.2011 zu Telaprevir). Mit Boceprevir erhielt am 18.07.2011 der erste Proteaseinhibitor zur Therapie der chronischen Hepatitis-C-Infektion vom Genotyp 1 die EU-weite Zulassung.

Die Zulassung in den USA basiert auf mehreren Phase-III-Studien, in denen die Heilungsraten unter Triple-Therapie bei 60–80 % lagen, also deutlich höher als mit pegyliertem Interferon und Ribavirin allein. In den Studien wurde die Wirksamkeit bei HCV-Genotyp 1 geprüft. Bei anderen Genotypen sind die Medikamente nicht geprüft bzw. nicht effektiv. Laut Zulassung kann sowohl pegyliertes Interferon- α 2a als auch -2b mit den HCV-Proteasehemmern kombiniert werden. Die FDA erlaubt in den USA auch den Einsatz von Boceprevir bei Null-Respondern, wobei sie darauf hinweist, dass diese Gruppe in der Boceprevir-Zulassungsstudie nicht untersucht wurde. Sowohl Boceprevir als auch Telaprevir werden dreimal täglich als Tablette eingenommen.

SIMEPREVIR

Simeprevir ist ein NS3/4A-Proteaseinhibitor der zweiten Generation mit Aktivität gegen den HCV-Genotyp 1 (1b > 1a); die EC₅₀ für den Genotyp 1b beträgt 9,4 nmol/l. Der NS3-Polymorphismus Q80K, der bei etwa einem Drittel aller Patienten mit Infektion durch den HCV-Genotyp 1b vorliegt, erhöht die EC₅₀ auf das Elfache und führt zu einer klinischen Resistenz gegenüber Simeprevir. Die Untersuchung auf die Q80K-Variante sollte daher immer vor einer Therapie mit Simeprevir erfolgen. Kreuzresistenzen zwischen Simeprevir und Proteaseinhibitoren der ersten Generation, wie Boceprevir und Telaprevir, sind möglich.

Simeprevir wird oral als 150-mg-Kapseln verabreicht, die Bioverfügbarkeit steigt bei gleichzeitiger Nahrungsaufnahme. Die maximale

Serumkonzentration ist 4–6 h nach der Einnahme erreicht. Die Eliminationshalbwertszeit beträgt bei Gesunden 10–13 h und bei Patienten mit Hepatitis C 41 h. Simeprevir wird fast vollständig an Plasmaproteine gebunden und biliär ausgeschieden. Wegen der fehlenden renalen Exkretion ist eine Dosisanpassung bei Nierenfunktionsstörungen nicht notwendig. Simeprevir wird in der Leber durch CYP3A metabolisiert und sollte daher bei Patienten mit dekompensierter Leberfunktionsstörung nicht eingesetzt werden.

Wegen seiner Metabolisierung durch das Zytochrom-P450-System (CYP3A) kommt es unter Simeprevir zu Wechselwirkungen mit Induktoren oder Inhibitoren von CYP3A, und diese Interaktionen können die Plasmakonzentrationen von Simeprevir in der Folge vermindern oder erhöhen. Die Gabe von Simeprevir kann außerdem die Plasmaspiegel von Medikamenten erhöhen, die Substrate der hepatischen Polypeptide 1B1 oder 1B3 (Transport organischer Anionen) oder des P-Glykoprotein-Transporters sind.

Die in den klinischen Studien beobachteten Toxizitäten von Simeprevir umfassten Photosensitivität (meist leicht bis mäßig ausgeprägt) bei 28 % der Patienten und reversible Hyperbilirubinämien (sowohl des konjugierten als auch des unkonjugierten Bilirubins), die im Allgemeinen ebenfalls leicht bis mäßig ausfielen. Weitere unerwünschte Wirkungen im Rahmen der klinischen Studien gingen meist auf IFN und Ribavirin zurück.

Simeprevir wird als Bestandteil des alternativen Therapieregimes – in Kombination mit pegyliertem IFN und Ribavirin – bei chronischer Infektion durch die HCV-Genotypen 1 und 4 empfohlen. Die tägliche Gabe von Simeprevir und Ribavirin plus die wöchentliche Gabe von pegyliertem IFN über 12 Wochen, gefolgt von weiteren 12 Wochen mit Gabe von pegyliertem IFN plus Ribavirin, führte bei 80 % der Patienten ohne Q80K-Variante zu einem SVR. Insgesamt scheint ein SVR unter Simeprevir enthaltenden Dreifachkombinationen um 10 % weniger wahrscheinlich als unter Sofosbuvir-basierten Kombinationen, außerdem treten häufiger unerwünschte Wirkungen auf. Bei Patienten, die nicht oder nur teilweise auf pegyliertes IFN ansprechen, scheint aber die IFN-freie Kombination aus Simeprevir, Sofosbuvir und Ribavirin vielversprechend.

IN ENTWICKLUNG BEFINDLICHE SUBSTANZEN

Direkt antiviral wirkende Medikamente der nächsten Generation werden zur Behandlung der HCV-Infektion derzeit aktiv erforscht. Darunter sind Inhibitoren der NS3/4 der zweiten Generation, NS5B-Polymerase-Inhibitoren und Inhibitoren der NS5A (ein Membran-Phosphoprotein, das zum HCV-RNS-Replikationskomplex gehört). Diese Prüfsubstanzen könnten weitere Alternativen für IFN-freie Regimes bieten, die Behandlungsdauer verkürzen, die Verträglichkeit verbessern und Resistenzraten vermindern.

WEITERFÜHRENDE LITERATUR

ARBEITSGEMEINSCHAFT INFLUENZA DES ROBERT KOCH-INSTITUTS (RKI): Aktuelle Informationen zur Influenza in Deutschland unter influenza.rki.de

INFECTIOUS DISEASES SOCIETY OF AMERICA (IDSA): Informationen zur Diagnostik und Behandlung der Hepatitis C unter www.hcvguidelines.org