

## Antivirale Therapie

### Antiviral Therapy

M. Zoller

#### Zusammenfassung

Die Hemmung der Virusreplikation durch Virostatika hat sich in den vergangenen Jahren rasant entwickelt. Aktuell stehen ca. 50 antiviral wirkende Substanzen zur Verfügung, die bereits für eine Therapie zugelassen sind oder in den nächsten Jahren zugelassen werden. Virostatika werden, je nach Angriffspunkt, in verschiedene Wirkstoffgruppen eingeteilt. Fortschritte in der Entwicklung von antiviralen Medikamenten haben zu wirksamen Behandlungsstrategien geführt, zum Beispiel bei der Therapie der chronische Hepatitis C (HCV). Antiretrovirale Therapien (ART) zur Behandlung von Personen mit HIV-Infektion haben zu einer dramatischen Verringerung der Morbidität und Mortalität geführt. Eine antivirale Behandlung einer Hepatitis B (HBV) kann das Risiko von Langzeitkomplikationen durch chronisches HBV (z.B. Leberversagen und hepatozelluläres Karzinom) reduzieren. Die HSV-Enzephalitis führt unbehandelt bei 70% der Fälle zum Tod. Unter antiviraler Therapie beträgt die Letalität noch immer 20-30%. Dennoch sind die Therapieerfolge, vorausgesetzt die Behandlung erfolgt unverzüglich, gut. Eine Reaktivierung des Cytomegalievirus tritt häufig bei kritisch kranken Patienten auf. Beobachtungsstudien und eine systematische Übersichtsarbeit legen nahe, dass eine CMV-Reaktivierung bei solchen Patienten mit einer verlängerten Krankenhaus- und/oder Intensivstation Aufenthalt, einer verlängerten Dauer der mechanischen Beatmung und einer schweren Sepsis und höheren Mortalität zusammenhängt. Dieser Artikel gibt einen Überblick über aktuelle Optionen und Konzepte für die medikamentöse Behandlung von Virusinfektionen.

**Schlüsselwörter:** Hepatitis B und C – HIV – HSV-Enzephalitis – Cytomegalievirus

#### Summary

The inhibition of virus replication through the use of antiviral drugs has developed rapidly in recent years. Currently, about 50 antiviral substances are available that have already been approved for therapy or that will be approved in the next few years. Antiviral drugs are divided into different classes of drugs, depending on the point of application. Advances in the development of antiviral drugs have led to effective treatment strategies, for example, in the treatment of chronic hepatitis C (HCV). Antiretroviral therapies (ART) for people with HIV have led to a dramatic reduction in morbidity and mortality. Antiviral treatment of hepatitis B (HBV) may reduce the risk of long-term complications caused by chronic HBV (e.g., liver failure and

hepatocellular carcinoma). Untreated HSV encephalitis causes death in 70% of cases. With antiviral therapy, lethality is still 20-30%. Nevertheless, the success rate of treatment, provided the treatment is immediate, has been good. A reactivation of the cytomegalovirus often occurs in critically ill patients. Observational studies and a systematic review suggest that CMV reactivation in such patients is associated with prolonged stays at the hospital and/or intensive care unit, prolonged duration of mechanical ventilation, as well as severe sepsis and higher mortality. This article reviews current options and concepts for the medicinal treatment of viral infections.

**Keywords:** Hepatitis B and C – HIV – HSV Encephalitis – Cytomegalovirus

#### Antivirale Therapie

Eine wesentliche Strategie in der heutigen antiviralen Therapie sind die frühzeitige Gabe von antiviralen Medikamenten und das Vermeiden einer Virusreplikation. Die Hemmung der Virusreplikation durch Virostatika hat sich in den vergangenen Jahren rasant entwickelt. Wir sind heute in der Lage Herpes-, HI-, Influenza- und andere Viren zu hemmen und der Trend zu neuen Entwicklungen scheint ungebrochen. Aktuell stehen ca. 50 antiviral wirkende Substanzen zur Verfügung, die bereits für die Therapie zugelassen sind oder in den nächsten Jahren zugelassen werden. Bei der chronischen Hepatitis C sind die Heilungschancen dank neuer antiviraler Substanzen mittlerweile auf über 90% gestiegen. In den nächsten Jahren wird es möglich sein, fast jeden Infizierten zu heilen. Dieser Artikel erläutert einige der aktuellen antiviralen Therapieregime.

#### Antivirale Wirkprinzipien

Bei viraler Infektion ist oft keine Behandlung notwendig. Virusinfektionen heilen häufig spontan aus. Die Behandlungsbedürftigkeit einer Viruserkrankung wird einerseits durch die Pathogenität des Virus und andererseits durch den Zustand des Immunsystems des Wirts bestimmt. Somit sind auch zwei Therapieansätze möglich, zum einen über die Hemmung der Virusreplikation und zum anderen ist es aber auch möglich die antivirale Immunität des Wirts zu verbessern. Alfa-2a Interferone z.B. versetzen die Wirtszellen in eine erhöhte Abwehrbereitschaft und stören dadurch die Virusvermehrung. Die Immunität des Wirts kann durch Immuntherapeutika und passive Immunisierung bis hin zur Gabe von viruspezifischen T-Lymphozyten unterstützt werden.

April 2018 · Nürnberg

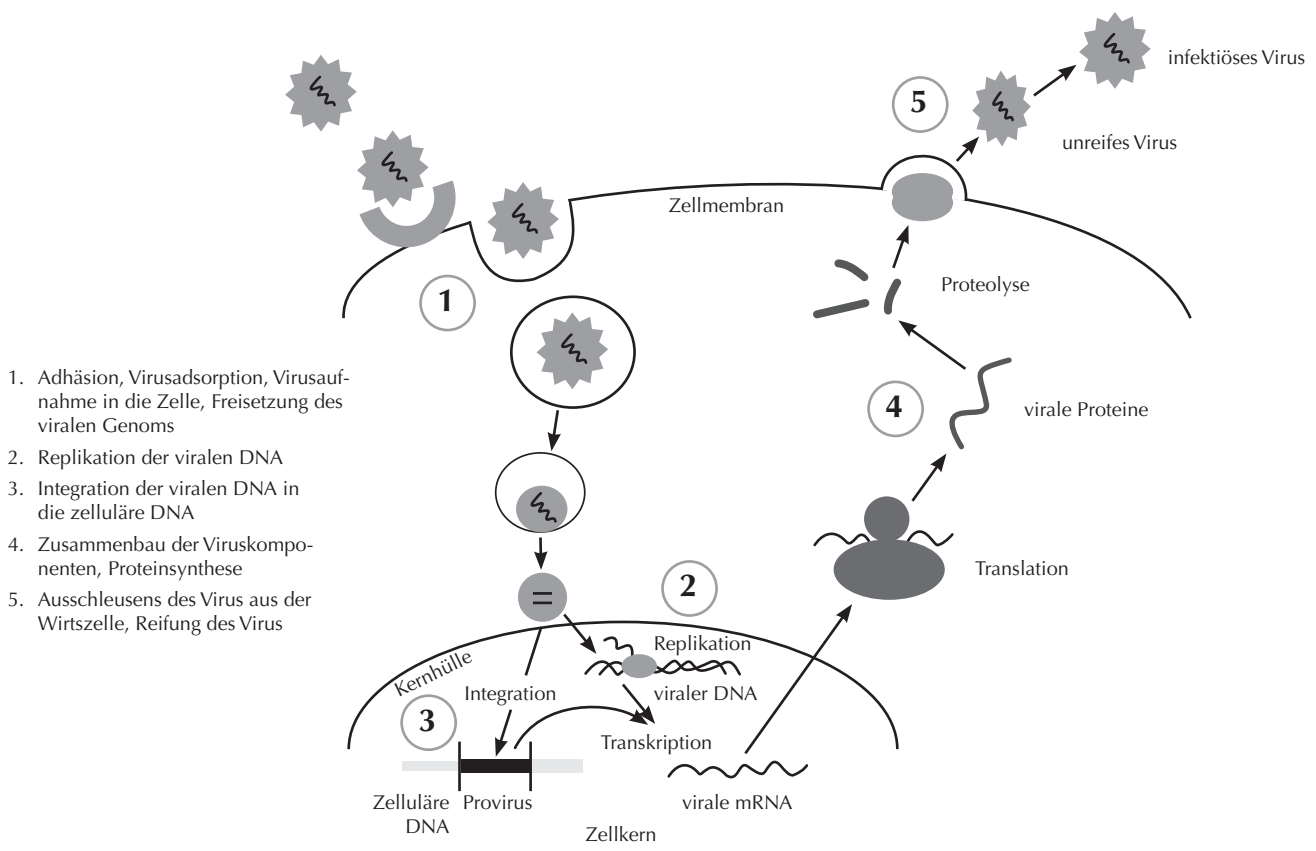
### Wirkungsmechanismus von Virostatika

Viren besitzen weder eine eigenständige Replikation noch haben sie einen eigenen Stoffwechsel. Viren bedienen sich des Stoffwechsels einer Wirtszelle weshalb eine kausale Behandlung von viralen Infektionskrankheiten dadurch grundsätzlich erschwert ist. Die meisten antiviralen Therapien greifen in die Funktion viraler Enzyme oder Strukturproteine ein. Hierauf beruht die Selektivität der antiviralen Chemotherapeutika. Manche Substanzen binden aber auch an zelluläre Proteine, die den Viren zur Virusreplikation oder als Rezeptor dienen. Antivirale Chemotherapeutika können in verschiedenen Phasen des viralen Lebenszyklus, vom Anheften und Eindringen des Virus in die Zelle über die Virusvermehrung bis zu deren Ausschleusung eingreifen (Abb. 1). Antivirale Chemotherapeutika hemmen dadurch die Vermehrung eines Virus und erlauben dem Immunsystem, mit einer geringeren Virusmenge umzugehen. Im Unterschied zur bakteriziden Wirkung von Antibiotika oder der fungizide Wirkung von Antimykotika zerstören antivirale Chemotherapeutika das Virus nicht. Man spricht deshalb von „Virostatika“. Viren werden nicht abgetötet und das Immunsystem des Wirts muss mithilfe mit dem Virus fertig zu werden.

### Einteilung der Wirkstoffgruppen nach Angriffspunkten

Virostatika gehören je nach Angriffspunkt verschiedenen Wirkstoffgruppen an (Tab. 1). Die Wirkstoffgruppe der Entry-Inhibitoren und Penetrations-Inhibitoren hemmen das Andocken und die Aufnahme des Virus in die Zelle. Die Großzahl der Virostatika greifen jedoch an der viralen Nukleinsäure-Synthese an. Liegt die Erbinformation des Virus als DNA vor, können Inhibitoren viraler DNA-Polymerasen die Replikation verhindern. RNA-Viren wie z.B. das HI-Virus müssen die Erbinformation mithilfe der Reversen Transkriptase (RT) in DNA umschreiben. Die RT ist der Angriffspunkt zahlreicher HIV Therapieregime. Nukleosid-analoge RT-Inhibitoren (NRTI) und Nukleotid-analoge RT-Inhibitoren (NtRTI) bewirken einen Abbruch der DNA-Kette durch den Einbau fehlerhafte DNA-Bausteine in die neu gebildete DNA. Zudem vermindern Nicht-nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTI) die Funktionsfähigkeit der Reversen Transkriptase. Integraseinhibitoren (INI) hemmen den Einbau der komplementären proviralen HIV-DNA in das menschliche Genom. Ein weiterer therapeutisch genutzter Angriffspunkt im Replikationszyklus des HIV ist die HIV-Protease. Die Protease spielt bei der Bildung neuer Viren eine entscheidende Rolle, da sie das Zerschneiden von Vorläu-

Abbildung 1



Angriffspunkte für eine antivirale Therapie am hypothetischen Beispiel eines DNA-Virus.

**Tabelle 1**

Einteilung von Wirkstoffgruppen nach Angriffspunkten. Dargestellt sind Wirkstoffgruppen aktuell zugelassener Medikamente (Stand November 2017, mit neuen Wirkstoffgruppen, Substanzen und Zulassungen ist in den nächsten Jahren zu rechnen).

Angriffspunkt	Wirkstoffgruppe	Unterteilung
<b>Andocken (Adhäsion)</b>	Entry-Inhibitoren	
<b>Eindringen, Uncoating</b>	Penetrations-Inhibitoren	
<b>Nukleinsäuresynthese</b>	DNA-Polymerase-Inhibitoren	Nukleosidische Nukleotidische
	DNA/RNA-Polymerase-Inhibitoren	
	Reverse Transkriptase-Inhibitoren	Nukleosidische (NRTI) Nukleotidische (NTRTI) Nichtnukleosidische (NNRTI)
	Integrase-Inhibitoren (INI)	
	NS5A-Inhibitor	
	Polymeraseinhibitoren	NS5B-Polymeraseinhibitoren NS5B-Non-Polymerase-Inhibitoren
<b>Assemblierung, Zusammenbau der Viruskomponenten, Proteinsynthese</b>	Proteaseinhibitoren (PI)	HIV-Proteaseinhibitoren HCV-Proteaseinhibitoren
<b>Ausschleusung, Freisetzung und Reifung neuer Viren aus der Wirtszelle</b>	Neuraminidase-Inhibitoren (NI)	

ferproteinen katalysiert. Bei HCV sind drei Virusproteine die Hauptangriffsziele der direct acting antivirals (DAAs), ähnlich wie bei HIV eine Protease (NS3/4A), eine RNA-abhängige RNA Polymerase (NS5B) und zusätzlich noch das NS5A Virusprotein. Die virale Neuraminidase von Influenzaviren spaltet die Bindung, die die neugebildeten Viren an der Zelloberfläche fixiert. Die Viren werden dadurch freigesetzt und können sich im Körper weiter ausbreiten. Neuraminidaseinhibitoren blockieren die virale Neuraminidase so dass sich die neugebildeten Viren nicht von der Wirtszelle lösen und weiter weitere Zellen infizieren können.

### Einteilung von Viren und Virostatika

Um selektiv zu wirken, müssen Virostatika eine hohe Affinität gegenüber Viruspolymerasen und eine geringe Affinität gegenüber zellulären Polymerasen haben. In der antiviralen Therapie ist die Kenntnis des Erregers noch ausschlaggebender für eine effektive und erfolgreiche Therapie als bei einer antibiotischen Therapie, weil es analog keine „Breitbandvirostatika“ gibt (Tab. 2).

Im nächsten Abschnitt werden die häufigsten Virusinfektionen und ihre Therapieoptionen genauer beleuchtet.

### Hepatitis B

Das Hepatitis B-Virus (HBV) ist ein doppelsträngiges DNA-Virus, das zur Familie der Hepadnaviren gehört. Es wird geschätzt, dass es weltweit mehr als 240 Millionen HBV-Träger gibt, von denen jährlich etwa 600.000 an einer HBV-bedingten Lebererkrankung sterben. Damit ist die Hepatitis B weltweit eine der häufigsten Virusinfektionen. Die Diagnose einer akuten HBV-Infektion basiert auf dem Nachweis von Hepatitis B-Oberflächenantigen (HBsAg) und IgM-Antikörper gegen Hepatitis B-Kernantigen (Anti-HBc). Die Behandlung einer akuten

Hepatitis B Infektion hängt vom klinischen Setting ab. Für die meisten Patienten ist die Behandlung hauptsächlich supportiv. Die Wahrscheinlichkeit eines Leberversagens bei akuter HBV-Infektion beträgt weniger als 1 Prozent und bei immunkompetenten Erwachsenen liegt die Wahrscheinlichkeit einer Progression zu einer chronischen HBV-Infektion bei weniger als 5 Prozent [22]. Dabei gibt es Untergruppen von Patienten, die eine höhere Wahrscheinlichkeit haben ein Leberversagen oder eine chronische HBV-Infektion zu entwickeln, z.B. Patienten die immungeschwächt sind, eine Infektion mit Hepatitis C-Virus (HCV) oder eine vorbestehende Lebererkrankung haben sowie ältere Menschen. Die Diagnose einer chronischen HBV-Infektion basiert auf der Persistenz von HBsAg für mehr als sechs Monate. Das Management einer chronischen HBV-Infektion ist komplex und ist von mehreren Faktoren abhängig, einschließlich klinischer Variablen (z.B. Vorhandensein oder Abwesenheit von Leberentzündung und/oder Zirrhose), der immunologischen Antwort des Patienten auf die Infektion (Hepatitis B e Antigenstatus (HBeAg)), virologischen Faktoren (HBV-Viruslast und -genotyp) und Risikofaktoren für die Progression der Erkrankung (z.B. Alter >40 und Familiengeschichte des hepatozellulären Karzinoms) [8]. Die Entscheidung eine Behandlung einzuleiten, beruht in erster Linie auf dem Vorhandensein oder Nichtvorhandensein von Zirrhose, der Alanin-Aminotransferase (ALT) Konzentration im Serum und der HBV-DNA (Viruslast) im Serum. Die Ziele der antiviralen Therapie sind die Suppression der HBV-DNA, der Verlust von HBeAg (bei Patienten, die anfangs HBeAg-positiv waren) und der Verlust von HBsAg. Eine anhaltende Virussuppression, insbesondere bei Patienten, die sowohl HBeAg als auch HBsAg positive waren, wird fast immer von einer Normalisierung der Transaminasen und im Laufe der Zeit von einer Verringerung der Fibrose begleitet. Eine antivirale Behandlung kann auch das

April 2018 · Nürnberg

**Tabelle 2**

Viruserkrankungen und ihre antivirale Therapie mit Wirkstoffgruppen.

Virusgruppe	Virus	Virostatikum	Wirkstoffgruppe		
	HBV	Entecavir	NRTI		
		Lamivudin	NRTI		
		Pegyliertes IFN- $\alpha$ 2a/b	Zytokine		
		Tenofovir alafenamide fumarate (TAF)	NRTI		
		Tenofovir disoproxil fumarate (TDF)	NRTI		
	HCV	Elbasvir/Grazoprevir (Zepatier <sup>®</sup> )	NS5A-Inhibitoren/NS3/4A-Inhibitor		
		Glecaprevir/Pibrentasvir (Maviret <sup>®</sup> )	PI/ NS5A-Inhibitoren		
		Pegyliertes IFN- $\alpha$ 2a/b + Ribavirin	Zytokine +DRPI		
		Sofosbuvir/Ledipasvir (Harvoni <sup>®</sup> )	NS5B-Polymerase-Inhibitoren/NS5A-Inhibitoren		
		Sofosbuvir/Velpatasvir (Epclusa <sup>®</sup> )	NS5B-Polymerase-Inhibitoren/NS5A-Inhibitoren		
	Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir (Vosevi <sup>®</sup> )	NS5B-Polymerase-Inhibitoren/NS5A-Inhibitoren/PI			
<b><math>\alpha</math> Herpesviren</b>	HSV-1,-2	Aciclovir	DNA-Polymerase-Inhibitoren		
		Famciclovir	DNA-Polymerase-Inhibitoren		
		Foscarnet	DNA-Polymerase-Inhibitoren		
		Valaciclovir	DNA-Polymerase-Inhibitoren		
	VZV	Aciclovir	DNA-Polymerase-Inhibitoren		
		Famciclovir	DNA-Polymerase-Inhibitoren		
	Brivudin	DNA-Polymerase-Inhibitoren			
<b><math>\beta</math> Herpesviren</b>	CMV	Cidofovir	DNA-Polymerase-Inhibitoren		
		Foscarnet	DNA-Polymerase-Inhibitoren		
		Ganciclovir	DNA-Polymerase-Inhibitoren		
		Valganciclovir	DNA-Polymerase-Inhibitoren		
<b><math>\gamma</math> Herpesviren</b>	HHV8	Valganciclovir	DNA-Polymerase-Inhibitoren		
	EBV				
<b>HIV</b>	Einzelsubstanzen	Abacavir (Ziagen <sup>®</sup> )	NRTI		
		Didanosin (Videx <sup>®</sup> )	NRTI		
		Lamivudin (EpiVir <sup>®</sup> )	NRTI		
		Stavudin (Zerit <sup>®</sup> )	NRTI		
		Tenofovir disoproxil (Viread <sup>®</sup> )	NRTI		
		Tenofovir alafenamid (Vemlidy <sup>®</sup> )	NRTI		
		Zidovudin (Retrovir <sup>®</sup> )	NRTI		
		Atazanavir (Reyataz <sup>®</sup> )	PI		
		Darunavir (Prezista <sup>®</sup> )	PI		
		Ritonavir (Norvir <sup>®</sup> )	PI		
		Dolutegravir (Tivicay <sup>®</sup> )	INI		
		Raltegravir (Isentress <sup>®</sup> )	INI		
		Efavirenz (Sustiva <sup>®</sup> )	NNRTI		
		Nevirapin (Viramune <sup>®</sup> )	NNRTI		
Rilpivirin (Edurant <sup>®</sup> )	NNRTI				
	Kombinationspräparate	Zidovudin/Lamivudin (Combivir <sup>®</sup> )	NRTI/NRTI		
		Abacavir/Lamivudin (Kivexa <sup>®</sup> )	NRTI/NRTI		
		Abacavir/Lamivudin/Dolutegravir (Triumeq <sup>®</sup> )	NRTI/NRTI/INI		
		Lopinavir/Ritonavir (Kaletra <sup>®</sup> )	PI/PI		
		Tenofovir disoproxil/Emtricitabin (Truvada <sup>®</sup> )	NRTI/NRTI		
		Tenofovir disoproxil/Emtricitabin/Efavirenz (Atripla <sup>®</sup> )	NRTI/NRTI/NNRTI		
		Tenofovir disoproxil/Emtricitabin/Rilpivirin (Eviplera <sup>®</sup> )	NRTI/NRTI/NNRTI		
		Tenofovir disoproxil/Emtricitabin/Elvitegravir/Cobicistat (Stribild <sup>®</sup> )	NRTI/NRTI/INI/ Booster		
		Tenofovir alafenamid/Emtricitabin (Descovy <sup>®</sup> )	NRTI/NRTI		
		Tenofovir alafenamid/Emtricitabin/Rilpivirin (Odefsey <sup>®</sup> )	NRTI/NRTI/NNRTI		
		Tenofovir alafenamid/Emtricitabin/Elvitegravir/Cobicistat (Genvoya <sup>®</sup> )	NRTI/NRTI/INI/ Booster		
		<b>Orthomyxoviren</b>	Influenza A/B	Oseltamivir	NI
				Zanamivir	NI
				Peramivir	NI

Risiko von Langzeitkomplikationen durch chronisches HBV (z.B. Leberversagen und hepatozelluläres Karzinom) sowie die Übertragung von HBV auf andere Personen reduzieren.

Behandlungsregime für chronisches HBV umfassen typischerweise pegyliertes Interferon (PegIFN) oder Nukleos(t)id-Analoga (z.B. Entecavir und Tenofovir) [26]. Die Vorteile von Interferon im Vergleich zu Nukleos(t)id-Analoga sind die endliche Behandlungsdauer (2 Jahre), die Abwesenheit der Selektion resistenter Varianten und eine dauerhaftere Immun-Antwort. Auf der anderen Seite sind Nebenwirkungen von Interferon für viele Patienten unangenehm und können schwerwiegend sein. Darüber hinaus sollte Interferon nicht bei schwangeren Frauen und Patienten mit dekompensierter Lebererkrankung oder kompensierter Zirrhose und portaler Hypertonie angewendet werden [21]. Die Hauptvorteile von Entecavir sind seine potente antivirale Aktivität und seine geringe Resistenzrate. Tenofovir kann als First-Line-Therapie bei nicht vorbehandelten Patienten und auch bei Patienten angewendet werden, die eine vorherige Exposition oder eine Resistenz gegenüber anderen Nukleosid-Analoga (z.B. Lamivudin) entwickelt haben. Es gibt zwei Substanzen von Tenofovir, Tenofovirdisoproxilfumarat (TDF) und Tenofoviralafenamid (TAF). Seit Januar 2017 ist jetzt auch TAF (Handelsname Vemlidy®) zur Behandlung einer chronischen Hepatitis-B-Erkrankung zugelassen. Deshalb wird seit Januar 2017 für die meisten Patienten jetzt TAF (25 mg täglich) und nicht TDF (245 mg täglich) empfohlen. TAF ist ein neuartiges Pro-Pharmakon von Tenofovir, mit dem sich bei einem Zehntel der Dosis eine ähnlich hohe antivirale Wirksamkeit wie bei TDF erzielen lässt. Für Patienten, die mit TDF behandelt werden, wird der Wechsel auf TAF empfohlen, insbesondere bei älteren Patienten und Patienten mit Risikofaktoren für Nierenfunktionsstörungen oder Osteoporose. Obwohl mehr Erfahrungen mit TDF im Vergleich zu TAF vorliegen, ist für TAF eine ebenbürtig antivirale Effektivität gezeigt worden und dies ist mit weniger Nieren- und Knochentoxizität assoziiert [4,5]. Die Hauptvorteile von Lamivudin sind die niedrigeren Kosten im Vergleich zu den anderen Wirkstoffen und langjährige Erfahrungen, die seine Sicherheit bestätigt. Die Rolle von Lamivudin bei der Behandlung von Patienten mit chronischer HBV nimmt jedoch angesichts der

hohen Resistenzrate und der Verfügbarkeit neuer Therapien wie Entecavir und Tenofovir ab. Die optimale Therapiedauer für die oralen Medikamente ist unklar. Die meisten Patienten, die eine Nukleosid-Analog-Therapie erhalten, benötigen diese mindestens für vier bis fünf Behandlungsjahre, eine unbegrenzte Behandlungsdauer kann durchaus auch erforderlich sein. Patienten mit Leberzirrhose wird in der Regel eine lebenslange Therapie mit oralen Wirkstoffen verabreicht um das Risiko einer klinischen Dekompensation bei einem Rückfall zu verhindern.

## Hepatitis C

Eine Hepatitis C-Virus Infektion kann sowohl eine akute als auch eine chronische Hepatitis verursachen. Der akute Prozess ist selbstlimitierend, verursacht selten Leberversagen, führt in der Regel aber zu einer chronischen Infektion. Die chronische HCV-Infektion verläuft oft über viele Jahre hinweg progressiv und kann letztendlich zu Leberzirrhose, hepatozellulärem Karzinom und der Notwendigkeit einer Lebertransplantation führen. Weltweit sind rund 150 Millionen Menschen chronisch mit HCV infiziert. Das Virus ist ein Einzel(+)-Strang-RNA-Virus und gehört zu der Familie der Flaviviridae. Es existiert in verschiedenen Unterformen (sechs Genotypen) und wird hauptsächlich über Blut übertragen. Die antivirale Therapie ist der Grundstein für die Behandlung von HCV. Die Einführung von direkt wirkenden antiviralen Medikamenten, sogenannten direct-acting agent (DAA), die auf spezifische nichtstrukturelle Proteine von HCV abzielen und somit die virale Replikation und Infektion unterbrechen, revolutionierte die Therapie der HCV-Infektion. Es gibt vier Klassen von DAAs, die durch ihren Wirkungsmechanismus definiert werden. Es handelt sich dabei um NS3/4A Protease Inhibitoren (PI), NS5B-Non-Polymerase-Inhibitoren (NNPI), NS5B-Polymerase-Inhibitoren (NPI) und NS5A-Inhibitoren. Hochwirksame, vollständig orale Therapien sind aktuell die Therapie der Wahl für die überwiegende Mehrheit der HCV-infizierten Patienten. Die antivirale Therapie von HCV wurde mit der Einführung der DAAs, Interferon- und in vielen Fällen auch Ribavirin-frei, und damit besser verträglich. Die Auswahl der Regime variiert je nach Genotyp und anderen Faktoren des Patienten, z.B. dem Vorhandensein von Zirrhose (Tab. 3).

**Tabelle 3**

Aktuelle Empfehlung zur Therapie der chronischen Hepatitis C (Dezember 2016) von der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS). Das Vorhandensein einer Leberzirrhose, die Vorbehandlung, die Co-Medikation, Komorbiditäten und mögliche virale Resistenzen sind bei der Auswahl der Medikamente für eine Therapie zu berücksichtigen. Maviret® wurde erst im August 2017 zugelassen und ist deshalb nachträglich eingefügt. Vosevi® ist nur in Einzelfällen zur Re-Therapie von Patienten, die in einer vorausgegangenen Therapie mit direkt antiviral wirkenden Arzneimitteln nicht erfolgreich behandelt werden konnten.

Medikamente	Genotyp 1	Genotyp 2	Genotyp 3	Genotyp 4	Genotyp 5/6
Harvoni®	ja			ja	ja
Epclusa®	ja	ja	ja	ja	ja
Maviret®	ja	ja	ja	ja	ja
Vosevi®	ja	ja	ja	ja	ja
Zepatier®	ja			ja	

April 2018 · Nürnberg

Mit derzeitigen antiviralen Therapien ist HCV einfach und erfolgreich zu behandeln und kann bei fast allen Patienten innerhalb von 8 bis 16 Wochen Therapie eliminiert werden. Das Erreichen eines dauerhaften virologischen Ansprechens (SVR=sustained virological response) mit Elimination der HCV-RNA wird definiert, wenn 12 Wochen nach Beendigung der Therapie, HCV-RNA nicht mehr nachweisbar ist. Langzeit-Nachbeobachtungen zeigen, dass ein SVR mit einer Wahrscheinlichkeit von 97-100 % mit einem HCV-RNA-negativem Status assoziiert ist, und ein SVR kann somit als Heilung der HCV-Infektion angesehen werden [38]. Auch bei Patienten mit bereits fortgeschrittener Leberzirrhose zeigt sich bei Erlangung einer SVR ein Rückgang der Gesamt mortalität, des Leberausfalls, der Indikation für eine Lebertransplantation und der hepatozellulären Karzinom-Rate [1,29,39,44]. Patienten mit nachgewiesener früherer oder aktueller HBV-Infektion sind aufgrund des Risikos einer HBV-Reaktivierung während der HCV-Behandlung spezifisch zu überwachen [2,9]. Obwohl die SVR eine wirksame Heilung einer HCV-Infektion widerspiegelt, verleiht es keine Immunität gegenüber HCV, und Patienten sollen informiert sein, dass sie bei zukünftiger Exposition einem Risiko für eine Reinfektion unterliegen. Patienten, die eine SVR erreichen und keine Leberzirrhose haben, benötigen keine spezifische Nachsorge für ihre HCV-Infektion. Bei Patienten, für die eine SVR nicht erreicht wird, soll auf Anzeichen für eine Progression der Lebererkrankung geachtet werden und somit auf eine erneute Behandlung einer HCV-Infektion hin evaluiert werden. Patienten mit fortgeschrittener Leberzirrhose, unabhängig davon, ob sie eine SVR erreichen, müssen fortlaufend überwacht werden (einschließlich der Leber sonographie alle sechs Monate), da sie weiterhin ein hepatozelluläres Karzinom und andere Komplikationen entwickeln können.

**Herpesviren**

Acht Arten von Herpesviren sind humanpathogen (Tab. 4). Nach der anfänglichen Infektion verbleiben alle Herpesviren latent in spezifischen Wirtszellen und können anschließend reaktiviert werden. Herpesviren überleben nicht lange außerhalb eines Wirts; daher erfordert die Übertragung normalerweise durch engen Kontakt. Bei Menschen mit latenter Infektion kann sich das Virus reaktivieren, ohne Symptome zu verursachen. Epstein-Barr-Virus (EBV) und humanes Herpesvirus Typ 8 (HHV-8), auch bekannt als Kaposi-Sarkom-assoziiertes Herpesvirus, können bestimmte Krebsarten verursachen (EBV: Burkitt-Lymphom, HHV-8: Kaposi-Sarkom).

**Cytomegalievirus**

Eine akute (primäre) Cytomegalievirus (CMV)-Infektion im immunkompetenten Wirt verläuft meist asymptomatisch oder kann als Mononukleose-Syndrom vorliegen. Zwei kardinalhämatologische Anomalien helfen, das Syndrom der Mononukleose zu definieren: eine absolute Lymphozytose mit mehr als 50 Prozent mononukleären Zellen und das Vorhandensein von mehr als 10 Prozent atypischer Lymphozyten am peripheren Blutausschrieb. Die Übertragung kann über meh-

**Tabelle 4**

α-Herpesviren: schnelles Wachstum in verschiedenen Zelltypen zytopathogen (Epithelzellen, Fibroblasten, Neuronen); β-Herpesviren: langsames Wachstum nur in ausgewählten Wirtszell-Typen (B-Lymphozyten); γ-Herpesviren: langsames Wachstum, Immortalisierung von Zellen (Lymphozyten).

Humane Herpes Viren	Namen		Typische Manifestation
HHV1	Herpes simplex Typ1	α-Herpesviren	Lippenherpes
HHV2	Herpes simplex Typ2	α-Herpesviren	Genitalherpes
HHV3	Varicella-Zoster-Virus	α-Herpesviren	Windpocken, Gürtelrose
HHV4	Epstein-Barr-Virus	γ-Herpesviren	Pfeiffersches Drüsenfieber, Burkitt-Lymphom, Post-Transplantations-Lymphoproliferation (PTLD) Orale Haarleukoplakie
HHV5	Cytomegalievirus	β-Herpesviren	CMV-Mononukleose, Hepatitis, Retinitis, Pneumonie, Kolitis, Konnatale CMV-Infektion
HHV6		β-Herpesviren	Drei-Tage-Fieber
HHV7		β-Herpesviren	Drei-Tage-Fieber
HHV8	Kaposi-Sarkom-assoziiertes Herpesvirus	γ-Herpesviren	Kaposi-Sarkom, Morbus Castleman

rere Wege erfolgen, einschließlich der sexuellen Übertragung, engem Kontakt wie z.B. in Kindertagesstätten, oder Blut- und Gewebeexposition. Wie andere Mitglieder der Herpesvirus-Familie etabliert das Cytomegalovirus eine latente Infektion nach der Auslösung einer akuten primären Infektion. Virus-DNA wurde in Monozyten, dendritischen Zellen, Megakaryozyten und myeloiden Vorläuferzellen im Knochenmark nachgewiesen [40]. Eine sekundäre, symptomatische Erkrankung kann später im Leben des Wirtes auftreten, was eine von zwei Möglichkeiten widerspiegelt: Reaktivierung oder Reinfektion mit einem neuen exogenen Stamm. Die Unterscheidung zwischen endogener Reaktivierung und exogener Reinfektion ist in der klinischen Praxis schwierig. Eine Reaktivierung des Cytomegalievirus tritt häufig bei kritisch kranken Patienten auf. Beobachtungsstudien und eine systematische Übersichtsarbeit legen nahe, dass eine CMV-Reaktivierung bei solchen Patienten mit einer verlängerten Krankenhaus- und/oder Intensivstation Aufenthalt, einer verlängerten Dauer der mechanischen Beatmung und einer schweren Sepsis und höheren Mortalität zusammenhängt [17,19,25,45]. In einer prospektiven Studie zur Beurteilung der Auswirkungen der CMV-Reaktivierung auf die Ergebnisse von CMV-seropositiven immunkompetenten Patienten mit akutem Atemnotsyndrom (ARDS) war bei einer CMV-Virämie eine erhöhte Gesamt-

mortalität und eine reduzierte erfolgreiche Entwöhnungsrate vom Beatmungsgerät nachweisbar [32]. Eine andere Studie hat einen Zusammenhang zwischen CMV-Reaktivierung und Mortalität bei immunkompetenten Patienten mit septischem Schock gezeigt [33]. CMV-Infektionen bei immunsupprimierten Patienten verursachen eine erhebliche Morbidität und Mortalität, insbesondere unter Transplantatempfängern. Gegenwärtig stehen mehrere Substanzen für die systemische Therapie der CMV-Infektion zur Verfügung: Ganciclovir, Valganciclovir, Foscarnet und Cidofovir. Die Wirksamkeit und Toxizität dieser Mittel wurde nur bei immungeschwächten Patienten bisher umfassend untersucht, da sich die Mehrheit der immunkompetenten Patienten mit CMV-Erkrankung ohne Intervention erholt. Demzufolge ist es schwierig nachzuweisen, ob eine antivirale Therapie bei immunkompetenten Patienten einen signifikanten Einfluss auf das klinische Ergebnis bzw. den Verlauf hat oder nicht. Dauer der Therapie und Dosierung sind auch für diese Gruppe von Patienten nicht geklärt. Daher müssen der Schweregrad und die potentielle Morbidität der CMV-Erkrankung mit dem Risiko einer Medikationstoxizität (z.B. Knochenmarkstoxizität) bei der Entscheidung, ob antivirale Mittel bei einem einzelnen immunkompetenten Patienten verwendet werden, abgewogen werden.

### Herpes-Simplex-Virus-1

Die Hauptmanifestation der primären HSV-1-Infektion ist Gingivostomatitis mit oder ohne Pharyngitis. Die Reaktivierung von HSV-1 findet im trigeminalen sensorischen Ganglion statt und kann zu einer mukokutanen Erkrankung, bekannt als Herpes labialis, führen. Im Allgemeinen sind symptomatische, primäre HSV-Infektionen (initiale HSV-Infektion in einem seronegativen Wirt) mit einem erhöhten Risiko für konstitutionelle Symptome, einer längeren Dauer der Läsionen und einer verlängerten Virusausscheidung im Vergleich zu reaktivierten Erkrankungen assoziiert. Die antivirale Therapie für die HSV-Infektion umfasst Acyclovir, Valacyclovir und Famciclovir; Metaboliten dieser Nukleosid-Derivate interferieren mit der Synthese von viraler DNA. Acyclovir hat die größte in vitro-Aktivität gegen HSV-1 und HSV-2. Famciclovir und Valacyclovir haben eine größere orale Bioverfügbarkeit als Acyclovir [42]. Die Verträglichkeit aller drei Medikamente ist ausgezeichnet, da diese Medikamente selektiv zu aktiven Verbindungen in viral infizierten Zellen umgewandelt werden. Acyclovir ist das einzige Medikament dieser Gruppe, das intravenös verabreicht werden kann. Primäre Infektionen mit Gingivostomatitis und Pharyngitis treten am häufigsten bei kleinen Kindern auf (1 bis 6 Jahre). Obwohl Gingivostomatitis und Pharyngitis im Allgemeinen selbstlimitierende Krankheiten sind, kann eine schwere Infektion aufgrund einer schweren Odynophagie zu Dehydratisierung führen. Eine umgehende Einleitung der Therapie innerhalb von 72 Stunden ist wichtig, um einen maximalen klinischen Nutzen zu erzielen. Wenn Patienten nach diesem Zeitrahmen mit der fortlaufenden Entwicklung neuer Läsionen und/oder signifikanter Schmerzen auftreten, sollte auch dann eine antivirale Therapie in Erwägung gezogen werden.

Behandlungsmöglichkeiten für Erwachsene:

- Acyclovir: 400 mg p.o. dreimal pro Tag oder 200 mg p.o. fünfmal pro Tag
- Famciclovir: 500 mg dreimal täglich p.o.
- Valacyclovir: 1000 mg zweimal täglich p.o.

Randomisierte Studienergebnisse zeigen, dass im Vergleich zu einer unbehandelten Erkrankung die orale antivirale Therapie die Dauer und den Schweregrad von Gingivostomatitis bei Kindern signifikant verringert. Die übliche Behandlungsdauer beträgt 7 bis 10 Tage, abhängig von der Schwere der Symptome und dem Ansprechen auf die Therapie. Bei Patienten mit schwerer Odynophagie ist eine Hospitalisierung zur intravenösen Acyclovir-Therapie angezeigt. Die symptomatische Schmerzlinderung und die Verwendung von Adstringenzen können weitere Komponenten der Patientenbehandlung bei schweren Erkrankungen sein.

Rezidivierender Herpes labialis ist im Allgemeinen mit weniger schweren klinischen Symptomen und einer kürzeren Krankheitsdauer assoziiert als die primäre Erkrankung. Einige Patienten erkennen, dass eine Reaktivierung der Erkrankung aufgrund des Auftretens von Prodromalsymptomen (z.B. Schmerzempfinden, Kribbeln, Brennen) bevorsteht, die der Entwicklung von Vesikeln vorangehen. Eine kleine Untergruppe von Patienten hat ernste systemische Komplikationen, die mit HSV-1-Rezidiven wie Erythema multiforme, Ekzema herpeticum oder rezidivierender aseptischer Meningitis assoziiert sind. Verschiedene Strategien können bei der Behandlung des Patienten mit einer HSV-1-Reaktivierungserkrankung einschließlich einer episodischen Therapie, einer chronischen supprimierenden Therapie oder überhaupt keiner Behandlung eingesetzt werden. Die überwiegende Mehrheit der Patienten benötigt keine Behandlung.

Primäre und rezidivierende HSV-1-Infektionen treten an einer Vielzahl anderer anatomischen Stellen auf, jedoch mit einer geringeren Häufigkeit als die Herpes-Gingivostomatitis und Labialis. Die Haut, das Auge, das zentrale Nervensystem oder die Genitalien können betroffen sein. Selten kann eine disseminierte Erkrankung mit Beteiligung viszeraler Organe wie Leber und Milz in einem immunkompetenten Wirt vorkommen [3]. Hepatitis ist eine seltene Manifestation der HSV-1-Infektion in immunkompetenten Wirten, die aber mit einer hohen Mortalität assoziiert ist. Kutane HSV-1 Hautläsionen können bei einem Patienten mit primärer HSV-Infektion auftreten. Es wird angenommen, dass die Ätiologie dieser Hautinfektionen auf eine Auto-Inokulation aus mukokutanen Läsionen oder durch primäre Inokulation der Haut während einer Virämie zurückzuführen ist. HSV-1 kann unter Athleten bei Kontaktsportarten multiple Hautläsionen verursachen, die als Herpes gladiatorum bezeichnet werden [28]. Bei Patienten mit atopischen Ekzemen besteht das Risiko schwerer orofazialer HSV-Infektionen („Ekzema herpeticum“) aufgrund einer Reaktivierungserkrankung, die sich schnell großflächig auf Hautareale ausbreiten kann. Die HSV-Keratitis (Hornhautinfektion und -entzündung) ist eine Hauptursache für Blindheit durch Hornhautvernarbung und

April 2018 · Nürnberg

Opazität weltweit. HSV-1 kann auch primäre und rezidivierende Genitalulzera verursachen. Darüberhinaus ist HSV-1 die häufigste Ursache für die akute, nicht-epidemische virale Enzephalitis in Westeuropa. Die HSV-Enzephalitis führt unbehandelt bei 70% der Fälle zum Tod. Unter antiviraler Therapie beträgt die Letalität noch immer 20-30%. Dennoch sind die Therapieerfolge, vorausgesetzt die Behandlung erfolgt unverzüglich, gut. Aciclovir sollte mit 10 mg/kgKG i. v. alle 8 h für mindestens 14 Tage gegeben werden. Bei Aciclovir-resistenten HSV-Stämme ist alternativ Foscarnet (60 mg/kgKG i.v. alle 8 h über 3 Wochen) zu verabreichen. Die Wirksamkeit einer begleitenden Therapie mit Kortikoiden ist bisher nicht erwiesen [43].

## HIV

Epidemiologische Daten haben gezeigt, dass wirksame Antiretrovirale-Therapien (ART) die 1996 eingeführt wurden, bei HIV-infizierten Patienten zu einem deutlichen Rückgang der Morbidität und Mortalität geführt haben [34,41]. Anfangs gab es einen „Hit hard and hit early“-Ansatz für die Behandlung, was bedeutet, dass alle Patienten so schnell wie möglich mit einer Kombinationstherapie behandelt werden sollten [16]. In den frühen 2000er Jahren begannen die Behandler, die Therapie bei Patienten mit relativ guten CD4-Werten zurückzuhalten. Fortschritte in der HIV-Therapie im letzten Jahrzehnt haben jedoch das Risiko-Nutzen-Verhältnis auf eine frühere Behandlung zurückgeführt. Der Standard der Behandlung ist heute, eine ART bei allen HIV-infizierten Personen mit nachweisbarer Virämie unabhängig von ihrer CD4-Zahl einzuleiten [13]. Im Jahr 2015 empfahl die Weltgesundheitsorganisation, ART bei Patienten mit HIV bei jeder CD4-Zahl einzuleiten [46]. Die einzigen Individuen, bei denen die Vorteile von ART nicht bewiesen sind, sind ein kleiner Anteil von unbehandelten Patienten mit normalwertigen CD4-Zellzahlen und nicht nachweisbarer HIV-RNA (sogenannte Elite-Kontroller). Bei HIV-infizierten Patienten kann ART zu einer anhaltenden Suppression der HIV-RNA führen. Dies führt zu Verbesserungen der zellulären Immunität und einer anschließenden Verringerung der AIDS-bedingten Morbidität und Mortalität. Die Unterdrückung der HIV-RNA kann auch zu einer Verringerung der HIV-Immunaktivierung führen (z.B. proinflammatorische Zytokine, chronische Entzündung und T-Zell-Aktivierung), welche zu einer Schädigung des Endorgans führen und dadurch z.B. zu einer koronaren Herzkrankheit, einer Leber, Niere oder neurologischen Erkrankung oder auch zu Tumorerkrankungen führen können [11]. Die anhaltende Suppression der HIV-RNA verhindert auch die Übertragung von HIV auf andere Personen.

Der Replikationszyklus von HIV kann in 6 Schritte unterteilt werden: (1) Eintritt (Bindung und Fusion), (2) reverse Transkription, (3) Integration, (4) Replikation (Transkription und Translation), (5) Zusammenbau und (6) Knospung und Reifung. Die Identifizierung und das Verständnis dieser Prozesse haben die Grundlage für die Entdeckung antiretroviraler Medikamente geschaffen. Die Auswahl der Medikamente umfasst potenziell über 20 antiretrovirale Medikamente, die in sechs Hauptklassen eingeteilt sind. Jedoch wird nur ein kleiner Teil dieser Medi-

kamente empfohlen (Tab. 1). Eine ART-Therapie besteht meist aus einer dualen Nukleosidkombination plus einem dritten Wirkstoff einer anderen Gruppe. Dieser Abschnitt gibt einen Überblick über die verschiedenen antiretroviralen Wirkstoffe zur Behandlung von HIV.

Der Prozess des Eintritts umfasst die Bindung von HIV an Rezeptoren auf der Oberfläche der CD4-Zelle. Maraviroc und Enfuvirtid sind antiretrovirale Wirkstoffe, die die Bindung bzw. Fusion hemmen. Diese Mittel werden jedoch üblicherweise nicht zur Behandlung von HIV-Infektionen verwendet. Das genetische Material von HIV ist RNA, und das Virus verwendet Reverse Transkriptase um seine RNA in DNA umzuwandeln. Nach der reversen Transkription wandert das doppelsträngige virale DNA-Produkt in den Zellkern. Nukleosid-Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTIs) und Nicht-Nukleosid-Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTIs) hemmen den Prozess der reversen Transkription. Es gibt mehrere Substanzen in jeder dieser Klassen die häufig für die Behandlung von HIV verwendet werden (Tab. 1). Das Virus verwendet das Enzym-Integrase, um seine virale DNA in die DNA der CD4-Wirtszelle zu integrieren. Sobald virale DNA in die DNA der Zelle integriert wurde, wird die Zelle für den Rest ihres Lebens infiziert. Integrase-Inhibitoren (INI) hemmen den Prozess der Integration. In vielen Ländern gelten INI als bevorzugtes drittes Mittel (in Kombination mit zwei Nukleosidanaloga) für behandlungsnaive Patienten. Nach der Integration repliziert sich HIV vorzugsweise in aktivierten Zellen. Provirale DNA wird durch Transkription unter Verwendung der CD4-Wirtszelle Enzyme gebildet, um neue virale RNA zu erzeugen. Diese virale RNA wird in lange Polyproteinketten translatiert, die die Protein- und Enzymkomponenten neuer viraler Partikel werden. Die neuen viralen Proteine und Enzyme wandern zur äußeren Membran der Zelle, wo sie sich zu einem unreifen, nicht infektiösen HIV-Partikel oder einer Knospe zusammensetzen. Es gibt keine antiretrovirale Wirkstoffe, die diese Schritte des Replikationszyklus hemmen. Die Virusknospe wird von der CD4-Zelle des Wirts freigesetzt. Das virale Enzym, Protease, schneidet die langen HIV-Polyproteinketten in kleinere funktionelle HIV-Proteine, um ein reifes, infektiöses Viruspartikel herzustellen. Proteaseinhibitoren sind antiretrovirale Mittel, die das HIV-Proteaseenzym hemmen und daher diesen letzten Schritt im Replikationszyklus verhindern. Um zu ermitteln, welches ART-Schema für einen bestimmten Patienten am besten geeignet ist, sollte folgende Faktoren berücksichtigt werden:

- Komorbiditäten des Patienten und Grad der Organfunktionsstörung (z.B. Herzerkrankungen, Osteoporose, Niereninsuffizienz, Hepatitis-B-Virus (HBV) -Infektion und/oder psychiatrische Erkrankungen).
- HIV-RNA-Konzentration (Viruslast) im Plasma.
- Arzneimittelresistenztests des Virus, 16% Resistenz bei nicht vorbehandelten Patienten [35].
- Wenn Abacavir in Betracht gezogen wird, muss ein Test auf HLA-B \* 5701 durchgeführt werden, da Personen mit diesem Allel das Risiko haben, eine schwere Überempfindlichkeitsreaktion gegen dieses Arzneimittel zu entwickeln.



- Die Auswirkungen von Faktoren, die mit dem Regime selbst zusammenhängen (z.B. Pillenbelastung, Pillengröße, Potenzial für Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln, Anforderungen an Nahrung).
- Arzneimittelverfügbarkeit und Kosten
- Das Management der antiretroviralen Therapie (ART) ist komplex und sollte in Absprache mit Schwerpunktbehandlern durchgeführt werden. Mehrere Studien haben gezeigt, dass Erfahrung mit besseren Behandlungsergebnissen korreliert [24,37].

## Influenza

Saisonale Influenza ist eine akute respiratorische Erkrankung, die durch Influenza A- oder B-Viren (behüllte Einzelstrang-RNA-Viren/Orthomyxoviridae) verursacht wird. Influenza tritt weltweit in Ausbrüchen und Epidemien auf, hauptsächlich während der Wintersaison. Obwohl akut schwächend, ist Influenza in der Regel eine selbstlimitierende Infektion. Sie ist jedoch mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität in bestimmten Hochrisikogruppen verbunden. Zwei Klassen von antiviralen Arzneimitteln stehen für die Behandlung und Vorbeugung von Influenza zur Verfügung [12]. Die Neuraminidase-Inhibitoren Zanamivir, Oseltamivir und Peramivir, die sowohl gegen Influenza A als auch gegen B wirksam sind und M2-Membranproteinhemmer Amantadin, das nur aktiv gegen Influenza A ist. Zudem haben Influenza-A-Viren ausgeprägte Resistenzraten auf Amantadin entwickelt, weshalb diese Substanz in der Praxis nicht mehr verwendet wird. Basierend auf dem RKI-Ratgeber und verfügbarer Daten, einschließlich einer Metaanalyse von 2015, die individuelle Patientendaten verwendete und den Nutzen von Oseltamivir demonstrierte [7], wird empfohlen eine antivirale Therapie mit einem Neuraminidase-Inhibitor zu beginnen wenn Personen zu folgenden Risikogruppen gehören.

- Bewohner von Pflegeheimen und anderen Pflegeeinrichtungen
- Erwachsene  $\geq 60$  Jahre
- Alle gesunden Schwangeren ab dem 2. Trimenon und Schwangeren mit einer chronischen Grundkrankheit ab dem 1. Trimenon
- Personen mit chronischen Erkrankungen wie:
  - Lungenerkrankung,
  - Herz-Kreislauf-Erkrankungen
  - Niereninsuffizienz
  - Lebererkrankung
  - Diabetes Mellitus
- Immunsuppression, einschließlich HIV-Infektion
- Jede neurologische Erkrankung, die den Umgang mit respiratorischen Sekreten beeinträchtigen kann (z.B. kognitive Dysfunktion, Rückenmarksverletzungen, Anfallsleiden, neuromuskuläre Störungen)
- Personen, die krankhaft fettleibig sind (Body Mass Index (BMI)  $\geq 40$ ); Adipositas wurde erstmals während der Influenza-Pandemie H1N1 2009 bis 2010 als Risikofaktor für eine schwere Influenza identifiziert [23] \*.

- Prä- oder postexpositionellen Einsatz bei Personen mit erhöhter beruflicher Gefährdung, z.B. medizinisches Personal oder Personen, die als mögliche Infektionsquelle für von ihnen betreute Risikopersonen fungieren können.

### \* Keine RKI-Empfehlung

Angesichts der Tendenzen einer zunehmenden Resistenz auch bei den Neuraminidase-Inhibitoren sollte bei der Entscheidung darüber, welche Patienten zu behandeln sind, das Risiko einer Förderung der antiviralen Arzneimittelresistenz berücksichtigt werden. Eine übermäßige Verwendung der Neuraminidase-Inhibitoren, die die Mittel der Wahl zur Vorbeugung und Behandlung von Influenza sind, wird die weitere Entwicklung von Resistenzen fördern, die dazu führen könnten, dass diese Wirkstoffe unwirksam werden. Wenn indiziert, sollte die Behandlung aber so bald wie möglich eingeleitet werden, da die antivirale Therapie höchstwahrscheinlich einen Nutzen bringt, wenn sie innerhalb der ersten 48 Stunden nach der Erkrankung eingeleitet wird [30]. In den meisten Studien war der Nutzen am größten, wenn der Neuraminidase-Hemmer innerhalb der ersten 24 bis 30 Stunden verabreicht wurde, und bei Patienten mit Fieber mit Beginn des Fiebers [6,7,14,15,18,31]. Die Behandlung sollte so früh wie möglich eingeleitet werden und sollte nicht zurückgehalten werden, während auf die Ergebnisse der diagnostischen Tests gewartet wird oder in Situationen, in denen keine Tests durchgeführt werden. Darüber hinaus sollten Patienten, bei denen ein negativer schneller Antigentest auf Influenza vorliegt, bei denen jedoch der klinische Verdacht auf eine Influenzainfektion hoch ist, mit antiviralen Arzneimitteln behandelt werden, da die Empfindlichkeit dieser Tests im Allgemeinen niedrig ist. Obwohl die Vorteile der antiviralen Therapie am größten sind, wenn sie innerhalb der ersten 48 Stunden nach Symptombeginn eingeleitet werden, sollte die Behandlung auch  $>48$  Stunden nach Krankheitsbeginn bei entsprechender Indikation begonnen werden. Ein Neuraminidasehemmer (Zanamivir oder Oseltamivir) ist das empfohlene antivirale Mittel zur Behandlung von Patienten mit Influenzainfektion. Patienten, die Zanamivir oder Oseltamivir nicht erhalten können (z.B. diejenigen, die inhalierte oder enterale Substanzen nicht vertragen), sollten intravenös (iv) Peramivir erhalten. Peramivir kann aus Japan importiert werden, wo es unter dem Fertigarzneimittelnamen Rapiacta® zugelassen ist ([http://drugdiscovery.pharmaceutical-business-review.com/news/shionogi\\_launches\\_rapiacta\\_in\\_japan\\_100126](http://drugdiscovery.pharmaceutical-business-review.com/news/shionogi_launches_rapiacta_in_japan_100126)). Die empfohlene Dosis von Zanamivir beträgt zweimal täglich 10 mg (zwei Inhalationen); Die empfohlene Dosis von Oseltamivir beträgt zweimal täglich 75 mg oral; Die empfohlene Dosis von Peramivir beträgt 600 mg iv als Einzeldosis. Die empfohlene Dauer der antiviralen Therapie beträgt fünf Tage [10]. Eine längere Therapiedauer kann jedoch bei schwerkranken Patienten oder immungeschwächten Personen in Betracht gezogen werden, insbesondere bei Patienten, die weiterhin ein positives Influenza-RT-PCR-Ergebnis aus einer respiratorischen Probe aufweisen. Unerwünschte Wirkungen von Neuraminidase-Inhibitoren sind typischerweise mild, obwohl schwerwiegen-

April 2018 · Nürnberg

dere Nebenwirkungen beschrieben wurden. Zanamivir kann bei Patienten mit Asthma und anderen chronischen Atemwegserkrankungen Bronchospasmen und eine Abnahme der Atemfunktion verursachen. Zanamivir-Inhalationspulver wird nicht zur Verwendung in Verneblern oder mechanischen Beatmungsgeräten empfohlen, da der Lactoseträger die Beatmungsschläuche verstopfen kann [9,20]. Oseltamivir kann Übelkeit und Erbrechen verursachen [7]. Zu den seltenen, aber schwerwiegenden Nebenwirkungen von Peramivir gehören schwere Hautreaktionen oder Überempfindlichkeitsreaktionen wie Stevens-Johnson-Syndrom und Erythema multiforme. Eine Modellstudie deutete darauf hin, dass eine antivirale Kombinationstherapie das outcome verbessern könnte [36]. Parenterale Verabreichungsformen von Zanamivir und Oseltamivir wurden entwickelt und gelten derzeit als Prüfpräparate [27]. Verschiedene Zusatztherapien (z.B. Statine, Glucocorticoide, intravenöses Immunglobulin, Plasma) wurden für die Behandlung von Patienten mit Influenza vorgeschlagen, jedoch hat sich keine bisher als wirksam erwiesen.

### Literatur

- Aleman S, Rahbin N, Weiland O, Davidsdottir L, Hedenstierna M, Rose N, Verbaan H, Stål P, Carlsson T, Norrgren H, Ekblom A, Granath F, Hultcrantz R: A risk for hepatocellular carcinoma persists long-term after sustained virologic response in patients with hepatitis C-associated liver cirrhosis. *Clin Infect Dis* 2013 Jul;57(2):230-6
- American Association of the Study of Liver Diseases and the Infectious Diseases Society of America: <http://www.hcvguidelines.org/>
- Arduino PG, Porter SR: Herpes Simplex Virus Type 1 infection: overview on relevant clinico-pathological features. *J Oral Pathol Med* 2008 Feb;37(2):107-21
- Buti M, Gane E, Seto WK, Chan HL, Chuang WL, Stepanova T, Hui AJ, Lim YS, Mehta R, Janssen HL, Acharya SK, Flaherty JF, Massetto B, Cathcart AL, Kim K, Gaggar A, Subramanian GM, McHutchison JG, Pan CQ, Brunetto M, Izumi N, Marcellin P: GS-US-320-0108 Investigators. Tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate for the treatment of patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B virus infection: a randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2016 Nov;1(3):196-206
- Chan HL, Fung S, Seto WK, Chuang WL, Chen CY, Kim HJ, Hui AJ, Janssen HL, Chowdhury A, Tsang TY, Mehta R, Gane E, Flaherty JF, Massetto B, Gaggar A, Kitrinos KM, Lin L, Subramanian GM, McHutchison JG, Lim YS, Acharya SK, Agarwal K: GS-US-320-0110 Investigators. Tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate for the treatment of HBeAg-positive chronic hepatitis B virus infection: a randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2016 Nov;1(3):185-195
- Cooper NJ, Sutton AJ, Abrams KR, Wailoo A, Turner D, Nicholson KG: Effectiveness of neuraminidase inhibitors in treatment and prevention of influenza A and B: systematic review and meta-analyses of randomised controlled trials. *BMJ* 2003 Jun 7;326(7401):1235
- Dobson J, Whitley RJ, Pocock S, Monto AS: Oseltamivir treatment for influenza in adults: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet* 2015 May 2;385(9979):1729-1737
- European Association for the Study of the Liver. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol*. 2017 Aug;67(2):370-398. doi: 10.1016/j.jhep.2017.03.021. Epub 2017 Apr 18
- FDA Drug Safety Communication: FDA warns about the risk of hepatitis B reactivating in some patients treated with direct-acting antivirals for hepatitis C: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm522932.htm>
- Fiore AE, Fry A, Shay D, Gubareva L, Bresee JS, Uyeki TM: Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Antiviral agents for the treatment and chemoprophylaxis of influenza --- recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 2011 Jan 21;60(1):1-24
- Giorgi JV, Hultin LE, McKeating JA, Johnson TD, Owens B, Jacobson LP, Shih R, Lewis J, Wiley DJ, Phair JP, Wolinsky SM, Detels R: Shorter survival in advanced human immunodeficiency virus type 1 infection is more closely associated with T lymphocyte activation than with plasma virus burden or virus chemokine coreceptor usage. *J Infect Dis* 1999 Apr;179(4):859-70
- Glezen WP: Clinical practice. Prevention and treatment of seasonal influenza. *N Engl J Med* 2008 Dec 11;359(24):2579-85
- Günthard HF, Saag MS, Benson CA, del Rio C, Eron JJ, Gallant JE, Hoy JF, Mugavero MJ, Sax PE, Thompson MA, Gandhi RT, Landovitz RJ, Smith DM, Jacobsen DM, Volberding PA: Antiretroviral Drugs for Treatment and Prevention of HIV Infection in Adults: 2016 Recommendations of the International Antiviral Society-USA Panel. *JAMA* 2016 Jul 12;316(2):191-210
- Hayden FG, Osterhaus AD, Treanor JJ, Fleming DM, Aoki FY, Nicholson KG, Bohnen AM, Hirst HM, Keene O, Wightman K: Efficacy and safety of the neuraminidase inhibitor zanamivir in the treatment of influenza virus infections. *GG167 Influenza Study Group. N Engl J Med* 1997 Sep 25;337(13):874-80
- Heneghan CJ, Onakpoya I, Thompson M, Spencer EA, Jones M, Jefferson T: Zanamivir for influenza in adults and children: systematic review of clinical study reports and summary of regulatory comments. *BMJ* 2014 Apr 9;348:g2547
- Ho DD: Time to hit HIV, early and hard. *N Engl J Med* 1995 Aug 17;333(7):450-1
- Jaber S, Chanques G, Borry J, Souche B, Verdier R, Perrigault PF, Eledjam JJ: Cytomegalovirus infection in critically ill patients: associated factors and consequences. *Chest* 2005 Jan;127(1):233-41
- Jefferson T1, Jones M, Doshi P, Spencer EA, Onakpoya I, Heneghan CJ: Oseltamivir for influenza in adults and children: systematic review of clinical study reports and summary of regulatory comments. *BMJ* 2014 Apr 9;348:g2545
- Kalil AC, Florescu DF: Prevalence and mortality associated with cytomegalovirus infection in nonimmunosuppressed patients in the intensive care unit. *Crit Care Med* 2009 Aug;37(8):2350-8
- Kiatboonsri S, Kiatboonsri C, Theerawit P: Fatal respiratory events caused by zanamivir nebulization. *Clin Infect Dis* 2010 Feb 15;50(4):620
- Köklü S, Tuna Y, Gülşen MT, Demir M, Köksal AŞ, Koçkar MC, Aygün C, Coban S, Ozdil K, Ataseven H, Akin E, Pürnak T, Yüksel I, Ataseven H, Ibiş M, Yildirim B, Nadir I, Küçükazman M, Akbal E, Yüksel O, Başar O, Alkan E, Baykal O: Long-term efficacy and safety of lamivudine, entecavir, and tenofovir for treatment of hepatitis B virus-related cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013 Jan;11(1):88-94
- Kumar M, Satapathy S, Monga R, Das K, Hissar S, Pande C, Sharma BC, Sarin SK: A randomized controlled trial of lamivudine to treat acute hepatitis B. *Hepatology* 2007 Jan;45(1):97-101

23. Kwong JC, Campitelli MA, Rosella LC: Obesity and respiratory hospitalizations during influenza seasons in Ontario, Canada: a cohort study. *Clin Infect Dis* 2011 Sep;53(5):413-21
24. Landon BE, Wilson IB, McInnes K, Landrum MB, Hirschhorn LR, Marsden PV, Cleary PD: Physician specialization and the quality of care for human immunodeficiency virus infection. *Arch Intern Med* 2005 May 23;165(10):1133-9
25. Limaye AP, Kirby KA, Rubenfeld GD, Leisenring WM, Bulger EM, Neff MJ, Gibran NS, Huang ML, Santo Hayes TK, Corey L, Boeckh M: Cytomegalovirus reactivation in critically ill immunocompetent patients. *JAMA* 2008 Jul 23;300(4):413-22
26. Lok AS, McMahon BJ, Brown RS Jr, Wong JB, Ahmed AT, Farah W, Almasri J, Alahdab F, Benkhadra K, Mouchli MA, Singh S, Mohamed EA, Abu Dabrh AM, Prokop LJ, Wang Z, Murad MH, Mohammed K: Antiviral therapy for chronic hepatitis B viral infection in adults: A systematic review and meta-analysis. *Hepatology* 2016 Jan;63(1):284-306
27. Marty FM, Vidal-Puigserver J, Clark C, Gupta SK, Merino E, Garot D, Chapman MJ, Jacobs F, Rodriguez-Noriega E, Husa P, Shortino D, Watson HA, Yates PJ, Peppercorn AF: Intravenous zanamivir or oral oseltamivir for hospitalised patients with influenza: an international, randomised, double-blind, double-dummy, phase 3 trial. *Lancet Respir Med* 2017 Feb;5(2):135-146
28. Meulener M, Smith BL: Herpes gladiatorum with ocular involvement in a mixed martial arts fighter. *Cutis* 2011 Mar;87(3):146-7
29. Morgan RL, Baack B, Smith BD, Yartel A, Pitasi M, Falck-Ytter Y: Eradication of hepatitis C virus infection and the development of hepatocellular carcinoma: a meta-analysis of observational studies. *Ann Intern Med* 2013 Mar 5;158(5 Pt 1):329-37
30. Ng S, Cowling BJ, Fang VJ, Chan KH, Ip DK, Cheng CK, Uyeki TM, Houck PM, Malik Peiris JS, Leung GM: Effects of oseltamivir treatment on duration of clinical illness and viral shedding and household transmission of influenza virus. *Clin Infect Dis* 2010 Mar 1;50(5):707-14.
31. Nicholson KG, Aoki FY, Osterhaus AD, Trottier S, Carewicz O, Mercier CH, Rode A, Kinnersley N, Ward P: Efficacy and safety of oseltamivir in treatment of acute influenza: a randomised controlled trial. *Neuraminidase Inhibitor Flu Treatment Investigator Group*. *Lancet* 2000 May 27;355(9218):1845-50
32. Ong DS, Spitoni C, Klein Klouwenberg PM, Verduyn Lunel FM, Frencken JF, Schultz MJ, van der Poll T, Kesecioglu J, Bonten MJ, Cremer OL: Cytomegalovirus reactivation and mortality in patients with acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med* 2016 Mar;42(3):333-41
33. Ong DSY, Bonten MJM, Spitoni C, Verduyn Lunel FM, Frencken JF, Horn J, Schultz MJ, van der Poll T, Klein Klouwenberg PMC, Cremer OL: Molecular Diagnosis and Risk Stratification of Sepsis Consortium. *Epidemiology of Multiple Herpes Viremia in Previously Immunocompetent Patients With Septic Shock*. *Clin Infect Dis* 2017 May 1;64(9):1204-1210
34. Palella FJ Jr, Delaney KM, Moorman AC, Loveless MO, Fuhrer J, Satten GA, Aschman DJ, Holmberg SD: Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. *HIV Outpatient Study Investigators*. *N Engl J Med* 1998 Mar 26;338(13):853-60
35. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. *Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents*. Department of Health and Human Services: <http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/AdultandAdolescentGL.pdf>
36. Perelson AS, Rong L, Hayden F: Combination antiviral therapy for influenza: predictions from modeling of human infections. *J Infect Dis* 2012 Jun;205(11):1642-5
37. Rackal JM, Tynan AM, Handford CD, Rzeznikewicz D, Agha A, Glazier R: Provider training and experience for people living with HIV/AIDS. *Cochrane Database Syst Rev* 2011 Jun 15;(6):CD003938
38. Simmons B, Saleem J, Hill A, Riley RD, Cooke GS: Risk of Late Relapse or Reinfection With Hepatitis C Virus After Achieving a Sustained Virological Response: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2016 Mar 15;62(6):683-694
39. Singal AG, Dharia TD, Malet PF, Alqatani S, Zhang S, Cuthbert JA: Long-term benefit of hepatitis C therapy in a safety net hospital system: a cross-sectional study with median 5-year follow-up. *BMJ Open* 2013 Sep 3;3(9):e003231
40. Söderberg-Nauclér C, Fish KN, Nelson JA: Reactivation of latent human cytomegalovirus by allogeneic stimulation of blood cells from healthy donors. *Cell* 1997 Oct 3;91(1):119-26
41. Sterne JA, Hernán MA, Ledergerber B, Tilling K, Weber R, Sendi P, Rickenbach M, Robins JM, Egger M: Swiss HIV Cohort Study. Long-term effectiveness of potent antiretroviral therapy in preventing AIDS and death: a prospective cohort study. *Lancet* 2005 Jul 30-Aug 5;366(9483):378-84
42. Tyring SK, Baker D, Snowden W: Valacyclovir for herpes simplex virus infection: long-term safety and sustained efficacy after 20 years' experience with acyclovir. *J Infect Dis* 2002 Oct 15;186 Suppl 1:S40-6
43. Uta-Meyding-Lamadé: S1 AWMF Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie 2014 Virale Meningoenzephalitis
44. van der Meer AJ, Veldt BJ, Feld JJ, Wedemeyer H, Dufour JF, Lammert F, Duarte-Rojo A, Heathcote EJ, Manns MP, Kuske L, Zeuzem S, Hofmann WP, de Knegt RJ, Hansen BE, Janssen HL: Association between sustained virological response and all-cause mortality among patients with chronic hepatitis C and advanced hepatic fibrosis. *JAMA* 2012 Dec 26;308(24):2584-93
45. von Müller L, Klemm A, Weiss M, Schneider M, Suger-Wiedeck H, Durmus N, Hampl W, Mertens T: Active Cytomegalovirus Infection in Patients with Septic Shock. *Emerg Infect Dis* 2006 Oct;12(10):1517-1522
46. World Health Organization: Guideline on when to start antiretroviral therapy and on pre-exposure prophylaxis for HIV. September 2015. [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/186275/1/9789241509565\\_eng.pdf?ua=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/186275/1/9789241509565_eng.pdf?ua=1).