

Chemotherapie von Viruskrankheiten

Eine Einschätzung der gegenwärtigen Möglichkeiten

Hans J. Eggers

Lange Zeit hielten nicht wenige Forscher, darunter viele Virologen, eine Chemotherapie von Viruskrankheiten für prinzipiell unmöglich. Ihr Hauptargument betraf die biologische Einzigartigkeit der Viren, die zur Vermehrung gänzlich auf die Stoffwechsellaschinerie der infizierten Zelle angewiesen sind. Und wie sollte man die Virusvermehrung hemmen, ohne nicht gleichzeitig vitale Leistungen der Zelle mit zu schädigen?

Viren sind Makromoleküle, die aus Nukleinsäure (DNS oder RNS) und – im einfachsten Fall – aus einem umgebenden, die Nukleinsäure schützenden Proteinmantel bestehen. Bei der Virusinfektion wird die Nukleinsäure als neue genetische Information in die Zelle eingeführt, die nunmehr den Zellstoffwechsel völlig umdirigiert und in den Dienst der Produktion neuer Viruspartikel (unter Umständen 1000 bis 100 000 pro Zelle) stellt. Die Zelle liefert also die Virusbausteine, die Synthesenergie, den komplexen Proteinsyntheseapparat, das Virus aber die neuen genetischen Pläne, die „Information“.

Herrn Professor Dr. med. Rudolf Gross in Dankbarkeit zum Siebzigsten. Seit vielen Jahren ist er mir tatkräftiger Helfer, weiser Ratgeber und ein guter Freund.

Die Entwicklung einer antiviralen Chemotherapie gestaltete sich aufgrund der engen Abhängigkeit der Virusvermehrung von der Zelle und deren Leistungen sehr schwierig. Neuerdings gelangen beachtliche Erfolge nicht nur in der Behandlung von Herpesinfektionen, Influenza A, Lassafieber und sogar von AIDS, sondern auch in der Grundlagenforschung durch präzise Charakterisierung virusspezifischer Strukturen und Prozesse.

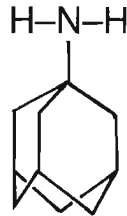


Abbildung 1: 1-Aminoadamantan (Amantadin)

Angriffspunkte für eine virusspezifische Chemotherapie

Trotz dieser extremen Abhängigkeit der Produktion neuer Viruspartikel von der Zellmaschinerie gibt es aber Unterschiede zwischen uninfizierten und infizierten Zellen: zum einen sind es virusspezifische Moleküle wie der Virusproteinmantel oder virale Enzyme, zum anderen sind es biochemische Prozesse, die entweder nur in der infizierten Zelle vorkommen oder quantitativ stark gesteigert sind.

Dies nun können Angriffspunkte für eine virusspezifische Chemotherapie sein, und heute kann im Experiment praktisch jeder Schritt der Virusvermehrung von der Adsorption des Virus an die Zelle, über das Freisetzen der Virusnukleinsäu-

re und der Synthese neuer Virusmakromoleküle bis zur Bildung neuer Viruspartikel selektiv gehemmt werden. Für die medizinische Praxis allerdings stehen bislang nur ganz wenige Medikamente zur Verfügung, deren Wirkungsweise hier erläutert werden soll.

Amantadin gegen Influenzavirus A

1-Aminoadamantan (Abbildung 1), Amantadin (Symmetrel®) hemmt einen frühen Schritt der Vermehrung von Influenzavirus A, vermutlich das Freisetzen der Virusnukleinsäure in der infizierten Zelle. In zahlreichen kontrollierten Doppelblindversuchen wurde die prophylaktische und therapeutische Wirksamkeit von Amantadin bei der echten Grippe, der Influenza A, nachgewiesen. Prophylaktisch verabreicht, führt es im Vergleich zu den Kontrollen zu einer Reduktion der Influenza-A-Infektionen in 70 bis 90 Prozent. Wenn innerhalb der ersten 48 Stunden nach Erkrankungsbeginn gegeben, werden Fieber und andere Symptome sowie die Virusausscheidung signifikant reduziert.

Bei korrekter Dosierung von 100 mg oral alle 12 Stunden (cave eingeschränkte Nierenfunktion, zum

Institut für Virologie (Direktor: Professor Dr. med. Hans J. Eggers) der Universität zu Köln

Beispiel im Alter!) sind die Nebenwirkungen (Nervosität, Konzentrationsschwäche) gering. Es ist bedauerlich, daß von den Möglichkeiten des Amantadins (versäumte Grippe-schutzimpfung, neue Influenzavirus-A-Variante, die vom Impfstoff nicht „abgedeckt“ ist, Einsatz im Altersheim) bislang in der Praxis so geringer Gebrauch gemacht wurde. In nächster Zeit ist mit der Zulassung eines chemischen Derivats von Amantadin, dem Rimantadin, zu rechnen, das bei gleicher Wirksamkeit keinerlei Nebenwirkungen zu haben scheint.

Aciclovir gegen Viren der Herpesgruppe

Beachtliche Erfolge sind bei der Therapie von Infektionen mit Viren der Herpesgruppe, Herpes-simplex-Virus Typ 1 und 2 und dem Varizellen-Zoster-Virus erzielt worden. Eine Schlüsselsubstanz ist das Acicloguanosin, Aciclovir (Abbildung 2). Um wirksam zu sein, muß Aciclovir zum Triphosphat phosphoryliert werden. In der infizierten Zelle wird die Substanz durch ein Herpesvirus-induziertes Enzym, eine Deoxypyrimidinkinase, die in der uninfizierten Zelle per definitionem nicht vorkommt, zum Monophosphat und dann durch zelluläre und virale Kinasen zum Triphosphat phosphoryliert. Acicloguanosintriphosphat hemmt – wieder selektiv – die virus-spezifische DNS-Polymerase, während die entsprechende zelluläre DNS-Polymerase kaum gehemmt wird. So wirkt Aciclovir sozusagen zweifach selektiv: in der infizierten Zelle wird es vermehrt zum aktiven Hemmstoff Acicloguanosintriphosphat phosphoryliert (in der uninfizierten Zelle kaum), das wiederum selektiv die Herpesvirus-spezifische DNS-Polymerase blockiert, ohne die eine Synthese der Virus-DNS, des Viruserbmaterials, nicht möglich ist.

Bei einem trotz Hemmung der virusspezifischen DNS-Polymerase noch vorhandenen Einbau von Aciclovir in die Virus-DNS kommt es dann zum kompletten Stopp der

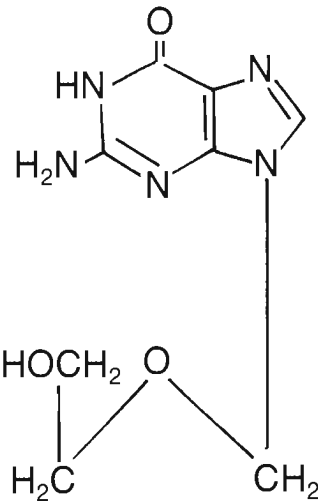


Abbildung 2: Acicloguanosin (Aciclovir)

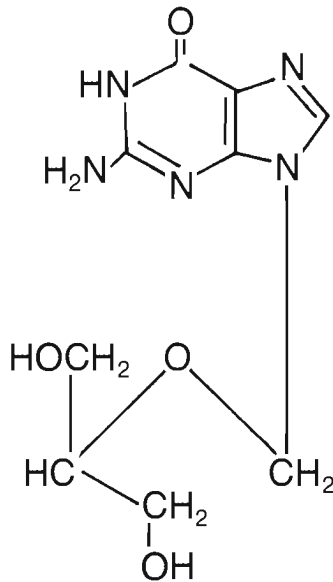


Abbildung 3: Ganciclovir

DNS-Synthese, da dem Aciclovir mit seinem azyklischen Zuckerrest (daher der Name) die 3'-Hydroxylgruppe zur Kettenverlängerung fehlt.

Aciclovir hat offenbar nur ganz geringe Nebenwirkungen (man achte auf normale Nierenfunktion) und kann oral und intravenös gegeben werden (als Zovirax® im Handel, das auch als dreiprozentige Salbe angeboten wird). Hauptindikationen für den Einsatz von Aciclovir sind –

wie erläutert – Infektionen mit dem Herpes-simplex-Virus (Typ 1 und 2) und dem Varizellen-Zoster-Virus.

Eine Domäne der Aciclovirtherapie sind mukokutane Herpes-simplex-Virusinfektionen immun-supprimierter Patienten, bei denen es häufig (60 bis 80 Prozent) zur Reaktivierung eines latenten Herpes simplex kommt. Vielfach sind schwer verlaufende Fälle mit lokaler Ausbreitung, aber auch Allgemeininfektionen möglich. An Grundkrankheiten und Ursachen seien Leukosen, Organtransplantationen (Knochenmark!), zytostatische Therapie und AIDS genannt. In Anbetracht der Häufigkeit von Herpes in immunsupprimierten Patienten wird Aciclovir auch prophylaktisch mit großem Erfolg verabreicht, zum Beispiel vor einer Knochenmarkstransplantation.

Der primäre Herpes genitalis kann mit erheblichen lokalen Symptomen und auch Allgemeinerscheinungen verlaufen, so daß eine klinische Behandlung erforderlich wird. Hier hat sich die initiale intravenöse und unter Umständen spätere orale Therapie mit Aciclovir bewährt. Sie führt zu erheblicher Abkürzung der Virusausscheidung, Blockade der Bildung neuer Bläschen und schnellerer Heilung.

Die Behandlung des rekurrenden Herpes genitalis mit Aciclovir (oral oder topisch) zeitigte auch gewisse Erfolge, signifikante Ergebnisse sind aber verständlicherweise nur schwer nachweisbar (frühzeitiger Behandlungsbeginn, Aciclovir immer parat).

Bei Patienten mit häufig rekurrendem Herpes war auch eine orale, prophylaktische Dauerbehandlung mit Aciclovir erfolgreich, allerdings setzten nach Absetzen des Medikaments die Rekurrenzen wieder ein, es gelang also nicht, das latente Virus zu eliminieren. Hauptproblem der prophylaktischen Dauerbehandlung ist die Frage nach möglichen toxischen Schäden, mit anderen Worten, ob schadlos über Jahre behandelt werden kann.

Die Herpes-simplex-Virusenzephalitis ist eine seltene, aber schwere Krankheit mit einer Letalität von ca. 70 Prozent, und die Überleben-

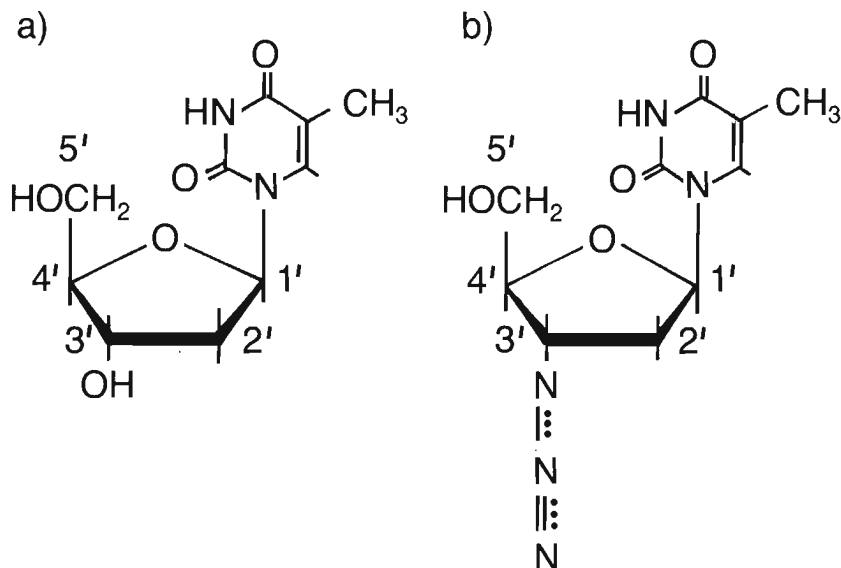


Abbildung 4: Thymidin (a) und 3'-Azido-3'-deoxythymidin, AZT (b)

den haben oft psychiatrisch-neurologische Restzustände. In kontrollierten Versuchen konnten mit Aciclovir Überlebensraten von 69 bis 81,5 Prozent erzielt werden. Selbst eine Restitutio wurde in ca. 45 Prozent erreicht.

Mit einem anderen Nucleosid-analog, Vidarabin, das unter anderem auch über die Hemmung der viralen DNS-Polymerase wirkt, war schon vor der Einführung von Aciclovir eine Wirksamkeit bei der Herpesvirus-Enzephalitis nachgewiesen worden. In nachfolgenden vergleichenden Versuchen zeigte sich aber die Überlegenheit von Aciclovir bei der Herpesenzephalitis.

Diese Überlegenheit gilt nicht allgemein. Herpes-simplex-Virus, im allgemeinen Typ 2, kann unter der Geburt aus dem infizierten Genitaltrakt auf das Neugeborene übertragen werden und zum generalisierten Herpes neonatalis mit sehr schlechter Prognose führen. Bei diesem Krankheitsbild sind Vidarabin und Aciclovir gleich wirksam.

Herpesinfektionen des Auges werden durch verschiedene Nucleosidanalogue – neben Aciclovir und Vidarabin Trifluridin (zum Beispiel Trifluorthymidin-Augentropfen) –, topisch appliziert, günstig beeinflusst. Die Kombination von entweder Trifluridin oder Aciclovir mit Interferon wurde dabei wirksamer be-

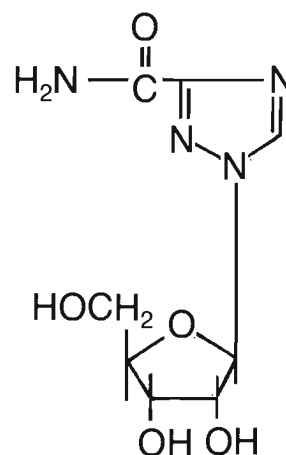
funden als die Substanzen allein. Varizellen und Zoster können bei immunkranken Patienten lebensbedrohend verlaufen. Vor allem Aciclovir hat sich in diesen Fällen sehr bewährt, insbesondere bei frühem Therapiebeginn. Beim Zoster wurde das Übergreifen des Exanthems auf andere Dermatome und die Entwicklung einer Zoster-Allgemeinfektion verhindert oder eingeschränkt, die Dauer des Schmerzes reduziert. Das Auftreten der postherpetischen Neuralgie scheint allerdings durch Aciclovir nicht beeinflusst zu werden.

Bei Zytomegalieinfektionen immunkranker Patienten (AIDS!) sind Aciclovir und Vidarabin wirkungslos. Mit einem anderen azyklischen Nucleosidanalogue, Ganciclovir (Abbildung 3) sind kürzlich ermutigende Erfolge mitgeteilt worden.

Retrovirusinfektionen

Vor wenigen Jahren sind die ersten Retrovirusinfektionen des Menschen beschrieben worden, insbesondere die adulte T-Zell-Leukämie und das erworbene Immundefekt-Syndrom, AIDS. Charakteristisch für die Retrovirusinfektion ist die Umschreibung, Transkription, der genetischen Information der Retroviren, RNS, in DNS mittels eines Viruspartikelge-

Abbildung 5: Ribavirin (Virazol)



bundenen Enzyms, der reversen Transkriptase. (Der genetische Informationsfluß, normalerweise von DNS nach RNS und dann Protein, verläuft hier sozusagen rückwärts von RNS nach DNS, daher „retro“.) Die so erhaltene virale DNS, das Provirus, wird in das zelluläre Erbmaterial, die Zell-DNS, eingebaut. Von hier aus vollzieht sich mittels zellulärer Maschinerie die Vermehrung der Retroviren.

Die Bedeutung dieses Sachverhalts für den Verlauf einer Retrovirusinfektion (zum Beispiel von AIDS) und deren Chemotherapie ist offenbar: einmal in das zelluläre Erbmaterial integriert, wird es kaum noch möglich sein, das Provirus zu eliminieren, das heißt, der Organismus ist von einer kaum noch auszurottenden Infektion befallen. Andererseits, die Umschreibung der viralen RNS in die Provirus-DNS ist ein hochselektiver Prozeß, der im uninfizierten Organismus nicht seinesgleichen hat. Folglich zielen viele chemotherapeutische Bemühungen gegen diese Reaktion und die reverse Transkriptase.

Ermutigende Ergebnisse mit AZT

Von den vielen inzwischen getesteten Substanzen hat bislang

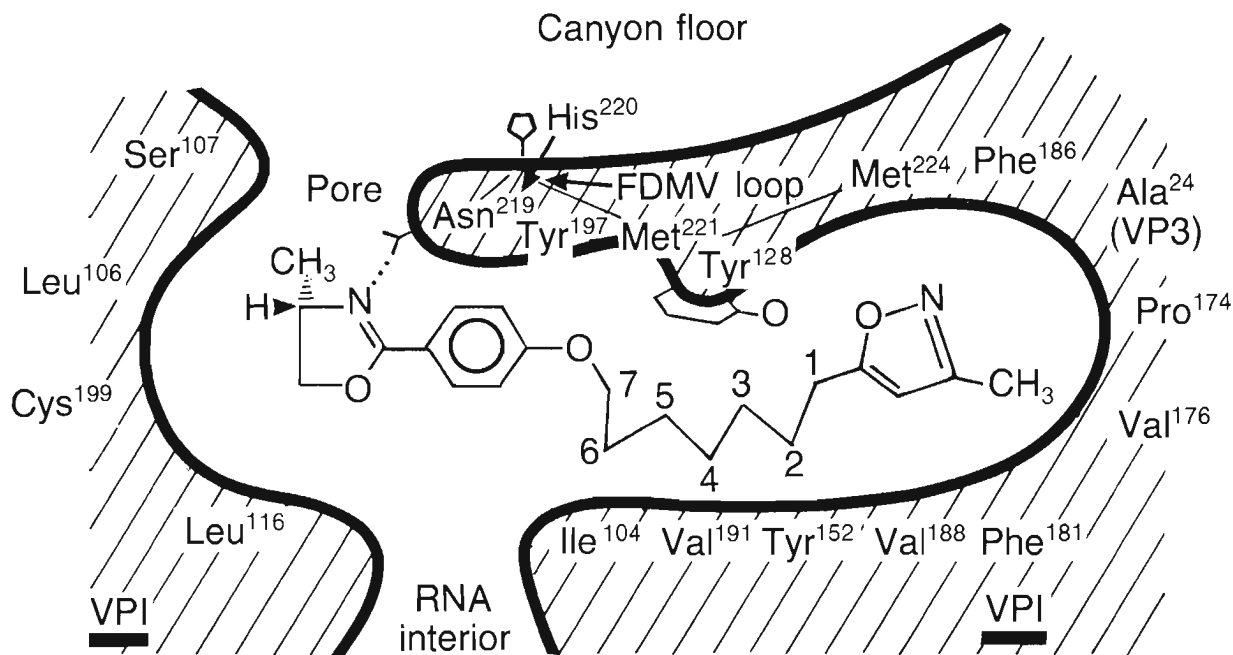


Abbildung 6: Bindung der antiviralen Substanz WIN 52084 an das Polypeptid VP₁ des Virusproteinmantels von Rhinovirus (Schnupfenvirus) Typ 14. Durch die „Versteifung“ des Virusmantels gelangt die RNS (RNA) nicht aus dem stabilisierten Viruspartikel heraus, das „Uncoating“ wird gehemmt (nach Smith et al., 1986)

3'-Azido-3'-deoxythymidin, AZT, ein Analog des DNS-Bausteins Thymin (Abbildung 4), am meisten Beachtung gefunden. AZT wird in der infizierten Zelle durch zelluläre Kinasen in die Triphosphatform überführt, die ein starker, kompetitiver Hemmstoff der reversen Transkriptase ist, also – wie oben beschrieben – eines virusspezifischen Enzyms. Falls AZT dann doch noch in die DNS eingebaut wird, kommt es zum Kettenabbruch, da die 3'-Position für eine 5'-3'-Phosphodiesterbindung zur Kettenverlängerung blockiert ist.

Wie vielfach geschildert, sind mit AZT auch klinisch signifikante Erfolge erzielt worden. In einem kontrollierten Doppelblindversuch, bei dem AZT (oder Placebo) alle vier Stunden oral an 282 Patienten mit AIDS oder AIDS-related complex (ARC) verabreicht wurde, waren nach maximal 24 und wenigstens acht Wochen Medikation 19 Placebopatienten und nur ein AZT-Patient verstorben. Auch die übrigen klinischen und Laborparameter in beiden Gruppen waren so deutlich unterschieden, daß der Versuch ab-

gebrochen und allen Kranken die Möglichkeit der AZT-Behandlung angeboten wurde. Auch nach weiteren 36 bis maximal 52 Wochen waren klare Erfolge der AZT-Behandlung offenbar.

Es muß jedoch betont werden, daß AZT erhebliche Nebenwirkungen hat: neben subjektiven Beschwerden Anämien, die mehrfach Transfusionen erfordern, und Neutropenien. Nach dem Gesagten ist auch klar, daß durch die Behandlung das Provirus nicht aus dem Organismus eliminiert werden kann. Die Patienten leben länger und bleiben infektiös. Trotz dieser gravierenden Einschränkungen ist mit AZT ein ermutigender Erfolg erzielt worden, auch wenn die Langzeitprognose bislang ungünstig zu sein scheint.

Lassafieber

Endlich sei noch auf eine „exotische“ Arenavirus-Infektion, das Lassafieber, ein hämorrhagisches Fieber in Westafrika, hingewiesen. Diese schwere Krankheit hat unter

bestimmten Umständen eine Letalität von ca. 75 Prozent. Durch eine Behandlung der Infektion in den ersten sechs Tagen nach Fieberbeginn mit Ribavirin (Abbildung 5) ist es gelungen, die Letalität in dieser Gruppe auf 12,5 Prozent zu senken. Ribavirin scheint, wie Erfahrungen gezeigt haben, auch bei anderen hämorrhagischen Fiebern in Südamerika (Junin-, Machupo- und Pichinde-Viren) wirksam zu sein.

Interferone

Nicht eingegangen werden kann in dieser kurzen Übersicht auf die Interferone, körpereigene Zytokine, das heißt Proteinmoleküle mit hormonähnlichen Wirkungen. Unter anderem haben sie auch antivirale Wirkungen und gehören insofern zur Chemotherapie, als ihre chemische Struktur bekannt ist und sie seit geraumer Zeit in großem Maßstab mittels gentechnischer Verfahren hergestellt werden können. Nur so viel sei gesagt, daß mit Interferonen die Larynxpapillome der Jugendlichen – eine Papillomvirusinfektion –

zumindest temporär effektiv behandelt werden können. Auch die Therapie der chronischen Hepatitis B mit Interferonen scheint nach zahlreichen früheren Rückschlägen nunmehr hoffnungsvoll.

Diagnostik nur über Titeranstieg?

Zum Abschluß sei noch auf folgendes hingewiesen. Eine effektive, frühe Therapie erfordert auch eine frühe, schnelle Labordiagnose. Dies ist heute bei einem Großteil der Virusinfektionen möglich. Die Realisierung scheidet zumeist an finanziellen Restriktionen, so daß Ärzte und Kliniker auch heute noch zu Recht die schleppende „Titeranstiegsdiagnostik“ beklagen. Adressat der Beschwerden sollten aber nicht die Virologen, sondern die Politiker und Verwaltungsleute sein.

Pharmakon-Resistenz

Wie wir erstmals vor über 25 Jahren gezeigt haben, mutieren auch Viren – wie Bakterien – zur Pharmakon-Resistenz und sogar -Abhängigkeit. In der klinischen Praxis hat vor allem die Isolierung von Aciclovir-resistenten Herpes-simplex-Viren Aufmerksamkeit erregt. Der Mechanismus der Resistenz ist hier virologisch gut untersucht. Die resistenten Stämme scheinen aber im allgemeinen eine geringere Pathogenität zu besitzen. Selbstverständlich bedarf das Resistenzproblem sorgfältiger Beobachtung, vor allem bei zunehmender breiter Anwendung der antiviralen Substanzen.

Ausblick

Schließlich und endlich: wie können neue antivirale Substanzen zielstrebig entwickelt werden, ohne daß man – wie bislang – auf Zufallsentdeckungen angewiesen ist? Auch hier haben sich hoffnungsvolle Ansätze ergeben. Mit der exakten Bestimmung der dreidimensionalen Struktur von Picnaviren zum Beispiel scheint es möglich, Substanzen

so einzupassen, daß das Freisetzen der Virusnukleinsäure blockiert wird. Der umhüllende Proteinmantel wird durch die antivirale Substanz derart „versteift“, daß das „Uncoating“ des Virusgenoms unmöglich wird (Abbildung 6).

Große Aufgaben liegen noch vor uns. Ein erster Schritt in die Ära der Chemotherapie von Viruskrankheiten aber ist getan.

Literatur

1. Eggers, H. J.: Benzimidazoles. Selective inhibitors of picornavirus replication in cell culture and in the organism. In: P. E. Came, L. A. Caliguiri (eds.): *Chemotherapy of Viral Infections*, Handb. Exp. Pharm. 61, Springer, Berlin-Heidelberg-New York (1982): pp 377-417
2. Eggers, H. J.: Antivirale Chemotherapie. *Monatsschr. Kinderheilkd.* 134 (1986) 122-129
3. Eggers, H. J.; Mertens, Th.: Antivirale Chemotherapie. In: O. Gsell, U. Krech, W. Mohr (Hrsg.): *Klinische Virologie*. Urban & Schwarzenberg, München-Wien-Baltimore (1986) pp 55-69
4. Fischl, M. A.; Richman, D. D.; Grieco, M. H.; Gottlieb, M. S.; Volberding, P. A.; Laskin, O. L.; Leedom, J. M.; Groopman, J. E.; Mildvan, D.; Schooley, R. T.; Jackson, G. G.; Durack, D. T.; King, D., and the AZT Collaborative Working Group: The efficacy of azidothymidine (AZT) in the treatment of patients with AIDS and AIDS-related complex. *N. Engl. J. Med.* 317 (1987) 185-191
5. Galasso, G. J.; Merigan, Th. C.; Buchanan, R. A.: *Antiviral Agents and Viral Diseases of Man*. 2nd ed., Raven Press, New York (1984)
6. Laskin, O. L.; Stahl-Bayliss, C. M.; Kalman, C. M.; Rosecan, L. R.: Use of ganciclovir to treat serious cytomegalovirus infections in patients with AIDS. *J. Infect. Dis.* 155 (1987) 323-327
7. McCormick, J. B.; King, I. J.; Webb, P. A.; Scribner, C. L.; Craven, R. B.; Johnson, K. M.; Elliott, L. H.; Belmont-Williams, R.: Lassa fever. Effective therapy with ribavirin. *N. Engl. J. Med.* 314 (1986) 20-26
8. Report of a WHO Scientific Group: Progress in the development and use of antiviral drugs and interferon. World Health Organization, Geneva 1987
9. Smith, Th. J.; Kremer, M. J.; Luo, M.; Vriend, G.; Arnold, E.; Kamer, G.; Rossmann, M. G.; McKinlay, M. A.; Diana, G. D.; Otto, M. J.: The site of attachment in human rhinovirus 14 for antiviral agents that inhibit uncoating. *Science* 233 (1986) 1286-1293.

Anschrift des Verfassers:

Professor Dr. med. Hans J. Eggers
Institut für Virologie
der Universität zu Köln
Fürst-Pückler-Straße 56
5000 Köln 41

Akzessorische AV-Leitungen vererbbar?

Atrioventrikuläre akzessorische Leitungen sind die anatomischen Strukturen, die ein Präexitationssyndrom verursachen. Sie können aus einem Entwicklungsfehler bei der Beseitigung von Resten der während der Kardiogenese vorhandenen atrioventrikulären Verbindungen entstehen. Zur Feststellung, ob ein Präexitationssyndrom ebenfalls genetisch weitergegeben werden kann, wurde das Vorliegen eines solchen bei Verwandten ersten Grades von 383 der 456 konsekutiven Patienten (84 Prozent) mit elektrophysiologisch gesicherten akzessorischen Leitungen untersucht. Dieses Ergebnis bei 2343 Verwandten ersten Grades wurde mit der Häufigkeit in der allgemeinen Bevölkerung (0,15 Prozent) verglichen.

Bei 13 der 383 Index-Patienten (3,4 Prozent) wurden akzessorische Leitungen bei einem oder mehreren Verwandten ersten Grades dokumentiert. Zumindest 13 der 2343 identifizierten Verwandten (0,55 Prozent) hatten Präexitationen; diese Zahl lag signifikant höher als die in der allgemeinen Bevölkerung ($P < 0,0001$). Die Identifikation der betroffenen Verwandten ist möglicherweise nicht vollständig, da die klinischen Informationen nur von symptomatischen Verwandten weitergegeben wurden. Patienten mit familiär gehäuft auftretendem Präexitationssyndrom haben somit eine größere Inzidenz mehrfacher akzessorischer Leitungen und damit ein größeres Risiko für einen plötzlichen Herztod.

Die Autoren kommen zu der Schlußfolgerung, daß die Daten auf einen hereditären Beitrag bei der Entwicklung von akzessorischen AV-Leitungen beim Menschen hinweisen. Das Vererbungsmuster scheint autosomal dominant zu sein.

Lng

Vidaillet, H. J. et al.: Familial Occurrence of Accessory Atrioventricular Pathways. *New Engl. Journ. Med.* 317 (1987) 65-69
Dr. Humberto J. Vidaillet, Department of Cardiology, Marshfield Clinic, Marshfield, WI 54449, U.S.A.