



20th Challenge in Virology

Saanen, 14.-16. Januar 2010

Zusammengefasst von

Andrea Witteck, Christian Kahlert und Pietro Vernazza

Disclaimer

Die hier wiedergegebene Zusammenfassung ist eine persönliche Notiz der Autoren. Als solche hat sie weder den Anspruch auf Korrektheit, Vollständigkeit oder gar einer Behandlungsempfehlung. Vor dem Verschreiben der erwähnten Medikamente konsultieren Sie bitte die vollständige Fachinformation.

Wir freuen uns über Ihre Korrekturvorschläge an infektiologie@kssg.ch

© www.infekt.ch, 2010. Kopien unter Quellenangabe (www.infekt.ch) selbstverständlich erwünscht.

Inhaltsverzeichnis

Saanen – Ein Standard setzt sich durch	3
20 Jahre Saanen – Ein Erfolgsrezept von Pionieren	3
Stabsübergabe an Laurent Kaiser	3
Retroviren und HIV	3
Zur Übertragung von Retroviren auf den Menschen – Die nächste Epidemie?	3
Retroviren als mögliche Verursacher von Zoonosen	4
Aviäre Retroviren durch Impfung übertragen	4
Affen als mögliches Reservoir von neuen Zoonosen	4
Sexuelle Transmission und HIV-Koinfektion	5
Retroviren und Prostatakarzinom	5
Und jetzt auch noch Chronic Fatigue...	6
HIV in Afrika: vor allem fehlt das für uns Selbstverständliche	6
Wann soll die HIV Therapie eingesetzt werden	6
So früh wie möglich ? (Bruno Ledergerber)	7
Letztendlich eine akademische Diskussion	8
Früh behandeln und viel testen!	8
Spät, aber nicht zu spät (Patrick Yeni)	8
Können wir uns eine Frühtherapie leisten?	9
Hepatitis	10
Molekulare Virologie der Hepatitis C	10
Alte und neue HCV-Medikamente - Was ist in der Pipeline?	11
Virale Hepatitis - Fallpräsentationen	13
Pädiatrie	14
Masern: auch 2009 bleibt die Schweiz an der europäischen Spitze	14
Parvovirus: einige Antworten, vieles bleibt unklar	14
Unspezifische Virusabwehr: die Bedeutung wächst mit dem Wissen	15
Pandemische Influenza A – H1N1	16
H1N1 oder H5N1: Vogelfrei oder Schwein gehabt?	16
Impfung und Epidemiologie	16
H1N1-Pandemie: Die Experten räumen zusammen	16
Für die WHO ist die Pandemie noch nicht vorbei	17
Die antivirale Therapie der pandemischen Grippe	17

Saanen – Ein Standard setzt sich durch

20 Jahre Saanen – Ein Erfolgsrezept von Pionieren

(PV) Zum 20. Mal hat Michel Glauser das Meeting „Challenge in Virology“ eröffnet und an Herrn Brugmann erinnert, den damaligen Chef der Firma Wellcome, der in weiser Voraussicht eine Meetingtradition gegründet hat, deren Erfolgsrezept im Grunde genommen einfach ist:

- Man suche sich einen Ort, der nahe genug ist, dass man einfach hinkommt und doch weit genug, dass man Sorgen und Alltags zurücklässt
- Man treffe sich Kollege *und* Freunden und schaffe dabei eine gewisse Stabilität, ohne nicht auch eine Rotation zuzulassen
- Man treffe sich informell, lässt Kravatten zu Hause (was aus infektiologischer Sicht laut infekt.ch ohnehin sinnvoll ist) und ist per *du*
- Man suche sich die besten Experten und Referenten weltweit, die sich geschmeichelt fühlen, an einen so schönen Ort eingeladen zu werden, und:
- Man präsentiere ein attraktives wissenschaftliches Programm

Das *CHALLENGE IN VIROLOGY* ist zum zentralen Infektiologen-Meeting geworden, an dem man sich einfach gerne begegnet. Die gute Stimmung wird belohnt mit einem enormen Lerneffekt. Seit Jahren profitiere ich selbst von den inputs und an kaum einem anderen Meeting sind die Erinnerungen an die Vorträge so lebhaft.

Stabsübergabe an Laurent Kaiser

Michel Glauser hat in seiner Einführung das Szepter für die wissenschaftliche Organisation an Laurent Kaiser übergeben. Am Abschlussabend hat er gleich noch nachgeschoben: Der Organisator sei auch für Menu- und Weinauswahl zuständig. Sicher ein ehrenwerter Nachfolger für dieses Virologie-Meeting.

In seiner witzigen Begrüssung hat Kaiser auch kurz die Firma MP Partners – die Pioniere des Meetings gewürdigt. Natürlich hat er mit dem zwinkernden Auge auch darauf hingewiesen, dass hinter Michel Glauser (MP) eben auch immer schon eine starke Frau gestanden hat, wie wir dies auch sonst nicht selten beobachten.

Laurent Kaiser hat aber auch den Kräften im Hintergrund gedankt. Michele Moreillon und Thomas Wägli sind sicher zwei Personen, welche mit ihrem langjährigen Einsatz zum grossen Erfolg dieses Meetings wesentlich beigetragen haben.

Retroviren und HIV

Zur Übertragung von Retroviren auf den Menschen – Die nächste Epidemie?



(PV) Walid Heneine ist ein langjähriger Forscher auf dem Gebiet der Retroviren. Wir wissen ja, dass Retroviren einen grossen Anteil unserer Erbsubstanz (ca. 10%) ausmachen. Im Verlaufe unserer Evolution muss sich der Mensch also immer wieder mit neuen Retroviren auseinandergesetzt haben. Wie wir vom Beispiel HIV nur zu gut wissen, können einzelne solcher Virusimporte in die menschliche Spezies auch fatale Folgen haben. Doch diese Folgen sind – mit dem Massstab der Evolution gemessen – nur sehr kurzfristig. Längerfristig sind die Veränderungen unseres Genoms durch Retroviren ein wichtiger Motor der Evolution: Neue Gene bringen auch neues Potential.

Retroviren als mögliche Verursacher von Zoonosen

Doch Walid Heneine will sich natürlich mehr auf die akute Gefahr vor möglichen Retroviren konzentrieren. Und tatsächlich, wer sucht, der findet. Die ersten Befürchtungen wurden laut, als man versuchte, Organe von Schweinen für Organtransplantationen (sog. Xenotransplantate) zu erwägen. Denn man fand, dass bei Schweinen porcine endogene retrovirale Sequenzen sehr häufig sind. Sie bilden einen Bestandteil von porcinen Zellen und können in Zellkulturen auch auf humane Zellen übertragen werden. Diese Erkenntnis war in den 90-er Jahren ein wichtiger Grund, weshalb die Xenotransplantation wieder etwas zurückhaltender beurteilt wurde. Dies obwohl später in mindestens 193 Experimenten (Heneine 1998, Paradise 1999, Switzer 2001) kein Nachweis Übertragung porciner Retroviren auf eine andere Spezies erbracht werden konnte.

Aviäre Retroviren durch Impfung übertragen

Vor 14 Jahren hatte das Team von Jürg Schüpbach in Zürich für Aufregung gesorgt, als sie gezeigt hatten, dass sie bei Personen, die mit MMR-Impfstoffen geimpft wurden, die in Hühnerembryonen angezüchtet wurden, aviäre retrovirale Sequenzen nachweisen konnten. Das CDC und andere Labors konnten diese Beobachtung in weiteren Experimenten bestätigen, was eine sehr aktive Suche nach Ursachen und Folgen dieser Infektion nach sich zog. Es zeigte sich, dass die Sequenzen eindeutig durch die Impfung übertragen wurden, dass einzelne dieser Virusgenomen sogar intakte Sequenzen zeigten. Zur Abschätzung des Risikos für den Menschen wurden in mehreren Untersuchungen (Tsang 1999, Johnson 2001, Husain 2003) insgesamt 206 Personen mit solchen aviären Retrovirussequenzen nachkontrolliert und es fand sich kein Anhaltspunkt einer Erkrankung.

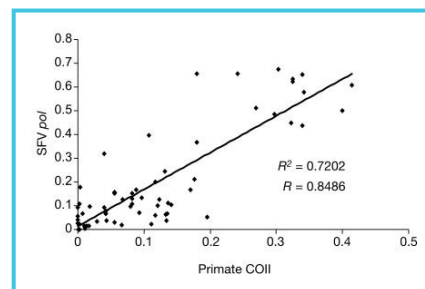
Natürlich ist diese Evidenz für die Sicherheit nicht gerade überwältigend, doch die WHO kam nach Konsultation mit zahlreichen Experten, dass der Nutzen der Impfungen die möglichen Konsequenzen einer aviären Kontamination bei weitem übersteigt.

Affen als mögliches Reservoir von neuen Zoonosen

Das Team von Heneine am CDC hat sich auf die Suche retroviraler Übertragungen von Primaten auf den Menschen konzentriert. Wie das Beispiel HIV zeigt, dürften dies auch die wahrscheinlichsten Ursachen für eine relevante Infektion sein, die auch nach einem Speziessprung zu einem Krankheitsbild beim Menschen führen könnte.

Die Gruppe hat zunächst Angestellte in Primatenzentren und Halter von Affen als Haustiere untersucht. Sie haben diagnostische Systeme entwickelt, um SIV, STLV, SRV und Simian Foamy Virus (SFV) zu detektieren. Die ersten vier Viren wurden praktisch nie beim Menschen gefunden, doch SFV fand sich in 3.4% der 441 untersuchten Menschen ([Switzer Nature 2005](#)).

Dabei haben sie gezeigt, dass SFV bei Affen eine lange Evolution hinter sich hat und dass sich das Virus mit den Affenspezies gemeinsam entwickelt hat. Die nebenstehende Abbildung zeigt die Co-Evolution des Virus mit den verschiedenen Affen. Je weiter die Affen sich entwickelt haben (x-achse) desto weiter hat sich auch das Virus vom gemeinsamen „Vorfahren“ entwickelt (y-achse). Damit kann man mit der Sequenzanalyse eines SFV auch nachweisen, von welchem Tier die Infektion stammt.



Die Gruppe hat dann aber noch weiter bei Affen-Jägern in Kamerun nach Infektionen mit SFV gesucht. 1164 Personen wurden untersucht und bei 10 fand sich eine Immunantwort gegen das Virus mit Western-Blot, drei davon waren SFV-DNA positiv mittels PCR. Doch in einer weiteren Gruppe von 85 Jägern, die von einem Affen gebissen oder gekratzt wurden, fand sich in fast einem Viertel der Jäger das Virus im Blut ([Calattini, EID, 2007](#)).

Interessanterweise wurde mit dieser systematischen Suche nach Übertragenen Retroviren unter 930 Jägern auch andere Retroviren gesucht. Es fand sich in einem Fall ein Virus, welches dem STLV-3 der Affen gleicht, (genannt HTLV-3) und ein neues Virus (HTLV-4) für welches bisher bei Affen kein Konterpart bekannt ist. Doch aufgrund der Sequenzanalyse muss es sich um ein anderes Virus handeln ([Wolfe PNAS 2005](#)) welches mit den bekannten STLV-Virustypen nur entfernt verwandt ist.

Sexuelle Transmission und HIV-Koinfektion

Insgesamt fand sich – die Studien sind noch jung – bisher kaum eine weitere Übertragung beim Menschen. Bei 6 Sexualpartnerinnen der infizierten Jäger fand sich kein Virus. Doch eine HIV-infizierte Sex-Workerin in Kinshasa (von 139) war mit SFV infiziert und der einzige der 180 Blutspender, der SFV positiv war, war ebenfalls mit HIV infiziert. Dies wirft die Frage auf, ob eine Immunschwäche die Infektionsgefahr für SFV erhöht ([Switzer JID 2008](#)).

Heineine ist der Ansicht, dass man die hier entwickelten Testmethoden dazu verwenden sollte, einen Ausbruch einer Epidemie, ähnlich wie die HIV-Epidemie, schon frühzeitig zu erkennen. Man könnte somit Epidemien vorbeugen, eine eigentliche Präventionsarbeit. Es stellt sich allerdings die Frage, ob ein Ereignis einer neu auftretenden retroviralen Zoonose (Spezies-Sprung) tatsächlich so häufig zu erwarten sei. Damit sich eine Prävention lohnt, müsste es ja nicht nur zum Speziessprung eines Retrovirus kommen, das neue Retrovirus müsste beim Menschen auch tatsächlich eine Krankheit hervorrufen und gut von Mensch zu Mensch übertragen werden. Und die bisherigen Beispiele – mit der einzigen Ausnahme von HIV – haben gerade diese Bedingungen nicht erfüllt. Ob sich daher der relativ grosse Aufwand der „prävention“ lohnt, muss daher offen bleiben.

Meines Wissens kennen wir kein anderes Retrovirus, welches zu Menschengedenken ein ähnliches Problem wie die HIV-Epidemie hervorgerufen hat. Auch hat es – wie der Referent auch erwähnt, „bushmeat-hunting“ schon seit Jahrhunderten gegeben, doch möglicherweise ist die Praxis in den letzten Jahrzehnten tatsächlich häufiger geworden.

Retroviren und Prostatakarzinom

Zum Schluss präsentiert Heineine noch die sehr umstrittenen Daten über den Zusammenhang zwischen einem neuen Retrovirus und Prostatakarzinom. Eine Kalifornische Gruppe hat vor gut 3 Jahren für Aufsehen gesorgt ([Urisman et al, PLoS Pathog 2006](#)) als sie über eine Assoziation eines neu entdeckten Retrovirus mit Prostatakarzinom berichteten. Die Autoren gingen aus von der bekannten beobachtung, dass das Prostatakarzinom gehäuft auftritt bei Männern, welche einen bestimmten Haplotyp des Genoms für die Ribonuklease L (RNase L) aufweisen (R462Q). Die RNase L ist ein wichtiger Effektor in der angeborenen antiviralen Immunität. So haben die Autoren vermutet, dass diese Patienten vielleicht empfänglicher sind für ein Retrovirus, welches für die Ausbildung des Prostatakarzinoms verantwortlich sein könnte.

Die Autoren haben mit sog. Viral detection DNA microarrays nun in Prostata-Ca Biopsien nach unbekanntem Viren gesucht. Bei diesen Microarrays wird nach ganz spezifischen Oligonukleotiden gesucht, welche sich typischerweise bei Viren nachweisen lassen. Die Autoren wurden fündig und haben aus drei Proben das ganze Virus sequenziert und die Viren mit bekannten Sequenzen verglichen. Dabei war der Nachweis gehäuft bei Patienten, welche homozygot für die ungünstige RNase L Mutation waren (s. Tabelle).

Table 1. XMRV Screening by gag Nested RT-PCR

PCR	RNASEL Genotype ^a			Total
	QQ	RQ	RR	
PCR +	8	0	1	9
PCR -	12	14	51	77
Total	20	14	52	86

Offenbar handelt es sich um ein bisher nicht identifiziertes Virus, welches aber sehr ähnlich ist mit einem xenotrophen murinen Retrovirus (XMRV). Doch die Resultate wurden mit gro-

sser Skepsis beurteilt und kürzlich hat eine Deutsche Gruppe in keiner von 589 Prostata-Karzinom Biopsien selbst mit einer hochsensitiven Methode kein XMRV nachweisen können ([Hohn et al, Retrovirology 2009](#)).

Und jetzt auch noch Chronic Fatigue...

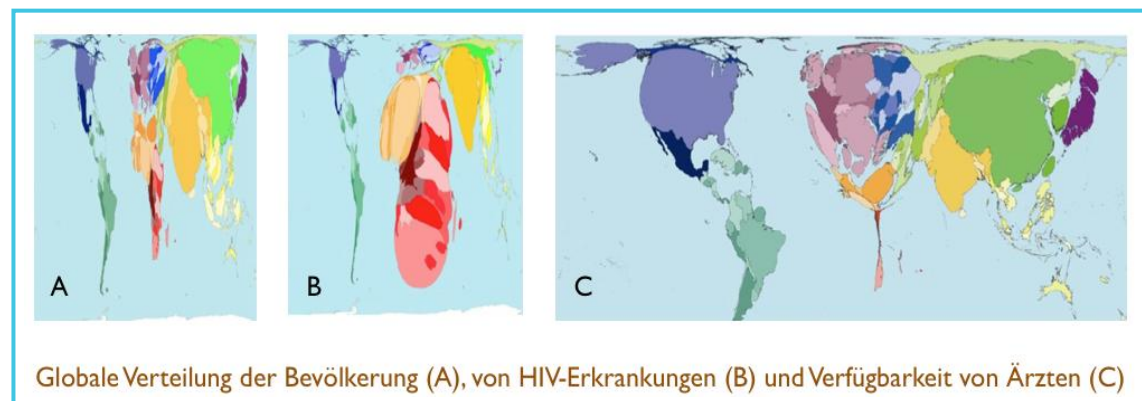
Im letzten Oktober hatten dann Forscher aus vom [Whittemore Peterson Institute](#) XMRV mit Chronic Fatigue Syndrome (CFS) in Zusammenhang gebracht ([Lombardi, Science 2009](#)). Das Whittemore Peterson Institute ist eine Labor in Reno, Nevada, welches sich ganz dem Studium der Ursachen des CFS widmet. Es wurde gesponsort von Eltern einer CFS Patientin. Möglich, dass diese Forscher unter einem ganz besonderen Erfolgszwang stehen. Jedenfalls konnten die jüngsten Resultate mit XMRV von anderen Gruppen in grösseren Kollektiven von CFS Patienten nicht reproduziert werden ([Erlwein, PLoS 2010](#)).

HIV in Afrika: vor allem fehlt das für uns Selbstverständliche

(CK) Betrachtet man den globalen Anteil der HIV-Infektionen so ist der Schwerpunkt (2/3) bekanntlich im südlichen Afrika. Vergleicht man dagegen die Verfügbarkeit von Pflege- und ärztlichem Personal, so sind diese Kräfte ganz woanders konzentriert (siehe Coovadia 1). Das ist ein grosses Problem und es hat sich gezeigt, dass die Ausbildung von Laien auch in medizinisch operativen Tätigkeiten (z.B. Sectio caesarea) eine Möglichkeit ist, diesem Ungleichgewicht („inverse care law“) entgegenzuwirken.



Die Arbeit in den Gold- und Diamantminen hat die Familienstrukturen auseinandergerissen und war wesentlich mitbeteiligt, dass die HIV-Epidemie im südlichen Afrika derart um sich greifen konnte. In Südafrika sind 20% der Familien von HIV betroffen. In anderen afrikanischen Ländern bis zu 60% (Botswana). Hoosen Coovadia aus Natal beschreibt in seinem



Referat eindrücklich die Hauptprobleme in Südafrika. Eigentlich fehlt v.a. das Selbstverständliche: die Kinder brauchen Eltern, Nahrung, Liebe, Zuwendung und ein funktionierendes Gesundheitssystem. Der Grossteil der Bevölkerung hat keinen Zugang zu diesen Dingen. 80% der häufigsten Todesursachen im Kindesalter (klassische Probleme der Neugeborenenperiode, Pneumonien, Durchfallerkrankungen und Malaria) liessen sich dadurch verhindern. Mittlerweile haben immerhin 42% Zugang zu antiretroviraler Therapie. Die meisten starten aber spät und es fehlt an diagnostischen Möglichkeiten und Therapieprogrammen. Trotz allem vermutet Coovadia, dass die vertikale Transmission durch Prophylaxe auch in den Entwicklungsländern bald verschwinden wird. Die Verhinderung von HIV-Infektionen ist wichtiger als Impfung oder Therapie.

Wann soll die HIV Therapie eingesetzt werden

(PV) In einer „debate session“ wurden Bruno Ledergerber und Patrick Yeni damit beauftragt, die Frage des optimalen Therapiebeginns zu durchleuchten. Beide Referenten haben in ih-

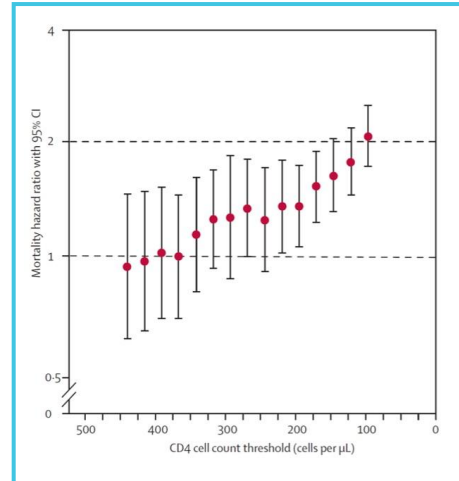
rem Referat die entsprechende Position sehr gut vertreten und gut argumentiert. Leider gab es in der anschliessenden Diskussion anhand von Fallbeispielen nicht mehr sehr viel weiterführende Gedanken, doch die Referate selbst haben die Positionen sehr gut vertreten.

So früh wie möglich ? (Bruno Ledergerber)



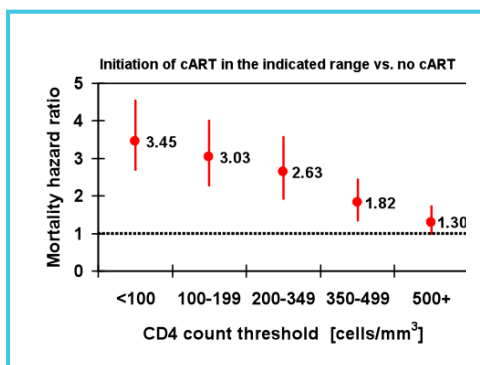
In einem sehr schön strukturierten Referat hat der Star-Epidemiologe der Schweizerischen [HIV-Kohortenstudie](#) die Argumente für einen sehr frühzeitigen Therapiebeginn zusammengefasst. Ausgangspunkt seiner Argumentation waren die Daten von zwei Kohortenstudien, welche letztes Jahr publiziert wurden.

In der Nordamerikanischen ACCORD-Studie wurden über 17'000 Patienten aus 15 NA-Kohorten zusammengefasst ([Kitahara NEJM 2009](#)). In der zweiten Kohortenanalyse wurden über 24'000 Patienten aus 15 Kohorten (v.a. Europa) zusammengefasst mit insgesamt 808 Todesfällen ([When to start consortium, Lancet 2009](#)). In der Lancet-Analyse wurde die Mortalität in einzelnen sehr scharf definierten CD4 Strata (Therapiebeginn) analysiert und dann verglichen mit der Mortalität wenn bei einem um 100 CD4 Zellen höheren Wert begonnen wurde. Dieses Verhältnis war bei CD4-Werten unter 350 immer signifikant positiv (s. Abbildung). Bei höheren CD4-Werten ist der Nutzen weniger gross und in dieser Analyse auch nicht mehr signifikant.



Ledergerber hat dann auf methodische Probleme in der NA-ACCORD Arbeit hingewiesen. Offenbar haben die Autoren eine statistische Methode (Marginally Structured Models) verwendet, welche sie selbst nicht wirklich verstanden. Jedenfalls haben die Erstbeschreiber dieser Methode in einem Letter darauf hingewiesen, dass die Analyse fragwürdig sei ([Hernan & Robins, 2009](#)). Die Arbeit kam insofern zu einem überraschenden Resultat, indem der Unterschied in der Mortalität bei Personen die mit hohen CD4-Werten anfangen (>500) grösser war als der entsprechende Unterschied in der 350-500 Gruppe.

Ledergerber kommt in seiner kritischen Analyse zum Schluss, dass die beiden Arbeiten mindestens den Verdacht wecken, dass auch bei einem Therapiebeginn mit höheren CD4 Werten die Mortalität geringer ist als bei einem verzögerten Start.



Im Januar 2010 wurde nun aber eine viel grössere Analyse publiziert, in der über 62'000 Patienten (2039 Todesfälle) erfasst wurden ([HIV Causal Collaboration, AIDS 2010](#)). Und dieses Mal haben die Autoren gleich den Statistiker Hernan persönlich eingeladen, die Analyse korrekt durchzuführen. Und in der Tat: In dieser grössten je publizierten Arbeit wird deutlich, dass der Effekt auf die Mortalität zwar mit steigender CD4 Zahl bei Therapiebeginn immer kleiner wird, aber dass der Effekt selbst bei einem Beginn über

500 CD4 Zellen noch signifikant bleibt (s. Abbildung).

Ledergerber zeigt dann anschliessend auch Daten, wonach auch die Todesfälle wegen AIDS-definierenden sowie nicht AIDS-definierenden Tumoren mit höheren CD4 Zellen seltener werden, was einen Einfluss der HIV-Infektion auf die Tumorentstehung nahelegt (DAD, CROI 2007). Und letztendlich überzeugt dann eine Arbeit, die am nächsten CROI von Andrew Phillips vorgestellt wird noch vollends: Hier wird gezeigt, dass der Abfall des Todes-

risikos nicht nur bis 500 CD4-Zellen anhält, sondern dass dieser auch noch bis über 700 CD4 Zellen anhält.

Damit beschliesst Ledergerber den ersten Teil der Präsentation mit dem klaren Statement, dass die Therapie so früh wie möglich eingesetzt werden muss.

Letztendlich eine akademische Diskussion

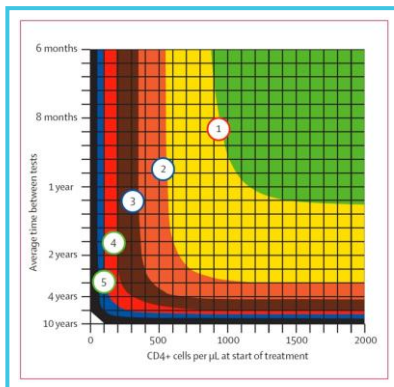
Doch Ledergerber verweist nun auf die SHCS Daten, welche zeigen, dass wir die Patienten gar nicht so früh sehen, als dass wir sie bereits mit mehr als 500 CD4 Zellen behandeln könnten. Denn nur gerade 25% aller Patienten der SHCS kommen mit einem CD4 Wert über 500 in die Behandlung. Somit sollten wir uns vielmehr darum bemühen, die HIV-Diagnosen früher zu stellen.

Ledergerber führt dann aber zum Abschluss noch weitere biologische Argumente ins Spiel, wonach wir mit der Therapie früh einsetzten sollten:

- Die neueren Medikamente wirken besser und haben weniger Nebenwirkungen
- Verschiedene klinische Syndrome (z.B. Osteonekrose, [Hase AIDS Res Hum Retrov. 2004](#)) sind durch das Virus und nicht durch die tiefen CD4 Werte bedingt
- Die Erholung des Immunsystems wird besser ([Kaufmann, J HIV Ther, 2003](#))
- Die weitere Übertragung von HIV kann gestoppt werden

Früh behandeln und viel testen!

Gerade den letzten Punkt hat Ledergerber noch anhand der Publikation von Granich et al. ([Lancet 2009](#)) noch weiter ausgeführt. Die Autorengruppe hatte in einem mathematischen



Modell die Frage beantwortet, wie man denn erreichen könnte, dass die HIV-Ausbreitung durch frühen Einsatz der Therapie gestoppt würde. Grundsätzlich ist eine Epidemie zu Ende, wenn im Durchschnitt jede infizierte Person weniger als eine weitere Person infiziert. Dieser Wert wird als basale Reproduktionsrate (R_0) bezeichnet. Infektionen können verhindert werden, wenn Patienten früh behandelt werden. Aber man muss auch sicherstellen, dass frische Infektionen selten verpasst werden. Die Häufigkeit, mit der die Bevölkerung gegen HIV getestet wird, ist somit ein weiterer wichtiger Parameter. Das Mathematische Modell hat den Einfluss beider Größen (Testhäufigkeit und CD4-Wert bei Therapiestart) auf R_0 untersucht und in der nebenstehenden Abbildung zu-

sammengefasst.

Dabei erkennt man leicht, dass R_0 nur unter 1 fällt, wenn die Therapie schon bei CD4 Werten (x-achse) über 800 (also subito!) eingeleitet wird und die betroffene Bevölkerung etwa jährlich auf HIV getestet wird. Im Moment sind wir noch weit von diesem Szenario entfernt, aber unmöglich ist es nicht!

Insgesamt ein überzeugendes Plädoyer von Ledergerber für einen frühen Therapieeinsatz. Verglichen mit dem nachfolgenden Referat von Yeni hat Ledergerber sehr viele neue Daten einbringen können. Ob es angesichts der erdrückenden Zahl von Argumenten tatsächlich noch gerechtfertigt und ethisch vertretbar sei, randomisierte Studien für oder gegen einen späten Therapiebeginn einzusetzen, ist mehr als fraglich, wurde aber leider nicht diskutiert.

Spät, aber nicht zu spät (Patrick Yeni)

Patrick Yeni hat in seinem Referat vorwiegend die bekannten Probleme von Kohortenstudien dargestellt. Die Kritik an der Verwendung von Kohortenstudien für die Beurteilung des Nutzens eines frühen Therapiebeginns basiert



auf folgenden Argumenten:

- Kohortenstudien sind bezüglich Patientenzahl limitiert
- Lead-time bias: Die Überlebenszeit wird alleine durch die Tatsache verlängert, dass die Beobachtung der Patienten früher (bei höheren CD4 Werten) eingesetzt hat.
- Channeling bias: Gewisse Patientengruppe werden nicht resp. bevorzugt behandelt. Doch wenn die zu vergleichenden Patientengruppen sich in wesentlichen Punkten unterscheiden, kann der beobachtete Unterschied auch alleine auf die unterschiedlichen Populationen zurückzuführen sein.
- Die in Kohortenstudien eingesetzten Therapien sind bereits veraltet

Doch genau betrachtet, können die Argumente von Yeni nicht wirklich mit der Argumentation Ledergerbers Schritt halten. Gerade das Argument der zu kleinen Zahlen ist mit der jüngsten Analyse von über 2000 Todesfällen unter >62'000 Patienten wohl kaum mehr haltbar (s. oben). Diese Studie wurde von Yeni auch nicht mehr erwähnt.

Der Lead-time bias ist auch kein Argument für die Analyse der NA-ACCORD Kohorte, denn hier wurden die Patienten früh gesehen und entweder behandelt oder nicht behandelt. Die Indikation für die Frühbehandlung bei CD4>500 war auch weniger eine Frage der Zugehörigkeit zu einer Gruppe (Channeling!) als ein Effekt des Zeitpunktes. In den späten 90-er Jahren hatten wir sehr grosszügig behandelt. Die Zurückhaltung kam erst Jahre später, als man die Langzeitnebenwirkungen der Therapie erkannt wurden.

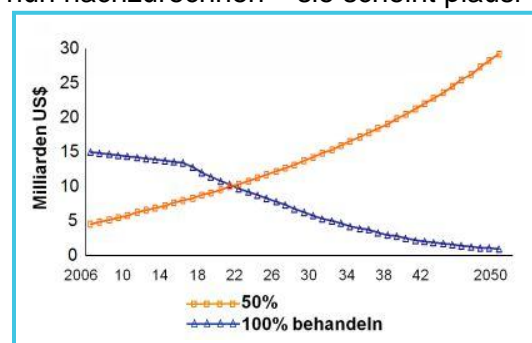
Allerdings kann man nicht ausschliessen, dass gerade Patientengruppen wie Drogensüchtige gehäuft von Frühbehandlungen ausgenommen wurden, sodass der „schlechte“ Verlauf nach spätem Therapieeinsatz durch die Gruppe von Drogensüchtigen bedingt war.

Doch entscheidend ist wohl die Tatsache, dass die Qualität der Behandlung in den letzten 10 Jahren deutlich verbessert hat. Damit wird das Argument der „veralteten“ Medikamente in Kohortenstudien eher zum Argument für eine Frühtherapie.

Können wir uns eine Frühtherapie leisten?

In der Diskussion wurde erwähnt, dass wir 80 Patienten früh behandeln müssten, um jährlich einen Myokardinfarkt zu verhindern. Ohne die Zahl nun nachzurechnen – sie scheint plausibel – müssen wir doch erkennen, dass wir die Kosten-Nutzen Analyse nicht nur mit dieser Zahl aufbauen dürfen. Denn der Nutzen der Therapie beschränkt sich nicht nur auf die Verhinderung des Myokardinfarktes (was in dieser Rechnung 1.5 Mio pro Jahr kosten würde).

Die unbehandelte HIV-Infektion führt nach heutiger Auffassung auch zu vielen Organschäden an Knochen, Nieren, Gehirn und Gefässen, sodass für eine Kosten- Nutzen- Analyse auch diese Faktoren einbezogen werden müssten. Und der Einfluss der Therapie auf die HIV-Transmission ergibt einen langfristigen Nutzen, der sich nach den Berechnungen von Lima et al, ([JID 2008](#)) in 20 Jahren in einen Netto-Gewinn ummünzen könnte (s. Abbildung).



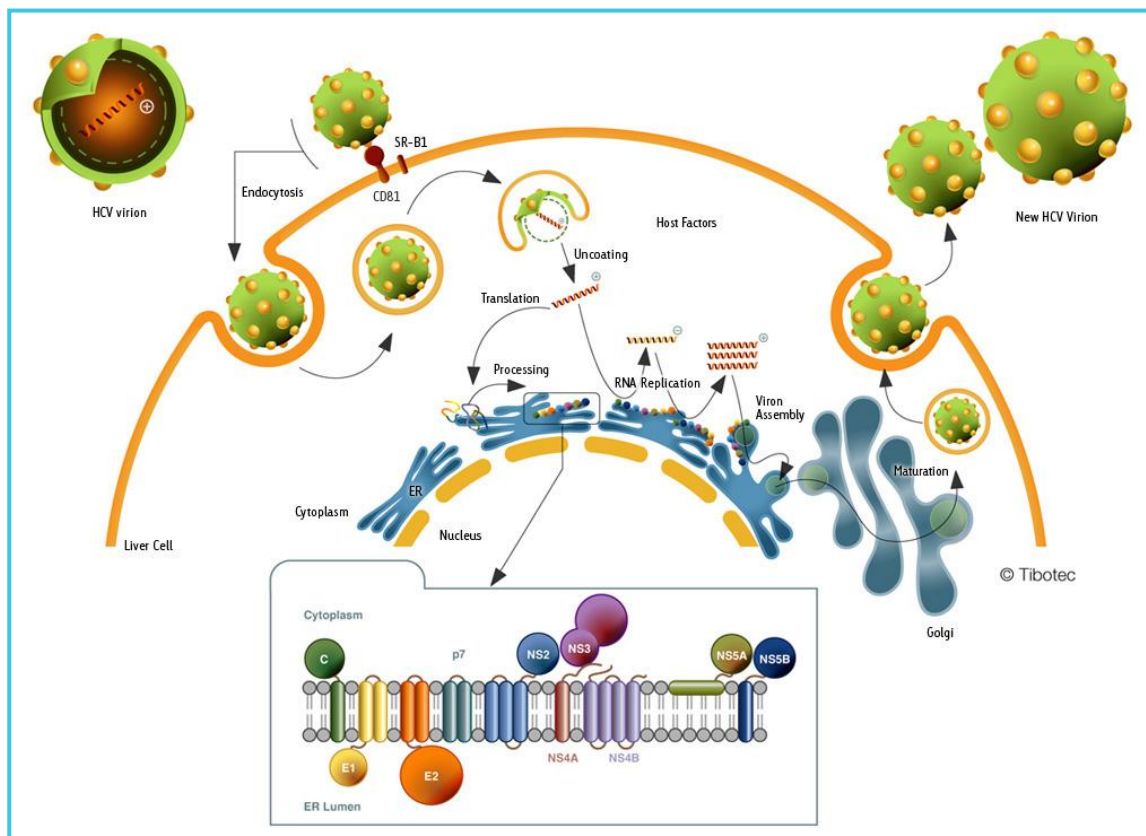
Doch eines ist auch hier klar: Wenn es um Kosten/Nutzen geht, so ist die Prävention der HIV-Infektion nach wie vor ein vordringliches Anliegen. Die neuen HIV-Zahlen des BAG für das Jahr 2009 zeigen hier einen ganz erfreulichen Trend: Zum ersten Mal seit Jahren ist die Zahl der neu diagnostizierten HIV-Infektionen stark rückläufig. Denn letztendlich – mit oder ohne Frühbehandlung - werden praktisch alle HIV-infizierten eine Therapie benötigen und diese für viele Jahre oder Jahrzehnte einnehmen. Wenn sich pro Jahr 200 Patienten weniger mit HIV infizieren, so sparen wir damit jährlich ca. 4 Millionen Behandlungskosten. Kummulativ!

Hepatitis

Molekulare Virologie der Hepatitis C

(AW) Charles M. Rice von der Rockefeller University New York (USA) berichtete über wissenschaftliche Erfolge in der Erforschung des HCV-Lebenszyklus, welche die Basis für die Entwicklung neuer, gegen HCV wirksamer Medikamente darstellen.

Seit der Identifikation des Hepatitis C-Virus 1989 kämpft man mit der Schwierigkeit, ein geeignetes Zellkultursystem oder Kleintier-Modell zu finden, um nicht auf Schimpansen als Versuchstiere zurückgreifen zu müssen. Ein wesentlicher Durchbruch gelang 2005 mit der Vermehrung von infektiösem HCV in der menschlichen Hepatoma-Zelllinie Huh-7, wobei das zur Transfektion der Zellen verwendete Hepatitis C-Virus Genotyp 2a ursprünglich von einem Patienten mit fulminanter Hepatitis stammte ([Wakita, Nat Med 2005](#)). Zur Untersuchung potentieller HCV-Rezeptoren sind infektiöse HCV-Pseudopartikel (HCVpp) hilfreich. Diese setzen sich aus funktionellen HCV-Hüllproteinen (E1-E2 Hüllprotein-Komplex) und retroviralen oder lentiviralen Core-Partikeln zusammen. Um die Infektivität der HCV-Pseudopartikel gut beobachten zu können, wurden diese mit einem GFP (green fluorescent protein)-Markergen ausgestattet ([Bartosch, J Exp Med 2003](#)). Daneben sind Mausmodelle in Entwicklung, bei denen humanisierten Mäusen menschliches Lebergewebe transplantiert wird.



Damit das Hepatitis C-Virus an die Zelloberfläche andocken und anschließend per Endozytose aufgenommen werden kann, werden von Seiten der Zelle sogenannte HCV-Rezeptoren benötigt. Als solche werden gegenwärtig GAGs (Glucosaminoglykane), LDL-R (LDL = low density lipoprotein receptor), SR-B1 (scavenger receptor) und CD81 diskutiert. Dabei ist beispielsweise CD81 nicht Hepatozyten-spezifisch. Die Expression von CD81 auf Nicht-Hepatozyten ist jedoch nicht ausreichend, um diese Zellen für eine Infektion mit HCV empfänglich zu machen ([Bartosch, J Biol Chem 2003](#)). Die Tight-Junction-Proteine Occludin und Claudin (hohe Expression in der Leber) scheinen als Co-Rezeptoren notwendig zu sein.

Normalerweise nicht mit HCV infizierbare Mäusezellen konnten durch Expression dieser Proteine (nach Transfektion der entsprechenden Gene) mit HCV infiziert werden, was ein wichtiger Schritt für die Entwicklung eines Mausmodells darstellt ([Evans, Nature 2007](#); [Ploss, Nature 2009](#)).

Die in der Leber exprimierte micro-RNA miR-122, welche auch in der Cholesterin-Biosynthese (Mevalonat-Pathway) eine Rolle spielt, interagiert direkt mit der HCV-RNA und ist für hohe HCV-RNA-Level verantwortlich ([Norman, J Virol 2010](#)). Das Ausschalten der miR-122 durch ein komplementäres Oligonukleotid bewirkte in chronisch Hepatitis C-infizierten Schimpansen eine langanhaltende Suppression der HCV-RNA, wobei weder eine Resistenzentwicklung noch Nebenwirkungen zu beobachten waren ([Lanford, Science 2010](#)).

Posttranslational wird das HCV-Polyprotein von sowohl zellulär als auch viral kodierten Proteasen an mehreren Stellen zerschnitten. Dabei sind die HCV-eigenen Proteasen NS2 und NS3/4a von Bedeutung, welche auch Angriffspunkte für gegen HCV wirksame Medikamente darstellen (sog. HCV-Proteasehemmer). Darüberhinaus ist der NS3/4a-Protease-Komplex mitverantwortlich dafür, dass sich das Hepatitis C-Virus der Abwehr durch das angeborene Immunsystem entziehen kann. Durch Spaltung des Interferon Promoter Stimulator-1 (IPS-1) Adaptor-Proteins wird die körpereigene Interferon- α - und Interferon- β -Abwehr ausgeschaltet ([Johnson, J Biol Chem 2007](#)).

NS5B ist die RNA-abhängige RNA-Polymerase, welche die Replikation des viralen Genoms katalysiert. Die sogenannten HCV-Polymeraseinhibitoren wirken über eine Hemmung dieses Enzyms.

Cyclosporin A wirkt via Cyclophilin B als Inhibitor der HCV-Replikation ([Ishii, J Virol 2006](#)). Als mögliches Therapeutikum wurde das nicht-immunsupprimierende Cyclosporin Debio 025 untersucht.

Alte und neue HCV-Medikamente - Was ist in der Pipeline?

(AW) Jean-Michel vom French National Reference Center for Viral Hepatitis B, C and delta in Paris (F) sprach über die HCV-Therapie der Gegenwart (pegyliertes Interferon (Peg-IFN) plus Ribavirin (RBV)), der nahen Zukunft (Peg-IFN plus RBV plus HCV-Protease-Inhibitor) und der entfernten Zukunft (Kombination aus 3 oralen HCV-Inhibitoren ohne Kreuzresistenz ohne Peg-IFN +/- RBV). Er betonte, dass nur die HCV-Infektion heilbar ist, nicht aber eine schon bestehende Zirrhose.



Zunächst wurde auf **Optimierungsmöglichkeiten der gegenwärtigen Standardtherapie** mit Peg-IFN und RBV eingegangen (Genotyp (Gt) 1: 48 Wochen mit „stopping rule“, wenn bei Woche 12 <2 log HCV-RNA-Abfall; Gt 2+3: 24 Wochen; Gt 4+5+6: 48 Wochen), welche bei Genotyp 1 in 48-58% und bei Genotyp 2+3 in 16-24% *nicht* zum Erfolg führt. Eine verbesserte Compliance, die Reduktion von Gewicht und Insulinresistenz, ein gutes Management der Nebenwirkungen, so dass keine Dosisreduktion nötig wird, sowie eine Verlängerung der Therapiedauer können die Rate des Therapieansprechens vergrößern.

Beispielsweise kann durch die wöchentliche Gabe von Erythropoetin eine Anämie-bedingte Reduktion der Ribavirin-Dosis vermieden werden, was die Chancen, eine SVR (sustained virological response) zu erreichen, erhöht ([Sulkowski, CID 2003](#)).

HCV-Genotyp 1-Patienten mit langsamem Therapieansprechen (d.h. nach 12 Therapiewochen ≥ 2 log Abfall, aber noch immer nachweisbare HCV-RNA und erst nach 24 Wochen völlige Suppression der HCV-RNA) können von einer Verlängerung der Therapiedauer von 48

auf 72 Wochen profitieren. Dabei ist die EOTR (end of treatment response) ähnlich, aufgrund weniger Relapses die SVR-Rate aber signifikant besser ([Pearlman, Hepatology 2007](#)).

Bei schwierig zu behandelnden Hepatitis C-Patienten (Genotyp 1, >800.000 U/ml HCV-RNA, >85kg) kann eine Steigerung der Peg-IFN α -2a-Dosis von 180 auf 270ug/Woche sowie der RBV-Dosis von 1200 auf 1600mg/d versucht werden. Die SVR-Rate betrug 47% versus 28% mit der Standarddosis ([Fried, Hepatology 2008](#)).

Die **HCV-Therapie der nahen Zukunft (2011/2012)** besteht aus einer Triple-Therapie mit Peg-IFN α , RBV und einem Proteasehemmer. Vor der Zulassung stehende NS3/4-Proteasehemmer sind Telaprevir von Vertex (Studien: PROVE 1, 2 und 3) und Boceprevir von Merck (Studien: SPRINT 1 und 2).

Bei der **PROVE1-Studie** ([McHutchison, NEJM 2009](#)) wurden Therapie-naive HCV-Genotyp 1-Patienten in den USA eingeschlossen und während 12 Wochen mit Peg-IFN α -2a, RBV und **Telaprevir** behandelt, anschliessend nochmals Peg-IFN + RBV allein für 12 Wochen (T12PR24) bzw. 36 Wochen (T12PR48). Die SVR-Raten waren 41% in der Kontrollgruppe (PR48), 61% in der T12PR24-Gruppe und 67% in der T12PR48-Gruppe. Die in ähnlicher Weise bei Therapie-naiven HCV-Genotyp-1-Patienten in Europa durchgeführte **PROVE2-Studie** ([Hézode, NEJM 2009](#)) lieferte die folgenden SVR-Raten: 60% in der T12PR12-Gruppe (Peg-IFN α -2a, RBV und Telaprevir für 12 Wochen) und 69% in der T12PR24-Gruppe. Das **Weglassen von Ribavirin** (T12P12-Gruppe mit Peg-IFN α -2a und Telaprevir für 12 Wochen) resultierte in einem deutlich schlechteren Therapieansprechen: SVR-Rate 36% versus 46% in der Kontrollgruppe (PR48).

In der **PROVE3-Studie** wurde die Wirksamkeit von Telaprevir bei Non-Respondern und Relapsen (also vormals nicht erfolgreicher HCV-Therapie) untersucht. Die SVR-Raten lagen in der T12PR24-Gruppe bei 51% und in der T24PR48-Gruppe bei 52% verglichen mit 14% in der Kontrollgruppe (PR48) und 23% in der T24P24-Gruppe ohne Ribavirin. Frühere Non-Responder erreichten in etwa 40% und frühere Relapser sogar in 70-75% eine SVR.

Bei der **SPRINT1-Studie** wurden Therapie-naive HCV-Genotyp 1-Patienten nach einer 4wöchigen lead-in-phase mit Peg-IFN α -2b und Ribavirin während 44 bzw. 24 Wochen mit einer Triple-Therapie bestehend aus **Boceprevir**, Peg-IFN α -2b und Ribavirin behandelt. Die SVR-Raten lagen bei 75% für das 48 Wochen-Regime, 56% für das 28 Wochen-Regime versus 38% im Kontrollarm (48 Wochen Peg-IFN+RBV).

Betreffend **Nebenwirkungen** wurden bei Telaprevir >50% Ausschlag, in 10% schwerer Pruritus sowie Anämie beobachtet. Boceprevir hat keine dermatologischen Nebenwirkungen, führt jedoch zu einer Verschlimmerung der RBV-induzierten Anämie. In der ADVANCE-Studie wird vor dem Hintergrund, dass der Ausschlag unter Telaprevir erst relativ spät auftritt, untersucht, ob allenfalls 8 statt 12 Wochen ergänzende Telaprevir-Behandlung ausreichen.

Eine Telaprevir-Monotherapie führt innerhalb von Tagen zur **Resistenzentwicklung** ([Sarrazin, Gastroenterology 2007](#)). In der PROVE2-Studie betrug die Breakthrough-Rate im Arm ohne Ribavirin 54% versus 3% unter Triple-Therapie. Patienten mit Telaprevir-Resistenz bleiben gegenüber einer Peg-IFN+RBV-Standardtherapie empfindlich. Es besteht jedoch eine Cross-Resistance zwischen Telaprevir und Boceprevir. Aus der in der SPRINT1-Studie angewendeten lead-in-Phase ergeben sich in Hinblick auf eine Resistenzentwicklung keine Vorteile, es sei denn man verzichtet bei fehlendem Ansprechen auf Peg-IFN+RBV auf die Zugabe von Telaprevir, da damit praktisch eine Monotherapie resultieren würde.

Sowohl Telaprevir als auch Boceprevir wurden in den oben erwähnten grossen Studien 3x täglich gegeben, was bei gleichzeitiger 2x tgl. Ribavirin-Gabe bezüglich Compliance nachteil-

lig sein kann. Marcellin et al. haben 4 Therapiegruppen miteinander verglichen: **Telaprevir 12stündlich versus 8stündlich** und Peg-IFN α 2a versus 2b, wobei bei allen eine SVR-Rate von 81-82% erreicht wurde, so dass eine 2x täglich Telaprevir-Gabe vertretbar erscheint.

Die Wirksamkeit von Telaprevir und Boceprevir beschränkt sich auf den HCV-Genotyp 1. Bei den Genotypen 3 oder 4 sind sie unwirksam.

Andere in Entwicklung befindliche HCV-Medikamente:

Bei den die HCV-Replikation hemmenden **Inhibitoren der RNA-abhängigen RNA-Polymerase (NS5B)** ist die in Phase Ib befindliche Substanz **R7128** zu nennen, welche in einer Dosierung von 2x tgl. 1500mg nach 15 Tagen eine Reduktion der HCV-RNA um -2,7log U/ml bewirkt, gut toleriert wird, ein geringes Resistenzpotential aufweist und gegen alle HCV-Genotypen wirksam ist.

Daneben wird auch der **Cyclophilin-Inhibitor DEBIO-025** als Monotherapie und in Kombination mit Peg-IFN untersucht. Er ist bei Genotyp 1, 3 und 4 wirksam und erreicht in der Monotherapie einen Abfall der HCV-RNA um 3 log U/ml ([Flisiak, Hepatology 2009](#)).

Der unter „Molekulare Virologie der Hepatitis C“ bereits diskutierte **miR-122-Antagonist SPC3649** (komplementäres Oligonukleotid zur micro-RNA 122) wurde bisher nur in Schimpansen untersucht und hat den Nachteil, dass er injiziert werden muss ([Lanford, Science 2010](#)).

Eine erfolgreiche HCV-Therapie, welche ohne das wöchentlich zu injizierende Peg-IFN auskommt, wird nur möglich sein, wenn genügend HCV-Medikamente ohne Kreuz-Resistenz für eine Kombinationstherapie zur Verfügung stehen. In diesem Zusammenhang interessant ist jedoch die Einzelfallbeschreibung einer SVR nach 24wöchiger Telaprevir-Monotherapie ([Suzuki, J Clin Virol 2009](#)).

Virale Hepatitis - Fallpräsentationen

(AW) Die interaktive Diskussion zu den Fallpräsentationen ergab 2 erwähnenswerte Aspekte:

1) Soll bei ausgeprägter Thrombopenie infolge Leberzirrhose und dringlicher HCV-Therapie das die Thrombopoese stimulierende Medikament Eltrombopag eingesetzt werden?

Ähnlich wie bei der chronischen Niereninsuffizienz, bei der infolge eines Erythropoetin-Mangels eine renale Anämie entsteht, ist bei Leberzirrhose der Thrombopoetin-Spiegel vermindert, weil die Leber weniger produziert. Durch Gabe von Eltrombopag 1x tgl. 30, 50 bzw. 75mg p.o. konnte nach 4 Wochen bei Patienten mit HCV-bedingter Leberzirrhose ein dosisabhängiger Anstieg der Thrombozytenzahl erreicht werden ([McHutchison, NEJM 2007](#)). Problematisch ist offenbar die Hepatotoxizität von Eltrombopag, das gegenwärtig ausserhalb von Studien noch nicht verfügbar ist.

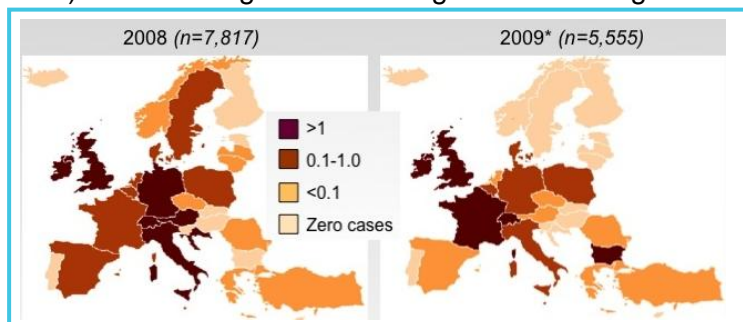
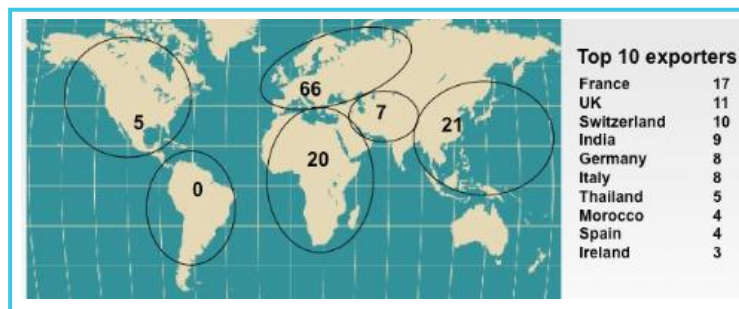
2) Bei bioptischem Nachweis einer viralen Hepatitis, welche anderweitig nicht zu erklären ist (HBsAg neg., anti-HCV und HCV-RNA neg., CMV-DNA neg., EBV-DNA neg.) und unter ausgeprägter Immunsuppression wegen Organtransplantation auftritt, muss auch bei negativer HEV-Serologie an eine Hepatitis E gedacht werden. Da bei 50% der Immunsupprimierten anti-HEV trotz Vorliegen einer Hepatitis E negativ ausfallen kann, sollte mittels PCR nach HEV-RNA gesucht werden. Obgleich die Hepatitis E wie die Hepatitis A in der Regel akut und selbstlimitierend verläuft, werden bei Immunsupprimierten chronische Verläufe (HEV-RNA >6 Monate nachweisbar) beobachtet. Sollte eine Reduktion der Immunsuppression nicht ausreichen, kann ein Therapieversuch mit Peg-IFN und RBV gestartet werden. Zur Vermeidung einer Hepatitis E-Infektion sollten Immunsupprimierten auf das Essen von rohem Fleisch verzichten.

Pädiatrie

Masern: auch 2009 bleibt die Schweiz an der europäischen Spitze

(CK) [Euvac](#) hat als europäische Institution die Aufgabe, im Auftrag der WHO die Häufigkeiten von Krankheiten in Europa, die durch Impfungen verhinderbar sind, zu überwachen. Das Institut meldet die erhobenen Resultate aus 32 Ländern (27 EU Länder und Island, Kroatien, Schweiz und Türkei) regelmässig an die [WHO](#) und an das [ECDC](#). Mark Muscat stellte nun die

Daten der letzten Jahre zu Masern vor. Diese zeigen peinlicherweise, dass die Schweiz auch 2009 europaweit in der Top3-Liga mitspielt. 10 der 119 exportierten Fälle gehen auf das Konto der Schweiz (siehe Abbildung rechts). Gesamthaft sind weniger Fälle aufgetreten als 2008, aber mit >1 Masernerkrankung pro 100'000 Einwohner ist die Erkrankungsichte am höchsten. Nur Bulgarien, England, Frankreich und Irland sind gleich infektiös (Abb. unten links). Was muss gemäss Aussage von Muscat getan werden, um dieses Problem zu kontrollieren?



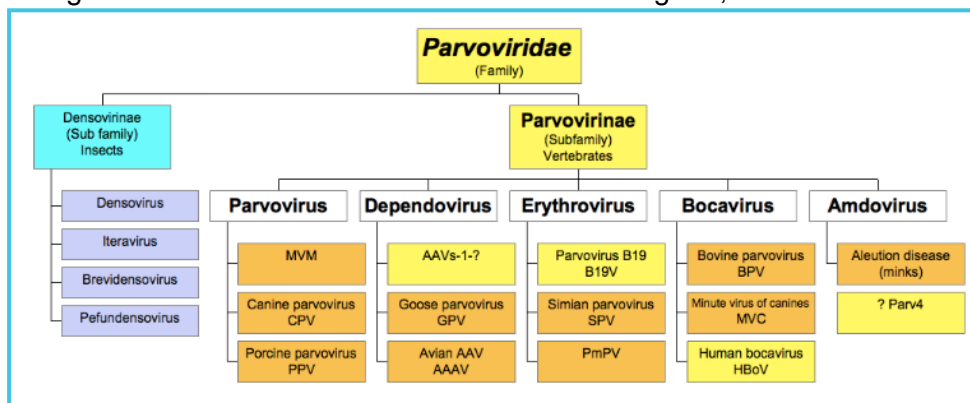
kontrollieren?

Nationale Impfprogramme müssen dringend eine Durchimpfungsrate von 95% (2-Impfungen) erreichen. Hierzu ist v.a. fokussierte Aufklärungsarbeit in Bevölkerungsgruppen mit ausgeprägt tiefer Durchimpfungsrate („low coverage groups“) notwendig. Zu diesen Gruppen gehören rei-

sende Volksgruppen (z.B. Sinti und Roma) aber auch religiöse Glaubensgemeinschaften (z.B. orthodoxe Juden) und philosophische Überzeugungen (z.B. Anthroposophen). Zur Verbesserung der Datenqualität müssen die Fälle ausserdem noch verstärkt im Labor bestätigt (bisher 60%) und die zugehörigen Virusstämme sequenziert werden, um Ausbreitungswege zu dokumentieren. Notwendig ist sicherlich auch die Information der breiten Öffentlichkeit über die erhobenen Daten. Vielleicht wächst so auch der Druck auf die Politik, sich mit der Einführung eines nationalen Impfprogramms in dieser Sache klar zu positionieren. Es bleibt zu hoffen, dass die Schweiz möglichst rasch ihren traurigen Spitzenplatz abgibt.

Parvovirus: einige Antworten, vieles bleibt unklar

(CK) Erst 35 Jahre bekannt ist die Gruppe der Parvoviridae (s. Abb.). Kevin Brown aus London gab einen breiten Überblick über diese Pathogene, beschrieb dabei insbesondere den



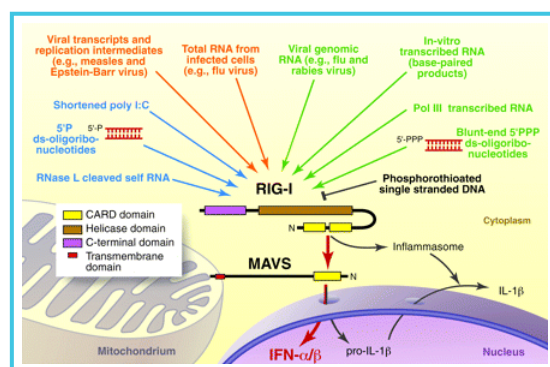
bekanntesten Vertreter: das Parvovirus B19V (ssDNA), der Erreger des Erythema infectiosum (akuter Verlauf). Charakteristisch für dieses akute Krankheitsbild im Kindesalter ist das „Ohrfeigengesicht“ ([slapped cheek](#)), dem Exanthem der Wangen, welches sich zentrifugal, teilweise juckend (Ablagerung von Immunkomplexen) bis zu den Händen und Füßen ausbreitet.

Das Virus (bisher sind 3 Genotypen bekannt, dominant derzeit Genotyp 1) bringt selbst keine Polymerase mit und benötigt zur Replikation die Vorläuferzellen der Erythropoese (CD36+). Gefährdet für transiente aplastische Krisen (TAC) durch das Virus sind daher besonders Patienten mit erhöhter Erythropoese (Sichelzellanämie und hämolytische Anämien). Schmerzhaft und langdauernd verlaufende Gelenkbeteiligungen (v.a. Arthralgien aber auch Arthritiden) sind im Erwachsenenalter mit dem Virus assoziiert. Chronische Verläufe sind bei Immunsuppression oder aber bei intrauteriner Infektion (Hydrops fetalis und Aplasie der roten Blutkörperchen, [PRCA](#)) möglich. Die akuten Verläufe sind meist selbstlimitierend. Bei chronischen Verläufen sind Immunglobuline hilfreich. Infektionen hinterlassen lebenslange Immunität (primär gerichtet gegen vp2, dann gegen vp1), daher treten Reaktivierungen nicht auf. Unbekannt bleibt, ob und wo das Virus persistiert. Mit moderner PCR-Diagnostik bleibt das Virusgenom im Blut oder Gewebe, aber auch in Gelenkspunktaten teilweise über Jahre nachweisbar. Identifiziert wurde hingegen der wesentliche Rezeptor, der den Weg für das Virus in die Zelle ebnet: es ist das [Globoside](#), oder P-Antigen. Individuen ohne dieses Antigen (gehäuft z.B. in Angehörigen [der Amischen](#)) sind für dieses Virus unempfindlich. Eine Impfung, die v.a. für seronegative Frauen (ca. 50%) mit Kinderwunsch bedenkenswert wäre, scheint mittelfristig nicht in Sicht. Neu identifizierte Viren dieser Gruppe sind das [Bo-ca-Virus](#), welches verantwortlich ist für respiratorische Infekte und Diarrhoen. Das „jüngste“ Mitglied der Gruppe ist Parv4. Ein Virus, welchem bisher noch keine Pathologie zugeordnet werden konnte und welches in der Gruppe der Parvoviridae noch keinen klaren Platz gefunden hat.

Unspezifische Virusabwehr: die Bedeutung wächst mit dem Wissen

(CK) Sicherlich ein Höhepunkt des diesjährigen Saanen-Meetings war der Beitrag von Caetano Reis e Sousa aus London. Der Nobelpreisträger George Bernard Shaw erkannte bereits die Bedeutung der unspezifischen Abwehr in dem er sagte: „Stimulate the phagocytes. Drugs are a delusion“. In der Tat wurde der unspezifischen Abwehr aufgrund der fehlenden Erkenntnisse lange Zeit ein viel zu kleiner Stellenwert zugeordnet. Erst das Wissen um [PAMPs](#) (pathogen-associated molecular patterns) und v.a. den komplexen Systemen der [PRRs](#) (pattern recognition receptors), eingeführt von [Charles Janeway](#) (1943-2003), haben die zentrale Bedeutung der unspezifischen Virusabwehr in der Initialzündung und Bahnung der gesamten Immunabwehrreaktion aufgedeckt. Vier dieser PRR-Systeme sind mittlerweile beschrieben. Den meisten bekannt ist sicherlich das System der Toll-like Rezeptoren (TLRs). Reis e Sousa illustrierte nun besonders die Rolle der RIG-1-like Rezeptoren (RLRs).

Daneben sind die C-type lectin Rezeptoren (CLRs) und Nod-like Rezeptoren (NLRs) bekannt. Der RIG-1 (retinoid inducible gene 1)-Signalweg wird im weitesten Sinne durch PAMPs wie z.B. vollen ssRNA-Virusgenomen (z.B. Influenza) gestartet. Auch die Sekundärstruktur scheint dabei eine Rolle zu spielen. Kleinere ssRNA-Moleküle (wie sie in der Zelle vorkommen) werden durch RNAsen abgebaut. Resultat der RIG-1-Aktivierung ist die Produktion der wichtigen antiviralen Interferon- α/β -Moleküle, sowie pro-inflammatorischer Zytokine. D.h. die unspezifische antivirale Abwehr deckt das gesamte klinische Spektrum ab: es detektiert Virusgenome (Diagnostik), produziert selbst antivirale Substanzen (Therapiestart) und



übergibt gleichzeitig den Stab an die spezifische Immunabwehr (Therapieunterstützung und Langzeitprophylaxe). Absolut beeindruckend!

Pandemische Influenza A – H1N1

H1N1 oder H5N1: Vogelfrei oder Schwein gehabt?

(PV) Ron Fouchier aus Rotterdam hat die wichtigsten Pathogenitätsfaktoren zusammengefasst, die wir auch schon von früheren Saanen-Meetings kennen (s. [Bericht 2005](#)). Dabei hat er mehrmals auf die Unterscheide zwischen dem hochpathogenen H5N1 und H1N1 hingewiesen. Ein wichtiges Merkmal der Viren ist deren Spezifität für die α -2,3 Bindung zwischen der Sialinsäure und dem Zuckerrest des HA-Rezeptors bei Vögeln im Gegensatz zur α -2,6 Bindung beim Menschen (vgl. [unseren Bericht](#)). Infektionen mit H5N1 (aviäre Spezifität α 2,3) verursachen beim Menschen typischerweise eine Konjunktivitis, weil eben die Sialinsäure in unserer Konjunktiva die α 2,3-Bindung aufweist.



Auch hat er auf die unterschiedlichen Temperaturoptima der viralen Protease von aviären und humanen Influenzaviren hingewiesen. Aviäre Stämme replizieren optimal im Darm der Vögel bei 41°C; die humanen Stämme am besten bei 34°, der Temperatur des oberen Respirationstraktes.

Doch Fouchier hat auch noch auf einige ganz frische Daten hingewiesen. Besonders interessant sind die unterschiedlichen Replikationsorte von H5N1 und humanen Viren. Aviäre Stämme finden sich mehr im unteren Respirationstrakt, aber auch das pandemische H1N1 findet sich mehr im unteren Respirationstrakt. Gemäss noch nicht publizierten Daten genügt eine einzige Punktmutation um das aviäre H5N1 für die HA-Bindung mit menschlichen Zellen zu optimieren.

Ebenfalls von besonderem Interesse ist eine neuere Mutation des pandemischen H1N1-Stammes im Hämagglutinin. Bei der D222G-Mutation handelt es sich um ein Virus, selches assoziiert ist mit schweren Erkrankungen und tödlichem Verlauf. Die Mutation vermittelt dem Virus eine duale Spezifität (α 2,3 und α 2,6) womit es sowohl im oberen wie auch im unteren Respirationstrakt binden kann und somit schwerere Pneumonien verursacht. Ob dieses Virus in einer zweiten Pandemiewelle häufiger Probleme machen wird, kann niemand voraussagen.

Impfung und Epidemiologie

(PV) Daniel Koch (auf dem Foto noch ohne Bart), Leiter der Abteilung für Übertragbare Krankheiten hat die Epidemie aus Schweizer Sicht zusammengefasst. Insgesamt kam hier nicht viel Neues zur Sprache. Er hat mehrmals betont, dass es sich um eine milde Pandemiewelle gehandelt habe, dass diese nun abgeschlossen sei, und dass man bezüglich Frage einer erneuten Impfung auf Empfehlungen der WHO warte.



Die Hochrechnungen, welche auf Zahlen aus Chile und Argentinien basierten, wurden gut zur Hälfte erreicht. Dennoch rechnet man hierzulande mit ca. 1-1.5 Mio infizierten Personen. Berücksichtigt man die Tatsache, dass ein grosser Teil der über 50-jährigen immun sein dürfte und ca. 0.8 Mio Impfdosen verabreicht wurden, muss man in der Schweiz doch noch mit ca. 1-2 Mio. Personen rechnen, welche in einer nächsten Pandemiewelle noch betroffen sein könnte. Bleiben wir also aufmerksam!

H1N1-Pandemie: Die Experten räumen zusammen

(PV) Quasi als Abschlussveranstaltung im Sinne eines allgemeinen Aufräumens haben noch zwei Experten die neusten Erkenntnisse der soeben abgelaufenen Pandemiewelle zusammengefasst.

Für die WHO ist die Pandemie noch nicht vorbei

Anthony Mounts, der medizinische Epidemiologe des Pandemie-Teams der WHO hat die aktuelle Lage zusammengefasst: Praktisch in allen Ländern der Welt ist die Pandemiewelle nun abgeklungen, noch einige Aktivitäten sind in Asien (Indien/China) zu verzeichnen und eine einzige Region im Norden Indiens vermeldet noch ansteigende Fallzahlen. Die Tatsache, dass bisher auf der Südhemisphäre eine zweite Welle ausgeblieben sei, wertet er als Hinweis, dass sehr viele Personen infiziert wurden respektive die älteren Menschen eine Teilimmunität gegen H1N1 aufweisen.

Auffallend die Tatsache, dass praktisch alle Todesfälle global durch virale Pneumonien verursacht wurden. Natürlich gibt es Fälle von bakterieller Superinfektion, doch diese sind insgesamt selten. In der Diskussion hat Hayden dann auch darauf hingewiesen, dass dies auch in der Spanischen Grippe der Fall war.

Bei den Hospitalisationsraten (bezogen auf Einwohner) waren in allen Ländern die Kinder unter 4 Jahren mit Abstand am meisten betroffen, doch die Letalität in dieser Gruppe war vergleichsweise gering. Die höchste Letalität fand sich in der Gruppe der 25-50-jährigen, womit die ersten Zahlen aus den USA bestätigt sind. Der Anteil der Hospitalisierten ohne Risikofaktoren schwankt zwischen 30 und 50%, was vermutlich auf unterschiedliche Interpretationen der Risikofaktoren zurückzuführen ist. Epidemiologisch lässt sich für die Adipositas (noch) kein gesicherter Nachweis für einen Risikofaktor erbringen, aber viele Spitäler meldeten diese subjektive Wahrnehmung eines erhöhten Risikos. Unsere eigene Beobachtung von 3 Fällen mit Schlaf-Apnoe-Syndrom unter 15 Patienten mit H1N1-Pneumonie lässt vermuten, dass die Adipositas auch über weitere Faktoren mit einem erhöhten Risiko assoziiert ist.

Doch sehr eindeutig ist das erhöhte Risiko für schwangere Frauen: sie sind ca. 5x häufiger hospitalisiert worden und mussten 10x häufiger als Frauen im gleichen Alter auf einer Intensivstation behandelt werden. Überhaupt waren die Intensivstationen diejenigen medizinischen Einrichtungen, welche während Pandemie am stärksten beansprucht wurden.

Mounts bestätigt auch die Möglichkeit, dass die D222G-Mutation ein möglicher Virulenzfaktor darstellen könnte. Von allen tödlich verlaufenen Fällen hatten 7% diese Mutation, verglichen mit 1.8% bei allen untersuchten Fällen.

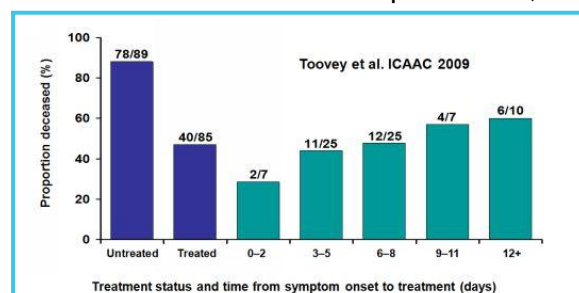
Die antivirale Therapie der pandemischen Grippe

Ein Standardgast am Challenge Meeting ist Fred Hayden. Er hat schon mehrmals das Wissen zur Therapie von Influenza zusammengefasst. Aus seinen Ausführungen möchten wir nur einige Highlights zusammenfassen:

Die Therapie von Patienten mit Pneumonie mit Oseltamivir (Tamiflu®) senkt die Mortalität der Erkrankung, auch wenn ein früherer Therapiebeginn grundsätzlich vorzuziehen wäre. Je nach Studienpopulation findet sich eine Reduktion der Mortalitätszahlen mit und ohne Oseltamivir um einen Faktor 2-7. Oseltamivir-Resistenz kommt vor, ist aber insgesamt selten (190 auf >15'000 getestete Isolate bisher).

Resistente Viren sind sensibel auf Zanamivir (Relenza®) und sind nur durch eine Punktmutation. Diese Mutation hat keinen Fitnessverlust und tritt spontan auf, ohne einen Selektionsdruck unter Therapie. Gehäuft bei Immunkompromittierten (höhere Viruskonzentration!).

In der nebenstehenden Abbildung aus einer Präsentation am letzten ICAAC sind die Todesraten bei Patienten mit H1N1 Pneumonie in



Abhängigkeit der Tamiflu-Therapie gezeigt. Es zeigt sich eindrücklich, dass unbehandelte Patienten ein deutlich höheres Todesrisiko hatten als behandelte Patienten. Und unter den behandelten war das Outcome besser, je früher die Behandlung einsetzte. Aber selbst nach einer Woche lohnt sich der Einsatz der Tamiflu-Therapie noch.

Doch fast den wichtigsten Kommentar hat er in der Diskussion gemacht: Bei ca. 10% der Erkrankten ist die PCR im Nasopharyngealabstrich negativ. Er empfiehlt daher, bei Erkrankten mit klarem Bild einer Influenzapneumonie auch bei negativem PCR-Resultat die Behandlung nicht zu stoppen. Damit stellt sich aber die Frage, ob denn der diagnostische Abstrich in solchen Situationen noch sinnvoll sei. Immerhin haben wir in der Schweiz für ca. 10 Mio. CHF H1N1 PCR durchführen lassen. Etwa gleichviel würde es kosten, wenn man die 250'000 Erkrankten, die in der Schweiz zum Arzt gingen, mit Oseltamivir behandelt hätte....