

Virostatika

Dr. Kornél Király

04.12.2019

Angriffspunkte der Virostatika

- DNA/RNA Synthese Hemmung
 - Nucleoside / nucleotide Analoga:
 - Aktivierung ist nötig (2 oder 3 Phosphorylierungen) – Triphosphate Derivate hemmen DNA / RNA Polymerase und / oder verursachen Termination nach Einbau
 - Nicht Kompetitive Hemmer (NNRTI, foscarnet, HCV)
 - NS5A Komplex Hemmer (HCV)
- Entry Inhibitors (maraviroc, enfuvirtid)
- Uncoating Inhibitor (amantadin)

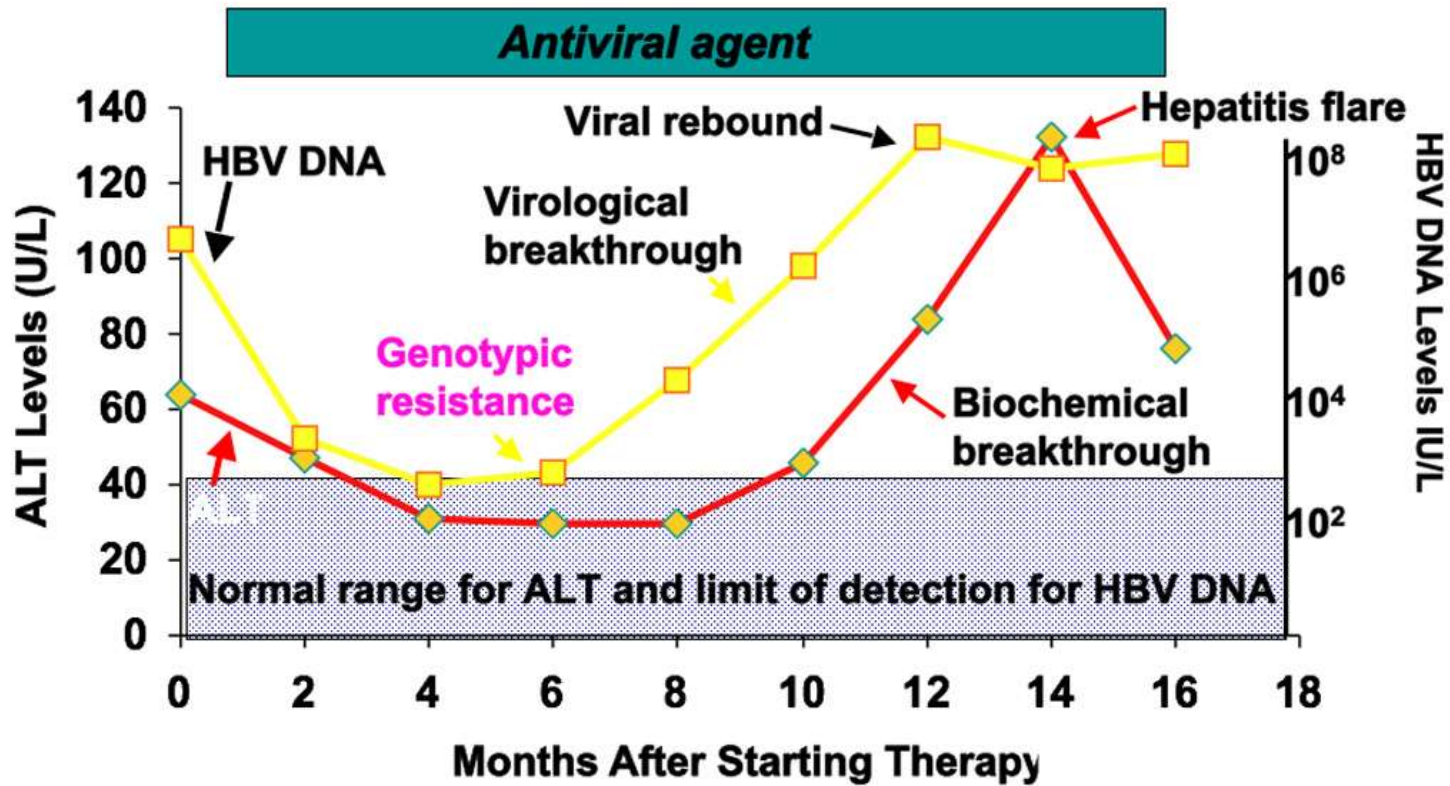
Angriffspunkte der Virostatika

- Hemmer anderer viraler Enzyme
 - Kinase inhibitor (CMV)
 - Terminase inhibitor (CMV)
 - Protease inhibitors (HIV, HCV)
 - Integrase inhibitors (HIV)
 - Neuraminidase inhibitor (Influenza)
- Immunologische Stoffe
 - Interferon α
 - Imiquimod
 - Palivizumab

Resistenz zu Virostatika

- Viren können schnell mutieren. RNA Viren meist schneller. Die Mutationen können in der Viruspopulation vorkommen (vor der Behandlung) und das Virostatikum kann es ausselektieren.
- Drei wichtige Faktoren der Resistenz:
 - „Viral fitness“:
 - Die mutant Viren mehren sich meist langsamer als die „Wild Type“
 - Das Stoff selektiert die Mutanten aus
 - Eine zweite Mutation stellt „fitness“ zurück
 - „Antiviral Potency“: wie schnell ein Stoff die Replikation suprimieren kann
 - Niedrig potente Stoffe stellen minimale Evolutionsdruck auf (kein Resistenz)
 - Hoch Potent Stoffe blockieren Replikation vollständig und (Keine Mutations und Resistenzmöglichkeit)
 - Mittel potente Stoffe sind problematisch
 - „Genetic barrier“: Wieviel Mutation ist nötig um Resistenz zu Entwickeln

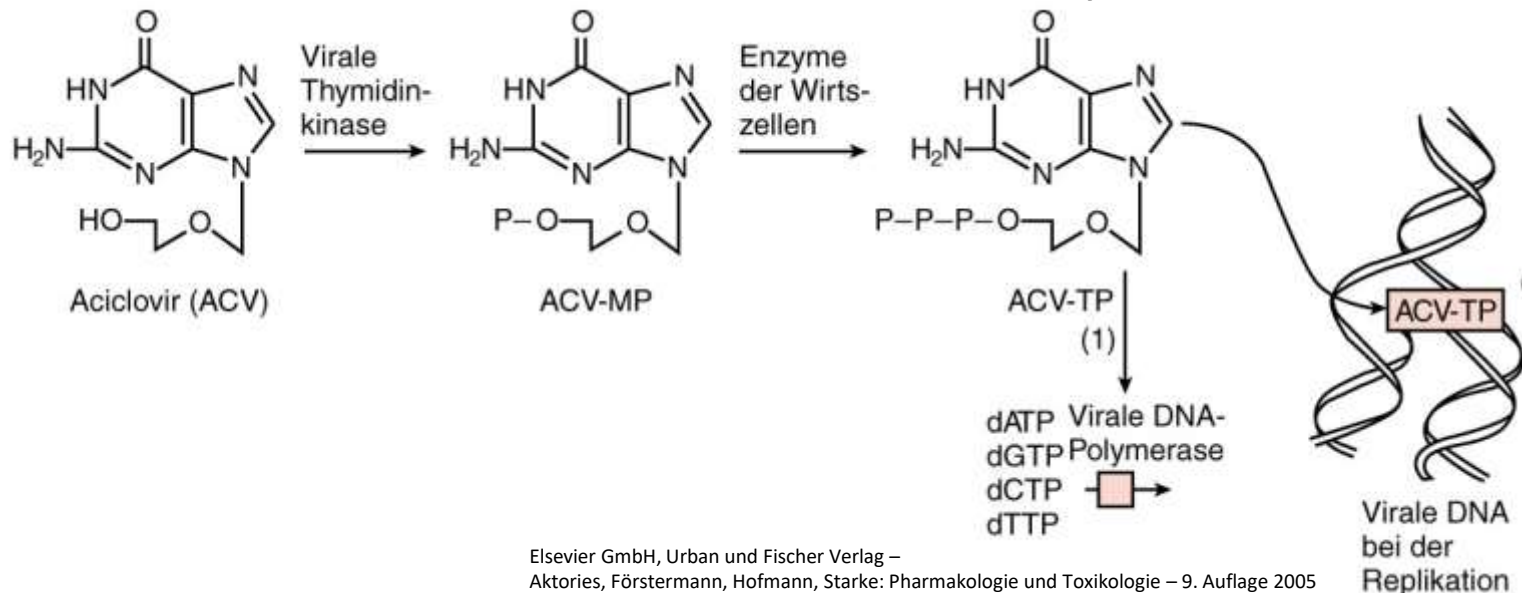
Resistenz zu Virostatika



Stoffe gegen Herpesviren I.

Stoffe für HSV 1, 2 und VZV

- Aciclovir (iv., po., local), Valaciclovir (po.)
 - Guanosine Analoga, Valacyclovir ist eine Valyl-ester Prodroge
 - Die brauchen drei Phosphorillationen
 - Die Erste kann nur von virale Tymidin-Kinase gemacht werden – es wird nur in Zellen durchgeführt welche infizeirt sind
 - ACV-TP ist auch selektiv für Virale DNA-Polymerase



Stoffe gegen Herpesviren II.

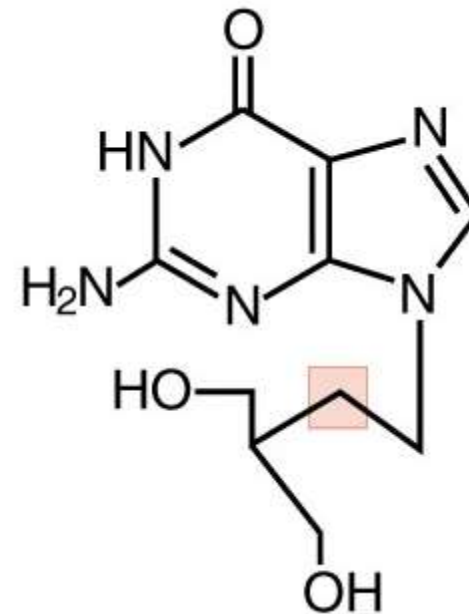
Stoffe für HSV 1, 2 und VZV

- ACV Behandlung eradikiert die latente virale Kolonisation
- Kinetik:
 - orale Verfügbarkeit 15 % (valacyclovir: 54-70%)
 - Gute Penetration in Sekreten und ZNS
 - Es wird durch Niere eliminiert (durch Filtration und Secretion) , $T_{1/2}$ 2,5-3h
- Nebenwirkungen: Gut toleriert (manchmal Kopfschmerz, Übelkeit, Erbrechen, bei hohe iv. Dosen Hyperhydratation ist nötig wegen Kristallurie-prevention. Es ist nicht teratogen: bei aktive Herpes es ist nötig zu geben um vertikale Transmission zu verhindern.
- Indikation : HSV und VZV Infektion bei Immunsuppressierten, Herpes encephalitis, neonatal Herpes (iv.), disseminierte und ophthalmische Zoster, schwere primäre genitale Herpes, recurrent genitale Herpes (po.), labial Herpes (lokal)
- Während Immunsuppression val(ACV) Prophylaxe indiziert bei HSV or VZV Immunpositivität, hochdosiert valacyclovir möglich für CMV Prophylaxe

Stoffe gegen Herpesviren III.

Stoffe für HSV 1, 2 und VZV

- Penciclovir (local),
Famciclovir (po.)
 - Penciclovir ist ein ACV Analog aber es verursacht kein DNA Kettentermination
 - Famciclovir ist ein diacethyl Prodruge von penciclovir
 - Orale Verfügbarkeit von Famciclovir ist ca. 70%
 - Nebenwirkungen: Kopfschmerz, Durchfall, Übelkeit
 - Indicationen: ähnlich zu local aciclovir (penciclovir) oder oral valaciclovir (famciclovir)



Stoffe gegen Herpesviren IV.

Stoffe für HSV 1, 2 und VZV

- Aciclovir Resistenz
 - 1% Prevalenz in normal Immunstatus, 3,5-10% in Immunsuppressierten (bis zu 25% bei allogene Knochenmarktransplantation). Hoher Prevalenz in Herpeskeratitis auch bei normale Immunsysteme
 - Mutant Viren können im sensorische Ganglionen latent vorkommen.
 - Thymidin Kinase Mutationen: 1. veränderte Affinität zu ACV, 2. totale Deletion, 3. partielle Defizienz
 - DNA Polymerase Mutation
 - Meist totale Kreuzresistenz mit penciclovir (Bei veränderte Affinität kann penciclovir wirken)
 - DNA Polymerase Mutante können auch resistent zu foscarnet haben
 - Keine Bekante Kreuzresistenz mit Cidofovir

Stoffe gegen Herpesviren V.

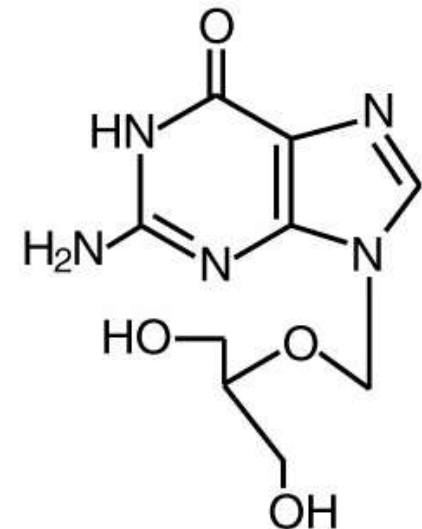
Stoffe für HSV 1, 2 und VZV

- *Vidarabine, Trifluoruridine, Idoxuridine*
 - *Alte Stoffe, die sind geeignet nur für lokale Verwendung (wegen unselektive Wirkung) – benutzt für Augentropfe oder externale Lösung.*
- *Brivudin*
 - *Pirimidine Analog, Hergestellt in der DDR. Es wirkt nur gegen HSV 1 und VZV*
- **Docosanol**
 - 22 Kohlenatom Alkoholderivat. Verhindert das Membranpenetration von HSV. Benutzt als 10% Creme für labial herpes.

Stoffe gegen Herpesviren VI.

Stoffe für CMV

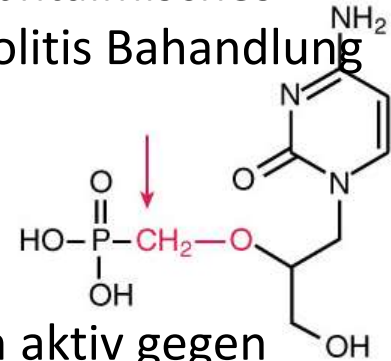
- Ganciclovir (iv.), Valganciclovir (po.)
 - Ähnliche Wirkungsmechanismus zu ACV, es ist nicht so spezifisch aber hat eine breitere Spektrum: : (CMV [100x mehr wirksam als ACV], EBV, HHV-6, HHV-8) + höhere Toxizität
 - Gleiche Resistenzmechanismen wie bei ACV; Prävalenz: 5-12% nach Transplantation, HIV Kranken bis zu 20%
 - Nebenwirkungen: Neutropenie (Manchmal: Anemie und Thrombocytopenie), GI, es ist teratogene!
 - Kinetik:
 - Ganciclovir kaum (3-7%)
 - Valganciclovir gut (60-70%) resorbiert von GI
 - Gute Penetration zu Gewebe und ZNS
 - Renale Elimination



Stoffe gegen Herpesviren VII.

Stoffe für CMV

- Indikation: CMV Retinitis (Behandlung und Prophylaxe, intraokuläres Implantat ist auch erreichbar), CMV Pneumonia, Oesophagitis, Colitis Behandlung (kombiniert mit anti-CMV Hyperimmuneserum).
Mononucleosis wird nicht behandelt.

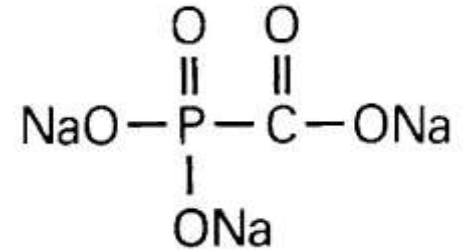


• Cidofovir

- dCMP Analog, theoretisch breite Spektrum (neben Herpesviren aktiv gegen adeno-, polioma-, pox- und papilloma Viren), wirkt gegen ACV und GCV resistente (Thymidinkinase Defizient) Mutante. DNA Polymerase defiziente Mutante können weniger empfindlich sein
- Kinetik: iv. verwendet, penetriert schlecht in ZNS, eliminiert durch tubuläre Sekretion
- Nebenwirkungen: Nephrotoxizität, Neutropenie, Teratogenität
- Meist benutzt bei CMV Retinitis von HIV Kranken, auch für resistente HSV oder CMV Infektionen. (3. Wahl)
- Sein lipidkonjugierte Prodroge war bei Ebola- und Adenovirus Infektionen getestet

Stoffe gegen Herpesviren VIII.

Stoffe für CMV

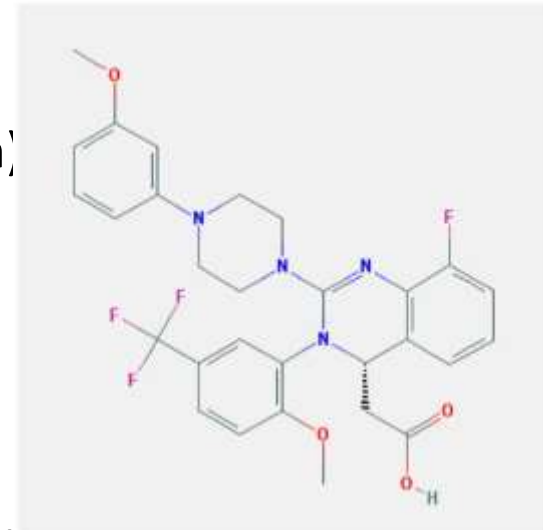
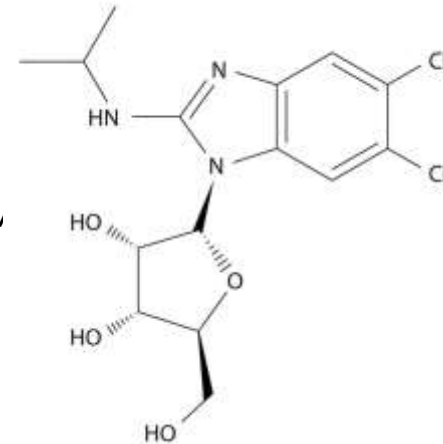


- Foscarnet
 - Pyrophosphate Analog, nicht-kompetitive Hemmer von DNA Polymerase Enzym – hemmt die Abschneidung von Diphosphate während Einbau. Aktive gegen human Herpesviren und ein bisschen gegen HBV und HIV. Synergistisch mit ganciclovir.
 - Kinetik: iv. verwendet, penetriert gut in ZNS, kumuliert in Knochen, Ausgeschieden durch Niere (Sekretion und Filtration)
 - Nebenwirkungen: Nephrotoxizität (Interferiert mit Calcium und Phosphate Metabismus), Abfall von Hämoglobin Spiegel (Neutropenia ist nicht typisch), Knochen Veränderungen, ZNS Probleme
 - Benutzt bei ganciclovir Resistenz oder Intoleranz (CMV) – 2. Wahl bei ACV Resistenz

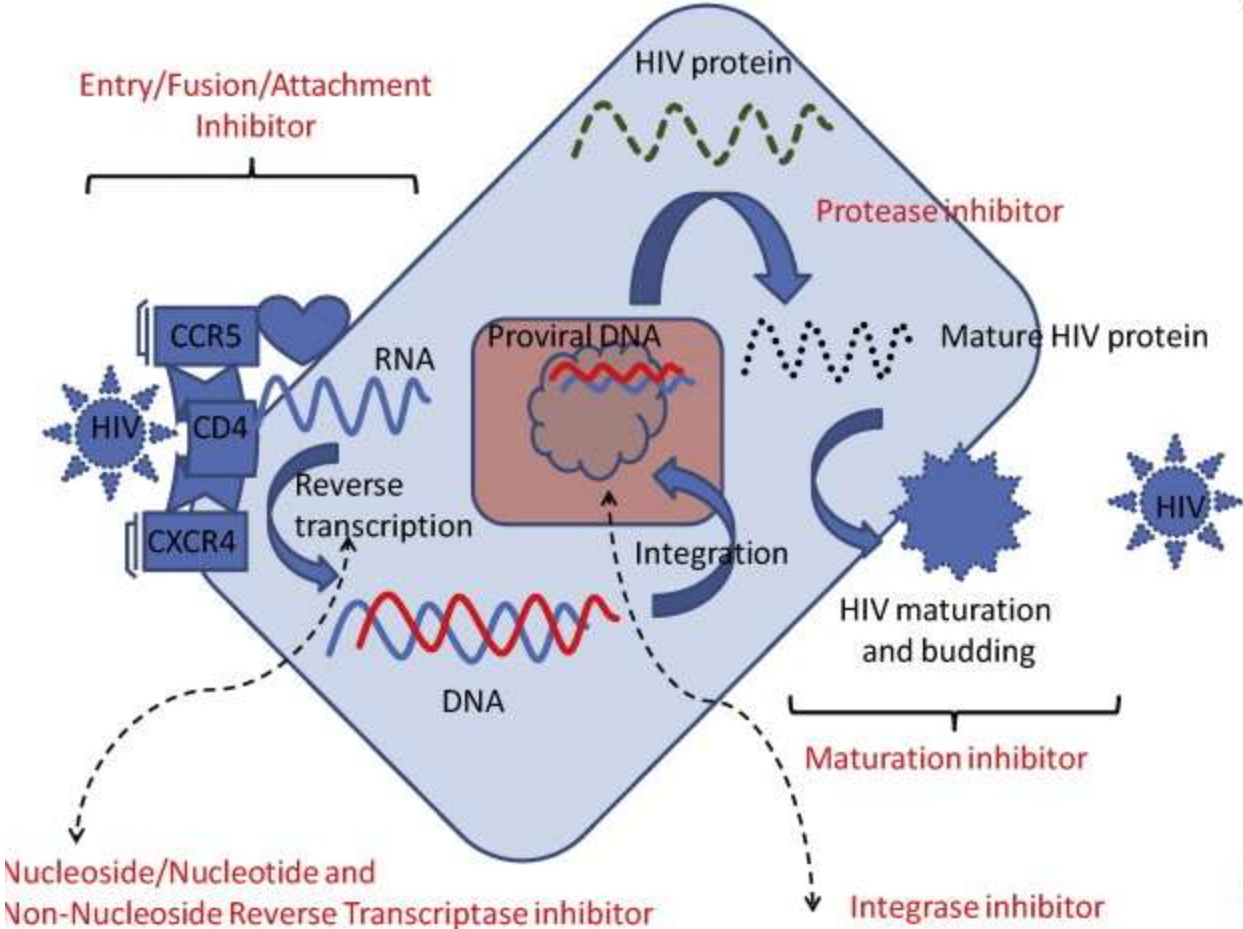
Stoffe gegen Herpesviren IX.

Stoffe für CMV

- *Maribavir (benutzt nur bei spezielle Anfälle)*
 - *Selective Hemmer der Nucleosidkinase*
 - *Nidrige Toxizität (Geschmackproble erwähnt)*
 - *Nach erfolgreiche Phase I und II trial Phase III trial v unerfolgreich (Es war ein Test für niedrig dosierte Prophylaxe)*
 - *Hoche dosen waren erfolgreich benutzt gegen multiresistente CMV*
- **Letermovir**
 - Hemmt Die Terminase-Komplex von CMV (es spaltet multiple DNA Ketten nach Duplication)
 - CMV spezifisch
 - Kein Kreuzresistenz
 - Atoxisch (Müdigkeit, Kopfschmerz, mäsige Kardiovaskulare NW. Möglich)
 - Per os und iv. verwendbar
 - Bei KM Transplantation als Prophylaxe möglich

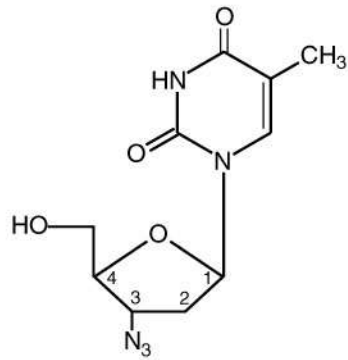


Antiretrovirale Stoffe I.

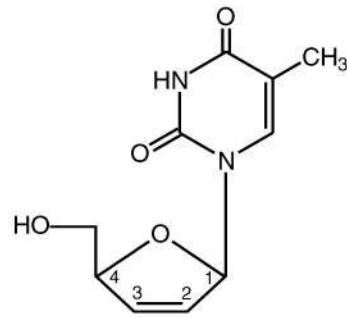


Antiretrovirale Stoffe II.

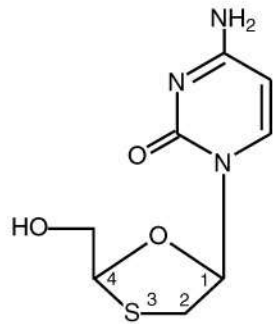
- Nucleoside / nucleotide RT Hemmer: NRTI
 - Timidin Analoga: zidovudin (AZT), [stavudin (D4T)]
 - Citidin Analoga : lamivudin (3TC), emtricitabin (FTC), [*zalcitabin (ddC) – withdrawn in Europe*]
 - Purin Analoga: [didanosin (ddI)], abacavir (ABC), tenofovir (TDF)
 - Wirken als Triphosphat gegen HIV-1 und HIV-2
 - Für vollständige Resistenz mehrere Mutationen sind nötig (hohe genetische barrier) – es gibt kein Kreuzresistenz zwischen denen
 - Ihre Kinetik ist unterschiedlich (aber mit Ausnahme von TDF) die penetrieren in ZNS, meist durch Niere entleert werden, AZT, ABC und ddI werden in höhere menge metabolisiert.
 - Nebenwirkungen sind auch unterschiedlich (Tabelle)
 - Lamivudin, emtricitabin und tenofovir sind aktive gegen HBV



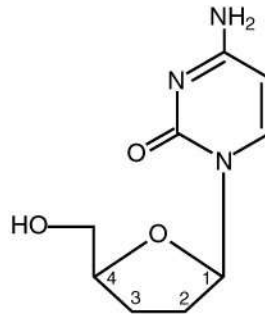
Zidovudin



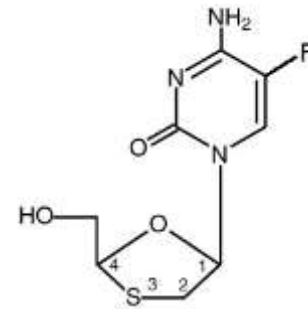
Stavudin



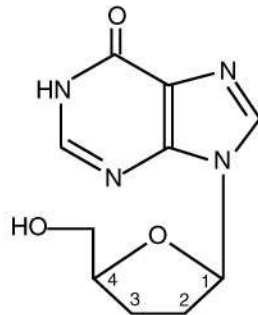
Lamivudin



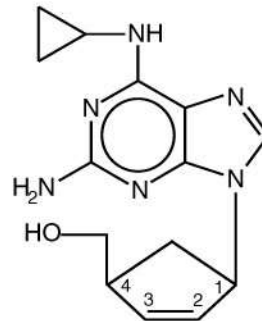
Zalcitabin



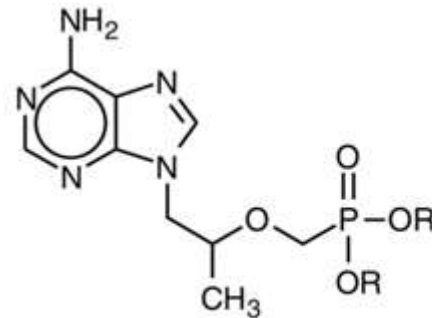
Emtricitabin



Didanosin



Abacavir



Tenofovir $R = -CH_2-O-CO-O-CH(CH_3)_2$

36-073.jpg

Antiretrovirale Stoffe III.

*Mitochondriale Toxizität

	AZT	D4T	3TC	FTC	ddI	ABC	TDF
Gastrointestinale Störungen (Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe)	Möglich bei jeder Stoff*						
Kopfschmerz, Müdigkeit	Möglich bei jeder Stoff*						
Lactatazidose, Lipodystrophie	Möglich bei jeder Stoff*						
Hepatomegalie, Hepatitis, Transaminase erhöhung	Möglich bei jeder Stoff*						
Anemie, Leucopenie	+						
Pancreatitis		+			+		
Peripherische Neuropathie		+			+		
Hypersensitive Reaktion (HLA- B*5701)						+	
Nephrotoxizität, Knochenprobleme							+

Antiretrovirale Stoffe IV.

- Tenofovir ist als Prodroge benutzt: Tenofovir-disoproxil (TDF) oder Tenofovir-alafenamid (TAF, neu). TAF hat niedrigere Nephro- und Knochentoxizität
- Stavudin und Didanosin sind nicht mehr regelmäßig benutzt
- Meist ein Citidin (3TC or FTC) mit einem Purinanalogue (ABC, TDF oder TAF) sind kombiniert als Anfangstherapie. Die Analoga von ein Nukleoz(t)id sollen nicht kombiniert werden.

Antiretrovirale Stoffe V.

- Nicht nucleoside RT Hemmer, NNRTI (1 gen.: Nevirapin, Efavirenz, [Delavirdin] 2. gen.: Etravirin, Rilpivirin)
 - Die sind wirksam nur gegen HIV-1 (Aber auch die seltene „group 0“ hat ein Resistenz)
 - Ein Punktmutation verursacht vollständige Kreuzresistenz gegen 1. gen. Stoffe. 2. gen Stoffe haben höhere genetische barrier.
 - Die sind im Leber katabolisiert durch CYP Enzyme, Nevirapin penetriert gut in ZNS. Efavirenz, Etravirin und Rilpivirin haben niedrige Penetration ins ZNS, aber die Konzentration ist meist genug für HIV Kontrolle.
 - Allgemeine Nebenwirkungen: Leber- und GI-Störungen, Hautreaktionen – bis zu Stevens-Johnson Syndrome. (Efavirenz kann ZNS Probleme verursachen und es ist auch sehr teratogene.)

Antiretrovirale Stoffe VI.

- Protease Hemmer (PI)
 - Ritonavir, Lopinavir, Atazanavir, Darunavir, Tipranavir, [Saquinavir, Nelfinavir, Indinavir, Fosamprenavir]
 - HIV Protease spaltet Gag und Gag-Pol Polyproteine von HIV, es hat eine wichtige Rolle bei Maturation von HIV
 - HIV Protease unterscheidet sich an Struktur (es ist ein Dimer) und an Function (spaltet vor Pro) von alle human Protease / Peptidase Enzyme
 - Nebenwirkungen: Inzulinresistenz (Nach 5 Jahre 5% neue diabetische Patient), Hyperlipidemie (LDL, Vollcholesterin und Triglycerid Steigerung), abdominale Fett aufnahme mit peripherische Lipodistrophie – diese metab. Störungen sind leichter bei Atazanavir, Transaminase Erhöhung, GI und Neurologische Störungen, Allergische Reaktionen
 - Es gibt keine allgemeine Kreuzresistenz zwischen Drogen

Antiretrovirale Stoffe VII.

Aminosäurewechsell und Resistenz zu PIs

AS in WT	D	V	L	M	I	G	I	I	L	V	I	N	L
Position	30	32	33	46	47	48	50	54	76	82	84	88	90
Atazanavir							L				V	S	
Darunavir							V	M	V		V		
Fosamprenavir							V				V		V
Indinavir					I					A	V		
Lopinavir		I				V				A			
Nelfinavir	N												M
Saquinavir							V						M
Tipranavir			F							L	V		

Antiretrovirale Stoffe VIII.

- Kinetik:
 - Orale Verfügbarkeit und Kinetik ist unterschiedlich. P-glycoprotein Hemmer können es erhöhen (siehe unten)
 - Sie penetrieren nicht in ZNS
 - Sie werden in der Leber durch CYP3A4 metabolisiert (Ausnahme Nelfinavir ist zuerst durch CYP2C19 zu einem aktiven Metabolit). Ritonavir hemmt in niedriger Dosis CYP3A4 und auch P-glycoprotein: es steigert die orale Verfügbarkeit, verlangsamt den Metabolismus und steigert die Plasmaspiegel von anderen PIs (Ausnahme Nelfinavir). Ritonavir in normaler Dosis wird nicht mehr benutzt, nur für „ritonavir-boost“ von anderen PIs. Es wird gezeigt an Präparaten mit „/r“ (Beispiel: Amprenavir/r). Es ist auch möglich, einen „boost“ zu machen mit Cobicistat (gezeigt: /COBI)
 - Halbwertszeit von PIs ist sehr variabel

Antiretrovirale Stoffe IX.

- Integrase Hemmer

- Raltegravir

- Hemmt die Integration von DNA transkribiert HIV in die human DNA Kette. In Trial als Monotherapie ist verminderte Viral load mit zwei magnituden.
 - Oral verwendbar, es wird mit Glukuronsäure konjugiert (bildet Komplex mit bivalente Kationen) Wird zweimal pro Tag gegeben.
 - Es ist gut toleriert (GI Probleme, Kopfschmerz, Schwindel, Hautausschlag CK Elevation wegen Myopathie sind möglich)
 - Relativ schnellere Resistenzenentwicklung. Interaktionswahrscheinlichkeit niedrig

- Elvitegravir

- Einmal pro Tag verwendet mit „booster“ (CYP3A Hemmer: ritonavir oder cobicistat)
 - Cross-resistenz mit raltegravir, viele Interaktionen
 - Kombinierte Tablette: elvitegravir (+cobicistat) + emtricitabin + tenofovir

- Dolutegravir

- Niedrigere Kreuzresistenz, höhere genetische Barrieren
 - NW: Insomnia, Kopfschmerz, allergische Reaktionen

Antiretrovirale Stoffe X.

- Entry inhibitor – **Enfuvirtid**
 - Bindet an Gp41 und hemmt es an Zell zu binden.
 - Polypeptid (36AS) strucktur, sc. administriert
 - Meist gut toleriert (lokale Reaktionen an Injektionsort , Kopfschmerz, Übelkeit, bakt. Pneumonia vorkommt.)
 - Nur selten verwendet
- *In trials*
 - **Sifuvirtid**: *Es ist Enfuvirtid Analog, kann manchmal bei Enfuvirtid resitenz auch wirken.*
 - **Ibalizumab**: *Monoclonal Antikörper, es bindet an CD4 aber blockiert die Funktion nicht, die Bindung von Gp120 auch nicht, aber die Interaktion mit dem Korezeptor.*

Antiretrovirale Stoffe XI.

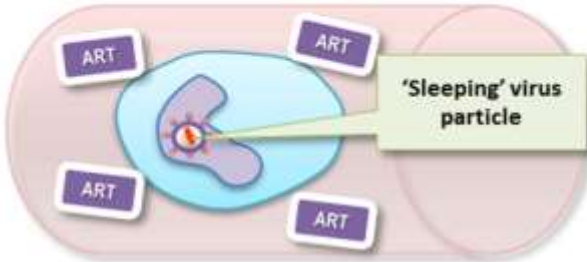
- CCR5 coreceptor Antagonist - **Maraviroc**
 - Es bindet an human CCR5
 - Es ist wirksam gegen die CCR5 Korezeptor verwendende Viren, die meist Makrophagen infizieren. Es ist nicht wirksam gegen CXCR4 and mixed trop Viren. CCR5 Trop Viren sind dominierend bei frühe Infektionen. CXCR4 Trop Viren, die T Zellen preferieren, treten meist später auf. Tropism Testen ist nötig vor Verwendung.
 - Nebenwirkungen: Kopfschmerz, Schwindel, orthostatische Hypotonie, Atemwegsinfektionen, Allergische Leberfunktionsstörung, Atemwegsinfektionen, erhöhte Wahrscheinlichkeit von Tumoren.
 - Oral verwendet, metabolisiert im Leber (CYP3A4! - Interaktionen)
 - Als Initiationstherapie nicht empfohlen
- *Maturation inhibitor – **Bevirimat** (phase II)*
 - *Bindet an Gag protein von HIV, Es ist bis 50% mutiert und dann wirkt es nicht.*

Antiretrovirale Stoffe XII.

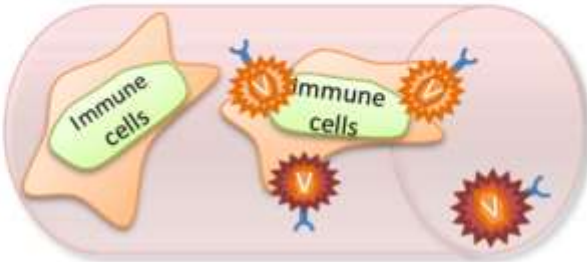
- Indikatione von Starten die antiretrovirale Therapie (cART : Combined Antiretroviral Therapy)
 - 1. Bei klinische HIV gebundene Symptomen (opportunistische Infektionen) oder bei HBV Coinfektion
 - 2. Wenn CD4+ Zell Zahl ist niedriger als 200/ μ l (aber auch unter 350 ist es auch empfohlen)
 - 3. Wenn viral load (HIV RNA Zahl) >5000-10000/ml
 - 4. Bei Schwangerschaft
 - 5. Bei Diskordante Paaren (ein ist HIV+)
 - 6. Post-expositionsprophylaxe für Arbeiter (4 Wochen)
 - 7. Für Kinder mehr aggressive Behandlung nötig (Schnellere Progression)
- Start combination: 2 NRTI + 1 Integrase Inh. oder NNRTI oder PI (cART)
- Wichtig ist sich streng an Protokoll zu halten
- Lebenslange Behandlung ist nötig
- Es gibt nur manche Beispiele zu endgültige Eradikation (einmal nach Knochenmarktransplantation und bei einem connatalen Anfall)



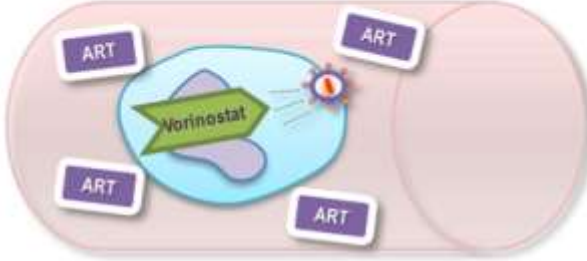
Step 1: ART is used to make sure HIV is undetectable



Step 2: Two vaccines (V) train the immune system to recognise cells that will be activated



Step 3: Vorinostat is used to wake the sleeping cells



Step 4: The immune system, boosted by the vaccine, attacks and kills the newly activated cells



Ein erfolgreiche Eradikation Anfall war publiziert aber das Trial hat in July 2018 unerfolgreich beendet

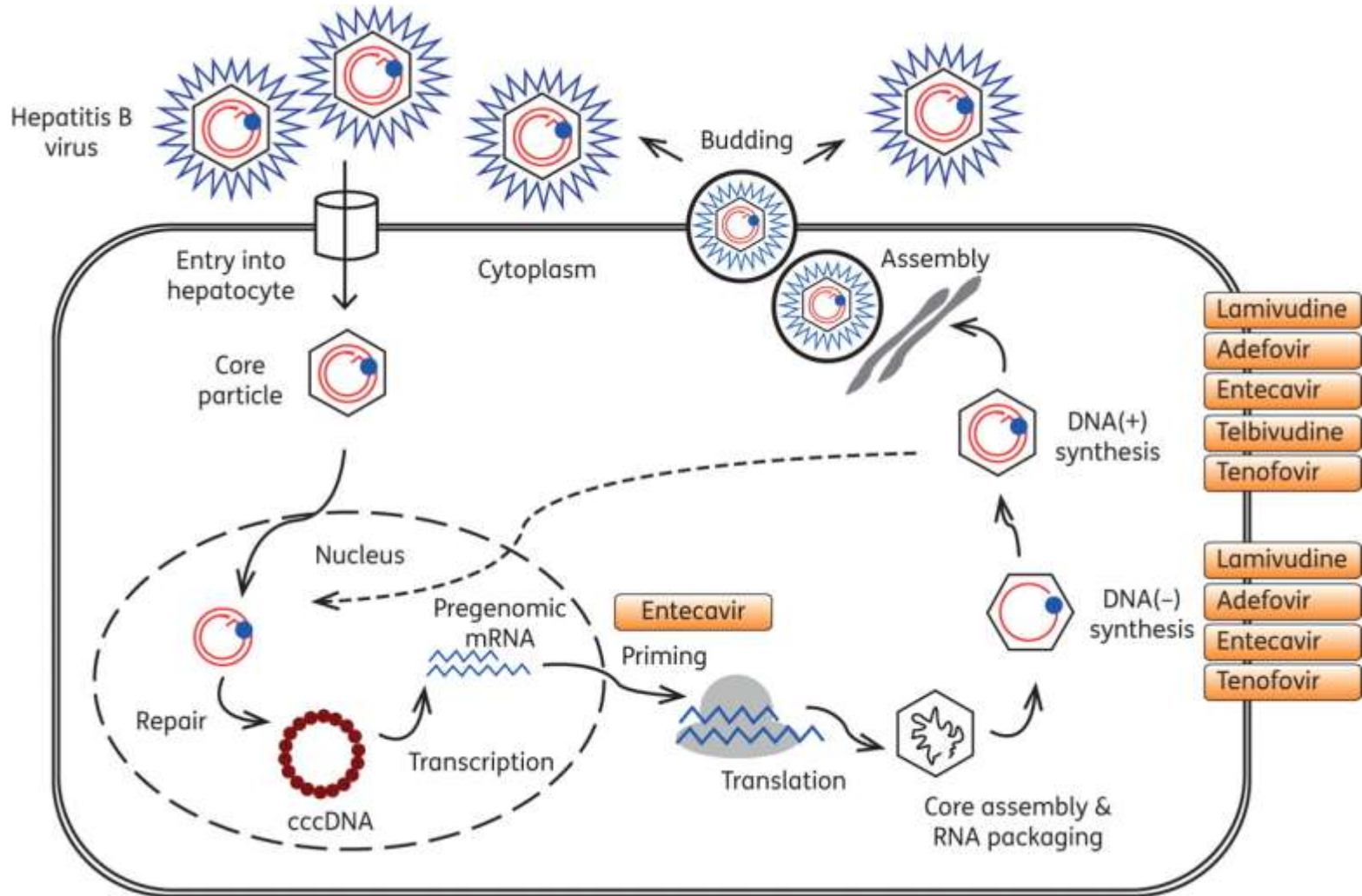
Behandlung von virale Hepatitis I.

- Bei HBV entweder $\text{INF}\alpha$ Derivat oder ein nucleoside / nucleotide Derivat wird verwendet (meist als Monotherapie). Das Ziel der Behandlung ist vollständige Supression der Virusreplikation, Serokonversion (HBs AG Negativität), normale Enzymspiegel und Gewebebild („Sustained viral response SVR“) Totale Eradikation ist noch nicht möglich (oder extrem selten)
- Bei HCV mehre Kombiantionstherapien sind möglich abhängig von Genotyp. Mit dem kombinierte Therapie es ist möglich SVR (nach 12 Wochen sind nicht detektierbar) erreichen meist ohne Rückfall (97-100% ohne).

Behandlung von virale Hepatitis II.

- Interferon α (INF α 2a, INF α 2b) - recombinierte
 - Complexe antivirale Aktivität (Induziert die Production von mehr als 20 antivirale Proteine)
 - Peptide, Verwendet sc. Heute Polyethylenglycol gebundene („pegylated“) Derivative sind preferiert, wegen bessere Kinetik (einmal pro Woche möglich).
 - Nebenwirkungen: Influenza änl. Sympt (Fieber, Müdigkeit, Muskelschmerz usw.), Suppression der Heamatopoese, GI Probleme, Leber und Niere Funktionsstörungen, ZNS Probleme, usw.
 - Bei HBV deren Effekt ist schneller und länger wirkend als bei Nukleoside, aber die Antwortrate ist niedriger und es ist schlechter toleriert.

The replication cycle of HBV and sites of action of NAs. This figure appears in colour in the online version of JAC and in black and white in the print version of JAC.



Fung J et al. J. Antimicrob. Chemother. 2011;66:2715-2725

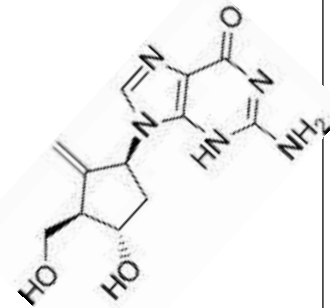
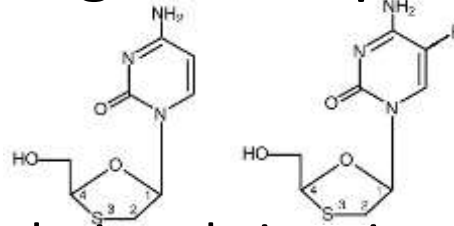
Behandlung von virale Hepatitis IV. HBV

- Nucleoside / nucleotide Analoga für Hepatitis B

- *Lamivudin, (Emtricitabin)*

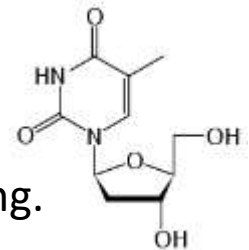
- Entecavir

- Guanosine Analog. Meist gut toleriert, kein primeres Resistenz entwickelt, aber die Lamivudin resistente Mutanten können weniger sensitive sein.



- Telbivudin

- Thymidin Analog. Gut toleriert (Müdigkeit, Kopfschmerz, Kolik), Kein Kreuzresistenz mit lamivudin, relativ schnelle neue Resistenzentwicklung.

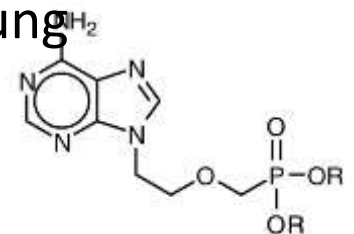


- Adefovir (dipivoxil)

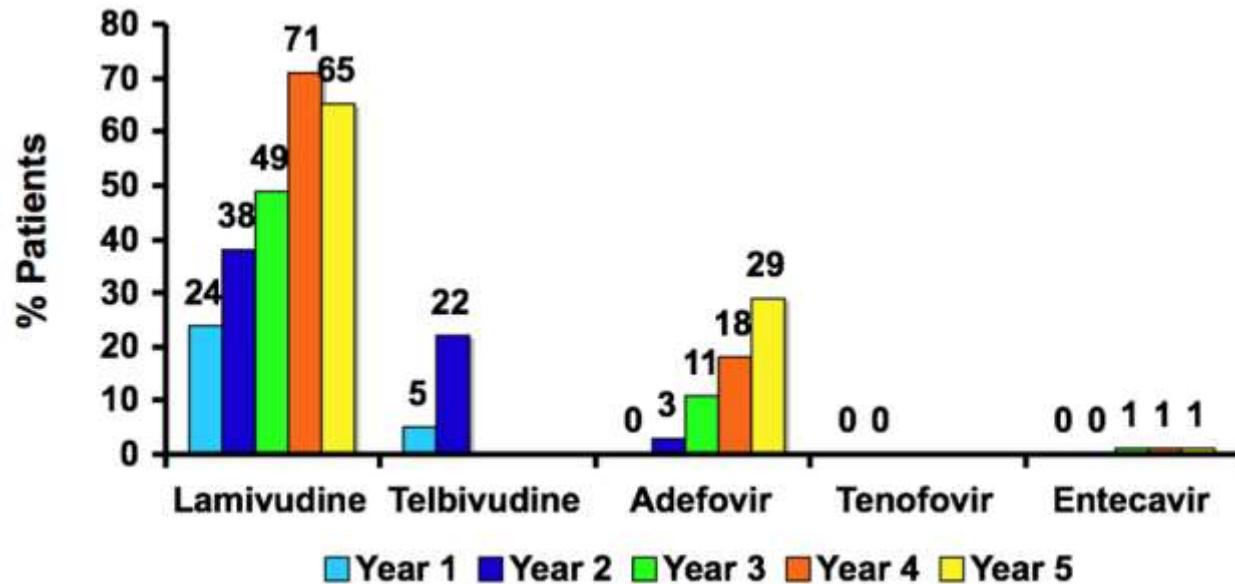
- AMP Analog. Kann nephrotoxisch sein, kein Kreuzresistenz, relativ schnelle neue Resistenzentwicklung

- Tenofovir

- Mehr potent als Adefovir, langsame Resistenzentwicklung

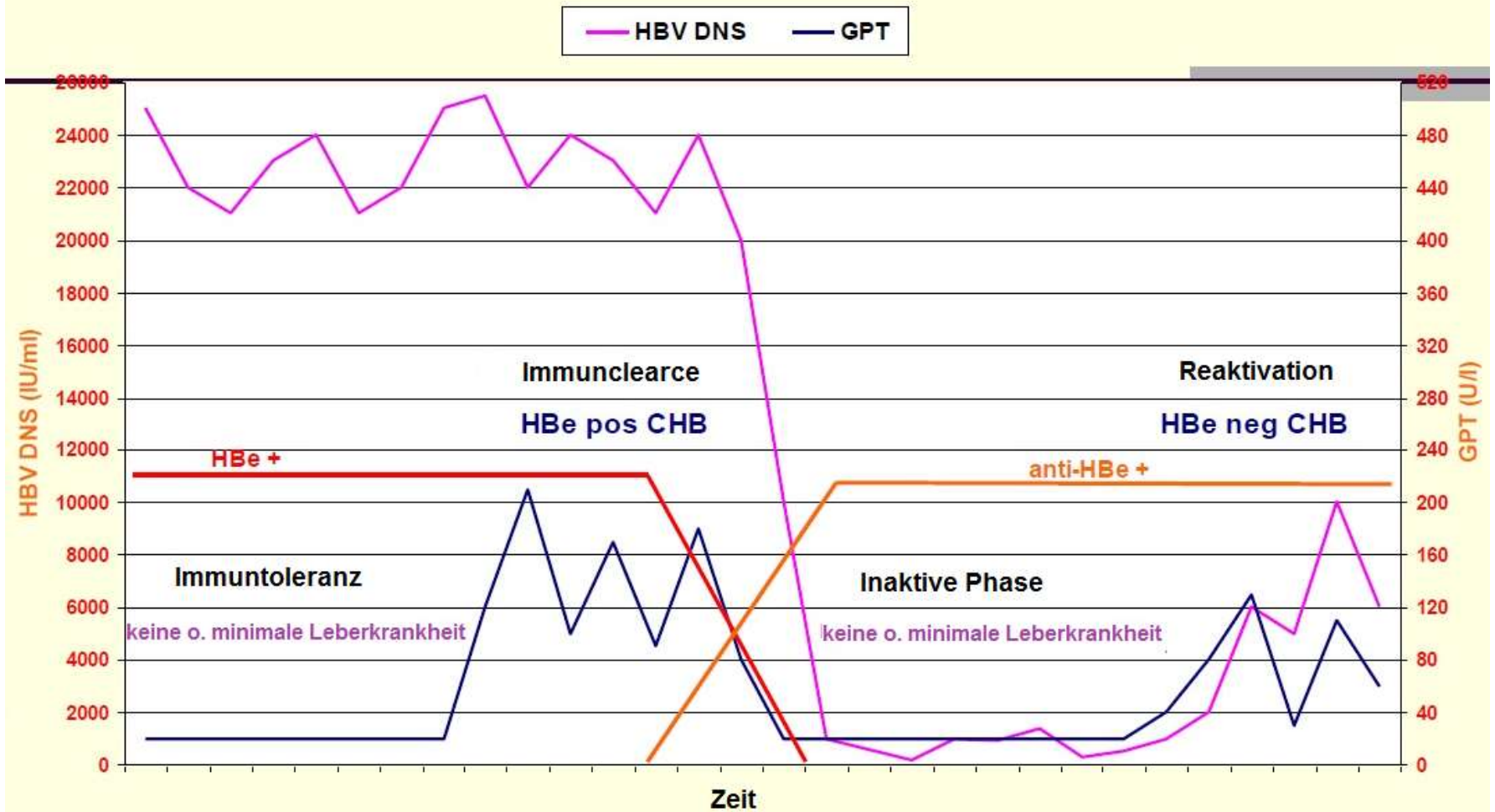


Behandlung von virale Hepatitis V. HBV



- Die Resistenzentwicklung hängt stark von initialer Viruszahl ab (je höher desto schneller)
- Die Abnahme der Viruszahl soll so schnell sein, wie es möglich ist
- Konstante Suppression ist sehr wichtig
- Die häufigst verwendete Lamivudin ist nicht die beste Wahl
- Für Postexpositionsprophylaxe: anti-HBV Immunglobuline

Verlauf der chronischen HBV Infektion



Nach Dr. Gábor Horváth

Behandlung von virale Hepatitis VII. HBV

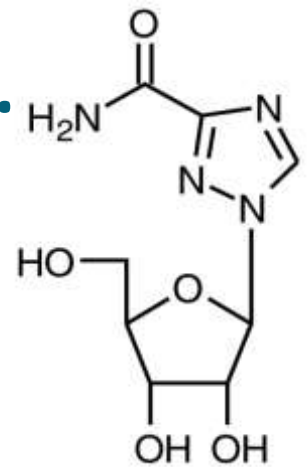
- Therapie soll beginnen werden:
 - Bei Cirrhose
 - Dekompensierte Cirrhose: unbedingt, nur Nukleoside sind möglich
 - Kompensierte Cirrhose: HBV-DNA $>10^4$ / ml unbedingt, wenn weniger auch möglich
 - Lebenslange Behandlung ist nötig
 - Immunaktive Phase (HBe AG positiv)
 - Bei neudiagnostizierte Anfälle 3-6 Monaten Nachfolge und Warten möglich
 - Therapie nötig wenn HBV-DNA $>10^5$ / ml und GPT hoch (>60 IE (Mann) >38 IE (Frau))
 - Auch wenn klinische oder histologische Bild Aktivität zeigt
 - Peg-INF Behandlung 1 Jahre lang oder Nukleoside bis 1 Jahre nach HBe AG negativität – „sustained viral response“ Zustand
 - HBe AG negativ phase
 - Wenn HBV-DNS $>10^4$ / ml und GPT >60 IE (Mann) >38 IE (Frau) (HBe negativ chronische Hepatitis)
 - [Bei niedriger GPT müssen Patienten regelmäßig kontrolliert werden um die Aktivierung der Krankheit zu erkennen]
 - Peg-INF Behandlung 1Jahre lang oder Nukleoside bis HBs AG negativität erreicht wird (Viele Jahre lang oder Lebenslang)
 - Bei HDV Koinfektion – nur INF Behandlung ist Wirksam

Behandlung von virale Hepatitis VIII. HBV

	Peg-INF	Nukleosid Analoga
Replikationshemmung unter Behandlung	40-70%	80-100%
Immunmodulierende Effekt	+	0
Relapse nach Behandlung	↓	↑↑
Serokonversion (HBs → anti-HBs)	6-11 %	1-8 %
Applikationsmethode	Sc.	Po.
Applikations Intervallum	1x wochentlich	1x täglich
Dauer der Therapie	1 Jahr	≥ 2 Jahre
Resistenzentwicklung	0	+ → +++
Verw. bei dekompensierte Cirrhose	-	+
Bei Nierenfunktionsstörung	Verwendbar	Dosiserniedrigung
Nebenwirkungen	Starke	Minimale

Behandlung von virale Hepatitis IX.

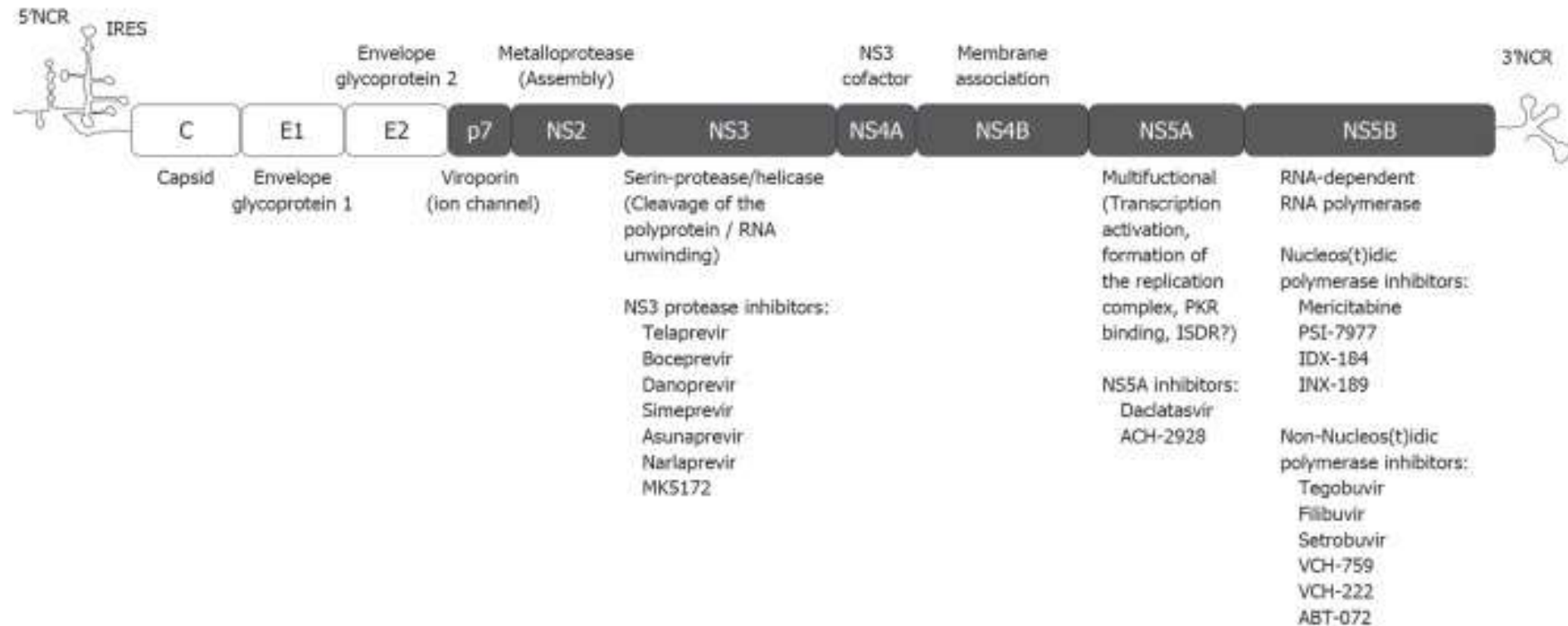
HCV



• Ribavirin

- Guanozin Analog. Breites Spektrum – hauptsächlich benutzt für HCV und RSV. Es ist aktiv gegen manche hämorrhagische Fiebertypen (Lassa, Hanta, Krim-Kongo Fieber), sein Effekt wurde getestet für Gelbfieber.
- Verwendet po. oder iv. Für RSV ist es als Aerosol benutzt.
- Nebenwirkungen: normocyter Anämie, in hoher Dosis Knochenmarksuppression, möglichst es ist Karzinogen und Teratogen. ZNS (Müde, Insomnie, Asthenie) und Hautprobleme, Husten sind möglich. Das Aerosol kann Conjunctivitis verursachen.
- Für HCV kombiniert 12 bis 48 Wochen oral gegeben. Bei RSV-Infektion von Kleinkindern inhalativ Ribavirin ist nicht mehr empfohlen – nur bei Immunsupprimierten ist es indiziert.

Behandlung von virale Hepatitis X. HCV



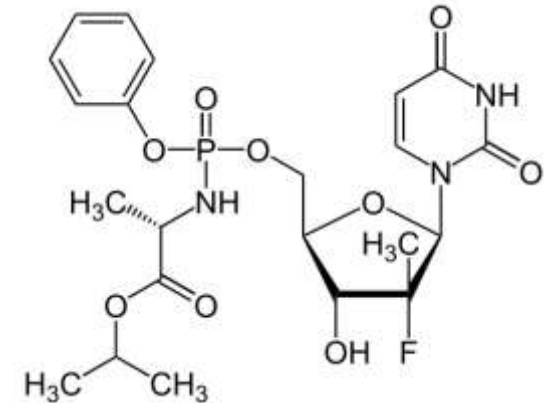
Neue Zielobjekte und Droge für HCV Behandlung

STAT-C: Specifically-Targeted Antiviral-Treatment for hepatitis C

Behandlung von virale Hepatitis XI. HCV

- NS5B Polymerase Hemmer Sofosbuvir

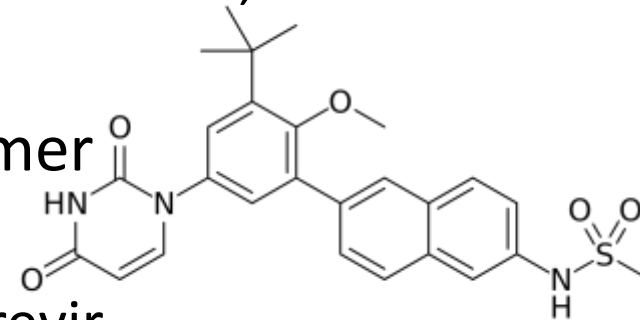
- TMP Analog, verursacht Kettentermination
- Effektive an genotyp 1,2,3,4,5,6 (keine Information über anderen)
- Resistenz war noch nicht beobachtet
- Niedrige Toxizität: Kopfschmerz, Übelkeit, Insomnie, Müdigkeit möglich



- Non nucleoside NS5B Polymearase Hemmer

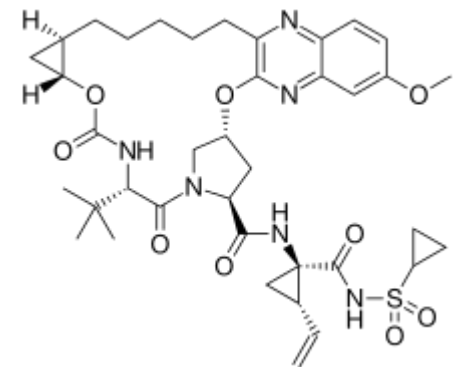
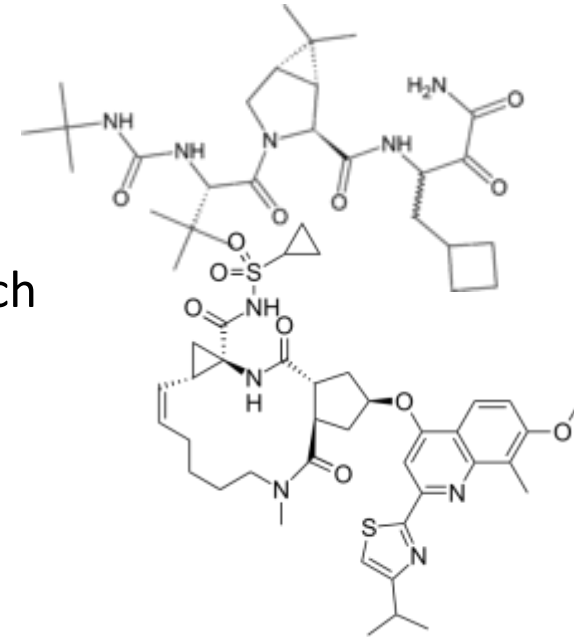
Dasabuvir

- Es ist benutzt im Kombination mit Patitaprevir, Ombitasvir (+ ritonavir als „booster“) für Type1 HCV
- NW (von dem Kombination): Müdigkeit, Übelkeit, Schlaflosigkeit, Jucken



Behandlung von virale Hepatitis XII. HCV

- NS3 Protease Hemmer: Simeprevir,, Paritaprevir, Grazoprevir, Glecaprevir, Voxilaprevir [*Boceprevir, Telaprevir*]
 - Alle Stoffe sind po. gegeben, die sind metabolisiert durch CYP3A (mögliche Interaktionen)
 - Nebenwirkungen:
 - Wenige (Müdigkeit, Kopfscherz, Übelkeit)
 - Hautausschläge (Simeprevir)
 - Relative schnelle Resistenzentwicklung
Nur im Kombination benutzt
 - Die erste Generation (Boceprevir, Telaprevir, Simeprevir) war effektiv nur bei Genotyp 1 und 4. Die Neuere haben breiten Wirkungsspektrum
 - Paritaprevir existiert in Kombination mit Ombitasvir, Grazoprevir mit Elbasvir, Glecaprevir mit Pibrentasvir. Voxilaprevir mit Sofosbuvir und Velpatasvir



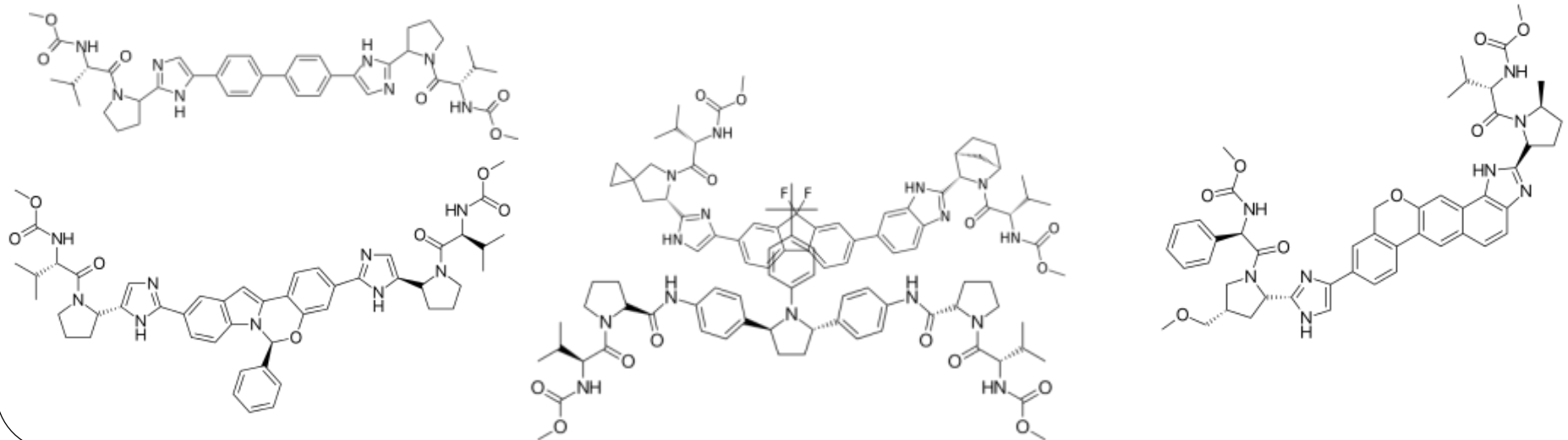
Behandlung von virale Hepatitis XIII.

HCV

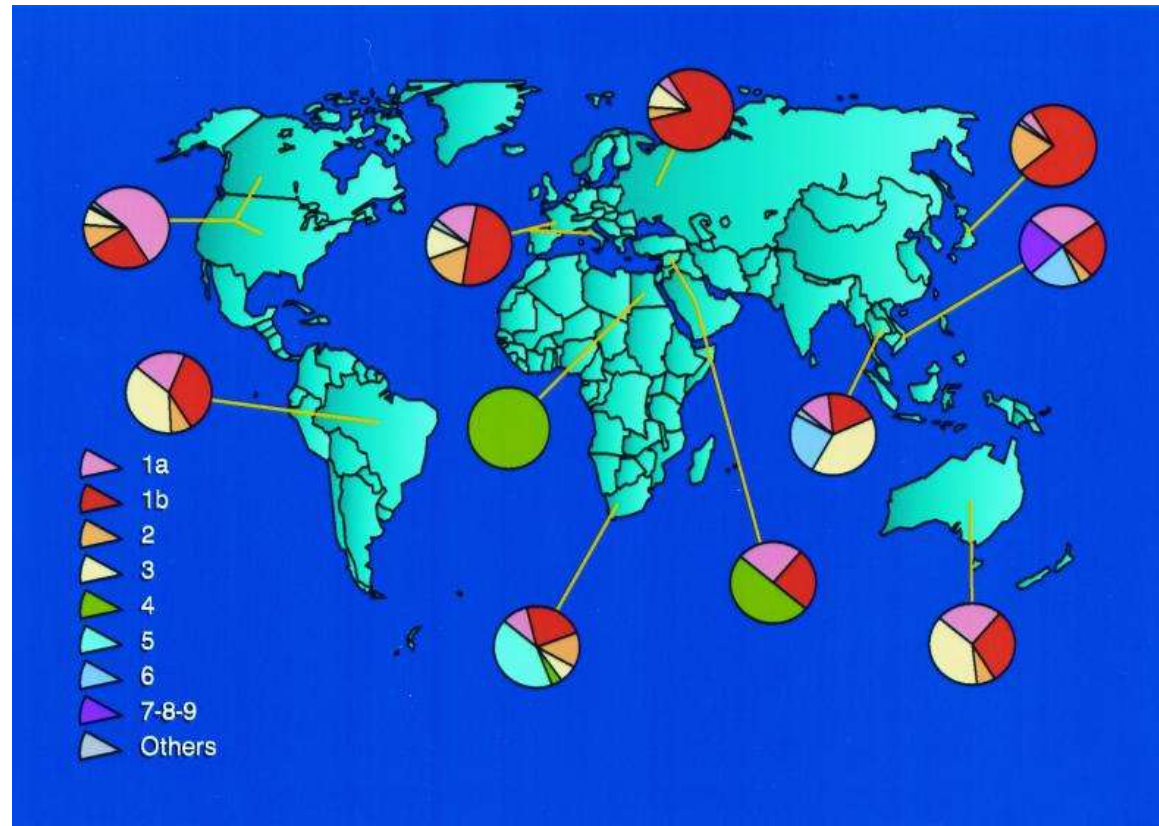
- NS5A transcription complex Hemmer

Daclatasvir, Ledipasvir, Ombitasvir, Elbasvir, Velpatasvir, Pibrentasvir

- NS5A hat eine Rolle bei Replikation und Zusetzung des Virions, aber nicht vollständig bekannt wie. Deswegen die genaue Wirkungsmechanismus der Stoffe ist nicht bekannt
- Die sind wirksam bei jeder Genotyp.
- Die genetische Barrier ist niedrig
- Nur Daclatasvir ist als Mono-Preparat erreichbar, die anderen als Kombination
- NW: Kopfschmerz, Übekeit, Müdigkeit (leicht bis mittelstark)



Behandlung von virale Hepatitis XIV. HCV



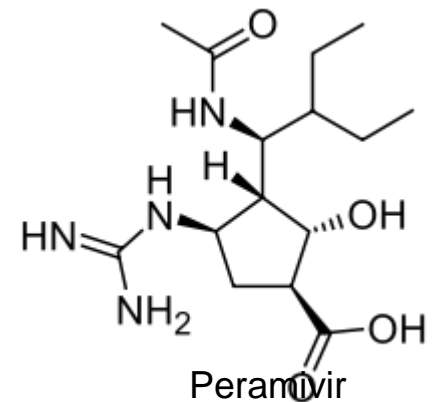
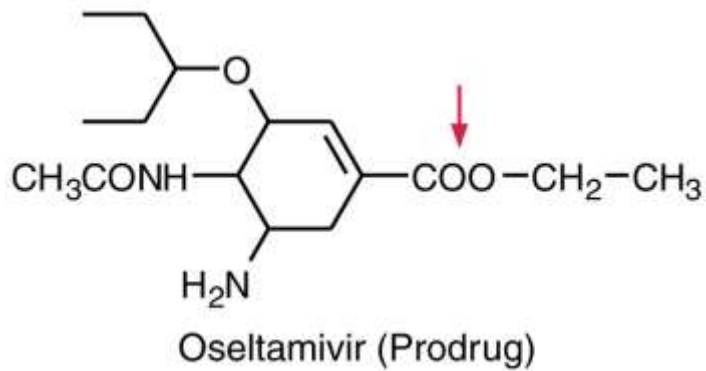
- Genotype Verteilung von HCV
 - (Clin Microbiol Rev. Apr 2000; 13(2): 223–235.)

Behandlung von virale Hepatitis XV. HCV

- Die neue Anti-HCV Behandlung dauern meist 12 Wochen lang und Eradikationsrate ist über 90%
- Die Beste Kombination bei jeder Genotyp
 - Sofosbuvir+Velpatasvir
 - Pibrentasvir+Glecaprevir
 - Sofosbuvir+Velpatasvir+Voxilaprevir: nur bei Relapsus indiziert
- *Sofosbuvir+Daclatasvir (I.,II.,-III. Genotyp)*
- *Ombitasvir+Paritaprevir(+Ritonavir)+Dasabuvir (I. Genotyp)*
- *Ombitasvir+Paritaprevir(+Ritonavir)+Ribavirin) (IV. Genotyp)*
- *Grazoprevir+Elbasvir±Ribavirin (I. és IV. Genotyp)*
- *Sofosbuvir+Ledipasvir (I. és IV. Genotyp)*
- *Sofosbuvir+Simeprevir (I. és IV. Genotyp)*
- *Sofosbuvir+Ribavirin (IV. Genotyp)*
- Inf Behandlung (Inf haltige Kombinationen) ist nur benutzt wenn kein neue Medikamenten erreichbar sind. Ribavirin wird auch selten benutzt.

Stoffe gegen Influenza

- Adamantins – *Amantadin, Rimantadin*
 - Sie binden an M2 Protein an virale Membran und hemmt die Uncoating. Die sind Effektiv nur gegen Influenza A – aber auch Resistenz ist möglich.
- Neuraminidase inhibitors – *Oseltamivir, Zanamivir, Peramivir, Lanimamivir*
 - Die Rolle der Neuraminidase ist die Sialsäurebrücke zu spalten und die fertige Virion vom Zell freizusetzen. Damit verhindert das Stoff das neue Zellen infiziert werden.



Stoffe gegen Influenza

- Während H1N1 Pandemie Resistenz gegen oseltamivir war registriert (AA: 274 His zu Tyr) Die Wirkung von zanamivir war nicht verändert.
- Oseltamivir oral gegeben als Prodroge, renal ausgeschieden. Iv. oseltamivir phosphate war auch getestet. Zanamivir erreichbar als inhaliertes Pulver. Peramivir ist iv. gegeben, Lanimamivir ist ein parenteral langwirkendes Stoff, benutzt als Einmaltherapie
- Nebenwirkungen:
 - Oseltamivir: GI Probleme, Kopfschmerz
 - Zanamivir: Bronchospasmus (manchmal schwierig), unangenehmes Gefühl in Pharynx und Nase
- Die sind meist effektiv bei Frühstadium der Infektion

Stoffe gegen Influenza

- Hemmer der Cap-abhängige Endonuklease: **Baloxavir**
 - Es war registriert im October in US
 - Es wird oral bei unkomplizierte frühe Influenza verwendet
 - Es scheint schneller als Oseltamivir zu wirken
 - Meist atoxisch

Andere Antivirale Stoffe

- Imiquimod

- Wahrscheinlich es induziert $\text{INF}\alpha$, $\text{TNF}\alpha$ Production
- Benutzt als lokale Injection für Condyloma acuminatum (HPV) und für Basocellulare cc. Manchmal es war benutzt für ACV resistente genital HSV.

- Palivizumab

- Monoclonale Antikörper gegen RSV
- Gegeben im. monatlich für gefährdete Kinder (frühgebohrene, BPD, Herzkranken) in dem RSV Saison (Von November bis März).

Danke für Zuhören!