

Individualisierte Infektionsmedizin von HEV-Infektionen

Die Hepatitis-E-Virus (HEV)-Infektion ist weltweit die häufigste Ursache einer akuten viralen Hepatitis.

Dr. Daniel Todt, Abteilung für Molekulare und Medizinische Virologie, Medizinische Fakultät, Ruhr-Universität Bochum



Daniel Todt
Foto: Ruhr-Universität Bochum, Tim Kramer

In Industrieländern wie Deutschland ist die HEV-Infektion endemisch, jedoch weitgehend unterdiagnostiziert, lückenhaft erfasst und ein unterschätztes Gesundheitsproblem.

Neuere Daten für Deutschland gehen dabei von über 400.000 Neuinfektionen pro Jahr aus. Die Hepatitis E ist eine immunvermittelte Leberentzündung, die normalerweise einen milden Verlauf nimmt. In bestimmten Fällen und Risikogruppen, wie bei Schwangeren und Patienten mit vorangehender Leberschädigung, kann die HEV-Infektion jedoch zu schweren Leberschädigungen und fulminantem Leberversagen führen. Die akute Hepatitis E (AHE) ist meist selbstlimitierend. Eine wahrscheinlich noch größere Bedeutung haben HEV-Infektionen durch die Induktion von zahlreichen extrahepatischen Manifestationen, wie neurologische und hämatologische Erkrankungen, die in ihrer Bedeutung bisher komplett übersehen wurden. Eine chronische Hepatitis E (CHE) kann sich vorwiegend in immunsupprimierten Personen, wie Organtransplantat- und Stammzell-Empfängern, Patienten unter Chemotherapie und HIV-Infizierten entwickeln. Die CHE kann schwerwiegende Verläufe mit einer raschen Entwicklung von Leberzirrhosen und Leberversagen verursachen. Wie man heute weiß, sind in Deutschland die meisten HEV-Infektionen autochthon erworben und durch den zoonotischen HEV-Genotyp 3 (HEV-3) verursacht. HEV-3 wird auch in Haus- und Wildschweinen und anderen Nutztieren nachgewiesen. Eine direkte Übertragung, z.B. durch den Verzehr ungenügend garter Fleischprodukte, ist die häufigste Ansteckungsursache. Der andere Hauptübertragungsweg einer HEV-Infektion ist die Transfusion von HEV-kontaminierten Blutprodukten sowie über kontaminierte Organtransplantate.

Das Auftreten autochthoner und asymptomatischer Infektionen sowie der Nachweis einer weitverbreiteten, weltweiten Verteilung von HEV bei Blut Spendern mit Häufungen in Europa und Südostasien macht HEV zu einem potentiellen neuen gefährlichen Pathogen. Die HEV-Infektion wurde 2001 als meldepflichtige Erkrankung in Deutschland in das

Infektionsschutzgesetz aufgenommen (§ 6/§ 7 IfSG). In den letzten Jahren stiegen die in Deutschland gemeldeten HEV-Fälle deutlich an, von 73 im Jahr 2007 auf 3.388 in 2018.

Limitierte antivirale Therapieoptionen

Antivirale Therapieoptionen sind limitiert. Ribavirin wird zur Therapie der AHE sowie der CHE in einer zulassungsüberschreitenden Anwendung (off-label) eingesetzt. Obwohl grundsätzlich gut wirksam, gibt es hier regelmäßig Therapieversagen, mutmaßlich aufgrund der Entstehung von Resistenzmutanten. Darüber hinaus ist der Einsatz von Ribavirin aufgrund des Nebenwirkungsprofils bei bestimmten Patienten kontraindiziert.

Um zu klären, warum Ribavirin nicht immer den erhofften Therapieerfolg bringt, haben Forscher der Ruhr-Universität Bochum (RUB) Serumproben chronisch infizierter Patienten über längere Zeiträume gesammelt. Die Kohorte schloss sowohl Therapieversager als auch Patienten, die auf die Therapie angesprochen haben, ein. Besonders interessiert waren die Forscher an den Nukleotidsequenzen der viralen Populationen und wie sie sich unter Ribavirin verhalten. HEV trägt seine Erbinformation in Form von einem einzelnen RNA-Strang von ca. 7.200 Nukleotiden Länge mit sich. Eines der Proteine für das die RNA kodiert, ist eine Polymerase, mit deren Hilfe die virale Erbinformation vervielfältigt wird. Diese Polymerase ist aber fehleranfällig wodurch während des Replikationszyklus unzählige genetische Varianten desselben Virus entstehen. HEV bildet in seinem Wirt, wie viele andere RNA-Viren auch, eine virale Population aus. Neueste Tiefensequenzierungsmethoden haben es den Forschern erlaubt, die Dynamik dieser Populationen unter Ribavirintherapie in

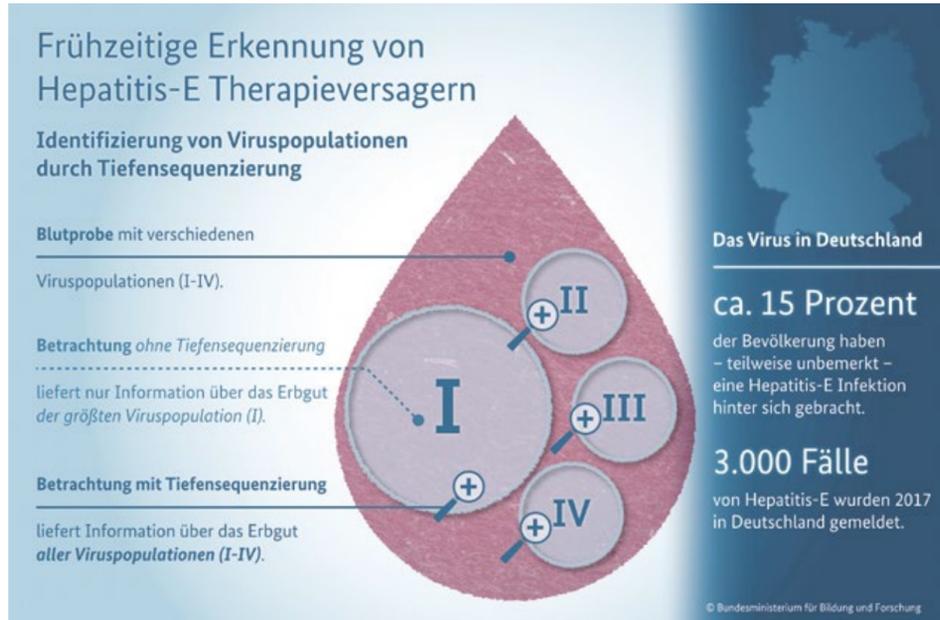


Abb. 1: Identifizierung von Viruspopulationen im Wirt

Foto: Tabea Cubelic, Bundesministerium für Bildung und Forschung

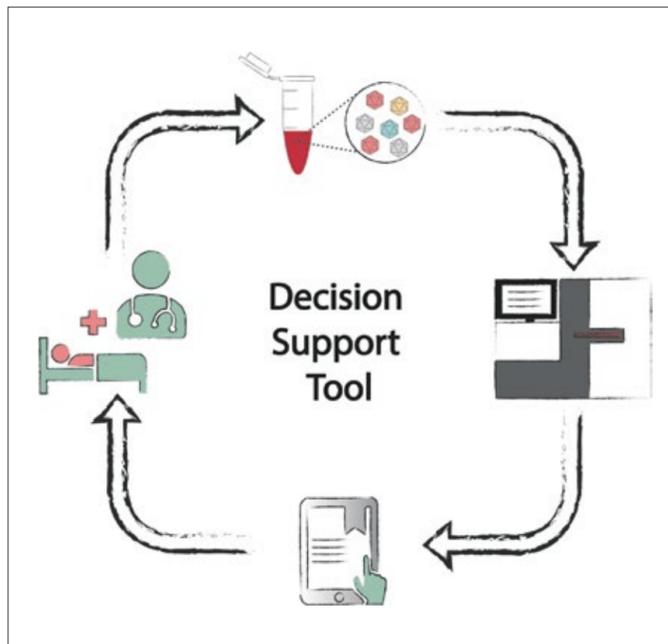


Abb. 2: Decision Support Tool. Die Viruspopulation in Serum oder Plasmaproben Infizierter wird tiefensequenziert. Identifizierte Varianten werden dann mit klinischen Daten korreliert und eine Entscheidungshilfe für die medikamentöse Intervention anhand gesammelter klinischer Parameter angeboten.

Foto: Ruhr-Universität Bochum, Daniel Todt

Patienten zu verfolgen (Abb. 1). Dabei fiel auf, dass eine persistente Infektion oft mit einer erhöhten Heterogenität der Viruspopulation einherging und dass bestimmte Varianten in Therapieversagern gehäuft

auftreten. Interessanterweise waren diese Varianten in vielen Fällen schon vor Therapiebeginn als Minoritäten in den Populationen vorhanden. Während des untersuchten Zeitraums jedoch wurden

sie zur dominanten Variante in der genetischen Nukleotidsequenz. Im Gegensatz dazu waren diese Mutationen in Patienten mit Therapieerfolg zu Beginn entweder nicht oder nur in viel geringerem Umfang detektierbar. Diese Ergebnisse legen nahe, dass der Anteil bestimmter Varianten an der viralen Population bzw. ihre Selektion in den ersten Therapiewochen prädiktiv für den Therapieerfolg insgesamt ist. Damit konnten die Forscher zeigen, dass ihre in den klinischen Alltag problemlos implementierbare Methode genutzt werden kann, um frühzeitig Patienten mit erhöhtem Risiko eines Therapieversagens zu identifizieren. Zurzeit versuchen die Virologen, noch mehr Patienten mit chronischen HEV-Verläufen zu identifizieren und in ihre Kohorte einzuschließen. Dadurch wollen sie noch tiefere Erkenntnisse über die Selektion verschiedener Varianten in vivo gewinnen und verstehen, wie diese eine Ribavirinresistenz in HEV bedingen. Sie hoffen sich davon eine verbesserte Prognosefähigkeit des Therapieerfolges unter Einbeziehung von Sequenzdaten von Seren chronisch infizierter Personen sowie Erkenntnisse über den zugrunde liegenden Resistenzmechanismus. Mit der Ausweitung des Ansatzes auf mehr Patienten wird es nicht nur möglich sein, Resistenzen vorherzusagen, sondern

auch den Einfluss dieser Veränderungen mit anderen Eigenschaften wie Risiko zur Chronifizierung zu korrelieren.

Tiefensequenzierung soll bei Therapieentscheidung helfen

Ziel der Bochumer Virologen ist es, ein zuverlässiges Tiefensequenzierungsverfahren zu entwickeln, das hochsensitiv und pangentypisch HEV-Infektionen diagnostiziert und gleichzeitig Virusvarianten identifiziert, die wichtig bei der Therapieentscheidung sind. Gleichzeitig soll mittels Inklusion von klinischen Daten ein automatisiertes „Decision Support Tool“ entwickelt werden, das eine personalisierte HEV-Infektionsmedizin in der Bluttransfusion und Transplantation erlaubt (Abb. 2). Da bisher für HEV weder klinische noch molekularbiologische Daten systematisch erhoben und zusammengeführt wurden, gibt es bis dato in der klinischen Routinediagnostik keinen Test, der die Prognose eines Patienten mit hoher Zuverlässigkeit beschreibt und somit den behandelnden Arzt in seinen Therapieentscheidungen unterstützt. Das in der Entwicklung befindliche Decision Support Tool soll nicht nur durch Einbeziehen klinischer Daten in Klassifikationsmodelle die Sensitivität und Spezifität als Diagnostikum erhöhen, sondern auch die Ärzte bei personalisierten Therapieentscheidungen unterstützen. Die Umsetzung neuer Prozesse und Technologien mittels Digitalisierung besitzt in den Lebenswissenschaften hohes Anwendungspotential. Die Vernetzung von Gesundheitsdaten inklusive Informationen im Erkrankungsbild stellt einen dynamisch wachsenden Markt in der personalisierten Medizin dar. Nicht zuletzt kann dies auch zu einer Entlastung des Gesundheitssystems führen, wenn man bedenkt das neueste Zahlen nahelegen, dass die Behandlung eines chronisch HEV-infizierten Patienten ca. 310.000 € kostet; die eines Therapieversagers mit über 3.000.000 € das Zehnfache.

Mit ihrer Arbeit haben die Forscher der RUB den Grundstein für eine personalisierte Behandlung von HEV-Infektionen legen können. Anhand detaillierter Analysen der Viruspopulation können Aussagen über den Therapieerfolg mit Ribavirin individuell getroffen werden. Mit ihrer Forschung zu Anti-HEV-Molekülen leisten sie einen Beitrag zur Bereitstellung von alternativen Behandlungsmöglichkeiten bei negativer Prognose für einen Ribavirin-Therapieerfolg. So konnten die Virologen kürzlich die chemische Verbindung Silvestrol, ein natürliches Extrakt der Mahagonipflanze, als potenten Replikationshemmer des HEV identifizieren.

| www.rub.de/virologie |

Ansätze für Impfung gegen Hepatitis C

Seit einigen Jahren können Infektionen mit dem Hepatitis-C-Virus gut behandelt und die Betroffenen mit modernen Medikamenten geheilt werden.

Dr. Jo Schilling, Twincore, Zentrum für Experimentelle und Klinische Infektionsforschung, Hannover

Dennoch suchen Forschende nach einem Impfstoff gegen das Virus, das sich auf unsere Leber spezialisiert hat, chronische Infektionen verursacht und nach wie vor der häufigste Grund für Lebertransplantationen ist. Die Gründe für die Suche nach einem Impfstoff sind schnell genannt: Die Medikamente sind sehr kostspielig und längst nicht allen Infizierten zugänglich. Zudem schützt die Behandlung nicht vor einer Neuinfektion. Im Journal of Hepatology stellten Forschende des Twincore neue Ansätze für einen Impfstoff gegen das Virus vor.

Da Infektionen mit dem HC-Virus von den Betroffenen meist gar nicht bemerkt werden, bevor sie chronisch werden und die Leber schädigen, ist ein sicherer Schutz

nur durch eine Impfung möglich – denn eine Behandlung mit antiviralen Medikamenten setzt das Wissen um die Infektion voraus. Die Suche nach einem Impfstoff ist natürlich nicht neu. „Das Problem bei der Entwicklung eines HCV-Impfstoffes ist, dass das Virus sehr wandelbar ist und gleichzeitig sehr viele unterschiedliche Varianten auf der Welt kursieren, die sich aber auch stetig weiter verändern“, sagt Dr. Patrick Behrendt, Wissenschaftler am Institut für Experimentelle Virologie. Also ist die Aufgabe, Teile der Virusoberfläche zu finden, die sich nicht verändern und die das Immunsystem im Idealfall auch noch nach Jahrzehnten wiedererkennen kann. Eines dieser stabilen Oberflächenteile des Virus ist die Bindungsstelle für den Rezeptor CD81. Diesen Teil der Virusoberfläche benötigt das Virus, um in die Leberzellen einzudringen. Es ist der Schlüssel zur Infektion der Zellen und kann sich daher nicht stark verändern. Ein Impfstoff, der auf diesem Teil des Virus basiert, sollte also eigentlich einen kräftigen, eindeutigen und lang anhaltenden Eindruck im Immunsystem hinterlassen, sodass der geimpfte Körper unzählige Varianten von HCV erkennen und abwehren sollte. Soweit die Idee – wäre es allerdings so einfach, gäbe es längst einen HCV-Impfstoff, gibt die Wissenschaftlerin Dr. Tanvi Khara zu bedenken. „Das Virus hat sehr ausgefeilte Schutzmechanismen und scheint um



Dr. Tanvi Khara, Dr. Patrick Behrendt und Dr. Dorothea Bankwitz (v.l.)

Foto: Twincore

die Empfindlichkeit dieser Stelle zu wissen. Strukturanalysen dieses Komplexes

haben uns gezeigt, dass diese konservierte Struktur von Zuckerstrukturen und sehr

wandlungsfähigen Teilen des Virus wie ein Schutzmantel umhüllt wird.“ Dieser

Schutzmantel verhindert sehr effizient, dass Immunzellen diese charakteristische Struktur zu sehen bekommen – sowohl bei einer Infektion als auch beim Einsatz als Impfstoff. Um die Impfreaktion gegen HCV zu verbessern, haben die Forschenden Teile des Schutzmantels durch genetische Veränderungen am Virus entfernt. Diesen Teil-entkleideten Komplex haben sie dem Immunsystem von Mäusen präsentiert und eine deutliche Aktivierung des Immunsystems beobachtet – allerdings nur für diese eine Variante des Hepatitis-C-Virus.

„Das sind gute und wichtige Hinweise, die uns den weiteren Weg auf der Suche nach einem Impfstoff weisen“, sagt Dr. Dorothea Bankwitz, die das Projekt am Institut künftig weiterverfolgen wird. So suchen die Forschenden beispielsweise nach dem Grund, weshalb es so schwierig ist, das Immunsystem für unterschiedliche Varianten von HCV zu aktivieren. Oder wie sie den Tarmmantel beim Infektions-Virus austricksen können. „Allerdings ist das HC-Virus extrem stark auf den Menschen spezialisiert, sodass wir viele Fragen nur durch das Studium von Patientenproben bearbeiten können. Dafür haben wir ein enges internationales Forschungs-Netzwerk aufgebaut, in dem wir die Impfstoffentwicklung für HCV in den nächsten Jahren vorantreiben.“

| www.twincore.de |