



Für den Inhalt verantwortlich:
Prof. Dr. J. Aberle, Prof. Dr. St. Aberle, Prof. Dr. H. Holzmann,
Prof. Dr. E. Puchhammer, Doz. Dr. M. Redlberger-Fritz,
Prof. Dr. L. Weseslindtner
Redaktion:
Dr. Eva Geringer
Zentrum f. Virologie d. Med. Universität Wien
1090 Wien, Kinderspitalgasse 15
Tel. +43 1 40160-65500 Fax: +43 1 40160-965599
e-mail: virologie@meduniwien.ac.at
homepage: www.virologie.meduniwien.ac.at

Antivirale Therapieansätze gegen Coronaviren

Elisabeth Puchhammer-Stöckl

Die Epidemie mit dem neuen Coronavirus, nun als SARS-CoV-2 bezeichnet, die sich seit wenigen Wochen in China und zunehmend auch in anderen Ländern entwickelt, ist weltweit ein beherrschendes Thema. Die Frage, wie man diese Viren bekämpfen kann, ist daher natürlich hoch aktuell. Bisher gibt es keine spezifische antivirale Therapie gegen das Virus. Da die bei uns schon lange zirkulierenden humanpathogenen Coronaviren wie CoV-OC43 oder CoV-229E nur leichte respiratorische Symptome verursachen, SARS ausgerottet wurde, und Infektionen mit dem MERS Coronavirus nur selten vorkommen, war das bisher auch kein Thema von großer Bedeutung. Nun aber wird intensiv nach Substanzen gesucht, die die Vermehrung von Coronaviren behindern können. Vor allem Medikamente, die schon für die Therapie gegen andere RNA-Viren eingesetzt wurden, und für die es schon Erfahrungswerte in der Anwendung am Menschen gibt, sind derzeit im Fokus der Forscher.

Ein möglicher Kandidat ist die Substanz Remdesivir (GS-5734), die bisher unter anderem zur Behandlung von Ebolavirusinfektionen eingesetzt wurde. Bei dieser Substanz handelt es sich um ein Nukleosidanalogue, das bei der Virusreplikation in der Zelle in die neugebildete virale RNA eingebaut wird, und durch Hemmung der RNA-Polymerase zu einem vorzeitigen Abbruch der RNA-Synthese führt. Remdesivir wurde in der aktuellen Ebolavirus-Epidemie in der Provinz Kivu in der Demokratischen Republik Kongo angewandt. Diese Epidemie ist leider immer noch nicht beendet, und geht derzeit im Schatten des Coronavirus Ausbruchs wenig beachtet weiter. Bisher wurden im gesamten

Ausbruch 3433 Ebolainfektionsfälle an die WHO gemeldet, 2249 Patienten starben, was einer Todesrate von in etwa 66% entspricht. In vergleichenden Studien mit verschiedenen Medikamenten stellte sich heraus, dass Remdesivir bei der Behandlung von Ebolavirusinfektionen in seiner Wirkung nicht so erfolgreich war wie andere therapeutische Ansätze. Vor allem war es der Therapie mit bestimmten monoklonalen Antikörpern gegen Ebolavirus-Glykoproteine (mAb114, REGN-EB3) deutlich unterlegen.

Aber schon früher wurde eine gewisse Wirksamkeit von Remdesivir gegen andere RNA-Viren gezeigt, wie gegen RSV oder Lassa Fieber Virus, und auch gegen SARS und MERS Coronaviren. Daher gilt dieser Substanz auch jetzt hohe Aufmerksamkeit. Und der erste Patient, der in den USA mit einer Infektion mit dem neuen Coronavirus aufgenommen wurde, erhielt auch Remdesivir intravenös (Holshue et al, NEJM, 2020). Chinesische Forscher haben nun im Zellkulturmodell die Wirksamkeit von Remdesivir und anderen Substanzen gegen das neue SARS-CoV 2 untersucht (Wang et al., Cell Res. 2020). Den mit diesem Virus infizierten humanen Zellkulturen wurden einzelne Medikamente zugesetzt, und man beobachtete die unter Therapie entstehende Viruskonzentration im Überstand, sowie das Ausmaß der virusbedingten Zerstörung der Zellen. Laut eines Berichts der Forscher aus Wuhan scheint Remdesivir in der Zellkultur tatsächlich die Virusvermehrung in den Zellen zu reduzieren, auch in therapeutisch möglicher Dosierung, und ist daher ein Medikament, das nun für die Coronavirusbehandlung näher untersucht wird. Interessanterweise wurde in dieser Studie auch eine Wirksamkeit von Chloroquin gegen die Virusvermehrung im Zellkultursystem gezeigt. Der Mechanismus dieser Substanz könnte in einer Erhöhung des endosomalen pH-Wertes liegen, der für die Virus-Zellfusion wichtig ist.

Favipiravir ist ein anderes Medikament, das Wirksamkeit gegen RNA-Viren zeigt. Es ist ein Virostatikum, das die RNA-abhängige RNA-Polymerase verschiedener Viren hemmt, und das derzeit auch in Hinblick auf seine Wirksamkeit gegen Coronaviren analysiert wird. Im Gegensatz dazu scheint Ribavirin, das immer wieder als Mittel gegen Infektionen mit RNA-Viren wie RSV oder Lassafieber in Betracht gezogen wurde, wenig wirksam. Auch die bei HIV-Patienten häufig angewandte Kombination der Proteasehemmer Lopinavir/Ritonavir wurde

bereits zur Behandlung von Coronavirusinfektionen eingesetzt, und scheint bei SARS auch eine gewisse Wirksamkeit gehabt zu haben. In einer aktuellen Studie im Mausmodell aber war Remdesivir deutlich wirksamer in der antiviralen Aktivität und in der Reduktion der Viruslast in der Lunge der Tiere, und somit den Proteasehemmern sowohl in der prophylaktischen als auch in der therapeutischen Anwendung klar überlegen (Sheahan TP et al., Nat. Communications 2020).