

Ribavirin: Ein altes Virostatikum neu entdeckt

Ribavirin (1-β-D-Ribofuranosyl-1,2,4-triazol-3-carboxamid; Handelsnamen Virazol™, Virazid™, Rebetol®, Copegus®) ist eines der ältesten Virostatika¹. Es wurde 1972 von Wissenschaftlern der US-amerikanischen Firma ICN auf der Suche nach Ribonukleosiden entdeckt, die gegen möglichst viele Viren gleichzeitig wirken. Ribavirin ist ein Guanosinanalogue (Abb. 1), das zwar die Replikation zahlreicher DNA- und RNA-Viren sowohl in Zellkulturen als auch in Versuchstieren inhibiert, das jedoch in der klinischen Anwendung eher moderat aktiv ist. Das Hauptanwendungsgebiet ist die Kombinationstherapie mit Interferon-α (IFN-α) bei der chronischen Hepatitis C. Daneben wird Ribavirin bei Infektionen von Risikokindern mit dem respiratorischen Syncytialvirus (RSV) eingesetzt. Ein weiteres Anwendungsgebiet sind Infektionen mit seltenen RNA-Viren, insbesondere Erregern hämorrhagischer Fieber wie etwa dem Lassa Fieber Virus. Für West-Nil Virus, welches ebenfalls durch Ribavirin gehemmt wird (zumindest in Zellkulturen), könnte es besonders in den USA an Bedeutung gewinnen, da sich dort das Virus in den letzten 5 Jahren besonders stark ausgebreitet hat ([s.a. Artikel zum West Nil Virus](#)).

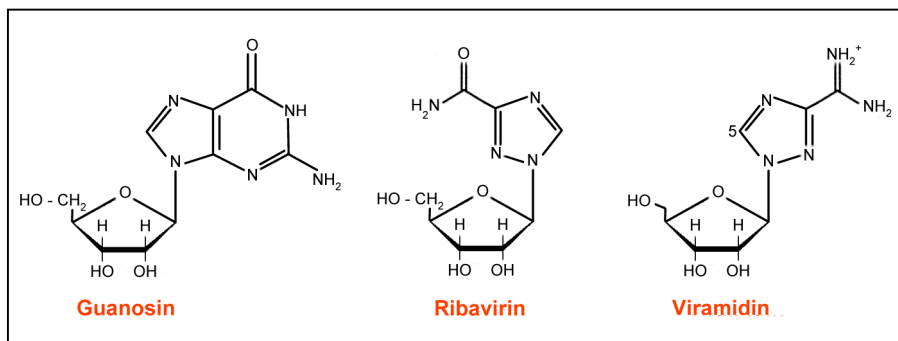


Abb. 1 Vergleich der chemischen Strukturen von Guanosin, Ribavirin, und der Pro-Drug Viramidin.

Primäre Anwendungsgebiete: Infektionen mit RSV und HCV

RSV ist der häufigste Erreger von Atemwegsinfektionen bei Säuglingen und Kleinkindern. Obwohl die Mehrzahl der RSV-Infektionen komplikationslos abheilt, kann es insbesondere bei prädisponierenden Vorerkrankungen wie etwa einer bronchopulmonalen Dysplasie zu lebensbedrohlichen Verläufen kommen². Insgesamt müssen bis zu 2% der an einer RSV-Infektion erkrankten Kinder hospitalisiert werden. In der Bundesrepublik ist Ribavirin seit 1992 zur Behandlung schwerer RSV-Infektionen der unteren Atemwege bei Kleinkindern und Erwachsenen zugelassen. Ribavirin wird als aerosolisierte Substanz über eine Sauerstoff-Maske oder ein spezielles Mundstück direkt in die kleinen Atemwege verabreicht. Die Therapiedauer beträgt in der Regel 3 Tage jeweils 12 – 18 Stunden, kann aber in Abhängigkeit vom Hypoxiegrad verlängert werden. Die Therapie sollte

frühzeitig begonnen werden, insbesondere bei Hochrisikokindern (z. B. angeborene oder erworbene bronchopulmonale Störungen, Immundefizienz), um eine Beatmung möglichst zu vermeiden. Mehrere Studien belegen, dass Ribavirin den klinischen Zustand RSV-infizierter Risikopatienten verbessert und die Zeitdauer der Hypoxie und der Beatmung verkürzt.

Das größte Einsatzgebiet von Ribavirin ist die Therapie der chronischen Hepatitis C. In der Monotherapie ist Ribavirin gegen HCV letztlich nicht wirksam, obwohl es bei ca. einem Drittel der behandelten Patienten zu einer Normalisierung der Transaminasen führt³. Therapiestandard ist deshalb die Kombination von Ribavirin mit pegyliertem (PEG) IFN- α . Dabei liegt der Hauptnutzen von Ribavirin in der deutlichen Steigerung der sustained viral response (SVR). Diese ist definiert als die Nichtnachweisbarkeit von HCV-RNA bis mindestens 6 Monate nach Beendigung der Therapie. Klinische Studien belegen, dass die SVR bei zuvor unbehandelten (naiven) Patienten mit einer chronischen Hepatitis C im Falle einer IFN- α -Monotherapie ca. 13% beträgt aber ca. 40% bei einer Kombination mit Ribavirin. Noch deutlicher ist der Effekt von Ribavirin bei ‚relapse‘ Patienten, bei denen es nach Beendigung der Therapie zu einer erneuten Virämie bei zuvor nicht mehr nachweisbarer HCV-RNA kommt. Hier liegt die SVR bei 5% bei erneuter Monotherapie mit IFN- α , aber bei 49% nach der Kombinationsbehandlung mit Ribavirin und IFN- α .

Auf Grund der deutlich geringeren SVR bei Patienten mit einer HCV-Genotyp-1 Infektion im Vergleich zu Infektionen mit Genotyp 2- und 3-Viren werden sowohl die Ribavirindosierung als auch die Therapiedauer angepasst. Bei Infektionen mit Genotyp 1 erfolgt eine 48-wöchige Behandlung mit PEG-IFN- α 2a (180 μ g/Woche) oder PEG-IFN- α 2b (1,5 μ g/kg/Woche) und 1000 - 1200 mg Ribavirin pro Tag in Abhängigkeit vom Körpergewicht des Patienten. Bei Genotyp-2- oder -3-Infektionen wird die Therapiedauer auf 24 Wochen und die Ribavirindosierung auf 800 mg/Tag reduziert bei gleichbleibender PEG-IFN- α Menge. Mit diesem Therapieschema beträgt die SVR ca. 50% bei Patienten mit einer chronischen HCV-Genotyp-1-Infektion und mehr als 80% bei Infektionen mit Genotyp-2- oder -3-Viren. Im Fall akuter HCV-Infektionen wie beispielsweise nach einer akzidentiellen Virusübertragung durch Nadelstichverletzung wird Ribavirin nicht eingesetzt, da hier allein die IFN- α -Monotherapie bei quasi 100% der Behandelten zu einer SVR führt⁴.

Verträglichkeit und Nebenwirkungen

Bei systemischer Gabe von Ribavirin kommt es meist nur zu geringen Nebenwirkungen wie Geschmacksirritationen, Müdigkeit, Kopfschmerzen, Gemüts- und Schlafstörungen. Bei Dosierungen von i.d.R. mehr als 600 mg pro Tag kann es zu einer reversiblen hämolytischen Anämie kommen, die dosisabhängig ist und als dominante Nebenwirkung von Ribavirin zu sehen ist⁵. Diese Anämie beruht auf einer Reduktion der Lebensdauer der Erythrozyten auf Grund einer Ribavirin-induzierten Hämolyse sowie auf einer Hemmung der Freisetzung von Erythrozyten aus dem Knochenmark⁶. Ribavirin wird nach oraler Gabe sehr schnell resorbiert, hat eine Bioverfügbarkeit von ca. 40% und ein T_{\max} (Zeit von der Aufnahme bis zum maximalen Plasmaspiegel) von ca. 2 Stunden. Nach Aufnahme

in die Zelle durch Nucleosidtransporter wird Ribavirin sehr schnell zum Mono-, Di- und Triphosphat phosphoryliert⁷. In kernhaltigen Zellen kommt es zu einer schnellen Hydrolyse von Ribavirinmonophosphat durch eine 5' Nucleotidase oder die alkalische Phosphatase, weshalb das Monophosphat nur eine Halbwertszeit von ein bis zwei Stunden hat. Die kernlosen Erythrozyten besitzen diese Enzyme nicht, weshalb sich Ribavirin mit einer geschätzten Halbwertszeit von ca. 40 Tagen in diesen Zellen anreichert⁷. Diese Akkumulation ist vermutlich auch der Grund für die Toxizität von Ribavirin für Erythrozyten. Die Frage, wie gut Ribavirin die Blut-Hirnschranke penetriert, wird kontrovers diskutiert¹.

Es gibt keine Hinweise einer pharmakokinetischen Wechselwirkung zwischen Ribavirin und IFN- α bei Patienten mit einer HCV-Infektion, was die Beobachtung bestätigt, dass Ribavirin primär die SVR steigert⁸. Antagonistische Effekte sind bei Kombination mit Pyrimidin-2',3'-Didesoxynucleosiden (z.B. Zidovudine) beschrieben, was auf einer Ribavirin-induzierten kompetitiven Hemmung der Phosphorylierung dieser Nucleosidanaloga beruht⁹. Demgegenüber erhöht Ribavirin die Wirkung von Purin-2',3'-Didesoxynucleosiden auf Grund der Steigerung der intrazellulären Konzentration von Inosinmonophosphat, dem primären Phosphodonor für die primäre Phosphorylierung dieser Nucleosidanaloga¹⁰.

Tierversuche mit Nagern und Kaninchen haben gezeigt, dass systemisch verabreichtes Ribavirin eine teratogene und embryotoxische Wirkung hat. Obwohl diese Effekte bei Versuchen an Primaten selbst bei hohen Dosen (120 mg/kg) nicht auftraten und obwohl in den Fällen, in denen Ribavirin bei Schwangeren verabreicht wurde, keine Fetotoxizität nachgewiesen wurde, ist die Anwendung von Ribavirin bei Schwangeren und Stillenden kontraindiziert. Darüberhinaus soll es bei Frauen bis 6 Monate und bei Männern bis 7 Monate nach Beendigung der Therapie zu keiner Schwangerschaft bzw. Zeugung kommen. Weitere Kontraindikationen sind symptomatische koronare Herzerkrankungen und Herzinsuffizienzen, schwere Neutropenie ($<1,0 \times 10^9/l$), schwere Thrombozytopenie ($<50 \times 10^9/l$), Blutbildstörungen (z.B. Sichelzellanämie, Thalassämie), Pankreatitis, Autoimmunhepatitis, hepatische Dekompensation und Depressionen.

Wirkungsmechanismen

Zurzeit werden zumindest 5 verschiedene Mechanismen diskutiert, die der Ribavirin-vermittelten Hemmung zu Grunde liegen. Dabei werden direkte antivirale Effekte von indirekten, immunmodulatorischen unterschieden. Die meisten Befunde wurden bei Studien im Zusammenhang mit der chronischen Hepatitis C erhoben.

1. Reduktion des intrazellulären GTP-Spiegels. Ribavirin ist ein Struktur analogon von Guanosin (Abb. 1) und hemmt das zelluläre Enzym Inosinmonophosphat-Dehydrogenase (IMPDH), das für die Synthese von Guanosin-Monophosphat benötigt wird¹¹. Auf Grund der kompetitiven Hemmung dieses Enzyms ($K_i = 250 \text{ nM}$) durch Ribavirin-Monophosphat kommt es zu einer Reduktion der intrazellulären GTP-Konzentration. Wie sich diese Absenkung des intrazellulären GTP-Spiegels auf

die Virusvermehrung auswirkt, ist im Einzelnen nicht bekannt. Es wird zwar vermutet, dass die Replikation vieler RNA-Viren in besonders hohem Maß von der GTP-Konzentration in der Zelle abhängt; dagegen spricht jedoch die Beobachtung, dass IMPDH-Inhibitoren anderer Struktur wie etwa Mycophenolat (Mofetil) oder die in klinischer Erprobung befindliche Substanz VX-497 (Merimepodib) zumindest bei HCV keine virostatistische Wirkung zeigen, obwohl sie zu einer Reduktion des GTP-Spiegels führen¹².

2. Hemmung des ‚capping‘

Auf Grund seiner Strukturähnlichkeit mit Guanosin kann Ribavirin auch die Enzyme hemmen, die für das sogenannte ‚capping‘ verantwortlich sind. Dabei handelt es sich um eine essentielle Modifikation, die fast jede eukaryontische mRNA an ihrem 5' Ende besitzt und ohne die sie funktionslos ist. Das Kernstück der cap-Struktur ist ein GTP, das kovalent mit dem 5' Ende der RNA verknüpft wird. Die Addition des GTPs und dessen nachträgliche Modifikation durch Methylierung wird durch Guanylyltransferasen und Methylasen katalysiert, die durch Ribavirin vermutlich kompetitiv gehemmt werden. Dafür spricht die Beobachtung, dass Viren ohne 5'cap-Struktur (z. B. das HCV) auf Ribavirin nur schlecht ansprechen. Ausserdem wurde bei Resistenzstudien mit dem Sindbisvirus (ein Alphavirus aus der Familie der *Togaviridae*) eine Mutation gefunden, die die viruseigene Guanylyltransferase so verändert, dass sie GTP mit höherer Affinität bindet als das Wildtypenzym und damit besser zwischen GTP und Ribavirin diskriminiert¹³.

3. Induktion von Hypermutationen

Bis vor kurzem wurde angenommen, dass Ribavintriphosphat nicht in RNA inkorporiert wird. Genauere In vitro-Studien mit der 3D Polymerase des Poliovirus haben jedoch gezeigt, dass Ribavintriphosphat als Substrat genutzt wird, allerdings mit geringer Effizienz (K_d ca. 450 μ M)¹⁴. Nach Inkorporation in die virale RNA kommt es nicht primär zum Abbruch der RNA-Synthese (obwohl dies für HCV beschrieben wurde), sondern zur Induktion von Mutationen (Abb. 2). Das beruht auf der Eigenschaft von Ribavirin, sowohl mit Uridin- als auch mit Cytidin-Monophosphat eine Basenpaarung eingehen zu können. Nach der Inkorporation von Ribavirin kann es also wie ein Adenosin oder ein Guanosin abgelesen werden, so dass in dem neu synthetisierten Gegenstrang entweder ein Uridin (ursprüngliches Nukleotid) oder ein Cytidin (Mutation) inkorporiert wird (Abb. 2B). In Abhängigkeit von der Konzentration kommt es zu einer entsprechend häufigen Inkorporation von Ribavirin in die neusynthetisierte RNA und damit zu einer analogen Steigerung der Mutationsrate. Diese In vitro-Beobachtungen konnten in Zellkulturstudien mit Poliovirus bestätigt werden. Obwohl die absolute Menge an Poliovirus durch die Ribavirinbehandlung der infizierten Zellen nicht vermindert wurde, war die Infektiosität der Nachkommenviren infolge der gesteigerten Mutationsrate deutlich reduziert¹⁴. Einschränkend ist zu bemerken, dass die Effekte erst bei sehr hohen Ribavirinkonzentrationen auftraten. So war eine Behandlung mit 1mM Ribavirin erforderlich, um die Mutationsrate des Poliovirus um das 6-fache zu steigern. Es ist unklar, ob diese Konzentrationen *in vivo* erreicht werden und inwieweit Ribavirin auf diesem Weg mit der Virusreplikation interferiert.

Analoge Untersuchungen bei HCV mit unterschiedlichen Zellkulturmodellen weisen darauf hin, dass Ribavirin auch bei diesem Virus eine Hypermuation induzieren kann. So wurde beispielsweise in Ribavirin-behandelten Replikonzellen eine Erhöhung der Mutationsrate beobachtet. Allerdings konnte diese Hypermuation in klinischen Studien an Patienten mit einer chronischen Hepatitis C bisher nicht bestätigt werden¹⁵.

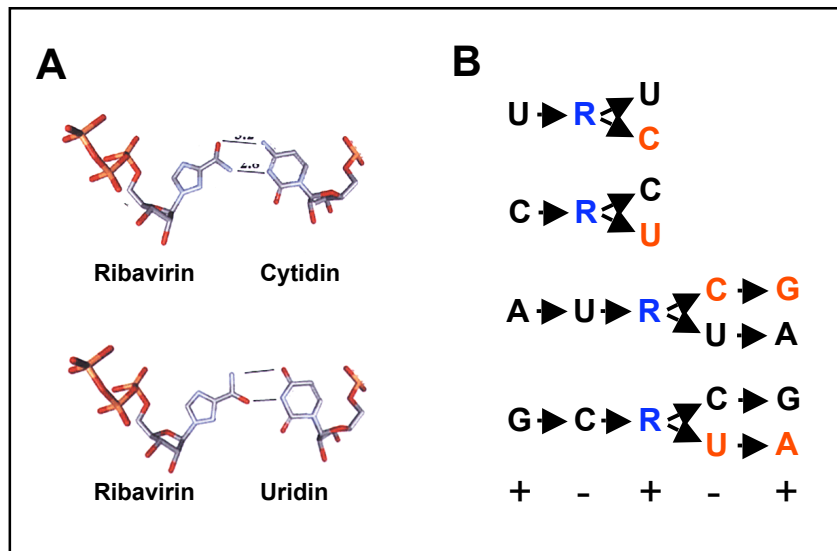


Abb. 2 (A) Modell der Basenpaarungsmöglichkeiten von Ribavintriphosphat mit Cytidin oder nach Rotation der Carboxamidgruppe- mit Uridin¹⁴. (B) Induktion von Hypermuationen bei einem Plusstrang-RNA-Virus (z.B. HCV). Links ist jeweils das Nukleotid im viralen Plusstranggenom dargestellt. Ribavirin (R) kann während der Synthese des Minusstrangs (obere beide Möglichkeiten) oder bei der Synthese eines neuen Plusstrangs inkorporiert werden (darunter dargestellt). Das Ergebnis ist eine U-C bzw. C-U oder G-A bzw. A-G

Transition. Falsch eingebaute Nukleotide (Mutationen) sind rot dargestellt. Die Polarität des RNA-Strangs ist unten angegeben.

4. Direkte Hemmung der viralen RNA-Polymerase

Ribavirin kann die RNA-Polymerasen verschiedener Negativstrang RNA-Viren, wie beispielsweise das Influenzavirus, hemmen¹⁶. Daneben wurde eine Hemmung der Reversen Transkriptase von HIV¹⁷ sowie der RNA-abhängigen RNA-Polymerase von HCV beschrieben¹⁸. Klinische Studien bei HIV/HBV koinfizierten Patienten gaben jedoch keine Hinweise auf eine klinische Wirkung¹⁹. Im Fall der chronischen Hepatitis C scheint eine direkte Hemmung der RNA-Polymerase ebenfalls keine oder eine nur geringe Rolle zu spielen. Zwar wurde in der Ribavirin Monotherapie eine moderate (maximal 10-fache) Reduktion der Virämie beobachtet; diese war jedoch nur zwischen Tag 2 und 4 nach Beginn der Therapie zu beobachten, wonach die Virämie wieder auf die Ausgangswerte anstieg²⁰.

In einer Studie an Patienten unter einer Ribavirin-Monotherapie wurde eine Mutation in der NS5B-RNA-Polymerase gefunden, die zu einem konservativen Aminosäureaustausch in der Daumendomäne der Polymerase (F415Y) führt²¹. Obwohl Studien mit dem HCV-Replikonmodell darauf hinweisen, dass diese Mutation eine sehr moderate Resistenz gegen Ribavirin bedingt, ist unklar, wie diese Resistenz angesichts der Art der Mutation und deren Lage innerhalb der Struktur der Polymerase vermittelt werden soll. Darüberhinaus ist diese Aminosäureposition polymorph und die meisten HCV-Isolate vom Genotyp 1a und 6a haben natürlicherweise ein Phenylalanin an dieser Position, was der Resistenzmutation entspräche.

5. Modulation der Immunantwort

Zahlreiche Studien belegen, dass Ribavirin eine Reihe von Effekten auf das Immunsystem ausübt. Zumindest in stimulierten humanen T-Zellen kann Ribavirin das Zytokinprofil so verändern, dass es primär zur Sekretion sogenannter Th1-Zytokine kommt wie etwa Interleukin-2 oder Tumornekrosefaktor- α ^{16,22,23}. Diese Zytokine begünstigen die zelluläre Immunantwort, die beispielsweise bei der Elimination der persistenten HCV-Infektion die wichtigste Rolle spielt. Demgegenüber hemmt Ribavirin die Produktion von Th2-Zytokinen, welche die humorale Immunantwort begünstigen. Ein analoger dosis-abhängiger Th2/Th1-Wechsel wurde auch bei verschiedenen Mausmodellen beobachtet. Es wird deshalb vermutet, dass Ribavirin zumindest bei der chronischen Hepatitis C neben den möglichen direkt-antiviralen Effekten durch Beeinflussung der Immunreaktion in Richtung T-Zellantwort deutlich zum therapeutischen Nutzen beiträgt.

Neuentwicklungen

Auf Grund seiner Toxizität für Erythrozyten ist der Einsatz von Ribavirin im klinischen Alltag insbesondere bei der Behandlung der chronischen Hepatitis C limitiert. Es wurden deshalb Derivate mit geringeren Nebenwirkungen entwickelt. Das vielversprechendste ist Viramidin, das 3-Carboxamidderivat von Ribavirin (Abb. 1). Viramidin hat sowohl in Zellkulturen als auch *in vivo* eine vergleichbare antivirale und immunmodulatorische Wirkung²⁴. Es ist eine sogenannte Pro-Drug, die nach der Aufnahme in die Zelle in die eigentliche Wirksubstanz umgewandelt werden muss. Im Falle von Viramidin erfolgt dies durch die Adenosin-Deaminase, die eine terminale Aminogruppe abspaltet²⁵. Das dabei entstehende Ribavirin wird anschließend in das Monophosphat überführt. Viramidin wird nur ineffizient von Erythrozyten aufgenommen, was die geringere Häufigkeit von Anämien erklärt (7% gegenüber 24% bei Ribavirin in Phase-II-Studien). Darüber hinaus reichert sich Viramidin in der Leber an, weshalb es bevorzugt zur Therapie der chronischen Hepatitis C eingesetzt werden soll. Denkbar wäre auch eine Kombination mit Ribavirin, da Viramidin den Abbau von Ribavirin durch die zelluläre Nukleosidphosphorylase hemmt²⁵. Zurzeit laufen klinische Phase-III-Studien, in denen die Wirksamkeit von Viramidin in Kombination mit PEG-IFN- α bei Patienten mit einer chronischen Hepatitis C untersucht wird.

Ausblick

Obwohl Ribavirin schon vor mehr als 30 Jahren entwickelt wurde, hat es sich vor allem wegen seiner begrenzten klinischen Wirksamkeit nicht als Breitbandvirostatikum durchgesetzt. Eine Renaissance hat es jedoch mit dem Einsatz in der Kombinationstherapie bei der chronischen Hepatitis C erfahren, sowohl in der Forschung als auch hinsichtlich der Entwicklung neuer Formulierungen mit geringeren Nebenwirkungen. Es bleibt zu hoffen, dass diese in nicht allzu ferner Zukunft im klinischen Alltag eingesetzt werden können.

Literatur:

1. Snell, N.J. Ribavirin - current status of a broad spectrum antiviral agent. *Expert.Opin.Pharmacother.* **2**, 1317-1324 (2001).
2. Wyde, P.R. Respiratory syncytial virus (RSV) disease and prospects for its control. *Antiviral Res.* **39**, 63-79 (1998).
3. Shepherd, J. *et al.* Pegylated interferon alpha-2a and -2b in combination with ribavirin in the treatment of chronic hepatitis C: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol.Assess.* **8**, iii-125 (2004).
4. Jaeckel, E. *et al.* Treatment of acute hepatitis C with interferon alfa-2b. *N.Engl.J.Med.* **345**, 1452-1457 (2001).
5. Roberts, R.B. *et al.* Ribavirin pharmacodynamics in high-risk patients for acquired immunodeficiency syndrome. *Clin.Pharmacol.Ther.* **42**, 365-373 (1987).
6. Canonico, P.G. *et al.* Effects of ribavirin on red blood cells. *Toxicol.Appl.Pharmacol.* **74**, 155-162 (1984).
7. Page, T. & Connor, J. D. The metabolism of ribavirin in erythrocytes and nucleated cells. *Int.J.Biochem.* **22**, 379-383 (1990).
8. Khakoo, S. *et al.* Ribavirin and interferon alfa-2b in chronic hepatitis C: assessment of possible pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions. *Br.J.Clin.Pharmacol.* **46**, 563-570 (1998).
9. Vogt, M.W. *et al.* Ribavirin antagonizes the effect of azidothymidine on HIV replication. *Science* **235**, 1376-1379 (1987).
10. Hartman, N.R. *et al.* Inhibitors of IMP dehydrogenase stimulate the phosphorylation of the anti-human immunodeficiency virus nucleosides 2',3'-dideoxyadenosine and 2',3'-dideoxyinosine. *Mol.Pharmacol.* **40**, 118-124 (1991).
11. Streeter, D.G. *et al.* Mechanism of action of 1-β-D-ribofuranosyl-1,2,4-triazole-3-carboxamide (Virazole), a new broad-spectrum antiviral agent. *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A* **70**, 1174-1178 (1973).
12. Reyes, G.R. Ribavirin: recent insights into antiviral mechanisms of action. *Curr.Opin.Drug Discov.Devel.* **4**, 651-656 (2001).
13. Scheidel, L.M. & Stollar, V. Mutations that confer resistance to mycophenolic acid and ribavirin on Sindbis virus map to the nonstructural protein nsP1. *Virology* **181**, 490-499 (1991).
14. Crotty, S. *et al.* The broad-spectrum antiviral ribonucleoside ribavirin is an RNA virus mutagen. *Nat.Med.* **6**, 1375-1379 (2000).
15. Querenghi, F. *et al.* Evolution of hepatitis C virus genome in chronically infected patients receiving ribavirin monotherapy. *J.Viral Hepat.* **8**, 120-131 (2001).
16. Eriksson, B. *et al.* Inhibition of influenza virus ribonucleic acid polymerase by ribavirin triphosphate. *Antimicrob.Agents Chemother.* **11**, 946-951 (1977).
17. Fernandez-Larsson, R. & Patterson, J. L. Ribavirin is an inhibitor of human immunodeficiency virus reverse transcriptase. *Mol.Pharmacol.* **38**, 766-770 (1990).
18. Maag, D., Castro, C., Hong, Z. & Cameron, C. E. Hepatitis C virus RNA-dependent RNA polymerase (NS5B) as a mediator of the antiviral activity of ribavirin. *J.Biol.Chem.* **276**, 46094-46098 (2001).
19. Gilson, R.J. *et al.* Lack of suppression by ribavirin of HIV viraemia. *Lancet* **339**, 1605-1606 (1992).
20. Pawlotsky, J.M. *et al.* Antiviral action of ribavirin in chronic hepatitis C. *Gastroenterology* **126**, 703-714 (2004).
21. Young, K.C. *et al.* Identification of a ribavirin-resistant NS5B mutation of hepatitis C virus during ribavirin monotherapy. *Hepatology* **38**, 869-878 (2003).
22. Tam, R.C. *et al.* Ribavirin polarizes human T cell responses towards a Type 1 cytokine profile. *J.Hepatol.* **30**, 376-382 (1999).
23. Hultgren, C., Milich, D. R., Weiland, O. & Sallberg, M. The antiviral compound ribavirin modulates the T helper (Th) 1/Th2 subset balance in hepatitis B and C virus-specific immune responses. *J.Gen.Virol.* **79**, 2381-2391 (1998).
24. Wu, J.Z., Larson, G. & Hong, Z. Dual-action mechanism of viraclidine functioning as a prodrug and as a catabolic inhibitor for ribavirin. *Antimicrob.Agents Chemother.* **48**, 4006-4008 (2004).
25. Wu, J.Z., Walker, H., Lau, J. Y. & Hong, Z. Activation and deactivation of a broad-spectrum antiviral drug by a single enzyme: adenosine deaminase catalyzes two consecutive deamination reactions. *Antimicrob.Agents Chemother.* **47**, 426-431 (2003).

Autor:

Prof. Dr. rer. nat. Ralf Bartenschlager

Abteilung Molekulare Virologie, Hygiene-Institut, Universität Heidelberg, Im Neuenheimer Feld 345, 69120 Heidelberg; Tel.:06221 564569; Fax: 06221 564570; E-mail: Ralf_Bartenschlager@med.uni-heidelberg.de