

Dr. Helmut Liess

Proteasehemmer gegen Hepatitis C

Spezifische HCV-NS3-4A-Proteaseinhibitoren stellen derzeit eine der vielversprechendsten neuen Therapieansätze bei chronischer Hepatitis C dar. Der Wirkmechanismus ist mit dem der Proteasehemmer gegen HIV vergleichbar. Er beruht auf der spezifischen Hemmung der HCV-Protease. Zusätzlich, die Alfa-Interferon-Wirkung unterstützende Effekte dieser Substanzgruppe werden diskutiert. In-vitro-Untersuchungen sowie erste klinische Studien haben eine gute antivirale Wirksamkeit gezeigt.

Goldstandard in der Therapie der chronischen Hepatitis C ist die Kombination aus pegyliertem Interferon alpha und Ribavirin. Der Wirkmechanismus der beiden Substanzen ist bisher nur teilweise aufgeklärt. Interferon alpha hat sowohl direkte als auch indirekte (immunmodulatorische) antivirale Effekte, während der Wirkmechanismus von Ribavirin noch weitgehend im Dunkeln liegt.

Kürzlich wurde postuliert, dass Ribavirin dosisabhängig die Infektivität von HCV vermindern könnte (Dixit et al. 2004). In Kombination können beide Medikamente das Hepatitis C Virus dauerhaft eradizieren, allerdings sprechen nicht alle Patienten gleichermaßen gut an. Insbesondere beim Genotyp 1, der in den Industrienationen bei ca. 60-80% der Patienten mit Hepatitis C vorliegt, gelingt die Eradikation nur in bis zu 40-50% der Fälle, während man bei Genotyp 2 und 3 in bis zu etwa 80% der Fälle eine SVR (Sustained Virologic Response) erreicht. Auf welche Weise diese Unterschiede zustande kommen, ist unbekannt.

Verbesserungen der Therapie – im Hinblick auf die Wirksamkeit und auch auf die Verträglichkeit – werden somit dringend gebraucht. Die Liste der in der klinischen Entwicklung befindlichen Substanzen ist indes lang. Besonders vielversprechend erscheinen die Substanzen aus der Gruppe der spezifischen NS3-4A-Protease- und NS5B-Polymerasehemmer.

Spezifische HCV-NS3-4A-Proteasehemmer

Derzeit befinden sich drei Substanzen in der klinischen Entwicklung:

- BILN 2061 (Boehringer Ingelheim)
- VX-950 (Vertex Pharmaceuticals)
- SCH 503034 (Schering-Plough)

BILN 2061

BILN 2061 gelang als erstem spezifischen NS3-4A HCV Serin-Proteasehemmer der „Proof of Principle“. Die Substanz führte bei insgesamt 51 chronisch infizierten Patienten mit HCV Genotyp 1 nach zwei Tagen der Me-

dikamentengabe zu einem deutlichen HCV RNA Abfall (Hinrichsen et al. 2004). Unter den verschiedenen Dosierungen von 25, 200 und 500 mg BID über zwei Tage kam es bei den meisten Patienten zu einem deutlichen RNA-Abfall um 2-3 log₁₀. Es zeigte sich ein Trend zu besserem Ansprechen bei höherer Dosierung von 500 mg BID. In einer weiteren Pilotstudie wurde die Substanz in einer Dosierung von 500 mg BID bei 10 Patienten mit Genotyp 2/3 gegeben (Reiser et al. 2005). Hier zeigte sich ein geringer ausgeprägtes und variables virologisches Ansprechen nach zwei Tagen im Vergleich zu den Studien bei Patienten mit Genotyp 1. Als Ursache wurde eine geringere Affinität zur Nicht-Genotyp 1 NS3-Protease diskutiert. BILN 2061 wurde in den genannten Pilotstudien gut vertragen. Wegen beobachteter kardialer Toxizitäten im Primaten-Modell wurden weitere klinische Studien von der Amerikanischen Zulassungsbehörde FDA jedoch vorerst bis zur Klärung der Umstände gestoppt. Wie für Hemmstoffe der HIV-Protease, so wurden auch für BILN 2061 im Rahmen von in-vitro-Untersuchungen bereits erste Resistenzmutationen beschrieben (Lu et al. 2004). Nachdem es sich hier um erste Daten handelt, ist zu vermuten, dass dieses Thema zukünftig in der weiteren Entwicklung dieser Substanzgruppe und später auch für den klinischen Alltag von Belang sein dürfte.

VX-950

Anfang dieses Jahres wurden bei der Digestive Disease Week (DDW), dem größten Gastroenterologen-Kongress in den USA und kürzlich beim jährlich stattfindenden Internationalen Leber-Kongress (AASLD) in San Francisco vorläufige und abschließende Ergebnisse aus einer doppelblinden, randomisierten, plazebokontrollierten Phase-1b-Studie mit VX-950 bei HCV >

Wirkmechanismus der HCV-Proteasehemmer

Zwischen dem HI- und HCV-Virus bestehen erhebliche Unterschiede. Beispielsweise wird bei der HCV-Infektion anders als bei HIV das Virusgenom nicht in die Wirtszell-DNA, z.B. der Leberzelle, integriert, was eine Eradikation des Virus möglich macht. Gemeinsam ist beiden Erregern jedoch, dass Virus-eigene, spezifische Proteasen bei der Vermehrung eine essentielle Rolle spielen.

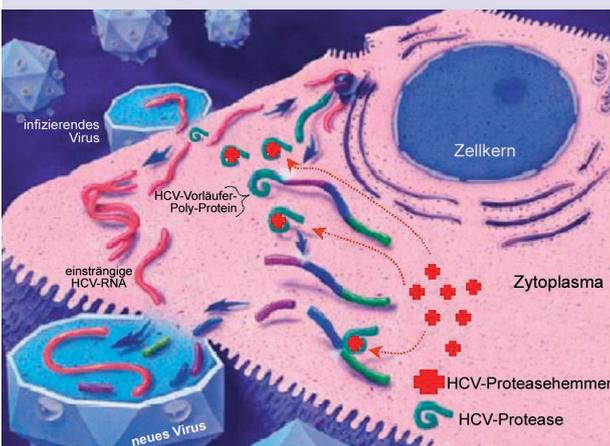


Abb. 1: Schematische Darstellung einer HCV-infizierten Leberzelle. Während des Replikationszyklus werden neue Viruspartikel gebildet. Hierfür sind mehrere Virus-spezifische Enzyme notwendig, wie z.B. die HCV-Protease, die die translatierten HCV-Vorläufer-Poly-Proteine in die endgültigen Einzelproteine zerschneidet. Eine Hemmung der HCV-Replikation kann, wie hier im Beispiel gezeigt, durch die Hemmung der HCV-Protease erreicht werden.

Genotyp 1 vorgestellt (Reesink et al. 2005, Gelderblom et al. 2005). In dieser Studie wurden 28 Patienten mit drei verschiedenen Dosierungen von VX-950 über 2 Wochen behandelt (450 mg TID, 1.250 mg BID und 750 mg TID). Nach drei Tagen fand sich im Median eine Viruslastreduktion von mehr als 3 log₁₀ in den drei Behandlungsgruppen. Dabei erzielten die Patienten im 750 mg TID-Arm einen weiteren Viruslastrückgang zwischen Tag 3 und 14, der am Ende im Median bei 4,4 log₁₀ lag (Abb. 3).

Die genetische Heterogenität der HCV-NS3-Protease hatte dabei wenig Einfluss auf die Sensitivität gegenüber VX-950 (Kieffer et al. 2005). Darüber hinaus kam es zu einer Normalisierung der GPT-Werte (-25 bis -30 U/l gegenüber den Ausgangswerten zur Baseline) und einem Rückgang der Neopterin-Konzentrationen, was als Normalisierung der entzündlichen Aktivität gedeutet werden kann.

Bei 2/8 Patienten in dieser Gruppe war an Tag 14 mit dem sensitivsten zur Verfügung stehenden Test (10 IU/ml; Roche TaqMan® qualitativ) kein Virus mehr nachweisbar. Nach Absetzen der Studienmedikation zeigte sich nur ein langsamer Wiederanstieg der Viruslast bei den Patienten mit dem besten virologischen Ansprechen. Ein vergleichender Überblick experimenteller Substanzen sowie verfügbarer Standardtherapien ist Tabelle 1 zu entnehmen (Limitation: eingeschränkte Vergleichbarkeit von Ergebnissen aus unterschiedlichen Studien).

Zusätzlich konnte in einem In-vitro-Replicon die synergistische Wirkung von VX-950 mit entweder Interferon alpha oder VX-497 (Merimepodib), einem derzeit in klinischer Phase II befindlichen IMPDH-Inhibitor (Hemmer der Inositol-Monophosphat-Dehydrogenase = Ribavirin-verwandte Medikamente), gezeigt werden (Lin et al. 2004). Replicon Assays sind Zell-basierte Systeme, in denen eine stabile HCV-Vermehrung simuliert wird. Auf diese Weise können neue Substanzen wie z.B. HCV-Proteasehemmer in vitro auf ihre antivirale Wirksamkeit hin untersucht werden.

Aufgrund dieser Ergebnisse und nach Abschluss weiterer Untersuchungen sowie in Abstimmung mit der FDA*/EMA**, ist für Ende 2005 der Beginn des klinischen Phase II Programms mit

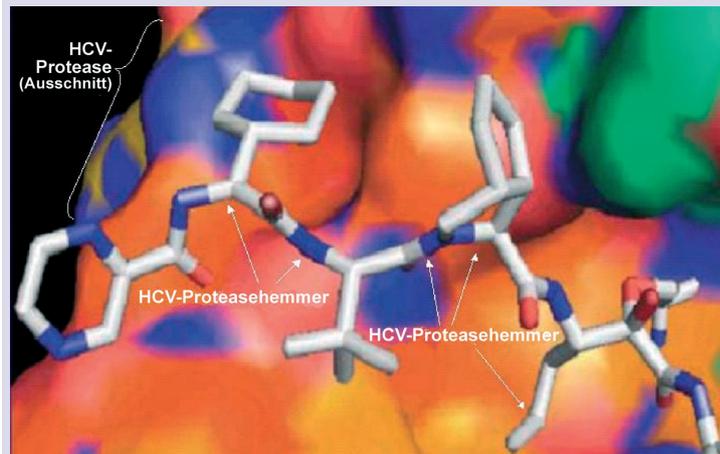


Abb. 2: Darstellung der Bindung eines HCV-Proteasehemmers in der flachen Bindungstasche der HCV-Protease

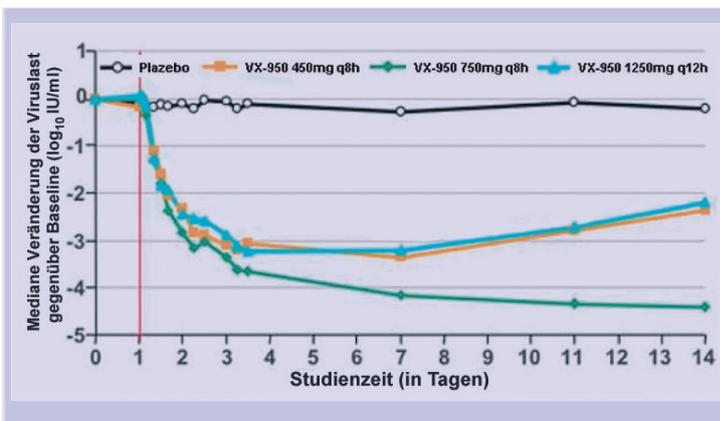


Abb. 3: Mediane Viruslastreduktion über 14 Tage unter verschiedenen VX-950-Dosierungen

Medikament	Dosis	Dauer	Mittlere/Mediane Viruslastreduktion
Peg-IFN ¹⁾	180 µg 1x pro Woche	28 Tage	0,86 log ₁₀
Peg-IFN + Riba ¹⁾	180 µg 1x pro Woche + 1.000 od. 1.200 mg/Tag	28 Tage	2,37 log ₁₀
VX-950 ²⁾	750 mg TID	14 Tage	4,4 log ₁₀
SCH 503034 ³⁾	400 mg TID	14 Tage	2,06 log ₁₀
SCH 503034 ⁴⁾	400 mg TID + PEG IFN-2b 1,5 µg/kg KG QW	14 Tage	2,9 log ₁₀
NM283 ⁵⁾	800 mg QD	14 Tage	1,2 log ₁₀

Quellen: ¹⁾Herrmann et al. „Effect of Ribavirin on Hepatitis C Viral Kinetics in Patients Treated with Pegylated Interferon.“ Hepatology 2003; ²⁾Reesink et al. AASLD, Nov. 2005; ³⁾Zeuzem et al. AASLD, Nov. 2005; ⁵⁾Godofsky et al. DDW, Mai 2004

Tab. 1: Initiale antivirale Wirksamkeit zugelassener Medikamente als auch Substanzen in der klinischen Entwicklung

VX-950 in Kombination mit pegyliertem Interferon alpha sowie in der Folge möglicherweise anderen, auch neueren Substanzen, geplant.

SCH 503034

Zu dieser Substanz liegen nun auch erstmals veröffentlichte Daten aus klinischen Studien der Phase Ib vor, die ebenfalls jüngst bei der AASLD 2005 vorgestellt wurden (Zeuzem et al. 2005). In einer doppelblinden, Multidosis-Studie wur-

den 61 Patienten (n=45 aktive Substanz, n=16 Placebo) mit vorhergehendem PEG-IFN-Therapieversagen (definiert als <2 log₁₀ HCV RNA Viruslastreduktion innerhalb der ersten 12 Behandlungswochen) entweder zu Placebo oder SCH 503034 in Dosierungen von 100 mg BID bis 400 mg TID randomisiert und über 14 Tage behandelt. Im Ergebnis sank die Viruslast im Mittel in der höchsten Dosisgruppe um 2,06 log₁₀ (Bereich 1,1-2,7 log₁₀, n=10) gegenüber

der Viruslast bei Beginn der Behandlung. Zusätzlich wurde auch ein dosisabhängiger Rückgang der GPT- und GOT-Werte beobachtet. SCH 503034 wurde dabei in allen Dosierungen gut vertragen, vergleichbar zu Placebo. In einer weiteren Phase Ib Kombinationsstudie wurde SCH 503034 in Monotherapie (2 Dosierungen: 200 mg und 400 mg TID) mit der Kombination bestehend aus SCH 503034 in den gleichen Dosierungen plus PEG IFN-2b (1,5 µg/kg KG QW s.c.) versus PEG IFN-2b alleine in einer 3-armigen Crossover-Studie verglichen. 4 von 10 Patienten in der höchsten Kombinations-Dosis-Gruppe (SCH 503034 400 mg TID + PEG IFN-2b) gegenüber keinem von 22 Patienten in der PEG IFN-Monotherapie-Gruppe erreichten eine HCV-RNA-Konzentration unter der Nachweisgrenze von 29 IU/ml. Die Reduktion der HCV-RNA-Konzentration in der höchsten Kombinations-Dosis-Gruppe betrug im Mittel 2,9 log₁₀ (Bereich 2,3-4,1 log₁₀) nach 14 Tagen gegenüber der Ausgangs-Viruslast (siehe auch Abb. 4).

Das Nebenwirkungsprofil der Kombination war vergleichbar gegenüber der PEG IFN-Monotherapie-Gruppe, abgesehen von einem geringen Anstieg der Inzidenz von Kopfschmerzen.

Derzeit läuft eine multizentrische, multinationale klinische Phase-II-Kombinations-Dosisfindungs-Studie mit 300 Patienten an, in der die Kombination SCH 503034 in verschiedenen Dosierungen plus PEG IFN bei Patienten mit vorhergehendem Therapieversagen untersucht wird. An dieser Studie nehmen auch deutsche Zentren teil.

<http://www.clinicaltrials.gov/ct/action/ChangeQuery>

Suchbegriff: SCH503034

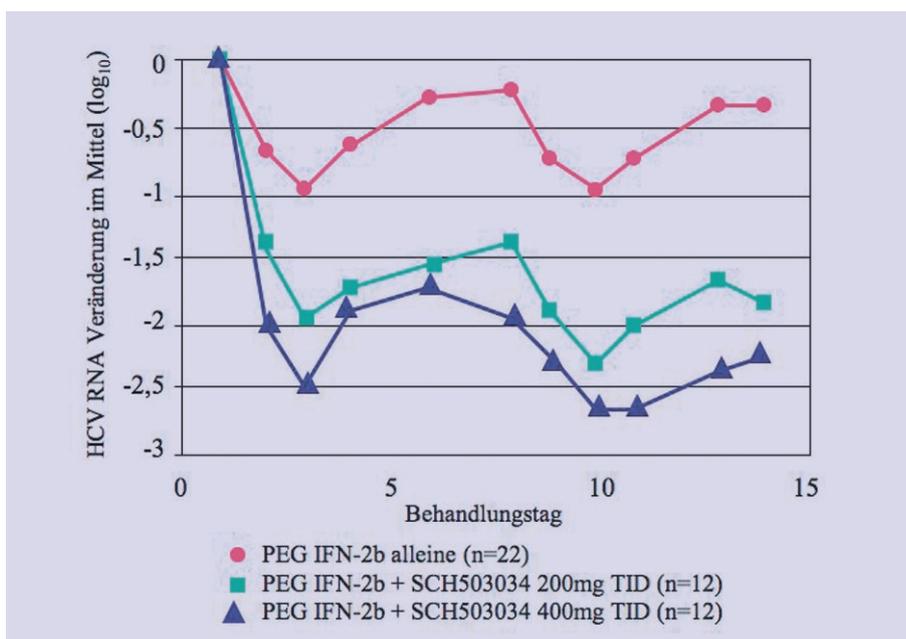


Abb. 4: Antivirale Wirksamkeit von SCH 503034 in Kombination mit PEG IFN-2b vs PEG IFN-2b alleine bei Patienten mit HCV-1 Infektion

Therapie wird komplexer

Die nun beginnenden Studien werden klären, ob HCV-Proteasehemmer potent genug sind, um in Monotherapie oder in Kombination wie z.B. mit pegyliertem Interferon und/oder Ribavirin (oder verwandten Substanzen) und/oder anderen, neuen Substanzen, wie z.B. Polymerasehemmern, eine Sustained Virologic Response (SVR) bei einem höheren Anteil der Patienten zu bewirken als bisher möglich. Auch die Verkürzung der derzeit notwendigen Therapie-Dauern (6-12 Monate) wäre erstrebenswert. Soviel steht aber schon heute fest: Mit einer zunehmenden Zahl von Therapieoptionen wird sich die Behandlung der HCV-Infektion in Zukunft möglicherweise ähnlich komplex gestalten wie die HIV-Therapie. Allerdings mit dem Vorteil,

dass die Therapie der Hepatitis C zeitlich begrenzt ist und die Erkenntnisse aus mehr als 10 Jahren HIV-Kombinations-Therapie für die HCV-Behandler eine nützliche Grundlage darstellt.

Im Hinblick auf die spezielle Situation bei Vorliegen von HIV-HCV-Koinfektionen erscheint es wünschenswert, innovative Therapiekonzepte mit neuen Substanzen, wie z.B. eben den HCV-Proteasehemmern, so frühzeitig wie möglich wissenschaftlich und in klinischen Studien zu evaluieren. Dies im Hinblick auf die noch höhere Dringlichkeit beim Verbesserungsbedarf der therapeutischen Situation von Patienten, die gleichzeitig von HIV und HCV betroffen sind. ■

Dr. med. Helmut Liess
Medical Science Manager
Vertex Pharmaceuticals (Europe) Ltd.
Büro München, Claude-Lorrain-Str. 25/Rgb.
81543 München

&
Ambulanzarzt, Internist
Infektionsambulanz & Tagesklinik der
Medizinischen Poliklinik
Ludwig-Maximilians-Universität München
Pettenkoferstr. 8a, 80336 München
Büro:
Tel. 0 89 / 189 385-70
Fax 0 89 / 189 385-48
Email: helmut_liess@vrta.com

* FDA: Food and Drug Administration = Amerikanische Zulassungsbehörde

** EMEA: European Medical Evaluation Agency = Europäische Zulassungsbehörde

Literatur beim Verfasser

Ausblick

Die ersten klinischen Daten der momentan in der Entwicklung befindlichen HCV-Proteasehemmer lassen eine hohe, spezifische Wirkung vermuten. Derzeit ist es jedoch noch zu früh, ihren zukünftigen Einfluss auf die weitere Entwicklung von HCV-Therapien abzusehen. Bei Substanzen, die spezifisch Enzyme des Hepatitis C Virus inhibieren, wie z.B. bei Protease- und Polymerasehemmern, ist zu vermuten, dass es unter bestimmten Umständen (ähnlich wie bei HIV) zur Resistenzentwicklung kommen wird (erste Hinweise hierfür liegen bereits vor). Das Thema Resistenz wird dann auch für die HCV-Kombinations-Therapie relevant werden. Ebenso wie Aspekte der antiviralen Potenz, des Resistenzprofils von einzelnen Substanzen sowie Interventionen zur Erhöhung des Adhärenz-Niveaus zur Vermeidung von Resistenzen.