

Proteaseinhibitoren in der Therapie der chronischen Hepatitis C

Protease Inhibitors in the Treatment of Chronic Hepatitis C

Z Gastroenterol 2007; 45: 1085 – 1088

Reesink HW, Zeuzem S, Weegink CJ, Forestier N, van Vliet A, van de Wetering de Rooij J, McNair L, Purdy S, Kauffman R, Alam J, Jansen PLM. **Rapid Decline of Viral RNA in Hepatitis C Patients Treated With VX-950: A Phase Ib, Placebo-Controlled, Randomized Study.** Gastroenterology 2006; 131: 997 – 1002

Forestier N, Reesink HW, Weegink CJ, McNair L, Kieffer TL, Hui-May C, Purdy S, Jansen PLM, Zeuzem S. **Antiviral Activity of Telaprevir (VX-950) and Peginterferon Alfa-2a in Patients with Hepatitis C.** Hepatology 2007; in press

Sarrazin C, Rouzier R, Wagner F, Forestier N, Larrey D, Gupta SK, Hussain M, Shah A, Cutler D, Zhang J, Zeuzem S. **SCH 503034, a Novel Hepatitis C Virus Protease Inhibitor, Plus Pegylated Interferon Alfa-2b for Genotype 1 Nonresponders.** Gastroenterology 2007; 132: 1270 – 1278

J. Vermehren, C. Sarrazin

Hintergrund

Die Hepatitis-C-Virusinfektion ist weltweit verbreitet. Nach Schätzungen der WHO sind 180 Millionen Menschen mit dem Hepatitis-C-Virus (HCV) infiziert, wovon ca. 70% chronische Virusträger sind (World Health Organization, Hepatitis C fact sheet 2007).

Die chronische Hepatitis C stellt in den westlichen Industrienationen neben dem Alkohol die häufigste Ursache für die Entwicklung einer Leberzirrhose dar.

Das HCV-Genom besteht aus einer positiv orientierten RNA mit Replikation über eine viruskodierte, RNA-abhängige RNA-Polymerase. Eine Integration in das Wirtszellgenom wie bei der HIV- oder HBV-Infektion ist damit nicht möglich, und eine spontane oder therapieinduzierte Ausheilung der HCV-Infektion geht vermutlich mit einer Elimination des Virus einher. Dieses Ziel wird im Rahmen einer antiviralen Behandlung als dauerhaftes virologisches Ansprechen bezeichnet. Durch die gegenwärtige Standardtherapie mit pegyliertem (PEG) Interferon (IFN)- α in Kombination mit Ribavirin wird es jedoch lediglich in ca. 50% der Fälle erreicht (Manns MP et al. Lancet 2001; 358: 958 – 965;

Fried MW et al., N Engl J Med 2002; 347: 975 – 982). Zudem ist die Behandlung mit einer Dauer von 24 bis 72 Wochen langwierig und mit erheblichen Nebenwirkungen behaftet (Hadziyannis SJ et al. Ann Intern Med 2004; 140: 346 – 355; Zeuzem S et al. J Hepatol 2004; 40: 993 – 999; Berg T et al. Gastroenterology 2006; 130: 1086 – 1097; Sanchez-Tapias JM et al. Gastroenterology 2006; 131: 451 – 460).

Die Entwicklung dringend benötigter, neuer Therapieoptionen zielt daher auf eine Verbesserung der Wirksamkeit und der Verträglichkeit sowie auf eine Reduzierung der Therapiedauer.

Für die HIV- und HBV-Infektion stehen bereits direkt antivirale Substanzen mit spezifischer Hemmung, z. B. der Virusprotease oder -polymerase, zur Verfügung. Dadurch kann bei diesen Infektionen mittlerweile eine effektive Hemmung der Virusreplikation in über 90% der Fälle erreicht werden (Hoofnagle JH et al. Hepatology 2007; 45: 1056 – 1075; May MT et al. Lancet 2006; 368: 451 – 458).

Die Entwicklung von HCV-spezifischen Protease- und Polymeraseinhibitoren befindet sich gegenwärtig in Phase-1- und Phase-2-Studien. Vor einigen Jahren wurde mit dem Proteaseinhibitor BILN2061 konzeptionell die Möglichkeit einer effizienten direkten Hemmung der HCV-Replikation erfolgreich unter Beweis gestellt (Lamarre D et al. Nature 2003; 426: 186 – 189). Aufgrund von kardiotoxischen Nebenwirkungen im Tierversuch wurde BILN2061 jedoch nicht weiter entwickelt (Hinrichsen H et al. Gastroenterology 2004; 127: 1347 – 1355).

In den vorliegenden Arbeiten werden nun die Ergebnisse erster klinischer Erfahrungen mit zwei neuen HCV-Proteaseinhibitoren (Telaprevir und Boceprevir) vorgestellt, die gegenwärtig in Phase-2-Studien weiter erprobt werden.

Zusammenfassung

In zwei randomisierten, doppelblind placebo-kontrollierten Phase-1b-Studien wurde Telaprevir (VX-950, Vertex Pharmaceuticals Inc., Cambridge, MA, USA) bei Patienten mit einer chronischen Hepatitis C untersucht. Telaprevir ist ein hochspezifischer peptidomimetischer Inhibitor der NS3/4A-Protease.

Zunächst wurde in einer Dosisfindungsstudie bei Patienten mit einer HCV-Genotyp-1-Infektion, die bisher keine antivirale Therapie erhalten oder aber auf eine Interferon-basierte Therapie nicht

dauerhaft angesprochen hatten, die Gabe von Telaprevir mit 3×450 mg, 3×750 mg oder 2×1250 mg pro Tag p.o. als Monotherapie über 14 Tage untersucht (Reesink HW et al. Gastroenterology 2006; 131: 997 – 1002). Die Behandlung wurde ohne schwere Nebenwirkungen gut vertragen und es kam bei allen Patienten zu einem Abfall der HCV-RNA-Konzentration um mehr als $2 - 3 \log_{10}$ IU/ml. Die höchste Effektivität zeigte sich in der 3×750 mg-Gruppe mit einem mittleren Abfall der Viruslast um $4,4 \log_{10}$ IU/ml HCV-RNA. Insbesondere in den Gruppen mit 3×450 mg und 3×1250 mg pro Tag, aber auch bei Patienten mit einer Gabe von 3×750 mg, kam es jedoch zu einem Durchbruch mit Wiederanstieg der HCV-RNA-Konzentration unter der Therapie, der mit einer Selektion von resistenten Mutationen assoziiert war (Sarrazin C et al. Gastroenterology 2007; 132: 1767 – 1777).

In einer zweiten Studie wurde daher die effektivste Dosis von 3×750 mg Telaprevir ausgewählt und unter Hinzunahme von PEG-Interferon untersucht, ob durch eine solche Kombinationstherapie eine Verhinderung der Resistenzentwicklung erreicht werden kann (Forestier N et al. Hepatology 2007; in press). In dieser Studie wurden „therapie-naive“-Patienten mit einer HCV-Genotyp-1-Infektion mit PEG-Interferon- α -2a $180 \mu\text{g}$ s.c. pro Woche, Telaprevir 3×750 mg p.o. pro Tag oder der Kombination aus beiden Substanzen über 14 Tage behandelt. Unter dieser Behandlung wurden erneut keine gravierenden Nebenwirkungen beobachtet. Der mittlere Abfall der Viruslast zum Ende der Therapie betrug für die Gabe von PEG-Interferon als Monotherapie, Telaprevir als Monotherapie bzw. die Kombinationstherapie 1,0, 4,0 und $5,5 \log_{10}$ IU/ml HCV-RNA. Die Entwicklung von resistenten Mutanten wurde in den ersten Tagen während des Abfalls der Viruskonzentration sowohl bei der Telaprevir-Monotherapie als auch – allerdings in geringerem Maße – unter der Kombination mit PEG-Interferon- α -2a beobachtet. Nur unter der Telaprevir-Monotherapie kam es zu einem Wirkungsverlust mit Wiederanstieg der HCV-RNA, wohingegen bei allen Patienten mit einer Kombinationstherapie ein kontinuierlicher Abfall der HCV-RNA-Konzentration über die Dauer der 14-tägigen Behandlung nachweisbar war.

Während die Entwicklung von Telaprevir zunächst auf die Ersttherapie bisher nicht vorbehandelter Patienten abzielte, wurde der Proteaseinhibitor Boceprevir

(SCH503034, Schering-Plough, Kenilworth, NJ, USA) in der vorliegenden Studie ausschließlich bei Patienten mit fehlendem virologischen Ansprechen (Non-Responder) auf eine PEG-Interferon/Ribavirin-Kombinationstherapie untersucht. Boceprevir ist ebenfalls ein spezifischer NS3/4A-Proteaseinhibitor mit hoher Aktivität im HCV-Replikationssystem *in vitro* (Malcolm BA et al. *Antimicrob Agents Chemother* 2006; 50: 1013–1020). In einer randomisierten, doppelblind placebokontrollierten Phase-1b-Studie wurden Patienten mit einer HCV-Genotyp-1-Infektion eingeschlossen, bei denen unter einer vorausgegangenen Behandlung mit PEG-Interferon- α -2b und Ribavirin über mindestens 12 Wochen ein Abfall der HCV-RNA um weniger als 2 \log_{10} -Stufen bzw. bei einer längeren Behandlung keine Negativierung der HCV-RNA im Blut nachweisbar war. Unter der sequenziellen Gabe von PEG-Interferon- α -2b 1,5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ KG s.c. pro Woche über 14 Tage, Boceprevir 3 \times 200 bzw. 3 \times 400 mg p.o. pro Tag über 7 Tage und der Kombination aus beiden Substanzen über 14 Tage und jeweils ca. 14-tägigen Pausen zwischen den verschiedenen Therapieregimes sollte die Effektivität des Proteaseinhibitors in der Monotherapie untersucht und herausgefunden werden, ob das fehlende virologische Ansprechen auf PEG-Interferon- α -2b durch eine Kombinationstherapie mit dem Proteaseinhibitor durchbrochen werden kann. Weder unter der Behandlung mit Boceprevir allein noch in Kombination mit PEG-Interferon- α -2b wurden schwere Nebenwirkungen beobachtet. Die PEG-Interferon-Monotherapie bestätigte das Einschlusskriterium des fehlenden Ansprechens auf die vorausgegangene Therapie mit einem mittleren Abfall der HCV-Viruslast um lediglich 1,08 bis 1,26 \log_{10} IU/ml HCV-RNA. Unter der alleinigen Gabe von Boceprevir in der 3 \times 200 mg- bzw. der 3 \times 400 mg-Gruppe kam es zu einem mittleren Abfall der HCV-RNA-Konzentration um 1,08 bzw. 1,61 \log_{10} -Stufen. Die Kombinationstherapie zeigte demgegenüber eine Steigerung mit einem Abfall der HCV-RNA-Konzentration um 2,45 und 2,88 \log_{10} -Stufen in der 200 mg- bzw. 400 mg-Boceprevir-Gruppe.

Kommentar

Die dauerhaften Ansprechraten bei der Behandlung der chronischen Hepatitis C haben sich in den letzten 15 Jahren deutlich verbessert. Dennoch werden mit der ge-

genwärtigen Standardtherapie, bestehend aus PEG-Interferon und Ribavirin, viele Patienten nicht effektiv behandelt. Dazu zählen zum einen Patienten mit einem fehlenden virologischen Ansprechen oder solche mit einem Rückfall nach Beendigung der Therapie. Bei ca. 10% der Patienten kommt es zudem zu nebenwirkungsassoziierten Therapieabbrüchen. Zum anderen existiert aber auch eine große Gruppe von Patienten, die gegenwärtig nicht behandelt werden, weil sie die Interferon- und Ribavirin-assoziierten Nebenwirkungen fürchten, insbesondere vor dem Hintergrund der langen Therapiedauer (Hueppe D et al. *Hepatology* 2006; 44 [Suppl1]: 338A; Zehnter E et al. *J Hepatol* 2007; 46 [Suppl1]: 248A).

Eine weitere große Gruppe von Patienten erhält keine Therapie, da aufgrund von Begleiterkrankungen (z.B. schwere autoimmune oder psychiatrische Erkrankungen) oder sonstigen Umständen (z.B. Nieren-, Herztransplantation) Kontraindikationen bestehen. Nicht zuletzt sind lebertransplantierte Patienten zu nennen, bei denen der Verlauf durch fehlende effektive Therapiemöglichkeiten der HCV-Infektion deutlich schlechter ist als bei Lebertransplantationen auf Grundlage anderer Erkrankungen.

Durch die gegenwärtige Entwicklung direkt antiviral wirksamer Medikamente für die HCV-Infektion (specifically targeted antiviral therapy in hepatitis C, STAT-C) eröffnen sich nun völlig neue Behandlungsmöglichkeiten.

Telaprevir

Die beiden oben vorgestellten Phase-1-Studien zu dem HCV-Proteaseinhibitor Telaprevir zeigen eindrucksvoll das Potenzial einer direkt antiviralen Therapie mit einer Substanz, die in den HCV-Replikationszyklus eingreift und so die Vermehrung des Virus direkt hemmen kann. In der Dosisfindungsstudie von Reesink et al. war die Gabe von 3 \times 750 mg Telaprevir mit einer mittleren Reduktion der Viruslast um 4,4 \log_{10} -Stufen und 4 von 8 Patienten mit einer HCV-RNA-Konzentration < 30 IU/ml nach 2 Wochen Therapie am effektivsten und wurde daher für die weitere Entwicklung ausgewählt. Insgesamt kam es bei allen 3 Dosisgruppen innerhalb von 3 Tagen zu einem mittleren Abfall der Viruslast um ca. 3 \log_{10} -Stufen. Im weiteren Verlauf stiegen jedoch die mittleren Viruskonzentrationen in der 3 \times 450 mg- und 2 \times 1250 mg-Gruppe wieder an, bei einzelnen Patienten auch in der 3 \times 750 mg-Gruppe noch während der

Therapie mit Telaprevir. Nach Beendigung der Therapie kam es bei allen Patienten zu einem Wiederanstieg der HCV-RNA-Konzentration.

Damit wurde bereits in der ersten Studie klar, dass zwar einerseits eine hoch-effektive Hemmung der HCV-Replikation mit der Gabe von Telaprevir erreicht werden kann, dass aber andererseits offensichtlich eine rasche Resistenzentwicklung stattfindet, die noch während der kurzen Therapiedauer von 14 Tagen zu einem Durchbruch mit Wiederanstieg der Viruslast führen kann. Dieser Verdacht wurde in Sequenzuntersuchungen bestätigt, und es konnten vier Aminosäurepositionen im Zusammenhang mit einer Resistenzentwicklung innerhalb der NS3/4A-Protease identifiziert werden: V36, T54, R155, A156 (Sarrazin C et al. *Gastroenterology* 2007; 132: 1767–1777; Kieffer TL et al. *Hepatology* 2007; epub).

Bei dieser raschen Form der Resistenzentwicklung handelt es sich am ehesten um eine Selektion präexistierender, resistenter Virusisolate, die in geringen Mengen bereits vor Therapiebeginn vorhanden sind. Die hohe Replikationseffektivität des Hepatitis-C-Virus zusammen mit einer niedrigen Replikationsgenauigkeit führt bei der HCV-Infektion innerhalb eines Patienten zur Generierung von multiplen, parallel existierenden, unterschiedlichen HCV-Isolaten (Quasispezies). Unter einer direkt antiviralen Therapie kommt es dann sehr rasch zur Selektion von Isolaten, die zufällig eine Mutation tragen, die eine Resistenz gegenüber der eingesetzten Substanz aufweist. Die Wahrscheinlichkeit einer Resistenzentwicklung war in der Dosisfindungsstudie signifikant mit der Höhe der Telaprevir-Plasmaspiegel assoziiert. Im HCV-Replikationsmodell fand sich eine effektive Hemmung von Telaprevir-resistenten Isolaten unter der Gabe von Interferon *in vitro* (Lin K et al. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48: 4784–4792; Lin C et al. *J Biol Chem* 2004; 279: 17508–17514).

Für die zweite Studie wurde daher zum einen die effektivste Telaprevirdosis mit 3 \times 750 mg ausgewählt und zusätzlich eine einmalige Erstdosis von 1250 mg hinzugefügt, um möglichst schnell einen hohen Plasmaspiegel zu erreichen. Zum anderen wurde die Effektivität der Vermeidung einer Resistenzentwicklung unter der Kombinationstherapie mit PEG-Interferon untersucht.

Unter der 14-tägigen Kombinationstherapie kam es bei einem mittleren Abfall der Viruslast um $5,5 \log_{10}$ IU/ml HCV-RNA in der Tat zu einer Steigerung der antiviralen Effektivität im Vergleich zu 4 \log_{10} -Stufen im Vergleichsarm mit 3×750 mg-Telaprevir-Monotherapie. Unter der Kombinationstherapie zeigte sich bei allen Patienten ein kontinuierlicher Abfall der Viruslast, und bei 6 von 8 Patienten fand sich eine HCV-RNA-Konzentration < 30 IU/ml zum Therapieende. Damit konnte klinisch eine Resistenzentwicklung innerhalb der 14-tägigen Behandlung bei allen Patienten durch die Kombinationstherapie aus Telaprevir und PEG-Interferon- α -2a effektiv verhindert werden. Allerdings konnten genotypisch bei Sequenzuntersuchungen innerhalb der ersten Tage der Therapie auch bei Patienten mit einer Kombinationstherapie Resistenzmutationen im Bereich der NS3/4A-Protease nachgewiesen werden.

Gegenwärtig wird die Therapie mit Telaprevir in Kombination mit PEG-Interferon allein bzw. unter zusätzlicher Gabe von Ribavirin in Phase-2b-Studien bei „therapie-naiven“ (PROVE 1- und PROVE 2-Studien) als auch bei Patienten mit fehlendem virologischem Ansprechen bzw. Rückfall auf eine vorausgegangene Therapie (PROVE 3-Studie) mit der Frage nach Verträglichkeit, dauerhaften Ansprechraten, möglicher Resistenzentwicklung und Verkürzung der Therapiedauer im Vergleich zur Standardtherapie untersucht.

Aus der PROVE 1-Studie zur Behandlung der „therapie-naiven“ Patienten liegen erste Zwischenergebnisse vor. Was die Möglichkeit einer Therapieverkürzung angeht, konnten für eine Behandlung über insgesamt 12 Wochen in einer kleinen Patientengruppe ($n=17$) dauerhafte Ansprechraten von 35% (6/17) erreicht werden (McHutchison JG et al. J Hepatol 2007; 46 [Suppl1]: 296A). Damit konnte konzeptionell die erhoffte Möglichkeit einer Steigerung der Ansprechraten durch eine Tripletherapie mit Telaprevir, PEG-Interferon und Ribavirin bestätigt werden, da wohl auch ohne direkten Vergleich die Ansprechraten unter einer alleinigen PEG-Interferon/Ribavirin-Kombinationstherapie niedriger liegen würden. Da nur bei Patienten mit einem raschen Abfall der HCV-RNA-Konzentration (< 10 IU/ml zu Woche 4) eine Verkürzung der Therapie auf 12 Wochen durchgeführt wurde, liegt allerdings eine Positivselektion vor. Insgesamt ist eine generelle Verkürzung der Therapie auf 12 Wochen offensichtlich mit einer Tripletherapie

nicht möglich. Im Herbst 2007 werden die Zwischenergebnisse zur Behandlung über insgesamt 24 Wochen erwartet. Dabei erhalten die Patienten 12 Wochen Dreifachtherapie gefolgt von weiteren 12 Wochen einer Standardkombinationstherapie.

In der Interimanalyse der PROVE 1-Studie über alle Therapiearme fand sich unter der Dreifachtherapie nach 12 Wochen bei 70% der Patienten eine negative HCV-RNA-Konzentration (< 10 IU/ml). In einer weiteren Phase-1-Studie mit einer Tripletherapie aus Telaprevir, PEG-Interferon- α -2a und Ribavirin über 4 Wochen war zum Therapieende bei 12 von 12 Patienten (100%) keine HCV-RNA (< 10 IU/ml) im Blut mehr nachweisbar gewesen (Rodriguez-Torres M et al. Hepatology 2006; 44 [Suppl1]: 532A). Zu den deutlich schlechteren Ansprechraten mit 70% HCV-RNA-Negativität nach 12 Wochen Tripletherapie in der Phase-2-Studie dürften im Wesentlichen zwei Faktoren beigetragen haben: Zum einen wurde die Behandlung zwar in den Phase-1-Studien über 2–4 Wochen von allen Patienten gut vertragen. Im Rahmen der Phase-2-Studie wurde jedoch von Telaprevir-assoziierten Nebenwirkungen mit insbesondere allergischen Hautreaktionen, gastrointestinalen Beschwerden und einer verstärkten Anämie berichtet, die bei ca. 11% der Patienten zu einem Therapieabbruch führten. Zum anderen kam es offensichtlich bei ca. 7% der Patienten zu einer Resistenzentwicklung mit einem Wiederanstieg der HCV-RNA-Konzentration unter Therapie (McHutchison JG et al. J Hepatol 2007; 46 [Suppl1]: 296A). Dies ist sicherlich unter anderem auf die notwendige, 3-mal-tägliche Gabe von Telaprevir zurückzuführen. Während in einer Phase-1-Studie bei wenigen Patienten die exakt 8-stündliche Einnahme sichergestellt werden kann, ist bei einer eigenverantwortlichen Einnahme der Medikation in einer Phase-2-Studie mit einer deutlich geringeren Compliance zu rechnen. Aufgrund der hohen HCV-Replikationseffektivität kann es bei Schwankungen des Telaprevirwirkspiegels rasch zu Resistenzentwicklungen kommen. Diese Probleme sind aus der Therapie der HIV-Infektion gut bekannt und haben zu einer Optimierung der Behandlungseffektivität bei möglichst einmal täglicher Medikamenteneinnahme geführt.

In der PROVE 2-Studie wird neben einer Tripletherapie auch die Effektivität einer Kombinationstherapie mit Telaprevir und PEG-Interferon- α -2a ohne die Gabe von

Ribavirin untersucht. In einer kürzlichen Stellungnahme der Firma Vertex fand sich jedoch bereits in der laufenden Studie ein schwächerer Abfall der HCV-RNA-Konzentration unter diesem Therapieregime (Vertex Pharmaceuticals Inc., Presseerklärung, Juni 2007). Damit kann auf die Ribavirinegabe auch bei der künftigen Standardtherapie der Hepatitis C vermutlich nicht verzichtet werden.

Zudem werden sich die dauerhaften Ansprechraten nach einer 24-wöchigen Therapie unter Hinzunahme von Telaprevir mit den Ergebnissen der gegenwärtigen individualisierten Therapie bei der HCV-Genotyp-1-Infektion messen lassen müssen. Bei einer Subgruppe von ca. 20% der Patienten mit niedriger Ausgangsviruslast (< 600000 bis 800000 IU/ml) und raschem virologischem Ansprechen (RVR, HCV-RNA < 50 IU/ml nach 4 Wochen) liegen die dauerhaften Ansprechraten nach 24 Wochen Standardtherapie mit PEG-Interferon und Ribavirin bei ca. 90% (Zeuzem S et al. J Hepatol 2006; 44: 97–103; Jensen DM et al. Hepatology 2006; 43: 954–960).

Zur vergleichenden Beurteilung der dauerhaften Ansprechraten unter der Tripletherapie mit Telaprevir sind entsprechende Subgruppenanalysen (niedrige Ausgangsviruslast, rasches virologisches Ansprechen) notwendig. Allerdings ist gegenwärtig nicht klar, ob die Kinetik des Abfalls der HCV-RNA-Konzentration zur Prädiktion des Ansprechens und Festlegung der Therapiedauer auch unter der Therapie mit einem Proteaseinhibitor möglich ist. Bei der relativ kleinen Zahl von Patienten mit einer insgesamt 12-wöchigen Tripletherapie fanden sich keine Unterschiede in Bezug auf die Geschwindigkeit des HCV-RNA-Abfalls innerhalb der ersten 4 Wochen bei Patienten mit dauerhaftem Therapieansprechen oder Wiederanstieg der HCV-RNA nach Therapieende (McHutchison JG et al. J Hepatol 2007; 46 [Suppl1]: 296A).

Boceprevir

Bei Patienten mit einer HCV-Genotyp-1-Infektion und fehlendem Ansprechen auf eine PEG-Interferon/Ribavirin-Kombinationstherapie (Non-Responder) kommt es bei einer Wiederholung der Behandlung mit der Standardtherapie in max. 10% der Fälle zu einem dauerhaften Ansprechen (Poynard T et al. Hepatology 2006; 44 [Suppl1]: 606A). Patienten mit fehlendem virologischem Therapieansprechen stellen eine heterogene Gruppe dar, bei denen vermutlich verschiedene Wirts- und Virusfaktoren wie z.B. Rasse,

Fibrosegrad, Alter, Viruslast und spez. HCV-Sequenzen zu einer Resistenz, insbesondere gegenüber Interferon- α , führen. Grundsätzlich ist daher sicherlich auch die Entwicklung von potenteren Interferonen bzw. alternativen immunmodulatorisch wirksamen Substanzen wünschenswert.

Mit dem NS3/4A-Proteaseinhibitor Boceprevir, der in vitro als potenter Inhibitor der HCV-Replikation identifiziert werden konnte (Venkatraman S et al. *J Med Chem* 2006; 49: 6074–6086), wurde nun in der vorliegenden Phase-1-Studie untersucht, ob bei der Patientengruppe der Genotyp-1-Non-Responder ein Abfall der HCV-RNA-Konzentration induziert werden kann. Unter einer Monotherapie mit Boceprevir 3 \times 400 mg über 14 Tage kam es zu einem Abfall der Viruslast um 1,61 log₁₀-Stufen. In der Kombination von 3 \times 400 mg Boceprevir pro Tag plus PEG-Interferon- α -2b für 14 Tage fand sich eine Steigerung mit einer mittleren Reduktion der Viruslast um 2,88 log₁₀ IU/ml HCV-RNA. Bei 4 von 10 Patienten konnte ein Abfall der HCV-RNA-Konzentration unter die Nachweisgrenze (<10 IU/ml) erzielt werden. Damit konnte das vorbestehende fehlende Ansprechen bei den bisherigen Non-Respondern durch die Kombinationstherapie mit einem Proteaseinhibitor offensichtlich durchbrochen werden. Möglicherweise ist hierfür auch die Aufhebung einer Hemmung der angeborenen Immunität durch die NS3/4A-Protease, wie sie in vitro gezeigt werden konnte, durch die Gabe des Proteaseinhibitors von Bedeutung (Foy E et al. *Science* 2003; 300: 1145–1148).

Auch unter der Monotherapie mit Boceprevir konnte bei einigen Patienten ein Wiederanstieg der HCV-RNA-Konzentration noch während der Therapie beobachtet werden. Bei ersten populationsbasierten Sequenzuntersuchungen fand sich in einzelnen Fällen eine Mutation an Position T54 der NS3/4A-Protease unter der Therapie (Zeuzem S et al. *J Hepatol* 2005; 42 [Suppl1]: 233A). Weitere Untersuchungen mit Sequenzierung von multiplen Klonen der HCV-Quasispezies stehen noch aus.

Bei der Betrachtung der Viruskinetik der einzelnen Patienten unter der PEG-Interferon- α -2b-Monotherapie bzw. der Kom-

binationstherapie mit Boceprevir fällt jeweils ein leichter Anstieg der HCV-RNA-Konzentration kurz vor der erneuten PEG-Interferongabe auf. Dies ist vermutlich auf die Pharmakokinetik des PEG-Interferon- α -2b mit einer Halbwertszeit von ca. 40 Stunden zurückzuführen. Ob dieser Anstieg der Viruskonzentration für eine mögliche Resistenzentwicklung gegenüber dem Proteaseinhibitor von Bedeutung ist, muss in zukünftigen Studien untersucht werden.

In einer gegenwärtig laufenden Phase-2-Studie wird nun überprüft, ob der initiale Abfall der HCV-RNA-Konzentration unter einer Tripletherapie mit Boceprevir, PEG-Interferon und Ribavirin bei Patienten mit fehlendem Ansprechen auf eine vorangegangene Standardtherapie sich auch in erhöhte dauerhafte virologische Ansprechraten fortsetzen lässt. Dabei wird zur Steigerung der Wirksamkeit eine höhere Boceprevir-Dosis eingesetzt. Interimanalysen zu dieser Studie liegen nicht vor, und mit einer abschließenden Auswertung ist Ende 2007 zu rechnen. Parallel wurde zusätzlich eine Phase-2-Studie zur Behandlung von „therapie-naiven“ Patienten mit einer HCV-Genotyp-1-Infektion mit Boceprevir 3 \times 800 mg, PEG-Interferon- α -2b und Ribavirin begonnen (SPRINT-1 Studie).

Zur Verträglichkeit von Boceprevir liegen noch relativ wenige Daten vor. In den Phase-1-Studien wurden keine schweren Nebenwirkungen registriert. Ähnlich wie Telaprevir wird auch Boceprevir 3-mal täglich gegeben, sodass hier ebenfalls die exakte zeitliche Einnahme der Tabletten für die Vermeidung einer Resistenzentwicklung von wesentlicher Bedeutung sein dürfte. Sowohl für Telaprevir als auch für Boceprevir liegen bisher keine publizierten Daten zur Behandlung von Patienten mit anderen HCV-Genotypen als Genotyp 1 vor. Aufgrund der hohen Heterogenität der verschiedenen HCV-Isolate, mit einer Homologie der Aminosäuresequenz von lediglich ca. 70% zwischen verschiedenen HCV-Genotypen, sind hier durchaus niedrigere antivirale Aktivitäten denkbar. Für den eingangs bereits erwähnten HCV-Proteaseinhibitor BILN2061 fand sich beispielsweise ein wesentlich geringerer Abfall der HCV-

RNA-Konzentration bei Patienten mit einer HCV-Genotyp-2/3-Infektion im Vergleich zum Genotyp 1 (Reiser M et al. *Hepatology* 2005; 41: 832–835).

Schlussbemerkung

Insgesamt wird es sicherlich zu einer wesentlichen Erweiterung der Therapieoptionen der HCV-Infektion durch die Entwicklung der beiden hier vorgestellten Proteaseinhibitoren und weiterer direkt antiviral wirksamer Substanzen kommen, die sich derzeit noch in der präklinischen Entwicklung befinden. Die Forschung steht jedoch erst am Anfang, und viele Fragen, wie Verträglichkeit, Effektivität bei verschiedenen Genotypen, mögliche dauerhafte Ansprechraten, notwendige Dauer der Kombinationstherapie mit der direkt antiviralen Substanz und Resistenzentwicklung müssen durch zukünftige Studien beantwortet werden.

Grundsätzlich sollte dabei das Ziel eines dauerhaften virologischen Therapieansprechens mit Viruselimination im Vordergrund stehen. Dies wird vermutlich auf Jahre hinaus nur in einer Kombinationstherapie mit Interferon alfa zu erreichen sein. Daneben wird sich für Patienten, bei denen der Einsatz von Interferon- α aus verschiedenen Gründen nicht möglich oder nicht erfolgreich ist, die zukünftige Behandlung, in Analogie zur HIV-Therapie, mittels Kombinationstherapien aus verschiedenen, direkt antiviral wirksamen Substanzen gestalten.

Ob durch eine solche kontinuierliche effektive Hemmung der Virusreplikation über einen bestimmten Zeitraum auch ein dauerhaftes Therapieansprechen erreicht werden kann, müssen zukünftige Studien zeigen.

Prof. Dr. med. Christoph Sarrazin
Medizinische Klinik I,
Zentrum der Inneren Medizin,
Klinikum der J.-W.-Goethe-Universität
Theodor-Stern-Kai 7
60590 Frankfurt am Main
Tel.: ++49/69-63 01 51 22
Fax: ++49/69-63 01 64 48
sarrazin@em.uni-frankfurt.de