

Prof. Dr. Gerd Fätkenheuer

Korezeptor-Antagonisten

Aktuell befinden sich mehrere Substanzen aus der Klasse der CCR5-Antagonisten in der klinischen Entwicklung. Nach den ersten klinischen Studien scheint es sich um sehr gut verträgliche und wirksame, oral einzunehmende Substanzen zu handeln. Vorteile sind voraussichtlich die fehlende Kreuzresistenz mit den derzeit gängigen Medikamenten sowie die langsame Resistenzentwicklung. Nachteile sind die aufwändige Bestimmung des Rezeptor-Tropismus vor Therapiebeginn sowie möglicherweise ein Shift des Tropismus während der Behandlung.

Prinzipiell unterscheidet man beim Eintritt von HIV in die Zelle drei Schritte:

1. Bindung des viralen Glycoproteins gp120 an den zellulären Rezeptor CD4 („Attachment“).
2. Bindung an einen Korezeptor (CCR5 oder CXCR4).
3. Konformationsänderung im viralen Hüllprotein durch die Korezeptorbindung (Fusion).

Bedeutung der Chemokinrezeptoren

Die beiden zellulären Rezeptoren CCR5 und CXCR4 sind Chemokinrezeptoren, werden aber auch als Korezeptoren bezeichnet, da sie für den Zelleintritt von HIV eine zentrale Rolle spielen. Physiologischerweise dienen sie als Rezeptoren für verschiedene Chemokine: CCR5 für Rantes, MIP 1 alpha sowie MIP-1 beta; CXCR4 für SDF 1. Je nachdem, ob HIV CCR5 oder CXCR4 als Korezeptor benutzt, unterscheidet man CCR5-trope oder CXCR4-trope HIV-Stämme. CCR5 benutzende Stämme finden sich insbesondere in den Frühstadien der Erkrankung häufiger. Da der Infektionsweg hier hauptsächlich über Makrophagen erfolgt, spricht man auch von M-tropen Viren. Im Gegensatz dazu werden – insbesondere in späteren Stadien – T-Zellen überwiegend über den CXCR4-Rezeptor infiziert, weshalb man hier von T-tropen Viren spricht. T-trope Viren sind mit einem aggressiveren Verlauf der HIV-Infektion verknüpft worden. Wegen ihres Verhaltens in der Zellkultur werden sie auch als Syncytium-induzierende (SI) Viren bezeichnet.

M-trope Stämme haben diese Eigenschaft nicht und werden daher auch nicht-Syncytium-induzierende (NSI) Viren genannt (Abb. 1).

Häufigkeit von CCR5-tropen Stämmen

„Reine“ CCR5- bzw. CXCR4-trope Viruspopulationen sind selten (auch in der Primärinfektion). Viel häufiger findet sich ein so genanntes dual tropes Virus, welches sowohl CCR5 als auch CXCR4 als Eintrittspforte benutzen kann. Die Häufigkeit solcher dual troper Viren bzw. CXCR4-troper Viren steigt mit abnehmender Helferzellzahl und hoher Viruslast. Dennoch findet sich auch bei weit fortgeschrittenen Patienten in der überwiegenden Zahl reines CCR5-tropes Virus (Abb. 2). Wie sich der Tropismus im Einzelfall entwickelt, kann man nicht vorhersagen.

CCR5-Antagonisten in der Entwicklung

Derzeit befinden sich drei Substanzen aus der Gruppe der CCR5-Antagonisten in fortgeschrittenen Stadien (Phase 2-3) der klinischen Entwicklung: SCH 417690 (SCH D, Vicriviroc; Fa. Schering), Maraviroc (UK427,857; Fa. Pfizer) und die GW 873140 (Fa. GlaxoSmithKline). Der erste CCR5-Antagonist, der bei Patienten an-

gewendet wurde, war die Substanz SCH C. In einer Phase-1-Studie über 10 Tage zeigte sich ein Abfall der Viruslast um ca. 0,75 log₁₀. Das Medikament wurde insgesamt gut vertragen, führte aber zu einer Verlängerung der QT-Zeit im EKG. Deshalb wird derzeit die verwandte Substanz SCH D weiter entwickelt, welche diese Nebenwirkung bisher nicht zeigt. Zur Zeit finden Phase-2-Studien mit SCH D statt. Die Phase-3-Studien sollen noch 2005 beginnen.

Eine weitere Substanz aus dieser Klasse ist UK 427857 (Maraviroc). Sie ist bisher am umfangreichsten bei Patienten untersucht. In einer Phase-1-Studie mit 10-tägiger Gabe in unterschiedlicher Dosierung (einmal 25 mg pro Tag, zweimal 100 mg pro Tag) zeigte sich unter der höheren Dosierung ein Abfall der Viruslast um 1,42 log₁₀ (Abb. 3). UK-427857 wird anscheinend sehr gut vertragen, als einzige Nebenwirkung wurde bisher eine Hypotonie beobachtet. Weltweite Phase-3-Studien laufen bereits.

Die dritte Substanz im Bunde ist GW 873140. Auch hier zeigte sich in Phase-1-Studien ein guter, dosisabhängiger antiviraler Effekt. Derzeit werden große Phase-2-Studien mit dieser Substanz durchgeführt.

Potenzielle Probleme

Die Anwendung von CCR5-Antagonisten setzt eine Untersuchung auf den vorliegenden Tropismus voraus. Dieser Test ist methodisch sehr aufwändig und wird bisher weltweit nur von einem Laboratorium angeboten. Für die breite Anwendung der CCR5-Inhibitoren ist es deshalb von entscheidender Bedeutung, dass weitere,

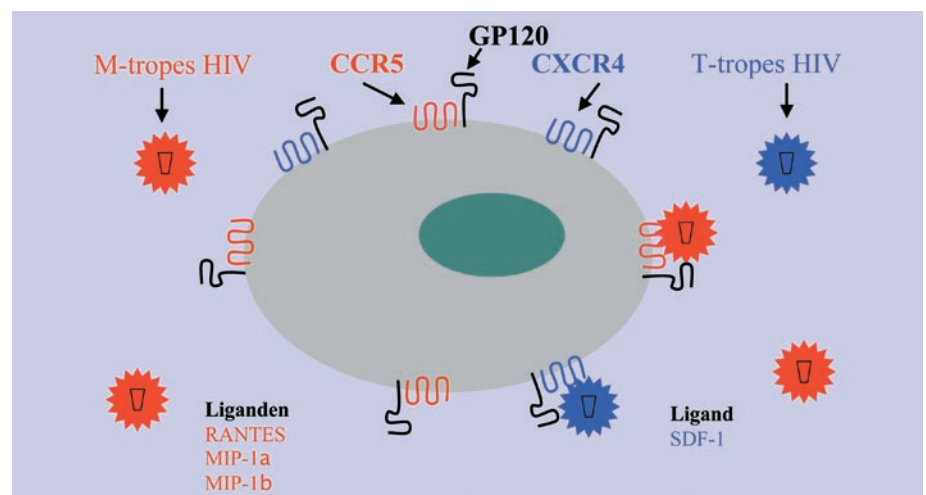


Abb. 1: Chemokinrezeptoren auf CD4-Zelle

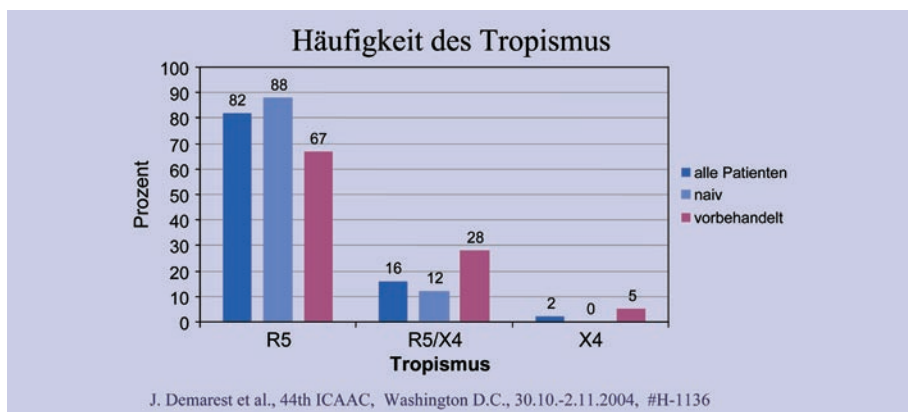


Abb. 2: Korezeptor-Tropismus – Häufigkeit des Tropismus

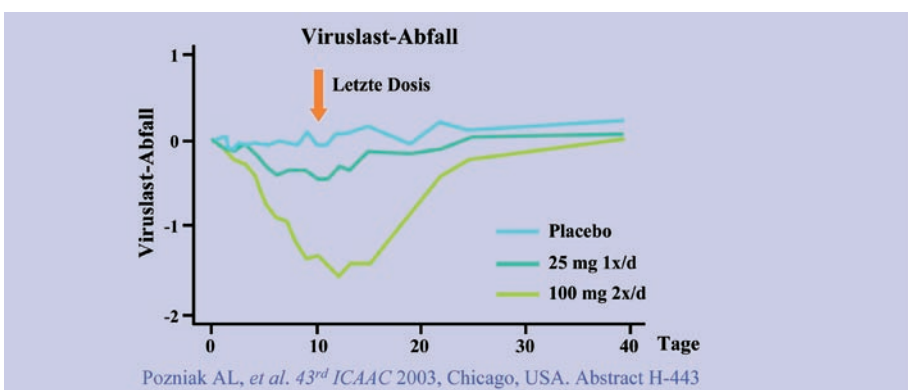


Abb. 3: Virologischer Effekt des CCR5-Inhibitors UK-427857

weniger aufwendige Testmethoden entwickelt werden. Ein potenzielles Problem bei der Anwendung der CCR5-Antagonisten ist ein Ausweichen des Virus auf den CXCR4-Rezeptor („Coreceptor-Shift“). Dies würde zu einem Wirkungsverlust des CCR5-Inhibitors führen, da der CXCR4-Weg nicht durch ihn beeinflusst wird. In einer Studie mit UK 427587 wurde bei einem Patienten, der ein dual tropes Virus aufwies und irrtümlich in die Studie eingeschlossen wurde, eine solche Änderung des Tropismus gefunden. Es ist bisher allerdings nicht bekannt, ob ein Tropismus-Wechsel auch bei Patienten mit reinem CCR5-Virus auftreten kann.

Unbekannt ist ferner, ob eine echte Resistenzentwicklung bei der Anwendung von CCR5-Inhibitoren zu erwarten ist. Daten von Zellkultur-Passagen legen nahe, dass sich Resistenzen nur sehr langsam entwickeln und deshalb möglicherweise klinisch keine große Rolle spielen. Kreuzresistenzen zu Medikamenten anderer Substanzklassen bestehen nicht.

Mögliche Einsatzgebiete

CCR5-Antagonisten können, da keine Kreuzresistenz zu anderen Substanz-

klassen besteht, möglicherweise bei vorbehandelten Patienten mit multiplen Resistenzen eine Rolle spielen.

In vitro gibt es Hinweise dafür, dass CCR5-Inhibitoren und Fusionshemmer synergistisch wirken könnten. Hieraus ergeben sich für die Zukunft eventuell interessante Kombinationsmöglichkeiten, und zwar sowohl in den frühen Stadien der Infektion als auch bei fortgeschrittener Erkrankung. Eine weitere attraktive Option wäre die Kombination von CCR5- und CXCR4-Inhibitoren, mit der theoretisch eine komplette Hemmung des Viruseintritts möglich sein sollte.

CXCR4-Antagonisten

Die einzige bisher klinisch untersuchte Substanz aus dieser Klasse (AMD 3100) zeigte virologisch keinen Effekt und war außerdem mit ausgeprägten Nebenwirkungen behaftet (Erhöhung der neutrophilen Granulozyten, Parästhesien). Sie wird deshalb nicht weiter entwickelt. Andere Medikamente aus dieser Klasse befinden sich aber in der vorklinischen Prüfung.

Prof. Dr. Gerd Fätkenheuer · Klinik I für Innere Medizin - Infektiologie · Kerperner Str. 62 · 50924 Köln
Tel. 0221/4784886 · Fax 0221/478 3424
E-mail: g.fatkenheuer@uni-koeln.de

CCR5-Antagonist verschlechtert Hepatitis C nicht

Menschen mit einer delta32-Deletion des CCR5-Genes haben häufiger eine HCV-Infektion, eine höhere HCV-Viruslast, eine höhere GPT und häufiger eine ausgeprägtere Fibrose. Patienten mit vielen CCR5-Rezeptoren könnten HCV besser in Schach halten, denn der Rezeptor sei für das Anlocken von T-Zellen wichtig, die wiederum bei der Elimination von HCV in der akuten Phase der Infektion eine Rolle spielen. Deshalb, so wurde spekuliert, könne sich ein CCR5-Antagonist bei HCV/HIV-Koinfizierten ungünstig auswirken. Nach Befunden französischer Forscher von der Universität Montpellier braucht man das nicht zu befürchten. Die Wissenschaftler untersuchten die CCR5-Rezeptordichte bei 51 HCV/HIV-Koinfizierten. Die Rezeptordichte der T-Lymphozyten korrelierte weder mit der HCV-Viruslast noch mit der GPT oder GOT noch mit dem Schweregrad bzw. der Progression der Fibrose oder der Entzündung. ■

Vincent T et al.: T-cell surface CCR5 density is not correlated with hepatitis severity in hepatitis C virus/HIV-coinfected individuals: implications for the therapeutic use of CCR5 antagonists. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005; 38: 305-309

Shift von R5- zu X4-Tropismus unter HAART

Selbst unter einer voll suppressiven HAART kann es zu einem Shift des Virustropismus kommen. In einer französischen Studie wurde der Tropismus bei 32 Patienten (mittlere Viruslast 100.000 Kopien/ml, CD4-Zahl 40/μl) bei Therapiebeginn mittels genetischer Analyse sowie 30 bis 60 Monate später anhand der proviralen DNA aus PBMCs untersucht. Bei allen Patienten war die Viruslast innerhalb von sechs Monaten unter die Nachweisgrenze gesunken und dort geblieben.

Bei 11/23 Patienten (48%) mit initial überwiegend R5-tropen Viren kam es im Lauf der Zeit unter der voll suppressiven HAART zu einer Zunahme der X4-tropen Viren, wobei sich der Shift in keinem Fall zurück entwickelte. Bei den übrigen 12/23 Patienten blieb der R5-Tropismus dominant. Neun der insgesamt 32 Patienten hatten bei Therapiebeginn überwiegend X4-trope Viren, was auch so blieb.

Die CD4-Zahl der drei Patientengruppen vor der Therapie war vergleichbar. Am Ende der fünfjährigen Studie hatten die Patienten mit X4-tropen Viren weniger CD4-Zellen (p=0,02).

Der beobachtete Tropismus-Shift kann, so die Autoren aus Toulouse, zwei mögliche Ursachen haben. Entweder die X4-tropen Varianten vermehren sich bevorzugt unter der HAART auf einem niedrigen Niveau, infizieren PBMCs und bilden so zelluläre Reservoirs, oder mit einem X4-tropen Virus infizierte Zellen leben länger als solche, die mit einem R5-tropen Virus infiziert sind, was zur Dominanz der X4-tropen Varianten unter einer effektiven HAART nach fünf Jahren geführt hat. ■

Delobel P et al.: R5 to X4 switch of the predominant HIV-1 population in cellular reservoirs during effective highly active antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005; 38: 382-392