

CCR5-Hemmer

Neuer Angriffspunkt bei HIV-Infektion

Susanne Heinzl, Stuttgart

CCR5-Hemmer wie Maraviroc gehören zu den so genannten Eintrittshemmern. Ein Eintrittshemmer ist auch der Fusionshemmer Enfuvirtid (Fuzeon®), der schon seit 2003 im Handel verfügbar ist. Maraviroc (Celsenti®) steht seit Mitte Oktober 2007 zur Behandlung von bereits vorbehandelten Patienten zur Verfügung. Er ist das erste HIV-Therapeutikum, das nicht am Virus, sondern am Wirt angreift.

Im Lebenszyklus eines HI-Virus gibt es verschiedene Möglichkeiten, therapeutisch anzugreifen und die weitere Vermehrung des Virus zu unterbinden. Wie **Abbildung 1** zeigt, können so genannte *Eintrittshemmer* das Eindringen des Virus in die Immunzelle verhindern.

In der Zelle wirken die schon lange bekannten nucleosidischen und nicht-nucleosidischen *Reverse-Transcriptase-Hemmer* wie Zidovudin oder Efavirenz sowie die *Proteasehemmer* wie Darunavir. Neu sind die *Integrasehemmer* wie Raltegravir (in klinischer Prüfung), sie verhindern den Einbau der viralen DNS in die Wirts-DNS. Noch weitgehend am Anfang der Entwicklung stehen so genannte *Reifungshemmer*, die die Ausreifung der neuen Viren verhindern sollen.

Wie dringen Viren in Wirtszellen ein?

Das HI-Virus besitzt wie alle umhüllten Viren ein Hüll-Protein, das dem Virus das Eindringen in die Wirtszelle ermöglicht. Zunächst heftet sich das Virus an die Membran der Wirtszelle an (attachment) (**Abb. 2**).

Die Fusion der Membranen erfordert ein auslösendes Ereignis, einen Trigger. Dieser Trigger kann beispielsweise ein saurer pH-Wert sein oder – wie im Fall des HI-Virus – die Bindung an einen Co-Rezeptor. Dann folgt die Fusion der Membranen.

Der Eintritt des HI-Virus in die Immunzellen erfolgt also in drei Schritten:

- Anheftung
- Triggerung
- Fusion

So genannte Eintrittshemmer hemmen einen oder mehrerer dieser Schritte. *Fusionshemmer* wie Enfuvirtid verhindern die Fusion der Wirts- und Viruszelle, während *CCR5-Hemmer* die Triggerung verhindern.

Triggerung und Tropismus

Der Eintritt des HI-Virus in die Immunzelle erfordert die Bindung von CD4 gefolgt von einer weiteren Interaktion mit einem von zwei Chemokin-Rezeptoren, CCR 5 oder CXCR4. Ohne diesen Schritt kann keine Fusion der Membranen stattfinden.

- Die meisten HI-Viren nutzen nur den CCR5-Rezeptor, sie werden auch als R5-Viren bezeichnet.
- Viele Viren können beide Rezeptoren benutzen, dies sind R5X4- oder D/M (dual/mixed)-Viren.
- Nur wenige Viren benutzen als Co-Rezeptor für das Eindringen in die Wirtszelle den CXCR4-Rezeptor, dies sind die X4-Viren.

R5-Viren werden vor allem bei neu erkrankten Patienten nachgewiesen, während X4- und D/M-Viren meist erst in späteren Stadien der Erkrankung auftreten. Ein Wechsel (Shift) von R5- auf X4-Viren geht mit einer rascheren Progression der Erkrankung einher.

Der Begriff *Tropismus* beschreibt, welchen Co-Rezeptor das HI-Virus benutzt, um in die CD4+-Zelle zu gelangen (**Abb. 3**).

Membranfusion

Durch die Bindung des Co-Rezeptors an das Virus kommt es zu Änderungen in der gp41-Untereinheit im Virus-Hüllprotein, was dann die Membranfusion

auslöst. Fusionshemmer wie Enfuvirtid wirken auf die gp41-Untereinheit.

Neuinfektion der Zelle wird verhindert

Das bedeutet, dass im Gegensatz zu den anderen Substanzklassen durch Eintrittshemmer eine *Neuinfektion* der Zielzelle verhindert wird, während die bislang verfügbaren antiretroviralen Medikamente alle durch die Hemmung der Virusreplikation in bereits infizierten Zellen wirken.

Wie wirken CCR5-Hemmer?

Das CCR5-Protein ist ein flexibles Protein, dessen Konformation durch einen CCR5-Hemmer wie Maraviroc oder Vicriviroc geändert wird. Aufgrund der allosterischen Änderung ist die Bindung an das HI-Virus gestört.

CCR5-Hemmer sind die ersten HIV-Therapeutika, die an eine Zielstruktur des Wirts binden, sie wirken nicht direkt auf das Virus. CCR5-Hemmer wirken nur auf R5-Viren, nicht auf X4-Viren.

Eine Resistenz kann gegen CCR5-Hemmer auch nicht durch eine Mutation des Virus entstehen. Das Virus kann sich aber insofern ändern, als es als Trigger für den Eintritt nicht mehr den CCR5-Rezeptor, sondern den CXCR4-Rezeptor benutzt. So wurde von einigen Fällen berichtet, bei denen es während der Behandlung mit einem CCR5-Rezeptorantagonisten zur Zunahme von X4- und D/M-Viren kam.

Vor der Therapie ist deshalb eine *entsprechende Analyse* durchzuführen. Hierfür steht ein kommerzieller Test zur Verfügung, der recht teuer ist und lange dauert. Zudem ist die Analysenmethode noch nicht sehr weit entwickelt, mit ihr kann zum Beispiel nicht zwischen D/M- und X4-Viren unterschieden werden.

Dr. Susanne Heinzl, Redaktion Chemotherapie Journal, Birkenwaldstr. 44, 70191 Stuttgart, E-Mail: sheinzl@gmail.com

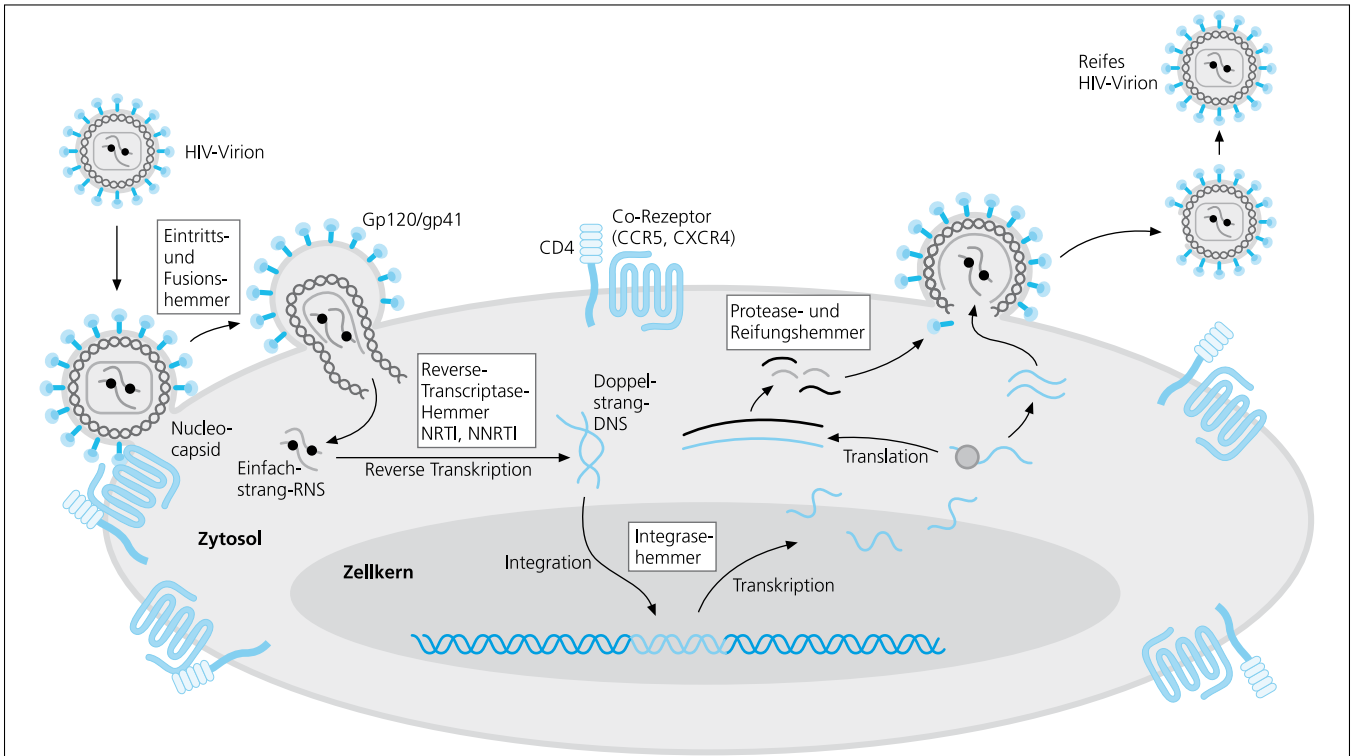


Abb. 1. Der Eintritt des Virus in die Immunzelle ist der erste Schritt zur Virusvermehrung. Der Prozess findet außerhalb der Zelle statt. Alle anderen HIV-Therapeutika wie Reverse-Transcriptase-Hemmer, Integrasehemmer und Protease- sowie Reifungshemmer wirken in der Zelle.

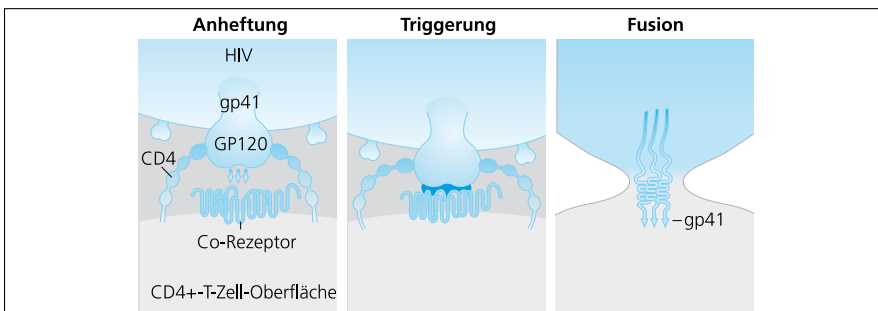


Abb. 2. Der Eintritt des HI-Virus in die CD4+-Zelle läuft in einem dreiphasigen Prozess ab, nämlich Anheftung, Triggerung durch Co-Rezeptorbindung und Fusion.

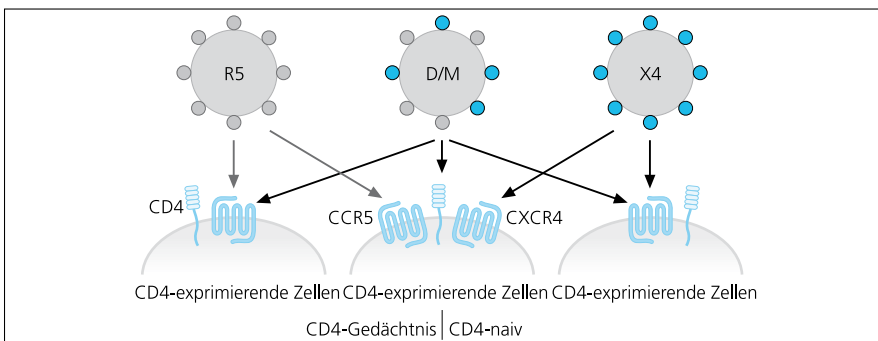


Abb. 3. R5-HI-Viren nutzen nur den CCR5-Rezeptor, um in die CD4+-Zelle zu gelangen. X4-HI-Viren nutzen nur den CXCR4-Rezeptor, während D/M-Viren beide Rezeptoren verwenden können.

Maraviroc

Maraviroc (Abb. 4) ist der erste im Handel verfügbare CCR5-Hemmer. Er wur-

de durch die FDA und die EMA zugelassen in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Therapie für HIV-Infizierte über 16 Jahre, die be-

reits vorbehandelt sind und bei denen ausschließlich CCR5-trope HI-Viren Typ-1 (HIV-1) nachgewiesen wurden. Als Celcentri® steht es seit 15. Oktober 2007 im Handel zu Verfügung.

Pharmakokinetik

Maraviroc wird variabel resorbiert, mehrere Spitzenwerte treten auf. Die mediane *Spitzenplasmakonzentration* ist bei gesunden Probanden 2 Stunden (Bereich: 0,5 bis 4 Stunden) nach oraler Einmalgabe einer 300-mg-Tablette erreicht. Über diesen Dosisbereich ist die Pharmakokinetik von oral appliziertem Maraviroc nicht dosisproportional. Die absolute *Bioverfügbarkeit* einer 100-mg-Dosis beträgt 23 %, bei einer 300-mg-Dosis werden 33 % geschätzt. Maraviroc ist ein Substrat des Efflux-Transporters P-Glykoprotein.

Bei Einnahme mit einem fettreichen Frühstück verringerten sich die maximale Plasmakonzentration und die Fläche unter der Serumkonzentrations-Zeit-Kurve (AUC) bei gesunden Probanden um 33 %. Maraviroc kann in der empfohlenen Dosierung dennoch mit oder ohne Nahrung eingenommen werden. Maraviroc wird im Plasma zu etwa 76 % an Proteine gebunden. Mit Interaktionen

durch Verdrängung aus der Plasmaproteinbindung ist somit nicht zu rechnen. Maraviroc wird hauptsächlich über das *Cytochrom-P450-System* zu inaktiven Metaboliten verstoffwechselt. CYP3A4 ist das wichtigste Enzym für die Metabolisierung.

Nach intravenöser Gabe (30 mg) betrug die Halbwertszeit von Maraviroc 13,2 Stunden, 22 % der Dosis wurden unverändert im Urin ausgeschieden, der Rest über die Fäzes.

Altersabhängige Veränderungen der Pharmakokinetik wurden bislang nicht beobachtet.

Bei Patienten mit *eingeschränkter Nierenfunktion* wurde die Pharmakokinetik von Maraviroc nicht untersucht. Vermutlich ist jedoch der Einfluss einer Niereninsuffizienz auf die Elimination von Maraviroc zu vernachlässigen. In Gegenwart von Hemmern des CYP-3A4-Metabolismus kann die renale Clearance bis zu 70 % der Gesamt-Clearance von Maraviroc ausmachen, sodass dann eine gestörte Nierenfunktion zu erhöhten Maraviroc-Spiegeln führen kann. Eine Dosisanpassung wird deshalb nur bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion empfohlen, die starke CYP3A4-Hemmer erhalten wie Proteaseinhibitoren (außer Tipranavir/Ritonavir) oder Ketoconazol, Itraconazol, Clarithromycin oder Telithromycin.

Maraviroc wird hauptsächlich über die Leber metabolisiert. Von Patienten mit *eingeschränkter Leberfunktion* liegen nur begrenzte Daten vor. Daher sollte die Substanz bei diesen Patienten mit Vorsicht eingesetzt werden.

Es wurden keine relevanten Unterschiede zwischen Weißen, Asiaten und Angehörigen der schwarzen Bevölkerung beobachtet. Bei anderen ethnischen Zugehörigkeiten wurde die Pharmakokinetik nicht untersucht. Auch in Abhängigkeit vom Geschlecht wurden keine relevanten Unterschiede in der Pharmakokinetik beobachtet.

Wirksamkeit

Wirksamkeit und Verträglichkeit wurden unter anderem in den zwei MOTIVATE-Studien (Maraviroc plus optimal background therapy in viremic, ART-experienced patients) untersucht. MOTIVATE 1 wurde mit 601 Patienten in den USA und Kanada, MOTIVATE 2 mit 475 Patienten in Europa, Australien und den USA durchgeführt.

In die randomisierten, doppelblind und Placebo-kontrolliert durchgeführten Phase-IIb/III-Studien wurden Patienten mit folgenden Einschlusskriterien aufgenommen:

- R5-HIV-Virusinfektion
- HIV-RNS > 5000 Kopien/ml
- Antiretrovirale Vorbehandlung oder keine antiretrovirale Behandlung mehr als 4 Wochen
- Resistenz oder/und mehr als 6 Monate Erfahrung mit mindestens einem antiretroviral wirkenden Virostatikum aus drei Klassen (mindestens 2 für Proteasehemmer)

Sie wurden nach dem Gebrauch von Enfuvirtid und nach der HIV-RNS-Kopienzahl (über oder unter 100000 Kopien/ml) stratifiziert und zusätzlich zu optimierter Hintergrundtherapie 2:2:1 randomisiert behandelt mit:

- Maraviroc 150 mg oder 300 mg zweimal täglich
- Maraviroc 150 oder 300 mg einmal täglich
- Placebo

Patienten, die mit einem Ritonavir-geboosterten Proteasehemmer (außer Tipranavir) und/oder Delavirdin behandelt wurden, erhielten die 150-mg-Dosis, alle anderen die 300-mg-Dosis. Primärer Endpunkt war die Änderung der HIV-RNS-Menge nach 48 Wochen.

Die Daten einer geplanten Zwischenanalyse nach 24 Wochen liegen für beide Studien vor. Sie zeigten für die Patienten in den Maraviroc-Gruppen:

- Signifikant bessere Virushemmung
- Signifikant stärkere Erhöhung der CD4+-Zellen
- Keine signifikanten Unterschiede bei den Verträglichkeitsparametern

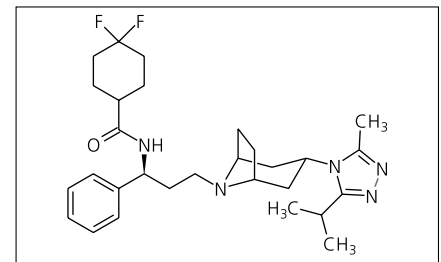


Abb. 4. Maraviroc (Celsentri®, Pfizer)

Die 48-Wochen-Daten der MOTIVATE-1-Studie wurden Mitte September 2007 auf der 47th ICAAC in Chicago präsentiert.

In der MOTIVATE-1-Studie wurden 585 Patienten im Durchschnittsalter von 46 Jahren behandelt. Rund 90 % waren Männer. Knapp die Hälfte erhielt Enfuvirtid, rund 70 % erhielten höchstens 2 Arzneimittel im Rahmen der optimierten Hintergrundtherapie.

Wie **Abbildung 5** zeigt, senkte die Behandlung mit Maraviroc die Zahl der HIV-RNS-Kopien auch nach 48 Wochen signifikant. Signifikant mehr Patienten erreichten eine Senkung unter 400 bzw. 50 Kopien/ml (**Tab. 1**). Die Zahl der CD4+-Zellen stieg signifikant um 59 bzw. 69 Zellen/ml in der Gruppe mit einmal täglicher bzw. zweimal täglicher Maraviroc-Gabe im Vergleich zur Placebo-Gruppe.

Bei rund 60 % der Patienten, die auf eine Behandlung mit Maraviroc nicht ansprachen, konnten zum Zeitpunkt des Therapieversagens X4-Viren nachgewiesen werden. Die Zeit bis zum Therapieversagen war um etwa 30 Tage bei den Patienten kürzer, bei denen D/M- oder/und X4-Viren nachgewiesen werden konnten. Interessant war ferner die Beobach-

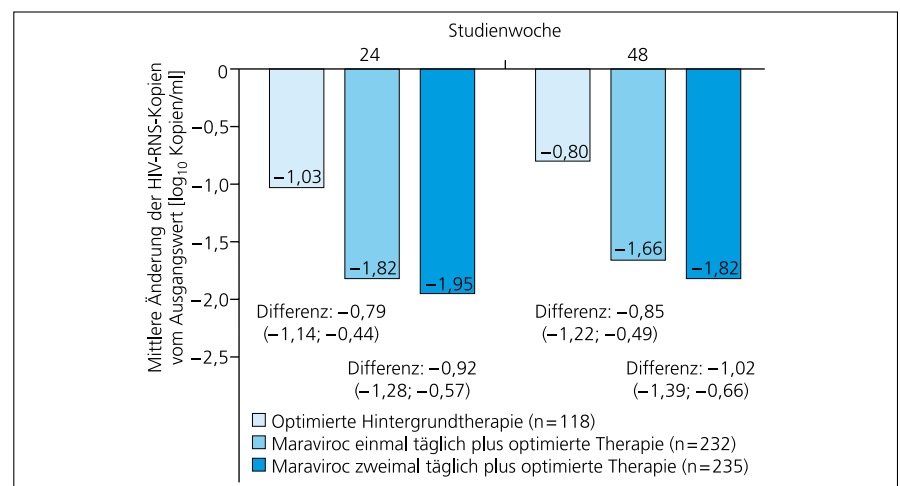


Abb. 5. Primärer Endpunkt der MOTIVATE-1-Studie: Senkung der HIV-RNS-Kopien nach 48 Wochen Behandlung. Die Differenz ist im Vergleich zu optimierter Therapie errechnet.

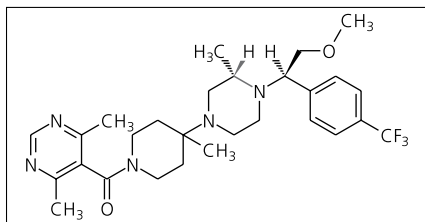
Tab. 1. MOTIVATE-1-Studie: Prozentsatz der Patienten, die unter 400 und unter 50 HIV-RNS-Kopien/ml erreichten

	Unter 400 Kopien		Unter 50 Kopien	
	24 Wochen	48 Wochen	24 Wochen	48 Wochen
Maraviroc zweimal täglich (n = 235)	60,4 %*	57,5 %*	48,5 %*	46,8 %*
Maraviroc einmal täglich (n = 232)	54,7 %*	50,9 %*	42,2 %*	41,8 %*
Plazebo	31,4 %	22,0 %	24,6 %	16,1 %

*Signifikant versus Plazebo

Tab. 2. Nebenwirkungen mit Maraviroc, die mit einer Häufigkeit von ≥ 1 % auftraten und häufiger als unter optimierter Hintergrundtherapie waren.

Erhöhung der Alanin-Aminotransferase, Aspartat-Aminotransferase, Gammaglutamyltransferase; Gewichtsverlust	Häufig
Schwindelgefühl, Parästhesie, Beeinträchtigung des Geschmackssinns, Schläfrigkeit	Häufig
Husten	Häufig
Übelkeit	Sehr häufig
Erbrechen, Bauchschmerzen, Dyspepsie, Gefühl der Aufgebläetheit, Verstopfung	Häufig
Hautausschlag, Juckreiz	Häufig
Muskelkrämpfe, Rückenschmerzen	Häufig
Kraftlosigkeit	Häufig
Schlaflosigkeit	Häufig

**Abb. 6. Vicriviroc (Schering-Plough)**

zung, dass es nach Absetzen der Maraviroc-Behandlung zu einem stärkeren Wiederauftreten von R5-Viren kam.

Nebenwirkungen

Die in den Phase-III-Studien am häufigsten berichteten Nebenwirkungen waren Durchfall, Übelkeit und Kopfschmerzen. **Tabelle 2** zeigt Nebenwirkungen, die bei den Patienten mit Maraviroc 300 mg zweimal täglich plus optimierter Hintergrundtherapie häufiger auftraten, als bei optimierter Hintergrundtherapie allein und die mit einer Häufigkeit ≥ 1 % auftraten.

Wechselwirkungen

Maraviroc ist ein Substrat von CYP3A4. Die gleichzeitige Gabe mit Arzneimitteln, die CYP3A4 induzieren, kann die Plasmakonzentration von Maraviroc reduzieren und dessen therapeutische Wirkung verringern. Die gleichzeitige Gabe mit Arzneimitteln, die CYP3A4 hem-

men, kann die Plasmakonzentration von Maraviroc erhöhen. Wenn Maraviroc zusammen mit CYP3A4-Hemmern oder CYP3A4-Induktoren gegeben wird, wird eine Dosisanpassung empfohlen.

Weitere CCR5-Hemmer

Vicriviroc

Vicriviroc (**Abb. 6**, Schering-Plough) befindet sich derzeit in Phase II/III der klinischen Prüfung. Die optimale Dosierung ist noch nicht ganz sicher, sie muss in weiteren Untersuchungen noch bestimmt werden.

In der ACTG(AIDS Clinical Trial Group)-Studie 5211, einer Phase-II-Studie mit 118 Therapie-erfahrenen Patienten zeigte sich mit einer Dosierung von 10 und 15 mg täglich nach 24 und nach 48 Wochen eine gute Wirkung einer Kombination von Vicriviroc plus Ritonavir im Vergleich zu optimierter Hintergrundtherapie allein.

PRO 140

PRO 140 ist ein humanisierter CCR5-Antikörper, der in vitro R5-HIV hemmt. Das Protein unterscheidet sich von den kleinmolekularen CCR5-Hemmern durch unterschiedliche Bindungsstellen und Hemm-Mechanismen mit unterschiedlichen Resistenzmustern. Hier-

durch ergibt sich die Möglichkeit, die Substanzen zu kombinieren, was in vitro mit einer synergistischen antiviralen Wirkung einhergeht.

Ein weiterer Vorteil von PRO 140 ist seine gute Verträglichkeit. Es treten keine Wechselwirkungen mit Nahrung und anderen Arzneimitteln auf. In der PRO-140-1302-Studie wurden Verträglichkeit, antivirale Aktivität und pharmakokinetische Parameter einer Einzeldosis (0,5, 2 und 5 mg/kg Körpergewicht) bei 39 HIV-Patienten untersucht. Die Einzeldosis zeigte eine potente, rasche und langanhaltende Wirkung auf die HIV-RNS-Kopienzahl. 5 Tage nach Applikation war die stärkste Wirkung erreicht, der Effekt hielt 2 bis 30 Wochen an.

TNX355

TNX-355 ist ein weiterer monoklonaler Antikörper, der sich ebenfalls in der klinischen Entwicklung befindet.

Die Entwicklung von AMD11070, einem CXCR4-Antagonisten wurde mittlerweile eingestellt.

Quellen

- Robert W. Doms, Philadelphia, Anton L. Pozniak, London, Jürgen K. Rockstroh, Bonn, Eric S. Daar, Los Angeles, Satellitensymposium „HIV entry and tropism: New strategies for effective antiretroviral therapy“, veranstaltet mit Unterstützung der Firma Pfizer im Rahmen der 47th ICAAC, Chicago, 17. September 2007.
- Lalezari J, Mayer H, for the Motivate 1 study team. Efficacy and safety of maraviroc in antiretroviral treatment-experienced patients infected with CCR5-tropic HIV-1: 48-Week Results of MOTIVATE 1. 47th ICAAC, Chicago, 18. September 2007.
- Van der Ryst E, Westby M. Changes in HIV-1-Co-receptor tropism for patients participating in the maraviroc MOTIVATE 1 and 2 clinical trials. 47th ICAAC, Chicago, 18. September 2007.
- Jacobson JM, et al. Antiretroviral activity and pharmacodynamics of PRO 140, a CCR5 monoclonal antibody, in HIV-infected individuals. 47th ICAAC, Chicago, 18. September 2007.
- Fachinformation zu Maraviroc: <http://maraviroc.de/fileadmin/content/pdfs/fachinformationen.pdf>