

## Pleconaril – ein neues Breitspektrum-Therapeutikum zur Behandlung von Rhino- und Enterovirusinfektionen?

Picornaviren, insbesondere die Rhino- und Enteroviren, stellen die Hauptursache für Infektionen der oberen Luftwege (grippale Infekte) beim Menschen dar. Enteroviren können außerdem ein breites Spektrum schwerer akuter und chronischer Erkrankungen wie z. B. Meningitis, Enzephalitis, Enteritis, Myokarditis u. a. hervorrufen. Bedingt durch die mit diesen Erkrankungen verbundenen Arbeitsausfälle, Arztbesuche und Medikamente verursachen Rhino- und Enteroviren jährlich enorme Kosten. Die Behandlung dieser Virusinfektionen erfolgt bisher Symptom-bezogen, da keine Virus-spezifischen Therapeutika zur Verfügung stehen. Zudem werden häufig unnütz Antibiotika verordnet. Wegen der Typenvielfalt (65 Enterovirustypen und mehr als 100 Rhinovirustypen) gilt die Entwicklung einer Vakzine als schwierig und eines Virustatikums als wünschenswert.

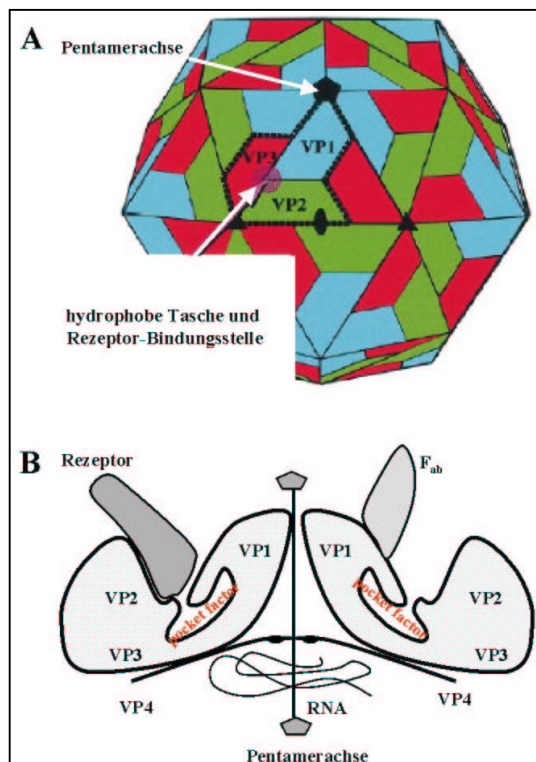


Abb. 1: Kapsidstruktur von Rhino- und Enteroviren (1A) und Modell zur Rezeptorbindung (1B) modifiziert nach Rossmann

Große Hoffnungen wurden in den letzten Jahren in Pleconaril (Picovir, WIN 63 843), einen oral applizierbaren Kapsidblocker der 3. Generation gesetzt, der von der amerikanischen Firma ViroPharma entwickelt wurde. Pleconaril interagiert mit dem Kapsid von Rhinoviren und Enteroviren, das sich strukturell kaum unterscheidet (7, 10, 14). Es besteht aus 60 identischen Protomeren, die sich jeweils aus den Virusproteinen 1, 2, 3, und 4 zusammensetzen (Abb. 1A). Die Protomere sind in Fünfergruppen (Pentameren) angeordnet. In der Umgebung der Pentamerachse befinden sich hydrophobe Taschen, so genannte Cañons, die bei den meisten Virustypen durch eine Fettsäure (pocket factor) okkupiert sind. Aminosäuren des Cañon interagieren nach einer Hypothese von M. Rossmann (12) mit ganz bestimmten Zelloberflächenmolekülen der Wirtszellen, den Rezeptoren (Abb. 1B), wobei der „pocket factor“ verdrängt wird. Die Kapsidstruktur verändert sich dadurch. Es kommt zum Uncoating und zur Freisetzung der viralen RNA in das Zytoplasma, wo die Replikation der Viren erfolgt.

Pleconaril konkurriert mit dem „pocket factor“ und besetzt an dessen Stelle die hydrophobe Tasche (Abb. 2). Die dabei entstehenden Konformationsänderungen im Viruskapsid verhindern die Bindung an zelluläre Rezeptoren und das Uncoating von Rhino- und Enteroviren (13). Die Replikation fast aller Rhinovirus- und Enterovirusprototypen sowie 90% aller untersuchten klinischen Isolate ließ sich durch Pleconaril (0,01 – 1  $\mu$ M) *in vitro* hemmen (8, 9, 11). Als unempfindlich erwiesen sich z. B. die Rhinovirustypen 8, 45, 4, 5, 42 und Coxsackievirus B3 Nancy. Bei der Sequenzierung des VP1 dieser resistenten Viren wurden einzelne Aminosäureaustausche in der hydrophoben Tasche

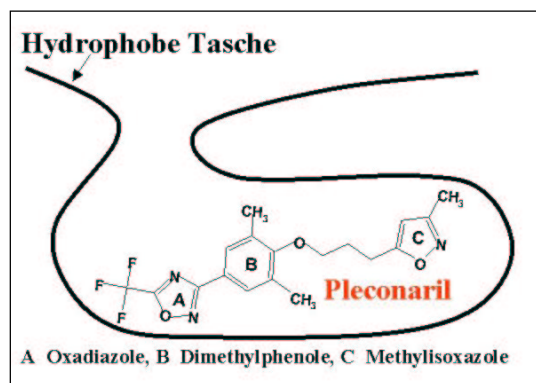


Abb. 2: Blockade der hydrophoben Tasche durch Pleconaril

festgestellt (4, 9). Die 50 %ige zytotoxische Konzentration von Pleconaril liegt in verschiedenen Zellkulturen zwischen 12,5 und 25  $\mu\text{M}$  (11). Nachdem Pleconaril in verschiedenen Mausmodellen die Tiere vor letalen Enterovirusinfektionen schützte (4, 11), wurden klinische Studien durchgeführt. Die Ergebnisse dieser Studien belegen eine gute Verträglichkeit und Bioverfügbarkeit der Substanz. Als Nebenwirkungen kann Pleconaril abdominale Schmerzen, Brechreiz, Übelkeit, Durchfall und Kopfschmerzen hervorrufen. Weitere Ergebnisse klinischer Studien beweisen die therapeutische Wirkung von Pleconaril bei viralen Atemwegserkrankungen (5, 6, 15) sowie der enteroviralen Meningitis bei Neugeborenen (1). Zudem wurde die heilende Wirkung bei der chronischen enteroviralen Menigoenzephalitis (16), Polioähnlichen Myelitis (17), Multisystem CVB3-Infektion (3) und Enterovirus-induzierten Hepatitis (2) in Fallbeschreibungen publiziert.

Auf Grund der nachgewiesenen klinischen Wirkung beantragte ViroPharma bei der FDA (Food and Drug Administration) der USA die Zulassung von Picovir zur Behandlung grippaler Infekte. Dieser Antrag wurde im März 2002 abgelehnt. Die FDA schätzte den Behandlungserfolg bei grippalen Infekten im Verhältnis zu den aufgetretenen Nebenwirkungen in bestimmten Patientenkollektiven als unzureichend ein. So wurde z.B. bei Rauchern ein Verlängerung der Erkrankungszeit um einen Tag festgestellt. Wenn andere Medikamente bei prophylaktischer Langzeitanwendung von Pleconaril parallel eingenommen wurden, z.B. bei Asthmatikern und HIV-Patienten, oder aber Kontrazeptiva zur Schwangerschaftsverhütung, traten längere Monatsblutungen und Herzrasen auf, die auf Wechselwirkungen zwischen den Medikamenten schließen lassen. Deshalb verlangte die FDA zusätzliche Studien in einem umfangreicheren Patientenkollektiv, um das Sicherheitsprofil der Substanz besser einschätzen zu können. Es bleibt zu hoffen, dass es ViroPharma mit der neu entwickelten intranasalen Pleconarilformulierung gelingt, die Nebenwirkungen bei Erhalt der Wirksamkeit zu reduzieren.

M. Schmidtke und P. Wutzler  
Institut für Virologie und Antivirale Therapie  
am Klinikum  
der Friedrich-Schiller-Universität  
07743 Jena  
e-mail: michaela.schmidtke@med.uni-jena.de

## Literatur

1. Abzug, M. J., G. Cloud, J. Bradley, P. J. Sanchez, J. Romero, D. Powell, M. Lepow, C. Mani, E. V. Capparelli, S. Blount, F. Lakeman, R. J. Whitley, and D. W. Kimberlin. 2003. *Pediatr Infect Dis J* 22:335-41.
2. Aradottir, E., E. M. Alonso, and S. T. Shulman. 2001. *Pediatr Infect Dis J* 20:457-9.
3. Bauer, S., G. Gottesman, L. Sirota, I. Litmanovitz, S. Ashkenazi, and I. Levi. 2002. *Eur J Pediatr* 161:491-3.
4. Groarke, J. M., and D. C. Pevear. 1999. *J Infect Dis* 179:1538-41.
5. Hayden, F. G., T. Coats, K. Kim, H. A. Hassman, M. M. Blatter, B. Zhang, and S. Liu. 2002. *Antivir Ther* 7:53-65.
6. Hayden, F. G., D. T. Herrington, T. L. Coats, K. Kim, E. C. Cooper, S. A. Villano, S. Liu, S. Hudson, D. C. Pevear, M. Collett, and M. McKinlay. 2003. *Clin Infect Dis* 36:1523-32.
7. Hogle, J. M., M. Chow, and D. J. Filman. 1985. *Science* 229:1358-65.
8. Kaiser, L., C. E. Crump, and F. G. Hayden. 2000. *Antiviral Res* 47:215-20.
9. Ledford, R. M., N. R. Patel, T. M. Demenczuk, A. Watanyar, T. Herbertz, M. S. Collett, and D. C. Pevear. 2004. *J Virol* 78:3663-74.
10. Muckelbauer, J. K., M. Kremer, I. Minor, G. Diana, F. J. Dutko, J. Groarke, D. C. Pevear, and M. G. Rossmann. 1995. *Structure* 3:653-67.
11. Pevear, D. C., T. M. Tull, M. E. Seipel, and J. M. Groarke. 1999. *Antimicrob Agents Chemother* 43:2109-15.
12. Rossmann, M. G. 1989. *J Biol Chem* 264:14587-90.
13. Rossmann, M. G. 1989. *Antiviral Res* 11:3-13.
14. Rossmann, M. G., E. Arnold, J. W. Erickson, E. A. Frankenberger, J. P. Griffith, H. J. Hecht, J. E. Johnson, G. Kamer, M. Luo, A. G. Mosser, and et al. 1985. *Nature* 317:145-53.
15. Schiff, G. M., and J. R. Sherwood. 2000. *J Infect Dis* 181:20-6.
16. Tormey, V. J., J. R. Buscombe, M. A. Johnson, A. P. Thomson, and A. D. Webster. 2003. *J Infect* 46:138-40.
17. Utzig, N., B. Friedrich, C. Burtzlaff, and H. Lauffer. 2003. *Klin Padiatr* 215:286-7.