

Final Version

Neue therapeutische Optionen für die chronische Hepatitis Delta Virus Infektion

Das Hepatitis D Virus

Weltweit sind etwa 10-20 Millionen Menschen mit dem Hepatitis D Virus (HDV) infiziert. Die HDV-Infektion gilt als die schwerwiegendste und bisher am schwierigsten zu behandelnde Form der viralen Hepatitiden.

HDV ist ein Virusoid aus der Gattung der Deltaviren. Als inkomplettes Virus kann es in den Wirtszellen replizieren, benötigt aber zur Bildung von infektiösen Viruspartikeln die Hüllproteine vom Hepatitis B Virus (HBV). Eine HDV-Infektion tritt deshalb nur in Kombination mit einer HBV-Infektion auf. Die Infektion mit HDV kann hierbei entweder als Simultaninfektion mit HBV und HDV oder als HDV-Superinfektion bei Patienten mit chronischer HBV-Infektion erfolgen. Eine Superinfektion führt in circa 90 % der Fälle zu einem chronischen Verlauf mit einer frühzeitig auftretenden Leberzirrhose und einem hepatozellulären Karzinom (HCC). Während in den letzten Jahren verschiedene hochwirksame antivirale Medikamente zur Behandlung der chronischen HBV-Infektion zugelassen wurden, gibt es zur Behandlung der HDV-Infektion derzeit keine zugelassenen direkt antiviral wirkenden Medikamente. Eine antivirale Therapie mit pegyliertem Interferon alpha führt bei lediglich ca. 20% der chronisch HDV/HBV infizierten Patienten dauerhaft zur Heilung.

Das Genom des HDV besteht aus einer zirkulären Einzelstrang-RNA mit negativer Polarität von ca. 1700 Nukleotiden und enthält einen offenen Leserahmen (ORF), der für zwei virale Proteine kodiert. Da die HDV RNA keine eigenen Hüllproteine kodiert, benutzt es die Hüllproteine von HBV zur Generierung von infektiösen Virionen. HDV verwendet für die Infektion von Hepatozyten daher auch den gleichen Rezeptor wie HBV: den Gallensäuretransporter NTCP (Natrium taurocholate cotransporting polypeptide). Die Viruspartikel gelangen dann wahrscheinlich mittels Endozytose in die Wirtszelle. Anschließend gelangt das HDV Genom in den Zellkern und die zelluläre RNA-Polymerase des Wirts generiert dann multiple Kopien vom Antigenom und Genom. Messenger RNA Transkripte, die für das S-HDAg (small HD Antigen) kodieren werden ins Zytoplasma der Wirtszelle exportiert. Durch die Editierung eines Stop-Codons in dieser RNA wird der Leserahmen verlängert, so dass daraus das L-HDAg (large HD Antigen) entsteht, welches zusammen mit dem HBsAg die Bildung von infektiösen Partikeln ermöglicht.

Derzeit befinden sich drei verschiedene Klassen von antiviralen Substanzen in der klinischen Entwicklung: der Eintrittsinhibitor Myrcludex-B, der Prenylierungsinhibitor Lonarfanib und REP 2139 mit unbekanntem Wirkmechanismus.

Myrcludex-B

Myrcludex-B ist ein lineares Peptid, das aus dem N-terminalen 47 aa Pre-s1 Protein des HBV abgeleitet und myristoyliert ist. Dieses Peptid wurde von der Arbeitsgruppe von Stephan Urban in Heidelberg als „Entry Inhibitor“ für HBV und HDV entwickelt. Myrcludex-B blockt den Viruseintritt,

indem es an NTCP bindet und so eine Infektion der Leberzellen mit HBV und HDV verhindert. Vor kurzem wurde eine Phase IIb Studie zur Behandlung der chronischen HDV-Infektion mit Myrcludex-B abgeschlossen.

In der Phase Ib/IIa Studie (1) wurden 24 Patienten mit chronischer HDV-Infektion in insgesamt drei Gruppen behandelt. Während die erste Gruppe für insgesamt 24 Wochen mit Myrcludex-B und anschließend 24 Wochen mit pegyliertem Interferon alpha (pegIFN α) behandelt wurde, wurde die zweite Gruppe die gesamten 48 Wochen mit pegIFN α und die dritte Gruppe mit einer Kombination aus Myrcludex-B und pegIFN α für 24 Wochen gefolgt von 24 Wochen pegIFN α Monotherapie behandelt.

Insgesamt wurde die subkutane Gabe von Myrcludex-B von den Patienten gut vertragen und es konnten keine schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse beobachtet werden. In allen drei Gruppen kam es zu einem signifikanten Abfall der HDV-RNA nach 24 Wochen. Während in der ersten und zweiten Gruppe jeweils ein Patient HDV-RNA negativ wurde, war in der dritten Gruppe (Myrcludex-B + pegIFN α) bei 5 von 8 Patienten nach 24 Wochen keine HDV-RNA mehr nachweisbar. Auch die HBV-DNA war in dieser Gruppe nach 24 Wochen signifikant niedriger, während in den anderen beiden Gruppen kein signifikanter Abfall der HBV-DNA beobachtet werden konnte. Die Menge an HBsAg änderte sich im Gegensatz dazu nicht.

Diese Studie zeigt, dass die 24-wöchige Behandlung mit Myrcludex-B zu einem Abfall der HDV-RNA in Patienten mit chronischer HDV-Infektion führt. Auch die ALT-Werte als Marker für die entzündliche Aktivität in der Leber waren nach der Therapie signifikant niedriger (2). Insgesamt scheint die Kombinationstherapie mit Myrcludex-B + pegIFN α synergistische Effekte zu haben.

Mittlerweile wurden auf dem Internationalen Leberkongress der EASL im April 2018 erste Daten der Myr202 Studie (Phase 2) vorgestellt. Insgesamt wurden 120 Patienten mit chronischer HBV/HDV-Infektion in dieser Studie eingeschlossen und mit Myrcludex B und/oder Tenofovir behandelt, im April 2018 lagen die virologischen Daten von 41 Patienten vor. Auch hier bestätigte sich, dass die Behandlung mit Myrcludex-B insgesamt gut verträglich ist. Eine spezifische Nebenwirkung, die unter der Therapie beobachtet werden konnte und nach Beendigung der Therapie reversibel war, war der Anstieg der Gallensäuren. In der Zwischenauswertung konnte gezeigt werden, dass Myrcludex-B einen dosisabhängigen antiviralen Effekt gegen HDV hat und gleichzeitig zur Verbesserung der entzündlichen Aktivität in der Leber führt (3).

Lonarfarnib

Lonarfarnib (LNF) ist ein Prenylierungsinhibitor, der die zelluläre Prenylierung und damit auch die des L-HDAgs durch die Farnesyltransferase hemmt. Diese Prenylierung ist jedoch wichtig für die Interaktion und Umhüllung des HDV RNA/Protein Komplexes mit dem HBsAg. Lonarfarnib ist somit ein Assembly-Inhibitor. Eine Phase IIa Studie von 2015 zeigte, dass die Behandlung mit Lonarfarnib zu einer signifikanten Reduktion der HDV-RNA Viruslast führt (4)

In einer weiteren Studie (5), in der das optimale Behandlungsregime gefunden werden sollte, wurden Patienten in fünf verschiedene Behandlungsgruppen eingeteilt: die erste Gruppe erhielt 200 mg LNF zweimal täglich für insgesamt 12 Wochen, die zweite Gruppe erhielt LNF zweimal täglich für 12

Wochen, die dritte Gruppe 100 mg dreimal täglich für lediglich 5 Wochen, die vierte Gruppe wurde mit 100 mg LNF 2x/Tag + pegIFN α für insgesamt 8 Wochen und die letzte Gruppe mit LNF 100 mg 2x/Tag + dem CYP3A4 Inhibitor Ritonavir für 8 Wochen behandelt. Leider waren die höheren Dosierungen von LNF mit unerwünschten Nebenwirkungen assoziiert, so dass fünf Patienten die Kombinationstherapie mit LNF (200 bzw. 300 mg) + pegIFN α abbrechen mussten. Nebenwirkungen waren Diarrhoen, Erbrechen, Übelkeit und Gewichtsverlust.

Die Behandlung mit LNF führte bei allen Patienten zu einem Abfall der HDV-RNA. Interessanterweise konnte durch die gleichzeitige Gabe des CYP3A4 Inhibitors Ritonavir die Dosis von LNF und somit auch die Nebenwirkungen reduziert, die antivirale Wirkung bei niedriger Dosierung verbessert werden. Auch die Kombination von LNF und pegIFN α war bei den Patienten mit stärkeren antiviralen Effekten assoziiert.

REP 2139

REP 2139 ist ein Nukleinsäure-Polymer (Phosphorothioat Oligoribonukleotid), von dem man annimmt, dass es die Freisetzung von HBsAg aus Hepatozyten inhibiert und durch Degradation die Akkumulation von zytoplasmatischem HBsAg verhindert.

In einer nicht-randomisierten Phase II Studie (6) erhielten 12 Patienten mit chronischer HBV/HDV Koinfektion zunächst eine 12-wöchige REP2139-Monotherapie (intravenös, einmal wöchentlich) und für weitere 15 Wochen eine Kombinationstherapie mit REP2139 und pegIFN α . Anschließend wurden die Patienten für weitere 33 Wochen mit pegIFN α behandelt (insgesamt also 48 Wochen pegIFN α). Die häufigsten unerwünschte Nebenwirkungen waren Blutbildveränderungen im Sinne einer Thrombopenie (83%), Neutropenie (67%) und/oder Anämie (17%). Am Ende der Behandlung hatten 50% der Patienten HBsAg Konzentrationen unter 50 IU/ml und serokonvertierten zu anti-HBs (< 10 IU/ml). Bei fünf von sechs Patienten blieben die HBsAg auch ein Jahr nach der Therapie unter 50 IU/ml. Bei 2/3 der Patienten kam es zu einem HBV DNA Abfall <10 IU/ml und 11 von 12 Patienten wurden während der Behandlung HDV-RNA negativ. Sieben Patienten waren auch ein Jahr nach der Therapie noch HDV-RNA negativ.

Insgesamt war die Therapie mit REP2139 + pegIFN α sicher und gut verträglich. In mehr als 50% der Patienten kam es zu einer Kontrolle der HDV-Infektion mit nicht nachweisbarer HDV RNA ein Jahr nach Therapie.

Zusammenfassung und Fazit

Noch vor wenigen Jahren gab es mit pegyliertem Interferon alpha 2 lediglich eine unspezifische und nebenwirkungsreiche Therapie gegen eine HDV-Infektion, die nur wenig wirksam ist und für viele Patienten auf Grund von Kontraindikationen nicht in Frage kommt. Zur Zeit befinden sich derzeit drei vielversprechende Substanzen in klinischen Studien: Myrcludex B, das den Eintritt von HBV und HDV in Leberzellen blockt; Lonarfanib, welches die Bildung neuer Viruspartikel inhibiert sowie REP 2139, das die Freisetzung von HDV aus den Hepatozyten verhindert. Obwohl in klinischen Studien für alle

drei Substanzen eindeutig eine antivirale Wirkung nachgewiesen werden konnte, hat vor allem Lonarfanib nicht wenige Nebenwirkungen. Ein weiterer Nachteil ist, dass REP 2139 und Myrcludex-B nicht oral gegeben werden können. Die nächsten Jahre werden zeigen, welches der Medikamente eine Zulassung erhalten wird.

Sandra Ciesek,

Institut für Virologie, Universitätsklinikum Essen

Sandra.Ciesek@uk-essen.de

Michael Roggendorf,

Institut für Virologie TU München

michael.roggendorf@tum.de

Referenzen:

1. Treatment of chronic hepatitis D with the entry inhibitor myrcludex B: First results of a phase Ib/IIa study.

Bogomolov P¹, Alexandrov A², Voronkova N¹, Macievich M¹, Kokina K¹, Petrachenkova M¹, Lehr T³, Lempp FA⁴, Wedemeyer H⁵, Haag M⁶, Schwab M⁷, Haefeli WE⁸, Blank A⁹, Urban S⁴
J Hepatol. 2016 Sep;65(3):490-8.

2. Hepatitis Delta Virus: Replication Strategy and Upcoming Therapeutic Options for a Neglected Human Pathogen. Lempp, F. A. and S. Urban Viruses (2017). **9**(7).

3. Final results of a multicenter, open-label phase 2b clinical trial to assess safety and efficacy of Myrcludex B in combination with Tenofovir in patients with chronic HBV/HDV co-infection, Abstract auf dem International Liver Meeting, EASL, Paris 2018, Journal of Hepatology 2018 vol. 68 | S1–S36.

4. Oral prenylation inhibition with lonafarnib in chronic hepatitis D infection: a proof-of-concept randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2A trial.

Koh C1, Canini L2, Dahari H3, Zhao X4, Uprichard SL5, Haynes-Williams V6, Winters MA7, Subramanya G5, Cooper SL8, Pinto P9, Wolff EF10, Bishop R11, Ai Thanda Han M6, Cotler SJ5, Kleiner DE12, Keskin O13, Idilman R13, Yurdaydin C13, Glenn JS7, Heller T14
Lancet Infect Dis. 2015 Oct;15(10):1167-1174

5. Optimizing lonafarnib treatment for the management of chronic delta hepatitis: The LOWR HDV-1 study.

Yurdaydin C1,2, Keskin O1, Kalkan Ç1, Karakaya F1, Çalışkan A1, Karatayli E2, Karatayli S2, Bozdayi AM2, Koh C3, Heller T3
Hepatology. 2018 Apr;67(4):1224-1236

6. Safety and efficacy of REP 2139 and pegylated interferon alfa-2a for treatment-naïve patients with chronic hepatitis B virus and hepatitis D virus co-infection (REP 301 and REP 301-LTF): a non-randomised, open-label, phase 2 trial.

Bazinet M, Pântea V, Cebotarescu V, Cojuhari L, Jimbei P, Albrecht J, Schmid P, Le Gal F, Gordien E, Krawczyk A, Mijočević H, Karimzadeh H, Roggendorf M, Vaillant A.
Lancet Gastroenterol Hepatol. 2017 Dec;2(12):877-8891.