



Fusionsinhibitoren

Eine neue Waffe im Kampf gegen AIDS

Liebe Kolleginnen, liebe Kollegen!

„In France a skinny man died of big disease with a little name, by chance his girlfriend came across the needle and soon she did the same“ zeichnete der Musiker Prince 1987 in seinem Song „Sign of the times“ den Beginn einer schweren neuen viralen Infektionserkrankung nach, dem „Acquired Immune Deficiency Syndrome“ (AIDS). Nachdem 1979 der erste Fall einer rätselhaften Immunschwäche bekannt wurde, breitete sich die Erkrankung in bestimmten Bevölkerungsgruppen sehr rasch aus. Und ähnlich wie vor 200 Jahren bei Pockenepidemien (siehe Fortbildungsartikel dieser Ausgabe), gab es auch bei der explosionsartigen Verbreitung von AIDS recht merkwürdige Ansichten zu dessen Ursachen. Es stellte sich jedoch rasch heraus, dass AIDS durch eine Infektion mit einem Retrovirus ausgelöst wird.

Der Human Immunodeficiency Virus

Retroviren sind eine Familie von RNS-Viren, zu welcher alle RNS-haltigen Tumoviren einschließlich des HIV (Human Immunodeficiency Virus) gezählt werden. Die HIV-Infektion erfolgt nur bei direktem Kontakt mit Kör-

perflüssigkeiten (Blut, Speichel, Ejakulat, Scheidensekret, Muttermilch) infizierter Personen. Der Erreger kann auf sexuellem bzw. parenteralem Wege oder direkt von der Mutter auf das Kind übertragen werden. Etwa 6–12 Wochen nach der Infektion werden Antikörper gebildet, deren Nachweis als beweisend für eine Infektion gilt. Das Virus vermehrt sich vor allem in T-Helferzellen (CD4⁺-T-Zellen). Mit Ausnahme einer geringen Zahl von Patienten mit akut symptomatischer HIV-Infektion, vergehen bis zum Ausbruch der Erkrankung etwa 5–10 Jahre. Die Zahl der T-Helferzellen (normal 435–1.600/μl) sinkt mit fortschreitender Erkrankung (bis auf 0–30/μl) und korreliert gut mit dem klinischen Zustand des Patienten. Parallel dazu steigt auch die Virusbelastung selbst (Virämie), die sich durch Bestimmung der Kopienzahl von virusspezifischer RNA im Plasma des Patienten mittels Polymerasekettenreaktion messen lässt. Beide Parameter dienen zur Bestimmung des Krankheitsstadiums, des Krankheitsverlaufs und des Erfolgs einer Pharmakotherapie.

AIDS-Symptomatik und derzeitige Therapie

Die starke Schädigung der T-Helferzellen und damit des Immunsystems bestimmt auch weitgehend die Symptomatik der Erkrankung. So zählen schwer wiegende Sekundärinfektionen durch z.B. *Pneumocystis carinii* (Pneumonie), *Toxoplasma gondii* (Enzephalitis), *Candida albicans* (Soor) oder Zytomegalie-Viren (Retinitis, Pneumonie) zum typischen Krankheitsbild. Weiterhin ist die Tumorraten deutlich erhöht, wobei am häufigsten ein Kaposi-Sarkom auftritt. Symptome wie Enzephalopathien oder Kachexie werden direkten Wirkungen des HIV-Virus zugeschrieben. Zur Pharmakotherapie von AIDS stehen inzwischen verschiedene Wirkstoffklassen zur Verfügung, die an unterschiedlichen Punkten der Virusreplikation eingreifen (⇨ Abb. 1). Als Standard gilt heute eine Kombination zwischen zwei Transkriptase-Inhibitoren und einem Protease-Inhibitor, da eine Monotherapie rasch zur Resistenz der Erreger führt. Für eine effiziente AIDS-Therapie ist auch die Abstimmung von pharmakokinetischen Parametern und Nebenwirkungen von Bedeutung. Beispiele für solche Kombinationstherapien sind:

- Zidovudin/Zalcitabin/Nelfinavir (Retrovir®, HIVID Roche®, Viracept®)
- Zidovudin/Lamivudin/Indinavir (Retrovir®, Epivir®, Crixivan®)
- Stavudin/Didanosin/Saquinavir (Zerit®, Videx®, Invirase®)

Auch wenn solche Kombinationen den Ausbruch einer akuten AIDS-Erkrankung durch Reduktion der Virämie und Erhöhung der CD4⁺-Zellzahl viele Jahre verzögern können, bringt die Therapie eine Reihe von Nachteilen für die Patienten mit sich. So lässt sich selbst nach mehreren Jahren Behandlung mit der effizientesten Therapie (Highly Active AntiRetroviral Therapy, HAART) keine Erregereradikation erreichen. Vielmehr bilden sich Resistenzen gegenüber den verschiedenen Pharmaka aus. Hinzu kommen im Laufe der Behandlung auftretende, z.T. therapielimitierende Nebenwirkungen wie Lipid-dystrophien.

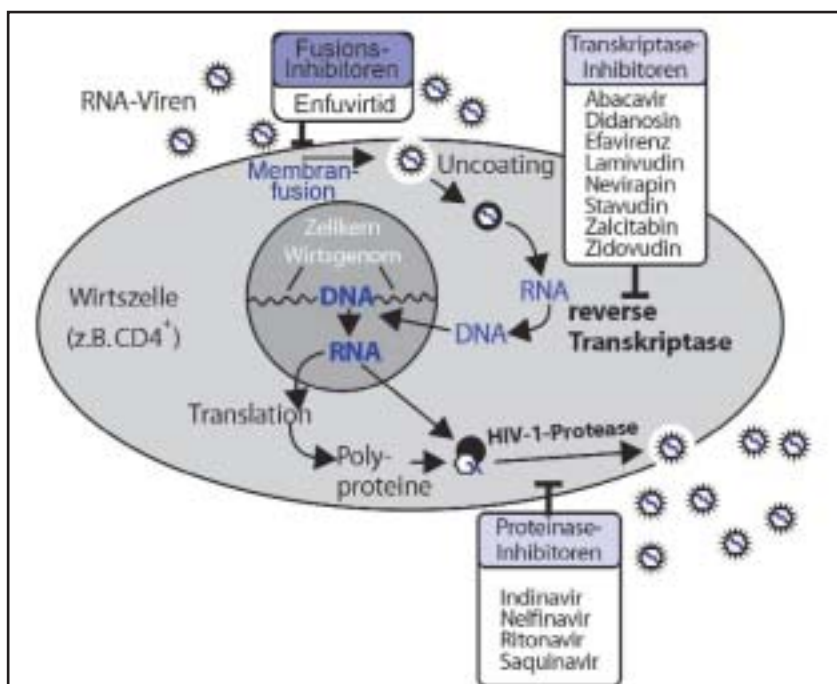


Abbildung 1: Möglichkeiten der antiviralen Therapie von AIDS

Replikation von HIV-1 in Wirtszellen wie den T-Helferzellen sowie Angriffspunkte der wirksamen Virustatika. Neu sind die Fusionsinhibitoren, welche die Fusion der Virus- mit der Wirtszellmembran verhindern und den Eintritt der Viren in die Zelle blockieren. Bild aus Kojda, „Pharmakologie Toxikologie Systematisch“, 2002), Internet-Aktualisierung: www.kojda.de.

EIN BERICHT
AUS DER
PHARMAZEUTISCHEN
WISSENSCHAFT



Das Andocken von HIV: ein Springmessermechanismus

Vor diesem Hintergrund ist ein neuer mechanistischer Ansatz zur Behandlung einer AIDS-Infektion ein wichtiger Schritt. Der Unterschied zu den bisherigen Therapien besteht darin, dass die Fusionshemmung die Ausbreitung der HIV-Infektion im Körper, d.h. die immer wieder erfolgende Neuinfektion von T-Helferzellen verhindern kann (⇨ **Abb. 1**). Diese Neuinfektion beginnt letztlich mit dem Verschmelzen von Zellmembran und Virushülle. Dabei erinnert der Mechanismus des Andockens der HI-Viren an die CD₄-Zelle eher an ein Science-Fiction Szenario als an kühle Wissenschaft. Stellen Sie sich den HIV als kugelförmigen Körper vor (⇨ **Abb. 2**), dessen Oberfläche gespickt ist mit einer Art explosivem Dreifachsatz (Trimer) der Proteine gp41 und gp120 (gp=Glykoprotein). Diese sind so angeordnet, dass gp41 ähnlich wie die Klinge eines Springmessers von gp120 unter Spannung gehalten wird („high-energy“ Konformation). Kommt ein HI-Virus einer CD₄-Zelle so nahe, dass gp120 an CD₄- und Chemokinrezeptoren bindet, wird durch eine Konformationsänderung von gp120 gleichzeitig auch die „high-energy“-Verriegelung gelöst und gp41 schnellst ähnlich wie ein Springmesser aus seiner Konformation. Nun entsteht aus den HR2-Regionen („heptad-repeat“²) der drei gp41 Moleküle eine hydrophobe Rinne, an welche die drei gp41-HR1-Regionen unter Bildung eines stabilen sechs-Helix-Komplexes (auch gp41-Schlingentramer) binden. Erst dieser Komplex ermöglicht die für eine Fusion von Virushülle und Zellmembran erforderliche räumliche Nähe.

Die Entschärfung des Springmessers durch Enfuvirtid (Fuzeon®)

Für die Ausbildung des essentiellen sechs-Helix-Komplexes müssen die HR1-Regionen der drei gp41 Moleküle unter Bildung von Haarnadelschlingen („hairpin loops“) an die assoziierten HR2-Regionen binden. Dieser Schritt wird durch **Enfuvirtid** gehemmt. Enfuvirtid (auch T-20) ist ein Polypeptid aus 36 Aminosäuren, dessen Sequenz mit einem für die HR1-Bindung kritischen Abschnitt aus HR2 übereinstimmt. Daher bindet Enfuvirtid an HR1 und verhindert dadurch die Bildung der gp41-Schlingen und des sechs-Helix-Komplexes. Enfuvirtid ist demnach ein **Inhibitor** der Konformationsänderung des HIV-Oberflächenproteins gp41, die für die **Fusion** von HIV und Zielzelle und damit auch für die eigentliche Infektion, das Eindringen der HIV-RNA in die CD₄-Zelle, unbedingt erforderlich ist.

Klinische Effektivität von Enfuvirtid

Bislang liegen zwei prospektive randomisierte placebo-kontrollierte klinische Studien zur Wirkung von Enfuvirtid bei Patienten vor, die eine aktive AIDS Erkrankung mit über 100.000 HIV-1-RNA Kopien/ml Plasma und eine CD₄-Zellzahl von <100/µl aufwiesen (Lalezari et al., NEJM 2003;348:2175-85 und Lazzarin et al., NEJM 2003;348:286-95). In beiden nahezu identisch angelegten Studien zeigte Enfuvirtid eine vergleichbare Effektivität, wenn das Polypeptid einer optimierten Standardtherapie zugesetzt wurde. Nach 24 Wochen sank die mittlere Viruslast (in Kopien/ml) in der Standardtherapiegruppe von ca. 160.000 auf 27.300 (n=334), dagegen in der Enfuvirtidgruppe von ca. 160.000 auf 3.200 (n=661). Diese recht beeindruckende Wirkung führte zu einer beschleunigten Zulassung in den USA. Wegen der durch Produktionsschwierigkeiten verursachten Verfüg-

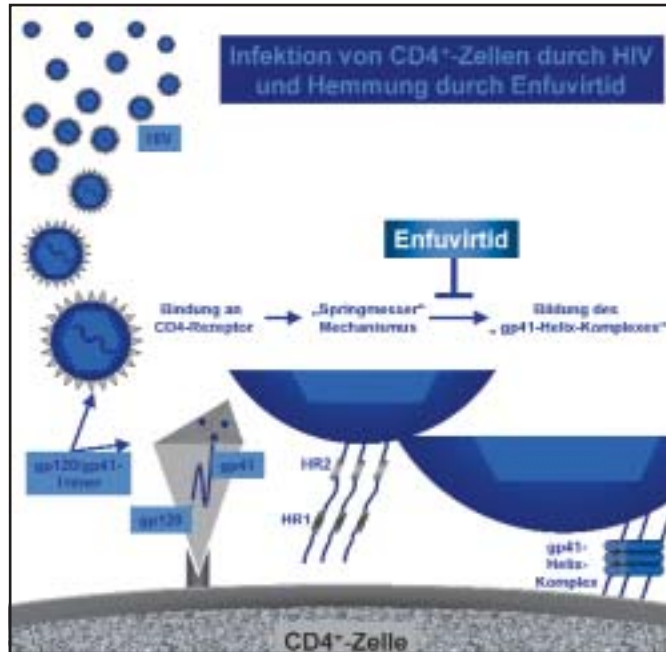


Abbildung 2: Wirkungsmechanismus von Enfuvirtid

Infektion von T-Helferzellen (CD₄+) durch HIV. Nach Bindung von gp120 an den CD₄-Rezeptor schnellen die gp41-Moleküle wie Springmesser heraus und bilden den für die Fusion von Virushülle und CD₄+Zellmembran notwendigen Helixkomplex. Der 2. Schritt wird durch Enfuvirtid gehemmt.

barkeitseinschränkung und der hohen Therapiekosten werden in naher Zukunft jedoch nur besonders ausgesuchte Patienten an der Therapie teilhaben können.

Die Kehrseite der Medaille

Darüber hinaus erscheint vor allem die Notwendigkeit der subkutanen Injektion nachteilig. Bei fast jedem Patienten kommt es zu Reaktionen an der Injektionsstelle wie Schmerzen, Verhärtungen, Erytheme und Pruritus. So zeigten immerhin 16 % der Patienten große Verhärtungen (Durchmesser > 5 cm), 9,8 % der Patienten handtellergroße Erytheme (Durchmesser > 8,5 cm) und 9,4 % der Patienten Schmerzen, die Analgetika erforderten. Weiterhin verursachte Enfuvirtid etwa 8-mal häufiger Pneumonien als die alleinige optimierte Standardtherapie und war in 2 Fällen mit schwer wiegenden Überempfindlichkeitsreaktionen verbunden, die sich bei erneuter Enfuvirtidexposition wiederholten. Für die lange Liste der anderen Nebenwirkungen fehlt uns hier leider der Platz.

Fazit

Enfuvirtid ist ein Polypeptid aus einem Oberflächenprotein (gp41) von HIV, welches als Inhibitor einer Konformationsänderung genau dieses Oberflächenproteins wirksam wird und auf diese Weise die Fusion von HIV und Zielzelle und damit auch das Eindringen der HIV-RNA in die CD₄-Zelle verhindert. Der nachweislichen Wirksamkeit von Enfuvirtid stehen – neben der beschränkten Verfügbarkeit und dem hohen Preis – vor allem Hautreaktionen nach subkutaner Injektion, Pneumonien und schwer wiegende Überempfindlichkeitsreaktionen gegenüber.

Herzlichst Ihr



Diesen und weitere Artikel finden Sie auch im Internet unter www.kojda.de