

## Hepatitis B und D: Entry-Inhibitor mit ermutigenden Ergebnissen in Phase 2b-Studie

Bei Hepatitis B und D zeigte eine Kombinationstherapie mit dem Entry-Inhibitor Bulevirtide und PEG-Interferon  $\alpha$ -2a in einer Phase 2b-Studie starke Wirksamkeit gegen das HDV. Bei einigen Patienten wurde auch HBV eliminiert.

Für die nur als Co-Infektion mit einer Hepatitis B vorkommende Hepatitis D mangelt es an kurativen Therapien. Mit einer zweijährigen Interferon-Behandlung gelingt bislang eine Viruselimination nur bei wenigen selektierten Patienten, berichtete Prof. Dr. Heiner Wedemeyer, Klinik für Gastroenterologie und Hepatologie, Universitätsklinikum Essen.

Einen Fortschritt verspricht nun der erste Entry-Inhibitor Bulevirtide. Er interferiert mit dem NTCP-Rezeptor, einem Gallensäuretransporter an der Hepatozytenoberfläche, der Eintrittspforte für Hepatitis-B- und -D-Virus (HBV, HDV) in die Leberzelle. Wedemeyer stellte die finalen Ergebnisse einer Phase-IIb-Studie mit 60 Patienten vor, die mit HBV und HDV infiziert waren. Sie wurden in vier Gruppen behandelt, entweder mit PEG-IFN  $\alpha$  (180  $\mu$ g/Woche) oder Bulevirtide (2 mg/Tag s. c.) sowie Kombinationen von PEG-IFN  $\alpha$  und Bulevirtide (2 mg oder 5 mg/Tag). Die Behandlung erfolgte über 48 Wochen, die Beurteilung des Therapieerfolgs erneut nach weiteren 24 Wochen.

### Bei 40 % der Patienten HDV-RNA nicht mehr nachweisbar

Der Abfall der Virus-RNA nach 48 (bzw. 72) Wochen belief sich auf  $-1,3 \log$  ( $-0,26 \log$ ) für PEG-IFN,  $-2,84 \log$  ( $-1,08 \log$ ) für Bulevirtide-Monotherapie sowie  $-4,81$  bis  $-5,59 \log$  ( $-1,48$  bis  $4,04 \log$ ) für die Kombinationstherapien. Nach Kombinationstherapie fiel die HDV-RNA bei 50 % der Patienten innerhalb von 48 Wochen unter die Nachweisgrenze. Bei 40 % war die HDV-RNA auch nach weiteren 24 Wochen nicht mehr nachweisbar. Damit einher ging eine ALT-Normalisierung nach 48 Wochen bei 27 % der Patienten unter PEG-IFN, bei 67 % unter Bulevir-

tide-Monotherapie sowie bei 37 % unter der Kombination. Die entsprechenden Werte nach 72 Wochen beliefen sich auf 7 % (PEG-IFN), 20 % (Bulevirtide) und 40 % (Kombination).

„Wie sehen einen starken Synergismus der Substanzen mit einem kontinuierlichen und deutlichen Abfall der HDV-RNA. Ein substanzieller Anteil der Patienten zeigt nach 72 Wochen eine anhaltende HDV-Suppression und ALT-Normalisierung. Das sind mit Abstand die besten Daten, die wir bisher bei der Hepatitis D haben“, kommentierte Wedemeyer. Die Verträglichkeit von Bulevirtide sei gut gewesen.

### Verlust des HBsAg

Bei vier von 15 Patienten (27 %) unter Kombinationstherapie mit 2 mg/Tag Bulevirtide konnte auch HBsAg nicht mehr nachgewiesen werden, drei der vier Patienten zeigten eine HBsAg-Serokonversion. Die zeigt: Es besteht eventuell auch kuratives Potential für die Hepatitis B. Das Präparat wird derzeit in Mono- und Kombinationstherapie in Phase 3 weiterentwickelt. Wedemeyer schätzt, dass es 2020 verfügbar werden könnte. Etwa die Hälfte der Patienten könnten Kandidaten für die Kombination sein.

### Besonders schwere Virushepatitis

Die Hepatitis D wird von den Gesundheitsbehörden FDA und EMA als „orphan disease“ eingeschätzt. Man schätzt, dass weltweit etwa 15 bis 20 Millionen Menschen erkrankt sind. Das „D“ im Hepatitisalphabet stehe für „devil“, betonte Wedemeyer: Die HBV/HDV-Konfektion führt zur schwersten Form der chronischen viralen Hepatitis, mit besonders schweren Verläufen und einem größeren Risiko für Leberdekomensationen und Karzinomentstehung.

*Dirk Einecke*

Quelle: Wedemeyer H et al. Final results of a multicenter, open-label phase 2 clinical trial (MYR203) to assess safety and efficacy of bulevirtide (Myrcludex B) with PEG-interferon Alpha 2a in patients with chronic HBV/HDV co-infection (Sponsor: Myr Pharmaceuticals). The International Liver Congress (ILC) 2019 der EASL, 10. – 14.4.2019 in Wien, Österreich

## Wie realistisch ist die funktionelle Heilung der Hepatitis B?

Erfolgreich impfen und bei Infizierten die Erkrankung in Schach halten – das ist der Status Quo bei der Hepatitis B. Nun wird fieberhaft nach Konzepten gesucht, die auch eine funktionelle Heilung ermöglichen.

Kandidaten in den Forschungs-Pipelines umfassen Entry-Inhibitoren, Capsid-Inhibitoren oder -Modulatoren, Immunmodulatoren, HBs-Release-Inhibitoren sowie Inhibitoren der HBV-Genexpression mit Antisensemolekülen oder RNA-Interferenzpräparaten. Auf dem ICL 2019 wurden einige neue Daten vorgestellt.

### Capsid- oder Core-Proteininhibitor ABI-H0731

Prof. Jacob Lalezari, Quest Clinical Research in San Francisco, präsentierte Interim-Resultate von zwei doppelblinden Phase-IIa-Studien (Studien 201 und 202) zum Capsid- oder Core-Proteininhibitor ABI-H0731 (Assembly Bioscience). Das orale „small molecule“ wurde gegen Placebo getestet, und zwar sowohl bei chronisch HBV-Infizierten ( $n = 73$ ) unter Nukleos(t)idanaloga (NUK)-Therapie (HBeAg positiv oder negativ) als auch bei therapienaiven HBeAg-positiven Patienten ( $n = 25$ ) in Kombination mit Entecavir (ETV). Der RNA-Abfall nach zwölf und 24 Wochen bewegte sich unter NUK respektive ETV im Bereich von  $0,05$  –  $0,61 \log$ -Stufen und in der Kombination im Bereich