

Behandlung der HBV/HIV-Koinfektion – neue *in vitro* Daten für Telbivudin

Fast jeder zehnte HIV-Patient leidet an einer chronischen Hepatitis B. Die Behandlung einer solchen Koinfektion stellt eine besondere Herausforderung dar. Die meisten Substanzen, die zur Therapie der Hepatitis B zugelassen sind, bergen das Risiko HIV-Resistenzen zu entwickeln, da die meisten anti HBV-Substanzen auch die HIV-Polymerase hemmen. Daher sind die verfügbaren Behandlungsoptionen besonders für die Patienten mit HBV/HIV-Koinfektion limitiert, bei denen zwar die Behandlung der Hepatitis B, aber keine gleichzeitige anti-retrovirale Therapie (HAART) indiziert ist (CD4 Zellen > 350/µl). Nach den Leitlinien ist das bei HBV-DNA > 2.000 IU/ml und erhöhter Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT) der Fall (Abb. 1).

Etwa 9% der HIV-Patienten sind auch HBsAg-positiv. Das Risiko der Chronifizierung einer akuten Hepatitis-A-Infektion ist in HIV-Patienten sechsmal höher als in monoinfizierten Patienten (die normale Chronifizierungsrate liegt bei ca. 5%). Ebenso ist die Progression der Erkrankung hin

zur Zirrhose und Leberkompensation bei koinfizierten Patienten häufiger und schneller, was sich in einer 19-fach erhöhten leberassoziierten Mortalitätsrate bei HIV/HBV-Koinfektion im Vergleich zur HBV-Monoinfektion niederschlägt.

Neue *in vitro* Daten zum Thymidine Nucleosid Analogon Telbivudin (Sebivo®) zeigen, dass Telbivudin keinen antiviralen Effekt gegen eine Reihe an Wildtyp und Multi-Drug-Resistenten HIV Isolaten zeigt:

Die antiretrovirale Aktivität von Telbivudin wurde mit Hilfe des PhenoSense™ HIV assay (VR001, Monogram Sciences) durch Messung der Virusreplikation 48 h nach Infektion bestimmt. Getestet wurden die HIV-Linien BH-10 und NL4-3, acht verschiedene Wildtyp HIV-1 klinische Isolate aus verschiedenen geographischen Regionen (Subtypen A, B, BF, C und D), die HIV-1 Referenzlinie CND0, die Multi-Drug-Resistente HIV-1 Linie MDRC4 sowie zwei Multi-Drug-Resistente HIV-2 Isolate. Als Kontrollsubstanz wurde Efavirenz bzw. Entecavir verwendet.

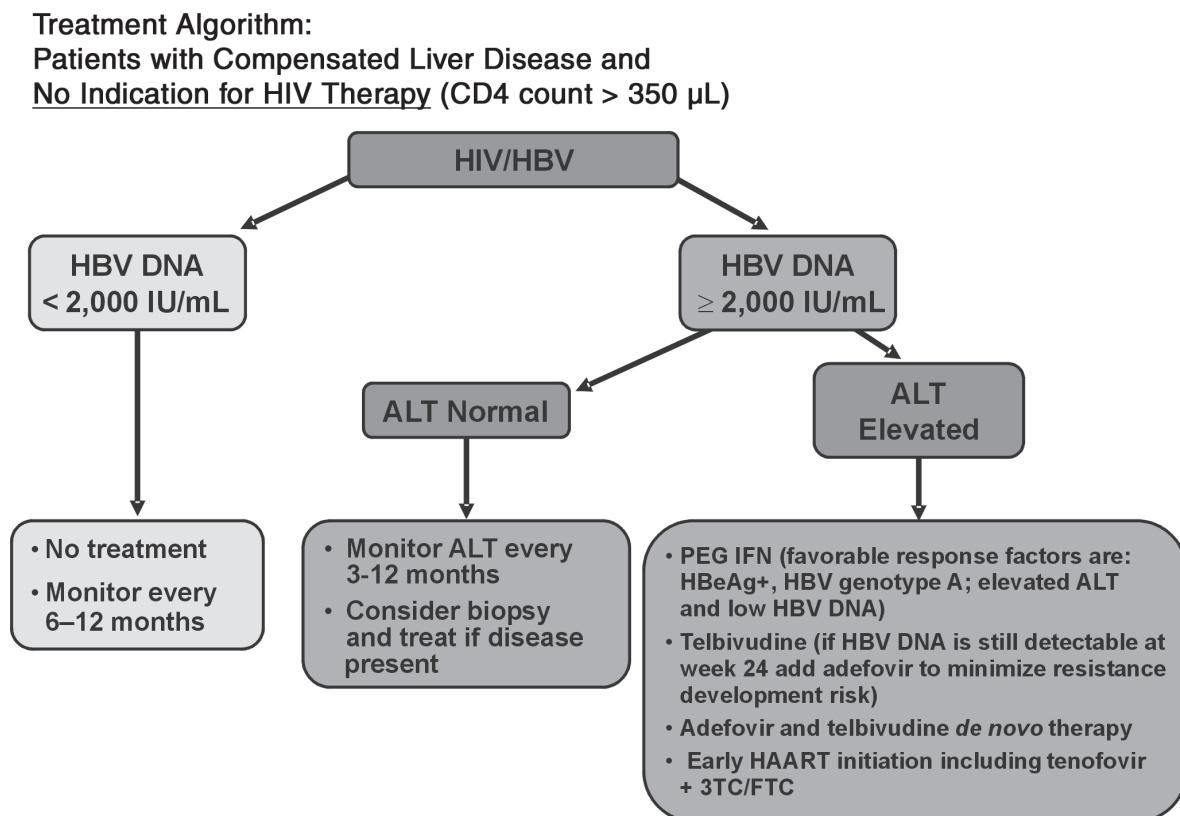


Abb. 1: Algorithmus zur alleinigen Therapie der HBV-Infektion bei Patienten mit HIV/HBV-Koinfektion

Telbivudine is inactive against different HIV clinical isolates and 2 multi-drug resistant isolates

Patient_ID	Notes	Results	Entecavir	Telbivudine
Panel 21	D67N/K70R/T215F/K219E/M184V	IC50 Fold Change IC50 (µM)	>7.961 >100	>1 >600
Panel 44	K103N/Y181C/G190A	IC50 Fold Change IC50 (µM)	0.93 11.67	>1 >600
Panel 49	Subtype A	IC50 Fold Change IC50 (µM)	1.05 13.21	>1 >600
Panel 52	Subtype A	IC50 Fold Change IC50 (µM)	1 12.51	>1 >600
Panel 61	Subtype B	IC50 Fold Change IC50 (µM)	1.2 15.09	>1 >600
Panel 65	Subtype B	IC50 Fold Change IC50 (µM)	1.07 13.45	>1 >600
Panel 68	Subtype BF	IC50 Fold Change IC50 (µM)	1.08 13.58	>1 >600
Panel 71	Subtype C	IC50 Fold Change IC50 (µM)	0.76 9.51	>1 >600
Panel 75	Subtype C	IC50 Fold Change IC50 (µM)	0.79 9.95	>1 >600
Panel 78	Subtype D	IC50 Fold Change IC50 (µM)	0.61 7.62	>1 >600

IC50: Concentration of drug required to inhibit viral replication by 50%.

$$\text{Fold Change} = \frac{\text{IC50 patient}}{\text{IC50 reference}}$$

Abb. 2: Telbivudin zeigt keine anti-HIV Aktivität gegen die getesteten klinischen Isolate inklusive 2 Multi-Drug Resistenten Isolaten (einer davon mit der M184V Mutation)

Telbivudin zeigte keine anti-HIV-Aktivität (IC50 values > 600 µM) gegen eines der getesteten HIV-Laborlinien bzw. klinischen Isolate. Die IC50-Werte für die Kontrollsubstanzen Efavirenz und Entecavir lagen bei 0,0009-0,0021 µM (Efavirenz) und 7,62-15-09 µM (Entecavir; bei HIV-Isolaten mit der M184V-Mutation war der IC50-Wert > 8-fach erhöht).

Diese Ergebnisse unterstützen die Durchführung von klinischen Studien zur weiteren Erforschung der Effektivität und Sicherheit von Telbivudin bei der Behandlung der Hepatitis B in HBV/HIV-koinfizierten Patienten, die keine antiretrovirale Therapie benötigen und für die daher die Behandlungsoptionen limitiert sind.

Dr. Stefan Scheidl
Novartis Pharma, Nürnberg