DER ARZNEIMITTELBRIEF

Jg. 48, S. 77; Ausgabe 10 / 2014

Neuer Wirkstoff gegen das Respiratorische Synzytial-Virus

Infektionen mit dem Respiratorischen Synzytial-Virus (RSV) sind der häufigste Grund für eine Krankenhauseinweisung von Kindern in den USA (1). Das RSV trägt erheblich zur Morbidität und Letalität bei Kindern bei (2, 3). Bei Kindern unter einem Jahr ist die jährliche Rate RSV-bedingter Krankenhauseinweisungen 5,2 pro 1000, die Rate von Besuchen in der Notaufnahme 32-57 pro 1000 und die Besuche beim niedergelassenen Arzt 66-177 pro 1000 (4). Bei Kindern unter einem Jahr ist das Risiko, an einer bakteriellen respiratorischen Infektion zu sterben, neunmal größer bei solchen mit einer RSV-Infektion im Vergleich zu solchen mit einer Influenza-Virus-Infektion (5). Bei Erwachsenen ist die RSV-Infektion seltener als bei Kindern. Allerdings haben erwachsene Patienten nach allogener Blutstammzell-Transplantation (6) und ältere Menschen mit kardiopulmonalen Grunderkrankungen ein höheres Risiko für einen schweren Verlauf bei RSV-Infektion (7). Bisher gibt es keine antivirale Therapie bei RSV und keine Schutzimpfung. Jetzt wurde eine Studie zur Wirksamkeit eines neuen, oral einzunehmenden Wirkstoffs mit der Bezeichnung GS-5806 vorgelegt (8). Es handelt sich um ein kleines Molekül, das die Fusion des RSV mit der Zellmembran blockiert und vom pharmazeutischen Unternehmer Gilead entwickelt wurde. Dieses Wirkprinzip wird bereits bei der Behandlung der HIV-Infektion genutzt (9). Eine Phase-I-Studie hatte keine besonderen Nebenwirkungen ergeben (10), was natürlich nicht sehr aussagekräftig ist.

In dieser doppelblinden, plazebokontrollierten Studie (8) wurde die Wirksamkeit von GS-5806 an gesunden Erwachsenen (18-45 Jahre) getestet, die intranasal mit RSV experimentell infiziert und dann in verschiedene Kohorten eingeteilt wurden. In den Kohorten 1-4 nahmen sie nach Infektion mit RSV (in der Regel 5-7 Stunden nach RSV-Positivität) mehrere Dosen GS-5806 ein: 50 mg am Tag 1, danach 25 mg/d für weitere 4 Tage); Kohorte 5: 50 mg am Tag 1 und danach 25 mg/d für weitere 2 Tage; Kohorte 6: einmalig 100 mg und Kohorte 7: 10 mg am Tag 1 und danach 5 mg/d für weitere 4 Tage. Zu jeder Kohorte gab es entsprechende Plazebo-Gruppen. Insgesamt waren 87 Probanden in den Verum-Kohorten und 53 in den Plazebo-Gruppen. Primärer Endpunkt war die Viruslast am Tag 12 nach der Infektion. Sekundäre Endpunkte waren das Schleimgewicht und ein Symptom-Score.

Die Behandlung mit der neuen Substanz GS-5806 reduzierte signifikant die Viruslast am 12. Tag (250 vs. 757 $\log_{10}$ “Plaque-forming-unit equivalents” x Stunde pro ml; $p > 0{,}001$). Außerdem war das Gesamt-Schleimgewicht in den behandelten Kohorten deutlich niedriger als in den Plazebo-Gruppen (6,9 g vs. 15,1 g; $p = 0{,}03$). Die Symptome besserten sich nach Einnahme von GS-5806 schneller als unter Plazebo. Die Ergebnisse waren in den verschiedenen Verum-Kohorten ähnlich. Nur in Kohorte 7 war das Schleimgewicht nicht geringer.

Alle mit dem Verum assoziierten Nebenwirkungen waren milde (Grad 1-2). Nur ein Patient aus einer Plazebo-Gruppe hatte drei Grad-3-Ereignisse. Geringe Erhöhungen der Transaminasen und leicht

Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung der Herausgeber des ARZNEIMITTELBRIEFS gestattet.

verminderte Zahl der neutrophilen Granulozyten kamen unter GS-5806 vor. Diese kleine, aber sorgfältig durchgeführte Studie an freiwillig teilnehmenden, gesunden Erwachsenen mit standardisierter experimenteller RSV-Infektion, ergab starke Hinweise auf eine gute Wirksamkeit von GS-5806 bei geringen Nebenwirkungen – mit allen Einschränkungen, wie sie bei kleinen Studien bestehen. Offenbar ist dies aber ein Fortschritt in der Behandlung von RSV-Infektionen, die bisher rein symptomatisch war. Weitere Studien mit mehr Probanden und auch an infizierten Patienten müssen folgen, um diesen ersten positiven Eindruck zu bestätigen.

Fazit: GS-5806, ein neuer, oral einzunehmender Wirkstoff, der die Fusion des Respiratorischen Synzytial-Virus (RSV) mit der Zellmembran blockiert, hat in einer ersten kleinen klinischen Studie an experimentell mit RSV infizierten Erwachsenen klinische Wirksamkeit und zunächst wenig Nebenwirkungen gezeigt.

Literatur

1. Leader, S., undKohlhase, K.: J. Pediatr 2003, **143** (5. Suppl.), S127. Link zur Quelle
2. Hall,C.B., et al.: N. Engl. J. Med. 2009, **360**, 588. Link zur Quelle
3. Nair,H., et al.: Lancet 2010, **375**, 1545. Link zur Quelle
4. Hall, C.B.,et al.: Pediatrics 2013, **132**, e341. Link zur Quelle
5. Thompson,W.W., et al. JAMA 2003, **289**, 179. Link zur Quelle
6. Avetisyan,G., et al.: Transplantation 2009, **88**, 1222. Link zur Quelle
7. Falsey, A.R., et al.: N. Engl. J. Med. 2005, **352**,1749. Link zur Quelle
8. DeVincenzo, J.P., et al.: N. Engl. J. Med. 2014, **371**,711 Link zur Quelle und Supplementary Appendix.
9. Kilby, J.M.,et al.: Nat. Med. 1998, **4**, 1302. Link zur Quelle
10. DeVincenzo, J.P., et al.: Proc. Nat. Acad. Sci. USA 2010, **107**,8800. Link zur Quelle

Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung der Herausgeber des ARZNEIMITTELBRIEFS gestattet.