

MARIAN WIEGAND UND ULRIKE PROTZER, MÜNCHEN

Hepatitis B: Therapeutische Impfung in klinischer Entwicklung

Nukleos(t)id-Analoga können die chronische Hepatitis nur sehr selten ausheilen. Neue Ansätze in Form einer therapeutischen Impfung, die die spezifische Immunantwort stimuliert, sind vielversprechend und bereits in der klinischen Prüfung.

Um die Krankheitslast durch das Hepatitis-B-Virus (HBV) zu reduzieren, hat die WHO einen Aufruf zum Handeln veröffentlicht. Das nachhaltige Entwicklungsziel 3.3 der Vereinten Nationen zur Bekämpfung der Virushepatitis zielt darauf ab, HBV als

Gefahr für die öffentliche Gesundheit zu bekämpfen und soll bis 2030 erreicht werden.

Das zentrale Problem bei der Behandlung der chronischen HBV-Infektion (CHB) ist die Resistenz des HBV gegen eine

Elimination, bedingt durch die Ablagerung einer stabilen Persistenzform des Virus im Kern infizierten Hepatozyten, der cccDNA (Abb. 1) sowie die Entwicklung einer HBV-spezifischen Immuntoleranz, die die Abtötung infizierter Leberzellen durch T-Zellen verhindert.

In seltenen Fällen kann eine chronische HBV-Infektion ausheilen, denn bei 0,5% der CHB-Patienten pro Jahr regeneriert sich die HBV-spezifische Immunität spontan: Antikörper gegen das HBsAg sowie polyklonale CD4- und CD8-T-Zell-Reaktionen werden nachweisbar. So kann z.B. eine Knochenmarkstransplantation von HBV-immunen Spendern HBV bei chronischen Trägern heilen, was auf die Bedeutung der zellulären Immunität hinweist.

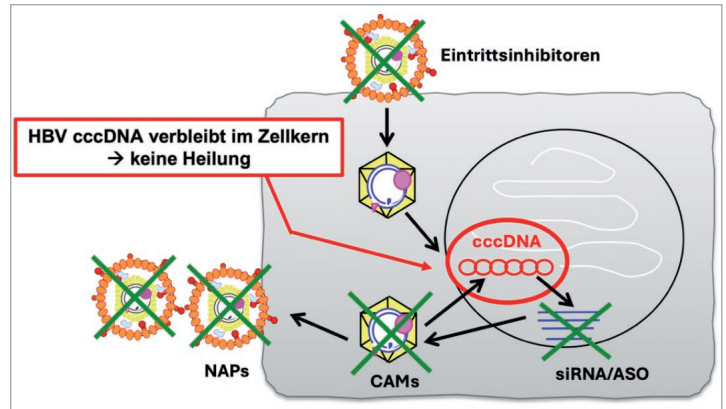


Abb. 1 Infizierte Leberzelle mit Viruspartikeln im Zytoplasma und der viralen cccDNA, die extrachromosomal im Zellkern vorliegt. Das Virus bietet in seinem Replikationszyklus, beginnend beim Eintritt in die Zelle, über die Replikation und Genexpression bis zum Zusammenbau und der Ausschleusung neuer Viruspartikel, verschiedene therapeutische Ansatzpunkte

Chronische Hepatitis B weltweit

Trotz der Verfügbarkeit eines prophylaktischen Impfstoffs seit über 40 Jahren stellt die Infektion mit dem Hepatitis-B-Virus (HBV) nach wie vor eine große Gesundheitsgefahr dar. Weiterhin infizieren sich jedes Jahr ca. 1,2 Millionen Menschen mit dem HBV. Das HBV verursacht laut WHO jährlich 1,1 Millionen Todesfälle, zumeist infolge chronischer HBV-Infektion. HBV-Träger haben ein hohes Risiko, eine Leberzirrhose und ein hepatozelluläres Karzinom zu entwickeln. Weltweit sind mehr als 250 Millionen Menschen von einer chronischen HBV-Infektion betroffen, die sie häufig bereits seit der Kindheit in sich tragen. Ein Großteil der Betroffenen lebt in Südostasien (>70 Mio.), in China (>85 Mio.) und in Afrika (ca. 65 Mio.). Aber auch in Europa (>10 Mio.), im Mittleren Osten (>15 Mio.) und auf dem amerikanischen Kontinent (>5 Mio.) leben viele chronisch HBV-Infizierte. Bei etwa 8 Millionen Patienten wird eine chronische Hepatitis B durch eine Superinfektion mit dem Hepatitis-D-Virus (HDV) kompliziert, was das Risiko für Folgeschäden deutlich erhöht.

FUNKTIONELLE HEILUNG

Die derzeit verfügbaren antiviralen Behandlungen mit Nukleosidanaloga sind gut verträglich und kontrollieren die HBV-Replikation, heilen die HBV-Infektion jedoch nicht aus, da sie nicht die erforderliche Immunantwort zur Kontrolle der Infektion hervorrufen. Was fehlt, ist eine zeitlich überschaubare, kurative Behandlung, die spezifisch die Immunantwort des Wirts stimuliert, um HBV bei chronisch infizierten Personen zu kontrollieren und zu heilen, so dass die Notwendigkeit der langfristigen Gabe antiviraler Medikamente entfällt.

Die Ausheilung einer HBV-Infektion im Sinne einer „HBV cure“ oder „functional cure“, ist durch den HBsAg-Verlust im Serum und idealerweise durch eine anti-HBs-Serokonversion defi-

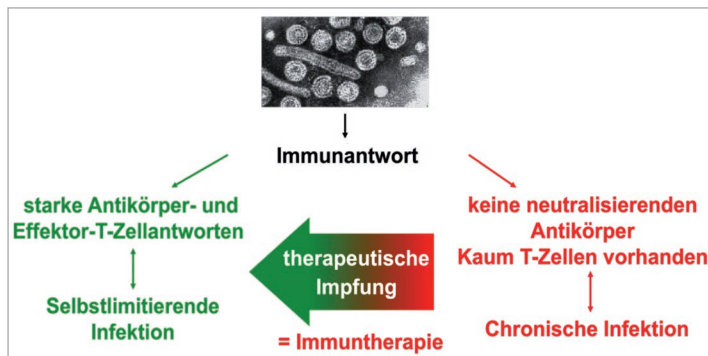


Abb. 2 Wirkungsweise einer therapeutischen Vakzine für die chronische Hepatitis B

niert, begleitet von einer anhaltenden (Immun-)Kontrolle der Virusvermehrung, trotz des Fortbestehens geringerer Mengen an cccDNA in der Leber. Die Blaupause für die funktionelle Heilung ist die „natürliche Ausheilung der HBV-Infektion“ durch die antivirale Immunantwort, die bei der Mehrheit der Erwachsenen mit akuter HBV-Infektion eintritt. Das Virus wird höchstens bei einer tiefgreifenden Immunsuppression reaktiviert. Ein vollständiger Verlust von HBsAg bei CHB-Patienten wird jedoch durch die Expression von HBs aus integrierten, wenn auch nicht funktionsfähigen, HBV-DNA-Kopien erschwert.

AKTUELLE KONZEPTE

Gegenwärtig werden zwei Konzepte in der Therapieentwicklung gegen chronische Hepatitis B verfolgt: Neben den verfügbaren Nukleosid-Analoga werden neue, direkt antiviral wirksame Medikamente (DAA – direct acting antivirals) entwickelt, die bestimmte Schritte im viralen Lebenszyklus blockieren. Diese umfassen Inhibitoren des Viruseintritts, Kapsid-Assembly-Modulatoren, Nukleinsäure-Polymere, small-interfering (si)RNAs oder Antisense-Oligonukleotide (Abb. 1). Keines dieser DAAs greift jedoch die virale Persistenzform cccDNA an, die als Template für die Produktion

neuer Virionen im Zellkern infizierter Hepatozyten deponiert wird und auch nach Jahrzehnten der Persistenz zu einer Reaktivierung führen kann. Daher können

DAA konzeptionell bedingt zwar die Infektion bzw. Viruslast kontrollieren, aber die HBV-Infektion nicht ausheilen und müssen dementsprechend langfristig verabreicht werden.

Im Gegensatz zu DAAs stehen immuntherapeutische Ansätze, bei denen die patienteneigene Immunantwort, die die Infektion kontrollieren soll, stimuliert wird. Dabei gilt das Konzept einer „therapeutischen Vakzine“, die eigentlich eine Immuntherapie ist, aktuell als einer der vielversprechendsten Ansätze, um eine nachhaltige therapeutische Wirkung zu erzielen.

Das Ziel einer therapeutischen Vakzine ist (Abb. 2):

- ⁽¹⁾ die Aktivierung einer ausbalancierten Helfer-T-Zell-Antwort, um sowohl B-Zellen als auch zytotoxische T-Zellen zu stimulieren und zu unterstützen.
- ⁽²⁾ die Stimulation und Ausreifung von B-Zellen zur Produktion von neutralisierenden Anti-HBs-Antikörpern, um eine Infektion bisher noch nicht befallener Leberzellen zu verhindern.
- ⁽³⁾ die Stimulation und Expansion von CD8+ „Killer“-T-Zellen, die HBV-infizierte Leberzellen sowie Zellen mit integrierter HBV-DNA eliminieren können, die als Tumor-Vorläufer gelten.

Dabei ist die zelluläre Immunantwort entscheidend für die langfristige Kon-

trolle und die Ausheilung der HBV-Infektion. Die T-Zellen eliminieren nicht nur HBV-infizierte Zellen, sondern regulieren durch Zytokine, die sie freisetzen, auch die HBV-Persistenz, Genexpression und Replikation des Virus. In experimentellen Arbeiten konnten wir zeigen, dass Zytokine, wie z.B. die Interferone, die von aktivierten Immunzellen freigesetzt werden, die cccDNA unterdrücken oder sogar degradieren können.

IN ENTWICKLUNG

Gegenwärtig befinden sich verschiedene spezifische Immuntherapien und therapeutische Vakzine in der Entwicklung (Tab. 1). Einige Ansätze verwenden nur HBsAg oder HBcAg als virusspezifisches Antigen (z.B. BR11-179, CVI-HBV-002, CLB-4000, ISA104, AVX70371), andere sind rein vektorbasiert (z.B. VTP-300, GS-2829/GS-6779, VRON-0200). Diese Ansätze bergen das Risiko, eine Immunantwort zu induzieren, die erstens nicht breit genug ist, da zu wenige immunogene Epitope der verschiedenen HBV-Antigene repräsentiert sind oder zweitens die spezifische Immunantwort entweder nur auf Antikörper oder nur auf T-Zellen fokussiert ist. Das Zusammenspiel beider Arme der Immunantwort ist jedoch wichtig, um einerseits eine weitere Virusausbreitung zu unterbinden und andererseits infizierte Hepatozyten durch zytotoxische T-Zellen zu eliminieren.

ANSATZ MIT VEKTOR

Der vektorbasierte Ansatz VTP-300 wird in Kombination mit dem Checkpoint-Inhibitor Nivolumab (Anti-PD-1) getestet, wodurch die Wiederherstellung von T-Zell-Antworten in der Leber unterstützt werden soll. Daten aus einer abgeschlossenen Phase-1/2-

Produktkandidat	Details	Klinische Phase	Sponsor / Entwickler	Referenz
ISA104	Adjuvantierter Mix aus 12 synthetischen Peptiden des HBc-Proteins	1/2	ISA Pharma	NCT05841095
CVI-HBV-002	Adjuvantiertes HBsAg (pre-S)	2	CHA Vaccine Institute	NCT04289987
BRIL-179 ± BRIL-835	Alum-adjuvantiertes HBsAg (pre-S) ± siRNA ± peg. IFN α	2	Brii Biosciences	NCT04749368 NCT05970289
CLB-4000 ± peg. IFN α	Adjuvantiertes HBsAg optimiert auf Präsenz von B- und T-Zellepitopen	1	Clear B Therapeutics	ACTRN12625000250437
AVX70371	Plasmid-DNA, kodierend für selbst-amplifizierenden attenuierten YF17D-Vektor mit HBc-Gen	1	AstriVax	NCT06989788
VTP-300 ± Nivolumab	Chimp Adenovirus- und MVA-Vektoren kodierend für HBs-, HBc- und HBV-Polymerase-Proteine. Nivolumab: anti-PD-1 mAk	2	Barinthus Bio	NCT05343481
GS-2829/GS-6779	Nicht replizierende Arenavirusvektoren (PICV & LCMV) kodierend für HBs-, HBc- und HBV-Polymerase-Proteine	1	Gilead	NCT05770895
VRON-0200	Chimp Adenovektoren kodierend für HBc- und HBV-Polymeraseproteine fusioniert mit genetischen Adjuvant Glycoprotein D	1	Virion Therapeutics	NCT06070051
GSK3528869A ± GSK3228836 (ASO)	Adjuvantiertes HBsAg und HBcAg; Chimp Adeno- und MVA-Vektor kodierend für HBs- und HBc-Proteine. ASO: antisense-RNA	2	GSK	NCT03866187 NCT05276297
TherVacB	Adjuvantiertes HBsAg und HBcAg (pangenotypisch); MVA-Vektor kodierend für HBs-, HBc- und HBV-Polymerase-Proteine	1/2	LMU / TU Helmholtz / München	NCT06513286

Tab. 1 **Klinischer Entwicklungsstand von Immuntherapien bzw. therapeutischen Hepatitis B Vakzinen**

Studie zeigten eine Verstärkung der Induktion einer HBV-spezifischen Immunantwort durch VTP-300 in Kombination mit Nivolumab bei Patienten mit niedrigem HBsAg, bei gleichzeitig guter Verträglichkeit. In der laufenden Phase-2b-Studie werden verschiedene Kombinationen bei einer größeren Zahl von Patienten getestet. Ein Ansatz der Firma GSK kombiniert Proteinantigene mit der Gabe viraler Vektoren im heterologen Prime-Boost-Ansatz (GSK3528869A). Die Interimsanalyse der klinischen Phase-2-Studie zeigte keine ausreichende Wirksamkeit, um die Studie fortzuführen. Anstatt dessen wurde eine Kombination aus dem Prime-Boost-Ansatz und der Gabe des Antisense-Oligonukleotids Bepirovirsen eingesetzt, das gezielt die viralen RNA-Transkripte reduzieren soll. Eine am Helmholtz Zentrum München entwickelte therapeutische Vakzine

(„TherVacB“) ist ebenfalls als heterologer Prime-Boost konzipiert, wobei sich das Antigendesign und die Adjuvantierung sowie das Vektordesign vom GSK-Ansatz unterscheiden. Zunächst wird zweimal eine Kombination aus HBsAg- und HBcAg-Partikel in Verbindung mit einem nukleosidischen Adjuvant appliziert. Danach folgt eine Booster-Immunisierung mit einem MVA-basierten Vektor, der mehrere HBV-Antigene exprimiert. TherVacB wurde als pangenotypische Therapie entwickelt, indem die Impfstoffkomponenten HBcAg und der virale MVA-Vektor die Antigensequenzen verschiedener HBV-Genotypen abdecken. Damit kann TherVacB weltweit eingesetzt werden obwohl sich die HBV-Genotypen in den verschiedenen Regionen der Welt unterscheiden (Genotyp A: Nordamerika, Subsahara, Westafrika; C: Asien, Südost-Asien; D: Europa und Mittelmeerraum, Afrika, Indien).

KOMBINATION BESSER?

Bisher veröffentlichte Ergebnisse aus ersten klinischen Studien konnten zeigen, dass Immuntherapien zu einer ‚Functional Cure‘ der chronischen Hepatitis B führen können. Generell sind nachhaltige Erfolgsraten noch gering, aber zumindest bei Kombinationstherapie vielversprechend. Insgesamt zeigt sich, dass niedrigere Ausgangs-HBsAg-Werte der Patienten (HBsAg ≤ 1.000 IU/ml) einen Therapieerfolg wahrscheinlicher machen. Als Konsequenz werden u.a. Kombinationen von Immuntherapien mit antiviralen Therapien evaluiert, die gezielt das HBsAg-Level senken. Erste klinische Testungen laufen gegenwärtig für zwei Programme (s. Tab. 1: BRIL-179 + BRIL-835 und GSK3528869A + GSK3228836), in denen siRNA bzw. ein ASO gegen die viralen RNAs eingesetzt werden. Weitere Kombinationen in anderen Programmen sind in Planung.

FAZIT

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Komplexität der Hepatitis-B-Infektion und die Persistenz des Virus im Zellkern die Entwicklung einer Therapie, die eine Ausheilung erlaubt, deutlich erschweren. Andererseits haben die weltweiten intensiven Forschungs- und Entwicklungsaktivitäten dazu beigetragen, gezielte Therapien zu entwickeln. Nach heutigem Kenntnisstand sind immuntherapeutische Ansätze wie z.B. eine therapeutische Vakzine wohl die vielversprechendsten. Sie dürften sich als essenzieller Bestandteil von Kombinationstherapien durchsetzen, die eine Heilung der chronischen HBV-Infektion ermöglichen.

Dr. Marian Wiegand und Prof. Dr. Ulrike Protzer
Technische Universität München /
Helmholtz Munich
Trogerstraße 30 · D-81675 Muenchen
Für die Autoren E-Mail: protzer@tum.de
Literatur beim Verfasser