

NILS VON HENTIG, FRANKFURT

Pharmakologie der HAART im zentralen Nervensystem

Der CNS-Penetration-Effectiveness (CPE-) Score ist ein Maß für die Wirksamkeit von antiretroviralen Substanzen im ZNS. Bei der Berechnung des Scores werden sowohl pharmakologische und pharmakokinetische Eigenschaften als auch klinische Studien zur ZNS-Wirksamkeit berücksichtigt. Angesichts der hohen Prävalenz von neurokognitiven Störungen und der steigenden Lebenserwartung gewinnt eine neuroprotektive HAART und damit der CPE-Score zunehmend an Bedeutung.

Die Infektion des zentralen Nervensystems (ZNS) durch HIV ist häufig assoziiert mit kognitiven und motorischen Einschränkungen. Die HIV-assoziierte Demenz (HAD) findet sich in ca. 10-15% aller Menschen, die mit HIV/AIDS leben und ist entsprechend häufiger bei unbehandelten Patienten oder in einem späten Stadium der Erkrankung (Sacktor et al. Neurology 2001, 56(2):257-260). Weniger schwere Formen, wie MND (mild neurocognitive disorder) oder subklinische Formen der neurokognitiven Störungen finden sich in annähernd 30-60% aller HIV-positiven Menschen. Zusammengefasst werden diese Störungen unter dem Oberbegriff HIV-associated neurocognitive disorders (HAND). Grant I, Int Rev Psychiatry 2008, 20(1):33-47; Goodkin K, Focus 2009, 7(3): 303-310). Unabhängig von der Schwierigkeit, diese mithilfe von einheitlichen Testbatterien zu diagnostizieren, stellt sich bei der Behandlung von HIV im ZNS die Frage, welche Form der Pharmakotherapie gewählt werden sollte.

NEUROINVASION UND PSYCHOSOZIALE KONSEQUENZEN

HIV gelangt mithilfe infizierter und aktivierter Monozyten bzw. CD4+ T-Zellen aus dem Blut ins ZNS und ist dort in der Lage sowohl in Mikroglia-Zellen als auch Astrozyten einzudringen. Diese Zellen bilden eines der langlebigen Reservoirs für die Vermehrung des HIV im Menschen (Abb 1). Die Konsequenz ist eine deutlich kürzere Überlebenszeit von Patienten mit neurokognitiven Störungen verglichen mit nicht Betroffenen. Allerdings stammen diese

Zahlen noch aus der Prä-HAART-Ära. Vor der HAART-Ära entwickelten 20-30% aller HIV-1 infizierten Patienten eine Vielzahl kognitiver und motorischer Symptome, mit dokumentierter moderater bis schwerer Beeinträchtigung in zwei oder mehr kognitiven Bereichen bei deutlicher Verminderung alltäglicher Leistungen, inklusive beeinträchtigtem Kurzzeit-Gedächtnis, reduzierter Konzentration und motorischer Beinschwäche, benannt als HIV-assoziierte Demenz (HAD oder AIDS Demenz-Komplex. Dieser geht oftmals zusätzlich einher mit Verhaltensauffälligkeiten, wie z.B. Persönlichkeitsveränderungen, Apathie und sozialem Rückzug sowie fehlender Adhärenz zur Therapie.

VIRUSLAST IN BLUT UND LIQUOR

LeTendre et al. (CHARTER Studie) konnten zeigen,

dass eine statistisch signifikante Korrelation zwischen CD4-Zellzahl sowie der Viruslast in Blut und Liquor bestehen. Bei 1.221 Querschnittspaaren korrelierte die Viruslast in Blut und Liquor deutlich ($r^2 = 0.70$, $p < 0.001$, davon in einer Subgruppe ohne HAART mit einem $r^2 = 0.60$, $p < 0.001$). Bei einer zwar schwächeren, aber für klinische Daten noch ausreichenden Korrelation zwischen Viruslast und Anzahl der CD4-Zellen im Blut ($r^2 = 0.35$, $p = 0.001$) bedeutet dies, dass generell Patienten mit

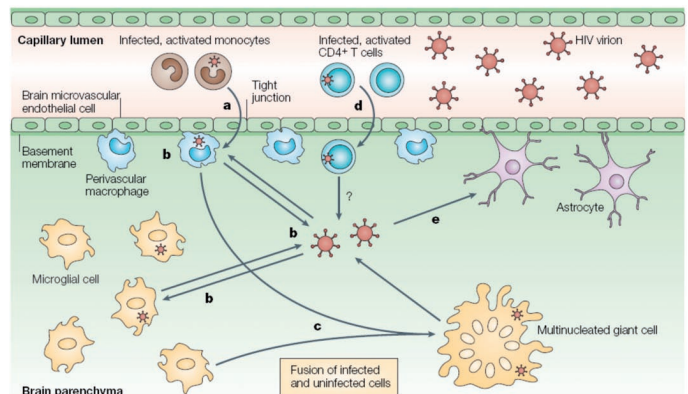


Abb. 1: HIV Neuroinvasion¹

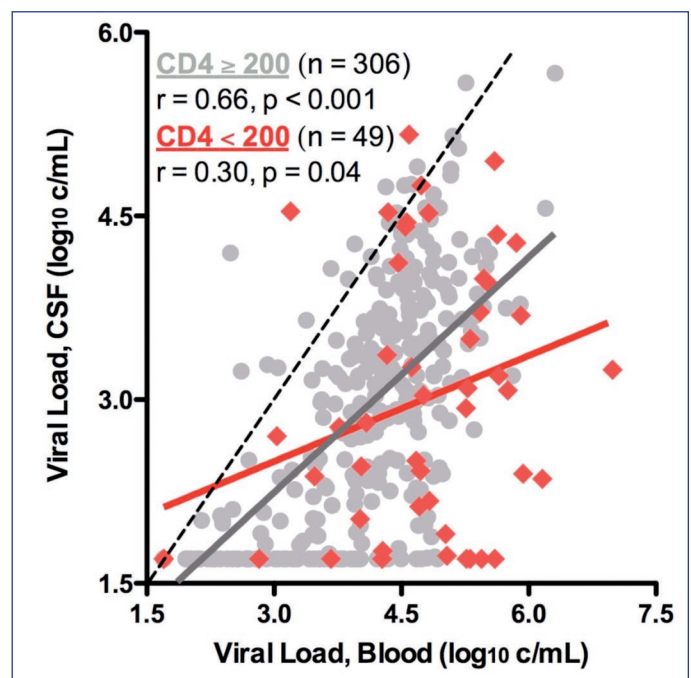


Abb. 2: Viruslast in Blut und ZNS in Abhängigkeit der CD4-Zellzahl²

weniger als 200 CD4+ T-Zellen/mL Blut ein deutlich höheres Risiko haben, an HAND zu erkranken (Abb 2).

ADÄQUATE HAART

Unbehandelte Patienten mit HAND sollten rasch einer HIV-Therapie zugeführt werden. Bei bereits behandelten Patienten, die Symptome im Verlauf einer virologisch erfolgreichen Therapie entwickeln, muss über eine Veränderung der Therapie nachgedacht werden. Nicht alle verfügbaren antiretroviralen Substanzen sind hierfür geeignet.

Die sogenannte Blut-Hirn-Schranke (BHS) stellt für viele Arzneimittel ein unüberwindbares Hindernis dar. Die BHS ist eine selektiv durchlässige, zusammenhängende Zellschicht, welche aus mikrovaskulären endothelialen Zellen besteht, die untereinander durch sog. tight junctions verbunden sind. In dieser Zellschicht finden sich eine Anzahl transmembranärer Transporter, welche bei Influx und Efflux von Substanzen eine wichtige Rolle spielen, z.B. ABCB1 (P-gp) und SLC (OATP). In dem die Kapillaren umgebenden Gewebe finden sich Astrozyten und perivaskuläre Makrophagen. Eine andere Barriere ist die Blut-Liquor-Schranke, welche sich an den Plexus choroidei befindet.

Unter diesen Bedingungen werden die Verteilung und Wirksamkeit der HAART im ZNS durch verschiedene pharmakologische Faktoren beeinflusst. Eine hohe Plasmaeiweißbindung, hohes Molekulargewicht, niedrige Lipophilie, starke Ionisation/Ladung, Affinität zu transmembranären Effluxpumpen wie P-Glykoprotein vermindern die ZNS-Gängigkeit; Eine Substanz mit im Verhältnis hohen Plasmaspiegeln zu niedrigen Hemmkonzentrationen für Wildtyp HIV kann jedoch auch bei schlechter ZNS-Gängigkeit noch ausreichend Wirkung zeigen.

CNS-PENETRATION-EFFECTIVENESS-SCORE

Aus allen diesen Faktoren entwickelte die Kalifornische Arbeitsgruppe um Scott Le

Tendre einen „CNS-Penetration-Effectiveness“- (CPE-) Score für antiretrovirale Substanzen (Abb. 3). In diesen geht nicht nur die beste Evidenz für die pharmakologischen Eigenschaften einer Substanz an der Blut-Hirn-Schranke ein, sondern auch die in Blut und Liquor bisher gemessene Pharmakokinetik (in Tier und Mensch) sowie klinische Studien zur Wirksamkeit im ZNS (Senkung der Viruslast im Liquor, klinische Wirksamkeit bei HAND) mit ein. Eine Anzahl von Untersuchungen konnte beispielsweise einen Zusammenhang zwischen der Einnahme von Zidovudin oder Indinavir bzw. der Anzahl der ZNS-gängigen Substanzen einer HAART und entsprechend niedriger Viruslast im ZNS zeigen (z.B. Efficacy of cerebrospinal fluid (CSF)-penetrating antiretroviral drugs against HIV in the neurological compartment: different patterns of phenotypic resistance in CSF and plasma. Antinori A, Perno CF, Giancola ML, Forbici F, Ippolito G, Hoetelmans RM, Piscitelli SC. Clin Infect Dis. 2005 Dec 15;41(12):1787-93. Epub 2005 Nov 10; Changes in CSF and plasma HIV-1 RNA and cognition after starting potent antiretroviral therapy. Marra CM, Lockhart D, Zunt JR, Perrin M, Coombs RW, Collier AC. Neurology. 2003 Apr 2; 60(8):1388-90.; Deutsch R, Ellis RJ, McCutchan JA, Marcotte TD, Letendre S, Grant I; HNRC Group. AIDS-associated mild neuro-

Gute Evidenz	Bessere Evidenz	Beste Evidenz	
Substanz			
Charakteristik	Pharmakokinetik	Pharmakodynamik	
Übereinstimmend ...	Konzentrationen > Wildtyp IC ₅₀	Effektivität in klin. Studien	Neuro-Effektivität
substanzielle Penetration	sicher	unabhängig	hoch
marginale Penetration	unsicher	nicht klar unabhängig	Intermediär
schlechte Penetration	selten	ineffektiv	niedrig

Abb. 3: Faktoren für einen Algorithmus zur Bestimmung der Verteilung und Wirksamkeit der HAART im ZNS nach LeTendre³

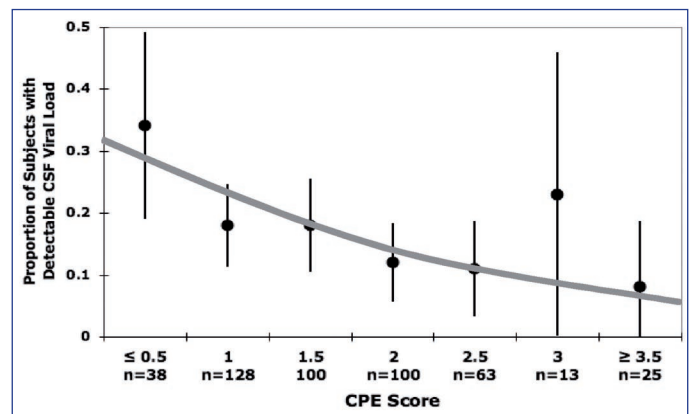


Abb. 4: Zusammenhang zwischen CPE-Score und nachweisbarer Viruslast im ZNS⁴

cognitive impairment is delayed in the era of highly active antiretroviral therapy. AIDS. 2001 Sep 28;15(14):1898-9.)

In eigenen Daten zeigte LeTendre vor allem einen Zusammenhang zwischen dem von ihm entwickelten Score und der gemessenen Liquor-Viruslast (Abb. 4). Ein höherer CPE-Score korrelierte in verschiedenen Untersuchungen mit (i) neuropsychologischer Verbesserung nach 12 bzw. 24 Wochen ART (Letendre SL et al., CROI 2008, Abstract #68), (ii) verbesserter neuropsychologischer Performance nach einer mittleren HAART von 1,5 Jahren (Tozzi et al., CROI 2008, Abstract #391), (iii) niedrigerer Prävalenz pathologischer HIV-assoziiierter Befunde in ZNS-Gewebeproben von 392 Autopsien (Everall et al. CROI 2008, Abstract #67), (iv) besserem Überleben in Patienten mit PML (Gasnault et al. CROI 2008, Abstract #386) sowie (v) nied-

rigerer Liquor-Viruslast und verbesserter kognitiver Funktion in der ACTG 736-Studie (Marra C. et al., CROI 2009, Poster #361).

In einer Tabelle hat LeTendre 2008 die damals verfügbaren Antiretroviralen Substanzen zusammengefasst (Abb. 5a) und diese Tabelle 2010 um neue Substanzen und einen neuen Score erweitert (Abb. 5b).

CPE-SCORE NEUER SUBSTANZEN

Die Differenzierung des CPE-Scores von 0-1 auf 1-4 Punkte erlaubt prinzipiell eine bessere Unterscheidung zwischen einzelnen Substanzen. So wird jetzt Indinavir als der Proteaseinhibitor der ersten Generation mit sehr guter ZNS-Gängigkeit besser eingestuft als die weniger ZNS-gängigen, aber hochwirksamen Lopinavir und Darunavir. Nevirapin und Zidovudin erhalten ebenfalls den höchsten Score von 4. Neue Substanzen wie Raltegravir und Maraviroc werden zusammen mit Lopinavir, Darunavir, Abacavir unter 3 eingestuft. Am schlechtesten schneiden nach wie vor beispielsweise Enfuvirtid, Tenofovir und Amprenavir ab (Abb. 5b).

Aus den Daten zur Anwendung des CPE-Score ergibt sich, dass nur bei 10% der Patienten mit einer HAART mit einem CPE-Score von 8, hin

m CPE-Score von 4, die Viruslast im Liquor nachweisbar ist (Abb. 6).

Zur Bewertung neuer Substanzen führt LeTendre zusätzlich einen Schätzwert ein, welcher sich aus der minimalen Arzneimittelkonzentration im Dosisintervall, C_{min} , und freiem Anteil im Plasma sowie der IC_{50} für Wildtyp HIV errechnet ($C_{min} \cdot \text{freier Anteil im Plasma} / IC_{50}$): Je höher dieser Wert, desto besser die Wirkung im ZNS. Dieses gründet auf der Annahme, dass grundsätzlich nur die Plasma-Protein-ungebundenen Anteile der ARVs in der Lage sind, ins ZNS zu penetrieren. Hierbei kommt es jedoch, wie bereits erwähnt, auf die Molekülgröße, Ladung, Lipophilie sowie die Tatsache an, ob eine

Substanz P-Glykoprotein-Substrat ist. Die o.g. Rechnung dieser Parameter führt Letendre zu der Annahme, dass insbesondere Darunavir bzw. Maraviroc diejenigen neuen Substanzen sind, deren Konzentrationen im Liquor die IC_{50} für Wildtyp HIV um das mehrfache übersteigen.

DISKUSSION NEUER DATEN

DARUNAVIR: Für Darunavir existieren Daten aus 14 Plasma/ZNS-Paaren aus insgesamt 8 Patienten, veröffentlicht in AIDS Res Hum Retroviruses. 2009 Apr;25(4):457-61. Darunavir concentrations in cerebrospinal fluid and blood in HIV-1-infected individuals. Yilmaz A, Izakhashti A, Price RW, Mallon PW, De Meulder M, Timmermann P, Gisslen M. Die im Mittel gemessene Liquor-Konzentration von Darunavir betrug 34,2ng/mL, ca. 1/100 der im Plasma gemessenen Konzentration, welche allerdings in allen gemessenen Werten die IC_{50} für Wildtyp-HIV deutlich übersteigt. Insofern hat zu Recht Darunavir/Ritonavir, zumindest in PI-nativen Patienten denselben CPE-Score, wie z.B. Lopinavir/Ritonavir.

MARAVIROC: Bei Maraviroc gründet diese Annahme bisher jedoch ausschließlich auf Tier-Daten, Liquorkonzentrationen von Maraviroc sind bisher nicht veröffentlicht. (Walker DK et al.

Preclinical assessment of the distribution of Maraviroc to potential human immunodeficiency virus (HIV) sanctuary sites in the central nervous system (CNS) and gut-associated lymphoid tissue (GALT). Xenobiotica. 2008 Oct; 38(10):1330-9 Die zitierte Arbeit zeigt, dass ~10% des freien Anteils Maraviroc im Plasma ins ZNS gelangen, die minimale Liquorkonzentration im Dosisintervall folglich ~3ng/mL betragen würde, was die IC_{50} von Maraviroc für HIV-Wildtyp um das 10-fache übersteigt. Diese Angabe bezieht sich auf die insgesamt im LC/MS-MS gemessenen Plasmakonzentrationen von Maraviroc (s. Spalte C_{min}).

RALTEGRAVIR: Eine neue Veröffentlichung 24 Plasma/ZNS-Paare aus 16 Pati-

	1	0,5	0
NRTIs	Abacavir Zidovudine	Emtricitabine Lamivudine Stavudine	Didanosine Tenofovir Zalcitabine
NNRTIs	Delavirdine Nevirapine	Efavirenz	
PIs	Indinavir Indinavir-r Lopinavir-r	Amprenavir-r Atazanavir Atazanavir-r	Amprenavir Nelfinavir Ritonavir Saquinavir Saquinavir-r Tipranavir-r
Fusions-Inhibitoren			Enfuvirtide

Abb. 5a: CPE-Ranking der ARVs bis 2009⁵

	4	3	2	1
NRTIs	Zidovudine	Abacavir Emtricitabine	Didanosine Lamivudine Stavudine	Tenofovir Zalcitabine
NNRTIs	Nevirapine	Delavirdine Efavirenz	Etravirine	
PIs	Indinavir-r	Darunavir-r Fosamprenavir- Indinavir Lopinavir-r	Atazanavir Atazanavir-r Fosamprenavir	Nelfinavir Ritonavir Saquinavir saquinavir-r Tipranavir-r
Fusions-Inhibitoren		Maraviroc		Enfuvirtide
Integrase Inhibitors		Raltegravir		

Abb. 5b: CPE-Ranking der ARVs 2010⁶

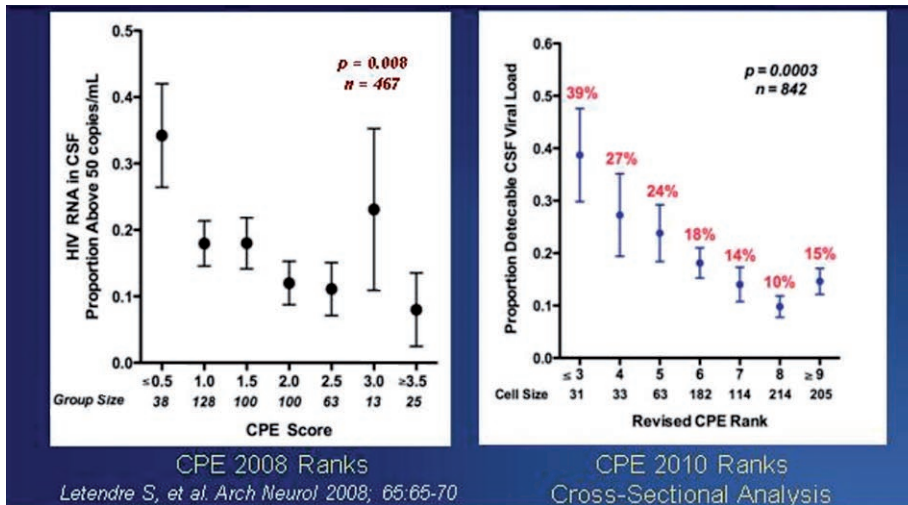


Abb. 6: Der neue CPE-Score und die Wirksamkeit der HAART im ZNS

enten betreffend, zeigt, dass nur ca. 50% der im Liquor gemessenen Raltegravir-Konzentrationen die IC_{50} für Wildtyp-HIV überschreiten. Die durchschnittliche im Liquor gemessene Konzentration betrug 18,4ng/mL bei einer großen interindividuellen Variabilität (Range: <2.0-126ng/mL) was in etwa 4,1% der im Plasma durchschnittlich gemessenen Konzentration entsprach. Auch wenn im Plasma bisher keine eindeutige Konzentrations-Wirkungskurve nachgewiesen werden konnte, weil die Plasmaspiegel von Raltegravir offensichtlich weit über der IC_{50} für Wildtyp-HIV liegen, so bewegen sich die im Liquor gemessenen Konzentrationen nur knapp über bzw. sogar unter der IC_{50} von Wildtyp-HIV. *PLoS One. 2009 Sep 1;4(9): e6877. Raltegravir cerebrospinal fluid concentrations in HIV-1 infection. Yilmaz A, Gisslen M, Spudich S, Lee E, Jayewardene A, Aweeka F, Price RW. Insofern erscheint eine endgültige Bewertung von Raltegravir derzeit als noch nicht möglich.*

ETRAVIRINE: Bisher keine Angaben verfügbar.

AUSBLICK

Der von Letendre entwickelte CPE-Score ist ein wichtiges Instrument zur Optimierung einer HAART bei Patienten mit Risiko oder manifestem HAND. Letendre und Kollegen haben die Aufmerksamkeit auf

das bisher in der HIV-Therapie aus pharmakologischer Sicht vernachlässigte Feld der neurokognitiven Erkrankungen gelenkt. Gerade vor dem Hintergrund älterer Patienten mit einer steigenden Lebenserwartung bei Langzeitbehandlung kann eine sogenannte neuroprotektive HAART Lebensqualität und Leistungsfähigkeit der Betroffenen erhalten.

Der CPE-Score wird ständig weiter entwickelt, wie die jüngsten Neuerungen zeigen. Regelmäßige Kontrollen von Viruslast und Arzneimittelkonzentrationen im Liquor von Patienten sind sicherlich nicht zu erwarten. Dennoch wären weitere Studien auf diesem Gebiet sowie zur klinischen Wirksamkeit der HAART bei neurokognitiven Störungen sehr wünschenswert, und einige sind zur Zeit bereits auf dem Weg. ■

PD Dr. med. Nils von Hentig, MD
HIVCENTER, Medizinische Klinik II, Infektiologie der
Goethe Universität Frankfurt am Main
Theodor-Stern-Kai 7, 60590 Frankfurt am Main
Tel: +49-69-63017680, Fax: +49-69-630183425,
E-Mail: Hentig@em.uni-frankfurt.de

- González-Scarano & Martín-García. *Nature Rev. Immunol.* (2005)
- Letendre S. Invited Lecture: Distribution and effectiveness of antiretrovirals in the central nervous system. Oral presentation. 9th HIV Pharmacology Workshop. 7.-9. Apr 2008. New Orleans, USA.
- Letendre et al., 13th CROI, 2006, Abstract 74
- Letendre S, et al. *Arch Neurol* 2008;65:65-70
- Letendre S. Invited Lecture: Distribution and effectiveness of antiretrovirals in the central nervous system. Oral presentation. 9th HIV Pharmacology Workshop. 7.-9. Apr 2008. New Orleans, USA.
- Letendre S. Oral presentation. 17th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, February 16-19, San Francisco, USA. Webcast.
- Letendre S. Correlates of CSF Viral Loads in 1221 Volunteers of the CHARTER Cohort. Oral presentation. 17th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, February 16-19, San Francisco, USA. Webcast.

Neurokognitive Störungen: Diagnose und Management

Jeder HIV-Infizierte, der über Gedächtnisstörungen klagt (Verständnis, Klarheit oder Geschwindigkeit) sollte ausführlich untersucht werden inklusive neurologischer Evaluation, neuropsychologischer Beurteilung, Liquorpunktion und bildgebende Untersuchung des Gehirns.

- Patienten ohne solche Beschwerden sollten gescreent werden bei
 - unkontrollierter HIV-Infektion (nachweisbare HIV-RNA im Blut)
 - Therapie mit Substanzen mit schlechter ZNS-Penetration
 - niedriger CD4-Zellzahl (<200 μ l)
 - bestehende Depression
- Screeningmaßnahme
 - Internationale HIV-Demenzskala (IHDS¹)
- Intervention bei neurokognitiver Störung
 - Patienten ohne ART
 - Therapiebeginn mit mindestens zwei ZNS-gängigen Substanzen erwägen²
 - wenn möglich genotypischen Resistenztest im Plasma und Liquor vor Therapiewechsel erwägen

¹ IHDS – International HIV Dementia Scale
http://www.europeanclinicalinfectiousociety.org/Guidelines2009/G2_pC.htm

² ZNS-Gängigkeit antiretroviraler Substanzen
http://www.europeanclinicalinfectiousociety.org/Guidelines2009/G2_pD.htm

EACS Guidelines Prevention and Management Non-Infectious Co-Morbidities in HIV

ZNS-Toxizität der ART

Die systemischen Nebenwirkungen der HAART sind gut untersucht, doch zur ZNS-Toxizität der ART ist nur wenig bekannt. Aus diesem Grund prüfte eine Arbeitsgruppe in Chapel Hill, North Carolina, den Effekt von 15 antiretroviralen Substanzen in Kulturen aus Rattenneuronen. Es zeigte sich, dass alle Substanzen ab einer gewissen Konzentration neurotoxisch sind. Lediglich DdC, DRV, FTC und MRV hatten in relevanten Plasma- und ZNS-Spiegel einen nur geringen negativen Effekt. Bei den Kombinationen verminderte NVP/TDF/FTC sowie DRV/TDF/FTC die Neuronendichte um 35%. Aus ihren Ergebnissen schließen die Autoren, dass man die Steigerung der ZNS-Konzentration von antiretroviralen Substanzen zu neuronalen Schäden führen kann.

#435 Liner J et al., CROI 2010