

Prof. Dr. Schlomo Staszewski und Dr. Peter Gute

# Gegensätze ziehen sich an: Betrachtungen zu AZT und anderen Nukleosidanaloga aus einem etwas anderen Blickwinkel

*Nukleosidanaloga sind und bleiben auch in Zukunft die tragenden Säulen der ART. Innerhalb der Gruppe werden die Thymidinanaloga, insbesondere AZT, weiter benötigt – vor allem bei vorbehandelten Patienten mit Therapieversagen. Zidovudin (AZT) ist die am besten untersuchte antiretrovirale Substanz der Gruppe. Sie entfaltet ihre größte antivirale Wirksamkeit bei Vorliegen einer K65R-Mutation. Kombinationen unter Einschluss von TDF und AZT haben in letzter Zeit vielversprechende Ergebnisse gezeigt. Weitere Untersuchungen sind jedoch erforderlich.*

Im Vergleich zu den Protease-Inhibitoren, den NNRTIs und den Medikamenten aus neueren Substanzklassen führen

Nukleosidanaloga im Verständnis von HAART scheinbar ein Schatten-dasein. Obwohl mindestens zwei Medikamente der üblichen 3-fach Kombinationen Nukleosidanaloga darstellen, werden die Kombinationen in der Regel nach der dritten Substanz benannt. Man spricht von PI- bzw. NNRTI-Regimen und lässt die Nukleosidkomponente der Kombination als eine Art Garnitur der Protease-Inhibitoren bzw. der NNRTIs erscheinen.

## NRTI – beste Datenbasis

Eigentlich verhält es sich umgekehrt: Das Nukleosidanalogen AZT ist bis heute die einzige gegen Placebo geprüfte Substanz, mit der die Letalität und die klinische Progression von AIDS signifikant reduziert werden konnte. Darüber hinaus lassen sich viele B-Symptome der HIV-Infektion mit AZT wirksam behandeln. Nicht vergessen sollte man auch, dass AZT im Vergleich zu

Plazebos die HIV Übertragung von Mutter auf Kind signifikant reduziert. Das Problem der AZT-Monotherapie ist die zeitlich begrenzte Wirkdauer von ca. 24 Wochen. Erst in der Kombination mit 3TC plus einem Protease-Inhibitor bzw. einem NNRTI konnte eine lang anhaltende Wirkung von AZT erzielt werden. Man könnte also auch sagen, dass die Protease-Inhibitoren bzw. die NNRTIs zu einer Verbesserung der Wirkung von AZT beigetragen haben. AZT wäre demnach eine wirksame Komponente von HAART (z.B. und die anderen Kombinationspartner hätten eine optimierende Wirkung), während es sich nicht ausschließen lässt, dass die anderen Kombinationspartner eher eine optimierende Wirkung haben.

## NRTI bleiben Backbone

Ob dies ausschließlich für AZT oder auch für andere Nukleosidanaloga zutrifft, ist heute nicht zufriedenstellend zu klären. Die Bedeutung der Nukleosidanaloga für die Behandlung der Patienten lässt sich aus den Ergebnissen neuerer Studien zu NRTI-sparenden Therapien ableiten.

Sie zeigen beeindruckend, dass die Kombination eines PI mit einem NNRTI den Kombinationen eines NNRTIs mit zwei Nukleosidanaloga virologisch unterlegen sind und lassen den Schluss zu, dass Nukleosidanaloga weiterhin eine tragende Säule im Rahmen der therapeutischen Strategien darstellen. Welche Konsequenzen die Daten darüber hinaus für die Bemühungen haben, Monotherapien mit geboosteten Protease-Inhibitoren zu entwickeln, bleibt noch abzuwarten.

## AZT – ein besonderes NRTI

Unter den sechs relevanten Nukleosidanaloga spielt AZT eine zentrale Rolle. Dies liegt nicht nur an der klinisch nach-

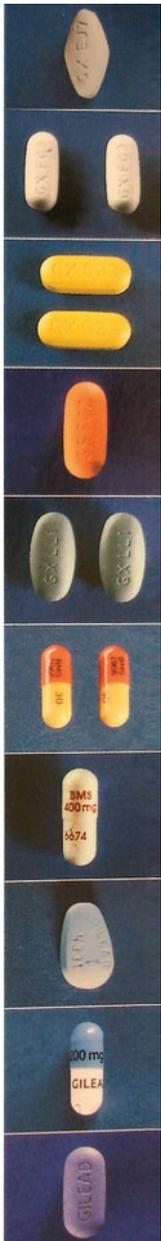
gewiesenen Wirksamkeit der Substanz. In allen bisherigen Vergleichsstudien konnten die AZT-haltigen Nukleosidkomponenten bis auf eine Ausnahme nicht übertroffen werden. Die Nukleosidkombinationen ohne AZT waren den AZT-haltigen Kombinationen in den entsprechenden Studien statistisch bestenfalls nicht unterlegen.

Die einzige Ausnahme bisher ist die Kombination TDF/FTC, die in der Gilead Studie 934 der Kombination aus AZT/3TC überlegen war. Es wäre jedoch ein Fehler, aus den Ergebnissen dieser Studie den Schluss zu ziehen, dass man AZT heute nicht mehr einsetzen sollte.

## K65 kann die Wirksamkeit von AZT erhöhen

Antiretrovirale Medikamente werden heute vorwiegend danach beurteilt, wie stark sie die Viruslast reduzieren können. Hierbei schneidet AZT im Vergleich zu anderen Substanzen zu unrecht ungünstig ab. Die Wirksamkeit von AZT zeigt wie bei keiner anderen Substanz eine Abhängigkeit vom viralen Mutationsmuster. So reduziert AZT die Viruslast bei Wildtyp-Virus um deutlich weniger als 1 log. In Anwesenheit einer K65R-Mutation und anderer Non-TAM-Mutationen kann die Zugabe von AZT zu einer versagenden Therapie die Viruslast um 3 log reduzieren. Von Bedeutung ist ferner, dass die Non-TAM-Mutationen zu einer Resensitivierung AZT-resistenter Viren führen können. Dies wurde zunächst für die M184V-Mutation, später auch für die 74V- und neuerdings für die K65R-Mutation gezeigt. AZT kommt aus diesen Gründen eine wichtige Rolle bei der Behandlung von Nukleosid-resistenten Viren zu.

Quelle: KIS - HIV drug finder 2005



Zugelassene NRTI

## Mitochondriale Toxizität

AZT hat bekanntermaßen eine Reihe klinisch unerwünschter Eigenschaften. Es kann bei Behandlungsbeginn Übelkeit auslösen, es kann Anämien verursachen und ist gelegentlich für Myopathien verantwortlich. Es verdichten sich die Hinweise darauf, dass die klinisch relevanten Nebenwirkungen Manifestationen einer mitochondrialen Toxizität darstellen. Eine potentielle mitochondriale Toxizität wird für die gesamte Klasse der Nukleosidanaloga vermutet. Besonders ausgeprägt scheint sie bei den Thymidinanaloga d4T und AZT zu sein. Darüber hinaus kann der Einsatz von AZT in nicht suppressiven Therapien zur Selektion von TAMs führen, die mit einer viralen Kreuzresistenz gegen die die meisten Nukleosidanaloga assoziiert sind.

## Auf Thymidinanaloga verzichten?

Auf Grund wachsender Erkenntnisse zur mitochondrialen Toxizität wird schon seit langem die Forderung nach Nukleosid-freien, und neuerdings auch nach Thymidin-freien Kombinationen erhoben. Bezüglich Nukleosid-freier Therapien sind in den letzten Jahren keine Fortschritte gemacht worden und es zeichnet sich wie bereits oben erwähnt ab, dass man in Zukunft auf die Nukleosidanaloga nicht verzichten wird können. Bezüglich der Thymidin-freien Therapien setzen sich vor allem in der Initialtherapie immer mehr Kombinationen aus TDF plus FTC bzw. ABC plus 3TC an Stelle der früher üblichen AZT-haltigen Kombinationen durch. Diese Nukleosidanaloga werden in der Regel zusammen mit einem NNRTI oder einem geboosteten PI verordnet. Die Triple-NUC-Therapie aus AZT, 3TC und ABC wird heute wegen ihrer suboptimalen Wirksamkeit nicht mehr empfohlen.

Bei genauerer Betrachtung scheint der Verzicht auf Thymidin-freie Therapien keine sehr wirksame Strategie zur langfristigen Vermeidung der mitochondrialen Toxizität zu sein. Thymidinanaloga kommen in der Regel spätestens nach Versagen der Initialtherapie ohne Thymidinanaloga zum Einsatz. Außerdem gibt es klinische Situationen, die eine Nukleosid-Therapie ohne NNRTIs bzw. PIs erfordern. In diesen Fällen sind Thymidinanaloga unverzichtbar. Zu berücksichtigen ist auch die große Zahl der in den Entwicklungsländern behan-

delten Patienten, die auf d4T bzw. AZT angewiesen sind.

## Dosisreduktion?

Die Alternative zum Einsatz von Thymidin sparenden Kombinationen ist der optimierte Einsatz von Thymidinanaloga. Laut Datenlage ist die mitochondriale Toxizität von d4T wesentlich stärker ausgeprägt als die von AZT. Bis heute ist jedoch nicht geklärt, ob das Auftreten der Nebenwirkungen mit der Dosierung der Substanzen korreliert. In der Vergangenheit konnten Nebenwirkungen von Nukleosidanaloga durch Dosisreduktion vermindert werden. Die Gefahr bei dieser Strategie ist jedoch der potentielle Verlust der antiretroviralen Potenz durch suboptimale Medikamentenkonzentrationen am Wirkort. Entsprechende Studien zur Wirksamkeit von AZT, bzw. d4T in niedrigerer Dosierung sind dringend notwendig.

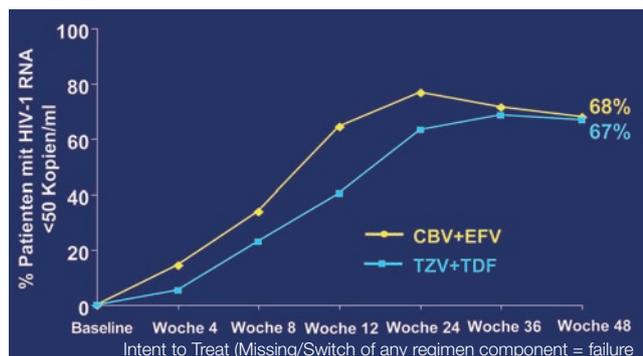
## Resistenzmutationen nutzen

Eine neue Möglichkeit zur Verbesserung des Einsatzes von AZT sind diverse Kombinationen mit TDF. Bei naiven Patienten kann diese Kombination theoretisch das Auftreten von Resistenzmutationen sowohl gegen AZT als auch gegen TDF erschweren, da die durch AZT selektierten TAMs und die durch TDF selektierte K65R sich gegenseitig ausschließen. Zu folgenden Kombinationen mit AZT und TDF gibt es bereits klinische Daten.

<b>AZT/3TC/TDF</b>	<b>(CBV/TDF)</b>
<b>AZT/FTC/TDF</b>	<b>(TVD/TDF)</b>
<b>AZT/3TC/ABC/TDF</b>	<b>(TZV/TDF)</b>

AZT/3TC/TDF wird in Afrika in der DART Studie bei mehr als 3.000 Patienten mit fortgeschrittenem Immundefekt untersucht. Die Ergebnisse sind vielversprechend. Nach 24 Wochen lag die Viruslast bei 71% der Patienten unter 400 Kopien/ml. Außerdem wurden auf der CROI 2005 die Daten einer kleinen Kohorte vorgestellt, die mit der gleichen Kombination behandelt wurde. Nach 24 Wochen waren in der OT Analyse >90% der Patienten unterhalb von 400 Kopien/ml.

Im Gegensatz zu CBV/TDF lässt sich bei TVD/AZT die Dosis von AZT variieren. In der TEAZE-Studie werden naive Patienten, mit dieser Kombination behandelt. Es findet eine Randomisierung bezüglich der AZT Dosis statt.



TIMS-Studie. Anteil der Patienten % mit einer Viruslast <50 Kopien/ml

## Datenlage TZV/TDF

Die bisher überzeugendsten Daten liegen mit der Kombination von TZV/TDF bei naiven Patienten vor. In der TIMS-Studie fand sich kein Unterschied zwischen TZV/TDF und CBV/EFV. Der Anteil der Patienten mit weniger als 50 Kopien/ml lag in beiden Armen bei 70%. TZV/TDF wurde auch bei vorbehandelten Patienten untersucht, die unter Nukleosidanaloga bereits virologisch versagt hatten. Überraschenderweise ließ sich die Viruslast trotz Vorliegen von Resistenzmutationen gegen Nukleosidanaloga um mehr als 2 log reduzieren. Die Kombination TZV/TDF könnte somit auch als Nukleosid Backbone bei der Behandlung von Patienten mit multiplen Resistenzen eingesetzt werden.

## Die noch offenen Fragen zu diesen Kombinationen sind:

1. Brauchen alle Patienten TZV/TDF oder gibt es auch Patienten, die mit CBV/TDF bzw. TVD/AZT ausreichend behandelt sind?
2. Lässt sich die Dosis von AZT reduzieren? Führt die Dosisreduktion zu einer besseren Verträglichkeit bei gleich bleibender Wirkung?
3. Wie ist die Verträglichkeit und die Sicherheit dieser neuen 3-4 NUC-Kombinationen.

Literatur beim Verfasser

Prof. Dr. med. Schlomo Staszewski  
Leiter des HIV-Schwerpunktes  
Klinikum der J.W. Goethe-Universität  
Medizinische Klinik II  
Theodor-Stern-Kai 7 · 60590 Frankfurt am Main  
Email: stasz@hivcenter.de

Dr. med. Peter Gute  
Innere Medizin, Infektiologie (DG)  
Grüneburgweg 51 · 60323 Frankfurt am Main  
Email: gute@hivdoc.net  
Tel.: 0 69 - 7137880