

Dr. Thomas Sternfeld

# Triacetyluridin (TAU) zur Behandlung der HIV-assoziierten Lipodystrophie und Polyneuropathie

*Bei bis zu fünfzig Prozent der HIV-Patienten werden lipodystrophe Veränderungen diagnostiziert. Die Pathogenese dieser Veränderungen ist noch nicht vollständig geklärt, ihre Therapie bislang unbefriedigend. Ein neuer Ansatz ist die Gabe von Triacetyluridin (TAU). Die erste Analyse der Daten einer klinischen Anwendungsbeobachtung zeigt eine gute Verträglichkeit und eine positive Resonanz der Patienten.*

Bei der Entstehung der Lipodystrophie scheinen genetischen Faktoren, die HIV-Infektion und die antiretrovirale Therapie eine Rolle zu spielen. In verschiedenen Studien wurden mehrere Risikofaktoren identifiziert. Risikofaktoren für die Entstehung einer



Patient mit Lipodystrophie (Fetthypertrophie)

Lipoatrophie sind beispielsweise höheres Lebensalter, niedriger CD4-Nadir, AIDS-definierende Erkrankungen, eine Ko-Infektion mit Hepatitis C, weibliches Geschlecht und die Behandlung mit bestimmten nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTIs), den Thymidinanaloga (Zidovudin, Stavudin). Für die Lipoakkumulation gilt unter anderem die Behandlung mit Protease-Inhibitoren als Risikofaktor. Dennoch ist es im Einzelfall nicht vorhersagbar, wer eine Lipodystrophie entwickeln wird und wer nicht. Ebenso wenig ist zur Therapie der Lipodystrophie gesichert. Eine Vielzahl von unterschiedlichen Therapiemöglichkeiten wurde in den letzten Jahren getestet, z.B. chirurgische und kosmetische Verfahren, die Umstellung der antiretroviralen Therapie, Nukleosidfreie Therapieregime sowie Metformin und Glitazone. In einigen Fällen konnten hierdurch Verbesserungen erzielt werden, im Durchschnitt blieb jedoch die Therapie nicht ausreichend und die Ergebnisse unbefriedigend.

## Uridin – ein körpereigenes Nukleosid

Ein neuer Therapieansatz, der seit einigen Monaten auch klinisch untersucht wird, ist die Gabe von Triacetyluridin, kurz Uridin oder TAU genannt. Uridin ist ein vom Körper selbst synthetisiertes Pyrimidin-Nukleosid, das bei vielen Stoffwechselprozessen eine Rolle spielt, unter anderem bei der RNA- und DNA-Synthese. Darüber hinaus haben Uridin und seine Derivate aber weitere wichtige Funktionen, beispielsweise bei der Glykokogensynthese und beim Aufbau von Biomembranen. Uridin ist somit essentiell für die zelluläre Funktion und das Wachstum.

Die therapeutische Anwendung von Uridin wird bereits seit vielen Jahren bei unterschiedlichen Erkrankungen untersucht. Hierzu zählt unter anderem die hereditäre Orotazidurie, bei der es durch einen Enzymdefekt zu einer Pyrimidinsynthesestörung kommt, die begleitende Gabe zur 5-Fluoruracil-(5-FU)Therapie bei soliden Tumoren zur Verringerung der 5-FU-assoziierten Nebenwirkungen, die Mukoviszidose, bei der Uridin eine Verbesserung der mukoziliären Funktion bewirken soll, und zentralnervöse Störungen wie Schizophrenie, Parkinsonismus, Angst- und Schlafstörungen durch Beeinflussung von zentralen Neurotransmittervorgängen.

## Schutz vor mitochondrialen Schäden?

Seit einigen Jahren ist Uridin auch zur Prävention bzw. Behandlung der Lipodystrophie und Polyneuropathie in der Folge der antiretroviralen Therapie im Gespräch. Eine von mehreren Hypothe-

sen für die Entstehung dieser Langzeitnebenwirkungen ist die mitochondriale Toxizität bestimmter Nukleosidanaloga. Insbesondere die Thymidinanaloga Zidovudin und Stavudin führen durch ihre Affinität zur Gamma-Polymerase, einem für die mitochondriale körpereigenem Enzym, welches für die mitochondriale DNA-Synthese von Bedeutung ist, zu einer Depletion der mitochondrialen DNA. Uridin spielt bei der Mitochondrienfunktion eine wichtige Rolle. Die körpereigene Pyrimidinsynthese ist über das Enzym Dihydroorotatdehydrogenase, welches sich an der inneren Mitochondrienmembran befindet, an die Mitochondrienfunktion gekoppelt. Die Aktivität dieses für die Pyrimidinsynthese wichtigen Enzyms ist von der Funktion der Atmungskette abhängig. Wenn Nukleosidanaloga nun die Funktion der Mitochondrien beeinträchtigen, z.B. über die Hemmung der mitochondrialen DNA-Synthese, dann könnte dies auch eine hemmende Wirkung auf die körpereigene Pyrimidinsynthese haben. Durch exogene Zufuhr von Uridin soll dieses hypothetische Pyrimidindesizit ausgeglichen werden. Gleichzeitig soll durch Konkurrenz des exogenen Uridins und der ART-Nukleoside um die Bindungsstellen an der Gamma-Polymerase die schädigende Wirkung der ART-Nukleoside vermindert werden.

## Pharmakokinetik von Uridin

Uridin selbst hat eine unzureichende orale Bioverfügbarkeit, welche in höherer Dosierung zur osmotischen Diarrhö führt. Triacetyluridin (TAU) hat eine wesentlich verbesserte Bioverfügbarkeit und mit TAU können superphysiologische Uridinkonzentrationen erzielt werden. Die Plasmaspiegel von Uridin

können heute problemlos gemessen werden. Für die Behandlung der 5-FU induzierten Nebenwirkungen sind hohe Plasmaspiegel während der Chemotherapie notwendig. Um einen Pyrimidin-Synthesedefekt auszugleichen, reichen niedrigere Konzentrationen. Solch niedrige Spiegel, z.B. bei geringen kontinuierlich applizierte Dosen, haben einen modulierenden Effekt auf die Neurotransmitteraktivität. Völlig unbekannt ist bisher, in welcher Dosierung und über welchen Zeitraum Uridin eingenommen werden muss, um einen Effekt auf die Fettumverteilungsstörung zu haben.

**Gute in vitro-Ergebnisse**

Zur Wirksamkeit von Uridin in vitro liegen mittlerweile mehrerer Studie vor, die zeigen, dass Uridin Zellen vor der mitochondrialen Schädigung durch verschiedene Nucleosidanaloga schützt. Es konnte gezeigt werden, dass Uridin Leberzellen in der Zellkultur vor den toxischen Wirkungen von Stavudin (Depletion der mitochondrialen DNA, Reduktion der Zellproliferation, erhöhter Laktat Spiegel) schützen kann. Valide klinische Untersuchungen zur Wirksamkeit von Uridin bislang liegen allerdings nicht vor. Erfolgsversprechend waren einige kleine Untersuchungen bei Patienten, die Zidovudin oder Stavudin einnahmen und einen Nucleosid-haltigen Zuckerrohrextrakt (Mitocnol) erhielten. Hier konnte bei einer dreimal täglichen Gabe über 3x 10 Tage im Abstand von jeweils vier Wochen ein genereller Zuwachs an Fettgewebe mittels Dexa- und Kernspinuntersuchungen gemessen werden.

**Erste klinische Studie**

Die erste klinische Untersuchung zum Einsatz von Triacetyluridin (TAU) als Nahrungsergänzung bei HIV-infizierten Patienten mit Lipodystrophie und/oder Polyneuropathie wird zur Zeit an der Infektionsambulanz der Universitätsklinik München untersucht. An der nicht placebo-kontrollierten und nicht randomisierten Anwendungsbeobachtung nehmen 30 Patienten teil, wobei bewusst nicht nur Patienten unter Thymidinanaloga (Zidovudin, Stavudin) ausgewählt wurden. Die Patienten sollen 12 Monate lang zusätzlich zu ihrer antiretroviralen Therapie 1.000 mg/d Uridin einnehmen. Dieses Konzept einer dauerhaften Gabe einer relativ niedrig dosierten definierten

Substanz unterscheidet sich von bereits kommerziell erhältlichen Zubereitungen mit Nucleosiden, die in hoher Dosis nur für kurze Zeit verabreicht werden sollen. Neben den üblichen HIV-Routineparametern werden klinische anthropometrische Messungen, Messungen der Nervenleitgeschwindigkeit, der Plasma-Uridin-Bestimmungen sowie spezielle laborexperimentelle Untersuchungen der Mitochondrienfunktion durchgeführt und die Patienten nach ihrem subjektiven Befinden im Hinblick auf die lipodystrophen Veränderungen und die polyneuropathischen Beschwerden befragt.

**Verträglichkeit gut**

Eine erste Auswertung der Daten nach sechs Monaten ergab eine gute Verträglichkeit von TAU und eine positive Resonanz seitens der Patienten. Die subjektiven Scores dieser ersten Anwendungsbeobachtung zeigen eine Verbesserung der lipodystrophen und polyneuropathischen Beschwerden. Der Uridinspiegel im Blut war bei den HIV-Patienten vor Beginn der Studie niedriger (4,2 µmol/l) als bei einem gesunden Kontrollkollektiv (6,45 µmol/l). Durch

die Einnahme von 1.000 mg TAU pro Tag stiegen die Uridin-Plasmaspiegel nach einem Monat auf 7 µmol/l und nach 3 Monate auf 9 µmol/l an. Dabei wurde immer der niedrigste Spiegel im Dosierungsintervall (Talspiegel) vor Einnahme der nächsten Dosis am Morgen gemessen. Im Vergleich dazu liegen die Talspiegel bei einer einmal täglichen Einnahme von 36 g Mitocnol 24 Stunden nach der Einnahme bei 7,5 µmol/l.

Der individuelle Verlauf ist allerdings unterschiedlich. Aussagen über den tatsächlichen klinischen Nutzen können zudem erst nach Abschluss der Untersuchung getroffen werden. Von besonderem Interesse wird dabei sein, welche Patienten von Uridin profitieren, welche Uridin-Plasmaspiegel über welchen Zeitraum erzielt werden müssen, um eine Wirkung zu erzielen, und ob auch Patienten ohne Thymidinanaloga einen Nutzen haben.

*Dr. med. Thomas Sternfeld  
Infektionsambulanz · Medizinische Poliklinik  
Klinikum Innenstadt  
Ludwig-Maximilians-Universität München  
Pettenkoferstraße 8a · 80336 München  
Email:  
thomas.sternfeld@med.uni-muenchen.de*

**Nucleomaxx® und TAU**

*Dr. Ramona Volkert*

Nucleomaxx®, auch als Mitocnol bezeichnet, kann man im Internet bestellen. Das Nahrungsergänzungsmittel aus Zuckerrohr wird als Pulver zum Auflösen in 36 g-Beuteln angeboten. Es enthält laut Angaben des Herstellers 6 g Nucleoside aus Zuckerrohrextrakt. In jedem Monat sollen – so der Hersteller – 3 Beutel pro Tag an drei aufeinanderfolgenden Tagen verzehrt und danach ein Monat lang Pause gemacht werden. Die Einnahme des aufgelösten Pulvers in Wasser, Saft oder Milch ist wenig angenehm. TAU wird dagegen in Deutschland von einigen Apotheken als Kapseln angeboten. „Üblich“ ist eine Dosierung von 1.000 mg/d auf ein oder zwei Dosen verteilt. In beiden Fällen handelt es sich rechtlich um ein Nahrungsergänzungsmittel, d.h. es ist nicht verschreibungspflichtig, wird von den Kassen nicht erstattet, und ob es hält, was manche sich davon versprechen, ist noch völlig unklar.



**Werbung für ein Nahrungsergänzungsmittel ohne nachgewiesene Wirksamkeit**