

A. Hässig
Liang Wen-Xi
K. Stampfli

Azidothymidin (AZT) und AIDS

Offene Fragen beim Einsatz von AZT
zur Prävention und Behandlung von AIDS

Pathogenese von AIDS

Wenn wir die Rolle der Infektion mit HI-Viren bei der Erkrankung an AIDS betrachten, steht folgende Sicht des Verlaufs im Vordergrund: Wenige Wochen nach der Primärinfektion entwickelt sich das akute HIV-Syndrom mit starker Virämie und Ausbreitung der Viren im Gesamtorganismus. Die HI-Virämie wird in der Regel durch eine intensive Immunantwort unter Kontrolle gebracht. Dies führt zur langjährigen klinischen Latenz. Dabei befinden sich die Viren mehrheitlich in den follikulären dendritischen Zellen der Keimzentren des lymphoretikulären Gewebes, wo sie offenbar eine laufende, geringgradige Infektion der CDA-Lymphozyten unterhalten. Beim Übergang zu AIDS kommt es im Rahmen der Freisetzung einer Vielzahl von Opportunisten zu einer erneuten HI-Virämie und zur Ausbreitung der Viren im Gesamtorganismus (2).

Für die meisten bekannten Fälle von AIDS charakteristisch ist die Gebundenheit dieser Erkrankung an ein langfristiges immunsuppressives

in einem lesenswerten Kommentar weist B. N. FIELDS darauf hin, dass entscheidende Fortschritte zur Behandlung der AIDS-Epidemie am ehesten zu erwarten sind, wenn man über den engen Bereich der laufenden virologischen AIDS-Forschung hinausschaut und versucht, durch das Studium der Krankheitsmechanismen Ansätze zu neuen Lösungen ausfindig zu machen (1). In diesem Sinne versuchen wir, den Einsatz von AZT zur Prävention und Behandlung von AIDS anhand der heutigen Kenntnisse über die Pathogenese von AIDS kritisch zu bewerten.

des Risikoverhalten dieser Patienten. Wie wir in anderen Übersichten ausgeführt haben, lässt sich dieses zwanglos u. a. mit neuroendokrinen Stressmechanismen in Beziehung bringen. Bei diesen bewirken infektiöse, toxische, psychische und nutritive Stressursachen eine Verschiebung der systemischen Stoffwechselsituation in ergotroper Richtung mit vermehrter Aktivierung der Phagozyten, namentlich der Makrophagen. Dies führt sekundär zur Dämpfung der trophotropen, spezifischen Immunreaktionen. Charakteristisch für eine anhaltende Stresssituation ist eine andauernde Sympathikotonie mit adrenergisch-kortikoider Stoffwechselerstellung und vermehrter Bildung von O₂-Radikalen (3, 4).

Wenn man versucht, das Zusammenwirken einer HIV-Infektion und

des immunsuppressiven Risikoverhaltens der AIDS-Patienten zu deuten, gelangt man zur Hypothese, dass HIV-Infektionen die Stresstoleranz derart herabsetzen, dass ein Risikoverhalten bei Anti-HIV-negativen Individuen ein wesentlich geringeres Erkrankungsrisiko darstellt als ein solches bei Anti-HIV-positiven Virusträgern (5). Anti-HIV-negative Fälle von erworbener Immunschwäche mit gleicher Symptomatologie wie bei AIDS existieren, sind aber selten.

Interessant in diesem Zusammenhang sind neue Beobachtungen, die darauf hinweisen, dass neben HIV-Infektionen, die in der geschilderten Weise zur humoralen Immunantwort mit Bildung von Anti-HIV-Antikörpern führen, Fälle existieren, bei denen die Bildung von Anti-HIV-Antikörpern ausbleibt.

Dabei zeigte sich, dass HIV-Infektionen mit positiver humoraler Immunantwort bevorzugt bei jenen auftreten, deren Immunsystem durch andere Mechanismen aktiviert ist und die einen Hyperkortisolismus aufweisen. HIV-Infektionen ohne fassbare humorale Immunantwort finden sich hingegen bevorzugt bei Individuen mit normalem Immunverhalten (6, 7). HIV-Infektionen gleichen in dieser Hinsicht anderen, häufig latenten Virusinfektionen, zum Beispiel EBV, HSV-1, CMV, bei denen gezeigt werden konnte, dass unter Stressbedingungen die Bildung humoraler Antikörper zunimmt, während die für die Aufrechterhaltung der Immunität gegen intrazelluläre Parasiten notwendigen zellulären Immunreaktionen geschwächt werden (8). Man weiss heute, dass hierfür Verschiebungen im Profil der T-Zell-Subtypen und des entsprechenden Zytokinprofils eine wichtige Rolle spielen. Bei der Aktivierung ergotroper Reaktionen mit vermehrter Freisetzung von Katecholaminen und Glukokortikoiden verschiebt sich das Zytokinprofil der CD4 Lymphozyten von Th 1 in Richtung von Th 2. Die Th 1-Zytokine Il-2, Il-12 und Inf- γ begünstigen zelluläre Immunreaktionen, während die Th 2-Zytokine Il-4, Il-6 und Il-10 humorale Immunreaktionen fördern (9, 10). Es scheint uns sinnvoll, diese Gegebenheiten bei der Beurteilung der Beziehung eines immunsuppressiven Risikoverhaltens zu HIV-Infektionen mit positivem Nachweis von Anti-HIV-Antikörpern in Betracht zu ziehen.

Aufgrund dieser Ausführungen über die Pathogenese von AIDS erscheint für die *AIDS-Prävention* die Forderung gerechtfertigt, zusätzlich zur Ansteckungsprophylaxe mit HI-Viren diejenigen Mechanismen zu unterstützen, die eine HIV-Infektion langfristig im Latenzstadium verharren lassen.

Bei der zur Zeit gängigen *AIDS-Therapie* steht demgegenüber die Chemotherapie und Antibiotikabehandlung der opportunistischen Infektionen im Vordergrund (3, 4).

Wissenslücken bezüglich der pharmakologischen Wirkung von AZT

Azidothymidin wurde in den 60er Jahren durch J. HORWITZ als Zytostatikum zur Behandlung maligner onkologischer Erkrankungen in Betracht gezogen. Wegen zu hoher Toxizität dieser Substanz sah man aber von einer Patientenbehandlung ab. Als dann beobachtet wurde, dass in Zellkulturen von HI-Viren die Virus-assoziierte «reverse transcriptase» genannte DNS-Polymerase, welche die Umschreibung der viralen RNS in zelluläre ermöglicht, durch wesentlich geringere AZT-Konzentrationen gehemmt wird als die zelleigenen DNS-Polymerasen, vermutete man in AZT das geeignete Medikament, um die Vermehrung von Retroviren zu hemmen (11). Unter dem Druck der Öffentlichkeit, die auf die rasche Einführung eines Heilmittels gegen AIDS drängte, wurde unverzüglich eine klinische Studie eingeleitet, die zu einem gewissen Zeitpunkt als so erfolgreich erschien, dass man bei der amerikanischen FDA glaubte, es nicht verantworten zu können, das AZT den AIDS-Patienten vorzuenthalten (12). Die Unzulänglichkeiten dieser Studie sind später eingehend erörtert worden (13). Nach Einführung von AZT, zunächst zur Behandlung von AIDS-Patienten, später zur Vorbeugung von AIDS bei klinisch gesunden HI-Virusträgern, wurde in zahlreichen klinischen Versuchen nach Hinweisen für die lebensverlängernde Wirkung dieses Medikamentes gesucht. Bezüglich der pharmakologischen Wirkungsweise blieben schwerwiegende Wissenslücken bestehen, die wir in den nachstehenden Ausführungen diskutieren möchten.

Die therapeutische Verwendung eines Medikamentes, das die Replikation von HI-Viren bei einer Erkrankung an AIDS hemmt, wäre an sich einleuchtend. Der Einsatz eines solchen Medikamentes bei klinisch gesunden Virusträgern überzeugt dagegen nicht. Denn in diesem Sta-

dium steht sehr wahrscheinlich die Hemmung der Virusvermehrung weniger im Vordergrund als die Unterstützung der körpereigenen Hemm-Mechanismen der Virusreplikation. Es ist uns nicht gelungen, in der reichhaltigen Literatur über «early versus late treatment» mit AZT eine Diskussion dieser grundsätzlichen pharmakologischen Problematik ausfindig zu machen.

Seit Jahrzehnten dient z. B. mit Tritium radioaktiv markiertes Thyminid als Markiersubstanz für die DNS-Synthesetätigkeit von Zellen. Diese und der mitotische Index, d. h. die Proliferation der Zellen, sind besonders hoch in der Darmschleimhaut und im Knochenmark. Bei der Verabreichung von AZT ist anzunehmen, dass sich dieses, wie Thyminid, in die DNS proliferierender Zellen, also vornehmlich solche im Darm und im Knochenmark, einlagert. Dabei dürfte ein erheblicher Teil dieser Zellen einen Schaden erleiden. Es ist uns nicht gelungen, eine Arbeit zu finden, in der mit radioaktivem Azidothymidin versucht wurde festzustellen, wo dieses im Organismus bevorzugt eingebaut wird.

AIDS-Patienten leiden häufig an chronischen Durchfällen, die mit einer Schädigung der Darmschleimhaut in Beziehung stehen dürften, die Nahrungsaufnahme erschweren und dadurch wesentlich zum Gewichtsverlust beitragen. Die mikrobielle Darmflora ist offenbar meist schwer gestört. Im Stuhl finden sich häufig Protozoen, namentlich Cryptosporidien. Daneben lassen sich oft Mykobakterien und Cytomegalieviren (CMV) isolieren (14). All diese Erscheinungen werden auf die HIV-induzierte Immunsuppression zurückgeführt. Untersuchungen über die Wirkung von AZT auf die Dünndarmschleimhaut zeigten angeblich eine Verbesserung der Resorptionsleistung sowie eine Gewichtszunahme der Patienten (15). Der Einfluss von AZT auf die Darmflora wurde hingegen unseres Wissens nie untersucht.

AZT-bedingte Schädigungen des Knochenmarks treten bei längeren Behandlungen stets in Erscheinung.

Charakteristisch ist die makrozytäre Anämie, verbunden mit Neutropenie und Lymphopenie. An Mäusen konnte festgestellt werden, dass sich die toxisch geschädigten hämopoetischen Stammzellen nach Absetzen von AZT erholen und zur Norm zurückkehren können (16). Die Anämie bedingt häufig eine Behandlung mit Bluttransfusionen. Letztere verstärken aber die makrophagozytäre Hypersiderose, wobei man sich der Tatsache bewusst sein sollte, dass ein einziges Erythrozytenkonzentrat eine Eisenmenge enthält, die der gesunde Organismus erst in 100–200 Tagen auszuscheiden imstande ist.

Bei AIDS spielt, wie wir anderswo eingehend diskutiert haben, eine Eisenüberlastung – erkennbar an stark erhöhten Serumferritinwerten – eine zentrale Rolle bei der Persistenz der Makrophagenaktivierung mit übermässiger Freisetzung von Entzündungsmediatoren und O_2 -Radikalen (3). AZT hat in dieser Hinsicht die ungünstige Eigenschaft, die Hypersiderose zu verstärken und dadurch mitzuhelfen, die Rückkehr der aktivierten Makrophagen zur homeostatischen Norm zu behindern (17).

Eine weitere schwerwiegende Wissenslücke bezüglich AZT besteht darin, dass man es bis vor kurzem unterlassen hat, die Wirkungen von AZT auf das Immunsystem *in vivo* zu untersuchen. Erst im letzten Jahr erschien eine Arbeit, in der an Mäusen gezeigt wurde, dass AZT im Akutversuch auf unreife Thymozyten ($CD4^+$ – $CD8^+$) stark toxisch wirkt. Demgegenüber erwies sich die Toxizität gegenüber peripheren T- und B-Zellen als gering (18). Wenn man bedenkt, dass bei AIDS der zunehmende Ausfall der Thymusfunktionen beim letztlich letalen Verlauf der Erkrankung eine zentrale Rolle spielt, dürfte der thymotoxische Effekt dieses Medikamentes von schwerwiegender Bedeutung sein. In diesem Zusammenhang möchten wir darauf hinweisen, dass Morphium, ähnlich wie AZT, unreife Thymozyten schädigt (19). Im weiteren ist festzuhalten, dass die chronische Immunto-

xizität von AZT bisher nicht untersucht worden ist.

Unbestritten bleibt die Tatsache, dass AZT zu Beginn einer Behandlung einen zeitlich begrenzten immunstimulativen Effekt zeigt, was am Anstieg der $CD4$ -Zellwerte und der Verbesserung des klinischen Befindens zu ersehen ist. Gemeinsam mit P. JOLLER haben wir die Vermutung geäussert, dass diese immunstimulatorische Wirkung auf Abbauprodukten zytostatisch zerstörter Zellen, namentlich von Polynukleotiden, beruhen könnte (3). Sie wäre damit in das Regenerationsgeschehen nach einer zytostatischen Stosstherapie einzuordnen. Die AIDS-Forschung ist bis heute auf diesen Aspekt einer AZT-Behandlung nicht eingetreten.

Abschliessend ist es von Interesse, sich am Beispiel von AZT die Frage zu stellen, welche Grenzen einer viruziden Therapie gesetzt sind. Chemotherapie und Antibiotikabehandlungen sind erfolgreich bei Infektionen mit Erregern, die sich selbst vermehren. Viren sind bezüglich ihrer Vermehrung auf Wirtszellen angewiesen. Retroviren sind Meister im parasitischen Verhalten, indem sie sich in die Erbstruktur des Wirtes einbauen. Bei der Chemotherapie und Antibiotikabehandlung virologischer Erkrankungen ist eine Schädigung von Wirtszellen unvermeidlich. Bei der symptomatischen Behandlung herpetischer Infektionen mit Acyclovir beruhen die Spezifität und der hohen therapeutischen Index dieses Medikamentes darauf, dass ausschliesslich HSV-infizierte Zellen den viruziden Metaboliten des Acyclovir, nämlich Acycloguanosinmonophosphat, produzieren können (20). Demgegenüber entfaltet AZT eine antiretrovirale Wirkung lediglich deshalb, weil die «reverse transcriptase» aus HI-Viren auf AZT empfindlicher reagiert als die DNS-polymerase der Wirtszellen. Wie erwähnt, ist es aber unsicher, ob dieser *in vitro* beobachtbare Unterschied *in vivo* überhaupt zum Tragen kommt. Ein Beweis hierfür steht nach wie vor aus. Die Verabreichung von AZT entspricht im Ge-

gensatz zu der von Acyclovir nicht einer erregerspezifischen Behandlung. Das Ausmass an Schädigungen der Wirtszellen durch AZT ist für eine chemotherapeutische Behandlung retroviraler Infekte zu hoch, um Heilwirkungen zu erzielen.

Wo stehen wir heute und was ist zu tun?

Die ausschliessliche Fixierung der AIDS-Forschung auf virologische Mechanismen der Immunsuppression bei AIDS und ihre Behandlung und Prävention mit viruzider Chemotherapie hat bewirkt, dass die Erforschung der Immunsuppressionsmechanismen infolge Risikoverhaltens dieser Patienten vernachlässigt worden ist. Dabei sind es diese, die durch unspezifische Prophylaxemassnahmen leicht und nachhaltig beeinflusst werden könnten. Sie umfassen Massnahmen, welche u. a. die Aktivierung der Phagozyten, namentlich Makrophagen, zeitlich und im Ausmass begrenzen, so dass die für AIDS charakteristische persistierende Bildung übermässiger Mengen von Entzündungsmediatoren und O_2 -Radikalen unterbleibt. Man sollte daher einen Abbau der für die Risikogruppen charakteristischen infektiösen, toxischen, psychischen und nutritiven Stressmechanismen mit dem Ziel anstreben, ein ausgeglichenes Verhältnis der pro- und antioxidativen Stoffwechselmechanismen zu erreichen (3, 4, 21). Die Erfahrung hat gezeigt, dass die Prävention von HIV-Infektionen durch «Safe Sex» und «Sterile Needles» für Drogensüchtige nicht ausreichen, die epidemische Ausbreitung der HI-Infektionen in Schach zu halten. So sind wir gehalten, den HI-Virusträgern zu zeigen, wie man mit dem Virus leben kann. Dies heisst keineswegs, dass man den Anstrengungen zur Ansteckungsprophylaxe bezüglich der HI-Viren und anderer sexuell übertragbarer Infektionserreger weniger Bedeutung beimisst. Im übrigen hat die Prävention von AIDS Vorrang vor dessen Behandlung, denn die

Aussicht, dass Fälle von vollausgeprägtem AIDS geheilt werden können, ist nach wie vor ungewiss.

Zusammenfassung

In der einleitenden Übersicht über die Pathogenese von AIDS wird auf neuere Arbeiten hingewiesen, die zeigen, dass HIV-Infektionen mit Bildung von Anti-HIV-Antikörpern bevorzugt bei Individuen auftreten, deren Immunsystem durch andere Mechanismen aktiviert ist. HIV-Infektionen ohne fassbare humorale Immunantwort finden sich hingegen bevorzugt bei Individuen mit normalem Immunverhalten. HIV-Infektionen gleichen in dieser Hinsicht anderen Virusinfektionen, z. B. EBV, HSV-1, CMV, bei denen gezeigt werden konnte, dass unter Stressbedingungen die Bildung humoraler Antikörper zunimmt, während die für die Aufrechterhaltung der Immunität gegen Parasiten notwendigen zellulären Immunreaktionen geschwächt werden.

Bezüglich der pharmakologischen Wirkungsweise von Azidothymidin (AZT) bestehen nach wie vor schwerwiegende Wissenslücken. Dieses Medikament zeigt keine erregerspezifische antiretrovirale Wirkung. Bei AZT ist das Ausmass an Schädigungen der Wirtszellen so hoch, um Heilwirkungen zu erzielen.

Die ausschliessliche Fixierung der AIDS-Forschung auf HI-virenbedingte Mechanismen der Immunsuppression und ihrer Behandlung und Prävention mit viruzider Chemotherapie hat bewirkt, dass die Erforschung der Immunsuppressionsmechanismen des Risikoverhaltens dieser Patienten vernachlässigt worden ist. Dabei sind es diese, die durch unspezifische Prophylaxemassnahmen leicht und nachhaltig beeinflusst werden können.

Diese Arbeit wurde in verdankenswerter Weise durch die Hans Eggenberger Stiftung in Zürich unterstützt.

Den Herren Prof. Dr. med. H. Cottler und E. Läubli sind wir für wertvolle Hinweise zu Dank verpflichtet.

Literatur

1. B. N. Fields: AIDS: time to turn to basic science. *Nature* 369, May 12, 1994, 95
2. A. S. Fauci: Immunopathogenesis of HIV Infection. In *Immunomodulating Drugs* Ed. V.St. Georgiev, H. Yamaguchi. *Ann. N. Y. Acad. Sciences* 685, 409 (1993)
3. A. Hässig, P. Joller, Liang Wen-Xi, K. Stampfli: Hinweise zur Prophylaxe von AIDS bei HI-Virusträgern. *Schweiz. Zschr. GanzheitsMedizin* 5, 188 (1993)
4. A. Hässig, Liang Wen-Xi, K. Stampfli: AIDS-Prävention bei HI-Virusträgern. *Schweiz. Zschr. GanzheitsMedizin* 6 (1994), im Druck
5. M. T. Schechter, K. J. P. Craib, K. A. Gelmon, J. S.G. Montaner, Th. N. Le, M. V. O. Schachnessy: HIV-1 and the aetiology of AIDS. *Lancet* 341, 658 (1993)
6. T. Jehuda-Cohen, A. Vonsover, R. Miltchen, Z. Bentwich: «Silent» HIV-Infection among wives of seropositive HIV Carriers in the Ethiopian Community in Israel. *Scand. J. Immunol.* 36 Suppl. 11 81 (1992)
7. Z. Bentwich, M. A. Wainberg: Host Immunity and the course of HIV-infection. *Isr. J. Med. Sci.* 29 (Suppl) 34 (1993)
8. J. K. Klecolt-Glaser, R. Glaser in R. Ader, D. L. Felten, N. Cohen (Ed) *Psychoneuroimmunology* 2nd ed. Academic Press 1991, p. 849
9. M. Clerici, G. M. Shearer: A T_H1 T_H2 switch in a critical step in the etiology of HIV Infection. *Immunology Today* 14, 107 (1993)
10. M. Clerici, M. Bevilacqua, T. Vago, M. L. Villa, G. M. Shearer, G. Norbiato: An immunoendocrinological hypothesis of HIV infection. *Lancet* 343, 1552 (1994)
11. H. Mitsuya, K. J. Weinhold, P. A. Furman et al.: 3'-azido-3'-deoxythymidine (B.W. A509 U): an antiviral agent that inhibits the infectivity and cytopathic effect of human T-lymphotropic virus type III/lymphadenopathy associated virus in vitro. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 82, 7096 (1985)
12. M. A. Fischl, D. D. Richman, M. H. Grieco et al.: The efficacy of Azidothymidine (AZT) in the treatment of patients with AIDS and AIDS-related Complex. *N. Engl. J. Med.* 317, 185 (1987)
13. Stichting alternative AIDS Onderzoek (S.A.A.O.) Dossier: AZT 1.0 (1987-1990) P.O. Box 1447, 1200 BK Hilversum, The Netherlands
14. L. Cotte, M. Rabodonirina, A. Plens, M. Perreard, M. Mojon, C. Trepo: Prevalence of Intestinal Protozoans in French Patients infected with HIV. *J. acquired Immune Deficiency Syndrome* 6, 1024 (1993)
15. R. Ullrich, W. Heise, C. Bergs, M. L'age, E. O. Riecken, M. Zeltz: Effects of Zidovudine Treatment on the Small Intestinal Mucosa in Patients infected with the Human Immunodeficiency Virus. *Gastroenterology* 102, 1483 (1992)
16. E. P. Cronkite, J. Bullis: In Vivo Toxicity of 3'/Azido-3'/Deoxythymidine (AZT) on CBA/Ca Mice. *Int. J. of Cell Cloning* 8, 332 (1990)
17. S. Pollack, J. Weaver: Azidothymidine (AZT)-Induced Siderosis. *Am. J. Hematology* 43, 230 (1993)
18. R. J. McKallip, M. Nagarkatti, P. Nagarkatti in *Immunomodulating Drugs*. Ed. V.St. Georgiev, H. Yamaguchi. *Ann. N. Y. Acad. Sciences* 685, 464 (1993)
19. B. A. Fuchs, St. B. Pruet: Morphine Induces Apoptosis in Murine Thymocytes in Vivo but not in Vitro: Involvement of both Opiate and Glucocorticoid Receptors. *J. Pharmacology and exptl. Therapeutics* 266, 417 (1993)
20. J. G. Cory: Purine and Pyrimidin Nucleotide Metabolism in Th. M. Devlin: *Textbook of Biochemistry* 3rd ed. Wiley-Liss Inc. New York (1992)
21. H. C. Greenspan, O. I. Aruoma: Oxidative stress and apoptosis in HIV infection: a role for plant-derived metabolites with synergistic antioxidant activity. *Immunology Today* 15, 209 (1994)

Anschrift der Autoren

Prof. Dr. med. Alfred Hässig
Studiengruppe Ernährung und Immunität
Elisabethenstrasse 51
CH-3014 Bern