

ATON



Öffentliche Meinung

Betr.: angeblichen Mythos AIDS & Folgen der Schäden durch HIV-Medikationen

NucleomaxX ist ein Nahrungsergänzungsmittel. Es wird aus Zuckerrohr extrahiert und besitzt einen hohen Gehalt an Nukleosiden (17%). NucleomaxX wurde entwickelt um Ihre Mitochondrienfunktion und das Immunsystem zu unterstützen.

Die Eigenschaften von NucleomaxX sind insbesondere für HIV-positive Menschen wichtig. Bestimmte HIV-Medikamente hemmen nämlich die Neubildung von mitochondrialer DNA und führen so zu Nebenwirkungen. Zu diesen Nebenwirkungen gehören: Anämie, Störungen der Nervenübertragung, Leberwerterhöhungen, Muskelschwäche, vermehrte Bildung von Milchsäure (Laktat) und wahrscheinlich auch die Lipodystrophie (Fettverlust im Gesicht, am Gesäß und in den Extremitäten).



Mitochondriale Toxizität von Nukleosidanaloga

Ulrich A. Walker

Zwei Jahre nach dem Beginn der weitverbreiteten Anwendung von Proteaseinhibitoren in der antiretroviralen Therapie wurden Stoffwechselveränderungen bei den HIV-Patienten offensichtlich. Diese Nebenwirkungen wurden zuerst mit dem Sammelbegriff Lipodystrophie benannt (Carr 1998). Heute, mehr als acht Jahre nach der Einführung von HAART, wird das [Lipodystrophie-Syndrom](#) zunehmend als eine Überlappung von Effekten durch unterschiedliche HAART-Komponenten mit distinktem Pathomechanismus aufgefasst (Carr 2000). Der Hauptmechanismus, über den Nukleosidanaloga zu Stoffwechsel- und Organveränderungen führen, ist mit dem Schlagwort "mitochondriale Toxizität" belegt (Brinkman 1999).

Pathogenese der mitochondrialen Toxizität

NRTIs sind Prodrugs (Kakuda 2000). Dies bedeutet, dass die Substanzen erst nach Aufnahme in die Körperzellen und nach dortiger Phosphorylierung zum Triphosphat in ihrer aktiven Form vorliegen und die Reverse Transkriptase hemmen können. Die NRTI-Triphosphate sind aber nicht nur in der Lage, ihre eigentliche Zielstruktur, also die Reverse Transkriptase des HI-Virus zu hemmen, sondern es besteht auch eine Interaktion mit einer humanen Polymerase, nämlich mit der sogenannten Gamma-Polymerase. Diese Polymerase ist für die Replikation von mitochondrialer DNA (mtDNA) essentiell. Die Inhibition der Gamma-Polymerase durch NRTIs führt nun zu einer quantitativen Verminderung (Depletion) der in jedem Mitochondrion in mehrfacher Kopie vorliegenden mitochondrialen DNA (mtDNA). MtDNA kodiert für Untereinheiten der mitochondrialen Atmungskette. Daher bewirkt eine Hemmung der Replikation der mtDNA durch NRTIs eine Hemmung der Atmungskette.

Eine intakte Atmungskette ist wiederum Voraussetzung zahlreicher mitochondrialer Stoffwechselfunktionen: Hauptaufgabe der Atmungskette ist die oxidative Synthese von ATP, der chemischen Währung unserer Energie. Zusätzlich verstoffwechselt die Atmungskette aber auch NADH sowie FADH als Endprodukte des Fettsäureabbaus. Diese Tatsache erklärt die bei mitochondrialer Toxizität häufig beobachtete fein- oder grobtropfige Akkumulation intrazellulärer Triglyceride. Letztlich ist eine normale Funktion der Atmungskette aber auch zur Synthese von DNS-Bausteinen unabdingbar, nämlich weil ein für die Neusynthese von Pyrimidinnukleosiden wichtiges Enzym, die Dihydroorotsäure Dehydrogenase (DHODH), in der inneren Mitochondrienmembran lokalisiert ist (Löffler 1997). Die klinischen Implikationen dieses Umstandes werden weiter unten aufgeführt.

Die mitochondriale Toxizität folgt bestimmten Prinzipien (Walker 2002):

1. Es besteht eine Dosis-Wirkungsbeziehung, d. h. dass eine hohe Nukleosidanaloga-Dosis im Vergleich zu einer niedrigen Dosis eine stärkere mtDNA-Depletion hervorruft. Die derzeit klinisch gebräuchliche Dosierung bestimmter Nukleosidanaloga scheint an der oberen Grenze der therapeutischen Breite zu liegen.
2. Es besteht eine Zeitabhängigkeit, d. h. dass sich die mtDNA-Depletion in höherem Ausmaß erst mit prolongierter NRTI-Exposition einstellt. Erst wenn eine bestimmte Restmenge an mtDNA im Sinne eines Schwellenwertes unterschritten wird, kommt es zu Stoffwechseleränderungen. Eine lange Exposition gegenüber Nukleosidanaloga kann daher auch bei geringer Dosierung zu Nebenwirkungen führen.
3. Es gibt quantitative Unterschiede in der Potenz der Nukleosid- und Nukleotidanaloga, mit der Gamma-Polymerase zu interagieren. Hier besteht für die aktiven Metabolite der nachfolgende Substanzen die Hierarchie: [Zalcitabin](#) > [Didanosin](#) > [Stavudin](#) > [Lamivudin](#) > [Abacavir](#) > [Tenofovir](#)
4. [Zidovudin](#) stellt wahrscheinlich eine Ausnahme dar, weil das aktive Triphosphat nur wenig mit der Gamma-Polymerase interagiert, es aber wahrscheinlich über andere Mechanismen toxisch für Mitochondrien ist. Andererseits wurde gezeigt, dass zumindest ein Teil des oral eingenommenen Zidovudins in manchen Zellen des menschlichen Körpers in Stavudin umgewandelt werden kann (Becher 2003).
5. Die mitochondriale Toxizität ist gewebespezifisch. Dieser Umstand erklärt sich aus der Tatsache, dass die intramitochondriale Aufnahme sowie Aktivierung der verabreichten NRTI-Prodrugs durch Phosphorylierungsvorgänge von Zelltyp zu Zelltyp sehr unterschiedlich ablaufen kann.
6. Zwei und mehrere NRTIs können sich in ihrer Toxizität addieren oder gegenseitig verstärken.

Klinisches Spektrum

Die Folgen der mtDNA-Depletion manifestieren sich klinisch an zahlreichen Zielorganen ([Abbildung 1](#)):

Die **mitochondriale Hepatotoxizität** äußert sich in Form erhöhter Leberwerte und den Zeichen einer Steatose. Die ersten klinischen Beschreibungen gab es bereits unter Didanosin-Monotherapie (Lambert 1990). Inzwischen ist klar, dass eine Assoziation mit allen stärkeren Hemmern der Gamma-Polymerase

besteht, also den sogenannten "D-drugs" **Didanosin**, **Stavudin** und **Zalcitabin**, aber auch mit **Zidovudin**. Morphologisches Korrelat der mitochondrialen Toxizität unter dem Lichtmikroskop ist eine makro- oder mikrovakuoläre Steatose, während man unter dem Elektronenmikroskop morphologisch abnorme Mitochondrien findet. Die Lebersteatose kann zu einer Steatohepatitis und (glücklicherweise selten) zum Leberversagen, zum Teil mit Laktatazidose fortschreiten.

Eine häufige, aber asymptomatische **Hyperlaktatämie** ist nicht selten. Mehrere Studien haben die erhöhten Laktatspiegel insbesondere mit prolongierter Stavudintherapie assoziiert (Saint-Marc 1999, Boubaker 2000, Carr 2000). Ein synergistischer oder additiver Effekt durch andere NRTIs, insbesondere durch **Didanosin**, **Ribavirin** und Hydroxyurea ist wahrscheinlich (Harris 2000). Initialsymptome sind oft unspezifisch und äußern sich z. B. als Nausea, rechtsseitige Oberbauchbeschwerden oder Myalgien. Die Anionenlücke ist nicht immer verbreitert, so dass man zur Diagnose auf die in der Praxis logistisch aufwendige Laktatbestimmung angewiesen ist. Wahrscheinlich können andere Leberoxen wie z. B. eine Hepatitis C-Infektion die Hyperlaktatämie begünstigen, da eine verminderte hepatische Laktat-Utilisation neben einer vermehrten Laktatgeneration zu den metabolischen Veränderungen beitragen kann. Zudem wirkt wahrscheinlich auch die Skelettmuskulatur bei der pathologischen Laktatproduktion mit.

Eine **mitochondriale Myopathie** wurde zuerst unter Zidovudin beschrieben (Arnaudo 1991). Die Skelettmuskelbeteiligung ist klinisch nicht sehr häufig und äußert sich nach Monaten der ART in einer belastungsabhängigen Skelettmuskelschwäche, oft ohne eine wesentliche Erhöhung der Serum-CK. Sie kann aufgrund histologischer Kriterien von der zum Teil simultan vorkommenden HIV-assoziierten Myopathie abgegrenzt werden. Die Spiroergometrie kann eine niedrige Laktatschwelle detektieren, eine Abgrenzung gegenüber einem Trainingsmangel ist jedoch schwierig.

Auch die häufige, vorwiegend symmetrische, sensible und auf die distalen Abschnitte der unteren Extremitäten beschränkte **medikamententoxische Polyneuropathie** ist ebenfalls vor allem mit prolongierter D-drug-Therapie assoziiert (Simpson 1995, Moyle 1998). Diese mitochondriale Form der Axonschädigung kann möglicherweise von ihrer HIV-assoziierten Phänokopie durch den Nachweis einer Laktaterhöhung mit hinreichender Sensitivität und Spezifität differenziert werden. Zudem tritt die D-drug-assoziierte Polyneuropathie meist erst nach Monaten der Therapie auf, während sich die HIV-assoziierte Polyneuropathie im Gegensatz hierzu unter Medikation nicht verschlechtert.

Eine Änderung des Fettverteilungsmusters der HIV-Patienten unter Langzeit-HAART wird als Lipodystrophie (im engeren Sinne) bezeichnet. Dieses Syndrom setzt sich deskriptiv zum einen aus einem Überschuss an Fett (v. a. im Bereich des Nackens sowie intraabdominell) und zum anderen aus einem subkutanen Fettverlust (im Gesicht v. a. bukkal und temporal, sowie im Bereich der Extremitäten) zusammen. Beide Komponenten können unabhängig voneinander, aber auch simultan vorkommen. Die Komponente des **Fett-Wastings (Lipoatrophie)** wird in der Regel erst nach mehr als einem Jahr einer antiretroviralen Therapie bemerkt. Als besonderer Risikofaktor wurde in mehreren randomisierten Studien Stavudin identifiziert, wobei allerdings bislang eine Mitwirkung anderer NRTIs nicht auszuschließen war. Im subkutanen Fett finden sich ultrastrukturelle Anomalien der Mitochondrien und unter Stavudin eine besonders ausgeprägte mtDNA-Depletion (Walker 2002).

Asymptomatische Erhöhungen der Serum-Lipase sind unter HAART nicht selten, allerdings ohne wesentlichen prädiktiven Wert für das Auftreten einer **Pankreatitis** (Maxson 1992). Eine manifeste Bauchspeicheldrüsenentzündung wurde unter NRTIs (insbesondere unter **Didanosin**) mit einer Häufigkeit von 0,8 pro 100 Behandlungsjahre beschrieben (Maxson 1992, Moore 2001). Eine Didanosin-Reexposition nach Ausheilung kann zu einem Rezidiv führen und sollte daher unterlassen werden. Ein mitochondrialer Mechanismus für das Auftreten der Pankreatitis wird zwar immer wieder aufgeführt, allerdings gibt es bislang keinerlei konkrete Hinweise.

Neuere Studien bei Affen, schwangeren Frauen und Tieren haben eine gewisse Besorgnis bezüglich der Sicherheit der derzeit gängigen AZT-Prophylaxe zur Verhinderung der vertikalen HIV-Transmission hervorgerufen. Mitochondriale Syndrome waren bei den **Kindern** überzufällig gehäuft (Blanche 1999), ebenso wie eine noch über mehrere Monate nach der Geburt persistierende deutliche Hyperlaktatämie (Fortuny 2003). Sehr niedrige mtDNA-Spiegel wurden sowohl in der Plazenta als auch im Nabelschnurblut

gemessen (Shiramizu 2003). Andere klinische Studien wiederum zeigten kein erhöhtes kindliches Risiko durch die perinatale AZT-Prophylaxe, wobei allerdings Schlüsselp Parameter der mitochondrialen Dysfunktion nicht untersucht wurden. Sicherlich sind mehr Informationen aus Langzeitstudien dringend notwendig. Die gegenwärtigen Befunde rechtfertigen es jedoch nicht, von der gegenwärtigen AZT-Strategie in der Prävention der vertikalen Transmission abzuweichen.

Kürzlich wurde unser therapeutisches Armamentarium um Tenofovir, einen nukleotidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitor erweitert. In präklinischen Untersuchungen kam es unter Tenofovir-Exposition in allen untersuchten Tierspezies unter höherer Dosierung zu einem Kalksalzverlust des Knochens mit oder ohne begleitender Osteomalazie, zum Teil aufgrund eines Fanconi-Syndroms mit renalem Phosphatverlust (<http://www.hiv.net/link.php?id=220>). Tenofovir wird durch einen speziellen Transporter in Nierentubuli aufgenommen, und es ist nicht auszuschließen dass extrem hohe intrazelluläre Konzentrationen dort trotz der geringen Fähigkeit des Präparats, die Gamma-Polymerase zu inhibieren, dennoch zu einer mitochondrialen Toxizität führen können. Obwohl einige wenige Fallberichte eines Phosphatdiabetes unter Tenofovir existieren, gibt es in dem Beobachtungszeitraum der Zulassungsstudien des Präparates keinen konkreten Anhalt für eine mitochondriale Tubulustoxizität unter der empfohlenen Dosierung

Monitoring und Diagnose

Derzeit gibt es leider keinerlei Methode, um das "mitochondriale Risiko" eines individuellen Patienten vorherzusagen. Die Bestimmung der mtDNA im Blut unterliegt derzeit vielen systematischen Fehlern und einer hohen Variabilität. Eine internationale Standardisierung der Methodik fehlt. Wahrscheinlich wäre eine Quantifizierung der mtDNA in betroffenen Geweben der sensitivste Parameter, dieses Monitoring wäre jedoch invasiver Natur und ist zudem bisher klinisch nicht evaluiert.

Bei bereits manifester Symptomatik kann eine Biopsie diagnoseweisend sein. Im Muskel und in anderen Geweben weisen höhergradige ultrastrukturelle Anomalien der Mitochondrien, eine Verminderung der histochemischen Aktivität der Cytochrom c-Oxidase bei vermehrter Succinatdehydrogenase-Aktivität, der Nachweis einer intrazellulären und insbesondere mikrovesikulären Steatose sowie sogenannte Ragged-Red Fibers auf eine mitochondriale Toxizität hin.

Therapie und Prophylaxe der mitochondrialen Toxizität

Medikamenteninteraktionen sollten beachtet werden. Vor allem bei **Didanosin** ist Vorsicht geboten, da dessen mitochondriale Toxizität durch Interaktionen mit **Ribavirin**, Hydroxyurea, Allopurinol und **Tenofovir** verstärkt wird. Unter Tenofovir muss daher die **Didanosin**-Dosis auf 250 mg/die herabgesetzt werden. Negative Auswirkungen auf den Mitochondrienstoffwechsel können auch aus einer Komedikation mit Ibuprofen, Valproinsäure und Acetylsalicylsäure resultieren - diese Substanzen hemmen die Utilisation von Fettsäuren. Acetylsalicylsäure kann die Mitochondrien im Sinne eines Reye-Syndrom schädigen - zahlreiche Fälle der Triggerung einer lebensbedrohlichen Laktatazidose durch Valproinsäure sind bei HIV und bei hereditärer Mitochondrienschädigung beschrieben. Amiodaron und Tamoxifen inhibieren die mitochondriale ATP-Synthese. Andere Medikamente (z. B. Acetaminophen) setzen antioxidative Mechanismen (Glutathion) der Mitochondrien herab, wodurch die Mitochondrienfunktion indirekt über Radikale kompromittiert werden kann. Bestimmte Antibiotika (Aminoglykoside und Chloramphenicol) inhibieren nicht nur die Proteinsynthese der Bakterien, sondern unter bestimmten Umständen auch die Proteinsynthese der den Bakterien als Endosymbionten sehr ähnlichen Mitochondrien. Adefovir und Cidofovir sind ebenfalls Hemmer der Gamma-Polymerase; Alkohol ist auch ein mitochondriales Toxin.

Die in der Klinik wichtigste Intervention besteht wahrscheinlich aus dem Umsetzen des für die mitochondriale Toxizität verantwortlichen NRTIs. In randomisierten Studien führte das Umsetzen von Stavudin auf Alternativ-NRTIs zu einer objektivierbaren, allerdings nur subklinischen Besserung der Lipoatrophie (John 2003). Dagegen war ein Switch von Proteaseinhibitoren zu NNRTIs in mehreren Studien nicht von einer objektivierbaren Besserung der Lipoatrophie begleitet.

Im Falle einer asymptomatischen Hyperlaktatämie > 5 mmol/l, einer symptomatischen Hyperlaktatämie (und erst recht bei lebensbedrohlicher) Laktatazidose sollten die NRTIs pausiert werden (Brinkman 2000).

Ein Therapieversuch mit Vitamincocktails wird empfohlen (Riboflavin 3 x 100 mg/d, Thiamin 3 x 100 mg/d, Biotin 3 x 10 mg/d, Nikotinamid 2 x 200mg/d, Vitamin C 3 x 1000 mg/d, Pyridoxin 2 x 20 mg/d), L-Carnitin 2 x 1000 mg/d und Coenzym Q 3 x 100 mg/d); für die Wirksamkeit dieser Intervention in Bezug auf die mtDNA-Depletion gibt es aber weder *in vitro* noch in klinischen Studien einen Nachweis (Venhoff 2001, Walker 1995). Die empfohlenen Dosierungen sind in der Literatur sehr unterschiedlich; die hier dargestellten Empfehlungen sollten als Richtwert angesehen werden. Selbst unter Beachtung sämtlicher empfohlener Maßnahmen kann es mehrere Wochen dauern, bis sich das Laktat normalisiert. Eine NRTI-Reexposition kann dann versucht werden.

Eine neuartige Strategie hat dagegen eine realistischere Aussicht auf Erfolg: Es wurde gezeigt, dass die Hemmung der Atmungskette durch NRTIs auch eine Hemmung der Dihydroorotsäuredehydrogenase (DHODH) bewirkt. Hieraus resultiert eine Verminderung der durch dieses Enzym über Uridin synthetisierten endogenen Pyrimidinnukleosidspiegel (Abbildung 2). Dadurch verstärkt sich das relative Ausmaß der an der Gamma-Polymerase kompetitierenden, für die Toxizität verantwortlichen Pyrimidinnukleosidanaloga. Ein Circulus vitiosus schließt sich und verstärkt die mtDNA-Verminderung. Durch therapeutische und prophylaktische Gabe von Pyrimidinnukleosiden kann dieser Circulus vitiosus unterbrochen und die Spiegel mitochondrialer DNA angehoben werden. Durch Uridinsubstitution wurden an Hepatozyten sämtliche aus der mtDNA-Depletion resultierende Konsequenzen (Laktatazidose, reduziertes Zellwachstum und Zelltod sowie Steatose) verhindert, während Vitamine keinerlei Effekt zeigten. In diesem Modell normalisierte also Uridin die Zellfunktion völlig - selbst unter fortgesetzter Therapie mit NRTI-Pyrimidinanaloga (Walker 2003). Die orale Gabe von Uridin als Pyrimidinnukleosidvorläufersubstanz wird vom Menschen selbst in sehr hoher Dosierung gut vertragen (Van Groeningen 1986, Kelsen 1997). Es besteht in phänotypischen HIV-Resistenzanalysen kein Anhalt für negative Interaktionen mit der antiretroviralen Wirksamkeit der NRTIs (Somadossi 1986, Koch 2003). Mit Mitocnol, einem Extrakt aus Zuckerrohr, steht ein nukleosidhaltiges Nahrungsergänzungsmittel zur Verfügung. Mitocnol kann die Serumuridinspiegel in einen Bereich anheben, der die Mitochondrienfunktion selbst unter fortdauernder NRTI-Exposition *in vitro* vollständig restauriert (Walker 2003). Mitocnol ist unter dem Handelsnamen NucleomaxX® in mehreren europäischen Ländern als Nahrungsergänzungsmittel anerkannt und kann über das Internet (<http://www.nucleomaxX.com>) bestellt werden.

Abbildung 1: Manifestationsorte mitochondrialer Toxizität. Die klinische Relevanz der mit Fragezeichen versehenen Organsysteme ist noch unklar.

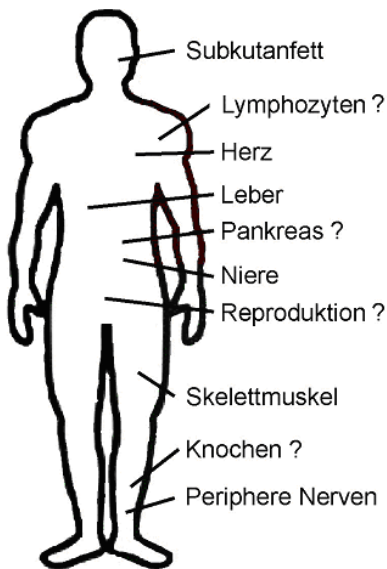
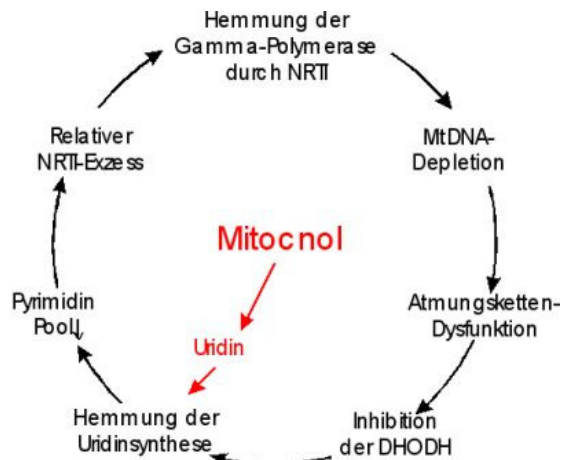


Abbildung 2: Vermuteter Mechanismus der Wirkung von Mitocnol (NucleomaxX®) in der Therapie der mitochondrialen Toxizität.



Literatur

1. Carr A, Samaras K, Burton S, et al. A syndrome of peripheral lipodystrophy, hyperlipidaemia and insulin resistance in patients receiving HIV protease inhibitors. *AIDS* 1998; 12:F51-F58. <http://amedeo.com/lit.php?id=9619798>
2. Carr A, Miller J, Law M, Cooper DA. A syndrome of lipoatrophy, lactic acidemia and liver dysfunction associated with HIV nucleoside analogue therapy: contribution to protease inhibitor-related lipodystrophy syndrome. *AIDS* 2000; 14:F25-F32. <http://amedeo.com/lit.php?id=10716495>
3. Brinkman K, Smeitink JA, Romijn JA, Reiss P. Mitochondrial toxicity induced by nucleoside-analogue reverse-transcriptase inhibitors is a key factor in the pathogenesis of antiretroviral-therapy-related lipodystrophy. *Lancet* 1999; 354:1112-1115. <http://amedeo.com/lit.php?id=10509516>
4. Kakuda TN. Pharmacology of nucleoside and nucleotide reverse transcriptase inhibitor-induced mitochondrial toxicity. *Clin Ther* 2000; 22:685-708. <http://amedeo.com/lit.php?id=10929917>
5. Löffler M, Jöckel J, Schuster G, Becker C. Dihydroorotat-ubiquinone oxidoreductase links mitochondria in the biosynthesis of pyrimidine nucleotides. *Mol Cell Biochem* 1997; 174:125-129. <http://amedeo.com/lit.php?id=9309676>
6. Walker UA, Setzer B, Venhoff N. Increased long-term mitochondrial toxicity in combinations of nucleoside analogue reverse-transcriptase inhibitors. *AIDS* 2002; 16:2165-2173. <http://amedeo.com/lit.php?id=12409738>
7. Becher F, Pruvost AG, Schlemmer DD, et al. Significant levels of intracellular stavudine triphosphate are found in HIV-infected zidovudine-treated patients. *AIDS* 2003; 17:555-561. <http://amedeo.com/lit.php?id=12598776>
8. Lambert JS, Seidlin M, Reichman RC, et al. 2',3'-dideoxyinosine (ddI) in patients with the acquired immunodeficiency syndrome or AIDS-related complex. A phase I trial. *N Engl J Med* 1990; 322:1333-1340. <http://amedeo.com/lit.php?id=2139173>
9. Boubaker K, Sudre P, Flepp M, et al. Hyperlactataemia and antiretroviral therapy in the Swiss HIV Cohort Study (SHCS). Abstract 57, 7th CROI 2000, San Francisco.
10. Saint-Marc T, Touraine JL. The effects of discontinuing stavudine therapy on clinical and metabolic abnormalities in patients suffering from lipodystrophy. *AIDS* 1999; 13:2188-2189. <http://amedeo.com/lit.php?id=10546885>
11. Harris M, Tesiorowski A, Chan K, et al. Lactic acidosis complicating antiretroviral therapy: frequency and correlates. *Antivir Ther* 2000; 5 Suppl. 2 :31.
12. Arnaudo E, Dalakas M, Shanske S, Moraes CT, DiMauro S, Schon EA. Depletion of muscle mitochondrial DNA in AIDS patients with zidovudine-induced myopathy. *Lancet* 1991; 337:508-510. <http://amedeo.com/lit.php?id=1671889>
13. Simpson DM, Tagliati M. Nucleoside analogue-associated peripheral neuropathy in human immunodeficiency virus infection. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1995; 9:153-161. <http://amedeo.com/lit.php?id=7749792>
14. Moyle GJ, Sadler M. Peripheral neuropathy with nucleoside antiretrovirals: risk factors, incidence and management. *Drug Safety* 1998; 19:481-494. <http://amedeo.com/lit.php?id=9880091>
15. Walker UA, Bickel M, Lütke Volksbeck SI, et al. Evidence of nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitor-associated genetic and structural defects of mitochondria in adipose tissue of HIV-Infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002; 29:117-121. <http://amedeo.com/lit.php?id=11832679>
16. Maxson CJ, Greenfield SM, Turner JL. Acute pancreatitis as a common complication of 2',3'-dideoxyinosine therapy in the acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Gastroenterol* 1992; 87:708-713. <http://amedeo.com/lit.php?id=1590305>

17. Moore RD, Keruly CJ, Chaisson RE. Incidence of pancreatitis in HIV-infected patients on nucleoside RTIs. Abstract 620, 8th CROI 2001, Chicago.
18. Blanche S, Tardieu M, Rustin P, et al. Persistent mitochondrial dysfunction and perinatal exposure to antiretroviral nucleoside analogues. *Lancet* 1999; 354:1084-1089. <http://amedeo.com/lit.php?id=10509500>
19. Fortuny C, Noguera A, Vilaseca MA, et al. Hyperlactatemia in children exposed to antiretrovirals and its relation with lipodystrophy syndrome in HIV-infected HAART-treated pediatric patients. Abstract 777, 10th CROI 2003, Boston.
20. Shiramizu B, Shikuma KM, Kamemoto L, et al. Placenta and cord blood mitochondrial DNA toxicity in HIV-infected women receiving nucleoside reverse transcriptase inhibitors during pregnancy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003; 32:370-374. <http://amedeo.com/lit.php?id=12640193>
21. John M, McKinnon EJ, James IR, et al. Randomized, controlled, 48-Week study of switching stavudine and/or protease inhibitors to combivir/abacavir to prevent or reverse lipodystrophy in HIV-Infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003; 33:29-33. <http://amedeo.com/lit.php?id=12792352>
22. Brinkman K, Vroenenraets S, Kauffman R, Weigel H, Frissen J. Treatment of nucleoside reverse transcriptase inhibitor-induced lactic acidosis. *AIDS* 2000; 14:2801-2802. <http://amedeo.com/lit.php?id=11125906>
23. Venhoff N, Lebrecht D, Setzer B, Walker UA. Dietary supplements in the treatment of NRTI-related mitochondrial toxicity. *AIDS* 2002; 16: 800-802. <http://amedeo.com/lit.php?id=11964542>
24. Walker UA, Byrne E. The therapy of respiratory chain encephalomyopathy: a critical review of the past and current perspective. *Acta Neurol Scand* 1995; 92:273-280. <http://amedeo.com/lit.php?id=8848932>
25. Walker UA, Koch E, Venhoff N, et al. Uridine abrogates mitochondrial toxicity related to nucleoside reverse transcriptase inhibitors in HepG2 cells. *Antivir Ther* 2003; 8: 463-470.
26. Kelsen DP, Martin D, O'Neil J, et al. Phase I trial of PN401, an oral prodrug of uridine, to prevent toxicity from fluorouracil in patients with advanced cancer. *J Clin Oncol* 1997; 15:1511-1517. <http://amedeo.com/lit.php?id=9193347>
27. van Groeningen CJ, Leyva A, Kraal I, Peters GJ, Pinedo HM. Clinical and pharmacokinetic studies of prolonged administration of high-dose uridine intended for rescue from 5-FU toxicity. *Cancer Treatment Reports* 1986; 70:745-750. <http://amedeo.com/lit.php?id=3731137>
28. Sommadossi JP, Carlisle R, Schinazi RF, Zhou Z. Uridine reverses the toxicity of 3'-azido-3'-deoxythymidine in normal human granulocyte-macrophage progenitor cells in vitro without impairment of antiretroviral activity. *Antimicrobial Agents Chemotherapy* 1988; 32:997-1001. <http://amedeo.com/lit.php?id=3190201>
29. Koch EC, Schneider J, Weiss R, Penning B, Walker UA. Uridine excess does not interfere with the antiretroviral efficacy of nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitors. *Antivir Ther* 2003; 8: 485-487.

Gewidmet dem Paradies auf Erden!

Ralf Eickemeyer-Hoeveler / ATON-life-8 drREYeight