

Mitt. Österr. Ges. Tropenmed. Parasitol. 10 (1988) 287 - 292

Klinische Abteilung des Bernhard-Nocht-Instituts für Tropenmedizin, Hamburg
(Leiter: Prof. Dr. M. Dietrich)

Klinische Erfahrungen mit Diäthylthiocarbamat bei HIV-Infektionen

E. Reisinger, P. Kern, M. Dietrich

Einleitung

Diäthylthiocarbamat (DTC, Imuthiol®) ist ein Chelatbildner mit immunmodulierendem Effekt. POMPIDOU et al. beschrieben eine Hemmung der Aktivität der reversen Transkriptase des HIV-1 durch Imuthiol® (1), RENOUX et al. (2) den Einfluß von Imuthiol® auf die Regulation des T-Zellsystems über thymusunabhängige Mediatoren. In vitro konnte eine antimikrobielle Aktivität von DTC auf Methicillin-resistente Staphylokokken gezeigt werden (3), im Mäusemodell bestand eine Wirksamkeit von DTC auf systemische Candida-Infektionen (4). CHAMPAULT et al. (5) konnten in einer Placebo-kontrollierten Studie an 124 chirurgischen Patienten eine signifikante Verminderung postoperativer Infektionen sowie eine signifikante Verbesserung der zellulären Immunreaktion vom verzögerten Typ nachweisen.

LANG et al. (6) beschreiben bei ARC-Patienten unter Imuthiol® eine Verbesserung im Antigen-Hauttest (Multitest Merieux), eine Verbesserung des klinischen Zustandsbildes und ein Konstantbleiben der T4-Lymphozytenzahlen über 6 Monate. In einer anlässlich der "3rd International Conference on AIDS" in Washington 1987 von M. HERSH (7) vorgestellten Verträglichkeitsstudie mit Imuthiol® entwickelten 6 Patienten aus einer nicht behandelten Kontrollgruppe das Vollbild AIDS, hingegen nur 2 Patienten aus der Imuthiol®-Gruppe.

Patienten

Am B. N. I. wird seit 1986 eine Verträglichkeitsstudie mit DTC bei HIV-Patienten durchgeführt. Wir behandelten insgesamt fünf Patienten über einen Zeitraum bis 1½ Jahre. Zwei Patienten mit dem Vollbild AIDS erhielten Imuthiol® oral 10 mg/kg Körpergewicht einmal pro Woche, drei Patienten mit Lymphadenopathiesyndrom erhielten Imuthiol® intravenös 5 mg/kg Körpergewicht einmal pro Woche.

Methoden

In 6-wöchigen Abständen wurden Untersuchungen durchgeführt, wobei folgende Daten erhoben wurden:

Klinische Anamnese und Untersuchung, EKG, rotes und weißes Blutbild, Serumkonzentrationen von Kreatinin, GOT, GPT, Gamma GT, alk. Phosphatase, LDH, Choline-

sterase, Kalium, Kalzium, quantitative Immunglobuline und Neopterin. Immundiagnostisch wurden Antikörper gegen HIV-1, Hepatitis A, Hepatitis B, CMV, EBV und Toxoplasma gondii bestimmt. Die Lymphozytensubpopulationen wurden nach Ficoll Abtrennung durch indirekte Immunfluoreszenz charakterisiert. Die Mitogenstimulierbarkeit der Lymphozyten wurde im Proliferationstest nach Stimulierung mit Pokeweed Mitogen (PWM), Phythämagglutinin (PHA) und Concanavalin A (Con A) durch H_3 -Thymidineinbau bestimmt.

Ergebnisse

Bei allen behandelten Patienten waren die Nebenwirkungen nie ernsterer Natur. Im einzelnen beobachteten wir:

Intravenös:

Alkoholunverträglichkeit

Bei allen Patienten traten teils als metallischer, teils als Nußgeschmack beschriebene sensorische Veränderungen während bis kurz nach der Infusion auf.

Magenbeschwerden von maximal eintägiger Dauer, jedoch niemals Erbrechen.

Stechende Schmerzen im Bereich des Rippenbogens bei zu rascher Infusionsgeschwindigkeit.

Oral:

Alkoholunverträglichkeit

Metallischer Geschmack bzw. Nußgeschmack kurz nach Tabletteneinnahme bis einige Stunden danach.

Magenbeschwerden nach Tabletteneinnahme bis einen Tag danach, in einem Fall Erbrechen.

Müdigkeit und Kopfschmerzen bei einem AIDS-Patienten in fraglichem Zusammenhang mit der Medikation.

Imuthiol® ist ein Abbauprodukt von Disulfiram, eine Antabus-ähnliche Wirkung ist bekannt. Für Patienten ergibt sich die dringende Empfehlung, einen Tag bis drei Tage nach der Medikation keinen Alkohol zu konsumieren.

Durch die Empfehlung, vor der Medikation ausreichend zu essen, konnten die den Magen betreffenden Nebenwirkungen deutlich reduziert werden.

Stechende Schmerzen im Bereich des Rippenbogens klangen bei verlangsamer Infusionsgeschwindigkeit innerhalb von 15 Minuten ab. Aus diesem Grunde wurde die Infusionsdauer im Rahmen der nachfolgenden Doppelblindstudie auf mindestens eine Stunde verlängert, wodurch wir diese Symptomatik danach nicht mehr beobachten konnten.

Bei zwei von drei Patienten mit der Diagnose Lymphadenopathiesyndrom vor Beginn der Medikation zeigt sich bis heute eine konstante Verbesserung des klinischen Befundes sowie ein geringer Anstieg der absoluten T4-Lymphozytenzahl und des T 4/T 8 Quotienten (Tab. 1). Beim dritten Patienten mit der Diagnose LAS zeigte sich

TABELLE 1
Immunologische Befunde vor und während der Therapie
mit Diäthylidithiocarbamat (Imuthiol®)

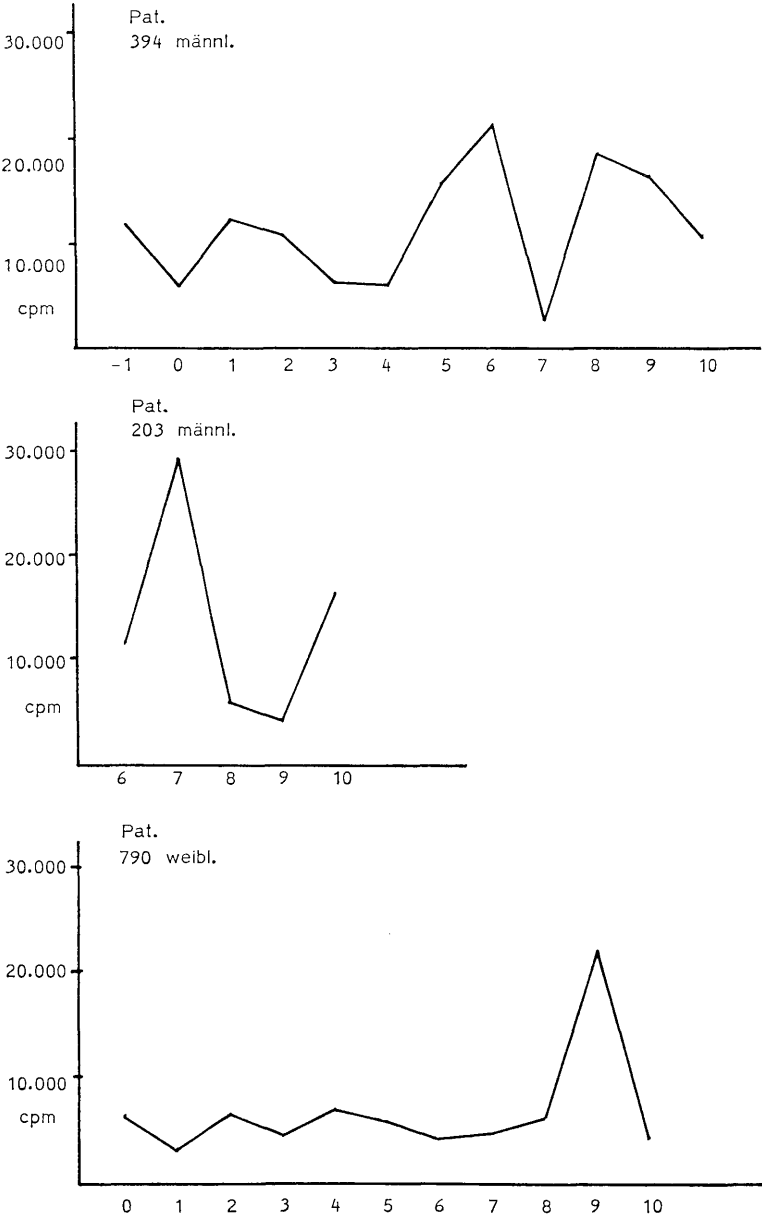
Pat./Alter Diagn. vor Imuthiol®	Therapie vor Imuthiol®	T 4 absolut/ μ l	T 3 absolut/ μ l	T 4 / T 8	Dosis
790 24 J. weiblich LAS 08.85	Delimmun 3 Monate	vor 480	1479	0,44	5 mg/kg
		6 Wo. 343	1431	0,28	KG
		12 Wo. 484	1130	0,51	pro Wo.
		18 Wo. 711	1853	0,56	i. v.
		44 Wo. 670	1853	0,57	
		1 Jahr 737	1966	0,59	
		1,5 Jahre 512	1616	0,45	
394 43 J. männlich LAS 06.85	Delimmun 3 Monate	vor 409	1030	1,00	5 mg/kg
		12 Wo. 373	1080	0,62	KG
		18 Wo. 431	801	1,09	pro Wo.
		44 Wo. 318	897	0,57	i. v.
		1 Jahr 504	934	0,82	
		1,5 Jahre 439	867	1,00	
203 23 J. männlich LAS 10.84 ARC 02.86		vor 248	560	0,68	5 mg/kg
		3 Wo. 226	548	0,81	KG
		11 Wo. 622	1382	0,90	pro Wo.
		18 Wo. 376	842	0,80	i. v.
		45 Wo. 380	725	1,07	
		1 Jahr 296	862	0,77	

zunächst eine Verbesserung des klinischen Zustandsbildes und der Laborparameter, durch einen Siuzidversuch wurde die Studie jedoch unterbrochen. Die Lymphozytenstimulation mit Pokeweed Mitogen (PWM) zeigt nach 9 - 12 Monten einen vorübergehenden Anstieg, der zur Zeit nicht erklärt werden kann (Tab. 2). Im übrigen stellt sich der Verlauf der Lymphozytenproliferationswerte nach Stimulation mit PWM, PHA und Con A uncharakteristisch dar. Bei zwei Patienten mit der Diagnose AIDS vor Behandlungsbeginn fand sich keine Veränderung der klinischen und immunologischen Parameter.

Zusammenfassung

Diäthylidithiocarbamat (DTC, Imuthiol®) zeigt in vitro eine Hemmung der reversen Transkriptase des HIV-1. In vitro und in vivo konnte ein noch nicht näher definierter antiinfektiöser Effekt nachgewiesen werden. Ein therapeutischer Nutzen bei HIV 1-Infektion zeichnet sich ab.

TABELLE 2
Lymphozytenstimulation mit Pokeweed Mitogen (PWM) in 6-wöchigen Abständen vor
und während der Therapie mit Diäthylthiocarbamat (Imuthiol®).



In Vorbereitung einer Plazebo-kontrollierten Doppelblindstudie führten wir eine Verträglichkeitsstudie durch, um die Art und Schwere der Nebenwirkungen bei der angegebenen Dosierung aufzuzeigen. Fünf Patienten wurden über einen Beobachtungszeitraum von bis zu 1½ Jahren beobachtet. Ernste Nebenwirkungen traten nicht auf. Die durchwegs leichteren Nebenwirkungen bei oraler oder intravenöser Medikation waren: Alkoholunverträglichkeit, metallischer Geschmack, Magenbeschwerden und stechende Schmerzen im Bereich des Rippenbogens bei zu schneller intravenöser Applikation. Durch die hier näher aufgeführten Empfehlungen konnten die Nebenwirkungen in Häufigkeit und Schweregrad vermindert werden. Bei zwei Patienten mit der Diagnose AIDS vor Behandlungsbeginn konnten keine Veränderungen der klinischen und der immunologischen Parameter nachgewiesen werden. Bei drei Patienten mit der Diagnose LAS fanden wir im genannten Zeitraum einen geringen Anstieg der T 4-(CD 4-) Lymphozyten, wobei der Anstieg nach einem Jahr am ausgeprägtesten erschien. Analog dazu zeigt die Lymphozytenstimulation mit Pokeweed Mitogen (PWM) einen vorübergehenden Anstieg nach 9 - 12 Monaten, der zur Zeit nicht erklärt werden kann. Im übrigen ergibt die Mitogenstimulierbarkeit der Lymphozyten (PWM, PHA, Con A) einen uncharakteristischen Verlauf.

Die genannte Dosis erschien uns von der Verträglichkeit her für eine Doppelblindstudie als geeignet. Diese Doppelblindstudie wird seit Oktober 1986 am Bernhard-Nocht-Institut durchgeführt. Die bisherigen Ergebnisse der Zwischenauswertung sind ermutigend, die Endauswertung liegt noch nicht vor.

Schlüsselwörter

Diäthylthiocarbamat (DTC), Imuthiol®, HIV-Therapie, Nebenwirkungen, Pilotstudie.

Summary

Clinical trials with diethylthiocarbamate in HIV-infections

Diethylthiocarbamate (DTC, Imuthiol®) demonstrates an in vitro inhibition of the reverse transcriptase activity of HIV-1. A hitherto unidentified antiinfectious effect was shown in vitro and in vivo. A therapeutic effect in HIV-1 infections is postulated.

In preparing a placebo-controlled double-blind study with DTC in HIV-1-infections, we performed a pilot study to evaluate the quality and the quantity of side effects. The dose regimen was 5 mg/kg body weight per week intravenously or 10 mg/kg body weight per week orally. Within a period of up to 1.5 years, no severe adverse reactions were noted. Slight and moderate side effects in both forms of application were: intolerance to alcohol, metallic taste, abdominal pain and stabbing pain in the costal arch, when the infusion was administered too fast. By defining some rules, the number and the extent of side effects could be minimized. Within the time period we found a slight increase in the number of T 4- (CD 4-) lymphocytes, whereby the increase appeared to be most distinct after one year of treatment. However, in accordance with this, the stimulation of lymphocytes with pokeweed mitogen (PWM) showed a transient increase after 9 - 12 months of treatment. Two patients, diagnosed as having AIDS before treatment, did not show changes in clinical or immunological parameters. With respect to the good tolerability, both dose regimens seem to be appropriate for a double-blind study. This study has been performed since October 1986 at the Bernhard-Nocht-Institute for Tropical Medicine in Hamburg. The prevailing data of a sequential analysis are encouraging. The final evaluation is not available as yet.

Key words

Diethyldithiocarbamate (DTC), Imuthiol[®], HIV-therapy, side effects, pilot study.

Danksagung

Zu danken ist an dieser Stelle Frau M. Hermes für die pflegerische Betreuung der Patienten sowie Frau I. Tameling und Frau D. Zirkel für die Ausführung der immunologischen Verlaufsuntersuchungen.

Literatur

1. POMPIDOU, A., ZAGURY, D., GALLO, R. CC., SUN, D., THORTON, A., SARIN, P. S. (1985): Lancet II/8469 - 8470, 1423.
2. RENOUX, G., RENOUX, M., BIZIERE, K., GUILAUMIN, J. M. et al. (1984): Immunopharmacology 7, 89 - 100.
3. TAYLOR, E. H., WALKER, E. M. jun., BARTELT, M. et al. (1987): Ann. Clin. Lab. Sci. 17/3, 171 - 177.
4. WALKER, E. M. jun., CANNON, D. J., REIFSTECK, N. E. et al. (1987): Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol. 56/2, 253 - 263.
5. CHAMPAULT, G., BIRON, G., BOUTLIER, P., DEFAYOLLE, P. (1983): Med. Chir. Dig. 12/7, 537 - 543.
6. LANG, J.-M., OBERLING, F., ALEKSIEVIC, A. et al. (1985): Lancet II/8463, 1066.
7. HERSH, M., PETERSEN, E., YOCUM, D. E., GORMAN, R. S. DARRAGH, J. M. (1987): 3rd Int. Conf. on AIDS, June 1987, Washington D. C., USA.
8. ERNST, M., ENNEN, J., REISINGER, E., KERN, P. (1987): Biotest Bulletin, vol. 3, no. 3, 153 - 160.

KORRESPONDENZADRESSE:

Dr. Emil Reisinger
Bernhard-Nacht-Tropeninstitut
Bernhard-Nacht-Straße 74
2000 Hamburg 4
Bundesrepublik Deutschland

ZOBODAT - www.zobodat.at

Zoologisch-Botanische Datenbank/Zoological-Botanical Database

Digitale Literatur/Digital Literature

Zeitschrift/Journal: [Mitteilungen der Österreichischen Gesellschaft für Tropenmedizin und Parasitologie](#)

Jahr/Year: 1988

Band/Volume: [10](#)

Autor(en)/Author(s): Reisinger Emil C., Kern Peter, Dietrich M.

Artikel/Article: [Klinische Erfahrungen mit Diäthylthiocarbamat bei HIV-Infektionen. 287-292](#)