

Arabinoxylan aus Reiskleie (ImunoBran) hemmt den Virämiespiegel bei Patienten mit chronischer HCV-Infektion: Randomisierte Studie*

International Journal of
Immunopathology and
Pharmacology
1–7

© Autoren 2016

Nachdruck und Genehmigungen:
sagepub.co.uk/journalsPermissions

.nav DOI:

10.1177/0394632016674954

iji.sagepub.com



Hosny Salama,¹ Eman Medhat,¹ Magda Shaheen,²
Abdel-Rahman N Zekri,¹ Tarneem Darwish³
und Mamdooh Ghoneum⁴

Abstrakt

Die gegenwärtige Heilung der Hepatitis C-Virus Infektion (HCV) hat schwere Nebenwirkungen und ist sehr teuer. Deshalb wird die Untersuchung wirksamer natürlicher und weniger giftiger und kostengünstiger Heilmethoden dieser Krankheit verlangt. In dieser Studie haben wir 37 Patienten mit chronischer HCV zufällig in zwei Gruppen geteilt und mit pegylierten Interferonen (PEG IFN) in Kombination mit Ribavirin (21 Patienten), resp. mit dem Mittel ImunoBran mit Arabinoxylan aus Reiskleie (1 g/täglich) (16 Patienten) behandelt. Wir überprüften Serumspiegel der Virämie, der Leberenzyme, Interferone- γ (IFN- γ) und die Toxizität vor und nach der dreimonatigen Therapie. Nach drei Monaten Behandlung wurde in beiden Gruppen im ähnlichen Umfang eine bedeutende Senkung der Virusbelastung ermittelt ($P < 0,05$). Die Therapie mit ImunoBran hatte zusätzlich eine starke Erhöhung des IFN- γ Spiegels zur Folge ($P < 0,001$). Der Behandlungsverlauf der Patienten der Gruppe PEG IFN plus Ribavirin wurde von Fieber, Anämie, Thrombozytopenie und leichter Müdigkeit begleitet. Die Patienten der Gruppe ImunoBran spürten keine Nebenwirkungen, im Gegenteil, sie sagten, dass sie sich gut fühlen. Abschließend können wir konstatieren, dass ImunoBran eine neue, potentiell erfolgreiche Therapie chronischer HCV darstellt, mit ähnlichem Effekt wie die Behandlung mit PEG IFN in Kombination mit Ribavirin, aber ohne Nebenwirkungen und hohe Kosten. Die Feststellung, dass ImunoBran gegen HCV-Infektion wirkt, verlangt weitere Überprüfungen auf der Basis mehrerer klinischer Tests (Registration der klinischen Studie. NCT02690103).

Schlüsselworte

Arabinoxylan, ImunoBran, Hepatitis C-Virus Infektion (HCV), pegyliertes Interferon (PEG IFN), Virämie

angenommen: 15. April 2016;
akzeptiert: 27. September 2016

Einleitung

Mit Hepatitis C-Virus (HCV) sind etwa 130-150 Millionen Menschen weltweit (etwa 2-3 % der Weltpopulation) infiziert. Die Krankheit verursacht etwa 700 000 Todesfälle jährlich¹ und ist ernster Faktor für die Entwicklung lebensbedrohender Erkrankungen der Leber wie Zirrhose und hepatozelluläres Karzinom. Das Auftreten von HCV in den einzelnen Ländern ist unterschiedlich und beträgt <1 % der Population bis hin zu über 10 %. Nach Angaben der Zentren für Krankheitskontrolle und Prävention (CDC) ist das größte Auftreten der HCV in Ägypten. Dort sind etwa 10 % der Population infiziert.¹ Die Studie verweist weiter darauf, dass mehrere Genotypen der HCV existieren. Der Genotyp 1 ist in den USA und in Japan am häufigsten, während in Ägypten der Genotyp 4 am verbreitetsten ist.

Chronische HCV entwickelt sich bei 60-85 % der Patienten mit akuter HCV.

¹Abteilung tropische Medizin, Universität Kairo, Kairo, Ägypten

²Medizinische und naturwissenschaftliche Universität Charles R. Drew, Katheder interne Medizin, Los Angeles, CA, USA

³Katheder Biostatistik und Bioinformation, Universität Kairo, Kairo, Ägypten

⁴Medizinische und naturwissenschaftliche Universität Charles R. Drew, Otorhinolaryngologie, Los Angeles, CA, USA

*Die Angaben wurden teilweise auf dem Internationalen Kongress über die Hepatitis C in Orlando, Florida, USA vom 20.-22. Juli 2015 präsentiert.

Autor:

Mamdooh Ghoneum, Medizinische und naturwissenschaftliche Universität Charles R. Drew, Katheder Otorhinolaryngologie, 1621 East 120th Street, Los Angeles, CA 90059, USA.
Email: mghoneum@ucla.edu

Leberzirrhose betrifft 15-30 % der Patienten und hepazelluläres Karzinom tritt bei 1-3 % auf. Beides sind tödliche Krankheiten. Gegen HCV gibt es keine Schutzimpfung. Bei der heutigen Behandlung werden pegylierte Interferone (PEG IFN), Ribavirin, Boceprevir, Telaprevir und Sofosbuvir (Sovaldi) genutzt. PEG IFN aktiviert die Anitivirenantwort der Zellen. Leider kommt es aber bei etwa 50 % der Patienten nach Aussetzen des Medikaments zur Rezidive. Bei Ribavirin ist der Wirkungsmechanismus unbekannt, es kann sich um eine direkte Inhibition der RNA abhängigen RNA-Polymerasen (RdRp) handeln oder um eine Änderung der für die Replikation erforderlichen Nukleotidbasis. Mehrere Studien wiesen nach, dass die Kombination PEG IFN mit Ribavirin effektiver ist als die Behandlung mit den einzelnen Stoffen. Boceprevir und Telaprevir sind neue Proteaseinhibitoren und wirken auf die Virusprotease NS3-4a, insbesondere auf den Genotyp 1, und werden allein oder in Kombination mit Interferonen angewendet. Abschließend, Sofosbuvir ist ein Nukleotidanalogen, das mit weiteren Medikamenten, mit Ribavirin bei den Genotypen 2 und 3 und mit PEG IFN bei den Genotypen 1 und 4 angewendet wird. Sofosbuvir inhibiert die RNA-Polymerase (NS5B-Inhibitor), die der Hepatitisvirus zur Replikation seiner RNA benutzt.

Die genannten synthetischen Virostatika gegen HCV haben viele Nebenwirkungen und einige, z.B. Sofosbuvir, sind sehr teuer. Aus diesem Grund ist die Erforschung des Heilpotentials natürlicher Produkte, die ungiftig, wirksam und preislich annehmbar sind, sehr erwünscht. ImunoBran ist modifizierter Extrakt aus Reiskleie. Es enthält Polysaccharid β 1, 4-Xylopyranose Hemicellulose. Die chemische Hauptstruktur von ImunoBran bilden Arabinoxylan mit Xylose in der Hauptkette und Arabinopolymer in der Nebenkette.² ImunoBran ist starker Modifikator der biologischen Antwort (BRM) und bekannt dafür, dass es die Tätigkeit der NK-Zellen verbessert,³⁻⁶ die dendritischen Zellen (DC) aktiviert,⁷⁻⁹ die Interferonproduktion moduliert¹⁰ und die intrazelluläre Fähigkeit der humanen Phagozyten zur Mikrobentötung verbessert.¹¹ Vorangegangene Forschungen wiesen das Schutzpotential des Mittels ImunoBran vor verschiedenen malignen Erkrankungen¹² einschließlich Oxidationsstress, mit dem das Entstehen des Ehrlich-Ascites-Tumors,¹³ γ -Strahlung¹⁴ und HIV-Aktivitäten verbunden wird² nach.

In der aktuellen Studie konzentrierten wir uns die Wirksamkeit von MGN-3/ImunoBran gegen HCV. Wir legen die vorläufige Erforschung der Fähigkeiten des Mittels ImunoBran, Virämie bei Patienten mit chronischer HCV einzuschränken, vor. Zusätzlich überprüften wir auch die Wirkung des Mittels auf die Leberenzyme und Entzündungen und bewerteten seine Nebenwirkungen.

Patienten und Methoden

ImunoBran

ImunoBran ist denaturierte Hemizellulose, die durch Reaktion der Hemizellulose aus Reiskleie mit mehreren aus dem Pilz Shiitake gewonnenen hydrolysierenden Enzymen gewonnen wird. Es handelt sich um ein Polysaccharid mit aktivierter Hemizellulose.² ImunoBran stellte freundlicherweise das Unternehmen Daiwa Pharmaceuticals Co.Ltd., Tokio, Japan zur Verfügung.

Qualifizierende und disqualifizierende Kriterium für die Aufnahme der Patienten in die Studie

Qualifikationskriterien:

1. Alter 18-65, beide Geschlechter.
2. Durch Biopsie der Leber nachgewiesene chronische, aktive Post-HCV-Hepatitis.
3. Wille, an der Studie teilzunehmen, bestätigt durch informierte Einwilligung.

Disqualifikationskriterien:

1. Patienten mit histologisch nachgewiesener Fibrose der Leber F0 bis F4.
2. Anwesenheit einer autoimmunen Hepatitis.
3. Schwangerschaft und Stillen.
4. Schwere portale Hypertension und Panzytopenie.
5. Ernste psychologische Störung.
6. Anwesenheit anderer Infektionen wie HBV und HIV.
7. Patienten mit laufender anderer Antivirustherapie.
8. Unfähigkeit zur Abgabe der informierten Einwilligung.

Studie

Für diese randomisierte Studie wählten wir 37 Patienten aus, die im Krankenhaus Al Kasr El Einy in Kairo, Ägypten aufgenommen waren. Die Patienten hatten diagnostizierte HCV des Genotyps 4. Die Prüfung genehmigte das Universitätskrankenhaus in Kairo, Ägypten, und der Ethische Ausschuss (Institutional Review Board) der Medizinischen und naturwissenschaftlichen Universität Charles R. Drew (CDU) in Los Angeles, Kalifornien, USA. Das Prüfprotokoll respektierte die ethischen Grundsätze der Deklaration von Helsinki des Jahres 1975, wie aus den Zustimmungen der oben genannten Universität Kairo, dem Krankenhaus Al Kasr El-Einy in Kairo und dem Ethischen Ausschuss CDU in Los Angeles hervorgeht.

Tabelle 1. Klinisches Bild der HCV-Patienten, die mit PEG IFN plus Ribavirin (Kontrollgruppe) gegenüber ImunoBran behandelt wurden.

Parameter (%)	PEG IFN + Ribavirin (mean ± SD or %)	ImunoBran (mean ± SD or %)
Patienten (Anzahl)	21	16
Alter (Jahre)	39,8 ± 10,8	45,3 ± 12,1
Geschlecht (%-Anteil Männer)	66,7 %	56,3
AFP (ng/mL)	8,3 ± 4,8	9,8 ± 6,0
TLC (/cmm)	5,6 ± 2,0	5,8 ± 1,6
PLT (/cmm)	175,3 ± 44,2	203,9 ± 58,4
Hb (g/dl)	13,9 ± 1,7	13,8 ± 1,7
Cholesterin (mg/dl)	159,5 ± 25,7	164,8 ± 42,2
TGs* (mg/dl)	149,3 ± 27,1	110,4 ± 27,1
HbA1c* (%)	6,5 ± 0,5	5,9 ± 1,0
Kreatinin* (mg/dl)	0,7 ± 0,2	0,9 ± 0,1
Albumin (g/dL)	4,2 ± 0,4	3,9 ± 0,4
Bilirubin (mg/dl)	0,9 ± 0,3	0,8 ± 0,3
INR (Verhältnis)	1,1 ± 0,1	1,0 ± 0,1
RBG (mg/dL)	96,3 ± 11,6	103,8 ± 32,5

* Statistische Bedeutung ($P < 0,05$)

Patienten

An der Studie nahmen siebenunddreißig Patienten (23 Männer, 14 Frauen, im Alter von 16-69 Jahren) mit HCV (Genotyp 4) teil. Von allen Patienten wurde die informative Einwilligung eingeholt. Die Patienten wurden zufällig in zwei Gruppen geteilt: die Gruppe ImunoBran (Interventionsgruppe) (16 Personen) und die Gruppe PEG IFN plus Ribavirin (Kontrollgruppe) (21 Personen). Vor Beginn der Therapie wurden von den Patienten beider Gruppen die klinischen Bilder (Tabelle 1) angefertigt. Im klinischen Bild der Patienten mit HCV wurden die Anwesenheit der Hepatitis Typ C, der Alpha-Fetoproteinspiegel (AFP), die Gesamtanzahl der Leukozyten (TLC), Anzahl der Blutplättchen (PLT), das Hämoglobinniveau (Hb), der Triglyceridspiegel (TG), die Spiegel des glykierten Hämoglobins (HbA1c), Kreatins, Albumins, Bilirubins, die Blutgerinnung mittels internationalem Normverhältnis (INR) und zufällig ermitteltem Blutzucker (RGB) überprüft.

Protokolle zur Bestimmung der Lymphozytuntermengen

Es wurde Peripherblut mit Reagens EDTA abgenommen und mit Gerät Celltac α – 6400 series von Nihon Khoden die Gesamtanzahl der weißen Blutkörperchen (WBC) bestimmt. Die Differenz der WBC-Anzahl wurde mit Leishman-Farbstoff ermittelt. Das gesamte Blutmuster wurde in Reagens mit antihumanen monoklonalen Antikörpern CD16-FITC und CD56-PE bei einer Temperatur von 4°C inkubiert. Die nukleierten Zellen wurden von den roten Blutkörperchen getrennt und das Ergebnis durch automatisches Zählen ermittelt.

Mithilfe von Durchflusszytometrie Beckman Coulter EPICS XL wurden in den Mustern die Lymphozytuntergruppen, CD16+ CD56–, CD16– CD56+ a CD16+ CD56+ bestimmt.

Vorgehen

Die Patienten der Kontrollgruppe (Alter 40 ± 11 Jahre; 14 Männer, 7 Frauen) erhielten 180 µg PEG IFN (Pegasys-Roche) subkutan einmal wöchentlich über drei Monate. Weiter wurde ihnen Ribavirin nach Körpergewicht (1200 mg für Patienten über 75 kg und 1000 mg für Patienten unter 75 kg) gereicht. Den Patienten der Gruppe ImunoBran (Alter 45 ± 12 Jahre; 9 Männer, 7 Frauen) wurde 1 g täglich in Tüte einmal mit dem Essen über die ganzen drei Monate der Studie gegeben.

Vor der Therapie und drei Monate nach ihrem Abschluss wurde das Niveau der Virusbelastung, die Toxizität, die Spiegel der Leberenzyme, Interferon- γ (IFN- γ) und der Prozentanteil der einzelnen Lymphozytuntergruppen ermittelt. Die Virusbelastung wurde mit quantitativer Prüfung der Kettenreaktion der Polymerasen (PCR) mit Gerät COBAS® TaqMan® Analyser (Roche Corporation) ermittelt. Die IFN- γ , AFP, ALT, und AST Spiegel wurden mit ELISA Kits analysiert (die Analyse übernahm die Firma Spectrum Chemical Manufacturing Corporation, Gardena, CA, USA) und die Toxizität wurde auf Grundlage eines subjektiven Fragebogens, der Beobachtungen des Arztes und der Laborergebnisse bewertet.

Bei den Lymphozytuntergruppen und IFN- γ wurden in der Gruppe ImunoBran nur die Grundwerte mit den Werten 3 Monate nach der Therapie verglichen.

Tabelle 2. Niveau der Virusbelastung und der Spiegel der Leberenzyme; Grundwerte und drei Monate nach Therapie beider Gruppen.

Parameter	Niveau in Gruppe PEG IFN + Ribavirin			Niveau in Gruppe ImunoBran		
	Grundwerte	Nach 3 Monaten	Wert <i>P</i>	Grundwerte	Nach 3 Monaten	Wert <i>P</i>
Virusbelastung (IU/mL)	300 000	16	0,001	224 500	70 150	0,023
ALT (U/L) (Mitte ± SD)	59,7 ± 43,3	42,8 ± 24,9	0,007	40,5 ± 18,5	49,1 ± 21,7	0,096
AST(U/L) (Mitte ± SD)	49,2 ± 20,5	44,6 ± 14,0	0,06	42,0 ± 15,0	46,6 ± 19,1	0,426

Statistische Analyse

Zur Beschreibung der untersuchten Population wurden Methoden der deskriptiven Statistik angewendet. Die Nominalvariablen wurden in Zahlen und Prozentsätzen präsentiert. Die absoluten Variablen wurden als Durchschnitts- und Standardabweichung präsentiert. Zum Testen der statistischen Differenzen zwischen der Gruppe ImunoBran (Interventions-) und der Kontrollgruppe benutzten wir den Chi-Quadrat-Test für die Nominalvariable, den t-Test für normal verteilte absolute Variablen und den Mann Whitney U Test für nicht normal verteilte absolute Variablen. Für das Testen der statistischen Differenz zwischen den Grundwerten und den Werten drei Monate nach der Therapie in jeder Gruppe wendeten wir für normal verteilte Variablen den gepaarten t-Test an. Für nicht normal verteilte Variablen applizierten wir den nichtparametrischen Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test. Für das Testen der statistischen Differenz zwischen der Grundvirusbelastung, der Virusbelastung nach dreimonatiger Therapie und Senkung der Belastung drei Monate nach der Therapie zwischen der Gruppe ImunoBran (Interventions-) und der Kontrollgruppe benutzten wir den nichtparametrischen Mann-Whitney-U-Test. Die Werte wurden mithilfe der Software SPSS Version 22 und STATA Version 14 analysiert und als statistisch bedeutend wurden Werte $P < 0,05$ angesehen.

Ergebnisse

Klinisches Bild der HCV-Patienten

In Tabelle 1 sind die gemessenen Parameter der Patienten der Kontrollgruppe und auch der Gruppe ImunoBran zusammengefasst. Die Grundwerte unterschieden sich bei der Gruppe ImunoBran gegenüber der Kontrollgruppe (PEG IFN plus Ribavirin) in drei von 14 Variablen: TG, HbA1c, und Kreatin ($P < 0,05$). Bei allen anderen Variablen waren zwischen den Grundwerten beider Gruppen keine statistisch bedeutenden Unterschiede ($P > 0,05$).

Virämie

Primäres Ergebnis war der Virämiespiegel bei den Patienten unmittelbar nach der Therapie. Die Wirkung des Mittels ImunoBran und PEG IFN und Ribavirin auf

den Virämiespiegel ist in Tabelle 2 illustriert. Die Werte PCR vor und drei Monate nach der Therapie deuten an, dass bei den mit ImunoBran behandelten Patienten eine bedeutende Senkung der Virusbelastung zu verzeichnen war (mittlerer Spiegel der Virusbelastung: Median vor der Therapie = 224 500, Median

nach drei Monaten = 70 150, mittlere Differenz = -35 200; $P = 0,023$). Auch bei den mit PEG IFN und Ribavirin behandelten Patienten wurde eine bedeutende Senkung der Virusbelastung gegenüber den Grundwerten verzeichnet (mittlerer Spiegel der Virusbelastung: Median vor der Therapie = 300 000, Median nach drei Monaten = 16, mittlere Differenz = -153 984; $P = 0,001$). Von 21 Patienten der Gruppe PEG IFN plus Ribavirin wiesen 11 (52,4 %) eine sehr niedrige und nicht bestimmte Virusbelastung auf (d.h. der Spiegel der Virusbelastung betrug 16).

Patienten in beiden Gruppen verzeichneten eine bedeutende Senkung der Virusbelastung gegenüber den Grundwerten ($P < 0,05$). In den Grundwerten der mittleren Virusbelastung war zwischen den beiden Gruppen kein statistischer Unterschied ($P = 0,175$). Zwischen den Gruppen war auch keine statistische Differenz zwischen der mittleren Virusbelastung nach der Prüfung PCR drei Monate nach der Therapie noch in der mittleren Senkung der Virusbelastung gegenüber den Grundwerten ($P = 0,235$).

Leberenzyme

Die Werte der Leberenzyme (ALT und AST) sind in Tabelle 2 dargestellt. Die Therapie mit ImunoBran verursachte nach drei Monaten einen Anstieg der Spiegel ALT um 21,3 % und AST um 11,0 % im Vergleich mit den Grundwerten, der allerdings statistisch unbedeutend war ($P > 0,05$). Demgegenüber wiesen die mit PEG IFN und Ribavirin behandelten Patienten drei Monate nach der Therapie eine Senkung der Spiegel beider Enzyme auf, dabei war sie statistisch bedeutsam nur bei ALT ($P = 0,007$).

Interferon- γ

In der Gruppe ImunoBran wurde zu Beginn und drei Monate nach der Therapie der Spiegel IFN- γ gemessen. Die Ergebnisse und die Spiegel IFN- γ bei den 16 Patienten sind wie folgt:

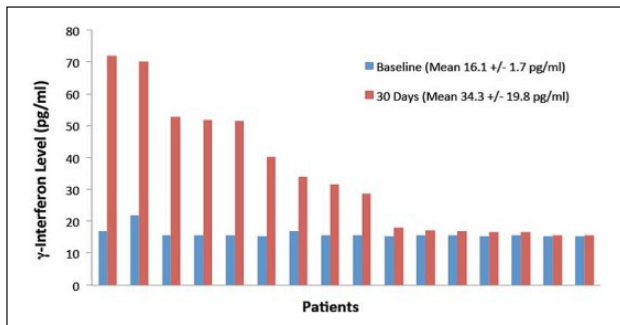


Abbildung 1. Spiegel IFN- γ bei Patienten der Gruppe ImunoBran zu Beginn und drei Monate nach der Therapie ($p = 16$).

Tabelle 3. Die Lymphozytuntergruppen bei Patienten der Gruppe ImunoBran zu Beginn und drei Monate nach der Therapie.

Lymphozytuntergruppen ImunoBran

Zellen (%)	Grundwerte (mitt. \pm SA)	Nach 3 Monaten (mitt. \pm SA)	Wert P
CD16+ CD56–	7,8 \pm 4,8	8,8 \pm 4,3	0,07
CD16– CD56+	5,6 \pm 2,8	5,3 \pm 3,0	0,96
CD16+ CD56+	11,5 \pm 5,1	10,2 \pm 5,6	0,36

SA - Standardabweichung

9/16 Patienten (56,3%) verzeichneten 2–4,2-fachen Anstieg, 5/16 Patienten (31,3%) verzeichneten einen geringen Anstieg und 2/16 Patienten (12,5%) verzeichneten keinen Anstieg. Insgesamt betrug der mittlere Grundspiegel IFN- γ $16,1 \pm 1,7$ pg/ml und nach drei Monaten $34,4 \pm 19,8$ pg/ml, das ist ein zweifacher Anstieg gegenüber den Grundwerten ($P < 0,001$).

Lymphozytuntergruppen

Die Lymphozytuntergruppen wurden in der ImunoBrangruppe zu Beginn und nach drei Monaten gemessen. Die in Tabelle 3 dargestellten Ergebnisse zeigen, dass im Vergleich mit den Werten zu Beginn es in den Spiegeln CD16+ CD56–, CD16– CD56+ und CD16+ CD56+ nach drei Monaten zu keiner bedeutenden Änderung kam ($P > 0,05$).

Toxizität

Die Toxizität der Therapie mit ImunoBran und mit PEG IFN und Ribavirin wurde auf Grundlage eines Fragebogens, der Beobachtungen des Arztes und der Laborergebnisse bewertet. Mit PEG IFN und Ribavirin behandelte Patienten wiesen leichte Müdigkeit, erhöhte Körpertemperatur, Verdauungsprobleme, Gewichtsverlust, trockenen Husten aus,

Hepatomegalie, Anämie, Thrombozytopenie, Kopf- und Körperschmerzen. Demgegenüber berichteten die mit ImunoBran behandelten Patienten über keine Beschwerden und meldeten gute Gesundheit. In Tabelle 4 sind detailliert die Symptome genannt, die Patienten beider Gruppen meldeten.

Kosten

Die Kosten für die Behandlung der C-Virus-Hepatitis unterscheiden sich markant. Während die dreimonatige Menge des Mittels ImunoBran zu weniger als 1000 \$ beschafft werden kann, sind die HVC-Medikamente viel teurer. Zum Beispiel kann die Menge PEG IFN und Ribavirin für 12 Wochen den Patienten in Ägypten 3000 \$ und in den Vereinigten Staaten bis zu 10000 \$ kosten. Sofosbuvir ist noch teurer, die dreimonatige Menge kostet 84000 \$.

Diskussion

Die vorgelegte Studie des gegen HCV wirkenden Mittels ImunoBran wurde von vorangegangenen Studien motiviert, die seine Antivirusswirkung schon nachwiesen. ImunoBran wirkt zum Beispiel durch Inhibition der HIV-1 Replikation gegen HIV. Dies wurde an mononukleären Zellen aus dem Peripherblut (PBMC) gesunder, mit dem Stamm HIV-1 SF infizierter Personen nachgewiesen.¹⁵ ImunoBran inhibierte auch die Bildung von Synzytien bei Patienten mit AIDS als auch bei PBMC infizierten gesunden Personen.^{2,15} Zusätzlich beugt ImunoBran nachweislich dem Symptom einer gewöhnlichen Erkältung bei Älteren vor und senkt markant das Syndrom der gewöhnlichen Erkältung (CCS) in Parametern wie Husten, Unruhe, Fieber, Halsschmerzen und Nasenfluss/Schnupfen. Bei älteren Menschen, die ImunoBran einnehmen, war das Gesamtergebnis CCS im Vergleich mit den übrigen dreifach niedriger.¹⁶ Diese Ergebnisse regten uns zur Untersuchung des Potentials von ImunoBran in der Eingrenzung der Virämie bei Patienten mit chronischer HCV an.

Nach präsentierten Ergebnissen wiesen die Patienten der Gruppe ImunoBran drei Monate nach der Therapie im Vergleich mit dem Zustand zu Beginn eine bedeutende Senkung der Virusbelastung aus. Diese Senkung war ähnlich der, die auch die Kontrollgruppe mit Standardtherapie PEG IFN und Ribavirin auswies ($P > 0,05$).

Zusätzlich wiesen die Patienten der Gruppe PEG IFN plus Ribavirin nach der Therapie gesenkte Spiegel beider Leberenzyme auf. Dies entspricht auch den Ermittlungen früherer Studien von Hui und Koll., in denen nach dreimonatiger Therapie mit PEG IFN und Ribavirin ebenfalls ein Senken der ALT-Spiegel festgestellt wurde.¹⁷

Tabelle 4. Klinische Ermittlungen bei Patienten mit HCV, behandelt mit PEG IFN und Ribavirin resp. mit ImunoBran.

Symptome ImunoBran	PEG IFN + Ribavirin	
Müdigkeit	10 (47,6 %)	0
Schmerzen im rechten ob.Quadrant (38,1 %)	0	8
Fieber (leicht bis hoch)	20 (95,2 %)	0
Verdauungsbeschwerden (Dyspepsie, Anorexie, Bauchdiskomfort)	20 (95,2 %)	0
Gewichtsabnahme*	10 (47,6 %)	0
Halsschmerzen/Infekt ionen der Atemwege	3 (14,3 %)	0
Hepatomegalie	15 (71,4 %)	11 (68,8 %)
Ohne Symptome	5 (23,8 %)	0

* Die Gewichtsabnahme wurde als jeglicher Gewichtsverlust ab Eingliederung in die Studie definiert.

Die Senkung scheint längere Zeit fortzuschreiten, wie Levent und Koll. andeuten.¹⁸ Demgegenüber zeigten Patienten der Gruppe ImunoBran nur unbedeutende Änderungen des Spiegels dieser beiden Enzyme.

Die genauen Mechanismen, mit denen ImunoBran die Inhibitionswirkung auf HCV erreicht, müssen weiter untersucht werden. HCV tritt in die Zellen, indem er sich an die Scavenger-Rezeptoren B1 bindet; deren Expression Lipopolysaccharid herunterregelt.¹⁹⁻²³ Da ImunoBran ein Polysaccharid ist und wie andere aus Pilzen und Bakterien extrahierte Polysaccharide funktionieren kann, ist es möglich, dass es die Replikation des HCV durch Herunterregulieren der HCV-Rezeptoren inhibieren kann. Alternativ kann ImunoBran als therapeutischer Stoff durch Anregen der Immunitätsantwort der Zellen des Gastorganismus auf HCV die Virusbelastung senken. Diesen Blick unterstützt teilweise die Erkenntnis aus dieser Studie, dass die meisten mit ImunoBran behandelten Patienten einen höheren Spiegel IFN- γ aufweisen. Mehrere Studien wiesen nach, dass IFN- γ ein potenter Inhibitor der Virusreplikation ist.^{24,25} Unsere und auch andere vorangegangene Studien zeigten, dass ImunoBran verschiedene Immunzellen¹² wie CD4⁺ und CD8⁺, T-Zellen⁸⁻¹⁰ und NK-Zellen,³⁻⁶ in vitro und auch in vivo moduliert. Es ist gut bekannt, dass diese Immunzellen die Hauptaufgabe im Kampf mit Virusinfektionen und auch mit HCV haben.

Interessant und beachtenswert ist, dass die Patienten der Gruppe ImunoBran keine Nebenwirkungen hatten und die Therapie bei guter Gesundheit absolvierten, während die Patienten der Gruppe PEG IFN und Ribavirin sich über erhöhte Temperatur, Anämie, Thrombozytopenie und leichte Müdigkeit beschwerten.

Noch dazu, während die Kosten für die dreimonatige Standardtherapie der chronischen C-Virus-Hepatitis des Genotyps 4 (PEG IFN plus Ribavirin) in Ägypten 3000 \$ und in den USA sogar 10000 \$ erreichen, betragen die Kosten für die dreimonatige Dosis ImunoBran nicht einmal 1000 \$.

Abschließend konstatieren wir, dass ImunoBran eine potentielle, neue Therapie der chronischen HCV darstellt, die kostengünstig, sicher und wirksam ist. Es ist natürlich erforderlich, weitere, langfristige Studien an größeren Gruppen mit HCV infizierten Patienten durchzuführen, welche die Wirksamkeit gründlich überprüfen.

Danksage

Wir möchten unserem Kollegen und Mitarbeiter Dr. S. Gollapudi, UC Irvine, für seine kritischen Bemerkungen und Hinweise zu dieser Studie und Benjamin Winjum PhD und Kayla Roeser PhD für ihre Hilfe bei der Vorbereitung der Diagramme und Handschrift danken.

Erklärung zum Interessenkonflikt

Der/die Autoren erklärt/en, dass sie sich in Bezug zur Forschung, der Urheberschaft zur Publikation in diesem Artikel in keinem potentiellen Interessenkonflikt befinden.

Finanzierung

Wir danken der Gesellschaft Daiwa Pharmaceutical Co. LTD, Tokio, Japan für die Finanzierung der Studie und das Gewähren des Mittels ImunoBran. Die Studie wurde teilweise aus Mitteln NIH-NIMHD Nr. U54 und NIH-NCATS Nr. UL1 TR000124 unterstützt.

ImunoBran® Distributeur exclusif pour Luxembourg.

MSA-LUX 28, rue de Capellen, L-8279 Holzem
GSM: +352 661 666 878, FAX: +49 6583 993 0808
www.msa-lux.lu, e-mail: msa@msa-lux.lu