

Bedeutende Erfolge in der HIV/AIDS-Therapie mit Aspirin (ASS)

Aspirin (ASS) * steigert die Anzahl der CD4-T-Lymphozyten und senkt den Ausstoß von TNF- α bei mit HIV-1 infizierten Patienten:

Das sind die Ergebnisse einer 6 Monate währenden, drei-armigen und Placebo-kontrollierten kleinen Studie von **Elopy Nimele Sibanda**, Department of Immunology, (College of Medicine University of Zimbabwe, Harare), **Grazyna A. Stanczuk**, Department of Obstetrics and Gynaecology (University of Zimbabwe, Harare) and ICHAR, Karolinska Institutet Stockholm und **Marianne Thomsen**, TCE-Program of Humana People to People, Murgwi Estates Shamva, Zimbabwe. Schon seit längerem weisen zahlreiche Einzelfallstudien auf die positive Wirkung des Aspirins in der Therapie der HIV/AIDS-Infektion hin. Die Wirkungsweise des Aspirins wurde in den vergangenen Jahren weitgehend aufgeklärt und für seine Erforschung auch an Vane ein Nobelpreis vergeben.¹ Seitdem haben über zwei Jahrzehnte hinweg Wissenschaftler und Aids-Aktivisten gefordert, die Wirksamkeit von Aspirin in der HIV/AIDS-Behandlung zu überprüfen. Umso erfreulicher ist es, dass Dr. Marianne Thomsen auf der Offenen Universität eine weltweit einzigartige kleine Studie über die Wirkung von Aspirin bei der Behandlung von HIV/AIDS vorstellen konnte. Trotz recht beeindruckender Ergebnisse war es erst nach mehreren Versuchen möglich, eine wissenschaftliche Zeitschrift für die Veröffentlichung zu gewinnen. Die Studie wurde schließlich in der indischen Fachzeitschrift „AIDS Vaccines and Related Topics“ veröffentlicht.²

* Wenn hier und im folgenden Text von Aspirin gesprochen wird, ist nicht die Handelsmarke der Firma Bayer, sondern der Wirkstoff Acetylsalicylsäure (ASS) gemeint. Es kann also ohne Weiteres ein preiswertes Generikum angewendet werden.



Dr. Marianne Thomsen
Bindura, Zimbabwe

Marianne Thomsen ist gebürtige Danin und arbeitet für die Nicht-Regierungs-Organisation „Humana People to People“, welche in 35 Ländern der Erde vertreten ist.

Vor ihrer heutigen Tätigkeit in Zimbabwe arbeitete sie 10 Jahre lang als Ärztin und Lehrerin mit an Drogenproblemen leidenden Kindern.

Seit vier Jahren lebt und arbeitet sie in Bindura, einem kleinen Ort etwa 100 km von Harare, der Hauptstadt Zimbabwes, entfernt.

„Um uns selber müssen wir uns selber kümmern“ ist der Leitspruch des Anti-HIV/AIDS-Programms „Total Control of Epidemic“ (TCE), das sich die völlige Kontrolle dieser Seuche zum Ziel gesetzt hat.

Unter Leitung des Immunologen Dr. Sibanda von der Universität Harare und mit weiteren Mitarbeitern führte sie im Jahr 2001 erfolgreich eine kleine sensationelle Studie mit Aspirin durch.

Im Folgenden bringen wir eine Zusammenfassung des dort veröffentlichten Artikels.

Die Originalarbeit (in englischer Sprache) kann auf Wunsch über die Offene Universität bezogen werden.

Einführung

Schätzungen zufolge haben ein Viertel der zur Sub-Sahara zählenden Bevölkerung Afrikas das HIV in sich, welches das AIDS verursacht. Die Mehrheit dieser Betroffenen hat kein oder ein äußerst geringes Einkommen und keine Aussicht, irgendwann eine antiretrovirale Behandlung (ART) zu bekommen. Vor diesem Hintergrund interessierten wir uns über Meldungen über das leicht zugängliche und preiswerte Aspirin und/oder Chloroquin, die diesen Substanzen eine positive Wirkung bei der HIV Infektion zusprachen. Salicylate haben einen antiviralen Effekt bei Tier- und Pflanzenviren^{3,4} und sollten aus diesem Grund auch eine Wirkung auf die Virenvermehrung haben.

rung haben.⁵ Als Erklärung für diese Eigenschaft wird die Hemmung des „Nuklear Faktors kappa-B“ (NF-kB)^{6,7} angesehen, der eine zentrale Rolle bei der Expression von Genen, auch denen des HIV, spielt.* Weitere mögliche antivirale Eigenschaften des Aspirin sind die Reduzierung des Reizstoffes TNF-alpha^{**8}, die Anregung von IFN-Gamma und des IL-2-Gehalts. Außerdem hat es anti-oxidative Eigenschaften, welche NF-kB, TNF-alpha und den Fettstoffwechsel beeinflussen.

Demgegenüber gibt es nur begrenzt Studien in vivo (im lebenden Organismus), mit denen diese positiven Effekte des Aspirin in der HIV Behandlung überprüft worden sind. Deshalb wollten wir das in unserer Studie mit aufnehmen.

Gegen das HIV gerichtete Eigenschaften werden auch dem *Chloroquin* und *Hydroxychloroquin*^{***} zugesprochen⁹. Der hierfür verantwortliche Mechanismus liegt in der Verminderung des bioaktiven Eisenvorrats der Zelle¹⁰, der für die Bildung der proviralen DNA verantwortlich ist, der Verminderung der TAT-vermittelten Transaktivierung des HIV-1 „long terminal repeats“ (LTR)¹¹ und des HIV-1 Integrase-Enzyms¹². Chloroquin ändert auch die Reifung von gp120, indem es die endgültige Glykosilation des HIV stört, infolgedessen nicht-glycosylierte Formen des gp120, dem Protein der Virenhülle, hergestellt werden und dadurch die Produktion relativ nicht-infektöser Virionen verursacht¹³. Über diese gegen HIV gerichteten Effekte hinaus reduziert Chloroquin den Ausstoß der Entzündungen verursachenden Zytokine wie TNF- und IL-6¹⁴. Durch die Hemmung verschiedener viraler Enzyme war also eine Minderung der Infektions- und Vermehrungsfähigkeit des HIV zu erwarten.

Dank dieser Eigenschaften wurde Chloroquin in den Zusammenhang mit Kombinationstherapien gegen HIV in vitro (im Reagenzglas) und in vivo untersucht und eingesetzt kombiniert mit hydroxyurea und didanosine oder mit hydroxyurea und zidovudine.^{**** 15}

Im Hinblick auf diese wissenschaftlichen Fragestellungen führten wir die drei Gruppen umfas-

sende Placebo-kontrollierte klinische Studie durch, um den Effekt von Aspirin und Chloroquin gegen das HIV in der Behandlung von antiretroviral unbehandelten HIV-Infizierten zu erforschen.

Material und Methoden

Studienteilnehmer

Die Teilnehmer wurden rekrutiert aus ländlichen Gemeinden im Nordostens Zimbabwes. Die Dauer der HIV Infektion war unbekannt und keiner der Teilnehmer hatte jemals antiretrovirale Therapie erhalten. In ethischer Hinsicht wurde die Studie von dafür zuständigen Beamten des Ministeriums für Gesundheit und der Kinderfürsorge in Zimbabwe genehmigt nach Prüfung durch den medizinischen Forschungsrat von Zimbabwe.

Einschlusskriterien

Asymptomatische HIV-Infizierte mit einer CD4+ T-Lymphozytenzahl von größer als 150 wurden zugelassen. Obwohl die CD4+ T-Lymphozytenzahl von 150 pro Milliliter unter Umständen Teilnehmer mit opportunistischen Infektionen einschloss, wurden keine Untersuchungen vorgenommen, um diese von der Studie auszuschließen. Schwangere oder stillende Mütter wurden ausgeschlossen.

Studiendesign

Die doppelblind und Placebo-kontrollierte Studie wurde vom Dezember 2000 bis zum Juni 2001 durchgeführt. Nachsorgeuntersuchungen wurden von Juni bis Dezember 2001 durchgeführt. Die Patienten werden bis zum heutigen Datum (Juni 2003) beobachtet.

Studienteilnehmer und Einteilung

Der Studienablauf mitsamt den Teilnahme-kriterien wurde in englisch oder im lokalen Shona-Dialekt erklärt. Vorab wurde geprüft, ob eine HIV-Infektion vorlag. Von jedem Studienteilnehmer wurde eine schriftliche Zustimmung eingeholt. 31 der 56 erfassten Individuen kamen als Studienteilnehmer in Frage und wurden per Zufall in die Placebo-Gruppe, in die Aspirin-Gruppe oder in die Aspirin- plus Chloroquin-Gruppe eingeteilt.

Medizinische Begleitung

Alle Teilnehmer wurden von den Studienärzten monatlich untersucht in einer klinischen Prüfung, wobei auch das Körpergewicht begutachtet wur-

* Das Enzym NF-kB ist zur Expression viraler Eiweiße erforderlich

** Zum Verständnis der Rolle von TNF-alpha siehe den Vortrag von Christoph Klug

*** Mittel gegen Malaria

**** Die Medikamente hydroxyurea, didanosine und zidovudine werden in der ART oder sog. Kombinationstherapie eingesetzt

de und verschiedene geringfügige Behandlungen durchgeführt wurden. Bei jedem Besuch wurde entlang einer Checkliste nach möglichen Nebenwirkungen der Medikamente gesucht. Die Studienärzte blieben „blind“ bis zum zwölf Wochen späteren Zeitpunkt, wo die klinischen und virologischen Resultate eingingen.

Interventionen

Die Patienten der Placebogruppe erhielten viermal täglich Tabletten, die wie Aspirin-, Chloroquin- und Multivitamin-Tabletten aussahen. Jene aus der Aspirin Gruppe erhielten 300 Milligramm Aspirin viermal täglich, während jene in der Aspirin-/Chloroquin-Gruppe viermal täglich Aspirin zu 300 Milligramm und dreimal täglich 150 Milligramm Chloroquin erhielten (Hersteller: Varichem Pharmaceuticals, Harare, Zimbabwe).

Alle Teilnehmer jeder der drei Gruppen erhielten somit exakt dieselbe Anzahl von gleich aussehenden Tabletten, die auch Spurenelemente in der täglichen empfohlenen Dosierung enthielten.

Es wurden zudem Nahrungsmittel (Bohnen, Reis, Maismehl, Eier, Trockenmilch, getrockneter Fisch, Öl zum Kochen, Tee, Zucker und Salz) an alle Studienteilnehmer verteilt, um möglicherweise auftretenden Nebenwirkungen infolge der längeren Aspirineinnahme bei jenen Patienten vorzubeugen, die sich ansonsten vielleicht keine regelmäßigen Mahlzeiten leisten können.

Jedem Teilnehmer wurde eine Monatsration Medikation ausgegeben, zusammen mit einer Zigarettenschachtel großen Box, in welcher die tägliche Anzahl von Tabletten und die Vorschrift der Einnahme enthalten war.

Mittels Gemeindearbeitern wurden die Studienteilnehmer regelmäßig während der ersten sechs Wochen der Studie besucht und erhielten dort eine wöchentliche (oder falls notwendig auch tägliche) Beratung durch einen der Studienleiter oder durch andere Personen.

Zusammenfassung der Ergebnisse:

Bei dieser Pilotstudie* ging es darum, herauszufinden, ob der Gebrauch von Aspirin in der HIV-Infektion zweckmäßig ist. Es war eine dreiarmlige, Placebo kontrollierte Doppelblindstudie, die sechs Monate dauerte und deren Patienten nach zwölf Monaten noch einmal untersucht wur-

den. Es wurden HIV-1 infizierte Patienten gesucht, die noch niemals eine antiretrovirale Therapie erhalten hatten und deren Immunsystem eine CD4+ T-Lymphozyten Zahl von über 150/ml aufwies. Diese Patienten wurden in drei Gruppen aufgeteilt, von denen die eine (a) ein Placebo, die andere (b) viermal täglich 300 mg Aspirin und die dritte (c) dreimal täglich 150 mg Chloroquin erhielt.

31 von den 52 HIV-infizierten Teilnehmern beendeten die Studie ordnungsgemäß. Das Körpergewicht, die Anzahl der CD 4+ und der CD 8+ - Zellen wurden gemessen, ebenso wurde die HIV - Viruslast untersucht, der p-24 Antigen Spiegel bestimmt und eine vollständige Blutuntersuchung zu Beginn der Studie und alle drei Monate vorgenommen. Die Zytokine IL-2, IL-4, IL-6 und TNF- alpha wurden zu Beginn und nach 6 Monaten gemessen.

Bei 24 Studienteilnehmern waren CD-4 - Zahlen und Viruslast vollständig vergleichbar. Sieben von diesen waren in der Placebogruppe, zehn in der Aspirin-/Chloroquin- und sieben in der reinen Aspirin-Gruppe. Sowohl das Körpergewicht wie das Hämoglobin stieg signifikant ($p < 0.05$). In der **Kontrollgruppe** (Placebogruppe) fiel in den sechs Monaten die Durchschnittszahl an CD4-T-Lymphozyten von Beginn 258 auf 216 (16 Prozent) ($p = 0.038$). Nachdem die Patienten in die Aspirin-Gruppe übernommen wurden, verdoppelte sich die Zahl demgegenüber auf 471 (46 Prozent) ($p = 0.075$) innerhalb von nur 12 Wochen.

In der **Aspirin-Gruppe** wuchs die CD4-T-Lymphozytenzahl von Beginn 363 ($p = 0.015$) auf 665 nach 36 Wochen ($p = 0.078$ nach Wilcoxon rank test). Nach 12 Monaten war die Zahl auf den (allerdings statistisch nicht signifikanten) Wert von 495 gefallen. Während der 52 Wochen dauernden Aspirin-Behandlung stieg folglich die durchschnittliche CD4-Zahl von 363 auf 495 ($p = 0.03$).

In der **Aspirin-/Chloroquin-Gruppe** blieb die Zahl der CD4-Zellen während des Zeitraums von 24 Wochen unverändert bei 394. Diese Werte stiegen bei 23 Prozent auf 508 ($p = 0,0137$) nach nur 12 Wochen Übernahme in die reine Aspirin-Gruppe an.

Alle Patienten, die anfangs p24-positiv gewesen waren, wurden p24-negativ nach 6 Monaten Aspirin-Behandlung, was ein Marker für den Rückgang der Virenvermehrung ist. Demgegenüber stieg das Antigen p24 in der Chloroquin-Gruppe nach 6 Monaten an ($p = 0.05$). In der Placebogruppe nahm die Zahl der p24-antigen-

* Bei der Erprobung werden folgende Studien der Reihe nach durchgeführt: Pilotstudie, Phase I-, Phase II- und Phase III-Studie, Einführung bzw. Zulassung bei Wirksamkeit

Zunahme bzw. Abnahme der CD4-Zellen

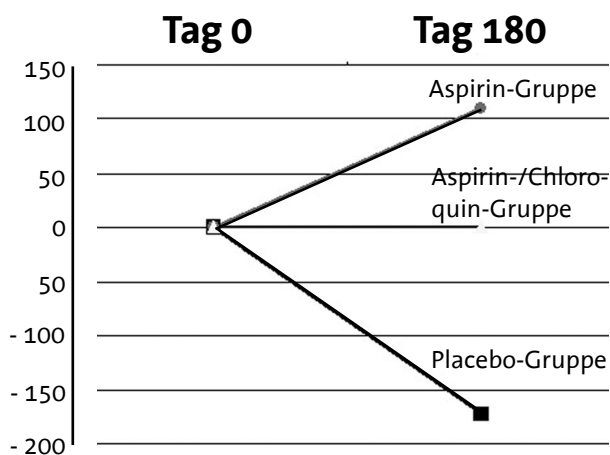


Abb. 1: Ergebnisse der Studie

positiven von 29 Prozent zu Beginn auf 71 Prozent nach 6 Monaten zu. Die Viruslast – d.h. die Virusmenge – stieg in der Placebogruppe an, nicht jedoch in der Aspirin- oder Aspirin-/Chloroquinegruppe.

In allen Fällen gab es eine gegensätzliche Beziehung (Korrelation) zwischen dem TNF-alpha - Level und der CD4-Zellzahl. In der Placebogruppe stieg der TNF-alpha-Level in den ersten 24 Monaten an und nahm nach der Übernahme in die Behandlungsgruppe wieder ab. In der Aspirin-Gruppe nahm der TNF-alpha-Gehalt im Serum ab, während er in der Aspirin-Chloroquin-Gruppe unverändert blieb. IL-6 fiel signifikant ab in der Chloroquin-Gruppe. IL-2 und IL-4 variierten signifikant nicht in den beiden Gruppen.

Die in dieser Pilotstudie gezeigten Daten zeigen, dass die Vergabe von Aspirin an HIV-1-infizierte Individuen zu einem gewünschten starken signifikanten Anstieg der T-Lymphozytenzahl, zu einem Abfall des p24 und des TNF-alpha führten. Wir sind überzeugt, dass es Bedarf gibt, in weiteren Untersuchungen den Mechanismus der Kombination zu untersuchen, der zu einer Erhöhung der CD4+ Zellzahl geführt hat und herauszufinden, welche Rolle das in der weiteren Behandlung des HIV spielen kann.

Zusammenfassung:

Wir konnten in dieser kleinen Placebo-kontrollierten Pilotstudie über die Aspirin - Behandlung von mit ART-unerfahrenen HIV-1-Patienten (mehrheitlich mit Subtyp C) folgendes zeigen:

- es gab keine unerwünschten Effekte,
- es gab einen klinisch messbaren Gewinn wie Verbesserung des Allgemeinzustands, Gewichtszunahme, Zunahme von Hämoglobin u.a.
- es gab eine erwünschte, klinisch bedeutende positive Veränderung wichtiger immunologischer Parameter wie:
 - Zunahme von CD4-T-Zellen um 275 plus in 9 Monaten,
 - eine Verminderung der CD8-T8-Zellzahl (um 288 minus in 12 Monaten),
 - eine Abnahme sowohl der Reizstoffe TNF-alpha wie Interleukin 6 als auch
 - eine Zunahme von IL-2 und IL-4.
- Es gab eine Verminderung der Viruslast in der Aspirin-Gruppe und eine Abnahme des p24 Antigens als einen Marker für die Virusvermehrung.

Literaturangaben

- 1) Vane, J.R.: Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs, *Nature - New Biology*, 231, 232-235 (1971)
- 2) *AIDS Vaccines and Related Topics*, 2004: 179190 ISBN: 8177361120
- 3) Seifter, E., Rettura, G., Levenson, S.M., Appleman, M., Siefert, J. 1975, *Life Sci.*, 16,629
- 4) Speir, E., Yu, Z.X., Ferrans, V.J., Huang, E.S., Epstein, S.E., 1998, *Circulation Res.*, 83, 210
- 5) Kotler, D.P., and Reka, S. 1990, *Gastroenterology*, 98, 457
- 6) Grilli, M., Pizzi, M., Memo, M., Spano, P.F. 1996, *Science*, 274,1383
- 7) Kopp, E., und Gosh, S. 1994, *Science*, 265, 956
- 8) Montano, M.A., Nixon, C.P., Ndung'u, T., Bussmann, H., Novitsky, V.A., Gastranova, V. und Essex, M., 2000, *J. Inf. Dis.*, 181, 76.
- 9) Pardridge, W.M., Yang, J., und Diagne, A. 1998, *Immunol. Lett.*, 64, 45.
- 10) Morra, E., Savarino, A., Gennero, L., und Pescarmona, G.P. 2000, *J. Clin. Virol.*, 16, 91
- 11) Jiang, M.C., Lin, J.K., Chen, S.S. 1996, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 226,1
- 12) Mathe, G., und Nair, V. 1999, *Nucleosides Nucleotides*, 18, 681
- 13) Boelaert, J.R., Sperber, K., und Piette, J. 1999, *AIDS Res. Hum. Retrovir.*, 14, 1241
- 14) Bondeson, J. und Sundler, R. 1998, *General Pharmacol.*, 30, 357
- 15) Boelaert, J.R., Sperber, K., und Piette, J. 2001, *Biochem. Pharmacol.*, 61, 1531