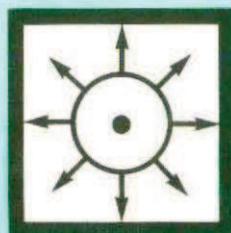


TW Taschenbuch

Medizin



Onkologie

**Biological
Response Modifiers
in
Klinik und Praxis**

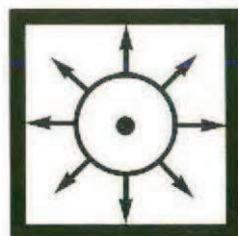
Band 10

G.BRAUN



TW Taschenbuch

Medizin



Onkologie

**Biological
Response Modifiers
in
Klinik und Praxis**

Band 10

G.BRAUN 



Herausgeber: G. Braun GmbH Druckerei und Verlage, Karlsruhe
pmi Verlag GmbH, Frankfurt

Copyright: G. Braun Verlag Zeitschriften/Medizinische Bücher
„Die wiedergegebene Meinung deckt sich nicht in jedem Fall mit der
Meinung des Herausgebers, sondern dient der Information des Lesers.“

Gesamtherstellung
und Verlag: G. Braun Verlag Zeitschriften/Medizinische Bücher
Karl-Friedrich-Straße 14-18
D-7500 Karlsruhe 1

ISBN 3-7650-1673-X

Inhalt

Vorwort <i>K. E. Theurer, Ostfildern</i>	5
Behandlung von Tumoren durch topisch-anaphylaktische Reaktion zur Durchbrechung der Immuntoleranz gegen Tumorantigene: Ein neuer Denkansatz in der Tumorthherapie <i>K. E. Theurer, Ostfildern</i>	8
Die Spezifität von zytoplasmatischen Organsubstanzen unter besonderer Berücksichtigung solcher aus Plazenta und die isolierte Anwendung ihres maternen und fetalen Anteils <i>K. E. Theurer, Ostfildern</i>	13
Krebstherapie mit Deziduacxtrakten auf der Basis neuerer Erkenntnisse der experimentellen Genetik <i>K. E. Theurer, Ostfildern</i>	21
Erfahrungen bei der Tumorbehandlung mit dem Hochdosierungsschema von NeyTumorin® <i>I. Engelhard, Klosterneuburg/Österreich</i>	27
Tumornachsorge in der Allgemeinpraxis <i>R. Hagen, Alfteding</i>	31
Wirksamkeit von NeyTumorin®-Sol in Kombination mit Radio- und Chemotherapie bei High- und Low-risk-Patientinnen mit Mammakarzinom <i>O. F. Lange!J, Schlechtingen, Robert-Janker-Klinik, Bonn</i>	42
Klinische Erfahrungen mit NeyTumorin®-Sol bei Hypernephrom und metastasierendem kolorektalem Karzinom <i>F. Douwes / F. Migeod, Sonnenberg-Klinik, Bad Sooden-Allendorf</i>	48
Ergebnisse einer prospektiv randomisierten Studie über immunologische Wirkungen der xenogenen Organlysate NeyTumorin®-Sol und Neythymun® k in Vergleich zu einem Placebo <i>F. Migeod, Ludwigsburg</i>	60

Inhalt

Prospektive randomisierte Studie zur adjuvanten Therapie kolorektaler Karzinome mit einem „Biological Response Modifier“ (BRM) <i>F. R. Douwes, D. / Wolfrum, Sonnenberg-Klinik, Bad Sooden-Allendorf</i>	72
Der Stellenwert der Kombinationstherapie von Zytostatika mit NeyTumorin® in der heutigen Onkologie Prospektive randomisierte Studien bei Mammakarzinom Stadium IV, Kolonkarzinom Stadium IV und nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom Stadien III + IV <i>B. Kisseler, Böblingen / M. Herzog, Tübingen</i>	84
Ausblick auf die zukünftige Entwicklung - Verfahren zur Anreicherung von tumorhemmenden Wirkfaktoren <i>K. E. Theurer, Ostfildern</i>	142

Vorwort

K. E. Theurer, Ostfildern



Prof. Dr. K. E. Theurer, Ostfildern

Krebs ist ein außerordentlich komplexes Geschehen und erfordert eine multifaktorielle Therapie. Im Mittelpunkt des Interesses stehen heute die „Biological Response Modifiers“, ein neuer Name für zytoplasmatische Bio-Moleküle, wie sie seit mehr als 30 Jahren in der Zytoplasmatische» Therapie verwendet werden. Unter dem Begriff „Biological Response Modifiers“ versteht man nach einer Mitteilung des National Cancer Institute, Bethesda/USA, vom Juni 1981 „Substanzen oder Maßnahmen, die

die Beziehung zwischen Tumor und Wirt verändern, durch Modulation der biologischen Reaktionen des Wirtes gegen dessen Tumor mit resultierendem therapeutischen Effekt“.

Auch bei anderen Krankheitsarten bestehen in lebenden Systemen Wechselwirkungen von Regulationsfaktoren. Deshalb ist die Onkologie nur eine von vielen Indikationen der Zytoplasmatische Therapie. Diese selbst ist ein therapeutisches System mit unterschiedlichen Wirkfaktoren aus Einzelorganen oder Organkombinationen und als solches eine therapeutische Einheit. Zytoplasma ist der Zelleib ohne Zellkern. In ihm werden alle Proteine und Peptide an den Ribosomen synthetisiert, die sowohl für die Funktionen der Zelle wie auch für die Regulation der Synthesevorgänge, des Zellstoffwechsels, der Energiegewinnung und der Atmung erforderlich sind. In gesunden normalen Zellen sind diese vielseitigen Faktoren qualitativ und quantitativ ausgewogen und können auf erkrankte Zellen zur Substitution wie auch zur Induktion übertragen werden. Die funktionelle phylogenetische Ähnlichkeit erlaubt es, xenogene Faktoren aus fetalen, jugendlichen oder adulten Geweben nach immunologisch-allergologischen Grundsätzen zu verwenden. Durch geeignete Dosierung wird eine

immunologische Toleranz gegen diese Faktoren erzeugt, so daß unerwünschte Gegenreaktionen unterbleiben,

Bei Tumorerkrankungen richtet sich die euthetisierende und selbstheilungsfördernde. hygienetische Wirkung sowohl auf Tumorzellen wie auch auf fehlfunktionierende Zellen und Gewebe des Immunsystems und der Stoffwechselorgane, Wegen der unterschiedlichen Differenzierung der Orgazellen wird ein breites Spektrum von Organfaktoren aus Einzelorganen oder Organkombinationen verwendet. Als physiologische Stoffe werden diese Moleküle vom Organismus integriert oder metaboli-

siert. Im Prinzip handelt es sich um „Synergetik“ durch Zufuhr von Informationen aus gesunden Individuen. „Synergetik“ ist eine aus der theoretischen Physik entstandene Forschungsrichtung (H. Haken und R. Graham. 1971). Diese hat sich zum Ziel gesetzt, Erscheinungen in ganz verschiedenen Gebieten wie Physik, Chemie, Biologie, Soziologie unter gemeinsamen Gesichtspunkten zu behandeln. Das Interesse richtet sich auf „Ordnungsprinzipien“, die das Zusammenwirken der Untersysteme eines großen Systems regieren. Diese Ordnungsprinzipien erweisen sich als von den Untersystemen selbst geschaffene Regelkreise. Die „Syner-

Tabelle 1 Wirkung von NeyTumorin® oder von in NeyTumorin¹¹ enthaltenen Organpräparationen bei In-vitro-Versuchen

<ul style="list-style-type: none"> ● hemmt 	
- DNA-Synthese der Tumorzelle	(Prof. Munder, Max-Planck-Institut für Immunbiologie, Freiburg)
- Protein-Synthesen von Tumorzellen	(Prof. Letnansky, Institut für Krebsforschung der Universität Wien)
- Wachstum maligner Zellen im Kolonie-Assay	(Prof. Maurer, Institut für Pharmazie der FU Berlin)
<ul style="list-style-type: none"> ● stimuliert 	
- Spontane zellvermittelte Zytotoxizität	(Prof. Mayr, Institut für Med. Mikrobiologie der Ludwig-Maximilians-Universität, München)
- Differenzierung der Tumorzelle zur Normalzelle	(Prof. Keteisen, Abt. Pädiatr. Muskelerkrankungen, Univ.-Kinderklinik, Freiburg)
- DNS-Reparatur bei Milzzellen	(Dr. Altmann, Österreichische Studiengesellschaft für Atomenergie, Wien)
<ul style="list-style-type: none"> ● hemmt in vitro 	
- DNA-Synthese der Tumorzelle	(Prof. Munder, Freiburg)
- Protein-Synthesen von Tumorzellen	(Prof. Letnansky, Wien)
- Wachstum maligner Zellen im Kolonie-Assay	(Prof. Maurer, Berlin)
<ul style="list-style-type: none"> ● stimuliert in vitro 	
- Spontane zellvermittelte Zytotoxizität	(Prof. Mayr, München)
- Differenzierung der Tumorzelle zur Normalzelle	(Prof. Keteisen, Freiburg)

Tabelle 2 Wirkung von NeyTumorin' oder von in NeyTumorin" enthaltenen Organpräparationen bei In-vivo-Versuchen

hemmt

- Zunahme des Tumolvolumens bei verschiedenen Tumormodellen bei gleichzeitiger Erhöhung der Überlebensrate (z. B. Meth-A-Sarkom, Lewis-Lung-Tumor, Mäuseleukämie L 1210) (Prof. Münder, Max-Planck-Institut für Immunbiologie, Freiburg)

stimuliert

- Interferon-Synthese (Prof. Mayr, Institut für Med. Mikrobiologie der Ludwig-Maximilians-Universität, München)
- Abwehr gegen mikrobielle Infektionen (Candida; Staphylococcus) (Prof. Gillissen, Institut für Mikrobiologie der RWTH, Aachen / Prof. Mayr, Institut für Med. Mikrobiologie der Ludwig-Maximilians-Universität, München)
- Phagozytose (Prof. Mayr, Institut für Med. Mikrobiologie der Ludwig-Maximilians-Universität, München)
- Humorale Immunabwehr (Prof. Mayr / Prof. Buschmann, Institut für Med. Mikrobiologie der Ludwig-Maximilians-Universität, München)
- Leukopoese (Prof. v. Ardenne, Dresden)

genetik" dürfte deshalb auch in Beziehung zu den Ansichten über den „Schichtenbau" der realen Welt des Philosophen N. Hartmann (1964) und zur „Systemtheorie" von L. v. Bertalanffy (1935) stehen. Die Dualität bzw. Pluralität der Alternativen bei allen Lebensvorgängen, weist die Synergetik und damit die Zytoplasmatische Therapie als ebenbürtigen wissenschaftlichen Gegenpol zum Reduktionismus und der Verwendung von Monosubstanzen aus.

Die Zytoplasmatische Therapie ist durch wissenschaftliche Grundlagenuntersuchungen an zellfreien Synthesystemen, an humanen Zellkulturen und in Tierversuchen mit verschiedenen Tumorzellen in anerkannten Forschungsinstituten des In- und Auslands, sowie im eigenen Laboratorium fundiert worden. Bisher publizierte Ergebnisse, die entweder

mit NeyTumorin® direkt oder mit den in NeyTumorin® enthaltenen Organpräparationen erzielt wurden, sind in Tabelle 1 und Tabelle 2 dargestellt. Die klinischen Studien bestätigen die langjährigen Erfahrungen an vielen hunderten von Patienten bei ambulanter Behandlung in der Praxis.

Um die historische Entwicklung der Zytoplasmatischen Therapie darzustellen, kommen auch Nachdrucke von Veröffentlichungen aus den Jahren 1957 und 1982 und ein Ausblick auf die weitere Entwicklung in Form eines Auszugs aus einer europäischen und US-Patentanmeldung zur Darstellung.

Anschrift des Verfassers:
 Prof. Dr. med. Karl E. Theurer,
 Forschungslaboratorien für Organo- und Immuntherapie, D-7302 Ostfildern

Behandlung von Tumoren durch topisch-anaphylaktische Reaktion zur Durchbrechung der Immuntoleranz gegen Tumorantigene: Ein neuer Denkansatz in der Tumorthherapie

K. E. Theurer, Ostfildern

In der Onkologie hat die Immunologie ein neues Anwendungsfeld gefunden [5]. Es wurden sowohl unspezifische als auch tumorspezifische Mechanismen erforscht und zum Teil auch therapeutisch angewandt. Dabei blieben die Mechanismen der lokalen Anaphylaxie durch Auslösen des *Arthus*-Phänomens aufgrund einer aktiven oder passiven *Prausnitz-Küstner*-Reaktion unberücksichtigt, vermutlich wegen eines bestehenden Vorurteils und der Furcht vor einer systemischen allergisch-anaphylaktischen Reaktion.

Die *Irt/ju.v*-Reaktion [1] ist eine entzündliche, lokale, topische Reaktion, die durch die Reaktion präzipitierender Antikörper mit den lokal deponierten Antigenen hervorgerufen wird. Lokal beobachtet man außer Ödemen und Blutungen vaskuläre Fibrinoidnekrosen und eine massive Einwanderung der neutrophilen und eosinophilen Leukozyten. Die Reaktion erreicht nach 2 bis 5 Stunden oder noch später ihr Maximum. Bei schweren Reaktionen kommt es zu polymorphkerniger Plättchenthrombose mit resultierender ischämischer Nekrose.

Bei der *A'ri.v^ferschcii*-Reaktion [6] handelt es sich um eine lokale, aktive oder passive Anaphylaxie, die ebenso wie der *Schultz-Dale*-Test [9, 3] nicht nur an der Haut, sondern auch an Organen ausgelöst werden kann. Im *Schultz-Dale-Test* kommt es, wenn das Organ von einem überempfindlichen Tier stammt oder mit Serum eines überempfindlichen Patienten inkubiert wird, nach Zugabe des spezifischen Antigens zur Kontraktion der glatten Muskulatur. Beziehungen bestehen auch zum *Sanarelli-Shwartzman-Phänomen* [7, 8] nach Sensibilisierung durch bakterielle Endotoxine. Die *Prausnitz-Äusnrnehe*-Reaktion kann durch jedes mehr oder weniger starke Antigen ausgelöst werden und ist deshalb antigenunspezifisch. Am Tumor ist jedoch auch eine persistierende Sensibilisierung gegen die spezifischen tumorassoziierten Antigene erwünscht. Diese Sensibilisierung ermöglicht dann im Organismus die körpereigene Tumorabwehr gegen Metastasen. Der Nachweis von Antikörpern, die spezifisch gegen Tumorantigene gerichtet sind, wäre deshalb ein wichtiger prognostischer Hin-

weis. Solche Antikörper werden aber möglicherweise durch eine entstehende Immuntoleranz verhindert. Es wäre deshalb wichtig, neben der lokalen anaphylaktischen Reaktion diese Immuntoleranz gegen Tumorantigene zu durchbrechen [10],

Tumorantigene sind zum Teil identisch mit embryo-fetalen Antigenen, insbesondere aus "Trophoblast und Chorion der Plazenta bzw. fetalem Darm 110], die in adulten Normalgeweben nur unter pathologischen Bedingungen wieder auftreten können. Um diese Immuntoleranz gleichzeitig mit der Auslösung der *Prausnitz-Küster*sehen Reaktion zu durchbrechen, werden die Antigene oder Haptene dieser Ausgangsstoffe an Fremdartigen bzw. Haptenen pflanzlichen, mikrobiellen oder synthetischen Ursprungs, bzw. an tierische Gifte konjugiert [14], Diese Bindung kann kovalent oder adsorptiv sein. Die Gewinnung von tumorassoziierten Antigenen wie auch embryo-fetalen Antigenen erfolgt nach bekannten Verfahren. Die Durchbrechung einer bestehenden Immuntoleranz gegen Tumorantigene wird durch Auslösung einer lokalen anaphylaktischen Reaktion mit solchen konjugierten Antigenen, wie auch durch die Anwendung entsprechender spezifischer Antikörper begünstigt. Deshalb sollte die lokale Anaphylaxie mit konjugierten Tumorantigenen und den entsprechenden Antikörpern ausgelöst werden. Die Antikörper können in konventioneller Weise [2] über Antikörperbildner oder aber auch in vitro aus Lymphozytenkulturen oder Hybridomzellen [16, 4] gewonnen werden. Das primäre Behandlungsprinzip ist aber die

Auslösung einer topischen, allergischen Reaktion am Tumor. Dies geschieht nach aktiver Vorsensibilisierung mit dem Antigen oder aber nach passiver Immunisierung mit den Antikörpern. Die Auslösung der lokalen Anaphylaxie erfolgt dann mit dem entsprechenden Antigen.

Um einen generalisierten, anaphylaktischen Schock zu vermeiden, sollte der auslösende, topische Antigeninjektion Adrenalin oder Epinephrin zugesetzt und evtl. auch zusätzlich systemisch verabreicht werden. Auch ist es möglich, eine halbe Stunde vor der Auslösinjektion ein Kortikoid und bzw. oder ein Anlihisarnin-Präparat zu verabreichen. Bei passiver Sensibilisierung durch Antikörper ist die Latenzzeit zwischen der intravenösen Antikörperinjektion und der lokalen Auslösung durch Infiltration des Tumorgewebes oder des Tumorbettes unterschiedlich, je nach dem sich die Antikörper lokal im Gewebe fixieren. Sie reicht von Minuten bis wenige Stunden. Die Auslöseinjektion kann deshalb unmittelbar vor oder nach der chirurgischen Entfernung des Tumors bei offenem Situs erfolgen. Auch ist die Injektion durch die Haut möglich.

Die Anwendung bivalenter, präzipitierender Antikörper verursacht kein Tumorenancement, wie dies bei aktiver Immunisierung mit den Tumorantigenen möglich ist [12]. Während der Ausbildung des zlr/»«-Phänomens, insbesondere bei nekrotischer Entzündung, ist eine chemotherapeutische oder antibiotische Zusatztherapie gegen etwaige Infektionen einzuleiten und bei Operationen der Gefahr von Nachblutungen und Perforationen zu begegnen. Die zur pas-

siven Immunisierung durch i.v. Injektion benötigte Antikörpermenge liegt je nach Art der Spezies und der Antigenqualität im mg-Bereich des Antikörperstickstoffs pro kg Körpergewicht. Die lokale anaphytaktische Reaktion erreicht nach 2 bis 5 Stunden oder noch später ihr Maximum. Die passive Immunisierung und Auslösung der Reaktion kann lokal an gleicher Stelle erfolgen.

Das Prinzip der Auslösung einer lokalen *Arthus*-Reaktion wurde zunächst bei gutartigen Hauttumoren erprobt.

Im Selbstversuch, bei einem spontan entstandenen Naevus papillosus tardus, von ca. 2 x 3 cm in der Schultergegend, wurde nach wiederholter i.e. und s.c. Applikation während 3 Wochen von Eigenserum, das durch Adjuvanzusatz von Phenol und einer kolloidalen Komplexverbindung aus Aluminiumhydroxid und Kieselsäure (Serum-Aktivator, Hersteller: vitOrgan Arzneimittel GmbH) verfremdet und zum Antigen umgewandelt worden war, die Behandlung mit dieser „Gegensensibilisierung“ [13] durchgeführt. Die Vorbehandlung erfolgte wegen einer aktivierten Gonarthrose mit Verdünnungen zwischen pg und /xg der Stammlösung aus unverdünntem Serum und Adjuvans mit therapeutisch günstigem Ergebnis, also nicht mit Hinsicht auf Behandlung des Naevus. Zum Abschluß der Behandlungsserie wurde dann aber dieser lokal mit einer Verdünnung 1:100 etwa 0,5 ml unterspritzt. Vor dieser Behandlung war der Naevus fest mit der Unterlage verhaftet und ließ sich nicht durch seitlichen Druck abschieben. Dies war dann am darauffolgenden Tag möglich. Die ent-

stehende Wundfläche war gegen die gesunde Haut abgegrenzt und lag etwa 1 mm unter dem Hautniveau. Die sanguinolente Sukkulenz sistierte nach wenigen Minuten. Die Wunde heilte unter Heftpflasterverband spontan, innerhalb weniger Tage unter Bildung einer zarten Narbe, ohne Rezidiv.

4 bis 5 Jahre nach dieser Erfahrung entwickelte sich am rechten Unterschenkel ein gleichartiger Naevus von etwa 1 cm Durchmesser. Wegen eines zervikalen Kompressionssyndroms mit Schulter-Arm-Syndrom wurde dortmals eine Behandlung mit Organextrakten (NeyChondrin®, Hersteller: vitOrgan Arzneimittel GmbH), zusätzlich mit einem Extrakt aus Rückenmark [11], mehrere Wochen lang mit günstiger Wirkung durchgeführt. Von dem Rückenmarkextrakt wurden nur höhere Verdünnungen vom pg- und ng-Bereich wiederholt injiziert. Die Erinnerung an die Erfahrung mit der modifizierten Eigenblutbehandlung, bei der Behandlung des Naevus, führte zur Injektion von 0,3 ml des Rückenmarkpräparates in der Konzentration fig in die Basis des Naevus. Auch dieser Naevus war vorher lokal stabil. 4 Stunden danach ließ er sich dann unter leichtem Druck seitlich abschieben. Die entstehende Wunde war ebenfalls wie ausgestanzt und im Niveau gegenüber der umgebenden Haut leicht erniedrigt. Auch hier kam die sanguinolente Sukkulenz bald zum Stehen. Die Abheilung erfolgte in gleicher Weise komplikationslos, wie beim ersten Therapieversuch der modifizierten Eigenblutbehandlung.

Ein drittes Beispiel für die Behand-

lung eines gutartigen Tumors ist unser Hund, ein 10-jähriger Salz- und Pfeffer-Mittelschnauzer. Diesem entstand langsam wachsend in der Sakralgegend, ein warzenähnlicher, erhabener, glatter, rötlich schimmernder Tumor von etwa 8 mm Durchmesser. Die Behandlung erfolgte über 3 Wochen wiederholt systemisch durch Injektionen von biomolekularen Organextrakten (NeyTumorin®, Hersteller: vitOrgan Arzneimittel GmbH) in ansteigender Konzentration zwischen pg und ng, jeweils 1 bis 2 ml s.c. Dabei verkleinerte sich der Tumor geringfügig. Es wurde dann vom selben Präparat von der Konzentration 0,2 ml unter den Tumor injiziert. Während der nächsten 14 Tage verkleinerte sich dieser auf etwa ein Drittel der ursprünglichen Größe, ohne daß lokale Reizerscheinungen auftraten. Auch ließ der Hund keinen Juckreiz durch Kratzen oder Ablecken erkennen. Eine weitere Injektion der Verdünnung 1/10 erfolgte ebenfalls ohne lokale oder Allgemeinreaktion. Nach weiteren 2 Wochen ist nun nichts mehr vom Tumor festzustellen. Das Tier zeigt gutes Allgemeinbefinden und macht einen revitalisierten Eindruck.

Ähnliche Ergebnisse wurden auch bei der lokalen Applikation der „Gegensensibilisierung“ (ALLERGOSTOP® I) nach Vorbehandlung mit dem patienteneigenen Präparat bei einem kleinen Fibrom und bei einem Pigmentfleck am Unterbauch erzielt. Die Abheilung erfolgte spontan ohne Narbe. Da keinerlei nachteilige Reaktionen aufgetreten sind, sollte diese Methode, insbesondere bei Keiloidbildungen, Xanthelasmaen, Hämangiomen und auch bei der Vitiligo

versucht werden. Diese Behandlungen können unbedenklich mehrmals wiederholt werden. Bei malignen Tumoren ist zunächst an Tumoren zu denken, die unmittelbar erreichbar sind, wie Hauttumore. Dann aber auch an lokal injizierbare Tumore, insbesondere der Mamma, der Prostata, Blase u.a. Schließlich ist auch daran zu denken, dieses Prinzip bei chirurgischen Eingriffen anzuwenden. Die passive Sensibilisierung und die Auslösung könnte dann lokal bei offenem Situs durchgeführt werden. Zur Optimierung der Wirkung erscheint es zweckmäßig, die lokale Auslösungsreaktion nach biorhythmischen Gesichtspunkten zur zirkadian günstigsten Behandlungszeit vorzunehmen (15). In Betracht kommt die Zeit des Umschlagens vom Sympathikotonus in den Parasympathikotonus, also zwischen 10 und 11 Uhr und 18 und 19 Uhr.

Diskussion der Kasuistik

Bei den beschriebenen Fällen war durch die Vorbehandlung einerseits mit der „Gegensensibilisierung“ (ALLERGOSTOP® I), andererseits mit den Organpräparaten systemisch eine aktive Immunisierung gegen das vorher wiederholt applizierte Präparat, in Form des veränderten Eigenbluts bzw. den Organextrakten, erfolgt. Zur Auslösung wurde dann das entsprechende Präparat in höherer Konzentration lokal appliziert. Es bestand also eine systemische Vorsensibilisierung. Die lokale Wirkung kann als lokale Anaphylaxie erklärt

werden. Leider war es nicht möglich, histologische Untersuchungen vorzunehmen. Die lokale Reaktion dürfte Einfluß auf die eigentliche Tumorummunologie besitzen. Dies scheint jedoch verstärkt möglich bei Verwendung von konjugierten Antigenen aus Tumorantigenen und bzw. oder embryo-fetalen Antigenen zusammen mit pflanzlichen, mikrobiellen oder chemisch synthetisierten Antigenen oder tierischen Giften. Diese können zur systemischen Sensibilisierung wie auch zur Gewinnung von entsprechenden spezifischen Antikörpern in vivo oder in vitro verwendet werden, so daß dann Sensibilisierung und Auslösung lokal erfolgen können. Gegen die Auslösung einer lokalen Anaphylaxie bestand möglicherweise bisher ein Vorurteil, das nach Kenntnis der prophylaktischen und therapeutischen Möglichkeiten bezüglich einer systemisch ausgelösten Anaphylaxie nicht mehr berechtigt ist.

Zusammenfassung

Es wird eine Therapie von Tumoren durch Auslösung der lokalen *Arthus*-Reaktion in der Tumormatrix oder im Tumorbett, in Art der *Praxisnitz-Küstnerschn* Reaktion empfohlen, aufgrund von Ergebnissen an gutartigen Tumoren der Haut. Für die Behandlung maligner Tumoren wird zur gleichzeitigen Durchbrechung einer etwa bestehenden Immuntoleranz gegen Tumorantigene, die Verwendung konjugierter Antigene aus Tumorantigenen und bzw. oder embryo-fetalen Antigenen zusammen mit pflanzlichen, mikrobiellen oder chemisch synthetisierten Antigenen bzw. tierischen Giften vorgeschlagen.

Literatur

- [1] Arthus M.; C. R. Soc. Bio], (Paris), 55, 817 (1903)
- [2] Ambrosius H : Antiserumgewinnung aus Tieren. In: Friemel H.; immunologische Arbeitsmethoden. G. Fischer, Stuttgart 1984, S. 25
- [3] Dale H.: J. Pharmacol., exp Ther. 4. 517 (1912); siehe C. Steffen: Mechanismus der pathogenen Immunphänomene vom Soforttyp: Allgemeine und experimentelle Immunologie und Immunpathologie. G. Thieme, Stuttgart 1968
- [4] FiebigH.: Herstellung monoklonaler Antikörper durch Zellfusion. In: Friemel H : Immunologische Arbeitsmethoden. G. Fischer, Stuttgart 1984, S. 36
- [5] Nagel G. A : Grundlagen der Immunologie und Immunotherapie des Krebses. In: Brunner K. W., G. A. Nagel (Hrsg.): Internistische Krebstherapie. Springer 1979
- [6] Prausnitz C], H. Küstner. Zbl. Bukt. I Abt. Orig. 86. 160 (1921), s. Immunologische Grundlagen der allergischen Erkrankungen des Menschen. In: Steffen C.: Allgemeine und experimentelle Immunologie und Immunopathologie
- [7] Sanarelli G.. A. Alessandrini Ann. Inst. Pasteur 51. 170 (1933); Verh. 2. intern. Kongr. vgl. Pathologie 2,319 (1931)
- [8] Schwartzman G.: Phenomena of local tissue reactivity, New York 1937. In: Schmidt H.: Fortschritte der Serologie. Dr. Steinkopff 1955
- [9] Schultz W. J. Pharmacol. exp Ther. 1, 549 (1910); 2, 221 (1910)
- [10] Theurer K. E.: Immunolog. Gesichtspunkte bei der Kältechirurgie. Arztl. Pr. 4, 186/187 (1970)
- [11] Theurer K. E.: Organtherapeutische Adjuvantien in der immunologischen Krebsprophylaxe und -therapie Krebsgeschehen 4. 85-89 (1977)
- [12] Theurer K. E.: Wiederherstellung defekter Regulationen durch die Zytoplasmatische Therapie, insbesondere bei Krebs. Arztl. Pr. 42, 1709-1710(1981)
- [13] Theurer K. E. Modifikationen der Eigenblutbehandlung - die Gegsensensibilisierung und die Behandlung mit Antikörperfragmenten. Plivs. Med. ti Rehabil. 12,266-268 (1974)
- [14] Theurer K. E.: DPA 3444684.2 vom 7. 12. 1984
- [15] Theurer K. E.: Chrono-Biorhythmus Therapie mit unspezifischen Methoden und gezielt wirkenden Medikamenten. Med. Klin. 79, 3 + 4 (1984)
- [16] Wichner S.: Antikörperbildung in der Zellkultur. In: Friemel H.: Immunologische Arbeitsmethoden. G. Fischer, Stuttgart 1984. S. 48

Verfasser: Prof. Dr. med. K. E. Theurer, Forschungslaboratorien für Organo- und Immunotherapie, Brunnwiesenstr. 2t, D-7302 Ostfildern-Ruit

Die Spezifität von zytoplasmatischen Organsubstanzen unter besonderer Berücksichtigung solcher aus Plazenta und die isolierte Anwendung ihres materalen und fetalen Anteils

K, E. Theurer, Ostfildern

In den letzten Jahren ist durch die wissenschaftliche Grundlagenforschung unsere bereits seit 1950 vertretene Ansicht bestätigt worden, daß bei der sog. Zellulartherapie nicht die ganzen Zellen in ihrer morphologischen und mikroskopischen Struktur zur Wirkung kommen, sondern deren makromolekulare Bestandteile in Form der bei der Zerkleinerung der Organe entstehenden mitinjizierten Zelltrümmer. Es konnten mit zellfreien Gewebekomponenten und den Bestandteilen des strukturierten Protoplasmas (Mitochondrien, Mikrosomen, Zellkerne) dieselben biologischen Wirkungen erzielt werden wie mit ganzen Zellen [1]. Da die strukturell erhaltenen Zellen durch Autolyse und Nekrobiose rasch zugrunde gehen, wobei die Zellbestandteile gespalten und denaturiert werden, können die ganzen Zellen wohl nicht mehr organspezifisch zur Wirkung kommen. Die dabei entstehenden Abbauprodukte, insbesondere die biogenen Amine,

wirken sogar toxisch, so daß für den Organismus eine besondere Belastung besteht. Dies haben wir bereits seit 1950 durch die gute Verträglichkeit und die mindestens gleichwertigen therapeutischen Erfolge mit Präparaten aus aufgeschlossenen, sterilisierten und getrockneten Organvollsubstanzen (Revitorgan®) praktisch beweisen können. Die Ansichten von Niehans sollten deshalb revidiert werden.

Unsere Behandlungsmethode nennen wir „Zytoplasmatische Therapie“. Während die Zellulartherapie noch auf dem Gedankengut der chirurgischen Transplantation, d. h. der Überpflanzung von etwas Lebendigem aufgebaut, sehen wir in unserer Therapie eine Reaktion des Organismus auf hochmolekulare chemische Körper, insbesondere Nukleinsäuren, Nukleoproteiden, Lipoproteiden und Polysacchariden, die man bei den Organextrakten als Ballaststoffe bezeichnet und deshalb beseitigt. Im Grunde handelt es sich also um eine spezifische Eiweißtherapie. Wir möchten dies besonders betonen, um eine deutliche Abgrenzung

zur klassischen Zellulärtherapie zu ziehen, die jedoch den selben spezifischen Wirkungsmechanismen unterliegt.

1954 hatte ich Gelegenheit, über „Die Weiterentwicklung der sog. Zellulärtherapie“ zu sprechen [2] und bin 1955 auf „Das Problem der Standardisierung und Dosierung von Organsubstanzen, sowie auf die Notwendigkeit einer quantitativen Steuerung immunbiologischer Vorgänge“ [3] eingegangen. An Hand eines Schemas habe ich die beteiligten spezifischen wie unspezifischen Wirkungsmechanismen auch in ihrer Verflechtung darzustellen versucht und habe mit graphischen Darstellungen den Verlauf quantitativer immunbiologischer Vorgänge aufgezeichnet. Es ist keineswegs so, daß die Wirkungsmechanismen unbekannt wären. Wenn diese auch sehr komplexer Art sind, so wissen wir darüber doch mindestens ebensogut Bescheid wie über diejenigen der meisten anderen Behandlungsmethoden. Nur auf Grund dieser Erkenntnisse war es möglich, die Gefahren einer Therapie mit ganzen Zellen zu vermeiden und die therapeutischen Erfolgsaussichten zu verbessern.

In ausgedehnten Versuchen konnten wir feststellen, daß der menschliche Organismus so gut wie unempfindlich ist gegen Bestandteile von fremden Zellen, jedoch nicht gegen diejenigen von Blut und Serum, die in den Geweben mitenthalten sind. Es werden deshalb solche Bestandteile aus unseren Präparaten beseitigt, so daß eine besonders gute Verträglichkeit gewährleistet ist. Diese ermöglicht es, die Präparate selbst Schwerstkranken und solchen Patienten einzuspritzen,

bei denen die Injektion von ganzen Zellen wegen der Gefahr einer Überempfindlichkeitsreaktion nicht zu verantworten wäre. Auf diese Weise ließ sich auch die von Rietschel beschriebene „Belastungsphase“ vermeiden.

Wir haben festgestellt, daß es nicht ausreicht, daß die Organpräparate frei von Krankheitskeimen sind. Nach der Injektion ist die Organsubstanz ein optimaler Nährboden für solche, die von der Injektionsstelle durch den Einstich inokuliert werden oder sich aus dem Blut des Patienten dort ansiedeln. Trotz allen Kautelen läßt sich eine einwandfreie Sterilität der Injektionsstelle nicht mit Sicherheit erzielen, so daß auch bei sonst einwandfreien Präparaten Infektionen auftreten können. Die Sterilität gegenüber Pilzen, Bakterien und Viren bei den Revitorgan®-Präparaten ist durch das spezielle Verfahren der Säuredampflyse gewährleistet. Es kommen deshalb keine lokalen Komplikationen in Form von Abszessen an der Injektionsstelle zustande.

Vor allen Dingen ist aber durch die Sprengung der Zellgrenzen und die unmittelbare Einwirkung der Zellbausteine hier die Möglichkeit gegeben, mit wesentlich kleineren Injektionsmengen zum Erfolg zu kommen. Es genügt, von einer Organ- oder Präparateart jeweils den Inhalt nur einer Ampulle einzuspritzen. Zur Intensivierung der Wirkung und Verbreiterung des Wirkungsspektrums enthalten gewisse Präparate Mischungen gleicher Organarten aus jugendlichen und letalen, sowie aus männlichen und weiblichen Individuen und auch von verschiedenen Tierarten. In Art der Kombinations-

Immunisierung wurden für bestimmte Organerkrankungen und klinische Indikationen aus den korrelativ am Krankheitsgeschehen beteiligten Organarten Mischpräparate hergestellt, so daß nicht mehr so viele Einzelinjektionen erforderlich werden. Weitere Vorteile bestehen in der Dosierbarkeit des biologischen Reizes durch Verwendung verschiedener Lösungs- und Suspensionsmittel auf der Basis von Adjuvanten und Depotstoffen.

Auf Grund unserer Ansichten über die Wirkungsmechanismen der „Zellulärtherapie“ haben wir eine zusätzliche Behandlungsmethode entwickelt, die besonders bei chronischen Organleiden und allergischen Patienten durchgeführt werden sollte. Dieses Verfahren hat sich sowohl als selbstständige Behandlungsmethode als auch bei der orthodoxen Zellulärtherapie als Vorbehandlung bewährt. Es beruht auf der wiederholten Injektion von Eigenserum, das konserviert und durch einen kolloidalen Träger (Revitorgan®-Serum-Activator) derart verändert wird, daß mit ihm Gegenreaktionen gegen eine vorhandene Sensibilisierung des Organismus ausgelöst werden können. Wir nennen dieses Verfahren „Gegensensibilisierung“ [4].

Eine zytotrope zellspezifische Wirkung kann bei der „Zellulärtherapie“ nur von Strukturmolekülen ausgehen, die Bestandteile von zellspezifischen Organzellen sind und Aufgaben für die besondere Funktion dieser Zellen innerhalb des Gesamtorganismus besitzen [5a und b]. Die spezifische Wirkung solcher Zellsubstanzen ist dabei nicht nur auf das gleichartige Organ gerichtet, sondern

auf alle Zellen des Organismus, deren Organzellen übereinstimmende Funktionen haben. Wir könnten uns sonst bei einmaliger Injektion eine spezifische langanhaltende Wirkung von fakultativen Organen, die sich nur während der Schwangerschaft ausbilden oder in Funktion treten, wie der Plazenta und der laktierenden Mamma, auf andere Organarten insbesondere beim nicht-graviden Organismus nicht vorstellen; auch wäre es nicht verständlich, weshalb Präparate aus Plazenta oder Ovar bei Männern und Testes bei Frauen Verwendung finden sollten, sofern man nicht eine substitutionelle Wirkung von sog. „Wirkstoffen“ unterstellte. Bekanntlich werden ja in jedem Organismus geschlechtsverschiedene Hormone gebildet und dies nicht nur in den Keimdrüsen, sondern auch in den Nebennieren. Darum ist auch bei kastrierten Individuen die Anwendung von Präparaten aus Keimdrüsen sinnvoll. Eine besonders breite therapeutische Wirkung haben deshalb Präparate aus Organarten, die aus verschiedenen Zellarten aufgebaut sind, wie z. B. die Leber, oder vielerlei Funktionen besitzen, wie z. B. die Plazenta.

Bei der Zytoplasmatischen Therapie wirken die zellspezifischen Bestandteile des zugeführten Protoplasmas sowohl als Antigen über die Bildung von Auto-Antikörpern, die sich gegen gleichartige Zellbestandteile des Organismus richten und in diesen Zellen die Stoffwechselfvorgänge des strukturellen Umbaus anregen, als auch als Schablonen für eine autokatalytische Erneuerung von defekten Strukturen [5c], Nach den bisherigen Erfahrungen der physiologischen

Chemie erscheint es jedoch unwahrscheinlich, daß solche hochmolekularen Stoffe in fremde Zellen substitutionell eingebaut werden. Sie können aber als Schablonen eine autoplastische Reproduktion ihrer selbst mit eventuell individualspezifischen Abwandlungen induzieren. Die Art, wie dies geschieht, dürfte ähnlich sein wie bei der Vermehrung von Viren. Unsere bisherigen therapeutischen Erfahrungen lassen vermuten, daß auf diese Weise Strukturschäden repariert werden, wie sie durch die mutagene Wirkung von radioaktiven Strahlen oder bestimmten Stoffen auftreten, mit denen wir in Berührung kommen, oder wie sie als Restschäden nach überstandenen Virus-erkrankungen und sonstigen Infektionen, nach Intoxikationen, Ernährungs-schäden, bei natürlichen Alterungsvorgängen und degenerativen Erkrankungen entstehen.

Seitdem wir wissen, daß die gesamten Inhaltsstoffe lebender Zellen einem ständigen Umbau unterliegen, müssen wir den Begriff der Regeneration weiter fassen und können darunter nicht mehr lediglich den Ersatz von verlorengegangenen Zellen durch mitotische Neubildung verstehen. Auch die Zelle als solche kann regenerationsbedürftig werden, sobald ihre Strukturen geschädigt sind. Die Frage nach der stofflichen Regeneration, d. h. der Erneuerung von degenerierten, krankhaft veränderten oder gar beim Umbau verlorengegangenen Strukturen, und die Biosynthese von Enzymen und Fermenten, die wiederum für die Produktion von Wirkstoffen und Hormonen verantwortlich sind, hat gleichermaßen für das normale und pathologische

Wachstum wie für das physiologische Altern und die Degeneration Bedeutung. Solche Schäden können zu qualitativ und quantitativ veränderten Funktionen von Organen führen. Auch für die krebsige Entartung werden neuerdings Defekte an den makromolekularen Bestandteilen der Zellen verantwortlich gemacht. Es erscheint wahrscheinlich, daß durch qualitative Veränderungen der Organfunktion, die wir bisher nur in seltenen Fällen diagnostisch erfassen können, sekundäre Schäden in korrelativ gestörten Organen Zustandekommen. Da die Zellen aber aus einer unübersehbar großen Anzahl von Bausteinen aufgebaut sind, wird es kaum möglich sein, festzustellen, welche Bausteine im einzelnen erneuerungsbedürftig sind. Deshalb erscheint uns eine Therapie mit den gesamten funktionspezifischen Strukturelementen der Organzellen einer Therapie mit isolierten Fraktionen überlegen zu sein.

Wir sehen die therapeutische Wirkung weniger in einer Steigerung der Funktion von an sich leistungsfähigen Zellen, als in der Beseitigung von Schäden, die die Leistungsfähigkeit der Zellen einschränken oder qualitativ verändern. Dies zeigt sich an der Steigerung der Leistungsreserve, durch die die Funktion der geschädigten Organe wieder ökonomisch wird. Daraus verstehen wir auch, weshalb die Zytoplasmatische Therapie beim Gesunden ohne Wirkung bleibt und niemals einen Überfunktionszustand hervorruft, bzw., weshalb sich mit ihr beim Kranken eine vorher bestehende Therapieresistenz gegenüber anderen therapeutischen Maßnahmen überwinden läßt. Die erkrankte

Zelle bekommt wieder ihre Fähigkeit zur normalen Reizbarkeit und Reizbeantwortung. Demgegenüber besitzt die mitotische Zellvermehrung weniger Bedeutung. Durch Substanzen aus jugendlichen und jungen erwachsenen Individuen wird eine Vermehrung von Zellen nur in den Organen angeregt, in denen die Neubildung von Zellen zur Aufgabe des Organs gehört, wie z. B. in den Keimdrüsen, dem Knochenmark, den lymphadenoiden und mesenchymalen Geweben. Fetale Gewebssubstanzen regen hingegen die Zellteilung und -Vermehrung allgemein im Organismus an. Deshalb wirken sie ebenso wie Follikel- und Wachstumshormone kanzerokinetisch, d. h. sie können das Krebswachstum beschleunigen, aber nicht auflösen. Wir haben immer davor gewarnt, fetale Gewebe bei Geschwulstkranken anzuwenden.

Die Beeinflussung der Funktion eines Organs dürfte bei der Behandlung mit Organvollsubstanzen, auch durch die Wechselwirkung von Wirkstoffen über die Behandlung korrespondierender Organe möglich sein. Z. B. wird durch die Normalisierung einer Corpus-luteum-Insuffizienz bzw. einer Hyperfollikulinie oft eine günstige Wirkung auf die Funktion der Leber oder des Herzmuskels ausgeübt, weil deren Umweltbedingungen wieder normalisiert werden.

Interessant ist die Wirkung der fakultativen Organe. So besitzt laktierende Mamma Rückwirkungen auf die Tätigkeit der Ovarien. Wir wissen, daß beim Abstillen die Produktion des hypophysären Laktationshormons sistiert und die stimulierende Wirkung der gonadotropen

Hormone wieder in Gang gebracht wird. Auf Anregung von Frisch haben wir deshalb laktierende Mamma mit Erfolg in ein Kombinationspräparat gegen Corpus-luteum-Insuffizienz eingearbeitet (Revitorgan® Nr. 60). Eine Veröffentlichung von Dietel und Baur [6] über „Die Wirkungsweise und therapeutische Verwendbarkeit von Mamma lactans bei Myomatosis und Menometrorrhagien“ bestätigt diese Wirkung. Die beiden Autoren kamen zu dem Ergebnis, daß Mamma-lactans-Präparate die Ovarialtätigkeit direkt bremsen und die übermäßige Follikelhormon-Ausscheidung myomkranker Frauen reduzieren. Da die Prolan-Ausscheidung unbeeinflusst blieb, nehmen sie an, daß der in der Mamma lactans enthaltene Wirkstoff am Ovar selbst angreift und ohne Beeinflussung der Hypophyse den Follikelhormonspiegel senkt.

Als therapeutisch wichtigstes fakultatives Organ erfüllt die Plazenta im Laufe der Gravidität verschiedene Funktionen. Dies zeigt sich morphologisch z. T. an der Umbildung von Strukturen. Schon vor Jahren haben wir auf die sich daraus ergebenden therapeutischen Konsequenzen hingewiesen. Zunächst erfolgt die Nidation des befruchteten Eies im mütterlichen Organismus mit Hilfe der Chorionzellen. Dieser Vorgang kann besonders bei sterilen, hypoplastischen Nulliparen durch die prophylaktische Anwendung vom fetalen Anteil von Plazenten des ersten Trimesters gefördert werden. Die dabei ablaufenden fermentativen und immunbiologischen Vorgänge können nach wiederholten Aborten oder Frühgeburten jedoch spontan zu intensiv

verlaufen, so daß sie die Nidation hemmen. Hier ist dann Plazenta kontraindiziert und eine Gegensensibilisierungsbehandlung mit aktiviertem Eigenserum erforderlich. Dies eignet sich auch zur Behandlung von Sterilitätsformen, die auf einer Allergie der Frau gegen das Sperma des Mannes beruhen. Die immunbiologischen Vorgänge bei der Nidation haben bisher leider noch keine Beachtung gefunden.

Die Nidation erfolgt mit Hilfe von proteolytischen Fermenten. Es besteht also eine funktionelle Ähnlichkeit des Zytoplasmas aus Chorionzellen mit denen der Verdauungsdrüsen des Magen-Darm-Kanals, die ebenfalls solche Fermente produzieren. Als Stoffwechselorgan besorgt die Plazenta die Aufnahme der für die Ernährung und das Wachstum des Keimes notwendigen Substanzen und die Ausscheidung der Stoffwechselschlacken. Diese Funktionen stimmen mit denjenigen des Darmes und der Nieren überein. Auf Grund der Atmungsfunktionen der Plazenta dürften hingegen therapeutische Beziehungen zum Lungenepithel bestehen, während die Funktionen als Speicherorgan von Vitaminen usw. zur Leber und zu den mesenchymalen Geweben hinweisen. Infolge ihres Gefäßreichtums wirkt Plazenta auf das Gefäßsystem, Die nachhaltige Senkung der Serumlipide und des Cholesterinspiegels durch Plazenta erklären wir uns über die Anregung der Produktin von Östrogenen Hormonen, zumal sich ja auch durch reinen Substitutionseffekt diese Serumfraktionen temporär zurückdrängen lassen. Die vermehrte Bildung von Follikelhormon in der Plazenta

hat am Ende der Schwangerschaft für die Einleitung der Geburt Bedeutung. Das wehenauslösende Hypophysenhormon Oxytocin wird nämlich erst zusammen mit dem Follikelhormon wirksam: wir nehmen deshalb an, daß Oxytocin auch an der Auslösung der Menses beteiligt ist und haben bei Patientinnen mit Amenorrhoe, die gleichzeitig Zeichen einer Insuffizienz des Hypophysenhinterlappens aufweisen, neben dem erwähnten Kombinationspräparat gegen Hyperfollikulinie, bzw. Corpus-lutum-Insuffizienz mit Erfolg noch HI IL dazugegeben.

Als hormonbildendes Organ ist die Plazenta besonders in der Lage, auf die Hypophyse einzuwirken und die Fähigkeit zur Bildung der tropen Hormone zu steigern. Dies geht auch daraus hervor, daß unmittelbar nach der Nidation des Eies der ganze mütterliche Organismus „explosionsartig“ mit Hypophysen-Vorderlappen-Hormonen überschüttet wird, und Hypophyse und Nebennieren eine Hyperplasie erfahren. Durch die vermehrte Ausschüttung von somatotropem Wachstums- und Kernteilungshormon kann eine Vergrößerung der Gesichtszüge und ein rapides Wachstum von vorhandenen Neoplasmen einsetzen. Es dürfte daran auch der zellvermehrnde Effekt des ebenfalls vermehrten Follikelhormons beteiligt sein. Wegen der besonderen Aggressivität und der Möglichkeit des destruierenden Wachstums der Chorionzellen regt besonders der fetale Anteil der Plazenta die Zellteilung an. Dies kann bei Krebskranken eine beträchtliche Gefährdung bedeuten. Demgegenüber ist der mütterliche Anteil ein Schutzwall gegen die Ag-

gression fetaler Chorionzellen und auch funktionell in mancher Beziehung ein Antagonist zu diesen. Neuere Forschungen beweisen [7], daß die Hormonproduktion der Plazenta ausschließlich im fetalen Anteil der Plazenta stattfindet und daß im materalen Anteil Gegenhormone und Gegenstoffe gegen fetale Stoffwechselprodukte gebildet werden. Bisher hat man jedoch aus der Tatsache, daß die Plazenta kein einheitliches Organ ist, keine Konsequenzen für die Therapie gezogen. Gemeinsam mit Triebel haben wir deshalb ein spezielles Verfahren entwickelt, um die materalen und fetalen Anteile getrennt aufzuarbeiten.

Alle bisherigen Erfahrungen sprechen **dafür**, daß durch die getrennte Anwendung der einzelnen Plazentaanteile eine klare Indikationsstellung und eine beträchtliche Verbesserung der therapeutischen Möglichkeiten gegeben ist. Es kann nicht eindringlich genug darauf hingewiesen werden, daß totale Plazenta, wie insbesondere ihr isolierter fetaler Anteil, Gegenindikationen besitzen. Diese betreffen alle Überfunktionszustände von Hypophyse und Nebennieren (Morbus Cushing), den jugendlichen und hypophysären Diabetes, die Hyperfollikulinämie besonders im beginnenden Klimakterium und nicht zuletzt maligne und benigne Neoplasmen (Krebs und Myome usw.).

Indikationen für die Anwendung von Präparaten aus totaler Plazenta und insbesondere ihre isolierten fetalen Anteile sind deshalb Insuffizienz des Hypophysen-Nebennieren-Systems, genitale Hypoplasie und idiopathische Sterilität bei Nulliparen. mit Hy-

percholesterinämie einhergehende Krankheiten (Arteriosklerose, Psoriasis usw.). schlecht heilende Wunden. Ulzera. Frakturen, Durchblutungsstörungen. Alters- und Aufbrauchskrankheiten. Parodontose. Wachstums- und Entwicklungsstörungen im Kindesalter usw.

Die therapeutischen Wirkungen sehen wir vor allen Dingen in der allgemeinen Förderung der Stoffwechselvorgänge und der Zellteilung, bzw. -Vermehrung, in der Stimulierung von Hypophyse und Nebennieren, in der Steigerung der Produktion östrogenen und somatotroper Hormone und in der Senkung des Serumspiegels von Cholesterin und Lipoproteiden. vermutlich über die Vermehrung der Östrogenen Hormone, sowie in der Beeinflussung der Nidationsvorgänge. Von verschiedenen Prüfern wurde festgestellt, daß in gewissen Fällen, insbesondere bei Hypotonie, der fetale Anteil blutdrucksteigernd wirkt, während der materalen Anteil diesen senkt, Daraus ergeben sich neue Behandlungsmöglichkeiten der Blutdruckanomalien sowie der Erkrankungen der Gefäße und des Herzmuskels.

Der materalen Anteil der Plazenta scheint keine Kontraindikationen zu besitzen. Die Injektionen können im Gegensatz zu denen anderer Organvollsubstanzen sogar im Abstand von einigen Tagen mehrmals wiederholt werden. Alle bisherigen Erfahrungen sprechen dafür, daß sich der materalen Anteil besonders zur biologischen Behandlung von Neoplasmen eignet. Es wird durch ihn die Abwehrzone des Organismus und die mesenchymale Matrix der Tumoren aktiviert (Leukozytenwall. Abwehrreaktionen

durch Abwehrfermente usw.), ohne daß fetales Gewebe eine Stimulierung der Zellvermehrung bewirken könnte. Auch unterbleibt eine vermehrte Produktion von somatotropen Wachstums- und Östrogenen Hormonen. Der materne Anteil dämpft also die endogene Krebsdisposition und die Tendenz zur Zellvermehrung. Er fördert jedoch allgemein die Stoffwechselfvorgänge und wirkt schmerzstillend, roborierend und euphorisierend.

Die Anwendung isolierter Bestandteile aus Plazenta und deren verschiedene Indikationen beweist aufs Neue, daß die Gewebetherapie mit Zytoplasmatischen Organsubstanzen eine überwiegend spezifische Behandlungsmethode mit verschiedenen Wirkstoffen darstellt, und daß es sich dabei um ein besonderes isotherapeutisches Prinzip handelt.

Literatur

- [1] Lettre: Therapiewoche 5.7/8, 154 (1955)
- [2] Theurer: Therapiewoche 5, 7/8, 171 (1955)
- [3] Theurer; Therapiewoche 6. 5/6, 132 (1956)
- [4] Theurer: Ärztl. Forschung 1. ü/1-II/2 (1956)
- [4a] Theurer: Medizinische 44, 1569-1572 (1956)
- [5] Theurer: Vortrag Sept, 1953 in Wildbad gehalten
- [5a] Theurer: Naturheitverfahren II, 100. Hippokrates-Verlag, Stuttgart 1954
- [5b] Theurer: Biol. Med. Taschenjahrbuch. Hippokrates-Verlag. Stuttgart 1954, S. 58
- [5c] Theurer; Landarzt 17. 466 (1952)
- [6] Dietel, Baur: Med. Monatsschrift 11. 732(1956)
- [7] Philipp Therapiewoche. März 1957

Anschrift des Verfassers:

Prof. Dr. med. Karl E. Theurer.
Forschungslaboratorien für Organo- und Immunotherapie, D-7302 Ostfildern

Krebstherapie mit Deziduaextrakten auf der Basis neuerer Erkenntnisse der experimentellen Genetik

K. E. Theurer, Ostfildern

Die Theorie der *mutagenen Krebsentstehung* wird durch Forschungsergebnisse der experimentellen Genetik gestützt [1]. Träger des Informationsinhaltes für sämtliche Eigenschaften und Möglichkeiten einer Zelle sind die verschiedenen Desoxyribonukleinsäuren (DNS) des Zellkerns. Diese sind als Gene hintereinander in Form eines Fadens auf den Chromosomen angeordnet. Alle kanzerogenen Noxen wirken direkt oder indirekt nachteilig auf diese genetischen Substanzen. Es können aber auch bei der natürlichen Verdoppelung der DNS bei der Zellteilung spontan Fehler entstehen, die auf die Tochterzellen übertragen werden. Die natürlich entstandenen, wie auch künstlich erzeugten Mutationen lassen sich erst dann experimentell bearbeiten, wenn die Änderung des Informationsgehaltes durch die Änderung einer Reaktionsmöglichkeit oder Eigenschaft der entsprechenden Zellen des Individuums erkennbar wird. Zum Studium der durch Mutation ausgelösten Veränderungen eignen sich deshalb als Modellsysteme besonders Mi-

kroorganismen, weil diese durch geeignete Verfahren aus der Population der unveränderten und aus der Vielzahl der andersartig veränderten Individuen isoliert werden können. Die daraus gewonnenen Erkenntnisse lassen sich wegen der weitgehenden Gleichartigkeit der biochemischen Grundreaktionen des Lebendigen auf die Zellen des Makroorganismus übertragen.

Die Stelle, an der ein Mutagen auf die DNS wirkt, bleibt dem Zufall überlassen. Da man experimentell mit jedem Mutagen ungezielt arbeitet, bringt man notgedrungen auch Veränderungen an solchen Stellen an, deren Abwandlung mit dem Leben unvereinbar ist. Meistens überwiegt sogar die Anzahl der tödlichen Schäden die Zahl derjenigen Schäden, die mit dem Leben noch vereinbar sind und die kompensiert werden können. Beim Makroorganismus kann aber auch das Zugrundegehen einzelner Zellen durch die noch vorhandenen nichtgeschädigten Zellen kompensiert werden. In der Zellpopulation eines Organs werden nur relativ wenige Zellen in gleicher Weise von der mutagenen Noxe getroffen, wobei dann der Schaden an ganz verschie-

denen Stellen lokalisiert sein kann, so daß die noch lebensfähigen Zellen sich durch Stoffaustausch gegenseitig substituieren könnten. Indessen können die defektmutierten überlebenden Zellen, je nach Art des Schadens, auch nachteilig auf ihre Nachbarzellen wie auch auf den Gesamtorganismus einwirken, wenn sie Eigenschaften angenommen haben, die die Harmonie im Zellverband stören, insbesondere aber wenn es ihnen möglich ist, sich schneller zu vermehren als die anderen Zellen. Der Krebs ist eine solche Sonderform der möglichen lebensfähigen Zellmutationen und kann nur bis zu einem gewissen Vermehrungsgrad der destruktiv wachsenden Zellen kompensiert werden.

Alle bekannten *Krebsnoxen sind Mutationsgifte*, die zu Defekten an der genetischen Substanz führen. Es ist deshalb verständlich, daß man bislang kein krebspezifisches Agens hat finden können. Deshalb mußten auch alle immunologischen Versuche, durch aktive oder passive Immunisierung dem Krebs beizukommen, fehlschlagen. Trotzdem erscheint es aber möglich, daß durch eine Virusinfektion, die man allerdings bisher nur beim Tier und nicht beim Menschen gefunden hat, das Virus auch in avirulenter, temperenter Form Gene blockieren kann, deren Funktionsausfall die für den Krebs kennzeichnenden Veränderungen des Stoffwechsels und der Zellfunktionen auslösen. Eine solche Art der Krebsentstehung dürfte aber nur einen Sonderfall darstellen. Hier müßte es dann möglich sein, durch eine geeignete spezifische *Immunotherapie* oder auch *Chemotherapie* kausal ein-

zugreifen. Ganz allgemein können aber immunologische Vorgänge die Zerfalls- und Abbauprodukte aus Geschwülsten beseitigen helfen, so daß die Aktivierung des immunologischen lymphatischen Systems, z. B. durch makromolekulare Extrakte aus jugendlichem Thymus, desgleichen auch allgemeine, robrierende Maßnahmen, das Stadium der Autointoxikation hinauszögern bzw. günstig beeinflussen.

Verluste mehr oder weniger großer Stücke des Informationsträgers lassen sich experimentell besonders durch die Einwirkung ionisierender Strahlen erzeugen. Dabei geht ein der Länge des fehlenden Informationsträgers entsprechender Informationsinhalt verloren. Die verschiedenen Schädigungsmöglichkeiten, die zu Mutationen führen, können an Bakterien studiert werden. Bei relativ einfachen Mikroorganismen war es möglich, *Genkarten* anzulegen und die Informationsinhalte verschiedener aufeinanderfolgender DNS, die als Gene wirken, festzulegen, d. h. die genetische Feinstruktur aufzuklären. Möglichst viele Arten von Mutanten, deren Auswirkungen erfaßbar sind, waren das Ausgangsmaterial für solche Untersuchungen. Man hat dabei festgestellt, daß es nicht nur *Strukturgene*, d. h. DNS als Informationsspeicher für die Synthese von Fermenten und Zellstrukturell gibt, sondern auch *Regulatorgene*, die die Produktion ganzer Enzymsysteme im Zusammenwirken mit *Operatorgenen* hemmen oder enthemmen. Der Verlust solcher Regulatorgene muß sich für die Funktion und den Stoffwechsel der Zellen auf breiter Ebene auswirken.

Nach den Forschungsergebnissen der Biochemie und experimentellen Genetik verläuft der Informationsfluß folgendermaßen: Spezifische Enzyme bauen an der DNS eine analoge spiegelbildliche Ribonukleinsäure (RNS) auf, die dann in den Zellkern entlassen wird und eine „Botschaft“ (*Messenger-(M-)RNS*) über den Bauplan des zu synthetisierenden Eiweißes ins Zellplasma trägt. Dort reihen sich die Ribosome bzw. Mikrosome wie Perlen auf einer Schnur auf diese RNS auf. Danach katalysieren bestimmte Enzyme die Anlagerung von mehr als 20 verschiedenen, aktivierten Aminosäuren an die einzelnen Ribosome, die den Faden der M-RNS abtasten und schließlich die Bildung von Peptidbindungen unter benachbarten Aminosäuren ermöglichen. Anschließend wird das fertiggestellte Protein vom Ribosom gelöst und kann nun im Zytoplasma seine Wirkung entfalten. Die Aktivierung und Überführung der Aminosäuren zu den Ribosomen geschieht durch eine besondere Art der RNS, die *Transfer-RNS*, unter Mithilfe von Transferenzymen. Für jede Art von Aminosäure ist eine bestimmte Transfer-RNS vorhanden. Durch besondere Enzyme (Proteine) werden die verschiedenen Aminosäuren nur solchen Transfer-RNS-Molekülen aufgeladen, die zu ihnen passen. Wird im Experiment die Transfer-RNS vom Protein vollkommen gelrennt, so geht die Anlagerung von Aminosäure nicht mehr vonstatten. Man erkennt also auch hier die Bedeutung der enzymatischen Proteine bei Synthesevorgängen. Während die T-RNS relativ widerstandsfähig sind und konstant in den Zellen angetrof-

fen werden, hat die M-RNS nur eine Lebensdauer von wenigen Minuten. Sie wird schnell an der DNS gebildet und nach dem Synthesevorgang rasch abgebaut. Die von der DNS kommenden Informationen werden auf diese Weise ständig ausgelöscht und wieder neu geschrieben. Verständlicherweise muß sich die fließende Information schnell ändern können und darf nicht lange fixiert bleiben.

Die Experimente zeigen, daß an der gesteuerten Synthese eines bestimmten Proteins verschiedene Genabschnitte beteiligt sind. Die Struktur des zu bildenden Proteins wird durch die *Strukturgenabschnitte* festgelegt. Solange diese Genabschnitte ihre Informationen ins Zytoplasma abgeben können, wird Protein erzeugt, bis der Informationsfluß unterbrochen wird. Die Steuerung der pro Zeiteinheit gebildeten Proteinmenge wird durch die *Regulatorgenabschnitte* geregelt. Diese sind Informationsträger für die Bildung eines zytoplasmatischen Produktes, das vermutlich ein relativ stabiles Protein ist und das bei den zugehörigen Enzymsystemen über das Operatorgen repressiv wirken kann. Dementsprechend bezeichnet man diese Produkte der Regulatorgene als *interne Repressoren*. In ihrer Wirkung werden diese durch das zu dem synthetisierenden Enzym passende Substrat (Induktor) gehemmt. Der interne Repressor wirkt im Zytoplasma als Fühler für den Funktionszustand eines bestimmten Genstücks. Dieses Genstück befindet sich in der Nähe der Strukturgenabschnitte und wird *Operatorgenabschnitt* genannt. Der Operatorgenabschnitt ist durch den internen Repressor gehemmt, solange der Zelle kein Induktor zur

Verfügung sieht. Werden die Operatorgenabschnitte vom Repressor beeinflusst, so blockieren sie den Informationsfluß von den Strukturgenen zum Zytoplasma. Wird der interne Repressor inaktiviert oder wird dieser infolge eines Defektes des Regulatorgens nicht gebildet, so wird der Informationsfluß von Strukturgenen zum Zytoplasma freigegeben. Die Operatorgene können den Informationsfluß einschalten und ausschalten über die Bildung von polymerisierenden Fermenten. Wenn also bei einer Mutation das Regulatorgen oder Operatorgen ausfällt bzw. beide ausfallen, ist keine Regulierung der durch die sonst beeinflussten Stoffwechselfvorgänge und Lebensäußerungen mehr möglich.

Gerade beim Krebs ist anzunehmen, daß ein Defekt an übergeordneten genetischen Regulationsmechanismen vorliegt. Die vielseitigen Veränderungen, die man beim Krebs findet, lassen sich hiermit erklären. Es sei dabei an die unregelmäßige zum Teil amitotische Zellteilung, die veränderte Kern-Plasma-Relation, den Verlust der Kontakthemmung und an die aerobe Glykolyse der Krebszellen erinnert. Solche Eigenschaften sind bei phylogenetisch frühen Formen des Lebens häufig zu finden und treten bei höheren Lebewesen nur noch während der Embryonalentwicklung in Erscheinung, so z. B. im fetalen Anteil der Plazenta (Chorion).

Im Gegensatz zu den Urformen des Lebens ist bei den Chorionzellen allerdings nicht anzunehmen, daß die genetischen Informationsträger zur Repression dieser invasiven und anormalen Eigenschaften auf die im späteren Leben normalen Funktio-

nen fehlen. Bereits die Lizelle besitzt alle genetischen Informationen für die weitere Entwicklung und das Leben des Organismus. Es ist eher anzunehmen, daß in den Chorionzellen durch Stoffwechselmetabolite direkt oder indirekt die entsprechenden Regulatorgene blockiert sind, so daß kein interner Repressor gebildet wird oder die Operatorgene enthemmt werden und so die Entthemmung der untergeordneten Strukturgene zustandekommt. Die stufenweise Funktionsänderung während des Wachstums und die Differenzierung der Zellen bei der Entwicklung des Organismus könnte man sich durch veränderte Beeinflussung von Regulator- oder Operatorgenen erklären.

Die experimentelle Genetik hat nun auch gezeigt, daß es möglich ist, einen genetischen Defekt durch Rekombinationen am genetischen Apparat zu beseitigen [2] und aus einer mutierten Zelle eine Normalzelle zu machen. Dabei müssen die fehlenden oder defekten DNS einer mutierten Zelle aus einer gesunden Zelle „transplantiert“ werden. Auf diese Weise lassen sich die Stoffwechselfunktionen dauerhaft auch für die Tochterzellen normalisieren. Diese Rekombinationen sind aber nicht sehr häufig. Es bietet sich jedoch zur Überbrückung des Defektes noch ein anderer Weg. Dieser besteht in der substitutioneilen Zufuhr von relativ haltbarem internem Repressor als Dauertherapie. Die M-RNS erscheint hingegen wegen ihrer geringeren Beständigkeit dazu weniger geeignet. Auswirkungen des genetischen Defektes an Regulatorgenen lassen sich auch allein durch interne Repressoren überbrücken. Einer

Therapie mit makromolekularen Extrakten aus dem mütterlichen Anteil der Plazenta (Dezidua) stehen als Wirkungsmechanismen sowohl die Rekombinationen als auch die Substitution fehlender Faktoren zur Verfügung.

In der Dezidua sind vermutlich Faktoren enthalten, die, sobald ein Gleichgewichtszustand zwischen Chorion und Dezidua biologisch notwendig wird, auf die Chorionzellen übertragen werden und *den abwegigen Stoffwechsel der Chorionzellen normalisieren*. Am Beginn der Schwangerschaft sind die malignen Eigenschaften der Chorionzellen für die Plazentation zweckmäßig. Sobald diese abgeschlossen ist, müssen diese Eigenschaften jedoch beseitigt werden, damit keine bösartigen Choriongeschwülste entstehen. Wahrscheinlich sind diese Faktoren aus der Dezidua interne Repressoren.

Die therapeutische Verwendung von makromolekularen Extrakten aus dem mütterlichen Anteil der Plazenta bot sich an wegen der Ähnlichkeit der malignen Eigenschaften von junger fetaler Plazenta (Chorion) und von Krebsgewebe [3]. An einem zellfreien System aus HeLa-Zellen (menschlicher Portiokarzinom) zur Eiweißsynthese [5] wie auch an Gewebekulturen von Explantaten verschiedener Geschwulstarten [6] ließ sich eine Hemmung des Stoffwechsels durch den von Litis mittels wasserfreier Vakuum-Säuredampf-Hydrolyse [4] hergestellten Extrakt aus dem mütterlichen Anteil von Rinderplazenten erkennen. Beim Yoshida-Tumor betrug die Hemmung -30%, beim Walker-Tumor -5%, gemessen an der Aufnahme von radioakti-

vem Phosphat, Andererseits wirkt dieser Extrakt auf den Stoffwechsel normaler Zellen bis zu +27% stimulierend. Dies bedeutet eine Aktivierung der zellulären mesenchymalen Resistenz und Abwehr gegen das Tumorstadium.

Ebenso wie Chorionzellen können vermutlich auch Krebszellen das Endokrinium über den Hypophysenvorderlappen stimulieren und so die Bedingungen für Wachstum und Vermehrung der Krebszellen verbessern. Eine darauf beruhende endokrine Krebsdisposition dürfte sich durch den mütterlichen Anteil der Plazenta ebenfalls günstig beeinflussen lassen. Organotherapeutisch verwenden wir hierfür auch makromolekulare Extrakte aus Epiphyse, Zwischenhirn, Schilddrüse, Nabelschnur und verschiedenen anderen tierischen Organen in einem Kombinationspräparat. Seit Jahren werden damit bei parenteraler Dauersubstitution klinisch und ambulant günstige Wirkungen auf das Allgemeinbefinden und zum Teil auch auf das Tumorstadium erzielt [7].

Die *Deziduipräparate* werden aus jungen Rinderplazenten gewonnen, bei denen sich auf Grund der besonderen Art der Plazentation Dezidua und Chorion vollkommen voneinander trennen lassen. Nach *Ballou* und *McCarthy* können 25% einer durch Denaturieren einsträngig gemachten menschlichen DNS mit einer einsträngigen DNS des Rindes zu einem Doppelstrang renaturiert werden. Es besteht also zwischen Mensch und Rind eine gewisse genetische Verwandtschaft, die es erlaubt, Rinderplazenten therapeutisch anzuwenden. Diese genetische Verwand-

schaft beruht vermutlich auf phylogenetisch früh aufgetretenen Genarten (DNS), die Primitivfunktionen der Zellen auslösen und steuern und die wahrscheinlich beim Krebs teilweise defektmutiert sind. Wegen ihrer antigenen Eigenschaften ist eine therapeutische, parenterale Dauersubstitution solcher Makromoleküle aber nur bei geeigneten Verdünnungen möglich [8]. Wir beabsichtigen, nun aus der Dezidua Genabschnitte (DNS) zu isolieren, die den defekten Regulator- bzw. Operatorgenen in den Krebszellen entsprechen, und andererseits die internen Repressoren anzureichern.

Literatur

- [1] Jaehertz D. u. B.: Elemente der Bakterienphysiologie. Akademische Verlagsgesellschaft Frankfurt/M.
- [2] Chemie der Genetik 9. Cotloquium der Gesellschaft f. Physiol. Chemie 1958 in Mosbach. Springer Verlag, Berlin- Göttingen - Heidelberg 1959
- [3] Theurer K., Triebel: Therapiewoche 7. 340 (1957)-DBP 1033374
- [4] Graul, Rütter, Steiner: Med KJin. 59, 691 (1964)
Theurer: DBP 1090821; Ärztl. Prax. 11, 1121, 1167 (1959)
- [5] Jaehertz D., B Jaehertz. G. May: Med. Klin. 58, 18,752 (1963)
- [6] Wrba: Vortrag bei der X Jahrestagung über Zytoplasmatische Therapie, Stuttgart 1964
- [7] Tagungsberichte 1960-1963: Hausmitteilungen der vitOrgan GmbH. Stuttgart
- [8] Leitfaden 1964 über die Zytoplasmatische Therapie - vitOrgan GmbH. Stuttgart

Anschrift des Verfassers:
Prof. Dr. med. Karl E. Theurer,
Forschungslaboratorien für Organo- und immunotherapie, D-7302 Ostfildern

Erfahrungen bei der Tumorbehandlung mit dem Hochdosierungsschema von NeyTumorin®

!. Engelhard, Klosterneuburg/Österreich

Der vorliegende Bericht gibt meine Erfahrungen mit hochdosierten zytoplasmatischen Substanzen in der Praxis wieder. Er kann deshalb nur ein Erfahrungsbericht über die von mir behandelten Fälle sein, an denen die Wirksamkeit der Zytoplasmatischen Therapie aufgezeigt wird.

Wir setzen folgendes Behandlungsschema ein: Alle 2-3 Wochen eine Infusion von 400 ml physiol. Kochsalzlösung mit 225-300 mg NeyTumorin®-Sol plus 30 mg Neythymun®f+k-Sol. Diese Infusionen werden hervorragend vertragen. Lediglich bei zu schneller Einlaufgeschwindigkeit kommt es zu mäßigen Sinustachykardien und Zittern. Beides verschwindet schnell bei verlangsamter Tropfenfolge. Zur Erhaltung der Toleranz werden an jedem 3. oder 4. Tag 15 mg NeyTumorin®-Sol i.m. injiziert.

Wenn man als praktischer Internist mit alternativen Methoden beschäftigt ist, bekommt man sofort eine ganze Reihe von hoffnungslosen und ausbehandelten Karzinompatienten. Zuerst habe ich mich sicherlich mit etwas zuviel Enthusiasmus auf die Behandlung gestürzt und habe mit aussichtslosen Fällen begonnen. Ich



Dr. med. Irmgard Engelhard, Klosterneuburg

werde in meinem Bericht am negativen Ende mit zwei Fällen beginnen, bei denen die Freude über die Verbesserung des Allgemeinzustandes nur ganz kurz gedauert hat:

- Der erste Fall, eine 45jährige Patientin mit Aszites und Karzinombefall des ganzen Abdomens, der Primärtumor war unbekannt.
- Der zweite Fall, ein 40jähriger praktischer Arzt mit einem' ausbehandelten Appendixkarzinom. Der Tumor war von außen schon zu erta-

sten. Beide haben sich unter Zytoplasmatischer Therapie etwa fünf Wochen wohler gefühlt, aber dann war der Verlauf nicht mehr zu beeinflussen.

- Beim dritten Fall, einer jungen Frau, 29 Jahre, handelt es sich um ein diffuses Magenkarzinom, das subtotal reseziert wurde. Am Peritoneum bestand bereits eine Karzinose. Die Patientin hat sich fünf Monate ausgezeichnet gefühlt, es war in keinem Parameter ein Rezidiv zu finden. Dann, ganz plötzlich, hat sie einen Aszites bekommen und der Exitus war unaufhaltsam. Aber ich möchte doch auf den anatomisch-pathologischen Befund hinweisen. Im histologischen Präparat waren die Tumorzellen mit einem breiten bindegewebigen Randwall umgeben und massiv diffus lymphozytär infiltriert. Vielleicht wäre das Tumorgeschehen doch in einem früheren Stadium aufzuhalten gewesen.

- Bei meiner eigenen Mutter, 81 Jahre alt, Pankreaskopfkarcinom, wurde vor einem halben Jahr eine Umgehungsoperation durchgeführt. Derzeit ist sie vollkommen beschwerdefrei und in bestem Allgemeinzustand.

- Bei einem 59jährigen Mann wurde ein riesiges Rezidiv nach einer Rektumexstirpation diagnostiziert. Das Rezidiv war kindskopfgroß und hat zu einer Parese der Beine geführt. Der Patient wurde zunächst bestrahlt. Das Ergebnis war minimal. Dann wurde mit der hochdosierten Zytoplasmatischen Therapie begonnen. Die Paresen haben sich zwar nicht zurückgebildet, aber immerhin

hat er ein Jahr ohne Beschwerden, ohne Schmerzen zu Hause verbracht,

- Der nächste Fall ist sehr erfreulich: 63jährige Patientin. Rektumexstirpation, seit zwei Jahren ein präsakrales Rezidiv. Dieses Rezidiv wurde zunächst chirurgisch behandelt, dann wurde die Patientin mit Maximaldosen bestrahlt. In Graz wurde sie mit Hyperthermie und FU behandelt. Es kam zu keiner wesentlichen Änderung des Zustandes. Sie konnte die Wohnung nicht mehr verlassen, weil sie eine 4 cm breite Fistel mit ununterbrochener Sekretion hatte, Ab Januar 1985 wurde die hochdosierte Zytoplasmatische Therapie durchgeführt. Jetzt im Sommer konnte ich die Dosis schon reduzieren. Die Fistel ist jetzt stecknadelkopfgroß, trocken und die Patientin befindet sich in allerbestem Allgemeinzustand. Sie kann sich frei bewegen und sieht glänzend aus.

Es waren sechs Fälle, die mit der Zytoplasmatischen Therapie als Monotherapie behandelt wurden.

Weitere drei Fälle habe ich mit Zytostatika und Zytoplasmatischer Therapie kombiniert behandelt.

- 71jähriger Mann, Rektumexstirpation wegen Sigmakarzinom. Stadium Dukes C. im Frühjahr 1983. Damals bestanden bereits Lebermetastasen, ein Infiltrat über der Symphyse und ein präsakrales Rezidiv. Er wurde ein dreiviertel Jahr nur mit allgemeinen Maßnahmen behandelt. Danach bekam er einen Ileus und Lungenmetastasen. Es wurde eine Kolostomie angelegt. Postoperativ Beginn mit der kombinierten Zytoplasmatischen Therapie plus FU. Der Mann hat sich so gut erholt, daß er sein Normalge-

wicht erreicht hat, einen normalen Appetit, seiner Gartenarbeit und seinen diversen Hobbies nachgehen konnte. Dieser Zustand hat 14 Monate angedauert. Das ist doch immerhin beachtlich. Im CT war nach einem halben Jahr eine Sklerosierung der Leberherde, im präsakralen Infiltrationsprozeß eine ausgedehnte Verkalkung und eine Verkleinerung der Lebermetastasen festzustellen.

- 67 Jahre alter Patient, Resektion des Querkolons, Metastasierung des großen Netzes bereits vor zwei Jahren. Vor einem Jahr kam es zu einer Progredienz und Lebermetastasen. Es wurde versucht, eine arterielle Perfusion anzulegen. Das war nicht möglich, weil er Gefäßmalignome hatte. Daraufhin wurde die Zytoplasmatische Therapie plus FU durchgeführt. Dieser Mann lebt jetzt immerhin seit 14 Monaten vollkommen beschwerdefrei. bei einer geringfügigen Progression der Lebermetastasen im Ultraschall. Nur im letzten Monat wurde ein Lymphknotenbefall in der Leistenengegend festgestellt.

Die beiden letzten Fälle haben die FU-Behandlung nur etwa vier bis fünf Monate bekommen, weil dann Durchfälle aufgetreten sind und diese abgebrochen werden mußte. Es wurde die alleinige hochdosierte Zytoplasmatische Therapie weitergeführt.

- Der nächste Fall hat mich erstaunt. Es war eine 67jährige Dame mit Rektumkarzinom. Zweimal wurden Rezidive operiert und bei einem ausgedehnten Rezidiv ausgedehnt bestrahlt. Ich habe sie im April gesehen. Sie hatte perianal eine stark sezernierende riesige Tumorköhle, die

man gar nicht ausmessen konnte. Der Tumor war unbeweglich und von oben zu tasten. Sie konnte das Bett nicht verlassen und stand unter Suchtgiften. Ich habe mit der hochdosierten, kombinierten Zytoplasmatischen Therapie begonnen und habe diesmal Mitomycin dazugegeben. Es war für mich unfassbar: Schon kurze Zeit danach konnten die gesamten Analgetika weggelassen werden. Die Patientin hat sich erholt und Appetit bekommen. Sie ist wieder aufgestanden, die Sekretion hat nachgelassen und der Tumor war jetzt beweglich geworden. Daraufhin habe ich sie dem Chirurgen vorgestellt. Sie ist operiert worden, aber leider hat sie die Operation nicht überstanden.

Wenn man die einschlägige Literatur über die Behandlung kolorektaler Karzinome betrachtet, dann sieht man, daß FU, Mitomycin, 5FU + Metotrexat Ansprechraten von 20-30% haben. In deutschen Kliniken wurde 1984 eine Studie mit Nitrosoharnstoffen gemacht. 46% der Patienten waren Responder. Die Überlebenszeit der Responder betrug acht Monate, die der Nicht-Responder vier Monate. Wenn man damit die Ergebnisse der Zytoplasmatischen Therapie vergleicht, dann haben doch die Patienten, die mit hochdosierten zytoplasmatischen Substanzen behandelt worden sind, zumindest den Vorteil einer verbesserten Lebensqualität,

Kürzlich wurde in Wien bei einem Vortrag über Risiken der Alternativtherapie der Vorwurf erhoben, daß man falsche Hoffnungen erweckt. Aber man sagt den Patienten oder Angehörigen ja nicht, daß es sich um

ein Wunderheilmittel handelt, sondern daß man bei infauster Prognose versucht, die Lebensqualität zu verbessern. Fünf Patienten habe ich mit Einverständnis der Zytostatikabehandler noch zusätzlich mit Zytoplasmatischer Therapie behandelt. Es handelte sich bei diesen Fällen um Ovarial- und Mammakarzinome. Es war eindrucksvoll, in welchem Ausmaß sich die subjektive Lebensqualität sofort nach der ersten Infusion besserte.

Die vorgestellten Fälle zeigen ähnliche Ergebnisse wie sie von *Kisseler* und *Herzog* über die Kombinationstherapie von Zytostatika mit Ney-Tumorin® publiziert worden sind. Wegen der geringen Anzahl kann jedoch noch keine statistisch signifi-

kante Aussage gemacht werden. Alle fünf Patienten haben jedoch auf die Zytostatikatherapie angesprochen und das nach unserem Eindruck besser als bei der sonst üblichen Therapie.

Zum Schluß möchte ich dem Eindruck entgegenreten, die Fronten in den Kliniken gegenüber biologischen Therapiemethoden wie z. B. Ney-Tumorin® bei der Krebsbehandlung seien verhärtet, meinem Dafürhalten nach sind die Kliniker ganz offen.

Anschrift der Verfasserin:
Dr. med. Irmgard Engelhard, A. Bruckner
Gasse 3, A-3400 Klosterneuburg

Tumornachsorge in der Allgemeinpraxis

R. Hagen, Altötting

Der Hausarzt hat - rein menschlich gesehen - sicherlich den schwersten Teil bei der Versorgung und Behandlung von Tumorpatienten zu tragen. Er ist es meistens, der die Aufklärung geben muß, der das scheinbare oder tatsächliche Todesurteil mitteilen muß, der im Verlauf der Erkrankung Befunde interpretieren und ihre Wertigkeit aufzeigen muß. Insbesondere in den letzten Stunden ist es meistens der Hausarzt, der den Patienten betreut, seine Schmerzen und seine Todesangst lindern und die verzweifelten Angehörigen trösten muß.

Wenn man diese schwere Aufgabe mit den Therapiemöglichkeiten vergleicht, die die orthodoxe Medizin dem praktischen Arzt an die Hand gibt, so darf die häufig angetroffene Resignation nicht verwundern. Die Resignation sowohl beim Arzt als auch beim Patienten. Ich möchte vorausschicken, daß ich keine Spezialpraxis für Tumorpatienten, sondern eine ganz normale Landpraxis habe. Der Sinn dieses Referates soll es sein, Ihnen zu zeigen, daß durch die Mitbeziehung biologischer Behandlung in Kombination mit Zytostatika und anderen orthodox-medizinischen Methoden in einer normalen Praxis eine sinnvolle und in gewissem Sinne auch erfolgreiche Tumortherapie durchgeführt werden kann.

In den letzten dreieinhalb Jahren wurde ich in meiner Praxis mit 49



Dr. med. R. Hagen, Altötting

Karzinomkranken konfrontiert. 35 Patienten wurden entweder ausschließlich biologisch oder biologisch-zytostatisch behandelt. Insbesondere wurde die Zytoplasmatische Therapie bei diesen Patienten mit großem Erfolg eingesetzt.

Es lassen sich allgemein drei Gruppen von Malignompatienten unterscheiden, die in die Allgemeinpraxis kommen (Tab. 1). Hiervon ist Gruppe C mit 29 Patienten mit Abstand die stärkste Gruppe, sie wird gefolgt von Gruppe B mit 14 und Gruppe C mit 5 Patienten. Die Mehrzahl der Patienten ist also bereits im Endstadium, wenn sie in die Praxis zur Behandlung kommen.

Tabelle 1 Tumorpatienten in der Praxis

- Gruppe A**
aus der Klinik als „geheilt“ entlassene Patienten
- Gruppe B**
klinisch *anbehandelte* Patienten
- ambulante Fortführung der eingeleiteten Therapie
- Gruppe C**
klinisch *ausbehandelte* Patienten
- bei denen ein weiterer klinischer Aufenthalt keine Veränderung verspricht
- Patienten, „die zum Sterben nach Hause geschickt werden“

Die Situation der Onkologie

In der orthodoxen Onkologie hat sich in der Früherkennung, Operationstechnik und bei speziellen Tumoren - 7. B. den kindlichen Leukämien - in den letzten 20 Jahren Erhebliches getan. Ab einer gewissen Stufe aber - insbesondere bei den intestinalen Tumoren - haben sich die therapeutischen Möglichkeiten nicht geändert. Der Leidensweg ist durch die perfek-

Tabelle 2 Schulmedizinische Möglichkeiten der Tumortherapie in der Praxis

- a) Fortführung der vom Krankenhaus angeordneten Therapie (Zytostatika, Hormone, Antihormone)
- b) Neue zytostatische Therapie
- c) Schmerzbekämpfung
- d) Unterdrückung besonders belastender Symptome (z. B. Erbrechen, Schlaflosigkeit, Kreislaufzusammenbrüche)
- e) Psychologische Betreuung

tionierte Intensivmedizin eher noch länger und grausamer geworden.

Welche therapeutischen Möglichkeiten hat denn der Arzt, der biologische Heilmethoden ablehnt oder nicht kennt (Tab. 2)?

Punkt a) bedeutet im Grunde nichts anderes, als Rezepte zu schreiben und zu überprüfen, wann diese hochtoxischen zytostatischen Therapien abgesetzt werden müssen. Punkt b) kommt sicher nur für Kollegen in Betracht, die eine spezielle Ausbildung haben - für das Gros der niedergelassenen Ärzte sicherlich nicht. Und zu den Punkten c). d) und e): Das bleibt natürlich keinem Arzt erspart, aber Sie werden sehen, daß hier eben der biologisch therapierende Arzt erheblich mehr Möglichkeiten hat als der orthodox-schulmedizinische Kollege.

Das Spektrum des biologisch therapierenden Arztes ist, insbesondere durch die Zytoplasmatische Therapie, doch erheblich breiter (Tab. 3).

Natürlich liegt dieser Therapie auch ein anderes Verständnis der Tumorkrankheit zugrunde. Während die orthodoxe Medizin immer noch ein lokales Geschehen, einen lokalen Tumor therapiert, begreift die Naturheilkunde schon lange, daß die Geschwulst nur den Gipfel einer Allgemeinerkrankung darstellt. Gegen die Ansicht der Schulmedizin spricht, daß oft trotz optimaler Operation und Nachbestrahlung der Tumor an anderer oder gleicher Stelle weiterwächst - und die relativ hohe Wahrscheinlichkeit eines Zweitkarzinoms. Die Naturheilkunde geht davon aus, daß im Menschen permanent Zellen entarten und sich der lokalen Kontrolle entziehen, daß der Körper diese aus der Kontrolle gelaufenen

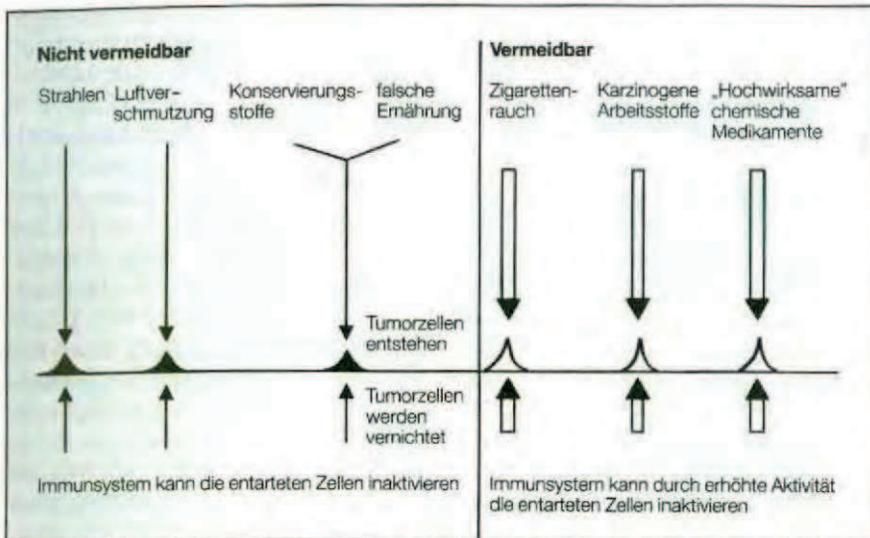


Abbildung 1 Aggressiv-karzerogene Faktoren

Zellen aber unschädlich machen kann.

Man könnte den linken Teil der Abbildung 1 interpretieren als den vernünftigen Zivilisationsmenschen, der eben den nicht vermeidbaren Karzinogenen ausgesetzt ist. Der rechte

Teil der Abbildung 1 stellt den unvernünftigen Zivilisationsmenschen dar, der mehr oder weniger freiwillig vermeidbare Karzinogene aufnimmt. Aber auch hier schafft es das Immunsystem oder die anderen Abwehrsysteme des Körpers noch mit dem Entartungspotential fertig zu werden.

Irgendwann beginnt aber dann der eigentliche Krebs (Abb. 2). In dem gestrichelten Bereich geschieht etwas, was bisher niemand exakt beschreiben kann. Das eigentliche Malignom entsteht. Oh es sich dabei primär um eine Veränderung des Zellkernes, zytoplasmatischer Anteile oder der Zellmembran handelt - alle drei Punkte werden diskutiert - hat für die biologische Therapie keine praktische Bedeutung.

Aus der Abbildung 2 ergibt sich auch, wie eine ganzheitliche Tumorthherapie aussehen muß:

Tabelle 3 Möglichkeiten der biologischen Therapie bei Tumorpatienten in der Praxis

- a) Zytoplasmatische Therapie mit Ney-Tumorin®-Sol
- b) Diätetische Maßnahmen
- c) Homöopathie
- d) Phytotherapie
- e) Akupunktur und Aurikulothérapie
- f) Spagyrische Medikamente (z. B. gewisse Mistelpräparate, Iscador, Rabjuven)
- g) Mehrschritt-Sauerstoff-Therapie nach Prof. v. Ardenne
- h) Hypnose
- i) Psychische Führung

- a) Tumorzellen zerstören und zwar möglichst alle!
 - b) - Das Immunsystem, die körpereigene Waffe, stimulieren.
 - Faktoren, die die Immunabwehr schwächen, möglichst eliminieren.
 - Immunsuppressive Substanzen, wie Zytostatika, mit Substanzen wie NeyTumorin® kombinieren, die das Immunsystem vor diesen aggressiven Substanzen schützen.
 - c) Das Milieu verändern - denn etwas muß falsch gelaufen sein, etwas muß die Entartung zugelassen haben.
2. *Endogene Noxen* z. B. Gärungsprodukte im Darmbereich infolge falscher Ernährung. Die chinesische Medizin geht davon aus, daß alle inneren Erkrankungen letztlich ihre Ursachen in einer Vergiftung des Darmes haben. Dieser Gedanke liegt auch zum Teil den Darmreinigungs- und Umstellungsdiäten von F. X. Mayr zugrunde. Vermutlich führt gerade die Darmreinigung zu einer wesentlichen Entlastung des Immunsystems und somit zur Verbesserung der Abwehrlage.
 3. *Psychogene Faktoren*: Soweit für mich die Literatur überschaubar ist, scheint es auch für die Malignomkranken ein spezifisches psychopathologisches Grundmuster zu geben. So wurde in einer Zusammenstellung der Ergebnisse verschiedener Autoren als wesentlich eine erhöhte Verdrän-

Unter Milieu möchte ich drei Bereiche unterscheiden:

1. *Exogene Noxen* (z. B. Rauchen, Alkohol, Umweltgifte). Diese müssen möglichst komplett vermieden werden.

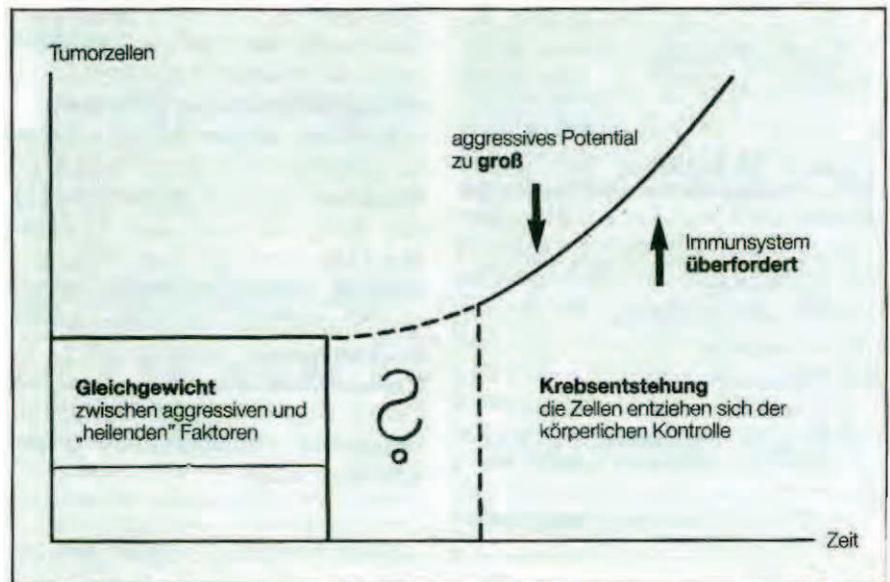


Abbildung 2 Krebsentstehung

gungstendenz von konfliktgeladenen Triebimpulsen und Gefühlen herausgearbeitet. Ich persönlich möchte sie als psychogene Störfelder bezeichnen.

Nach *Meerwein* führen prämorbid psychosoziale Faktoren frühzeitig zu einer emotionalen Besetzung jenes Körperorgans, das später an einem Malignom erkrankt. Aus Tierexperimenten ist bekannt, daß experimentelle und spontane Tumoren bei gestreßten Ratten (z. B. Isolation, Überbevölkerung, Elektroschock, Bedrohung, Übermüdung, Kälte usw.) schneller wachsen als bei dem vergleichbaren nicht gestreßten Kollektiv.

Immer wieder werden Einzelfälle berichtet, wo Menschen durch Psychoanalyse, eine große Liebe oder andere tiefgreifende seelische Veränderungen scheinbare Wunderheilungen erlebt haben. Umgekehrt können Menschen durch ein seelisches Trauma körperlich schwer krank - krebskrank werden.

Sicherlich besteht auch ein Zusammenhang zwischen Psyche und Ernährung - so dürfte es kein Zufall sein, daß alle große Religionen vor schweren geistig-seelischen Aufgaben, z. B. Initiationsprozessen oder bestimmten Ritualen ihre Priester fassen lassen.

Praktisches Vorgehen in der Praxis

Zunächst lasse ich den Patienten erzählen, wie er bisher behandelt wurde, was er weiß und worunter er besonders gelitten hat. Hier zeigt sich schon ganz von selbst, welche Bedeutung der Patient seiner Krankheit beimißt, vor welchen Komplikationen und welchen Nebenwirkungen er am meisten Angst hat. Man ist als Allgemeinarzt oft erstaunt, wie wenig Patienten in großen Kliniken über ihren Zustand aufgeklärt wurden und wie wenig mit ihnen besprochen wurde. Der Betroffene muß sich mit der malignen Krankheit auseinandersetzen. Das Gespräch mit einem Arzt oder einem Psychotherapeuten hilft nun, die Angst davor zu verlieren oder zu mindern.

Als nächstes werden dann die objektiven Befunde mit dem Patienten durchgesprochen und deren Bedeutung aufgezeigt. Auch hier scheint der Informationsfluß in den Kliniken oft recht schwach zu sein. Viele Patienten wissen gar nicht, was die einzelnen Befunde zu bedeuten haben und sind sehr froh, wenn man sie mit ihnen durchspricht. Diese vorbereitenden Maßnahmen nehmen sicher zwei bis drei Stunden in Anspruch bis dann jenes Vertrauensverhältnis hergestellt ist, das Voraussetzung ist, um über eine ganzheitliche oder kombinierte Therapie zu sprechen. Ob sich dann der Patient für die ganzheitliche oder kombinierte Tumorthherapie entscheidet, hängt natürlich

auch davon ab, in welchem Stadium sich seine Krankheit befindet. Bei schwer morbidem bzw. sterbenden Patienten steht ganz im Vordergrund der Therapie, die Angst vor dieser Erkrankung und vor dem Tode zu mildern und das Leid zu erleichtern. Für die ganzheitliche Tumorthherapie ergeben sich drei Patientengruppen, wie Tabelle 4 aufzeigt. Zu jeder dieser Gruppen möchte ich ein Beispiel anführen.

Tabelle 4 Für eine biologische Tumorthherapie in Frage kommende Patienten

- a) *Patienten*
 - die aus weltanschaulichen oder anderen Gründen primär eine biologische Tumorthherapie wünschen
- b) *Patienten*
 - die aus der schulmedizinischen Tumorthherapie aussteigen (Nebenwirkungen, keine Verbesserung des Allgemein- und Lokalbefundes)
- c) *Patienten*
 - die aus der Klinik als ausbehandelt entlassen werden, nicht geheilt sind, in der biologischen Heilweise ihre letzte Chance sehen

Patienten der Gruppe a) sind problematisch. Ich will Ihnen an einem Beispiel zeigen, daß es sehr wohl unsere Aufgabe ist, diesen Patienten die orthodox-medizinische Maßnahme nahezu legen und ihnen damit auch zu helfen. Es handelte sich um eine 42jährige Frau mit einem 2Vi kg schweren Tumor im Unterbauch. Er war gut tastbar und gut abgrenzbar. Es bedurfte meiner ganzen Überredungskunst, diese fanatisch biologisch orientierte Patientin von der Notwendigkeit einer Operation zu überzeugen. Bei der Operation wurden dann ein 2Vi kg schweres Zystom

entfernt und die Beschwerden der Patientin waren schlagartig verschwunden. Sie resultierten ganz einfach aus den Verdrängungserscheinungen des riesigen Tumors. Die Beispiele zu den Gruppen b) und c) möchte ich hinten anstellen und im Rahmen der Therapie dann ergänzen.

Therapie

Eine - und zwar die tragende Säule der Tumorthherapie stellt die Zytoplasmatische Therapie und hier wiederum das NeyTumorin®-Sol dar. Diese Therapie führt:

- a) zu einer Reduzierung der Tumormasse,
- b) zu einer Stimulierung des Immunsystems - beides ohne Reduzierung des subjektiven Wohlbefindens des Patienten,
- c) zu einem Schutz der Normalzellen bei Zytostatikawirkung und einer Reduzierung der Nebenwirkungen jener hochwirksamen Zellgifte.

Was ist NeyTumorin®-Sol eigentlich?

NeyTumorin® enthält Peptide und Proteine mit einem Molekulargewicht kleiner als 1 Million Dalton, die aus xenogenen Geweben isoliert worden sind und den „Biological Response Modifiers“ (BRM-Pro-

gramm, Fred Canc. Res. Fac. USA) zugerechnet werden.

Tabelle 5 zeigt Ihnen die Standarddosierung von NeyTumorin®-Sol. Bei Endstadien bzw. extrem empfindlichen Patienten muß dieses Schema modifiziert werden und die Dosissteigerung sehr viel langsamer vorgenommen werden. Bei sehr guter Verträglichkeit kann die Dosis andererseits um ein vielfaches gesteigert werden, ohne daß Nebenwirkungen zu befürchten sind. Dies zeigte die Studie von Kisseler und Herzog, bei der pro Woche 20 Ampullen NeyTumorin® verabreicht wurden.

Als Beispiel für die Möglichkeit der langsamen Steigerung darf ich Ihnen über einen 65jährigen Patienten mit einem zerfallenen Bronchialkarzi-

nom mit fortgeschrittener Tumorkachexie berichten. Bei ihm mußte bei den ersten beiden Injektionen sogar die Dilutionsstufe I noch verdünnt werden und erst nach drei Wochen wurde die Dilution Stärke III erreicht. Auf Wunsch des Patienten wurde dann wöchentlich dreimal 1 Ampulle Dilution Stärke III verabreicht. Mit dieser Therapie konnte der Schmerzmittelverbrauch von 4mal 1 Ampulle Temgesic® täglich auf 1 Ampulle reduziert werden. Das Allgemeinbefinden des Patienten stabilisierte sich einigermaßen und er konnte sogar kleine Mengen Rindfleisch zu sich nehmen, was vor der Therapie völlig unmöglich war. Vor zehn Wochen, drei Tage vor seinem Tod durch ein akutes Herz-Kreislauf-

Tabelle 5 Anwendungsschema - Praxis - zur ambulanten Behandlung

Mo	—	1. Tag	2 Amp.	NeyTumorin®-Dil. St. I (nach Vortestung mit 1 Amp. i.c./s.c.)	s.c. Odert.m. oder i.v.
Di	-	2. Tag	3 Amp.	NeyTumorin®-Dil.St.I	s.c. oder i.m. oder i.v.
Mi	-	3. Tag	3 Amp.	NeyTumorin®-Dil.St.II	s.c. oder im. oder i.v.
Do	-	4. Tag	3 Amp.	NeyTumorin*-Dil.St. II	s.c. oder i.m. oder i.v.
Fr	-	5. Tag	3 Amp.	NeyTumorin®-Dil.St.III	s.c. oder i.m. oder i.v.
Sa	-	6. Tag			
So	-	7. Tag			
Mo	.	8. Tag	1 Vial	NeyTumorin®-Sol	i.m. oder i.v.
Di	-	9. Tag			
Mi	-	10. Tag			
Do	-	11. Tag	2 Vials	NeyTumorin®-Sol	i.m. oder i.v.
Fr	-	12. Tag			
Sa	-	13. Tag			
So	-	14. Tag			
Mo	.	15. Tag	2 Vials	NeyTumorin®-Sol	i.m. oder i.v.
Di	-	16. Tag			
Mi	-	17. Tag			
Do	-	18. Tag			
Fr	—	19. Tag	2 Vials	NeyTumorin®-Sof	i.m. oder i.v.

Zusätzlich NeyTumorin®-Lingual 3mal täglich 8 bis 10 Tropfen.

Versagen meinte der Patient: „Es ist erstaunlich. Herr Doktor, wie gut es mir jetzt geht, obwohl ich doch bald sterben werde.“

In einem einzigen Fall wurde Ney-Tumorin®-Sol nicht vertragen. Es handelt sich dabei um eine 25jährige Patientin mit Zustand nach malignem Melanom. Das Melanom war operiert und nachbestrahlt worden. Obwohl sie als gesund entlassen worden war, litt sie unter schweren Depressionen, Leistungsschwäche, Appetitlosigkeit und an Schlafstörungen. Im Vordergrund stand eine immer stärker werdende Karzinophobie. Nach normaler Vordosierung mit den Ney-Tumorin®-Dilutionen Stärke I bis III kam es bei der i.v. Injektion von Ney-Tumorin®-Sol zu einem starken Flush, Schweißausbruch und Übelkeit. Obwohl die Patientin aufgrund dieser Reaktion die weitere Behandlung mit NeyTumorin®-Sol anzweifelte, betrachtete sie die Behandlung als erfolgreich. Die vorher genannten Depressionen, die Leistungsschwäche, die Appetitlosigkeit und sogar die Karzinophobie waren völlig verschwunden. Die Patientin kommt jetzt ca. alle sechs Wochen, um sich für eine Woche Dilutionen verabreichen zu lassen und fühlt sich bestens. Die zweite wesentliche Säule der biologischen Tumortherapie scheint die optimale Darmreinigung bzw. die Umstellungsdiät zu sein. So ist bekannt, daß gewisse Glaubensgemeinschaften mit streng vegetarischen Diätformen eine deutlich verminderte Karzinomhäufigkeit aufzuweisen haben. Manche intestinalen Tumoren scheinen hier gar nicht vorzukommen. Insbesondere die Diätformen von *C. Moerman* und *R. Breuß*

und *F. X. Mayr*, die meiner Meinung nach zu wenig beachtet werden, finden in meiner Praxis in Kombination mit der Zytoplasmatischen Therapie ihre Anwendung. Empfehlenswert ist auch die Krebsdiät nach Prof. *Zabel* und die Rote-Beete-Diät nach Dr. *Ferenci*. Daß sich langsam der Diätgedanke durchsetzt, zeigt sich z. B. darin, daß an der Grazer Universität für Strahlentherapie (vor und nach der Bestrahlung) eine streng laktovegetabile Kost empfohlen wird.

Welche Bedeutung die Diät in Kombination mit NeyTumorin® hat, möchte ich in einem Beispiel kurz demonstrieren. Es handelt sich um einen Patienten mit multiplen Basaliomen, die zum Teil schon mehrmals rezidiert sind. Wie bekannt ist, steigt der Malignitätsgrad mit jedem Rezidiv an. Als der Patient zu mir in die Praxis kam, hatte er an der Nase mehrere Basaliome. Er war nicht mehr bereit, sich wieder operieren zu lassen, ohne der Krankheit wirklich Herr zu werden. Nach einer Milch-Semmel-Diät nach *Mayr* und einer NeyTumorin®-Kur kam es zu einem dramatischen Rückgang der Tumore. Die Basaliome im Gesicht sind völlig, die Basaliome am Rücken zum Teil ganz verschwunden und zum Teil um ca. % zurückgegangen. Der Patient lebt jetzt rein vegetarisch und nimmt zusätzlich 3mal 5 Tropfen NeyTumorin® Lingual. Ich beobachte diesen Patienten jetzt seit insgesamt 1 Vi Jahren und der Zustand blieb seit der Therapie konstant.

Psychotherapie

Die dritte Säule der ganzheitlicheri Tumorthherapie - ich sollte sie eigentlich an die erste Stelle setzen - ist die psychotherapeutische oder psychoanalytische Betreuung. Ich persönlich hin überzeugt, daß eine wirkliche Krebsheilung - also die Sicherheit, daß die Erkrankung in absehbarer Zeit nicht mehr auftritt - nur möglich ist, wenn das psychogene Störfeld wirklich beseitigt werden kann.

Ich habe anfangs durch Hypnose versucht, verdrängte Inhalte und Ängste aufzudecken. In den letzten zwei Jahren bin ich dazu übergegangen, die Aufarbeitung im Sinne eines katathymen Bilderlebens ablaufen zu lassen. Diese Methode von *Leuner* geht davon aus, daß in einem ganz seichten Hypnosezustand - also im Grunde nur in einem Beruhigungszustand - der Patient seine spontanen Fantasien zu gewissen von mir vorgegebenen Bildern entwickeln kann. Bei drei Patienten habe ich dieses Verfahren sehr erfolgreich durchgeführt und diesen Patienten mit zum Teil relativ fortgeschrittenen Karzinomformen geht es mit einer Anamnese - diese werde ich als Beispiel noch anführen - sehr gut.

Letztlich ist die Methode, die man wählt, um Patienten ihre Verdrängung klar zu machen, sicherlich unwesentlich. Notwendig scheint aber zu sein, daß all jene Bereiche, die mit Haß oder Angst besetzt sind, aufgedeckt werden. Bei der oben genannten Ausnahme handelt es sich um einen 62jährigen Patienten, der vor fünf Jahren an einem Rektumkarzi-

nom operiert wurde und bei dem nach drei Jahren (1983) eine Lebermetastase festgestellt wurde. Aufgrund des Ultraschallbefundes zeigte diese Metastase eine relativ konstante Wachstumstendenz und hatte Anfang 1984 eine Größe von ca. 2V1 cm im Ultraschallbild.

Bei diesem Patienten führte ich nun die vorher zusammengefaßte ganzheitlich kombinierte Tumorthherapie durch. Das heißt: Er erhielt weiterhin sein Zytostatikum (Fluorouracil) zusätzlich aber auch NeyTumorin® dreimal 30 mg pro Woche. Nach der Darmreinigungsdiät nach *Mayr* wurde ein Ernährungsplan nach *Moerman* aufgestellt und die eben erwähnte Hypnosetherapie nach *Leuner* durchgeführt. Nach dieser Therapie kam die Metastase zum Stillstand. Im Januar 1985 stellten die Kollegen der Münchener Klinik fest, daß die Metastase sogar rückläufig ist und nur noch eine Größe von ca. 1,5 cm hatte. Der Patient fühlte sich wohl und die Befunde blieben bis Ende Juli unverändert. Zu diesem Zeitpunkt wurde seine Tochter schwer krank.

Der Patient brach die Therapie ab und kam nur noch zweimal in der Woche zur Fluorouracil-Behandlung. Innerhalb von 14 Tagen brach das Immunsystem des Patienten offensichtlich völlig zusammen. Die Nebenwirkungen der sonst gut vertragenen Zytostatikatherapie zwangen zum Absetzen dieses Medikamentes. Innerhalb von drei Wochen kam es zu einem völligen Verfall des Patienten. Erneute Kontrollen Anfang September dieses Jahres zeigten jetzt mehrere Metastasen in der Leber, der Patient starb vier Wochen

später. Dieses Beispiel zeigt, daß Tumortherapie eine Dauertherapie ist und daß man sie zumindest über einen sehr langen Zeitraum durchführen muß!

Die noch angeführten biologischen Therapieformen wie Homöopathie, Phytotherapie, Akupunktur etc., habe ich sozusagen symptomatisch im Einzelfall mit eingesetzt. Obwohl die Homöopathie bei einem Karzinom keine Wachstumshemmung oder gar Tumorzerstörung bewirken kann, scheint sie den Gesamtverlauf doch günstig zu beeinflussen, wenn man ein Similc findet. Hier ist hauptsächlich die Gesamtheit der Symptome vor der Operation zu beachten. Insbesondere in den letzten Tagen und Stunden hat sich die Homöopathie als eine optimale „Sterbehilfe“ erwiesen. Sterbehilfe möchte ich hier wirklich als Begriff-weder als Lebensverlängerung noch Lebensverkürzung - verstanden wissen. Lachesis, Phosphorus, Carbo vegetabilis, Arsenicum album und Tarantula (nachzulesen im Buch von Jost *Künzli*: Zur Theorie der Homöopathie, Kents Vorlesungen über Hahnemanns Organon", Tab. 6).

Meine dreijährigen Erfahrungen lassen sicher keine statistisch exakte Auswertung zu - sie haben mich aber in der Überzeugung bestärkt, daß sich durch eine zusätzliche biologische Therapie mit NeyTumorin®-Dilutionen und NeyTumorin®-Sol, unter zusätzlicher Beachtung der Ernährung, das Befinden der Krebspatienten in den letzten Wochen und Monaten deutlich verbessern läßt.

Als ich vor zehn Jahren an der medizinischen Universitäts-Poliklinik in München Medizinalassistent war.

Tabelle 6 Erhaltung der Lebensqualität bis zum Ende durch Homöopathie (aus: „Zur Theorie der Homöopathie“, Kents Vorlesungen)

Phosphor (in sehr hohen Prozenten)

- Fieber
- brennende Haut
- Atemnot
- brennender Pust

Lachesis (> C 200)

- Leergefühl
- Übelkeit
- Engegefühl

Carbo vegetabilis (*Birkenkohle*)

- Agonie, Kachexie, Folge schwächender KH
- kalter Schweiß, verlangen ständig gefächelt zu werden

Arsen

- brennende Hitze
- Angst

Seeale (*Mutterhorn-Fungi*)

- brennende Hitze
- Angst

Tarantula eubensis (C 30)

- für die letzten Stunden des Lebens

sagte mir ein erfahrener Kollege: „Alles, was in der Therapie eines Malignomkranken nur die geringste Aussicht auf Erfolg oder Linderung hat, muß eingesetzt werden.“ Die biologischen Methoden, insbesondere die Zytoplasmatische Therapie, so meine ich, erfüllen diese Forderung.

Literatur

- [1] Douwes F. R.: Therapiewoche 33, 79 (1983)
- [2] Douwes F. R.: Erfahrungsheilkunde 3a, 37(1984)
- [3] Fudalla S. G.: Biologische Medizin 6, 555(1983)
- [4] Gillissen G., K., E. Theurer: New aspects in physiological antitumor substances. S. Karger-Verlag, August 1983
- [5] Kisseler B., Th. Stiefel: Therapiewoche 33, 4993 (1983)
- [6] Köstler W.: Therapiewoche 33, 89. (1983)

- [7] Ketelsen U- P.: Krebsgeschehen 15, i (1983)
- [8] Landman-Kaspers: „Krebs - psychische Hintergründe“. Aurum-Verlag 1981
- [9] Letnansky: Erfahrungsheilkunde 3, 171 (1981)
- [10] Maurer H. R.: Therapiewoche 33, 144-150(1983)
- j11] Munder P. G. ei al.: Onkologie 5. 2 (1982)
- j12] Moerman C., R. Breuß: Krebs, Aurum-Verlag 1980
- [13] Porcher H Med. Klinik 77, 10 (1982)
- 114] Rauch E.; Die Darmreinigung nach Dr. med. F. X. Mayr. Haug-Verlag 1978
- [15] Röhrer H. Erfahrungsheilkunde 3a, 41 (1984)
-]16] Seeger P. G.: Krebs-Problem oder Ausweg? Verlag für Medizin Dr. Ewald Fischer 1974
- [17] Stiefel Th.: Erfahrungsheilkunde 3a, "2 (1984)
-]18[Tepperwein K Geistheilung durch sich selbst, Goldmann Verlag 1983
- [19] Theurer K. E.: Therapiewoche 33. 17 (1983)
- [20] Vogl A : Biologische Medizin 3. 116 (1980)
- [21] Walter R.: Therapiewoche 33,87 (1983)

Anschrift des Verfassers:
 Dr. med. R. Hagen, HerrenmuhlMraße 7h.
 8262 Altötting

Wirksamkeit von NeyTumorin®-Sol in Kombination mit Radio- und Chemotherapie bei High- und Low-risk-Patientinnen mit Mammakarzinom

O. F. Lange/J. Schlechtingen
Robert-Janker-Klinik, Bonn

In der gegenwärtigen onkologischen Therapie liegt der Schwerpunkt auf Strahlen- und Chemotherapie. Hinzu kommt bei hormonabhängigen Tumoren wie Mamma- und Prostatakarzinom, aber auch beim Hypernephrom, die Hormontherapie.

Bei diesen Therapiemöglichkeiten ist jedoch nach einer anfänglichen stürmischen Entwicklung in den letzten Jahren eine gewisse Stagnation eingetreten, insbesondere, was Überlebenszeit und Heilungsrate anbelangt. In der Strahlentherapie haben die Einführung der Hochvolttechniken und die computergesteuerte Bestrahlungsplanung zu besseren Ergebnissen geführt. Die optimale Dosisverteilung im Zielvolumen bei größtmöglicher Schonung des gesunden Gewebes hat die Nebenwirkungen minimiert und den kurativen Effekt gesteigert. Ob der Einsatz modernster Techniken (Bestrahlung mit schweren Teilchen etc.) zu weiteren Fortschritten führt, bleibt abzuwarten.

Die Ansprechraten der zytostatischen Chemotherapie haben sich bei vielen Tumoren in den letzten Jahren durch Einführung der Polychemo-



Dr. O. F. Lange, Bonn

rapie verbessert. In Einzelfällen sind Tumorheilungen durch alleinige medikamentöse Therapie möglich. Eine große Zahl der bösartigen Tumoren ist jedoch weiterhin durch zytostatische Chemotherapie nur palliativ zu beeinflussen.

Bedeutsame Fortschritte in der On-

kologie sind in Zukunft am ehesten durch multimodale Therapieverfahren zu erreichen [2]. Hierunter ist eine Kombination der verschiedenen Therapiemöglichkeiten mit verschiedenen Ansatzpunkten unter Berücksichtigung des optimalen Timing zu verstehen (Tab. 1). Entscheidend ist das gemeinsame interdisziplinäre Vorgehen, um ein multimodales Therapiekonzept individuell für den Patienten aufstellen zu können.

Multimodale Therapiekonzepte entwickeln

Weltweit wird unter den Radioonkologen in zunehmendem Maß der Einsatz der kombinierten simultanen Strahlen- und zytostatischen Chemotherapie diskutiert [1],

Im Blickpunkt stehen seit einigen Jahren auch die sog. *biological response modifiers*. Ihre endgültige Einbindung in ein multimodales Therapieverfahren neben den etablierten Therapiemodalitäten steht noch aus. Zu den biological response modifiers zählen Stoffe, die im weitesten Sinne auf die Auseinandersetzung des Tumorpatienten mit dem Tumor Einfluß nehmen. Hierzu zählen die in Tabelle 2 angegebenen Substanzklassen [2].

Welcher Stellenwert ist nun einer Zytoplasmatischen Therapie, und hier insbesondere NeyTumoren®, im Rahmen einer multimodalen Tumorthherapie beizumessen?

Tabelle 1
Multimodale Therapieverfahren

Chirurgische Maßnahmen
Radiotherapie
Polychemotherapie
Hormontherapie
biological response modifiers

Tabelle 2 **Biological response modifiers**

Immunmodulatoren, organisch und anorganisch
Interferone und Interferon-Inducer
Thymosine
Lymphokine, Zytokine
Antikörper, polyklonal und monoklonal
tumorassozierte Antigene
Makrophagen
Lymphozyten-Subpopulationen
Zytoplasmatische Therapie
allogene Immunisation
Plasmapherese

Die bisherigen Untersuchungen in Tierexperimenten und Zellkulturen haben dokumentiert, daß NeyTumoren® eine tumorostatische bzw. tumorozide Wirkung hat. Der Wirkmechanismus scheint eine selektiv an der Tumorzelle angreifende Proliferationshemmung zu sein. Andererseits wurde eine unspezifische immunstimulierende Wirkung, insbesondere eine Steigerung bestimmter zellvermittelter Abwehrmechanismen, festgestellt [4, 5, 6, 7],

In einer klinischen Pilotstudie wurde nachgewiesen, daß bei Patientinnen mit ausbehandeltem, generalisiert metastasiertem Mammakarzinom in terminalen und präterminalen Stadien die Monotherapie mit NeyTumoren® in einigen Fällen zu vor-

übergehender Besserung des Allgemeinbefindens, Steigerung des Appetits und bei kachektischen Patientinnen zu Gewichtszunahme führen kann. Zudem war eine Schmerzlinderung sowie in Einzelfällen eine objektivierbare Tumorrückbildung feststellbar [3].

Studienziel

Ziel dieser prospektiv angelegten, randomisierten klinischen Studie war, die Wirkung der Zytoplasmatischen Therapie als eine zusätzliche Therapiemaßnahme bei der kombinierten Strahlen- und zytostatischen Chemotherapie zu untersuchen.

Es sollte geprüft werden, ob durch den supportiven Einsatz von Ney-Tumorin® die subjektive Verträglichkeit der simultanen radio- und zytostatischen Stoßtherapie verbessert werden kann, ob die Komplikationsrate gesenkt werden kann und die chemotherapiebedingte Knochenmarksdepression weniger ausgeprägt ist.

Patientengut

Im Rahmen der Studie wurden 89 Patientinnen mit histologisch gesichertem Mammakarzinom behandelt. 49 Patientinnen mit relativ günstiger Prognose (Low-risk-Gruppe) wurden nach einem weniger aggressiven Zy-

Tabelle 3 Altersverteilung Low-risk-Gruppe: n = 49

Kontrollgruppe: n = 24
Altersmedian: 56 Jahre (40-74 Jahre)
Verumgruppe: n = 25
Altersmedian: 58 Jahre (35-70 Jahre)

Tabelle 4 Altersverteilung High-risk-Gruppe: n = 40

Kontrollgruppe: n = 20
Altersmedian: 52 Jahre (30-68 Jahre)
Verumgruppe: n = 20
Altersmedian: 50 Jahre (39-72 Jahre)

Tabelle 5 Einschlusskriterien low risk

Auftreten des Mammakarzinoms in der Postmenopause
histologischer Nachweis eines hoch- oder mäßiggradig differenzierten Tumors (Grading I oder II)
langsames Tumorwachstum
positiver Hormonrezeptorstatus
primär lokoregionär oder ossäre Metastasierung
langes tumorfreies Intervall zwischen Erstbehandlung und Metastasenmanifestation

Tabelle 6 Einschlusskriterien high risk

Auftreten des Mammakarzinoms in der Prämenopause
histologischer Nachweis eines undifferenzierten bzw. soliden, invasiv wachsenden Karzinoms (Grading III)
rasche Tumorprogredienz
negativer Hormonrezeptorstatus
primär viszerale Metastasierung
kurzes tumorfreies Intervall (Metastasierung früher als zwei Jahre nach kurativer Erstbehandlung)

tostatikaschema behandelt als die 40 Patientinnen mit schlechter Prognose (High-risk-Gruppe). Die Altersverteilung ist aus den Tabellen 3 und 4 zu entnehmen.

Der Hälfte der in die Studie aufgenommenen Patientinnen wurde zusätzlich NeyTumorin® verabreicht. Dabei erfolgte die Zuteilung der Patientinnen zu dieser Zusatzbehandlung durch Randomisierung. Die Einschlusskriterien für die Low- bzw. High-risk-Gruppe sind in den Tabellen 5 und 6 dargestellt.

Therapieschemata

Bei allen Patientinnen erfolgte eine Strahlentherapie unter üblichen Telekobalt-Hochvoltbedingungen mit der in der palliativen Tumorthherapie üblichen Dosierung.

Die Zytostatikatherapie in der Low-risk-Gruppe bestand aus:

Tag 1 und 2: jeweils 1 mg Vincristin i.v.

Tag 2 und 3: jeweils 25 mg Trofosfamid pro kg Körpergewicht oral

Die Hälfte dieser Patientinnen wurde zusätzlich über 20 Tage mit NeyTumorin® nach folgendem Schema behandelt:

Tag 1: morgens und abends je 1 Amp. NeyTumorin®-Dilution St. I, i.v.

Tag 2: morgens und abends je 1 Amp. NeyTumorin®-Dilution St. II, i.v.

Tag 3: morgens und abends je 1 Amp. NeyTumorin®-Dilution St. III, i.v.

Tag 4 bis 8: je 1 Amp. NeyTumorin®-Sol i.v.

Tag 9 bis 20: je 1 Amp. NeyTumorin®-Sol i.m.

In der NeyTumorin®-Gruppe wurde die Chemotherapie erst nach einer Vorbehandlung mit NeyTumorin® nach Tag 5 verabreicht.

Bei den Patientinnen in der High-risk-Gruppe wurde ein aggressiveres Zytostatikprotokoll angewandt:

Tag 1 und 2: jeweils 1 mg Vincristin i.v.

Tag 2, 4, 6, 8 und 10: jeweils 60 mg Ifosfamid pro kg Körpergewicht i.v.

20 der insgesamt 40 Patientinnen dieser Gruppe wurden über 25 Tage zusätzlich mit NeyTumorin® behandelt. Dabei wurde dasselbe Schema wie in der Low-risk-Gruppe angewandt. Die intramuskulären Injektionen mit NeyTumorin®-Sol wurden jedoch bis zum 25. Tag fortgeführt.

Beurteilungsparameter

Als Kriterien zur Beurteilung des Effekts der supportiven NeyTumorin®-Behandlung wurden angewandt:

- das subjektive Befinden, von der Patientin selbst täglich mit besser, gleich oder schlechter angegeben,
- der Appetit, täglich skaliert nach den subjektiven Angaben gut, mittel, schlecht,

- die Brechhäufigkeit während und nach der Chemotherapie,
- die Änderung des Körpergewichts im Zeitraum zwischen Erstuntersuchung und Studienende (20. bzw. 25. Tag),
- der Verlauf der laborchemischen Laborparameter für Leberfunktion, Nierenfunktion und Blutbild.

Ergebnisse

Subjektives Befinden: Die Patientinnen der NeyTumorin®-Gruppe gaben häufiger an, die Strahlen- und Chemotherapie gut vertragen zu haben, als in der Kontrollgruppe. Die beobachteten Unterschiede waren sowohl in der High- wie auch in der Low-risk-Gruppe nachweisbar, jedoch nicht statistisch signifikant.

Appetit: Die Patientinnen der Low-risk-Gruppe gaben in der Verumgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe etwas besseren Appetit an, wobei der Unterschied klinisch auffällig, jedoch nicht statistisch signifikant war.

In der High-risk-Gruppe war der Unterschied zwischen den beiden Gruppen deutlicher und statistisch signifikant (Mittelwert der Scores: Kontrollgruppe 2,24, Verumgruppe 1,66).

Chemotherapie durch NeyTumorin® besser verträglich

Brechhäufigkeit: Die maximale Brechhäufigkeit lag bei der Low-risk-Gruppe am dritten Chemotherapie-tag. Zu diesem Zeitpunkt hatten zehn von 24 Patientinnen der Kontrollgruppe Brechreiz, hingegen nur fünf von 25 der Verumgruppe. Diese Differenz war statistisch jedoch nicht signifikant, wenngleich klinisch bedeutsam.

In der High-risk-Gruppe mit der aggressiveren Chemotherapie war der Unterschied deutlicher ausgeprägt und statistisch signifikant. Im Zeitraum zwischen dem sechsten und 25. Tag klagten 19 von 20 Patientinnen der Kontrollgruppe, jedoch nur zehn von 20 der Verumgruppe über Erbrechen.

Änderung des Körpergewichts: Bei der Low-risk-Gruppe fand sich auch hier ein Vorteil der NeyTumorin®-Gruppe, ohne daß eine statistische Signifikanz vorlag (Abnahme des Körpergewichts in der Verumgruppe 0,58 kg, in der Kontrollgruppe 1.43 kg) bezogen auf die Low-risk-Gruppe.

Deutlicher war auch hier der Unterschied in der High-risk-Gruppe: Verumgruppe 1,2 kg Gewichtsverlust gegenüber 3,5 kg in der Kontrollgruppe als mittlere Gewichtsabnahme. Dies ist statistisch signifikant.

Laborwerte: Hier fanden sich sowohl in der High- als auch in der Low-risk-Gruppe keine wesentlichen Unterschiede.

Diskussion

Das Ausmaß der subjektiven Nebenwirkungen einer kombinierten Strahlen- und zytostatischen Polychemotherapie kann beim Mammakarzinom durch den zusätzlichen Einsatz der Zytoplasmatischen Therapie in Form des NeyTumorin® in der dargelegten Dosierung herabgesetzt werden. Dieser Unterschied zwischen Verum- und Kontrollgruppe ist bezüglich Brechreiz, Appetit, Gewichtsverhalten und subjektiven Befindens in der High-risk-Gruppe wesentlich deutlicher ausgeprägt als bei den Low-risk-Patientinnen. Der Grund hierfür dürften die geringeren Nebenwirkungen der mildereren Chemotherapie bei den Low-risk-Fällen sein.

Die erheblichen Begleiterscheinungen der aggressiven Zytostatikatherapie bei den High-risk-Patientinnen konnten durch den supportiven Einsatz von NeyTumorin® deutlich und statistisch signifikant gebessert werden. Die Lebensqualität der supportiv behandelten Patientinnen war besser als in der Kontrollgruppe. Hier kann der klinische Einsatz von NeyTumorin® empfohlen werden.

Ein signifikanter myeloprotektiver Effekt konnte durch die angegebene Dosierung von NeyTumorin® nicht nachgewiesen werden.

Weitere Untersuchungen müssen zeigen, ob Remissionsrate und Remissionsdauer durch den zusätzlichen Einsatz von NeyTumorin® verbessert werden können und ob durch höhere Dosierung der zytoplasmatischen Therapeutika ein myeloprotektiver Effekt zu erreichen ist.

Literatur

- [1] Abstracts 65. DI Röntgenkongreß, Zentralblatt Radiologie, 12α, Heft2, 131-136(1984)
- [2] Berdel W. E., U. Fink: Internistische Tumorthherapie. Münch. med. Wschr 126.1166-1171 (1984)
- [3] Lange O. F.: Piloterfahrungen mit NeyTumorin®-Sol bei der Behandlung generalisiert-metastasierender Mammakarzinome. Therapiewoche 34, Heft 26 A, 71-76 (1984)
- [4] Letnansky K.: Die spezifische Hemmwirkung von NeyTumorin®-Sol und Fraktionen aus Plazenta auf Tumorzellen. Therapiewoche 34, Heft 26 A, 54 (1984)
- [5] Munder P. G. et al.: Amitumorale Wirkung xenogener Substanzen in vivo und in vitro. Onkologie 5, Nr. 2, 2-7(1982)
- [6] Stiefel Th.: Analytische und biologische Standardisierung von NeyTumorin®-Sol in Tumorzellkulturen, Therapiewoche 34, Heft 26 A, 44-47 (1984)
- [7] Theurer K. E.: Die zytoplasmatische Tumorthherapie. Krebsgeschehen 1, 12-13 (1983)

Anschrift der Verfasser: Dr. med. Oliver F. Lange, Dr. med. Johannes Schlechtingen, Robert-Janker-Klinik, Fachklinik für Tumorerkrankungen, Baumschulallee 12-14, D-5300 Bonn 1

Klinische Erfahrungen mit NeyTumorin®-Sol bei Hypernephrom und metastasierendem kolorektalem Karzinom

F. R. Douwes¹ / F. MigeocP

Sonnenberg-Klinik, Bad Sooden-Allendorf
(Direktor: Dr. med. F. R. Douwes)



Dr. F. R. Douwes, Bad Sooden-Allendorf

Die Zytoplasmatische Therapie nach *Theurer* [14] in Form von xenogenen sulfatierten Organlysaten hemmt in experimentellen Reihen unkontrolliertes Zellwachstum deutlich. *Munder* et al. [11] stellten am Methylcholanthren-induzierten Fibrosarkom der Maus unter der Applikation des xenogenen Mischpräparats NeyTumorin®-Sol mit einer Latenz von zwei bis

drei Wochen eine Regression des Tumorumfanges fest. An einer mit Cyclophosphamid behandelten Mäusekontrollgruppe zeigte sich eine zeitlich begrenzte, geringe Beeinflussung des Tumorwachstums. Die mit dem xenogenen Material behandelten Mäuse überlebten deutlich länger.

An Zellkulturen mit malignen Melanomzellen und diploiden Fibroblasten konnte die selektive Hemmung der malignen Proliferation durch die Organlysate demonstriert werden. Das Chemozytostatikum 6-Mercaptopurin dagegen wirkte zwar stärker kanzerostatisch auf die malignen Melanomzellen, aber auch unselektiv zellhemmend auf die benignen Fibroblasten.

In weiteren Testreihen konnte eine Kreuzimmunisierung zwischen onkofetalen Antigenen im applizierten Organlysat und tumorspezifischen Transplantationsantigenen des Transplantatsarkoms der Maus als zellhemmender Faktor ausgeschlossen werden, ferner eine eventuelle Endotoxinwirkung des xenogenen Organlysats.

Aufgrund der vorliegenden Ergebnisse an menschlichen Zelllinien *in vitro* und an Transplantattumoren der

Maus wurde die Wirkung an menschlichen Tumoren in vivo in Pilotstudien geprüft. Inzwischen liegen Erfahrungen in der alleinigen Anwendung der xenogenen Organlysate und in der Kombination mit Zytostatika vor.

Lindemann [8] registrierte bei radiologisch und chemotherapeutisch vorbehandelten Patienten mit metastasierenden Tumoren unterschiedlicher Provenienz nach Behandlung mit xenogenen Organlysaten (NeyTumoren®-Sol) signifikant mehr Einjahresüberlebende als in einer Kontrollgruppe. **Reuter** [12] erzielte bei elf Patienten mit metastasierendem Hypernephrom durch die Kombination von autologer passiver Tumorphosphierung und Applikation von xenogenen Organlysaten (NeyTumoren®-Sol) Verläufe mit jahrelanger Remission. **Douwes** [1, 2] konnte in kleinen Kollektiven von zehn bis 20 Patienten die zytostatische Wirksamkeit von NeyTumoren®-Sol bei metastasierendem Hypernephrom und bei der monoklonalen Gammopathie, insbesondere vom Subtyp IgG, zeigen. In mehreren Fällen konnten jahrelange Langzeitremissionen induziert werden.

NeyTumoren® gegen Rektumkarzinom

Die zytostatische Therapieresistenz des metastasierenden kolorektalen Karzinoms führte in der vorliegenden Studie zum Therapieversuch mit xe-

nogenen Organlysaten bei chemozytostatisch ausbehandelten oder die zytostatische Therapie ablehnenden Patienten.

Im Zeitraum von März 1982 bis Januar 1984 wurden 19 Patienten mit metastasierendem kolorektalem Karzinom in Form einer Monotherapie mit NeyTumoren®-Sol behandelt. Voraussetzung zur Aufnahme in die Studie waren: Alter unter 75 Jahren, *Karnofsky-Index* mindestens 60%, keine zusätzlichen schweren internistischen Erkrankungen, keine Myelosuppression in Form von Leuko- oder Thrombopenie, letzte Zytostase mindestens zehn Wochen zurückliegend, meßbarer Tumorparameter- und Tumormarkerverlauf (CEA und/oder CA 19-9). Die Behandlung mit NeyTumoren®-Sol mußte nach Vorbehandlung mit den Dilutionen mindestens zwei Monate mit wöchentlich mindestens vier Ampullen i.m. (60 mg Trockenlyophilisat pro Woche) erfolgt sein.

Die Protokolle von 15 der 19 Patienten waren auswertbar. Das mittlere Alter lag zu Therapiebeginn bei 59 Jahren; der *Karnofsky-Index* betrug zu diesem Zeitpunkt in drei Fällen 100%, dreimal 90%, zweimal 80%, dreimal 70% und viermal 60%, im Mittel 79%. Sieben Patienten waren zytostatisch nicht vorbehandelt. Acht Patienten hatten unterschiedliche Regimes erhalten, zwei von ihnen mehrere Schemata.

Sitz des Primärtumors war in sieben Fällen das Rektum und je viermal das Sigmoideum und das Colon ascendens mit Coecum. Das rezidivfreie Intervall betrug bei zwölf Patienten im Mittel $24,6 \pm 15,2$ Monate. Ein Patient war primär inoperabel, zwei

wiesen zum Zeitpunkt der Diagnose bereits inoperable Metastasen in der Leber auf. Metastasierungslokalisation war zehnmal die Leber, sechsmal die Umgebung des Primärtumors, dreimal die Lunge, ferner Peritoneum und Omentum majus.

Als komplette Remission (CR) wurde das Verschwinden sämtlicher Tumormanifestationen gewertet. Eine partielle Remission (PR) bestand bei Volumentrückgang des größten Tumors unter 50% des Ausgangsvolumens. Bei geringerem Rückgang oder unveränderter Größe unter laufender Therapie wurde minimales Ansprechen (MR) bzw. „no change“ (NC) angenommen. Eine Progression (PD) bestand bei Vergrößerung des Tumordurchmessers.

Ergebnisse

Bei vier Patienten stellten wir als Therapieresultat eine minimale Remission oder einen No-change-Status fest. Sie wurden als Responder bezeichnet. An sieben Patienten schritt das Tumorleiden unter der Therapie weiter fort; sie zählten zu den Non-Respondern. Komplette oder partielle Remissionen beobachteten wir nicht.

Die Zeit bis zum Wiedereinsetzen einer apparativ gemessenen Progression dauerte bei den acht Respondern 1,0, 1,5, 2,0, 2,0, 3,0, 3,0, 9,0 und 12,0 Monate, im Mittel 4,2 Monate.

Der Patient mit dem neunmonatigen Ansprechen ist der älteste Kranke in der Studie. Er hatte ein inoperables

Therapieresultate					
	CR	PR	MR	NC	PD
unbehandelt	0	0	2	2	3
vorbehandelt	0	0	2	2	4
gesamt	0	0	4	4	7

Rektumkarzinom, das 17 Monate vor Therapiebeginn diagnostiziert worden war, ohne evidente Fernmetastasierung; eine zytostatische Vorbehandlung bestand lediglich aus analgetischer Dosierung (120-h-Infusion von 5-FU). Die Patientin mit unverändertem, seit zwölf Monaten anhaltendem No-change-Status, hatte ein Karzinom des Colon ascendens. Fünf Monate nach rechtsseitiger Hemikolektomie entstand eine intrahepatische Destruktion parallel zu einem Anstieg des carcino-embryonalen Antigens (CEA). Seit Beginn der Therapie mit Organlysaten sind Leberdestruktion und CEA annähernd unverändert geblieben.

Die mittlere Überlebenszeit für die Responder mit no change und minimaler Remission liegt bei 7,6 Monaten, die für Non-Responder bei 4,4 Monaten. Für das Kollektiv der 15 Patienten errechnet sich eine mittlere Überlebenszeit von 6,1 Monaten.

Organlysat gut verträglich

Eine Toxizität im Sinne zytostatischer Effekte auf Normalgewebe be-

Tabelle 1 Häufigkeit spontaner Remissionen bei Hypernephrom (nach DeKernion u. Börry, 1980)

Autoren	Jahr	Patientenzahl	Spontanremissionen
Riehes	1964	130	0
Minsetal.	1966	97	1
von Schrub	1967	232	0
Middleton	1967	100	0
Markewitzetal.	1967	141	0
Rafla	1970	244	0
Skinneretal.	1972	77	1
Bloom	1973	195	2
Montieetal.	1977	78	0
Dekernion	1978	86	1
Gesamt		1380	5 (=0,4 %)

Tabelle 2 Spontane Metastasenrückbildung bei Nierenzellkarzinom nach Nephrektomie

Autoren	Jahr	Patientenzahl	Spontanremissionen
Minsetal.	1966	57	1
Middleton	1967	33	0
Myeretal.	1968	20	0
Rafla	1970	14	0
Bottiger	1970	100	0
Wagle u. Scale	1970	80	2
Skinneretal.	1972	77	1
Johnson et al.	1975	45	0
Lokich u. Harrison	1975	43	0
Montieetal.	1977	25	0
Patel u. Lavengood	1978	25	0
Dekernion	1978	52	0
Gesamt		571	4

obachteten wir bei den mit den xeno- genen Organlysaten behandelten Pa- tienten nicht. Vier von 15 Kranken berichteten über Tachykardie in der Anfangsphase der Behandlung, zwei über gelegentlich auftretendes Hitze-

gefühl. Anaphylaktoide Reaktionen traten innerhalb und außerhalb der Studie bei keinem Patienten auf.

Bei 14 Patienten konnte eine Korre- lation zwischen den Verläufen von CEA und Tumorgröße hergestellt

Tabelle 3 Objektive Remissionsraten bei metastasierendem Hypernephrom unter Therapie mit Progesteron-(P) und Androgen-Derivaten (A)

Autoren	Jahr	Therapie	Patientenzahl	Remissionsrate
Woodruff et al.	1967	P, A	24	21 %
Melander et al.	1967	P, A	20	20%
Jenkin	1967	A	15	7 %
Samuels et al.	1968	P, A	23	17%
Papac	1969	P,A	12	33 %
Paine et. al.	1970	P	15	20 %
Wagle u. Murphy	1971	P, A	43	17 %
Bloom	1973	P, A	80	16%
Talley	1973	P, A	98	7%
Alberto u. Senn	1974	P,A	58	0%
Morales et al.	1975	P, A	38	3%
Lokisch u. Harrison	1978	P, A	59	0%
Dekernion u. Barry	1980	P, A	110	0 %

Tabelle 4 Ergebnisse der Immuntherapie beim metastasierenden Hypernephrom

Autoren	Jahr	Patientenzahl	Therapie	Remissionsrate
Tykkä	1974	21	polymerisierte autoiogenes Tumorgewebe	23 %
Morales u. Eidingen	1976	10	BCG	40 %
Vetto	1976	1	Transferfaktor	0%
Montie et al.	1977	10	Transferfaktor	0%
Dekernion et al.	1975	6	xenogene Immun-RNS	50 %
Steele et al.	1980	7	xenogene Immun-RNS	43 %
Quesada et al,	1983	19	Interferon	30 %

Tabelle 5 Therapieschema mit xenogenen Organlysaten (NeyTumorin®-Sol) bei metastasierendem Hypernephrom

Medikament	Dosis	Tag																
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	12	14	16	18	20		
NeyTumorin®-Dilutionen	$1,0 \times 10^{-12}$ g	X																
	$1,0 \times 10^{-9}$ g		X															
	$1,0 \times 10^{-9}$ g			X														
	$1,0 \times 10^{-6}$ g				X													
	$1,0 \times 10^{-6}$ g					X												
NeyTumorin®-Sol	$1,0 \times 10^{-3}$ g i.v./kg						X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	

werden. Alle Patienten mit Progression zeigten auch ein steigendes CEA. Von den acht Kranken mit MR und NC zeigten fünf ein gleichbleibendes, drei ein fallendes CEA.

Die mittlere Überlebenszeit von 6,1 Monaten liegt im Rahmen der chemozytostatischen Mono- und Kombinationstherapien [10], mit denen sich unterschiedliche Remissionsraten, aber für das behandelte Kollektiv fast nie eine Lebensverlängerung erzielen läßt [4]. Bei ausschließlicher Betrachtung der Responder ergibt sich aber häufig eine signifikant verlängerte Überlebenszeit gegenüber Non-Respondern [5, 15, 16]. Dies bestätigte sich auch in unserer Studie.

Auch vorbehandelte Tumoren gehemmt

Interessant ist die Beobachtung, daß die Tumorphemmung durch den *Biological Response Modifier* NeyTumorin® unabhängig von der zytostatischen Vorbehandlung zu sein scheint. Um die verlängerte mittlere Überlebenszeit der Responder dieser Studie zu analysieren, sind prospektive Untersuchungen notwendig mit dem Ziel, zu einer an der Tumorquantität orientierten Dosisoptimierung zu gelangen und den Palliationseffekt im Hinblick auf vorgegebene Patientendaten wie z.B. das Alter zu bestimmen.

NeyTumorin® gegen Hypernephrom

Der häufigste maligne Tumor der Niere im Erwachsenenalter, das Adenokarzinom, wurde erstmals vor 100 Jahren von *Gravitz* beschrieben. Das Epithel der Nierentubuli als Ursprungsort konnte erst vor etwa 15 Jahren aufgedeckt werden. In der Regel tritt dieses Malignom jenseits des vierten Lebensjahrzehnts auf. Männer erkranken nahezu doppelt so häufig wie Frauen. Zahlenmäßig ist das Hypernephrom der Niere mit ca. 2% an der Gesamtheit der Malignome beteiligt.

Obwohl der natürliche Verlauf der Erkrankung im einzelnen sehr stark variieren kann, beträgt die Einjahresüberlebensrate nach eingetretener Metastasierung nur 10%. Entgegen einer häufig vertretenen Meinung ist die spontane Rückbildung dieses Tumors ein ausgesprochen seltenes Ereignis (siehe Tabellen 1 und 2).

Das Hypernephrom gehört zur Gruppe von malignen Tumoren, bei denen die medikamentöse Therapie bisher zu keiner sicheren Verlängerung des Lebens geführt hat. Für die Behandlung stehen hormonelle, zytostatische und immunologische Therapiemaßnahmen zur Verfügung.

Unter den systemisch wirksamen Therapieformen wurde der additiven Hormontherapie wegen der relativ geringen Nebenwirkungen und des Nachweises von Steroidrezeptoren im Hypernephromgewebe besondere Aufmerksamkeit gewidmet. Grund

Tabelle 6 Ergebnisse der Zytoplasmatischen Therapie (NeyTumormin®-Sol) bei Patienten mit metastasierendem Hypernephrom

Name	Alter/ Geschlecht	Beginn der Erkrankung	Therapie	Metastasen bei Therapiebeginn	Therapiebeginn mit NeyTumormin	Therapie- ergebnis	Remissionsdauer (Auswertung 10/84)
St. H.	51/♂	5/75	Nephrektomie li. pulmonale Meta- stasen, Lungenre- sektion 1975+1979	pulmonale Metastasen	1/82	CR	24 Monate
F. E.	70/♂	5/78	Nephrektomie li. 1978	10/81 ossäre Metastasen	1/82	CR	34 Monate
H. A.	43/♂	6/82	Nephrektomie re.	Lymphknotenmeta- stase li. Nierenhilus	7/83	NC	15 Monate
B. A.	58/♀	5/82	Nephrektomie li.	Lymphknoten	8/83	NC	14 Monate
L. A.	50/♀	6/82	12/82 Lungen- lappenresektion li.	Lungenmetastasen	8/83	PD	-
C. P.	51/♂	3/82	Nephrektomie li. Radiatio	8/82 Lebermeta- stasen	8/83	CR	14 Monate
W. J.	54/♀	3/82	Nephrektomie li. 4/83 Lungen- und Pleuraresektion re.	bds. pulmonal, mediastinal und re. pleural	9/83	PD	-
P. H.	49/♂	11/82	Nephrektomie li. Lymphknotenex- stirpation, Radiatio	Leber, Knochen, Lunge, Lymph- knoten	10/83	PD	-
Sch. E.	50/♂	8/78	Nephrektomie re. Radiatio Unterlappenre- sektion 1981 Knochenresektion 6/83 Hautmetast. 6/83	Multiple Lungen- metastasen Hautmetastasen	10/83	NC	12 Monate
St. Ch.	72/♀	7/82	Nephrektomie re.	Lunge	10/83	PD	-
B. A.	74/♂	12/81	Nephrektomie re.	Leber	11/83	PR	11 Monate
V. G.	68/♀	6/83	keine Nephrek- tomie (li. Niere)	Hirnmastasen, re. und li. Rippenmet. Schädelkalotte, Lunge	11/83	NC	Monate
Sch. P.	44/♂	4/83	Nephrektomie re., Radiatio	Lunge, Lymph- knoten, Knochen	11/83	PR	11 Monate

läge dieser Honnontherapie sind Tierversuche. So wurde gefunden, daß Östrogene bei männlichen syrischen Goldhamstern Nierenzellkarzinome induzieren und gleichzeitig verabreichtes Progesteron oder Testosteron das Tumorwachstum hemmt. Die Möglichkeit, daß auch beim Menschen durch Östrogenderivate Nierenzellkarzinome induziert werden, wurde zwar diskutiert, ist aber bis heute fraglich geblieben. Umstritten ist ebenfalls, ob unter der Therapie mit Progesteron- und Androgenderivaten eine Suppression des Tumorwachstums erzielt werden kann. In Tabelle 3 sind die objektiven Remissionsraten bei metastasierenden Nierenkarzinomen unter Therapie mit Progesteron- und Androgenderivaten wiedergegeben. In einer weiteren Übersicht von *Torti* liegen die Ansprechraten für Gestagene, Androgene und AntiÖstrogene zwischen 2 und 15%.

Die Immuntherapie des Nierenkarzinoms ist in allen Varianten (passiv und aktiv) untersucht worden, obwohl kein sicherer Hinweis auf eine Immundefizienz an diesem Krankengut vorliegt. Die Gabe letal bestrahlter autologer Tumorzellen, zusammen mit *Corynebacterium parvum*, schließt an immuntherapeutische Maßnahmen bei anderen Neoplasien an. Mit dieser Methode haben *McCune* et al. in vier von 14 Fällen eine Tumorregression erreicht, wobei jedoch Krankheitsherde eines einzelnen Patienten unterschiedlich ansprechen können.

Tabelle 7 Remissionsergebnisse mit sulfatierten Organlysaten bei metastasierendem Hypernephrom. Von den 13 Patienten reagierten fünf mit einer Kompletten oder partiellen Remission, d. h. daß 38,5% auf die Therapie meßbar ansprachen. Vier von 13 zeigten über einen längeren Zeitraum Tumorstillstand (NC) und nur vier (31,7%) profitierten nicht von der Therapie

CR + PR	NC	PD
5/13 (=38,5 %)	4/13 (=30,8 %)	4/13 (=30,8 %)

Viele Therapieformen versucht

Tykkä et al. injizierten polymerisierte autologe Tumorphartikel, vermischt mit Tuberkulin oder *Candida-albicans*-Antigen, in vierwöchigen Abständen intrakutan und erzielten in 23% der Fälle einen erstaunlichen Rückgang des Tumorwachstums, Auch mit der BCG-Stimulation sind Tumorremissionen erreicht worden. Keine Beeinflussung des Tumorwachstums erbrachte die Verabreichung von Transferfaktor bei elf Patienten; dagegen konnten bei einer Studie unter Verwendung xenogener Immun-RNS nach intrakutaner Injektion Teilremissionen erreicht werden.

Die systemische Applikation von Interferon bildet einen Übergang von den rein immunologischen Maßnahmen zu den antiproliferativen Therapieformen. In der Weichagarkultur entfaltet Interferon eine marginale antiproliferative Wirkung auf Nierenkarzinomzellen. *Queseda* berich-



Abbildung 1 70jährig, ♂ mit Zustand nach II. Nephrektomie wegen eines Hypermephroms, Oktober 1981 ausgeprägte Osteolysen im re. Bein

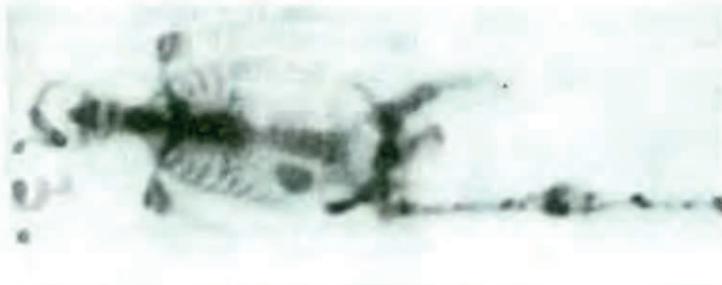


Abbildung 2 4 Monate nach Beginn der NeyTumorin®-Therapie deutliche Rückbildung der Osteolysen



Abbildung 3 Komplette Remission der Osteolysen unter NeyTumorin®. Die Remission hält bis 34 Monate an (Okt. 1984)



tet über Teilremissionen bei fünf von fünf Patienten mit der intramuskulären Gabe von Interferon aus menschlichen Leukozyten.

Gegen das Hypernephrom sind fast alle gängigen Zytostatika wirkungslos. Nur bei disseminiert metastasierter Erkrankung besteht, wenn überhaupt, eine Indikation für die Chemotherapie, da in der Regel nur vorübergehende oder geringgradige Rückbildungen zu erreichen sind. Selbst bei unabhängiger Wirkweise einzelner Substanzen bringt auch die Kombinationstherapie kaum bessere Ergebnisse. Der extrem niedrige Anteil DNS-synthetisierender Zellen bei Nierenkarzinomen (ca. 2%), also der Fraktion, die durch Zytostatika beeinflusst wird, läßt kaum Erwartungen auf bessere Resultate durch reine Zytostatika zu.

Erstaunliche Erfolge mit Organlysaten

Anders dagegen sehen die Hoffnungen bei den xenogenen makromolekularen Organlysaten aus. Hier handelt es sich um *Biological Response Modifiers* mit einer breiten Wirkung, die sich sowohl auf eine direkte Wachstumshemmung und Zellfunktionsreparation als auch auf eine Immunmodulation bezieht.

Zur Frage der molekularen Wirkmechanismen von xenogenen makromolekularen Organlysaten und hier speziell von NeyTumorin® liegt eine Reihe grundlegender Arbeiten vor.

So konnte nachgewiesen werden, daß für bestimmte inhibierende Faktoren von NeyTumorin® spezifische Rezeptoren auf der Oberfläche von Tumorzellen vorhanden sind, wodurch die in vitro beobachtete spezifische Inhibition der DNS-Synthese in Tumorzellen erklärt wird. Andere Autoren wiesen einen immunmodulatorischen Effekt nach. Ferner konnte gezeigt werden, daß sich die Proteindichte der Zellmembranen der mit NeyTumorin® behandelten Tumorzellkultur in Richtung der Verhältnisse einer normalen Zelle verschiebt.

In klinischen Phase-I- und Phase-II-Studien konnte die inhibierende Wirkung dieser Substanzen auf malignes Wachstum gezeigt werden. Wir haben uns daher entschlossen, NeyTumorin® in einer Studie bei Patienten mit metastasierendem Hypernephrom unter kontrollierten Bedingungen einzusetzen. Die Patienten erhielten nach einer entsprechenden ausführlichen Diagnostik und der Feststellung der Progredienz des Grundleidens eine fünftägige Vorbehandlung mit NeyTumorin®-Dilutionen subkutan in ansteigender Dosierung von 1.0×10^{-12} g bis 1.0×10^{-8} g. Danach erhielten die Patienten an fünf aufeinanderfolgenden Tagen je 1.0×10^{-7} g NeyTumorin®-Sol pro kg Körpergewicht intravenös, danach nur noch jeden zweiten Tag bis zur Progression (siehe Tabelle 5).

Osteolysen zurückgebildet

In Tabelle 6 und 7 sind die Patientencharakteristika und das Ansprechen auf diese Therapie dargestellt. Es wurden insgesamt 13 Patienten in die Studie aufgenommen; davon sprachen drei mit einer kompletten Remission an, wobei die üblichen Beurteilungskriterien zugrundegelegt wurden. Bei einem der Patienten, die eine komplette Remission erreichten, bildeten sich Osteolysen im Bereich des rechten Beins vollständig zurück. Von Beginn der Therapie bis zum Eintritt der Vollremission vergingen nur vier Monate. Die Remission hält unter laufender Therapie mit NeyTumorin® jetzt (Oktober 1984) schon 36 Monate an. Der Patient ist seit Beginn der Behandlung wieder ganztägig als Zahnarzt tätig (Abb. 1-3).

Bei einem weiteren Patienten bildeten sich die Metastasen im Bereich der Lunge weitgehend zurück. Die Remission bei diesem Patienten dauerte 17 Monate, dann entwickelten sich unter laufender Therapie mit NeyTumorin®-Sol Hirnmetastasen. Durch eine Strahlenbehandlung konnte zwar die Hirndrucksymptomatik vorübergehend gelindert werden, es war aber nicht zu verhindern, daß der Patient vier Monate später verstarb.

Bei einem anderen Patienten bildeten sich Lebermetastasen vollständig zurück. Zwei Kranke reagierten mit partieller Rückbildung der Tumorgroße. Bei vier Patienten trat ein

Wachstumsstillstand des Tumors ein und nur in vier Fällen dieser Studie wuchs der Tumor weiter.

Die Zytoplasmatische Therapie mit Organlysaten (NeyTumorin®-Sol) wird gut toleriert. Kreislaufreaktionen mit Tachykardien, Beklemmungen, Schweißausbrüchen und Hautjucken lassen sich durch eine langsame Injektionsweise vermeiden. Schwere anaphylaktische Reaktionen, die den Einsatz von Kortikoiden oder Antihistaminika erforderlich machen, haben wir nicht gesehen. Andere schwerwiegende Nebenwirkungen wurden auch nicht beobachtet; insbesondere konnten wir keine Blutbildveränderungen registrieren, die der Therapie anzulasten sind.

Zusammenfassend kann aus dieser Studie der Schluß gezogen werden, daß die erreichten Ergebnisse vielversprechend sind. Die erzielten Resultate sind besser als die der Hormon- oder Chemotherapie, vor allem auch deshalb, weil durch diese Therapie die Lebensqualität der Patienten nicht beeinträchtigt wird.

Anschriften der Verfasser:

¹ Dr. med. F. R. Douwes, Klinik am Wendelstein, Mühlenstraße 60, 8204 Brannenburg

² Dr. med. F. Migeod, Erlachhofstraße 1-4, 714(1 Ludwigsburg

Literatur

- [1] Douwes F R : Behandlung des metastasierenden Hypernephroms mit xenogenen Organlysaten. Publikation in Vorbereitung.
- [2] Douwes F R. Behandlung der monoklonalen Gammopathie mit xenogenen Organlysaten. Publikation in Vorbereitung
- [3] Falkson G., H. C. Falkson: Fluorouracil, Methyl-CCNU and Vincristine in cancer of the Colon. *Cancer* 38,1468-1470 (1976)
- [4] Hartenstein R H, Ehrhardt, K Possinger Gegenwärtiger Stand der Chemotherapie des Magen- und kolorektalen Karzinoms *Onkologie* 4, 101-107(1981)
- [5] Herrmann R , C. Manegold, K Holzmann, D. Fritze: Sequentielle Verabreichung von Methotrexat und Fluorouracil bei metastasierenden kolorektalen Karzinomen. *Dtsch. med. Wschr.* 107.491-493(1982)
- [6] Johnson R. O., W. H. Wolberg: Cellularkmetics and their implications for chemotherapy of solid tumors, especially cancer of the colon *Cancer* 208, 208-213(1971)
- [7] Lachnil K. S., P Bauer, F. X. Wühlzogen: Zur Wirkung der Zytoplasmatischen Therapie beim alten Menschen *Wien. klin. Wschr.* 95. 194-200(1983)
- [8] Lindenmunn M- Die Stellung der makromolekularen Organotherapie in der Onkologie. *Kassenarzt* 20, 10-13(1980)
- [9] Machover D , L. Schwarzenberg, b. Goldschmidt, J M. Touram B. Michulski et al Treatment of advanced colorectal and gastric adenocarcinomas with 5-FU combined with high-dose folinic acid; a pilot study. *Cancer Treatm Rep.* 66, 1803-1807 (1982)
- [10] Moertel C. G.: Clinical management of advanced gaslrointestinal cancer. *Cancer* 36, 675-682 (1975)
- [11] Munder P. G., T. Stiefel, K H. Widmann, K. Theurer: Antitumorale Wirkung xenogener Substanzen in vivo und in vitro. *Onkologie* 5, 2-7(1982)
- [12] Reuter H J Die multifaktorielle immunologische Krebstherapie in der Urologie *Helv chir Acta* 43, 279-283(1976)
- [13] Stiefel T.: Thymushormone *Kassenarzt* 22 (1982)
- [14] Theurer K.: Biologische Immunsuppression und molekulare Regeneration durch Zytoplasmatische Therapie *Zschr. Allgemeinmed.* 48. 234-237 (1972)
- [15] Vaughn C. B., P. Brady, B. J. Chinn, G. G. Daversa, J. Parzuchowski: Combination chemotherapy in advanced gaslrointestinal malignancy. *Öncology* 37.57-61 (1980)
- [16] Vaughn C. B., J L. Chapman, M Garland, B Pederson, M M Demitrish. The efficacy of 5-Fluorouracil, Mitomycin C and Methy-CCNU in advanced gaslrointestinal malignancy. *Onco-logy* 38, 129-133(1981)

Ergebnisse einer prospektiv randomisierten Studie über immunologische Wirkungen der xenogenen Organlysate NeyTumorin®-Sol und Neythymun® k in Vergleich zu einem Placebo

F. Migeod, Ludwigsburg

Studienziel

Ich möchte über die Ergebnisse einer prospektiv randomisierten Studie berichten, die von April bis Juni 1984 an 36 Patientinnen der Sonnenbergklinik in Bad Sooden-Allendorf durchgeführt worden ist. Wir prüften die xenogenen Organlysate NeyTumorin®-Sol und Neythymun® k hinsichtlich ihrer möglichen immunmodulierenden Wirkung an primär immunschwachen Karzinompatientinnen.

Es ging also darum, die lange bekannte und klinisch relevante Immundefizienz der Tumorpatienten zu bekämpfen (Abb. 1). Im Blickpunkt steht hierbei vor allem das T-lymphozytäre System, das über zellgebundene, spezifische und unspezifische Toxizität die Hauptlast bei Lyse und Erkennung von Tumorzellen trägt.

Eine Beseitigung der T-Zellschwäche im quantitativen und qualitativen Sinne würde eine Möglichkeit darstellen, die Prognose von Tumorpatienten zu verbessern und einen Hebel gegen das Problem der okkulten



Dr. F. Migeod, Ludwigsburg

Mikrometastasierung in der Hand zu haben.

Im Brennpunkt: T-Lymphozyten

Zunächst will ich kurz erläutern, wel-

che Teile des Immunsystems für den Onkologen speziell bedeutsam sind (Abb. 2a + 2b). Die zentrale Stellung nimmt der T-Lymphozyt ein, der in der Thymuspassage durch Mithilfe der Thymushormone Thymosin-a., Thymopoetin u. a. nach klonaler Expansion seine Immunkompetenz erlangt hat. Der T-Lymphozyt wiederum wird über die Kette Makrophage Interleukin 1 T-Helferzelle Interleukin 2 zum zytotoxischen T-Lymphozyten stimuliert, der antigenspezifisch unter Berücksichtigung der Histokompatibilitätsantigene die Tumorzelle attackiert. Daneben gibt es die „natural-Killer“-Zellen, vermutlich auch Lymphozyten, die nach unspezifischer Aktivierung die als fremd erkannten Tumorzellen über eine direkte zytotoxische

Reaktion vernichten. Interessant ist die dritte Gruppe der K-Zellen, die erst nach Anlagerung an die Fe-Rezeptoren der Membran eine zytotoxische Reaktion herbeiführen können, also ein Kooperationsmodell von T- und β -Lymphozyten. Diese Form trägt das Kürzel ADCC = antibody dependent cell-mediated cytotoxicity.

Der Zusammenhang zwischen Immunologie und Tumorzellentstehung ist heute unbestritten. Besonders ausführlich ist diese Tatsache bei der Lymphogranulomatose belegt. Eine Arbeitsgruppe der Kinderklinik Düsseldorf beobachtete 1983, daß die T-zelluläre Immunität zwischen den einzelnen Malignomen variiert: Patienten mit primär lokal begrenzten Tumoren, z. B. Knochensarkomen,

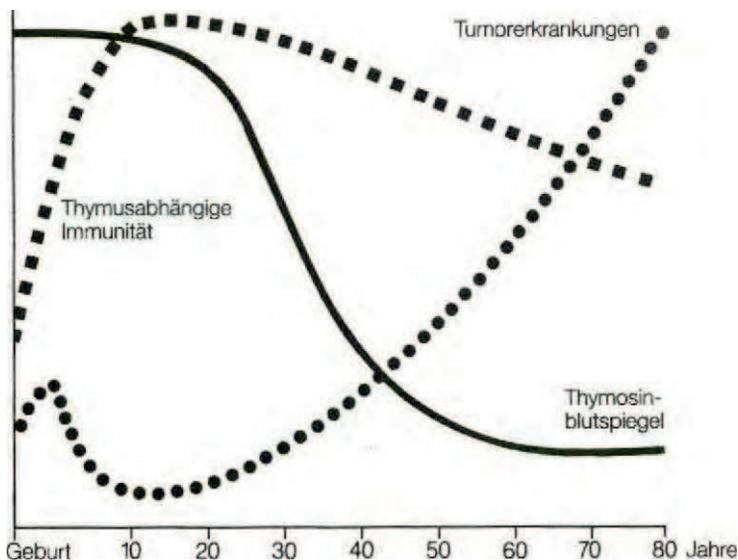


Abbildung 1 (s. Text)

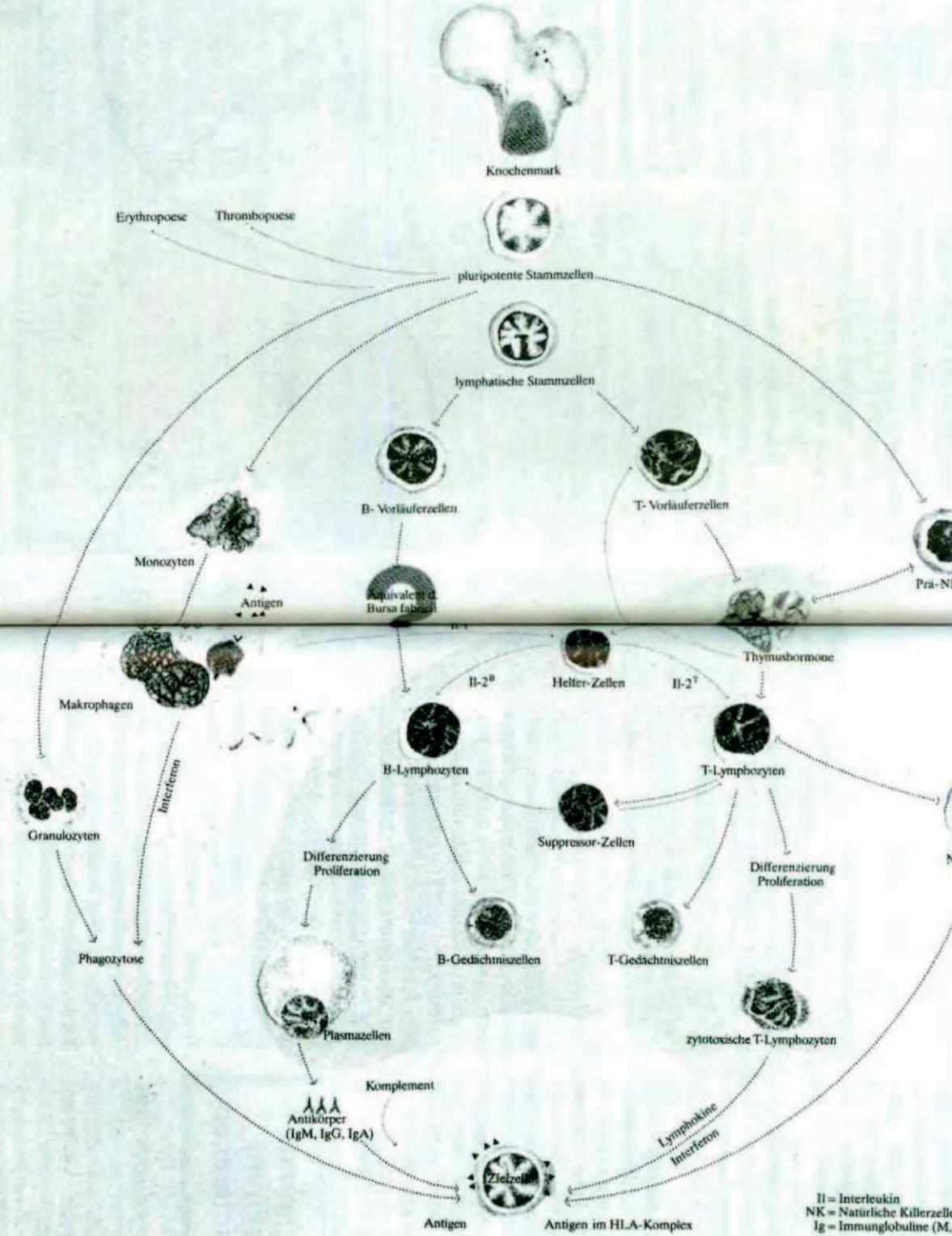


Abbildung 2 (s. Text)

zeigen eine höhere T-Zellkompetenz als Kranke mit Systemneoplasien wie Leukämien. Embryonale Tumoren liegen dazwischen.

Interessant ist die mehrfach gesicherte Beobachtung, daß unbehandelte Melanompatienten der noch nicht konsumptiven Stadien I bis III eine normale bis hyperergische T-zelluläre Immunität aufweisen. Diese Erscheinung stellt allerdings eine Ausnahme in der Skala der Neoplasien dar und scheint auch die als Therapie und Rezidivprophylaxe geübte Skarifizierung mit Tuberkulin in Frage zu stellen.

Die angegriffene Immunlage wird häufig noch iatrogen verschlechtert. In einer 1981 publizierten Studie von *Martin* aus Großbritannien wurde der immunsuppressive Effekt der postoperativen, lokoregionalen Bestrahlung nach Mammaamputation demonstriert. Die schon postoperativ reduzierte Immunität fiel nach Radiatio drastisch ab und erholte sich erst nach drei bis vier Jahren.

Zelluläre Immunität bestimmt Überlebenschancen

Das härteste und wichtigste Kriterium in der Krebstherapie ist die Überlebenszeit, noch vor der Lebensqualität. Eine Studie aus Frankreich zeigt die prognostische Relevanz der zellvermittelten Immunität für die Überlebenszeit von Malignompatienten: von 100 Patienten

Tabelle 1 Signifikant erhöhtes Risiko einer T-Zelldefizienz gegenüber gesunden Personen

1. Patienten mit Malignom in den letzten 3 Jahren (Ausnahme: Melanom der Stadien I-III)
2. Patienten mit Organ- und/oder Lymphknotenmetastasen
3. Patienten mit Radiotherapie und/oder Zytostase in den letzten 3 Jahren
4. Patienten mit Leukämien, Granulomatosen und malignen Lymphomen (i.e. Neoplasien des Immunsystems) **mehr** als Patienten mit primär lokalisiertem Malignom (z. B. das Knochen Sarkom oder Gehirntumoren)
5. Frauen über 65 Jahre aller Tumorstadien
6. Männer über 65 Jahre im Generalisationsstadium

mit normaler T-Zellfunktion und metastasierendem Tumorleiden lebten nach einem Jahr noch zwei Drittel, von 100 Patienten mit minimaler T-Zellfunktion und Metastasen nach einem Jahr nur noch ein Viertel.

Für den immunologisch denkenden und präventiv handelnden Onkologen ergeben sich demnach bestimmte Risikogruppen (Tab. 1), deren Immunstatus kontrolliert und ggf. verbessert werden sollte. Beim alten Menschen besteht zusätzlich noch das Problem, daß die thymusabhängige Immunität physiologisch abnimmt, und zwar nicht so sehr die quantitative Immunleistung, sondern die Adaptationsfähigkeit gegenüber noch nicht dagewesenen Antigenen. Problemzone ist hier die zunehmend ineffektive Thymuspassage mit verminderter Proliferation zum antigenspezifischen T-Lymphozyten, evtl. verursacht durch einen verminderten

Spiegel der Hormone Thymopoetin und Thymosin-c*].

Ziel unserer Studie war, im Hinblick auf die genannten Risikogruppen, bei Patienten mit Neoplasie in der Anamnese in wissenschaftlich fundierter und wirtschaftlicher Weise

- die relevanten Immunparameter zu überprüfen und
- im Falle der Immundefizienz eine nachhaltige Immunproliferation und -modulation zu bewirken.

Die Prognose des Krebspatienten wird ja in der Regel von der Rezidivierung, Metastasierung oder Generalisation seiner Neoplasie bestimmt. Dies hängt bei subklinischer und okkulten Tumorzellmasse wahrscheinlich von der Immuntoleranz und -kompetenz des befallenen Organismus ab.

Patientengut und Methodik

Wir randomisierten 36 Patientinnen nach dem Zufallsprinzip in drei Behandlungsgruppen à zwölf Patientinnen. Sie mußten folgende Voraussetzungen erfüllen:

- Mamma- oder kolorektales Karzinom in den letzten zwei Jahren
- Maximales Tumorstadium bei Erstdiagnose T₂ N₀ M₀
- Bei Aufnahme in die Studie apparativ und bei der Verlaufskontrolle der tumorassoziierten Antigene kein Hinweis für ein Tumorrezidiv

- Keine Zytostase oder Radiotherapie in der Anamnese
- Alter nicht über 65 Jahre.

Vor der Randomisation erfolgte die Stratifikation des Kollektivs durch Ausschluß immunkompetenter Patientinnen (Abb. 3). Als Maßstab der Immunkompetenz wurde die T-zelluläre Hautreaktion gegenüber den sieben simultan intradermal applizierten, biologisch und chemisch standardisierten Recall-Antigenen Tetanustoxin, Diphtherietoxin, Streptokokken C, Alt tuberkulin, Candida albicans, Trichophyton mentagrophytes und Proteus mirabilis gewählt. Gemessen wurde die Anzahl der positiven Hautreaktionen und der Score aus dem Durchmesser aller positiven Hautreaktionen in Millimeter errechnet. Eine Normergie bei den schwächer als Männer reagierenden Frauen liegt bei einem Score von 5 bis 28 mm vor, eine Hyperergie bei einem Score von 2 bis 5 mm. In die Studie wurden also nur Patientinnen mit Hypo- oder Anergie aufgenommen.

Je 12 dieser 36 Patientinnen wurden nun unter Einfachblindbedingungen entweder mit einem Vitaminpräparat als Placebo oder nach vorheriger Desensibilisierung mit Präparationen aus der Gruppe der *biological response modifiers* in Form des Neythymun® k oder des NeyTumorin®-Sol behandelt. Biological response modifiers reorganisieren bekanntlich die biologische Reaktion des Wirts gegen Tumorzellen im Sinne einer kompetenteren Erkennung. Der wesentliche Unterschied zwischen den beiden eingesetzten Organlysaten ist, daß NeyTumorin®-Sol zusätzlich zur T-zellulären Aktivierung noch eine

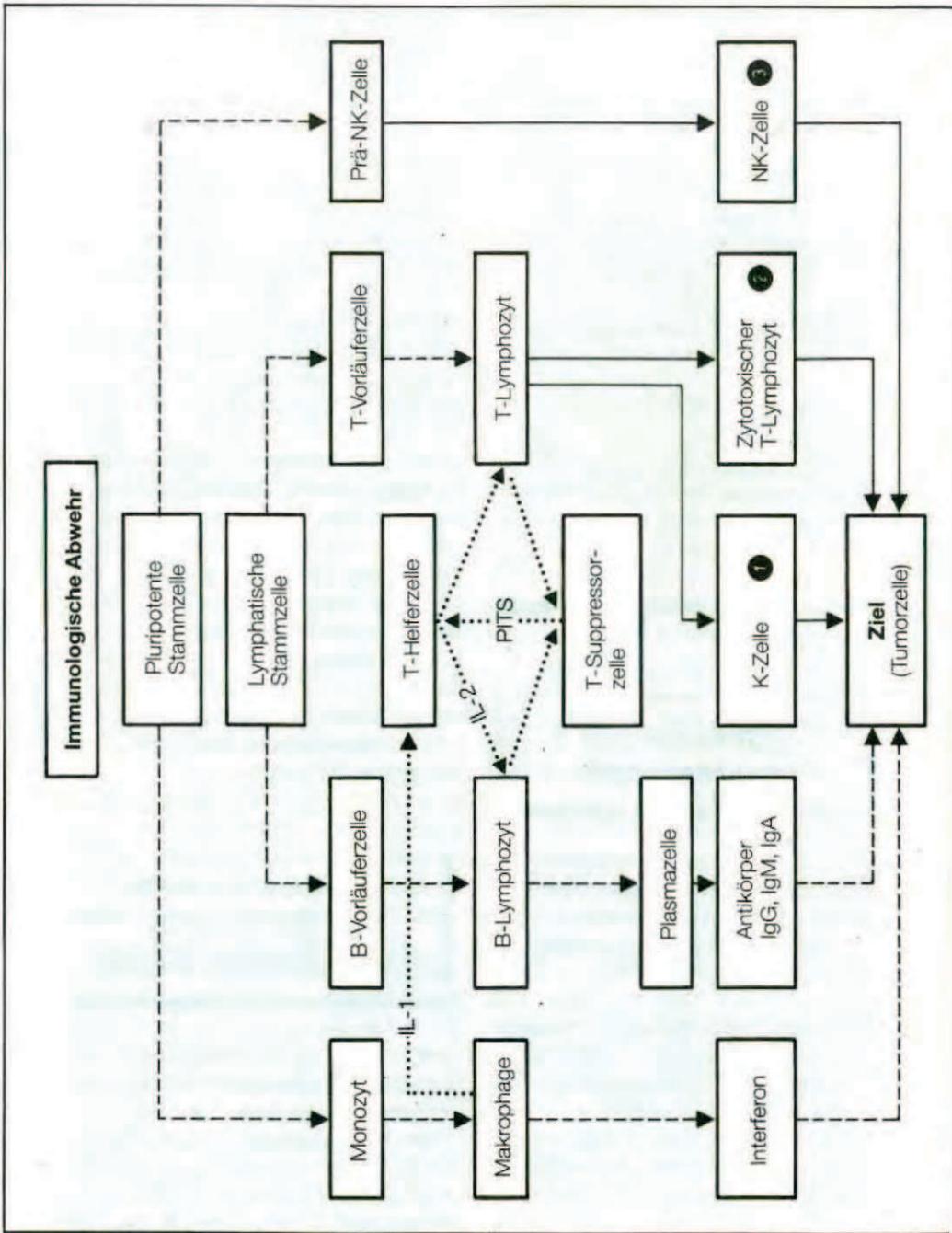


Abbildung 3 (s. Text)

kanzerostatisch wirksame Immunmodulation des gegen Krebszellen blinden Immunapparats herbeizuführen scheint.

Bei den Patientinnen wurden vor Therapie und acht Tage nach Therapie eine Vielzahl von Parametern bestimmt (siehe Tab. 2).

Tabelle 2 Prüfparameter vor und 8 Tage nach Applikation von Organlysat oder Placebo

1. Epikutane Reaktion auf die standardisierten Recall-Antigene Tetanustoxin; Diphtherietoxin; Streptokokken C, Alttuberkulin, Candida albicans, Trichophyton mentagroph., Proteus mirabilis
2. Serumproteine der Klassen Albumin, Alpha-1, Alpha-2, Beta und Gamma
3. Gamma-Globuline mit Subtraktionen IgG, IgM und IgA
4. Leukozyten mit Unterdifferenzierung
5. Thrombozyten
6. Neopterin in $\mu\text{mol/mol}$ Kreatinin
7. Carcino-embryonales Antigen (CEA)
8. Tissue Polypeptide Antigene (TPA)
9. Karnofsky-Index
10. T- und B-Lymphozyten mit Subpopulationen (5 Pat. mit NeyTumorin®-Sol)

Ergebnisse

Bevor ich zu den Ergebnissen komme, berücksichtigen Sie bitte, daß, wie Prof. *Theurer* betonte, Quantitätsänderungen nichts über Qualitätsveränderungen des T-Zellsystems aussagen.

Die prä- und posttherapeutischen Spiegel von Neopterin im Urin für die drei Patientengruppen sind in Tabelle 3 zusammengefaßt. Der Normbereich liegt zwischen 100 und 225 $\mu\text{mol/mol}$ Kreatinin. Gegenüber der Placebo-Gruppe ist der Neopterin-Spiegel unter der Neythymun® k- und NeyTumorin®-Sol-Behandlung deutlich angestiegen, ausgeprägter bei NeyTumorin®-Sol. (Abb. 4)

Neopterin zeigt T-Zellaktivierung an

Neopterin gehört zur Gruppe der Pteridine, wozu beispielsweise auch die Folsäure zählt. Es wird bei der T-zellulären Aktivierung vermehrt frei-

Tabelle 3 Neopterin-Spiegel im Urin in $\mu\text{mol/mol}$ Kreatinin vor und 8 Tage nach Placebo- oder Organlysatapplikation

	NeyTumorin®	Neythymun® k	Placebo
Ausgangswert	174,8	167,8	178,9
Differenz	+ 61,8	+ 43,7	+ 2,3

(Normalwerte für Frauen: 100-135 $\mu\text{mol/mol}$ Kreatinin)

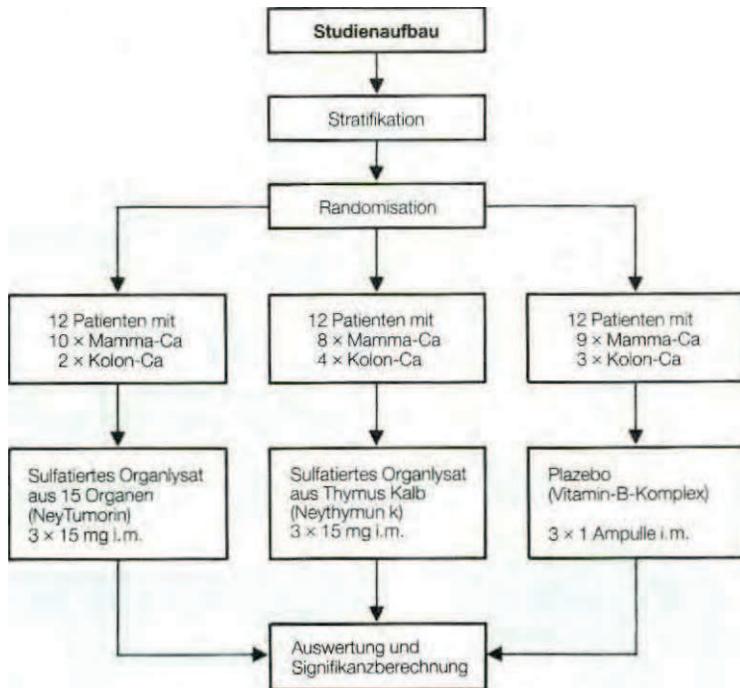


Abbildung 4 (s.Text)

Tabelle 4 Veränderungen der T-Zell-Reagibilität bei der epicutanen Testung im Vergleich zu den Ausgangswerten

	NeyTumorin®	Neythymun® k	Placebo
Score (mm)			
Ausgangswert	10,8	11,4	12,3
Differenz	+ 6,6	+ 7,1	+ 1,5
Positionen (n)			
Ausgangswert	2,9	2,2	3,5
Differenz	+ 1,8	+ 1,8	+ 1,2

(Normbereiche: Score 15-22 mm, Positionen 2,8-4,6)

Tabelle 5 Unbeeinflusste Prüfparameter

1. Leukozyten mit Unterdifferenzierung
2. Thrombozyten
3. CEA
4. TPA
5. Serunglobuline mit Ausnahme der Immunglobuline
6. Karnofsky-Index und AZ

gesetzt und dient als biochemischer Marker zur Erfassung der Aktivität der T-Lymphozyten-Makrophagen-Achse und damit indirekt auch als Tumormarker in der Verlaufskontrolle von Neoplasien. Auffällig ist bei den Zahlen, daß NeyTumoren®-Sol aus noch unbekanntem Gründen die Knochenmarksproliferation stärker anregt als Neythymun® k.

Die direkte intrakutane Testung des T-Zellsystems mit den genannten sieben Antigenen, mit denen das T-Zellsystem auf dem Infektionssektor in der Hauptsache konfrontiert wird, ergab nach Immunstimulation mit Neythymun® k und Immunmodulation mit NeyTumoren®-Sol ebenfalls signifikant verbesserte Resultate gegenüber der Placebogruppe (Tab. 4). Der Score, also die Summe der Hautreaktionen, und die Anzahl der Antigene, gegen die die T-Zellen reagierten, waren in den beiden Gruppen der Organlysate deutlich besser.

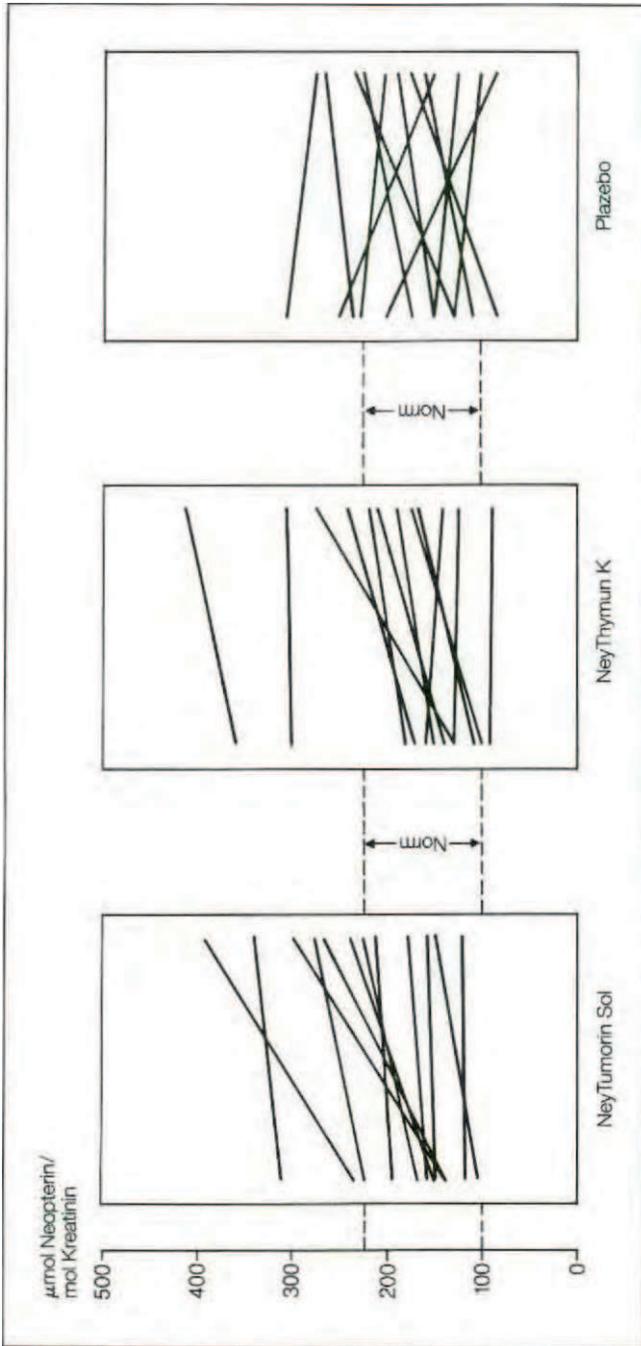
Den Score kann man für die quantitative Zelleistung setzen und die Positionenanzahl für die Variabilität. Die Variabilität hängt natürlich entscheidend vom Kontakt mit dem Erreger ab. Wenn jemand noch nie Kontakt mit Tuberkelbakterien gehabt hat, kann man durch noch so intensive Stimulation keine kutane Reaktion erzielen.

Die in Tabelle 5 aufgeführten Prüfparameter blieben unbeeinflusst.

Noch ein Blick auf das B-lymphozytäre System, zuständig für die Antikörperproduktion und die immunologische Sofortreaktion. Die Quantität der γ -Globuline änderte sich bei den Patientinnen mit Placebo und NeyTumoren®-Sol nicht signifikant (Tab. 6), In der Neythymun®-k-Gruppe fielen aber die Immunglobuline signifikant ab. Damit wird evtl. ein supprimierender Effekt der Präparation aus juvenilem Thymus sichtbar, der überrascht und bisherigen In-vitro-Versuchen widerspricht. Ein Erklärungsmodell könnte in den sog. PITS (Prostaglandin-induzierte T-Suppressorfaktoren) liegen, die von den T-Suppressorzellen gebildet werden und das B-Zellsystem unterdrücken. oder in der Bildung von antikörperabsorbierenden Immunkomplexen.

Tabelle 6 Veränderungen der Immunglobulinklassen IgG, IgM und IgA (in mg/dl)

	NeyTumoren®-Sol	Neythymun® k	Placebo
IgG	- 3,7	-21,1	+ 4,3
IgM	+ 1,5	-24,7	+ 9,7
IgA	- 14,9	-26,1	-5,0



Conclusio

Mit den getesteten *biological response modifiers* NeyTumorin®-Sol und Neythymun® k haben wir Substanzen an der Hand, mit denen fast immer die hämolymphatische Proliferation angeregt und anscheinend bei allen Individuen die kutane T-Zellreaktion verbessert werden kann. Eindrücklich ist vor allem die Reaktivierung von zurückliegender Antigeninformation in den T-Gedächtniszellen und die entsprechende Proliferation von T-Effektorzellen. Zu untersuchen bleibt der merklich suppressive Effekt des juvenilen Thymus auf die B-Lymphozyten *in vivo*. Auffällig ist, daß es peripher zu keiner Steigerung von Leukozyten und ihren Subpopulationen kommt, so daß sich analog zur gesteigerten Neo-

pterinexkretion die Immunproliferation und -modulation in der Knochenmarksreserve abzuspielen scheint.

Die Korrelation von Tumorstadium, Überlebenschancen und T-Zellkompetenz ist in mehreren Studien gezeigt worden, wobei der T-Zelldefekt bei Hämoblastosen und verschiedenen onkologischen Risikopatienten als hoch anzusetzen ist. Da den klassischen Krebstherapien Stahl, Strahl und Zytostase oft nur die Remission bis zur Nachweisgrenze gelingt, ist eine Strategie zur quantitativen Immunstimulation und qualitativen Immunmodulation notwendig, um die okkulte Metastasierung auf immunologischem Wege zu begrenzen.

Anschrift des Verfassers: Dr. med. F. Migeod, Neuhalde 37, D-7140 Ludwigsburg

Prospektive randomisierte Studie zur adjuvanten Therapie kolorektaler Karzinome mit einem „Biological Response Modifizier“ (BRM)

F. R. Douwes¹ / D. I. Wolfrum²

Sonnenberg-Klinik, Bad Sooden-Allendorf



Dr. med. Friedrich R. Douwes,
Bad Sooden-Allendorf

Einleitung

Die kolorektalen Karzinome sind zwischenzeitlich zum zweithäufigsten Karzinom bei Männern und Frauen geworden. Hierfür konnten eine

Reihe exogener Ursachen gefunden werden, die im engen Zusammenhang mit einer falschen Lebensweise stehen, insbesondere werden Ernährungsfaktoren angeschuldigt [5J]. Die operative Entfernung des Tumors ist die einzige kurative Therapiemethode. Patienten mit einer transmuralen Ausdehnung und Metastasen in den regionären Lymphknoten haben im Gegensatz zu der lokalen Form nur noch eine Fünf-Jahres-Überlebenszeit von 15% bis 25%, wenn sie nur mit der operativen Resektion behandelt werden.

Die adjuvante Radiotherapie kann zwar die Inzidenz für Lokalrezidive mindern, hat aber keinen Einfluß auf die Entstehung von Metastasen und damit letztendlich auf die Fünf-Jahres-Überlebenszeit. Die adjuvante Chemotherapie hat ebenfalls zu keiner Verbesserung der Therapieergebnisse geführt, so daß insgesamt die Situation der Patienten mit kolorektalen Tumoren der Stadien Dukes B bis D unbefriedigt bleibt und eine neue Therapiestrategie zur Vermeidung von Rezidiven notwendig ist. Versuche in der Vergangenheit, das Kolonkarzinom mit immunologischen

Methoden, insbesondere mit nicht-spezifischen Immunmodulatoren zu beherrschen, waren leider erfolglos. Auch eine jüngere, randomisierte Studie [2] mit 621 Patienten zeigte, daß weder mit Chemotherapie, noch mit einer Immuntherapie mit BCCi, noch mit einer Kombination von beiden ein Therapievorteil erreicht werden konnte. Eine potentiell sinnvolle Antitumorstrategie kann es aber dennoch sein, neben der Aktivierung der Wirtsimmunität auch eine Modulation biologischer Vorgänge vorzunehmen [2]. Aus diesem Grunde wurde in der vorliegenden Studie ein sogenannter „Biological Response Modifier“ (BRM) angewendet. Bei der verwendeten Substanz handelt es sich um sulfatierte Organlysate aus xenogenen Geweben wie Leber, Milz, Thymus [7, 8]. Unter dem Begriff „Biological Response Modifier“ (BRM) versteht man in der Tumorforschung Substanzen oder Maßnahmen, die die Beziehung zwischen Tumor und Wirt durch Modulation der biologischen Reaktion des Wirtes gegen seinen Tumor verändern, woraus ein meßbarer Therapieeffekt resultiert. Durch solche BRM wird der Organismus in die Lage versetzt, die malignen Eigenschaften von Krebszellen zu beeinflussen, ohne die nachteiligen Folgen der Chemotherapie. Bei dem vorliegenden BRM handelt es sich um natürliche Proteine und Peptide aus xenogenem Gewebe, die nach einem besonderen Verfahren hergestellt werden. Sowohl in Tumorzellkulturen als auch in Tierversuchen wiesen sie eine tumorizide und tumorstatische Wirkung auf, die mindestens in einigen dieser Modelle chemischen Zytostatika ebenbürtig

war, allerdings eben mit dem Unterschied der fehlenden Toxizität [6, 7]. Aus den bisherigen experimentellen Untersuchungen mit dem von uns verwandten BRM (NeyTumorin®) kristallisierten sich zwei Wirkungsmechanismen heraus.

1. Eine direkte proliferationshemmende Wirkung auf Tumorzellen bei gleichzeitiger Stimulation normaler Zellen.
2. Eine Stimulierung der zellvermittelten Abwehrmechanismen, in erster Linie eine Stimulation zytotoxischer Zellen.

Wir selbst haben in zwei Pilotstudien mit dieser Substanz (NeyTumorin®) bei fortgeschrittenem Plasmozytom und Hypernephrom ermutigende Ergebnisse erzielt [1]. Unser Ziel für die vorgelegte Studie war daher, festzustellen, ob durch die Applikation dieser biologisch aktiven Substanzen die Überlebenszeit, bzw. die rezidivfreien Intervalle bei Patienten mit kolorektalen Tumoren im Stadium Dukes B und C verlängert werden können.

Patienten und Methoden

Die Patienten, die in die Studie aufgenommen wurden, hatten histologisch verifizierte kolorektale Karzinome und vorher keine Strahlen- und Chemotherapie. Sie befanden sich alle in gutem körperlichen Zustand, so daß die immunbiologische Behandlung ambulant durchgeführt werden konnte. Die Operationen wurden in verschiedenen Hospitälern

Tabelle 1 Patientendaten, die in die Studie aufgenommen wurden und ausgewertet werden konnten

Patientendaten	Kontrollen n = 20	Therapiegruppe n = 20
Alter	59 (36-69)	56(34-67)
Geschlecht	11♂ = 55% 9♀ = 45%	11♂ = 55% 9♀ = 45%
<i>Tumorklassifikation</i> C. ascendens C. descendens Rektum	6 = 30% 8 = 40% 6 = 30%	4 = 20% 12 = 60% 4 = 20%
<i>Stadium</i> Dukes B Dukes C	9 = 45% 11 = 55%	8 = 40% 12 = 60%

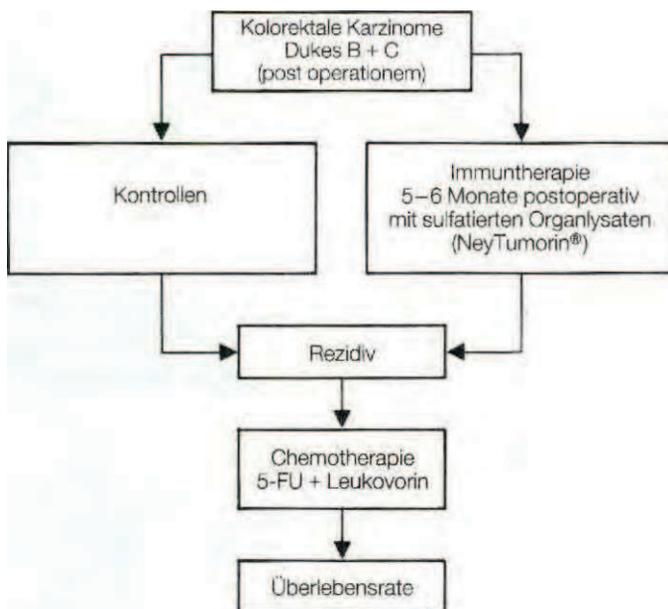


Abbildung 1 Schema für die postoperative adjuvante Immuntherapie kolorektaler Karzinome

durchgeführt und die Stadieneinteilung aufgrund des Operationssitus, bzw. des pathologischen Befundes vorgenommen. Die Aufnahme der Patienten (Tab. 1) in die Studie erfolgte zwei bis sechs Wochen postoperativ. Nur Patienten der Stadien Dukes B und C (Abb. 1) wurden in die Studie aufgenommen.

In Abbildung 1 ist das Schema für die Randomisation und Stratifikation wiedergegeben. Daraus wird ersichtlich, daß Patienten mit Kolon- und Rektumkarzinomen so randomisiert werden, daß sie entweder der Behandlungsgruppe oder der Kontrollgruppe zugeordnet wurden. Die Therapie erfolgte in der Verumgruppe immer nach dem gleichen Schema. Nach einer fünftägigen Vorbehandlung mit Dilutionen des xenogenen Peptidgemisches erhielten die Patienten zunächst für 15 Tage täglich 30 mg xenogene Peptide, danach dreimal wöchentlich 30 mg dieser Substanz i.v. oder subkutan (Tab. 2).

Vor der Zuteilung zu den jeweiligen Gruppen wurden alle Patienten sorgfältig untersucht. Im einzelnen wurden durchgeführt: Röntgen-Thorax, Sonographie, falls nötig Computertomographie, routinemäßig wurden auch die Tumormarker CEA, TPA und CA 19—9 bestimmt. Dies wurde für notwendig erachtet, um eine mögliche Metastasierung schon zu diesem Zeitpunkt auszuschließen. Die Therapie wurde innerhalb vier bis fünf Wochen nach Abschluß der Primärbehandlung begonnen und für ca. drei bis sechs Monate, im Mittel fünf Monate, durchgeführt. Zur Beurteilung der zellulären Immunität wurde vor und nach sechs Monaten Therapie je ein Hauttest mit sieben Recall-Antigenen (Multitest Merieux®) durchgeführt. Die Beurteilung des Testes erfolgte 48 Stunden nach intrakutaner Applikation und wurde entsprechend ausgewertet. Neben der Anzahl der Positionen wurden v.a. ein Score aus dem Durchmesser der positiven Reaktionen erstellt. Neben diesem groben Einblick in die zelluläre Immunität wurde bei allen Patienten auch die Neopterinabscheidung im Urin erfaßt.

Beide Gruppen wurden in dreimonatigen Intervallen untersucht, entsprechend dem Vorschlag der Deutschen Tumorzentren (Tab. 3). Bei Rezidiv wurde entweder eine erneute Operation durchgeführt, routinemäßig wurden auch die Tumormarker CEA, TPA und CA 19—9 bestimmt. Dies wurde für notwendig erachtet, um eine mögliche Metastasierung schon zu diesem Zeitpunkt auszuschließen. Die Therapie wurde innerhalb vier bis fünf Wochen nach Abschluß der Primärbehandlung begonnen und für ca. drei bis sechs Monate, im Mittel fünf Monate, durchgeführt. Zur Beurteilung der zellulären Immunität wurde vor und nach sechs Monaten Therapie je ein Hauttest mit sieben Recall-Antigenen (Multitest Merieux®) durchgeführt. Die Beurteilung des Testes erfolgte 48 Stunden nach intrakutaner Applikation und wurde entsprechend ausgewertet. Neben der Anzahl der Positionen wurden v.a. ein Score aus dem Durchmesser der positiven Reaktionen erstellt. Neben diesem groben Einblick in die zelluläre Immunität wurde bei allen Patienten auch die Neopterinabscheidung im Urin erfaßt.

Beide Gruppen wurden in dreimonatigen Intervallen untersucht, entsprechend dem Vorschlag der Deutschen Tumorzentren (Tab. 3). Bei Rezidiv wurde entweder eine erneute Operation

Tabelle 2 Therapieschema für die adjuvante Behandlung von Patienten mit kolorektalen Karzinomen. Nach einer fünftägigen Vorbehandlung mit NeyTumorin[®]-Dilutionen erfolgt die Therapie mit NeyTumorin[®]-Sol zunächst in täglichem Abstand, nach dem 10. Tag in zweitägigem Abstand für die Dauer von drei bis sechs Monaten

Medikament	Dosierung	Tag													
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
NeyTumorin [®] -Dil.	$1,0 \times 10^{-12}$ g $1,0 \times 10^{-12}$ g $1,0 \times 10^{-8}$ g $1,0 \times 10^{-8}$ g $1,0 \times 10^{-6}$ g s.c.	●	●	●	●	●									
NeyTumorin [®] -Sol	30,0 × 10 ⁻³ g i.v./s.c.						●	●	●	●	●	●			●

Tabelle 3 Das Schema, nach dem die Nachkontrollen in beiden Gruppen durchgeführt wurden

Kolon, Rektum, Anus	1. Jahr (in Monaten)												2. Jahr				3.J.	4.J.	5.J.	10.J.
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	15	18	21	24	36	48	60	120
Anamnese																				
Beschwerden			x			x			x			x			x		x	x	x	x
Appetit			x			x			x			x			x		x	x	x	x
Darmsymptome			x			x			x			x			x		x	x	x	x
Klin. Untersuchung																				
AZ n. Karnofsky			x			x			x			x			x		x	x	x	x
Gewicht			x			x			x			x			x		x	x	x	x
Lymphknoten			x			x			x			x			x		x	x	x	x
Leber			x			x			x			x			x		x	x	x	x
Skelett			x			x			x			x			x		x	x	x	x
physik. Lungenbefund			x			x			x			x			x		x	x	x	x
Narben			x			x			x			x			x		x	x	x	x
Anus-praeter?			x			x			x			x			x		x	x	x	x
Blutdruck/Puls			x			x			x			x			x		x	x	x	x
Labor																				
Stuhl auf Blut			x			x			x			x			x		x	x	x	x
BSG, kl. BB, Thrombozyten			x			x			x			x			x		x	x	x	x
γ-GT, GOT, GPT			x			x			x			x			x		x	x	x	x
alk. Phosphatase			x			x			x			x			x		x	x	x	x
Tumormarker																				
CEA			x			x			x			x			x		x	x	x	x
Zusatzuntersuchung																				
Rektoskop., Koloskop. u./o. KE						x						x			x		x	x	x	x
Röntgen-Thorax (2 E.)						x						x			x		x	x	x	x
Sonogr. (ges. Abd., kl. Becken)						x						x			x		x	x	x	x
Leberszintigr./CT (fakult.)						x						x			x		x	x	x	x

tion oder eine systematische Chemotherapie mit 5-FU und Leukovorin (Rescuvolin®-medac) veranlaßt.

Ergebnisse

Die Studie schließt nur die Patienten ein, die zwischen Oktober 1981 und Oktober 1984 in die Studie aufgenommen wurden, wobei wir eine minimale Beobachtungszeit von 14 und eine maximale Beobachtungszeit von 36 Monaten hatten, im Mittel lag die Beobachtungszeit bei ca. 28 Monaten.

Patientendaten

In Tabelle 1 sind die Patientendaten wiedergegeben. Wie erkennbar, sind die beiden gebildeten Gruppen durch die Randomisation relativ gleichmäßig nach Alter, Geschlecht, Lokalisation und Stadien eingeteilt. In der Kontrollgruppe war der Anteil der Patienten mit Rektumkarzinom etwas größer, dies wurde in der Therapiegruppe durch den Anteil der Patienten mit prognostisch ungünstigem Stadium Dukes C wieder ausgeglichen.

Therapiebedingte Nebenwirkungen

Es traten keine schwerwiegenden Nebenwirkungen in der Therapiegruppe auf, gelegentlich kam es im Anschluß an die langsame i.v. Injektion zu

Herzklopfen. Schweißausbrüchen und gelegentlichen leichten Schmerzen in der Nierengegend. Fieber, Hautausschläge oder andere allergische Reaktionen traten nicht auf. Negative Einflüsse auf die Leber- oder die Nierenfunktion konnten nicht registriert werden.

Ergebnisse des Multitest-Merieux®

Bei allen Patienten wurde postoperativ ein Multitest-Merieux® durchgeführt. dabei zeigte sich, daß die Hautreaktivität in beiden Gruppen gleichmäßig reduziert war, erkennbar an den häufig fehlenden Positivantworten auf die angebotenen Recall-Antigene (Tab. 4). z. B. zeigten nur 4 von 20 Patienten eine Reaktion auf die Antigene aus Diphtherie und nur 7 eine Reaktion auf Tuberkulin und Candida. Der Score lag in beiden Gruppen mit 6,2 mm, respektive 5,9 mm deutlich unter dem Bereich für Normalpersonen ($16 \pm 3,0$). Nach einem halben Jahr Therapie hatte sich die Situation für die Kontrollgruppe nicht signifikant geändert, der Score betrug $6,0 \pm 3,9$ mm, während in der Therapiegruppe der Score auf $13,7 \pm 4,2$ mm gestiegen war und damit signifikant ($p < 0,05$) höher lag als zu Beginn der Studie. Das heißt, die Patienten hatten unter der Applikation von 2mal 30 mg xenogener Peptide pro Woche ihre zelluläre Immunität meßbar verbessert. Eine Korrelation zum klinischen Verlauf ließ sich jedoch aus diesem Ergebnis nicht ohne weiteres herstellen.

Tabelle 4 Ergebnisse der Hauttestung mit 7 Recall-Antigenen (Multitest-Merieux®) postoperativ und nach ca. ½ Jahr. Das Ergebnis zeigt signifikante ($p < 0,05$) Unterschiede nur in der Therapiegruppe. Hier hat sich die zelluläre Immunitätslage gegenüber den Ausgangswerten stark verbessert

Recall-Antigen	Tetanus	Diphtherie	Streptokokken	Tuberkulin	Glycerin	Candida	Trichophyton	Proteus	Score in mm
Kontrollen postoperativ	20	14	8	7	0	7	10	12	= 6,2 ± 3,4
Therapiegruppe postoperativ	20	11	9	8	0	9	5	12	= 5,9 ± 3,7
Kontrollen ½ Jahr postoperativ	18	13	10	6	0	6	10	11	= 6,0 ± 3,9
Therapiegruppe ½ Jahr postoperativ	20	15	12	13	0	11	9	13	= 13,7 ± 4,2 $p < 0,05$

Klinische Ergebnisse

Während der dreijährigen postoperativen Beobachtungszeit traten in der unbehandelten Kontrollgruppe 9 Rezidive und 4 Todesfälle auf, während in der Therapiegruppe kein Todesfall zu verzeichnen war und nur 3 Rezidive beobachtet wurden (Tab. 5. Abb. 2a und 2b).

Es konnte darüber hinaus gezeigt werden, daß die Rezidive in der Therapiegruppe deutlich später auftraten. Sie traten in der Kontrollgruppe im Mittel nach 13 Monaten, in der Therapiegruppe im Mittel nach 17 Monaten rezidivfreier Überlebenszeit auf.

In den Abbildungen 3a und 3b sind die Beobachtungsverläufe für die rezidivfreie Überlebenszeit sowie die globale Überlebenszeit aufgezeichnet. Die Abbildungen 2a und 2b zeigen die Korrelation mit dem Tumorstadium sowie Beginn der Rezidive und Eintritte des Todes. Wie nicht anders zu erwarten, waren die meisten Rezidive im Stadium Dukes C zu beklagen. Wie aus dem Ergebnis der rezidivfreien Überlebenszeit sowie den Überlebenszeiten erkennbar, zeigt auch die statistische Analyse nach dem Wilcoxon-Test eine signifikante Verbesserung in der Therapiegruppe, sowohl in der rezidivfreien Überlebenszeit ($p = 0,035$), als auch für die gesamte Überlebenszeit ($p = 0,023$).

Es ist von großer Bedeutung für die Ergebnisse der vorgelegten Studie, daß es sich hierbei um eine randomisierte prospektive Studie handelt.

Die Patienten wurden für die Dauer von durchschnittlich 28 Monaten, maximal 36 Monaten, beobachtet. Sicher hat auch diese Studie, wie so

viele andere in der Literatur, das Manko der kleinen Zahlen. Immer wieder hat sich ja in der Vergangenheit gezeigt, daß vielversprechende

Tabelle 5 Zusammenfassung der Therapieergebnisse. Wie klar zu erkennen, sind in der Therapiegruppe deutlich weniger Rezidive und keine Toten zu verzeichnen

	Patientenzahl (n)	Rezidive 28 Mon. (14-36)	Verstorbene 28 Mon. (14-36)
Kontrollen	n = 20	9/20 = 45%	4/20 = 20%
Therapie mit NeyTumorin"	n = 20	3/20 = 15%	0/20= 0%

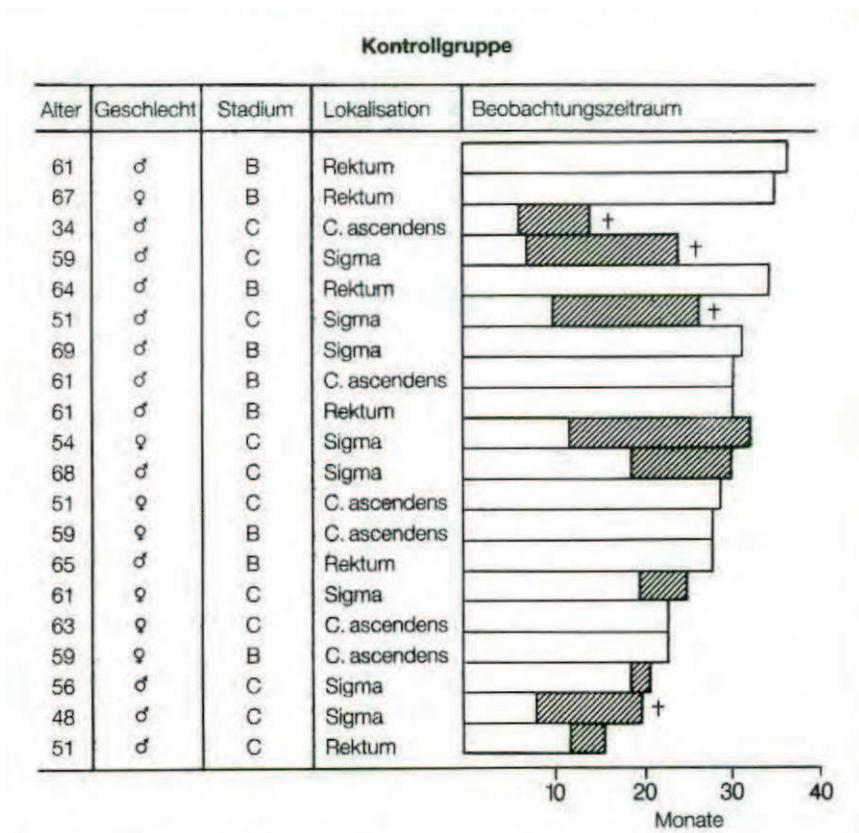


Abbildung 2a Beobachtungszeitraum aller in die Studie aufgenommenen Patienten. Markiert sind besonders der Zeitpunkt des Eintritts des Rezidivs sowie des Todes der Patienten

Ergebnisse in Studien mit kleinen Zahlen erreicht wurden, die dann in größeren und besser kontrollierten Studien relativiert werden mußten. Und so erhebt sich die Frage, ob es gerechtfertigt ist, solche Ergebnisse überhaupt mitzuteilen, da sie ja im allgemeinen eher zu einer Verwirrung, denn zu einer Klärung der Verhältnisse beitragen können. Wenn wir dies dennoch tun, tun wir es mit allem Vorbehalt und aus mehreren Gründen:

1. Die von uns erzielten Ergebnisse sind sowohl für die rezidivfreie Überlebenszeit als auch für die gesamte Überlebenszeit signifikant und zeigen die klinische Wirksamkeit des von uns verwendeten BRM als adjuvante Therapiemöglichkeit bei Patienten mit kolorektalen Tumoren im Stadium Dukes B und C.

2. Die Ergebnisse sind so, daß sie bei dem großen Interesse an biologisch aktiven Substanzen in der Tumorthherapie mitgeteilt werden sollten.

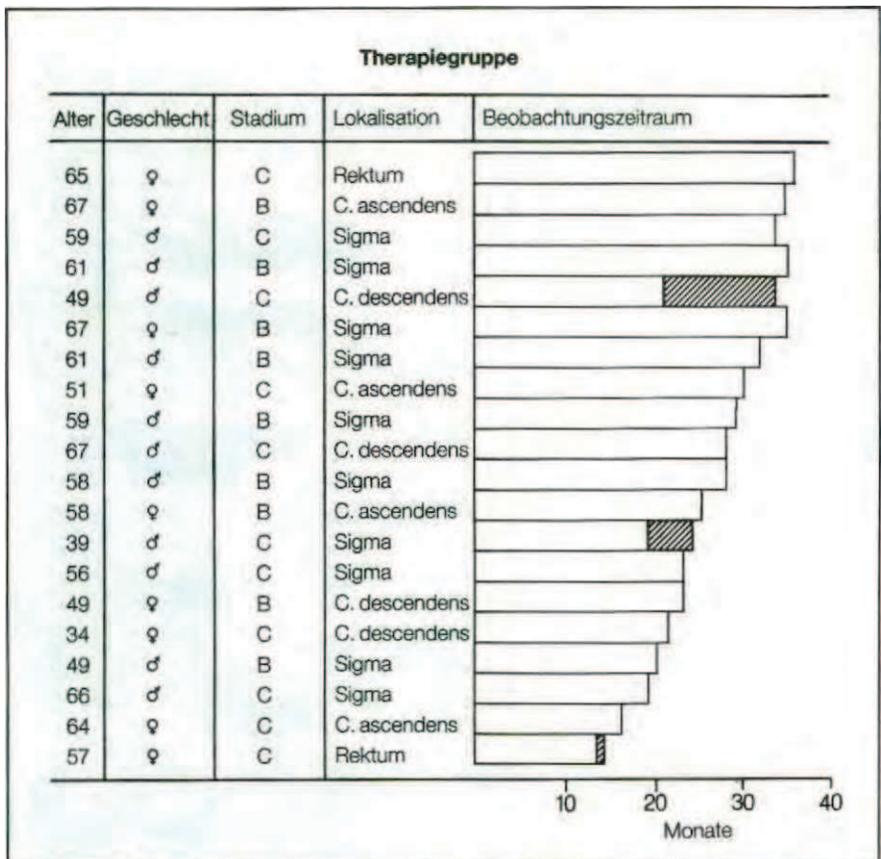


Abbildung 2b Beobachtungszeitraum aller in die Studie aufgenommenen Patienten. Markiert sind besonders der Zeitpunkt des Eintritts des Rezidivs sowie des Todes der Patienten

Es muß aber betont werden, daß die Beschränktheit der Aussage bestehen bleibt, vor allem auch deshalb, weil fast alle Studien der Vergangenheit, die sich mit der „Immuntherapie“ befaßt haben, zu negativen Ergebnissen kamen, so daß es verständlich ist, daß die meisten Ärzte der Immuntherapie gegenüber reserviert sind. Es wird daher zu recht nicht nur nach einem deutlichen Erfolg und reproduzierbaren Therapieergebnissen verlangt, sondern auch deren schadlose Anwendung gefordert.

Die Erfahrung der vergangenen Jahre lehrte, daß weder die Aktivierung von Zellen des Immunsystems, noch präklinisch nachgewiesene Wirksamkeit in den Tumormodellen, noch klinische Fallstudien ausreichen, um die Wirksamkeit eines Immunstimulanz zu belegen, geschweige denn die Wirksamkeit von komplex wirkenden „Biological Response Modifiers“. Für den Beweis der klinischen Wirksamkeit mußte der Vergleich einer Prüfgruppe zu einer adäquaten Kontrollgruppe in einer wissenschaftlich durchgeführten Studie herangezogen werden. Ohne diesen Vergleich, ohne ein positives Ergebnis und ohne Anhaltspunkte, daß diese positiven Ergebnisse reproduziert werden können, ist der Anspruch klinisch wirksamer biologisch aktiver Substanzen nicht vertretbar. Mit dem von uns verwendeten xenogenen Peptidgemisch haben wir den Versuch einer klinischen reproduzierbaren Studie unternommen und die Wirksamkeit dieser Substanzgruppe zeigen können. Bereits in früheren Studien haben wir gute und reproduzierbare Ergebnisse mit dieser Substanzgruppe bei fortgeschritte-

nem Plasmozytom und Hypernephrom erreichen können. Da dieser Typ von biologisch aktiver Substanz nicht nur eine immunrestaurative und immunstimulatorische Wirkung, sondern auch eine tumorizide und proliferationshemmende, sowie eine zellmodulierende Wirkung hat, wirken diese Substanzen im Gegensatz zu anderen Immunstimulanzien auch bei größerer Tumorlast, d. h. bei einer Tumorzellzahl über 10^6 . Der therapeutische Erfolg bzw. Mißerfolg der meisten Immunstimulanzien steht ja bekanntlich im umgekehrten Verhältnis zu Zahl, Größe und Lokalisation der Metastasen, außerdem hängt der Effekt solcher Substanzen vom Zustand des Immunsystems ab; es ist daher auch ganz unwahrscheinlich, daß reine Immunstimulanzien bei größerer Tumorlast wirksam sind. Bei der von uns verwendeten Substanzgruppe xenogener Peptide ist die Wirkung viel komplexer. Sie bewirken zwar eine Immunrestauration, die wir in dieser Studie anhand der Hauttestung mit Recall-Antigenen erneut unter Beweis stellen konnten (Tab. 4), aber sie haben auch eine tumorizide sowie eine polyfunktionale Wirkung auf das Grundregulationssystem.

Obwohl der therapeutische Nutzen dieser Substanzgruppe als Adjuvans bei kolorektalen Tumoren signifikant unter Beweis gestellt werden konnte, ist es wenig wahrscheinlich, daß unser Behandlungsschema bereits ein Optimum darstellt. Dieser Erfolg kann nur als ein Hinweis dafür gewertet werden, was man von biologisch aktiven Substanzen dieses Typs erwarten darf. Sollte jedoch dieser Behandlungsmodus als eine Art Stan-

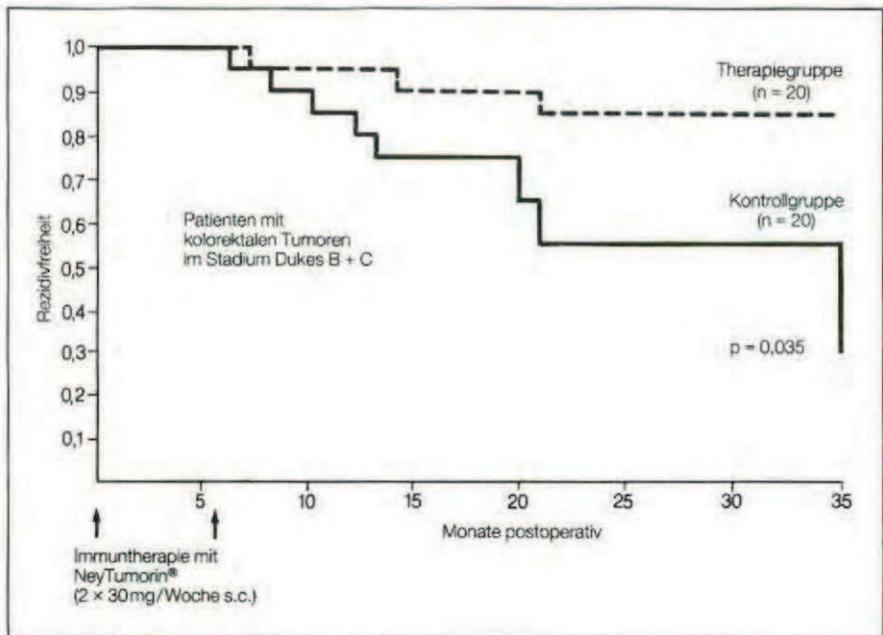


Abbildung 3a Rezidivfreie Zeit von Kontrollgruppe und Therapiegruppe (Kaplan Meier-Kurve)

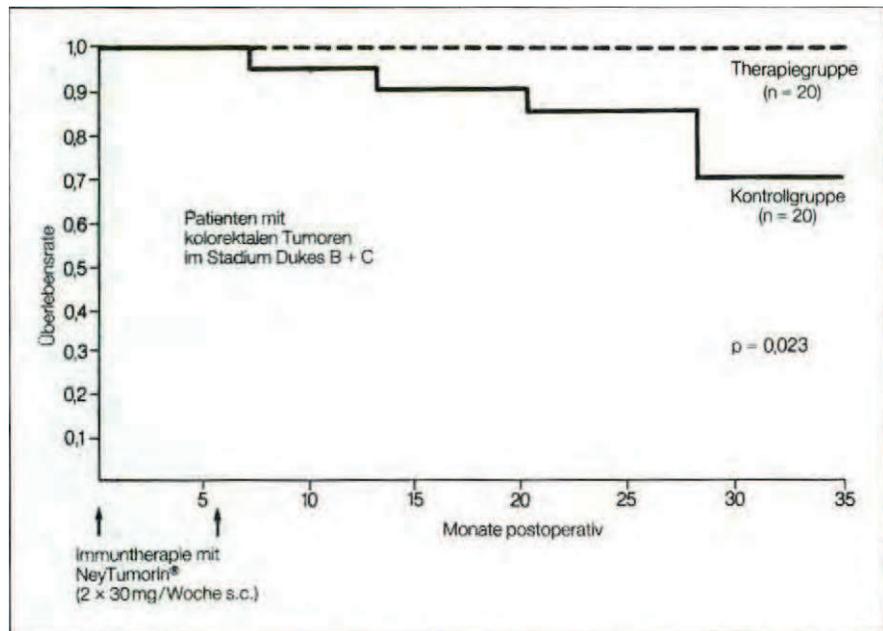


Abbildung 3b Überlebensrate aller Patienten im Vergleich (Kaplan-Meier-Kurve)

dardtherapie in die Klinik eingeführt werden, muß sicherlich auch eine adäquate Überwachung des Immunstatus verfügbar sein. Diese Forderung ist umso wichtiger, da ja unsere Kenntnisse über die Tumormunologie in den letzten Jahren enorm gewachsen sind. Es sollte möglich werden, in-vitro-Ergebnisse mit in-vivo-Ergebnissen zu korrelieren.

Positiver Therapieeffekt auf die Lebensqualität

Ein wichtiger Aspekt, der betont werden sollte, ist das subjektive Befinden unter der langfristigen Gabe dieser xenogenen Peptide. Die Patienten waren leistungsfähiger, weniger anfällig für Infekte, vegetative Störungen traten wesentlich weniger auf, so daß insgesamt ein positiver Therapieeffekt auf die Lebensqualität erkennbar wurde. Leider haben wir versäumt, in dieser Studie auch solche Lebensqualitätsmessungen durchzuführen, sie sollten aber bei allen künftigen Studien integraler Bestandteil sein, weil ja allein schon dieser Aspekt einen wesentlichen und positiven Teil unserer Therapie darstellt.

Zusammenfassend kann also gesagt werden:

1. Die postoperative Applikation von xenogenen Peptiden (NeyTumorin®) bei kolorektalen Karzinomen im Stadium Dukes B und C führt zu einer Reduktion von Rezidiven und Verbesserung der Überlebenszeiten.

2. Die xenogenen Peptide (NeyTumorin®) führen zu einer meßbaren Verbesserung der zellulären Immunität.
3. Die chronische Applikation xenogener Peptide (NeyTumorin®) verbessert die Lebensqualität der so behandelten Patienten.
4. Die Toxizität der xenogenen Peptide (NeyTumorin®) ist minimal.
5. Die erzielten Ergebnisse mit xenogenen Peptiden (NeyTumorin®) bedürfen der weiteren, bzw. erneuten Bestätigung in einer Phase-II I-Studie.

Literatur

- [1] Douwes I R F Micoü: Klinische Erfahrungen mit NeyTumonn[®]-Sol bei Hypernephrom und metast. kolorektalen Karzinomen. Therapiewoche 35.26A, 121 -126(1985)
- [2] Gastrointestinal Study Group: Adjuvant therapy of coloncancer. Results of a prospectively randomized trial. New Engl J Med. 311, 737-743(1984)
- [3] Hanno M G M E Kay: Immunotherapy of metastases enhances subsequent chemotherapy. Science 217.367-369 (1982)
- [4] Herberuian R B : Cell-mediated immunity to tumor cells Adv Cancer Res. 19. 207-263 (1974)
- [5] v. Leiss O.: Zusammenhang zwischen Gallensaurestoffwechsel, Cholelithiasis, Cholecystektomie und Kolonkarzinom MDGBK 43 7-11 (1984)
- [6] MunderP G. et al.: Antitumorale Wirkung *xenogener Substanzen in vivo und in vitro Onkologie 5. 4-7 (1982)
- [7] Paffenholz V., K. Theurer. Einfluß von makromolekularen Organsubstanzen auf menschliche Zellen in vitro Kassenarzt 27. 9 (1978)
- [8] Theurer K : Wiederherstellung defekter Regulationen durch die Zytoplasmatische Therapie, insbesondere bei Krebs. Arztl. Praxis 42, 5 (1981)

Ansehrlit'en der Verfasser:

¹ Dr. med. I.; K. Douwes, Klinik am Wendelstein. Mühlertstraße 60. K2M Brannenburg

² Dr. med D. I. Wolfrum, Habichtswald-Klinik. Wigandstraße 1, 350(1 Kassel

Der Stellenwert der Kombinationstherapie von Zytostatika mit NeyTumorin® in der heutigen Onkologie

**Prospektive randomisierte Studien
bei Mammakarzinom Stadium IV,
Kolonkarzinom Stadium IV und
nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom Stadien III + IV**

B. Kisseler, Böblingen

M. Herzog, Tübingen



PD Dr. med. B. Kisseler, Böblingen



Dr. rer. nat. M. Herzog, Tübingen

1. Einleitung

Nach einem von *DeVita* und Mitarbeitern herausgegebenen Buch [1] sind nur ca. 4% aller fortgeschrittenen und inoperablen Krebsfälle

heute mit internistischen Therapiemethoden *potentiell* heilbar. Bei weniger als 20% der Patienten kann eine Verlängerung der Überlebenszeit erreicht werden. Dabei führen neben der eigentlichen Karzinomatose vor allem Infektionen, Organversagen, Thrombosen und Blutungen zum Tode (Abb. 1) [2],

Bei 30 Patienten mit Mammakarzinom Stadium IV wurde die Kombination Mitomycin, 5-Fluorouracil, Adriamycin, Vincristin und VP 16 ohne und mit NeyTumorin® miteinander verglichen. Dabei ergab sich in der Überlebenszeit ein signifikanter Unterschied. In Gruppe I ohne NeyTumorin® war der Median 13 Monate, der Median (Polynom) 14,3 Monate. In Gruppe II mit 285 mg NeyTumorin®-Sol war der Median 23 Monate, der Median (Polynom) 23,8 Monate. Die in der Literatur angegebene mediane Überlebenszeit für diese Gruppe von Patienten ist 12 Monate. Das Ansprechen (komplette und partielle Remission, no change und Progression) zeigte gegenüber den bisher in der Literatur publizierten Werten keinen signifikanten Unterschied.

Bei 40 Patienten mit Kolonkarzinom Stadium IV wurde die Kombination Mitomycin, 5-Fluorouracil, Adriamycin, Vincristin und Dacarbazin ohne und mit NeyTumorin® miteinander verglichen. Dabei ergab sich in der Überlebenszeit ein signifikanter Unterschied. In Gruppe I ohne NeyTumorin® war der Median 9 Monate, der Median (Polynom) 8,6 Monate. In Gruppe II mit 285 mg NeyTumorin®-Sol war der Median 17 Monate, der Median (Polynom) 17,1 Monate. Die aus der Literatur gewonnenen medianen Überlebenszeit für eine Gruppe mit 10 Patienten mit Lebermetastasen, 3 Patienten mit diffuser Lebermetastasierung, 3 Patienten mit Rezidiv und 3 Patienten mit solitärer Lebermetastasierung ist 9,6 Monate.

Bei 26 Patienten mit nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom Stadien III + IV wurde die Kombination Mitomycin, 5-Fluorouracil, Adriamycin, Vincristin, Cyclophosphamid und Etoposid ohne und mit NeyTumorin® miteinander verglichen. Dabei ergab sich in der Überlebenszeit ein signifikanter Unterschied. In Gruppe I ohne NeyTumorin® war der Median 10 Monate, der Median (Polynom) 10,5 Monate. In Gruppe II mit 285 mg NeyTumorin®-Sol war der Median 16 Monate, der Median (Polynom) 17,3 Monate. Die aus der Literatur gewonnene mediane Überlebenszeit für diese Gruppe von Patienten ist 7,8 bis 9,8 Monate.

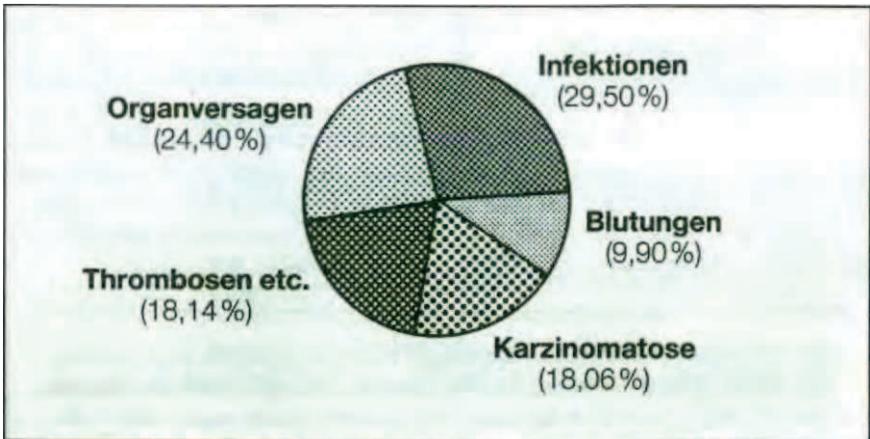


Abbildung 1 Todesursachen bei Krebspatienten. Sämtliche Tumorarten

Krebs gehört zu denjenigen Krankheiten, über deren Ursache und Entstehung noch viel zu wenig bekannt ist. Deshalb hat auch die offizielle Krebstherapie nach Meinung von *Martz* zur Zeit einen noch weitgehend experimentellen Charakter. Therapiekonzepte und -methoden wechseln relativ rasch. Eine gestern als optimal geltende Behandlung muß eventuell heute aufgrund neuer Erfahrungen als Übertherapie angesehen werden [3]. Wie wenig die dabei angewendeten Medikamente, die Zytostatika, zum Behandlungserfolg führen, geht aus einer 1984 durchgeführten Analyse von *Oye* und *Shapiro* hervor [4]: Als 80 Großstudien kritisch nachgeprüft wurden, erwies sich bei gastrointestinalen Malignomen und nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinomen nur dann eine Wirksamkeit der Zytostatika, wenn die auf die Therapie ansprechenden mit den nichtansprechenden Patienten verglichen wurden. Ein Vergleich der Gruppen unbehandelter und zytosta-

tisch behandelter Patienten wies hingegen keine statistische Signifikanz auf. Daher werden wahrscheinlich in vielen klinischen Studien durch Vergleich besonderer Gruppen Resultate vorgetäuscht, die strengen statistischen Prüfungen nicht standhalten. Auch in anderen Bereichen der Onkologie sind viele Fragen wie der genaue Zeitpunkt und die optimale Dauer von Hormon- und Chemotherapie nicht eindeutig geklärt. So sollten nach neuesten statistischen Untersuchungen von *Peto* sämtliche prämenopausalen Brustkrebspatientinnen von einer zytostatischen Therapie und alle postmenopausalen Patientinnen - unabhängig von ihrem Hormonrezeptorenstatus - von einer Hormontherapie profitieren [5]. Bislang war es in den USA und in der Bundesrepublik Deutschland üblich, eine Hormontherapie vor allem erst dann durchzuführen, wenn Hormonrezeptoren bei postmenopausalen Patientinnen mit Lymphknotenbefall nachgewiesen worden waren. Eben-

falls wird die zytostatische Therapie bei prämenopausalen Patientinnen vor allem dann durchgeführt, wenn ein Lymphknotenbefall aufgetreten ist.

Unterschiedliche Auffassungen bestehen über die Dauer der Chemotherapie. Die heutige Praxis ist, die Patientinnen mindestens 6 Monate lang chemotherapeutisch zu behandeln. Zytostatikagaben über längere Zeiträume weisen einen deutlich positiven Effekt auf die Remissionsraten und rezidivfreie Zeit auf [6,7]. Inwieweit allerdings eine wesentlich länger dauernde Chemotherapie von Vorteil ist, wird noch kontrovers diskutiert. So gilt nach *Constanza* und *Vaage* [8], daß long-term-Zytostatikaschemata effektiver sind als short-term-Zytostatikaschemata.

Diese unterschiedlichen Meinungen erklären sich durch die fehlende Garantie einer Heilung der Tumorpazienten. *Jonat, Maass, Kubli* und *Kaufmann* schreiben [9]: „Leider ist von keinem zur Zeit eingesetzten endokrinen Therapieverfahren und von keiner Chemotherapiekombination eine sichere Wirksamkeit zu erwarten. Folgerichtig ist man bei der Aufstellung eines individuellen Therapieplanes bemüht, einerseits sowohl empirisch bekannte klinische Parameter zu berücksichtigen, als auch durch morphologische und biochemische Untersuchungen des Tumors Faktoren zu definieren, die eine hohe Ansprechrate auf die jeweilige Therapie erwarten lassen“.

C. G. Schmidt begründet die geringe therapeutische Breite der antineoplastischen Chemotherapie damit, daß sich für die Chemotherapeutika im strengen Sinne kein tumorspezifisches

kritisches Zielmolekül angeben läßt [10]. Auch mit der bei Lebertumoren angewendeten lokalen Chemotherapie, mit der angeblich eine höhere Effektivität bei geringer Toxizität erzielt werden kann, konnte bislang kein statistisch signifikanter Vorteil nachgewiesen werden [11].

2. Biologische Substanzen als Adjuvantien zur Chemotherapie

G. A. Nagel [12] sagt in einem in der „selecta“ abgedruckten Interview über „biological response modifiers“: „Wenn keine WZ-Mittel gegen Krebs verfügbar sind, sondern das Leiden nur vorübergehend palliativ beeinflußt werden kann, haben Präparate mit wenig unerwünschten Effekten, welche die Lebensqualität erhalten, einen hohen Stellenwert“. Nach bisherigen Ergebnissen können bestimmte biologische Substanzen diese Forderung nach neuen Präparaten vermutlich erfüllen.

Definitionsgemäß versteht man unter biologischen Mitteln oder Präparaten solche, die ausschließlich oder überwiegend in der Natur vorkommende Substanzen enthalten. Die biologischen Mittel, die bereits zur klinischen Anwendung gekommen sind, werden aus Tier- oder Pflanzenextrakten gewonnen. Sie sind in ihrer Zusammensetzung so unterschiedlich, daß keine zwei gleichwertigen Präparate auf dem Markt vorhanden

sind. Auch bei ein und demselben Präparat ist das Problem der Standardisierung unterschiedlicher Chargen gegeben, so daß nur unter wissenschaftlich einwandfrei definierten Herstellungsbedingungen stets dasselbe Produkt auf den Markt kommt. Dieses bedeutet zwangsläufig, daß nicht jede Substanz gleich geeignet ist, im Rahmen einer onkologischen Therapie angewandt zu werden. Auch ergibt sich aus Tierversuchen, daß einige der biologischen Mittel Tumoren schädigen oder sogar vernichten, andere jedoch entweder keinen Einfluß auf das Tumorgeschehen aufweisen oder sogar zu einem verstärkten Tumorwachstum (Enhancement) führen. Aufgrund dessen kann nicht pauschal von „den“ biologischen Substanzen gesprochen werden, es muß vielmehr genau und kritisch differenziert werden.

Bei der Überprüfung der Wirksamkeit sogenannter „Krebsmittel“ wurde sowohl im Tierversuch als auch in klinischen Studien gezeigt, daß bei vielen Präparaten die angeblich vorhandene Tumorwirksamkeit in Wirklichkeit nicht nachweisbar war. Bei genauer Betrachtung ergibt sich sogar für einige der Mittel unter bestimmten Umständen ein Enhancement des Tumorgeschehens. Andere Präparate wie z. B. das Laetrile (Amygdalin), das lange Zeit in den USA hinsichtlich seines Einsatzes in der Krebstherapie umstritten war, weisen eine Toxizität auf, wobei der Einsatz von Laetrile in einigen Fällen sogar zum Tode der behandelten Patienten führte. Zu unkritisch wird bei einer Reihe biologischer Substanzen der Komplex der immunologischen Reaktionen bei ihrer Verabreichung

behandelt. Auch hier gibt es solche Mittel, die bei unsachgemäßem Einsatz schwere Schäden hervorrufen können.

Ein weiteres Problem beim Einsatz biologischer Substanzen ergibt sich durch die Kombination mit Zytostatika. Wir konnten nachweisen, daß bestimmte Zytostatika durch einige biologische Stoffe inaktiviert werden. Daher sind solche Stoffe innerhalb einer kombinierten zytobiologisch-zytostatischen Kombinationstherapie von vornherein auszuschließen. Von größter Bedeutung und am sinnvollsten erscheint der Einsatz biologischer Präparate im Zusammenhang mit den Standardtumortherapien Operation, Bestrahlung und Chemotherapie. Die Gabe von Thymostimulin aus dem Thymus alleine bewirkte beispielsweise im Tierversuch keinen Effekt, während die Kombination mit chirurgischen Eingriffen und/oder chemotherapeutischen Behandlungen zu Überlebenszeiten führten, die signifikant über denjenigen lagen, die durch die Standardtherapien alleine erzielt werden konnten [13]. Auch ist eine Studie vom amerikanischen National Cancer Institute über den Einsatz der Thymosinfraktion 5 bei Patienten mit kleinzelligem Bronchialkarzinom von Interesse [14]. Durch zusätzliche Gabe von Thymosin war die Dauer der Vollremission signifikant erhöht gegenüber der rein zytostatisch behandelten Gruppe, wodurch auch die durchschnittliche Überlebenszeit in der Thymosingruppe signifikant verlängert war: 424 Tage gegenüber 243 Tagen. Dieser signifikante Unterschied trat jedoch nur in der Gruppe der Patienten auf, die erniedrigte T-Zell- und α_2 -

HS-Glykoproteinblutspiegel aufweisen.

Sehr wichtig ist auch die Abklärung der Frage, wann und wie biologische Präparate verabreicht werden müssen, um optimale Wirkungen zu erzielen. Allerdings trifft dieses Problem auch für den richtigen Einsatz der Zytostatika zu. So wurde bei Doxorubicin-behandelten Krebspatienten eine wesentlich stärkere Knochenmarkdepression festgestellt, wenn Adriamycin den Patienten um 18 Uhr statt um 6 Uhr verabreicht wurde [15]. Die Krebstherapie wäre vermutlich wesentlich effizienter, wenn die Problematik der zeitlich richtigen Verabreichung von Substanzen eindeutig geklärt würde.

3. Zytobiologisch-zytostatische Kombinations-therapie oder Biozytostase

Biologische Präparate wie NeyTumorin®, Präparate mit hohem Anteil an Glykoproteinen und -peptiden. Präparate mit Immunglobulinen, die Urokinase, das Glykosaminoglykanpolysulfat, die Gruppe der Koenzyme und Vitamine, das ai-Makrogiobulin, das Fibronectin und bestimmte Polysaccharide stellen eine Vielzahl von Substanzen mit unterschiedlichen Effekten dar. Deshalb kann bei biologischen Präparaten nicht nur eine einzige Wirkung angegeben werden, vielmehr wird von einem ganzen Wirkungsspektrum ge-

sprochen. Einige biologische Präparate verringern in Zusammenhang mit Zytostatika deren unerwünschte Nebeneffekte wie Haarausfall, Übelkeit, Erbrechen, Blutbildzerstörung, Elektrolytungleichung usw. Dadurch wird eine höhere Dosierung der Zytostatika ermöglicht, was wiederum zu einer wirksameren Tumornekrose führen kann. So entfalten einige Zytostatika mit Chinonstruktur ihre Wirkung bei Krebszellen dadurch, daß sie in den Zellkern eindringen und mit der DNA (Desoxyribonukleinsäure) in Wechselwirkung treten. Im Herz- oder Nierengewebe sind sie jedoch schädlich, weil sie sich auch an bestimmte Enzyme anlagern und diese in ihrer Funktion beeinträchtigen. Stoffe mit Chinonstruktur, die in biologischen Präparaten vorkommen, können diese Enzyme durch Anlagerung schützen, so daß die besagten Zytostatika in erhöhtem Maße im Tumorgewebe wirken bzw. ihre Nebenwirkungen im gesunden Gewebe verringert werden. Bestimmte Bestandteile einiger biologischer Präparate erhöhen unter Umständen die Durchlässigkeit von Tumorzellmembranen, so daß Zytostatika besser in die Zellen und Zellkerne eindringen können [14]. Auch können einige biologische Mittel die Wirkung der am Immunsystem beteiligten Zellen modulieren. Die Schutzwirkung der biologischen Substanzen als Adjuvans bei der Chemotherapie hängt von der Art und Menge der verwendeten Zytostatika ab. Je stärker die Chemotherapie ist, desto höher muß die Menge der verabreichten biologischen Substanzen sein, um eine eventuell auftretende Erythro-, Thrombo- oder Leukope-

nie zu vermeiden [15]. Die zeitliche Gabe der biologischen Substanzen spielt aus pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Gründen eine sehr wichtige Rolle.

3.1 Einsatz von NeyTumorin®

Bei der Kombinationstherapie werden übliche Zytostatika mit biologischen Substanzen verabreicht. Gegenüber der alleinigen Chemotherapie werden dabei die subjektiven und vor allem die objektiven Nebenerscheinungen meist vermieden oder zumindest eindeutig gemildert. Eines der verwendeten Präparate ist das NeyTumorin®. Um seine Wirksamkeit bei Tumorpatienten zu untersuchen, wurde eine randomisierte, retrospektive Studie durchgeführt. Ein Teil der Ergebnisse wurde in [16] bereits publiziert. Bei dieser Studie stellte sich heraus, daß die Verabreichung hoher Dosen von NeyTumorin® in Zusammenhang mit verschiedenen Zytostatika eine deutliche Schutzwirkung auf das myeloproliferative System aufwies und somit das Auftreten von Erythro-, Thrombo- und Leukopenie weitgehend mildern und in einzelnen Fällen sogar verhindern konnte. Darüber hinaus wies das Präparat NeyTumorin® einen deutlichen Effekt auf die Elektrolythomöostase, die Enzymspiegel im Blut und die Akute-Phase-Proteine auf.

Gegenwärtig wird die statistische Auswertung einer randomisierten, prospektiven Studie durchgeführt, bei der die in der retrospektiven Studie gewonnenen wissenschaftlichen Erkenntnisse überprüft werden. Über die vorläufigen Ergebnisse wird anschließend berichtet.

3.1.1 Fallbeispiele

Der Effekt der Biozytoslase soll an einigen Beispielen dargestellt werden.

3.1.1.1 Fall 1

Abbildung 2a zeigt ein Computertomogramm einer Patientin (E. J., geh, 28. T2. 1921), bei der am 14. 11. 1983 ein hypernephroides Karzinom mit Lebermetastasen. T3aN0M1. diagnostiziert wurde. Die Linjahres-Überlebensrate beträgt laut Literatur bei Vorliegen von Fernmetastasen wie im vorliegenden Fall 25%. Nach Intrafemoraler Tumorembolisation am 28. 11. 1983 erfolgte am 12. 12. 1983 eine rechtsseitige Nephrektomie wegen eines ausgedehnten faustgroßen Tumors, welcher die Nierenkapsel durchbrochen hatte und den perirenaln Raum infiltrierte. Wegen der bekannten Lebermetastasierung erfolgte postoperativ eine Behandlung mit Nolvadex. Nach Entfernung der rechten Niere wurde mit der Biozytostase begonnen. Unter dieser Therapie kam es zur Verkleinerung der Lebermetastasen, wie die Computertomogramme vom Dezember 1985 demonstrieren (Abb. 2b). Eine Progression des Tumorleidens ist bis heute, ~~2~~ Jahre nach der Diagnose, mit den uns zur Verfügung stehenden diagnostischen Methoden nicht nachweisbar (nach dieser Zeit beträgt die Überlebensrate laut Literatur ca. 3%). Die Patientin befindet sich unter der durchgeführten Therapie nach Auskunft des Hausarztes derzeit in bestem Allgemeinzustand, im Gegensatz zum stark reduzierten Allgemeinzustand zu Beginn der Therapie.

3.1.1.2 Fall 2

Aufgrund eines Mammakarzinoms mit Lymphknotenmetastasen erfolgt bei der Patientin (M. Sch., geh, am 18. 12. 1940) im Dezember 1982 die linksseitige Ablat-

tio mammae mit Entfernung der axillären Lymphknoten. Histologisch handelt es sich um ein solid wachsendes, wenig entdifferenziertes, relativ kleinzelliges szirrhöses Karzinom. Nach Diagnosestellung wurde anderenorts eine Polychemotherapie nach *Salmon-Jones* begonnen. Gleichzeitig erhielt die Patientin, bei der die Östrogenrezeptorbestimmung positiv war, das Antiöstrogen Tamoxifen in einer täglichen Dosierung von 2mal 20 mg.

Unter der oben genannten Therapie kam es zu einer Lebermetastasierung, die durch Computertomographie und eine explorative Laparotomie mit Gewebentnahme bestätigt wurde (Abb. 3a). Histologisch wurde eine Lebermetastase eines szirrhösen Karzinoms gefunden. Unter der Biozytostase bildeten sich die Lebermetastasen vollständig zurück (Abb. 3b), ohne daß bei der Patientin eine Metastasierung bis heute nachweisbar ist,

3.1.1.3 Fall 3

Histologisch nachgewiesenes Karzinom der rechten Brustdrüse mit Lymphknotenmetastasen bei einer Patientin (R. L., geb. am 20. 8. 1935). Im September 1980 Ablatio der rechten Brust mit Entfernung der axillären Lymphknoten; anschließend 6 Monate Chemotherapie mit Cyclophosphamid, Methotrexat, 5-Fluoroura-

cil und Tamoxifen. Im Juli 1982 erfolgte die Exzision eines Narbenrezidivs. Im Anschluß hieran wurde vom 8. 7. bis 18. 8. 1982 eine Hochvolttherapie durchgeführt. Seit Januar 1983 sind Lungen- und Knochenmetastasen bekannt. Darauf folgte eine erneute Chemotherapie mit Methotrexat, Cyclophosphamid, 5-Fluorouracil und Calcitonin. Da die Chemotherapie nicht zur Besserung des Turnorleidens führte, erfolgte wegen einer fortschreitenden Knochenmetastasierung eine Hochvolttherapie des Beckens und der Wirbelsäule. Auch diese brachte nur eine vorübergehende Besserung der Beschwerden.

Am 27. 9. 1983 wurde bei der Patientin, die sich in einem sehr desolaten Zustand mit sehr starken Schmerzen in Wirbelsäule, Becken, Brustkorb und linker Hüfte (die das Gehen nur mit Krücken erlaubten) befand, mit der Biozytostase begonnen (Abb. 4a und 4c).

Das Gehen, das seit Juli 1983 nur noch mit Krücken möglich war, bereitete der Patientin unter Durchführung der Biozytostase keine Beschwerden mehr. Die Patientin befand sich seit Beginn der Biozytostase und bis Juli 1985 in einem guten Allgemeinzustand und schmerzfrei (Abb. 4b, 4d und 4e). Im August 1985 kam es zur Lebermetastasierung, an der die Patientin im September 1985 verstarb.

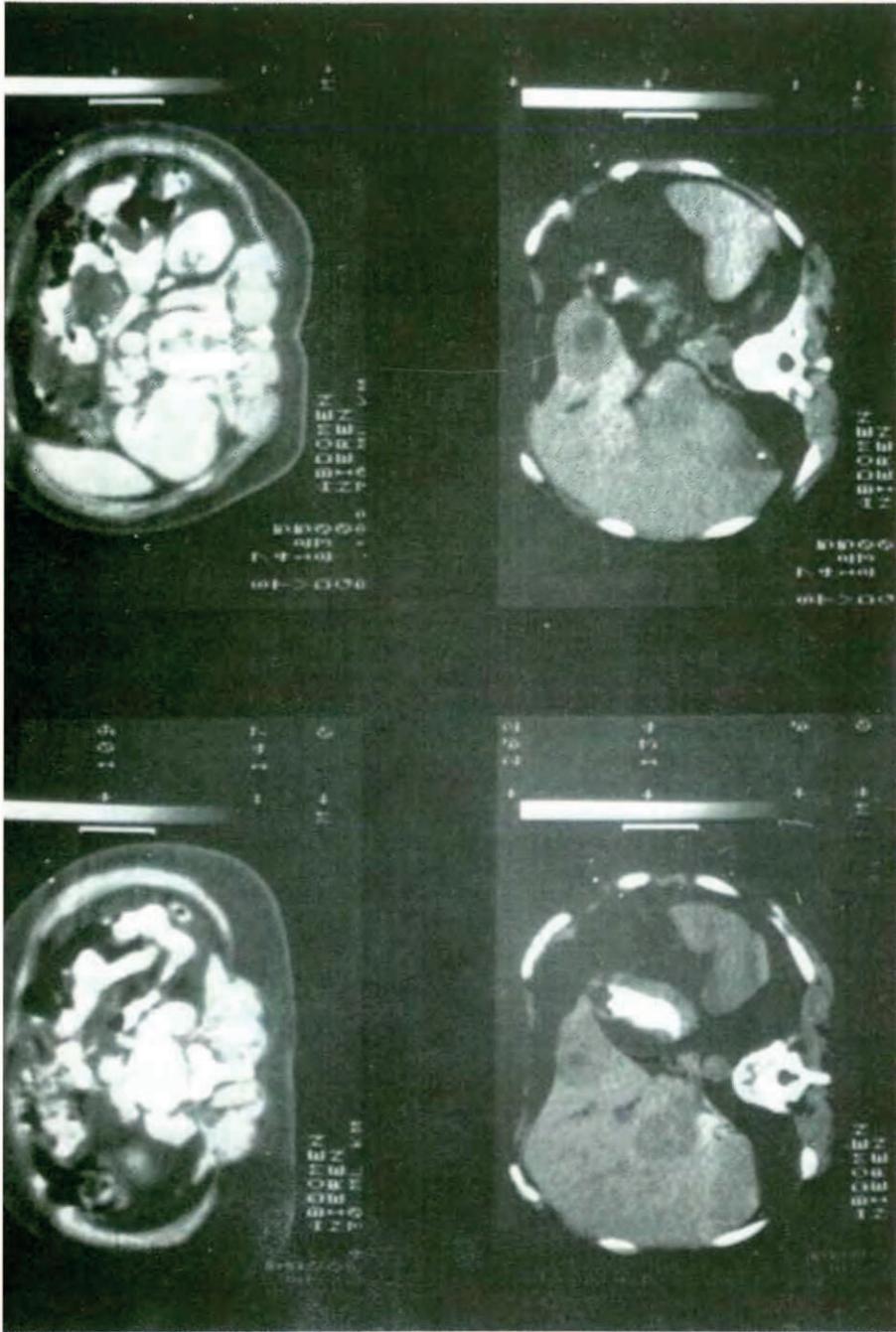
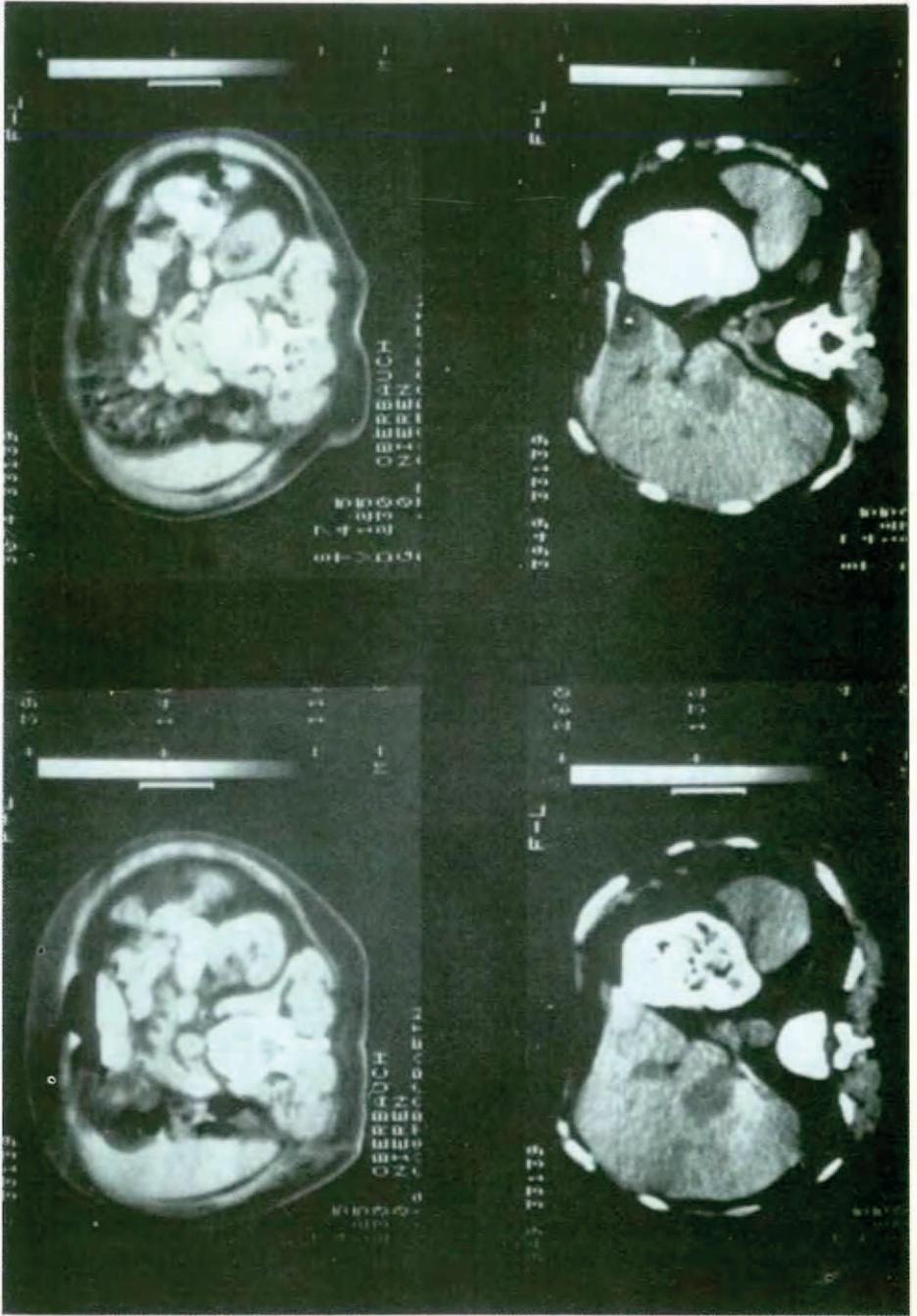


Abbildung 2a Hypernephroides Karzinom der rechten Niere. Je eine Lebermetastase von ca. 4 cm Durchmesser im linken Leberlappen, im Lobus caudatus und benachbarten rechten Leberlappen und an der Dorsalseite des unteren Anteils des rechten Leberlappens

Abbildung 2b Zustand nach rechtsseitiger Nephrektomie. Kein Tumorrezidiv. Innerhalb der Beobachtungszeit von 2½ Jahren keine neu aufgetretenen Metastasen. Verkleinerung der Lebermetastasen



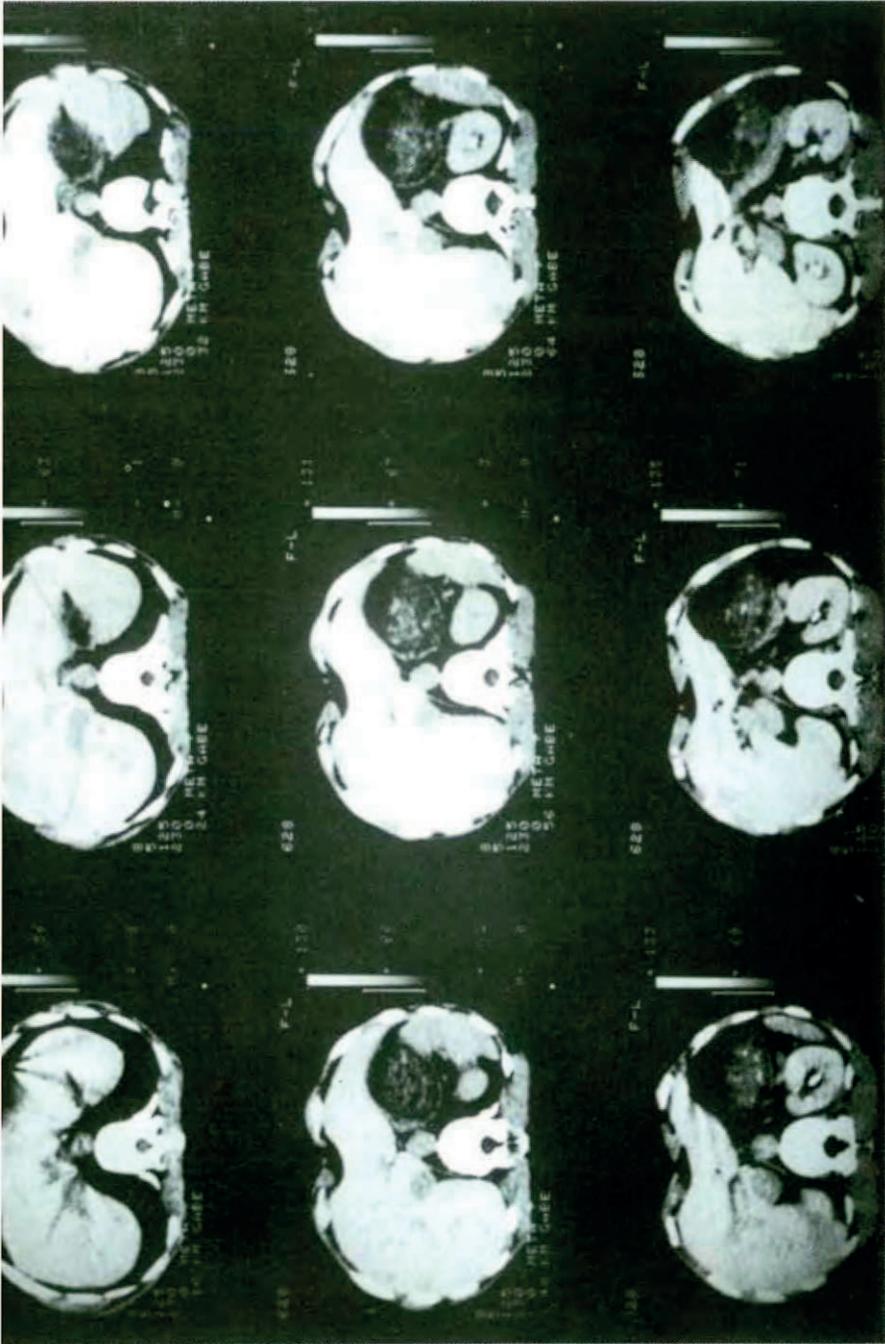


Abbildung 3a Die Computertomogramme des Oberbauches vom 28. 1. 1983 zeigen mehrere unterschiedlich große rundliche Leberinfiltrate im ventralen Anteil des linken Leberlappens und dem ventrolateralen und dorsolateralen Abschnitt des rechten Leberlappens. Insgesamt stellt sich die Leber vergrößert dar

Abbildung 3b Bei der letzten Kontrolluntersuchung vom 24. 2. 1986 wie auch auf früheren Kontrolluntersuchungen kommen die am 28. 1. 1983 im Computertomogramm nachweisbaren Lebermetastasen nicht mehr zur Darstellung. Die Leber hat wieder normale Größe. Bei der Patientin sind bis heute mit den üblichen diagnostischen Untersuchungsmethoden kein Tumorrezidiv und keine Metastasierung nachweisbar. Die Patientin ist seit Beginn der zytobiologisch-zytostatischen Kombinationsbehandlung im Februar 1983 tumorfrei

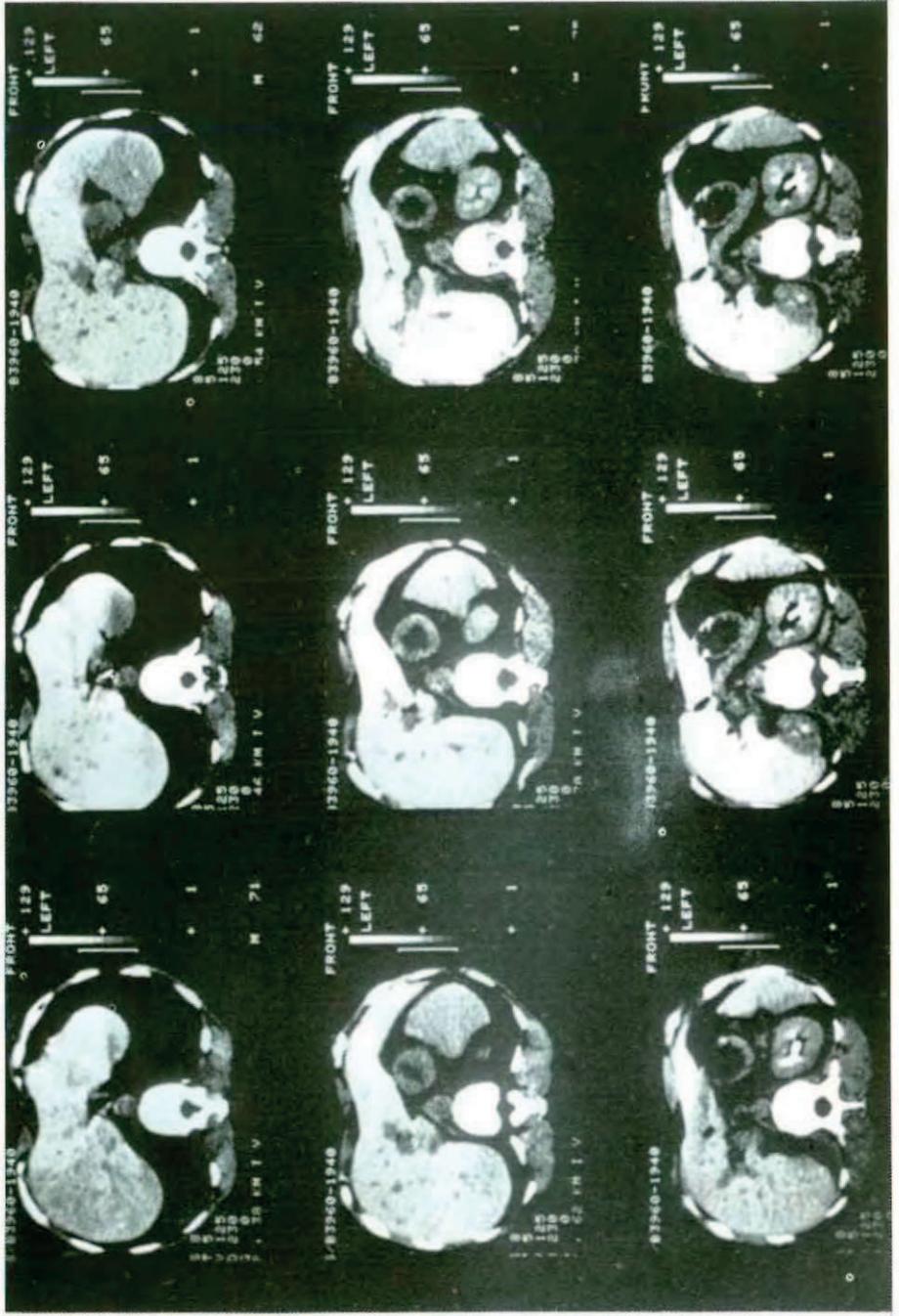




Abbildung 4b Auf der Thoraxkontrollaufnahme vom 15. 2. 1984 (also nicht ganz fünf Monate später) hat sich unter der Biozytostase der rechtsseitige Pleuraerguß weitgehend zurückgebildet; Lungenmetastasen sind nicht mehr nachweisbar

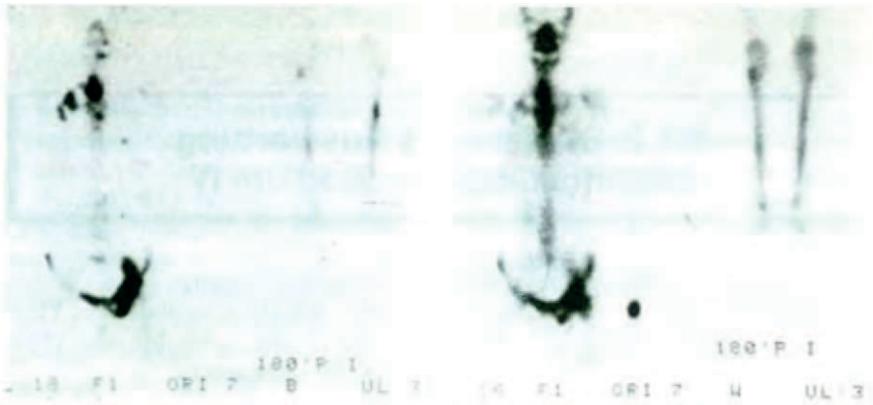


Abbildung 4c Auf dem Ganzkörperknochenszintigramm vom 23. 11. 1983 findet sich eine generalisierte Knochenmetastasierung

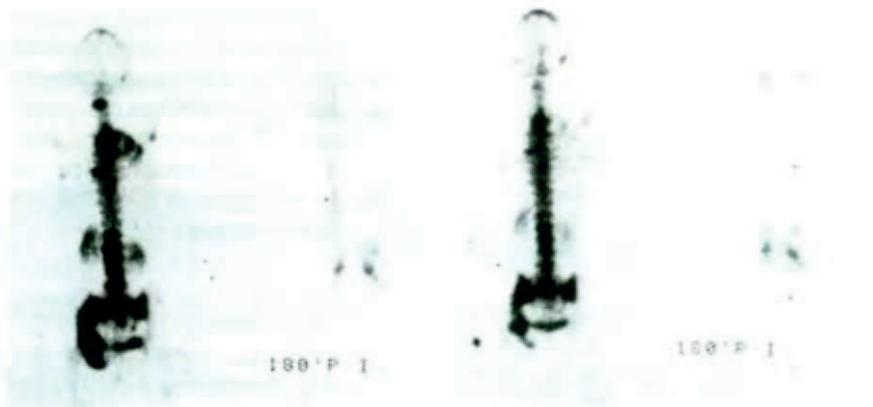


Abbildung 4d Auf dem Knochenszintigramm vom 18.4.1984(also annähernd 7 Monate nach Beginn der Biozytostase) ist es zu einer deutlichen Rückbildung der Knochenmetastasierung gekommen

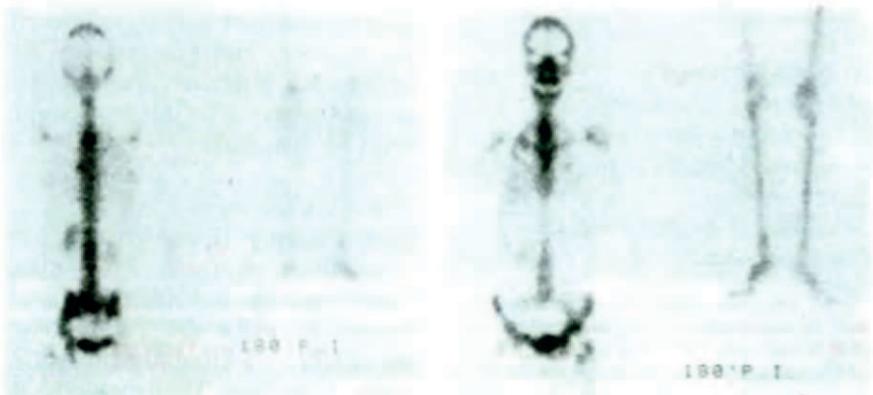


Abbildung 4e Das Knochenszintigramm vom 9. 6.1985 zeigt eine weitere Rückbildung der Knochenmetastasierung

3.1.2 Statistische Auswertung Mammakarzinom Stadium IV

Die Auswahl der Mammakarzinompatienten im Stadium IV erfolgte nach folgenden Kriterien:

Einschlußkriterien

- histologisch gesichertes Mammakarzinom
- Vorbehandlung mit Chemotherapie, Hormonvorbehandlung ohne Erfolg, ausgedehnte Vorbestrahlung
- (T3 oder T4) und (N2 oder N3) und M1
- Lebermetastasen und/oder Metastasen in Knochen und Lunge
- Alter unter 75 Jahren
- ausreichender Allgemeinzustand; Karnofsky-Index 30-100%
- Fehlen einer Zweitkrankheit, die den klinischen Zustand des Patienten beträchtlich herabsetzt (z. B. aktive infektiöse Prozesse, Niereninsuffizienz mit Kreatinin im Serum über 177 $\mu\text{mol/l}$ bzw. 2 mg/dl, Myokardinfarkt, dilatative Kardiomyopathie NYHA II-IV, Herzinsuffizienz oder Zweitneoplasie)

Ausschlußkriterien

- Erythro-, Thrombo- oder Leukopenie vor Zytostase
- Nichtaufklärbarkeit der Patienten

Stratifikation der Patientinnen

Die Patientinnen wurden stratifiziert nach

- Metastasierungstyp: lokal. Weichteilc. Knochen, ipsilateraler Pleuraerguß oder gemischte oder viszerale Metastasierung
- Tumorwachstumsgeschwindigkeit
- Menopausenstatus,

Als meßbare Tumorparameter wurden röntgenologische Kontrollen von Lungenmetastasen, szintigraphische Kontrollen der Knochenmetastasierung sowie im allgemeinen computertomographische Kontrollen zugelassen. Sonographische Kontrollen und Tumormarker dienten nicht als objektive Meßparameter.

Erfolgskriterien

Zur Erfolgsbeurteilung der Therapie wurden folgende Kriterien benutzt: komplette Remission (vollständige Rückbildung aller meßbaren Tumoren für mindestens vier Wochen), partielle Remission (Rückbildung aller meßbaren Parameter um mehr als 50%), „no change“ (unveränderter Allgemeinbefund und unveränderte Tumorgröße) und Progression (Zunahme der meßbaren Tumormasse um mehr als 25% oder Nachweis neuer Metastasen).

Therapieschemata

Beide Gruppen (I und II) erhielten vollkommen identische Zytostatikaschemata, d. h. in beiden Therapieformen erhielten die Patientinnen Mitomycin C, 5-Fluorouracil, Adriamycin, Vincristin, Thiotepa und VP-

16 in identischer Dosierung (pro nr Körperoberfläche) und Applikationsweise. Zusätzlich erhielt Gruppe II das Präparat NeyTumorin®. Die Patientinnen beider Gruppen erhielten mindestens 5 Zyklen. Bei Progression zwei Wochen nach Beendigung des 5. Zyklus wurde die Therapie unterbrochen. Eine computertomographische Erfolgskontrolle erfolgte alle drei Monate, die szintigraphische Erfolgskontrolle alle zwei Monate und die radiologische Erfolgskontrolle einmal im Monat. Blutbildkontrollen erfolgten jeweils vor Zytostase und ca. eine Woche nach Zytostase.

Randomisation

Die Patientinnen wurden vollständig randomisiert, sowohl nach Paaren wie nach Blöcken. Jeder Block enthielt mindestens soviele Einheiten wie Faktoren, die untersucht wurden. Die Randomisierungsprozedur geschah nach Endzahlen. Bei der Paarbildung mußten folgende Kriterien übereinstimmen: TNM, Metastasierungstyp und Alter (Genauigkeit 5 Jahre). Die Zuweisung der einzelnen Patientinnen zu Paaren und Blöcken wurde innerhalb von sechs Monaten abgeschlossen.

In dieser Arbeit wollen wir uns auf 2 der 52 gemessenen Größen be-

Mammakarzinom Stadium IV		ohne NeyTumorin	
ANZ. VALIDER FÄLLE	= 15	ANZ. MISSING-VALUES	= 0
MINIMUM	= 7.0	MAXIMUM	= 47.0
SPANNWEITE	= 40.0	SUMME	= 279.0
ARITHMET. MITTEL	= 18.600	STANDARDFEHLER	= 2.906
GEOMETR. MITTEL	= 16.276	MEDIAN (Polynom)	= 14.280
HARMON. MITTEL	= 14.616	STANDARDABWEICHUNG	= 11.255
MEDIAN	= 13.000	REL.VARIAT.KOEFF. (%)	= 16.173
VARIANZ	= 1.2669E+02	EXZESS	= 1.278
VARIAT.KOEFF.	= 0.605		
SCHIEFE	= 1.542		
Mammakarzinom Stadium IV		mit NeyTumorin (285 mg)	
ANZ. VALIDER FÄLLE	= 15	ANZ. MISSING-VALUES	= 0
MINIMUM	= 7.0	MAXIMUM	= 67.0
SPANNWEITE	= 60.0	SUMME	= 435.0
ARITHMET. MITTEL	= 29.000	STANDARDFEHLER	= 3.967
GEOMETR. MITTEL	= 25.340	MEDIAN (Polynom)	= 23.830
HARMON. MITTEL	= 21.594	STANDARDABWEICHUNG	= 15.362
MEDIAN	= 23.000	REL.VARIAT.KOEFF. (%)	= 14.158
VARIANZ	= 2.3600E+02	EXZESS	= 0.661
VARIAT.KOEFF.	= 0.530		
SCHIEFE	= 0.985		

Tabelle 1 Deskriptive Statistik für Variable Lebensmonate. Zusammenfassung der erhaltenen statistischen Kenngrößen für den Block Mammakarzinompatienten im Stadium IV ohne NeyTumorin® und mit 285 mg (= 19 Amp.) NeyTumorin"-Sol. Der zweite Medianwert ergibt sich durch Berechnung aus der durch polynomiale Regression erhaltenen Kurve

schränken: Menge des verabreichten zusätzlichen Präparats NeyTumorin®-Sol und erzielte Lebenszeit.

3.1.2.1 Statistik zur Variablen Lebensmonate

Betrachtet man die in Tabelle 1 zusammengefaßten Werte, so erkennt man, daß sich arithmetischer und harmonischer Mittelwert sowie Median in Gruppen I und II unterscheiden. Außerdem fällt auf, daß die Varianz in Gruppe II fast doppelt so hoch wie in Gruppe I ist. Beide Verteilungskurven zeigen eine positive Schiefe (d. h. beide sind nach links bezüglich der Normalverteilung ver-

schoben) und einen positiven Exzeß (d. h. beide sind steilgipfliger als eine Normalverteilung). Aufgrund der erzielten Werte für Schiefe und Exzeß in beiden Gruppen kann man in erster Näherung von einer Normalverteilung ausgehen. Für den Median erhält man zwei Werte: für die Gruppe I ist der aus den Lebensmonaten errechnete Wert 13 Monate und für die Gruppe II 23 Monate, Selbstverständlich können bei der Patientenzahl pro Gruppe diese Werte nur als angenäherte Werte angesehen werden. Deshalb wurde eine Kurvenanpassung (Abb. 5a und 5b) durch ein Polynom sechster Ordnung an der Kaplan-Meier-Schätzung durchgeführt. Somit erhalten wir eine para-

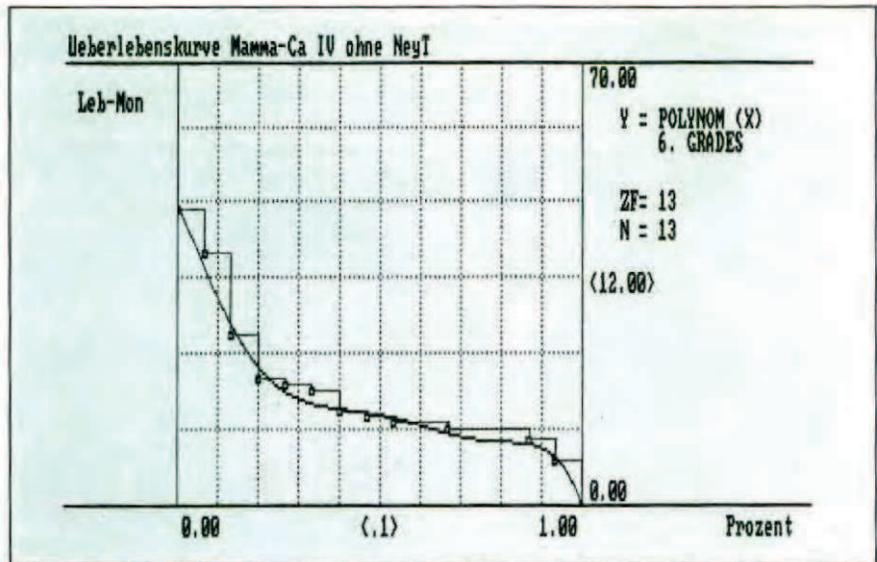


Abbildung 5a Polynomiale Regression für Mammakarzinom ohne NeyTumorin« bei Kaplan-Meier-Schätzung

Die polynomiale Regression ergibt eine Kurve:
 Lebensmonate = $47,72 - 143,4p - 284p^2 + 2866p^3 - 6605p^4 + 6366p^5 - 2248p^6$
 Das nicht-lineare B ist = 0,995
 Das nicht-lineare ist = 0,991 d, h, eine gute Kurvenanpassung
 Für $p = 0,5$ (50%) erhalten wir ein Median von 14,28 Monate

metrische und eine nicht-parametrische Analyse. Aus dem errechneten Polynom, der in den Abbildungen 5a und 5b als Kurve bezeichnet wird, läßt sich der „exakte“ Median berechnen. Dieser wird in Tabelle 1 als Median (Polynom) bezeichnet. Für Gruppe I erhalten wir somit als Median 14,28 und für die Gruppe II 23,83 Monate. Abbildung 5c stellt die Überlebenskurven (Kaplan-Meier-Schätzung und Polynom sechster Ordnung) für beide Gruppen dar. In den Tabellen 2a und 2b werden die Daten für die Überlebenszeit der einzelnen Patienten in Klassen von 12 Monaten eingeteilt und daraus Histogramme erstellt. Anhand der Histo-

gramme finden wir die vorher gemachten Aussagen über Schiefe und Exzeß bestätigt (siehe Abbildungen 7a und 7b),

3.1.2.2 T-Test für unabhängige Stichproben

Selbstverständlich kann es Verteilungen geben, die unterschiedliche Mittelwerte, Mediane, Varianzen und Formen aufweisen, sich aber statistisch nicht signifikant voneinander unterscheiden. Zur Beurteilung einer statistisch signifikanten Unterscheidung der zwei Lebenserwartungsverteilungen wurde der T-Test für unabhängige Stichproben durchgeführt

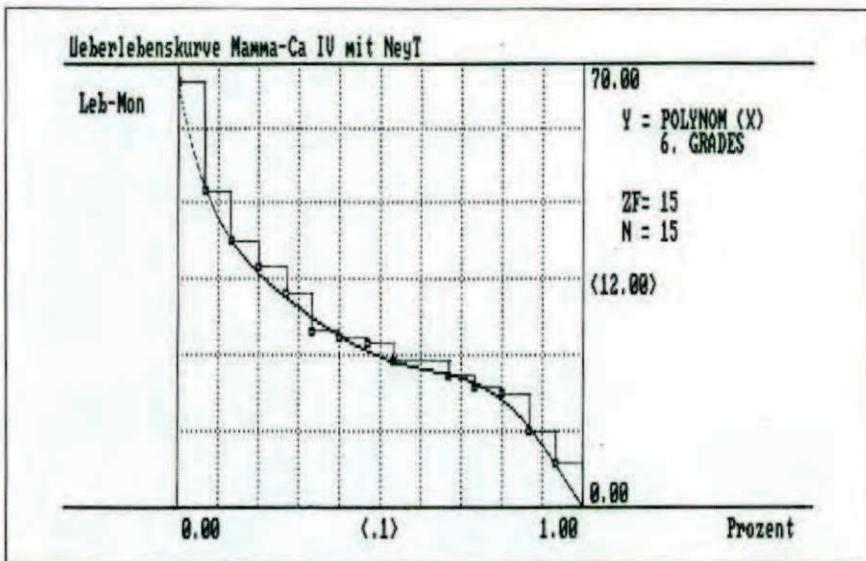


Abbildung 5b Polynomiale Regression für Mammakarzinom mit 285 mg NeyTumorin¹ bei Kaplan-Meier-Schätzung

Die polynomiale Regression ergibt eine Kurve.

Lebensmonate - $66.77 - 330,4p + 1609p^2 - 4846p^3 + 7904p^4 - 6366p^5 + eSp^6$

Das nicht-lineare R ist = 0,999

Das nicht-lineare R^2 ist = 0,998 d. h. die berechnete Kurve paßt sich besonders gut an die gemessenen Werte an.

Für $p = 0,5$ (50%) erhalten wir einen Median von 23,83 Monaten

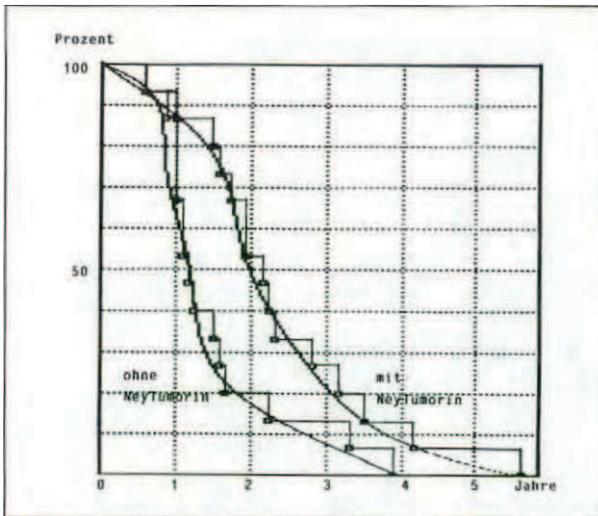


Abbildung 5c
 Überlebenskurven für
 Block Mammakarzinom
 Stadium IV
 Kaplan-Meier-Schätzung
 und Polynom sechster
 Ordnung

Mammakarzinom Stadium IV		ohne NeyTumorin						
ANZAHL KLASSEN = 10.000		KLASSENBREITE		12.000				
UNTERGRENZE = 0.000		OBERGRENZE		120.000				
KLASSENBREITE	UNTERGRENZE	ABS. HAEUF.	REL. HAEUF.	REL. ADJ. H.	KUM. ABS. H.	KUM. REL. H.	KUM. ADJ. H.	
0.000	12.000	2	13.33	13.33	2	13.33	13.33	
12.000	24.000	10	66.67	66.67	12	80.00	80.00	
24.000	36.000	1	6.67	6.67	13	86.67	86.67	
36.000	48.000	2	13.33	13.33	15	100.00	100.00	
48.000	60.000	0	0.00	0.00	15	100.00	100.00	
60.000	72.000	0	0.00	0.00	15	100.00	100.00	
72.000	84.000	0	0.00	0.00	15	100.00	100.00	
84.000	96.000	0	0.00	0.00	15	100.00	100.00	
96.000	108.000	0	0.00	0.00	15	100.00	100.00	
108.000	120.000	0	0.00	0.00	15	100.00	100.00	
AUSSERHALB DER KLASSEN		0	0.00	0.00	15	100.00	100.00	
MISSING		0	0.00	0.00	15	100.00	100.00	

KUMULIERT (#)	%	→	0%	20%	40%	50%	60%	80%	100%
KLASSEN - %	→	0%							
UNTERGRENZE	OBERGRENZE	I	-----I						
0.000	12.000	IXXXXX*	-----I						
12.000	24.000	IXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX	-----I						
24.000	36.000	IXXX	-----I						
36.000	48.000	IXXXXXX	-----I						
48.000	60.000	I	-----I						
60.000	72.000	I	-----I						
72.000	84.000	I	-----I						
84.000	96.000	I	-----I						
96.000	108.000	I	-----I						
108.000	120.000	I	-----I						
ABS. HAEUF. FREIHEIT		→	0	3	6	9	12	15	

Tabelle 22b Auszählung mit Klassen für die Gruppe mit 265 mg NeyTumorin®-Sol. Die Klasseneinteilung wurde in Halbjahres-Abständen (= 6 Monate) gewählt

VAR <X> - VAR <Y>	MITTELWERT	STD.ABW.	N	T-WERT	FG	P
NeyT - Leb-Mon	-23.300	14.069	30	-9.071	29	<.0001

Tabelle 3a Ergebnisse des T-Tests für abhängige Stichproben für den Block Mamma-karzinompatienten im Stadium IV mit 285 mg und 0 mg NeyTumirin*-Sol

MISSING = 0

UNABH. VARIABLE: NeyT GRP 1: NeyT < 1.0 N = 15
 GRP 2: NeyT >= 1.0 N = 15

In erster Näherung ergibt sich für den zweiseitigen Test:

ABHAENG. VARIABLE	MITTELWERT	STD.ABW.	TEST AUF		T - TESTS			
			N	F-WERT	P	T-WERT	FG	P
Leb-Mon	23.800	14.250	30	I	I	HOM: -2.12	28	.041
GRP 1	18.600	11.255	15	I 1.86	I .256	I		
GRP 2	29.000	15.362	15	I	I	HET: -2.12	25	.042
DIFF.	-10.400			I	I			

Die exakte Berechnung ergibt für den zweiseitigen Test:

ABHAENG. VARIABLE	MITTELWERT	STD.ABW.	TEST AUF		T - TESTS			
			N	F-WERT	P	T-WERT	FG	P
Leb-Mon	23.800	14.250	30	I	I	HOM: -2.115	28	.0435
GRP 1	18.600	11.255	15	I 1.86	I .1283	I		
GRP 2	29.000	15.362	15	I	I	HET: -2.115	25	.0446
DIFF.	-10.400			I	I	in Welch Approximation		

Konfidenzintervall (95%): -20.47 <= DIFF <= -0.33

Die exakte Berechnung ergibt für den einseitigen Test:

ABHAENG. VARIABLE	MITTELWERT	STD.ABW.	TEST AUF		T - TESTS			
			N	F-WERT	P	IT-WERT	FG	P
Leb-Mon	23.800	14.250	30	I	I	HOM: 2.115	28	.0217
GRP 1	18.600	11.255	15	I 1.86	I .1283	I		
GRP 2	29.000	15.362	15	I	I			
DIFF.	-10.400			I	I			

Konfidenzintervall (95%): -20.47 = DIFF = -0.33

Tabelle 3b Ergebnisse des T-Tests für unabhängige Stichproben für den Block Mamma-karzinompatienten im Stadium IV mit 285 mg und 0 mg NeyTumirin™-Sol. Gruppe 1 ist die Gruppe ohne NeyTumirin®-Sol; Gruppe 2 die Gruppe mit 285 mg NeyTumirin®-Sol. Der Test auf Varianzhomogenität wird in Spalte 5 und 6 wiedergegeben. In Spalte 7 und 9 wird der T- und P-Wert jeweils für Varianzhomogenität und Varianzheterogenität dargestellt

Mit dem T-Test werden Datenreihen über den Mittelwertsunterschied auf statistische Signifikanz getestet. Wie aus der Statistik zur Variablen Lebensmonate hervorgeht, können die Verteilungen beider Gruppen aber nur als angenähert normalverteilt beurteilt werden. Für diese Einschränkung stellt sich allerdings heraus, daß die Höhe der Lebenserwartungszeit von der Gabe des Präparates Ney-Tumoren® signifikant abhängt. Der T-Test ist wohl der bekannteste Test überhaupt. Leider gelten meistens die Voraussetzungen des T-Tests, wie auch in diesem Fall, nicht hundertprozentig. Deshalb ist der T-Test der am meisten fehlgenutzte Test in der medizinischen Literatur. Streng genommen ist der Nachweis der Normalverteilung schwierig, da sich besonders bei kleinen Datenreihen auch größere Abweichungen von der Normalverteilung statistisch noch gut mit der Hypothese der Normalverteilung vereinbaren lassen. Da man an ein und demselben Datensatz nicht mehrere Fragestellungen prüfen darf, um nicht falsche Ergebnisse zu bekommen, sollte entweder vor Beginn der Untersuchung die Frage der Normalverteilung geklärt werden oder (wie in dieser Studie) zur Sicher-

heit auf andere statistische Methoden zurückgegriffen werden, die nicht dieselben Voraussetzungen an das Datenmaterial stellen. Deshalb wurde auch der Wilcoxon-Test durchgeführt.

3.1.2.5 Wilcoxon-Test für unabhängige Stichproben

Der Wilcoxon-Test läßt sich als Permutationstest darstellen, bei dem der Fisher-Pitman-Test, der hier wegen des zu großen Datenmaterials nicht angewandt werden kann, auf rangtransformierte Daten angewendet wird. Der Wilcoxon-Test kann bei schiefen Verteilungen, bei Ausreißern usw. besser als der T-Test sein. Bei Vorliegen von Homogenität (d. h. gleicher Verteilungsform beider Datenreihen) und Symmetrie spricht der Wilcoxon-Test auf Lageunterschiede bzw. auf Medianunterschiede an. Bei nicht vorliegender Homogenität spricht der Test auf Formunterschiede zweier Datenreihen an. Dabei kommt es insbesondere darauf an, daß die Werte der einen Datenreihe den Wert der anderen Datenreihe vorausgehen. Als Maß dafür gilt $p(x < y)$ als Wahrscheinlichkeit dafür. In unserem Falle ist die Wahr-

VAR <X> - VAR <Y>	DIFF.	MITTL. RANG	N	T Pratt	Z WERT	P
NeyT - Leb-Mon	NEG : 5.50		30	.0	-4.782	<.0001
	POS : 0.00		0			exakt
	NULL : 0		0			und
	MISSING: 0	N: 30				Cureton

Tabelle 4a Ergebnisse des Wilcoxon-Mann-Whitney-Tests für abhängige Stichproben für den Block Mammakarzinompatienten im Stadium IV mit 285 mg und ohne NeyTumoren^B-Sol. Der T-Wert entspricht dem T-Wert nach Pratt. Der P-Wert wurde sowohl exakt wie nach Cureton berechnet

```

MISSING = 0

```

	GRP1 ohne NeyT	GRP2 mit NeyT		
Median	14,00	26,00		
Interquartilentf.:	8,00	19,00		
Mittl. Rang	11,83	19,17		
Mediandifferenz		-12,00		
P(X<Y)		.2556		

UNABH. VARIABLE: NeyT	GRP 1: NeyT	<	1,0	N = 15
	GRP 2: NeyT	>=	1,0	N = 15

Einseitig ergibt der Wilcoxon-Test:

ABH. VAR.	N	T-WERT	U-WERT	Z-WERT	P
Leb-Mon	15	287,50	57,5	-2,285	.0118
	15				
	30				

Zweiseitig ergibt der Wilcoxon-Test:

ABH. VAR.	N	T-WERT	Chisqu.	FG	P
Leb-Mon	15	287,50	5,13	1	.0235
	15				
	30				

Tabelle 4b Ergebnisse des Wilcoxon-Mann-Whitney-Tests für unabhängige Stichproben für den Block Mammakarzinompatienten im Stadium IV mit 285 mg und ohne Ney-Tumorin[®]-Sol. Chisqu. bedeutet Chi². Die stochastische Überlegenheit wird durch die Größe p (x < y) dargestellt. Sie ist ein Maß für die Wahrscheinlichkeit, daß Werte der einen Datenreihe der anderen vorangehen

Condition	NeyTumorin	Lebensmonate
Median	0,500	19,500
Average Rank	-0,500	0,500

Chi-Squared	FG	P
3435,00	1	<0,0001

Kendall's coefficient of Concordance W = 1,0000
Coefficient of determination R-squared = 114,5000
Average Intercorrelation RHO = 1,0000

Multiple comparisons (Scheffe)

F	P
30,000	<.0001

Tabelle 5 Ergebnisse der Friedman-Analyse. Die Friedman-Analyse läßt sich als Simultanmethode zur Bestimmung der statistischen Signifikanz der Unterschiede zwischen der Datenreihe NeyTumorin[™] und der Datenreihe Lebensmonate verwenden. In diesem Falle entspricht die Friedman-Analyse von der Gliederung der Daten her der Varianzanalyse vom „randomisierte Blöcke“-Typ. Der Zusammenhangs- und Korrelationsstruktur des Datenschutzes wird durch multiple Vergleiche der verschiedenen Datenreihen Rechnung getragen, wobei die Problematik der vielen Tests durch Scheffe-Technik berücksichtigt wird

scheinlichkeit für diese Aussage (Tabelle 4b) nicht signifikant ($p = 0,2556$). Signifikant dagegen ist auch beim Wilcoxon-Test der Unterschied beider Lebenserwartungsverteilungen ($p = 0,0235$).

3.1.2.6 Wilcoxon-Test für abhängige Stichproben

Auch für den Wilcoxon-Test für abhängige Stichproben gelten dieselben Testvoraussetzungen wie für den Wilcoxon-Test für unabhängige Stichproben. Statistisch signifikant ist die Abhängigkeit der Lebenserwartung von der Gabe des Präparates NeyTumoren® ($p < 0.0001$).

3.1.2.7 Diskussion der Ergebnisse zum Wilcoxon-Test

Beide Tests sind signifikant, so daß die bei dem T-Test gemachten Aussagen bestätigt werden konnten. Beide Verteilungen weisen ein hohes Maß an Symmetrie, eine der Voraussetzungen zur Durchführung des Wilcoxon-Tests, auf, können aber streng genommen nicht als symmetrisch angesehen werden. Um auch unter die-

sen Randbedingungen eine Aussage machen zu können, wurden die Friedman- und die Kruskal-Wallis-Analyse durchgeführt.

3.1.2.8 Friedman-Analyse

Der Friedman-Test ist ein Homogenitätstest. Er prüft, ob die Behandlungsstichproben aus derselben Grundgesamtheit stammen können. Der hier angewandte Friedman-Test ist eine Verallgemeinerung der klassischen Friedman-Rangvarianzanalyse mit zusätzlich eingebauten multiplen Vergleichen nach Scheffe und mit Bindungskorrektur. Versuchspläne mit BIB-Design, Youden-Versuchspläne sowie wiederholte Youden-Versuchspläne lassen sich hiermit bearbeiten. Ebenfalls läßt sich eine Blockranganalyse mit fehlenden Werten vornehmen. In unserem Falle stellt sich heraus, daß die Lebenserwartung bei Mammakarzinompatienten im Stadium IV davon abhängt, ob diese NeyTumoren® erhalten haben oder nicht ($X^2 = 3435$ und $p < 0,0001$).

Außerdem zeigen der Konkordanzkoeffizient, der R²-Bestimmtheits-

Statistik	ohne NeyTumoren	mit NeyTumoren
N	15	15
Median	14	26
Interquartil Dist.	8	19
Mean Rank	11.83	19.17
Chi-squared	FG	P (Asymptotisch)
5,22	1	0,0223

Tabelle 6 Ergebnisse der Kruskal-Wallis-Analyse. Die Kruskal-Wallis-Analyse ist eine Simultanmethode zur Bestimmung der statistischen Signifikanz mehrerer Gruppen. Die Gruppen können auch ungleiche Fallzahlen umfassen. Die Kruskal-Wallis-Analyse entspricht von der Gliederung der Daten der einfaktoriellen Varianzanalyse

UNABH. VARIABLE: NeyT		(OPTION GRP)	N-MISSING = 0		
ABH. VAR.	UV-WERT	MITTELWERT	STD.ABW.	N	MISSING
Leb-Mon		23.800	14.250	30	0
GRP 1	0.0	18.600	11.255	15	0
GRP 2	1.0	29.000	15.362	15	0
HARMON. MITTELWERT		23.800			

Analysis der Varianztabelle
 $y(i,j) = \mu + \alpha(i) + \epsilon(i,j)$

ABH. VARIABLE:	Leb-Mon				
VARIANZ-QUELLE	FB	QS	MOS	F-WERT	P
Modelfit					
R(m,ai)	2	1.78044E+04	1.78044E+04	98.18	<.0001
Overall mean					
R(m)	1	1.69932E+04	1.69932E+04	93.71	<.0001
zwischen Gruppen					
R(ai)m (MIT AM)	1	8.112 E+02	8.112 E+02	4.473	.041
(MIT HM)	1	8.112 E+02	8.112 E+02	4.473	.041
INNERHALB					
SST-R(m,ai)	28	5.0776 E+03	1.8134 E+02		
TOTAL	29	5.889 E+03			
TOTAL SST	30	2.2882 E+04			

simple R-squared	= 0.138	Bartlett's Test für Varianzhomogenität		
R-squared adjusted for FB	= 0.107	Chi-squared	FB	Prob.
		1.302	1	0.2538

Mehrfache Vergleiche
t-Werte mit 28 Freiheitsgrade
Scheffe F-Werte mit (1,28) Freiheitsgrade

t	P	F	P
2.115	.0435	4.473	.0435

Mantel-Haenszel Test für Gruppenunterschiede

Chi-squared	FB	Prob.
3.995	1	.0456

Tabelle 7 Ergebnisse der einfaktoriellen Varianzanalyse (ANOVA). Zum Test auf Varianzhomogenität wird diesmal der Bartlett-Test benutzt. Neben der Signifikanz der Gruppenunterschiede wird der Relevanz der Unterschiede Rechnung getragen. Als Maß dafür wird der Bestimmtheitsmaß R^2 berechnet. Daneben werden multiple Vergleiche vollzogen; sowohl einfache t-Statistiken wie die Scheffe-Statistiken, die sehr konservativ bezüglich der Nullhypothese, nämlich der Gleichheitshypothese, stets ausfallen. Darüber hinaus wird der Mantel-Haenschel-Test als Kontrolle der p-Werte der Varianzanalyse durchgeführt. Der Mantel-Haenschel-Test ist ein Globaltest für Gruppenunterschiede, der nicht die Voraussetzungen der Varianzanalyse macht

Variable X = NeyTumorin		Variable Y = Lebensmonate		
Korrelationstyp	R	N	P	
Produktmoment (Pearson)	0.371	30	0.021	*
Rangkorrelation (Spearman)	0.424	30	0.009	**
Rangkorrelation (Kendall)	0.357	30	0.025	*

Tabelle 8 Ergebnisse der Korrelationsanalyse zwischen den Variablen NeyTumorin^A und Lebensmonate beim Block Mammakarzinom Stadium IV. Die Korrelationsanalyse mißt den Zusammenhang zwischen beiden Variablen

maß und der α -Wert hohe Werte an, die für die hier gemachten Aussagen sprechen. Selbst die multiplen Vergleiche nach *Scheffe*, die eine konservative Prozedur darstellen, weisen ebenfalls darauf hin (Tab. 5)

3.1.2.9 Kruskal-Wallis-Analyse

Der Kruskal-Wallis-Test ist ein Test auf Homogenität, d. h. ein Test auf gleiche Verteilung. Die zugrundeliegenden Verteilungen sind im Grunde nicht mehr von Bedeutung, weshalb manchmal von einem verteilungsfreien Verfahren gesprochen wird. In unserem Falle unterscheiden sich beide Verteilungen (mit und ohne NeyTumorin®) signifikant voneinander ($p = 0,0223$), wie aus Tabelle 6 zu ersehen ist.

3.1.2.10 Diskussion der Ergebnisse aus dem Friedman- und Kruskal-Test

Beide Teste bestätigen die in den T- und Wilcoxon-Tests gefundenen Abhängigkeiten und Unterschiede. Beide Teste haben in ihrem Allgemeingültigkeitsanspruch jedoch nicht in allen Testsituationen dieselbe Wirksamkeit wie die Varianzanalyse, die stärkere Anforderungen an die Verteilungen stellt. Deshalb wurde auch die einfaktorielles Varianzanalyse durchgeführt.

3.1.2.11 Einfaktorielle Varianzanalyse

In unserem Falle dürfen wir, da die Versuchsanordnung auf nur zwei Datenreihen reduziert wurde, die Ergebnisse des T-Tests erwarten. Wiederum erhalten wir signifikante Un-

terschiede zwischen den Gruppen I und II ($p = 0,041$), siehe Tabelle 7. Die Varianzhomogenität scheint durch den Bartlett-Test genügend gesichert zu sein. Bezieht man noch die Problematik der Normalverteilung ein, so ist der Bartlett-Test nicht unbedingt der beste Test, um auf Varianzhomogenität schließen zu können. Neben der Signifikanz ist auch von Interesse, wieviel Struktur- bzw. Erklärungsmöglichkeiten durch die Gruppenklassifizierung gegeben sind. Aus diesem Grunde wurde von unserer Gruppe auch die einfaktorielles Varianzanalyse in die Studie aufgenommen. Das Maß dafür ist R^2 . R^2 beschreibt den Anteil der Variation der Beobachtungsdaten, welcher durch die Gruppeneinteilung erklärt wird. In unserem Falle liegt R^2 mit (1,138 bzw. 0,107) nicht hoch. Der Grund dafür läßt sich am besten aus der mehrfaktoriellen Varianzanalyse ersehen, die unter Berücksichtigung sämtlicher gemessener Daten (52 Parameter) in Kürze publiziert wird.

3.1.2.12 Korrelationsanalyse

Will man ein Maß für den Zusammenhang zwischen der Gabe von NeyTumorin® und der Lebenserwartung haben, so benutzt man die Korrelationsanalyse (Tab. 8). Es stellt sich heraus, daß beide Größen signifikant miteinander korreliert sind. Die Korrelationsanalyse vermag wesentlich genauer als T- und Wilcoxon-Teste sowie Friedman- und Varianzanalysen diesen Zusammenhang zu berechnen. Er ist in diesem Falle als durchaus signifikant anzusehen (P -Pearson = 0,021; P -Spearman = 0,009; P Kendall = 0,025). Darüber

hinaus stellt sich heraus, daß das untersuchte Paar konkordant ist.

3.1.2.13 Logrank-Test

Bei einer onkologischen Studie wie dieser, bei der es um die Verlängerung der Lebenserwartung unter einer bestimmten Therapie geht, ist die Durchführung eines Logrank-Tests angebracht (Tab. 9). Für den Vergleich der Überlebensfunktionen

werden die fünf bekanntesten Verfahren herangezogen: der Logrank-Test [28]; Petos verallgemeinerter Wilcoxon-Test [29]; der generalisierte Kruskal-Wallis-Test für ungleiche Zensierungsdesigns und Pooling von Schichten nach Breslow - auch abkürzend Breslow-Test genannt der nach der Nomenklatur von Lee (1981) Gehan-Mantel-Test heißt [30]; der Cox-Mantel-Test, der iden-

	Logrank	Gehan-Mantel	Peto	Pike	Cox Mantel
Chi-squared =	4.023	5.223	5.223	3.897	4.407
P =	.045	.022	.022	.048	.036
Zusammenfassende Ergebnisse					
	ohne	mit			
	NeyTumoren				
Ergebnisse beobachtet =	9	20			
erwartet =	15	15			
Fälle =	15	15			

Tabelle 9 Ergebnisse der Logrank-Tests. Diese Tests sind für die Analyse von Ereignissen entwickelt worden und eignen sich für folgende Fragestellungen:
- Zeit bis Auftreten von Tod oder Remission in der Onkologie.

Die Logrank-Tests eignen sich besonders für die Lehmann-Alternative, d. h. für Datenreihen deren Funktionsschätzungen dieselbe Form haben, sich aber mit zunehmender Zeit voneinander entfernen (siehe hierzu die Überlebensfunktionen in den Abbildungen 5 und 6)

MAMMAKARZINOM Stadium IV								
		CR	PR	CR+PR	Rem- Zeit	NC	P	mittlere Überlebens Zeit
Schema	N	%	%	%	%	%	%	
AC	51	20	58	78	12			17
ACF	619	16	52	68	17			21
ACV	32	28	44	72	22			24
AV	31	23	45	68	27			-
AV	243	18	36	54	10			22
AF	105	10	32	42	5			16
ACMF	105	11	38	49	9			16
ACMF	51	2	53	55	-			13
ACFVP	76	13	45	58	16			33
CMFVP	666	11	41	52	13			15
CMFP	176	25	36	61	8			18
BioZy	30	33	40	73	33	20	6	29

Tabelle 10 Vergleich der Gruppe II mit NeyTumoren^A mit den Literaturwerten aus [20]

tisch ist mit dem Mantel-Haenszel-Test [31]; und schließlich der Peto-Pike-Test [32], Geht man von der Voraussetzung des proportionalen Risikos aus, sollten die Logrank- und Cox-Mantel-Tests stärker betrachtet werden. Ist die Hazardrate nicht-proportional, dann empfiehlt sich die Verwendung des Peto-Tests. Der Breslow- oder Gehan-Mantel-Test gehört zu den in klinischen Studien am häufigsten benutzten Tests. Allerdings wird dabei oft übersehen, daß dieser Test in Abhängigkeit vom Zensierungsmuster verzerrt sein kann. Infolgedessen sollte die Bedeutung des Breslow-Tests nicht überbewertet werden und auch auf die anderen hier eingesetzten Verfahren eingegangen werden. Zusätzlich wurde der Trendtest nach Tarone [33] durchgeführt. Sowohl nach Logrank ($p = 0,045$) als auch nach Gehan-Mantel ($p = 0,022$), Peto ($p = 0,022$), Pike ($p = 0,048$) und Cox-Mantel ($p = 0,036$) kann durch Zugabe des Präparates NeyTumorin® eine signifikante Lebenserwartungsverlängerung erwartet werden.

3.1.2.14 **Schlußdiskussion Mammakarzinom Stadium IV**

Anhand der in dieser Studie errechneten Zahlenwerte und Wahrscheinlichkeiten scheint es so zu sein, daß

durch Zugabe von NeyTumorin® zur Zytostase eine statistisch signifikante Lebensverlängerung erzielt werden kann (siehe in diesem Zusammenhang auch die Abb. 5c). Um die Qualität der bei unseren Auswertungen erhaltenen Lebenserwartung beurteilen zu können, wurde mit den heute üblichen Werten verglichen (Tab. 10). Die Vergleichswerte wurden aus [20] entnommen. Sie sind insofern nicht ganz aussagekräftig, weil sie Durchschnittszahlen von allen Mammakarzinomstadien darstellen. Bessere Vergleichsmöglichkeiten bietet Abbildung 3 auf Seite 9 der Literaturstelle [20], Auf dieser Abbildung läßt sich erkennen, daß der Median der Überlebenswahrscheinlichkeit im Stadium IV bei exponentieller Mittelung knapp über 12 Monaten liegt. Nach *Dold* und *Sack* [21] liegt bei Organbefall der Leber der Median der Lebenserwartung bei 12 Monaten, bei Knochen- und Weichteilbefall bei 24 bis 36 Monaten. Bei gleichzeitigem Befall mehrerer Organe verkürzt sich die Lebenserwartung. Wir erhalten in unserem Fall für Gruppe I einen Median von 13 bzw. 14,3 Monaten und für Gruppe II einen Median von 23 bzw. 23,8 Monaten. Es fällt weiter auf, daß der Vergleich der Prozentsätze der kompletten und partiellen Remissionen keine signifikanten Unterschiede aufweist.

3.1.3 Statistische Auswertung Kolonkarzinom Stadium IV

Die Auswahl der Kolonkarzinompatienten im Stadium IV erfolgte nach folgenden Kriterien:

Einschlußkriterien

- histologisch gesichertes Kolonkarzinom
 - Vorbehandlung mit Chemotherapie, Radiatio und inoperable Lebermetastasierung
 - (T2, T3 oder T4) und (N beliebig) und M1
 - solitäre Lebermetastase oder Lebermetastasen oder Rezidiv
 - Alter unter 75 Jahren
 - ausreichender Allgemeinzustand: Karnofsky-Index 30-100%
- Fehlen einer Zweitkrankheit, die den klinischen Zustand des Patienten beträchtlich herabsetzt (z. B. aktive infektiöse Prozesse, Niereninsuffizienz mit Kreatinin im Serum über 177 $\mu\text{mol/l}$ bzw. 2 mg/dl, Myokardinfarkt, dilatative Kardiomyopathie NYHA II-IV, Herzinsuffizienz oder Zweitneoplasie)

Ausschlußkriterien

- Erythro-, Thrombo- oder Leukopenie vor Zytostase
- unilaterale Lebermetastasen
- Nichtaufklärbarkeit der Patienten

Stratifikation der Patienten

Die Patienten wurden stratifiziert nach

- Metastasierungstyp
- Metastasierung außerhalb der Leber

Als meßbare Tumorparameter wurden röntgenologische Kontrollen von Lungenmetastasen, szintigraphische Kontrollen der Knochenmetastasierung sowie im allgemeinen computer-tomographische Kontrollen zugelassen. Sonographische Kontrollen und Tumormarker dienten nicht als objektive Meßparameter.

Erfolgskriterien

Zur Erfolgsbeurteilung der Therapie wurden folgende Kriterien benutzt: komplette Remission (vollständige Rückbildung aller meßbaren Tumoren für mindestens vier Wochen), partielle Remission (Rückbildung aller meßbaren Parameter um mehr als 50%), „no change“ (unveränderter Allgemeinbefund und unveränderte Tumorgröße) und Progression (Zunahme der meßbaren Tumormasse um mehr als 25% oder Nachweis neuer Metastasen).

Therapieschemata

Beide Gruppen (I und II) erhielten vollkommen identische Zytostatikaschemata, d. h. in beiden Therapieformen erhielten die Patienten Mitomycin C, 5-Fluorouracil, Adriamycin, Vincristin, und Dacarbazin in identischer Dosierung (pro m^2 Körperoberfläche) und Applikationsweise. Zusätzlich erhielt Gruppe II das Präparat NeyTumorin®. Die Patienten beider Gruppen erhielten mindestens 5 Zyklen. Bei Progression zwei Wochen nach Beendigung

des 5. Zyklus wurde die Therapie unterbrochen. Eine computertomographische Erfolgskontrolle erfolgte alle drei Monate, die szintigraphische Erfolgskontrolle alle zwei Monate und die radiologische Erfolgskontrolle einmal im Monat. Blutbildkontrollen erfolgten jeweils vor Zytostase und ca. eine Woche nach Zytostase.

Randomisation

Die Patienten wurden vollständig randomisiert, sowohl nach Paaren wie nach Blöcken. Jeder Block enthielt mindestens so viele Einheiten wie Faktoren, die untersucht wurden. Die Randomisierungsprozedur geschah nach Endzahlen. Bei der Paar-

bildung mußten folgende Kriterien übereinstimmen: TNM, Metastasierungstyp und Alter (Genauigkeit 5 Jahre). Die Zuweisung der einzelnen Patienten zu Paaren und Blöcken wurde innerhalb von sechs Monaten abgeschlossen.

In dieser Arbeit wollen wir uns auf 2 der 52 gemessenen Größen beschränken: Menge des verabreichten zusätzlichen Präparats NeyTumorin[®]-Sol und erzielte Lebenszeit.

3.1.3.1 Statistik zur Variablen Lebensmonate

Betrachtet man die in Tabelle 11 zusammengefaßten Werte, so erkennt

Kolonkarzinom Stadium IV		ohne NeyTumorin	
ANZ. VALIDER FÄLLE	= 20	ANZ. MISSING-VALUES	= 0
MINIMUM	= 2,0	MAXIMUM	= 18,0
SPANNWEITE	= 16,0	SUMME	= 191,0
ARITHMET. MITTEL	= 9,550	STANDARDFEHLER	= 1,067
GEOMETR. MITTEL	= 8,288		
HARMON. MITTEL	= 6,883	MEDIAN (Polynom)	= 8,638
MEDIAN	= 9,000		
VARIANZ	= 2,2787E+01	STANDARDABWEICHUNG	= 4,774
VARIAT.KOEFF.	= 0,500	REL.VARIAT.KOEFF. (%)	= 11,467
SCHIEFE	= 0,421	EXZESS	= -0,677
Kolonkarzinom Stadium IV		mit NeyTumorin (19 Amp.)	
ANZ. VALIDER FÄLLE	= 20	ANZ. MISSING-VALUES	= 0
MINIMUM	= 6,0	MAXIMUM	= 40,0
SPANNWEITE	= 34,0	SUMME	= 388,0
ARITHMET. MITTEL	= 19,400	STANDARDFEHLER	= 2,159
GEOMETR. MITTEL	= 17,174		
HARMON. MITTEL	= 15,034	MEDIAN (Polynom)	= 17,050
MEDIAN	= 17,000		
VARIANZ	= 9,3200E+01	STANDARDABWEICHUNG	= 9,654
VARIAT.KOEFF.	= 0,498	REL.VARIAT.KOEFF. (%)	= 11,416
SCHIEFE	= 0,733	EXZESS	= -0,261

Tabelle 11 Deskriptive Statistik für Variable: Lebensmonate. Zusammenfassung der erhaltenen statistischen Kenngrößen für den Block Kotonkarzinompatienten im Stadium IV ohne NeyTumorin¹ und mit 285 mg (= 19 Amp.) NeyTumorin[®]-Sol. Der zweite Medianwert ergibt sich durch Berechnung aus der durch polynomiale Regression erhaltenen Kurve

man, daß sich arithmetischer und harmonischer Mittelwert sowie Median in Gruppen I und II unterscheiden. Außerdem fällt auf, daß die Varianz in Gruppe II fast vierfach so hoch wie in Gruppe I ist. Beide Verteilungskurven zeigen eine positive Schiefe (d. h. beide sind nach links bezüglich der Normalverteilung verschoben) und einen negativen Exzeß (d. h. beide sind flachgipfliger als eine Normalverteilung). Dessen ungeachtet sind die erzielten Werte für Schiefe und Exzeß in beiden Gruppen nicht so groß und kleiner als bei den Mammakarzinomen (s. o.), so

daß man in erster Näherung von einer Normalverteilung ausgehen darf. Für den Median erhalten wir zwei Werte: für die Gruppe I ist der aus den Lebensmonaten errechnete Wert 9 Monate und für die Gruppe II 17 Monate. Selbstverständlich können bei der Patientenzahl pro Gruppe diese Werte nur als angenäherte Werte angesehen werden. Deshalb wurde eine Kurvenanpassung (Abb. 6a und 6b) durch ein Polynom sechster Ordnung bei der Kaplan-Meier-Schätzung durchgeführt. Aus dem errechneten Polynom, der in den Abbildungen 6a und 6b als Kurve bezeichnet wird.

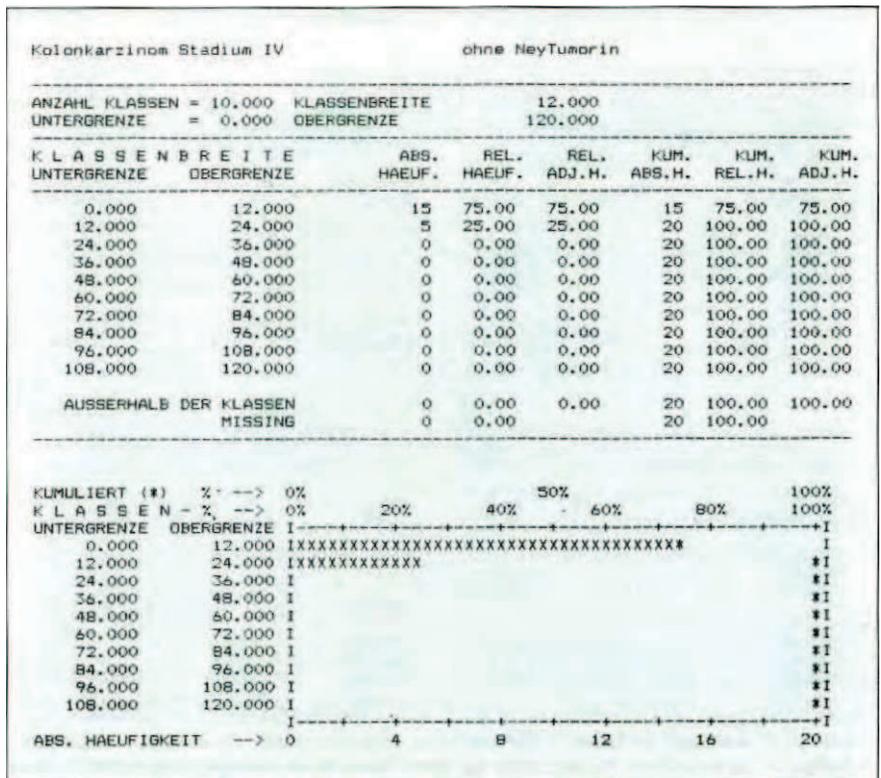


Tabelle 22b Auszählung mit Klassen für die Gruppe mit 265 mg NeyTumorin®-Sol. Die Klasseneinteilung wurde in Halbjahres-Abständen (= 6 Monate) gewählt

läßt sich der „exakte“ Median berechnen. Dieser wird in Tabelle 11 als Median (Polynom) bezeichnet. Für die Gruppe I erhalten wir somit als Median 8.64 und für Gruppe II 17.05 Monate. Abbildung 6c stellt die Überlebenskurven (Kaplan-Meier-Schätzer und Polynom sechster Ordnung) für beide Gruppen dar. In den Tabellen 12a und 12b werden die Daten für die Überlebenszeit der einzelnen Patienten in Klassen von 12 Monaten eingeteilt und daraus Histogramme erstellt. Anhand der Histogramme finden wir die vorher gemachten Aussagen über Schiefe und

Exzeß bestätigt (siehe Abbildungen 8a und 8b).

3.1.3.2 T-Test für unabhängige Stichproben

Zur Beurteilung einer statistisch signifikanten Unterscheidung der 2 Lebenserwartungsverteilungen wurde der T-Test für unabhängige Stichproben durchgeführt (Tab. 13b). Beide Überlebensverteilungen von Gruppe I und II unterscheiden sich nach dem T-Test statistisch signifikant ($p = 0.003$).

K L A S S E N B R E I T E		ABS. HAEUF.	REL. HAEUF.	REL. ADJ.H.	KUM. ABS.H.	KUM. REL.H.	KUM. ADJ.H.
UNTERGRENZE	OBERGRENZE						
0.000	12.000	4	20.00	20.00	4	20.00	20.00
12.000	24.000	10	50.00	50.00	14	70.00	70.00
24.000	36.000	4	20.00	20.00	18	90.00	90.00
36.000	48.000	2	10.00	10.00	20	100.00	100.00
48.000	60.000	0	0.00	0.00	20	100.00	100.00
60.000	72.000	0	0.00	0.00	20	100.00	100.00
72.000	84.000	0	0.00	0.00	20	100.00	100.00
84.000	96.000	0	0.00	0.00	20	100.00	100.00
96.000	108.000	0	0.00	0.00	20	100.00	100.00
108.000	120.000	0	0.00	0.00	20	100.00	100.00
AUSSERHALB DER KLASSEN		0	0.00	0.00	20	100.00	100.00
MISSING		0	0.00	0.00	20	100.00	100.00

KUMULIERT, (#)	% -->	0%	15%	30%	50%	45%	60%	100%
K L A S S E N - %	-->	0%					75%	
UNTERGRENZE	OBERGRENZE	I						I
0.000	12.000	I	XXXXXXX*XXX					I
12.000	24.000	I	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX	*				I
24.000	36.000	I	XXXXXXXXXXXXX			*		I
36.000	48.000	I	XXXXXX					I
48.000	60.000	I						I
60.000	72.000	I						I
72.000	84.000	I						I
84.000	96.000	I						I
96.000	108.000	I						I
108.000	120.000	I						I
ABS. HAEUFIGKEIT -->		0	3	6	9	12	15	

Tabelle 22b Auszählung mit Klassen für die Gruppe mit 265 mg NeyTumolin®-Sol. Die Klasseneinteilung wurde in Halbjahres-Abständen (= 6 Monate) gewählt

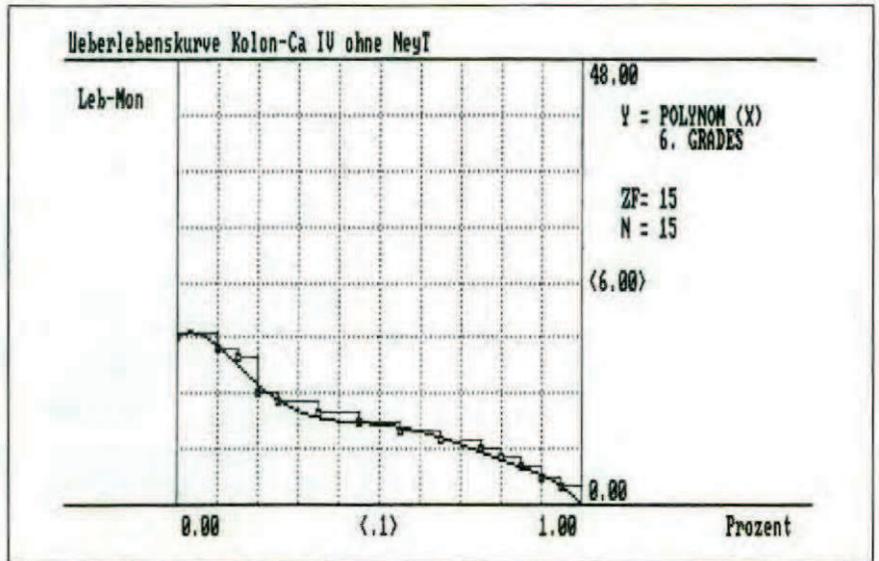


Abbildung 6a Polynomiale Regression für Kolonkarzinom ohne NeyTumorin⁵ bei Kaplan-Meier-Schätzung

Die polynomiale Regression ergibt eine Kurve;

Lebensmonate = $18,04 + 37,61p - 695,9p^2 + 2690p^3 - 4614p^4 + 3700p^5 - 1136p^6$

Das nicht-lineare R^{\wedge} ist = 0,994

Das nicht-lineare R^2 ist = 0,997 d, h. eine gute Kurvenanpassung

Für $p = 0,5$ (50%) erhalten wir ein Median von 8,638 Monaten

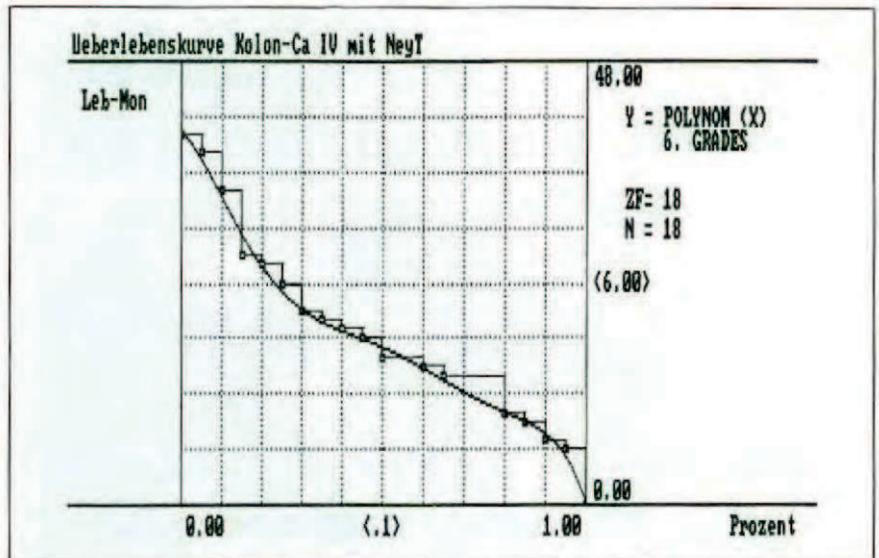


Abbildung 6b Polynomiale Regression für Kolonkarzinom mit NeyTumorin- bei Kaplan-Meier-Schätzung

Die polynomiale Regression ergibt eine Kurve;

Lebensmonate = $40,35 - 40,27p - 537,8p^2 + 2787p^3 - 5531p^4 + 4948p^5 - 1666p^6$

Das nicht-lineare R^{\wedge} ist = 0,995

Das nicht-lineare R^2 ist = 0,998 d, h. eine gute Kurvenanpassung

Für $p = 0,5$ (50%) erhalten wir ein Median von 17,05 Monaten

3.1.3.3 T-Test für abhängige Stichproben

Beim T-Test für abhängige Stichproben (Tab. 13a) ergab sich, daß das Ausmaß der Lebenserwartung statistisch signifikant von der Gabe von NeyTumorin® abhängt ($p < 0,0001$).

3.1.3.4 Diskussion T-Test

In diesem Falle ist im Gegensatz zu dem Mammakarzinomfall der T-Test statistisch relevant, da die Normalverteilung fast erfüllt ist.

3.1.3.5 Wilcoxon-Test für unabhängige Stichproben

Als Maß für die stochastische Überlegenheit gilt $p(x < y)$. In unserem Fall ist die Wahrscheinlichkeit für diese Aussage (Tab. 14b) nicht signifikant ($p = 0,1788$). Signifikant dagegen ist auch beim Wilcoxon-Test der Unterschied beider Lebenserwartungsverteilungen ($p = 0,0005$).

3.1.3.6 Wilcoxon-Test für abhängige Stichproben

Statistisch signifikant ist in diesem Test die Abhängigkeit der Lebenserwartung von der Gabe des Präparates NeyTumorin® ($p < 0,0001$).

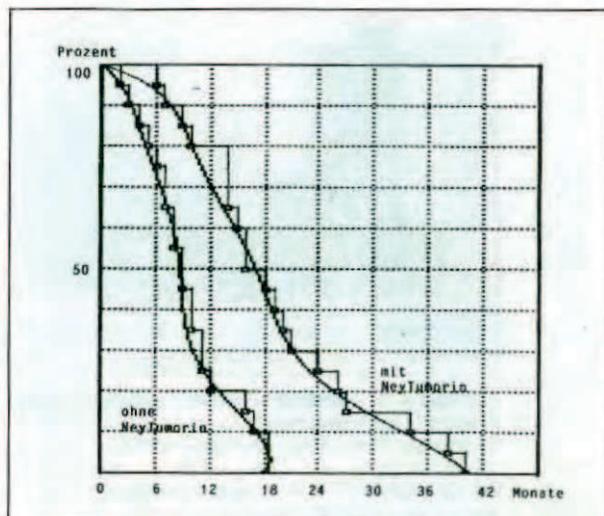
3.1.3.7 Diskussion der Ergebnisse zum Wilcoxon-Test

Beide Teste sind signifikant, so daß die bei dem T-Test gemachten Aussagen bestätigt werden konnten. Beide Verteilungen weisen ein hohes Maß an Symmetrie, eine der Voraussetzungen zur Durchführung des Wilcoxon-Tests, auf, können aber streng genommen nicht als symmetrisch angesehen werden. Um auch unter diesen Randbedingungen eine Aussage machen zu können, wurde die Friedman- und die Kruskal-Wallis-Analyse durchgeführt.

3.1.3.8 Friedman-Analyse

In unserem Falle stellt sich heraus,

Abbildung 6c
Überlebenskurven für
Block Kolonkarrinom
Stadium IV
Kaplan-Meier-Schätzung
und Polynom sechster
Ordnung



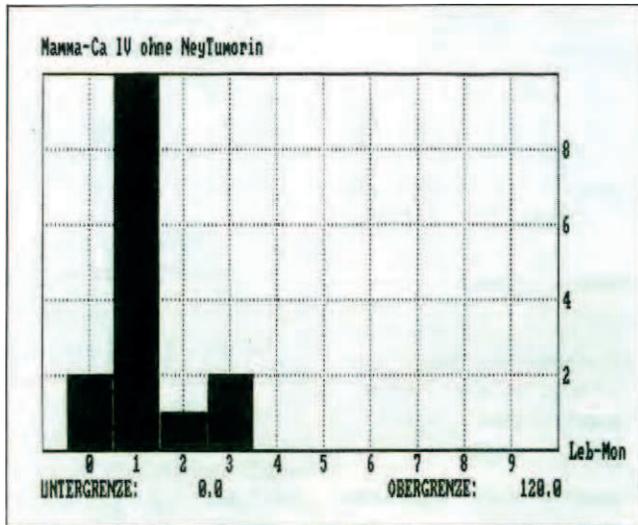


Abbildung 7a Histogramm der Überlebensverteilung für die Gruppe ohne NeyTumorin®-Sol. Die Lebensmonatsgruppe 0 stellt die Anzahl der gestorbenen Patienten im ersten Jahr (0-12 Monate) dar, die Gruppe 1 im zweiten Jahr (13-24 Monate), die Gruppe 2 im dritten Jahr (25-36 Monate), die Gruppe 3 im vierten Jahr (37-48 Monate) usw.

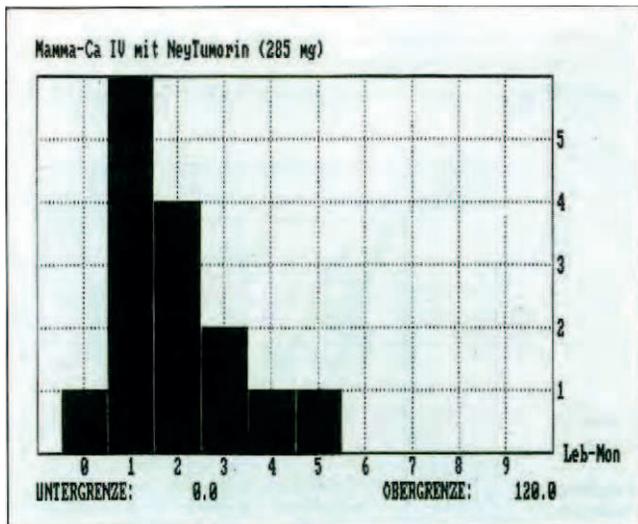


Abbildung 7b Histogramm der Überlebensverteilung für die Gruppe mit 285 mg NeyTumorin^B-Sol. Die Lebensmonatsgruppe 0 stellt die Anzahl der gestorbenen Patienten im ersten Jahr (0-12 Monate) dar, die Gruppe 1 im zweiten Jahr (13-24 Monate), die Gruppe 2 im dritten Jahr (25-36 Monate), die Gruppe 3 im vierten Jahr (37-48 Monate) usw.

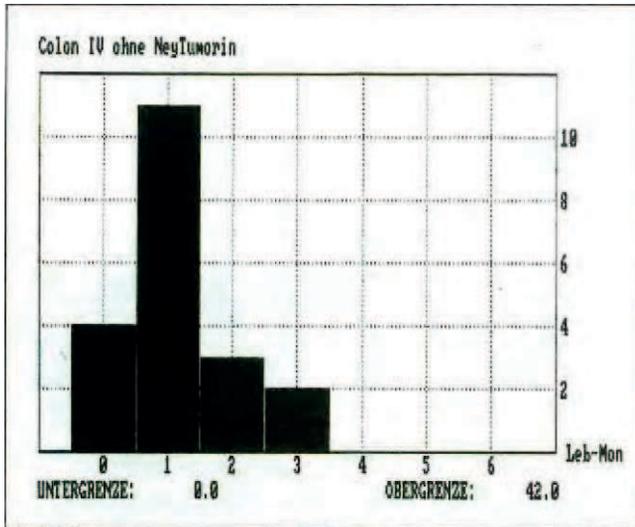


Abbildung 8a Histogramm der Überlebensverteilung für die Gruppe ohne NeyTumorin®-Sol. Die Lebensmonatsgruppe 0 stellt die Anzahl der gestorbenen Patienten im ersten Halbjahr (0-6 Monate) dar, die Gruppe 1 im zweiten Halbjahr (7-12 Monate), die Gruppe 2 im dritten Halbjahr (13-18 Monate), die Gruppe 3 im vierten Halbjahr (19-24 Monate) usw.

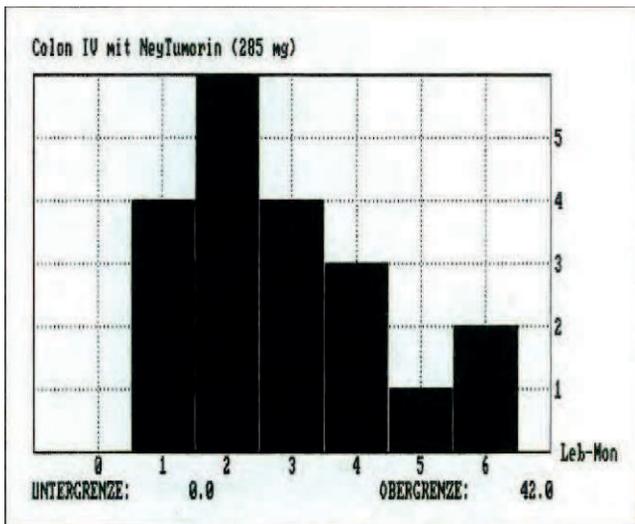


Abbildung 8b Histogramm der Überlebensverteilung für die Gruppe mit 285 mg NeyTumorin®-Sol. Die Lebensmonatsgruppe 0 stellt die Anzahl der gestorbenen Patienten im ersten Halbjahr (0-6 Monate) dar, die Gruppe 1 im zweiten Halbjahr (7-12 Monate), die Gruppe 2 im dritten Halbjahr (13-18 Monate), die Gruppe 3 im vierten Halbjahr (19-24 Monate) usw.

daß die Lebenserwartung bei Kolonkarzinompatienten im Stadium IV davon abhängt, ob diese NeyTumorin® erhalten haben oder nicht ($X^2 = 8080$ und $p < 0,0001$). Außerdem zeigen der Konkordanzkoeffizient, das

R²-Bestimmtheitsmaß und der 6-Wert hohe Werte an, die für die hier gemachten Aussagen sprechen. Selbst die multiplen Vergleiche nach *Scheffe*, die eine konservative Prozedur darstellen, weisen ebenfalls daraufhin (Tab. 15).

VAR <X> - VAR <Y>	MITTELWERT	STD.ABW.	N	T-WERT	FG	P
NeyT - Leb-Mon	-13.975	8.752	40	-10.099	39	<.0001

Tabelle 13a Ergebnisse des T-Tests für abhängige Stichproben für den Block Kolonkarzinompatienten im Stadium IV mit 285 mg und 0 mg NeyTumorin®-Sol

```

MISSING = 0

UNABH. VARIABLE: NeyT          GRP 1: NeyT  < 1.0      N = 20
                               GRP 2: NeyT  >= 1.0     N = 20

In erster Näherung ergibt sich für den zweiseitigen Test:
TEST AUF
ABHAENG.  I VAR.HOMOG.  I  T - T E S T S
VARIABLE  N I F-WERT P I  T-WERT  FG  P
-----
Leb-Mon   40 I          I  HOM: -4.09  38 .000
GRP 1     20 I  4.09 .004 I
GRP 2     20 I          I  HET: -4.09  27 .000
DIFF.     I          I
-----

Die exakte Berechnung ergibt für den zweiseitigen Test:
TEST AUF
ABHAENG.  I VAR.HOMOG.  I  T - T E S T S
VARIABLE  N I F-WERT P I  T-WERT  FG  P
-----
Leb-Mon   40 I          I  HOM: -4.09  38 .0002
GRP 1     20 I  4.09 .0018 I
GRP 2     20 I          I  HET: -4.09  27 .0003
DIFF.     I          I  in Welch Approximation
-----

Konfidenzintervall (95%): -14.72 <= DIFF <= -4.98

Die exakte Berechnung ergibt für den einseitigen Test:
TEST AUF
ABHAENG.  I VAR.HOMOG.  I  T - T E S T S
VARIABLE  N I F-WERT P I  IT-WERTI  FG  P
-----
Leb-Mon   40 I          I  HOM: -4.09  38 .0001
GRP 1     20 I  4.09 .0018 I
GRP 2     20 I          I
DIFF.     I          I
-----

Konfidenzintervall (95%): -14.72 <= DIFF <= -4.98

```

Tabelle 13b Ergebnisse des T-Tests für unabhängige Stichproben für den Block Kolonkarzinompatienten im Stadium IV mit 285 mg und 0 mg NeyTumorin®-Sol. Gruppe 1 ist die Gruppe ohne NeyTumorin®-Sol; Gruppe 2 die Gruppe mit 285 mg NeyTumorin®-Sol. Der Test auf Varianzhomogenität wird in Spalte 5 und 6 wiedergegeben. In Spalte 7 und 9 wird der t- und p-Wert jeweils für Varianzhomogenität und Varianzheterogenität dargestellt

3.1.3.9 Kruskal-Wallis-Analyse

In unserem Falle unterscheiden sich beide Verteilungen (mit und ohne NeyTumorin®) signifikant voneinander ($p = 0,0005$), wie aus Tabelle 16 zu ersehen ist.

3.1.3.10 Diskussion der Ergebnisse aus dem Friedman- und Kruskal-Test

Beide Teste bestätigen die in den T- und Wilcoxon-Testen gefundenen Abhängigkeiten und Unterschiede.

VAR <X>	- VAR <Y>	DIFF.	MITTL.RANG	N	T Pratt	Z WERT	P
NeyT	- Leb-Mon	NEB :	20,50	40	.0	-5,511	<.0001
		POS :	0,00	0			exact
		NULL:		0			und
		MISSING:	0	N: 40			Cureton

Tabelle 14a Ergebnisse des Wilcoxon-Mann-Whitney-Tests für abhängige Stichproben für den Block Kolonkarzinompatienten im Stadium IV mit 285 mg und ohne NeyTumorin®-Sol. Der t-Wert entspricht dem t-Wert nach Pratt, Der p-Wert wurde sowohl exakt wie nach Cureton berechnet

```
MISSING = 0
```

	GRP1 ohne NeyT	GRP2 mit NeyT
Median	9.00	17.00
Interquartilentf.:	5.00	11.00
Mittl. Rang	14.07	26.92
Mediandifferenz:	- 8.00	
P(X<Y)	.1788	

```
UNABH. VARIABLE: NeyT      GRP 1: NeyT      <      1.0      N = 20
                          GRP 2: NeyT      >=     1.0      N = 20
```

Einseitig ergibt der Wilcoxon-Test:

ABH. VAR.	N	T-WERT	U-WERT	Z-WERT	P
Leb-Mon	20 20 40	538.50	71.5	-3.480	.0003

Zweiseitig ergibt der Wilcoxon-Test:

ABH. VAR.	N	T-WERT	Chisqu.	FG	P
Leb-Mon	20 20 40	538.50	12.02	1	.0005

Tabelle 14b Ergebnisse des Wilcoxon-Mann-Whitney-Tests für unabhängige Stichproben für den Block Kolonkarzinompatienten im Stadium IV mit 285 mg und ohne NeyTumorin®-Sol. Chisqu. bedeutet χ^2 . Die stochastische Überlegenheit wird durch die Größe $p(x < y)$ dargestellt. Sie ist ein Maß für die Wahrscheinlichkeit, daß Werte der einen Datenreihe der anderen vorangehen

Condition	NeyTumorin	Lebensmonate
Median	0.500	13.000
Average Rank	-0.500	0.500
Chi-Squared	FG	P
8080,00	1	<0.0001
Kendall's coefficient of Concordance W = 1.0000		
Coefficient of determination R-squared = 202.0000		
Average Intercorrelation RHD = 1.0000		
Multiple comparisons (Scheffe)		
	F	P
	40.000	<.0001

Tabelle 15 Ergebnisse der Friedman-Analyse. Die Friedman-Analyse lässt sich als Simultanmethode zur Bestimmung der statistischen Signifikanz der Unterschiede zwischen der Datenreihe NeyTumorin⁸ und der Datenreihe Lebensmonate verwenden. In diesem Falle entspricht die Friedman-Analyse von der Gliederung der Daten her der Varianzanalyse vom „randomisierte Blöcke“-Typ. Der Zusammenhangs- und Korrelationsstruktur des Datensatzes wird durch multiple Vergleiche der verschiedenen Datenreihen Rechnung getragen, wobei die Problematik der vielen Tests durch Scheffe-Technik berücksichtigt wird

Beide Teste haben in ihrem Allgemeingültigkeitsanspruch jedoch nicht in allen Testsituationen dieselbe Wirksamkeit wie die Varianzanalyse, die stärkere Anforderungen an die Verteilungen stellt. Deshalb wurde auch die einfaktorielle Varianzanalyse durchgeführt.

3.1.3.11 Einfaktorielle Varianzanalyse

In unserem Falle dürfen wir, da die Versuchsanordnung auf nur zwei Datenreihen reduziert wurde, die Ergebnisse des T-Tests erwarten. Wiederum erhalten wir signifikante Un-

Statistik	ohne NeyTumorin	mit NeyTumorin
N	20	20
Median	9	17
Interquartil Dist.	5	11
Mean Rank	14.07	26.92
Chi-squared	FG	P (Asymptotisch)
12.11	1	0.0005

Tabelle 16 Ergebnisse der Kruskal-Wallis-Analyse. Die Kruskal-Wallis-Analyse ist eine Simultanmethode zur Bestimmung der statistischen Signifikanz mehrerer Gruppen. Die Gruppen können auch ungleiche Fallzahlen umfassen. Die Kruskal-Wallis-Analyse entspricht von der Gliederung der Daten der einfaktoriellen Varianzanalyse

UNABH. VARIABLE: NeyT		(OPTION GRP)	N-MISSING = 0		
ABH. VAR.	UV-WERT	MITTELWERT	STD. ABW.	N	MISSING
Leb-Mon		14.475	9.021	40	0
GRP 1	0.0	9.550	4.774	20	0
GRP 2	1.0	19.400	9.654	20	0
GRP 3	0.0	0.000	9.654	0	0
HARMON. MITTELWERT		14.475			

Analysis der Varianztabelle
 $y(i,j) = \mu + \alpha(i) + \epsilon(i,j)$

ABH. VARIABLE: Leb-Mon	FG	QS	MOS	F-WERT	P
Modelfit R(m,ai)	2	9.35125E+03	9.35125E+03	161.25	<.0001
Overall mean R(m)	1	8.38103E+03	8.38103E+03	144.52	<.0001
zwischen Gruppen R(ai m) (MIT AM)	1	9.7022 E+02	9.7022 E+02	16.730	.0002
(MIT HM)	1	9.7022 E+02	9.7022 E+02	16.730	.0002
INNERHALB SST-R(m,ai)	38	2.20379E+03	5.799 E+01		
TOTAL	39	3.174 E+03			
TOTAL SST	40	1.1555 E+04			

simple R-squared	= 0.306	Bartlett's Test für Varianzhomogenität		
R-squared adjusted for FG	= 0.287	Chi-squared	FG	Prob.
		8.584	1	0.0034

Mehrfache Vergleiche
t-Werte mit 38 Freiheitsgrade
Scheffe F-Werte mit (1,38) Freiheitsgrade

t	P	F	P
4.090	.0002	16.730	.0002

Mantel-Haenszel Test für Gruppenunterschiede

Chi-squared	FG	Prob.
11.922	1	.0006

Tabelle 17 Ergebnisse der einfaktoriellen Varianzanalyse (ANOVA). Zum Test auf Varianzhomogenität wird diesmal der Bartlett-Test benutzt. Neben der Signifikanz der Gruppenunterschiede wird der Relevanz der Unterschiede Rechnung getragen. Als Maß dafür wird der Bestimmtheitsmaß R^2 berechnet. Daneben werden multiple Vergleiche vollzogen; sowohl einfache t-Statistiken wie die Scheffe-Statistiken, die sehr konservativ bezüglich der Nullhypothese, nämlich der Gleichheitshypothese, stets ausfallen. Darüber hinaus wird der Mantel-Haenschel-Test als Kontrolle der p-Werte der Varianzanalyse durchgeführt. Der Mantel-Haenschel-Test ist ein Globaltest für Gruppenunterschiede, der nicht die Voraussetzungen der Varianzanalyse macht

Variable X = NeyTumorin		Variable Y = Lebensmonate		
Korrelationstyp	R	N	P	
Produktmoment (Pearson)	0,553	40	0,000	***
Rangkorrelation (Spearman)	0,557	40	0,000	***
Rangkorrelation (Kendall)	0,466	40	0,002	**

Tabelle 18 Ergebnisse der Korrelationsanalyse zwischen den Variablen NeyTumorintm und Lebensmonate beim Block Kolonkarzinom Stadium IV. Die Korrelationsanalyse mißt den Zusammenhang zwischen beiden Variablen

terschiede zwischen den Gruppen I und II ($p = 0,0002$), siehe Tabelle 17. Die Varianzhomogenität scheint durch den Bartlett-Test genügend gesichert zu sein. Neben der Signifikanz ist auch von Interesse, wieviel Struktur- bzw. Erklärungsmöglichkeiten durch die Gruppenklassifizierung gegeben sind. Aus diesem Grunde wurde von unserer Gruppe auch die einfaktorielle Varianzanalyse in die Studie aufgenommen. Das Maß dafür ist R^2 . R^2 beschreibt den Anteil der Variation der Beobachtungsdaten, welcher durch die Gruppeneinteilung erklärt wird. In unserem Falle liegt

R^2 mit 0,306 bzw. 0,287 hoch. Der Grund dafür läßt sich am besten aus der mehrfaktoriellen Varianzanalyse ersehen, die unter Berücksichtigung sämtlicher gemessener Daten (52 Parameter) in Kürze publiziert wird.

3.1.3.12 Korrelationsanalyse

Will man ein Maß für den Zusammenhang zwischen der Gabe von NeyTumorin® und der Lebenserwartung haben, so benutzt man die Korrelationsanalyse (Tab. 18). Es stellt sich heraus, daß beide Größen signifikant miteinander korreliert sind.

	Logrank	Behan- Mantel	Peto	Pike	Cox Mantel
Chi-squared =	10,837	12,113	12,113	12,268	15,330
P =	<.001	<.001	<.001	<.001	<.001
Zusammenfassende Ergebnisse					
	ohne NeyTumorin				
Ergebnisse		mit			
beobachtet =	10	29			
erwartet =	20	20			
Fälle =	20	20			

Tabelle 19 Ergebnisse der Logrank-Tests. Diese Tests sind für die Analyse von Ereigniszeiten entwickelt worden und eignen sich für folgende Fragestellungen: - Zeit bis Auftreten von Tod oder Remission in der Onkologie.

Die Logrank-Tests eignen sich besonders für die Lehmann-Alternative, d. h. für Datenreihen deren Funktionsschätzungen dieselbe Form haben, sich aber mit zunehmender Zeit voneinander entfernen (siehe hierzu die Überlebensfunktionen in den Abbildungen 5 und 6

Die Korrelationsanalyse vermag wesentlich genauer als T- und Wilcoxon-Teste sowie Friedman- und Varianzanalysen diesen Zusammenhang zu berechnen. Er ist in diesem Falle als durchaus signifikant anzusehen (P-Pearson = 0,000; P-Spearman = 0,000; P-Kendall = 0,002). Darüber hinaus stellt sich heraus, daß das untersuchte Paar konkordant ist.

3.1.3.13 Logrank-Teste

Bei einer onkologischen Studie wie dieser, bei der es um die Verlängerung der Lebenserwartung unter einer bestimmten Therapie geht, ist die Durchführung eines Logrank-Tests angebracht (Tab. 19). Sowohl nach Logrank als auch nach Gehan-Man-

tel, Peto, Pike und Cox-Mante! (alle $p < 0,001$) kann durch Zugabe vom Präparat NeyTumorin® eine signifikante Lebenserwartungsverlängerung erwartet werden.

3.1.3.14 Schlußdiskussion Kolonkarzinom Stadium IV

Anhand der in dieser Studie errechneten Zahlenwerte und Wahrscheinlichkeiten scheint es so zu sein, daß durch Zugabe von NeyTumorin® zur Zytostase eine statistisch signifikante Lebensverlängerung erzielt werden kann (siehe in diesem Zusammenhang auch die Abbildung 6c) Um die Qualität der bei unseren Auswertungen erhaltenen Lebenserwartung beurteilen zu können, wurde mit den

Autor	Zustand	mittlere Lebenszeit in Monaten
Wood, Gills, Blumgart	solitäre Lebermetastase	16.7
Wood, Gills, Blumgart	unilaterale Lebermetastasen	10.6
Wood, Gills, Blumgart	Lebermetastasen	8.
Wood, Gills, Blumgart	diffuse Lebermetastasierung	3.1
Kubanek aus (17)	Rezidiv	12.0
Kubanek	Rezidiv + Strahlentherapie	18.
Kubanek aus (18)	Rezidiv + Zweiteingriff	36.
Engstrom et alii aus (19)	Therapie	mittlere Lebenszeit in Monaten
	Fluorouracil	7.1
	Fluorouracil+Mitomycin C	6
	Fluorouracil+Mitomycin C+Vincristin	7.6
	Fluorouracil+Mitomycin C+Dacarbazin	9.4
	Fluorouracil+Mitomycin C+Dacarbazin + Vincristin	9.2
	Fluorouracil+Hydroxyharnstoff	7.6
In der behandelten Gruppe befanden sich : 10 X 8; 3 X 3.1; 3 X 12; 4 X 16.7. Der Erwartungswert ist = 9.605		
Kisseler, Herzog	Stadium IV Gruppe I ohne NeyTumorin	= 9.550 Monate
Kisseler, Herzog	Stadium IV Gruppe II mit NeyTumorin	= 19.400 Monate

Tabelle 20 Vergleich der Gruppe I und II Kolonkarzinom IV mit den Literaturwerten [20]

heute üblichen Werten verglichen (Tab. 20). Die Vergleichswerte wurden aus [17, 18, 19] entnommen. Der Erwartungswert für unsere beiden Gruppen nach den Literaturwerten ist 9,6 Monate. Wir erhalten in unserem Fall für Gruppe I einen Mittelwert von 9,55 Monaten und für

Gruppe II einen Mittelwert von 19,4 Monaten. Es fällt weiter auf, daß der Vergleich der Prozentsätze der kompletten und partiellen Remissionen keine signifikanten Unterschiede aufweist (in Tabelle 20 nicht wiedergegeben).

3.1.4 Statistische Auswertung nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom Stadien III + IV

Die Auswahl der nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinompatienten in den Stadien III + IV erfolgte nach folgenden Kriterien:

Einschlußkriterien

- histologisch gesichertes nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom
- Plattenepithel- oder Adeno- oder großzelliges Karzinom
- Vorbehandlung mit Chemotherapie, ausgedehnte Vorbestrahlung und/oder Gewichtsabnahme von > 10% in den letzten 3-6 Monaten
- T3 und/oder N2 und MO (Stadium III bzw. Stadium III MO) und/oder M1 (Stadium IV bzw. Stadium III M1) (also Inoperabilität)
- Alter unter 75 Jahren
- ausreichender Allgemeinzustand; Karnofsky-Index 30-100%
- Fehlen einer Zweitkrankheit, die den klinischen Zustand des Patienten beträchtlich herabsetzt (z. B. aktive infektiöse Prozesse, Niereninsuffizienz mit Kreatinin im Serum über 177 µmol/l bzw. 2 mg/dl.

Myokardinfarkt, dilatative Kardiomyopathie NYHA II-IV, Herzinsuffizienz oder Zweitneoplasie)

Ausschlußkriterien

- Bronchoalveolar-Karzinome
- Karzinoide
- Bronchial-Schleimdrüsen-Karzinome
- Papilläre Geschwülste des Oberflächenepithels
- Karzinosarkome
- Sarkome
- Mesotheliome
- Melanome
- Erythro-, Thrombo- oder Leukopenie vor Zytostase
- Nichtaufklärbarkeit der Patienten

Stratifikation der Patienten

Die Patienten wurden stratifiziert nach Metastasierungstyp: Knochen und/oder Leber und/oder Nebenniere und/oder Gehirn und/oder andere Tumorwachstumsgeschwindigkeit

Symptome: Hustenreiz, Atemnot, Pleuraergüsse, Plexusschmerzen, Einflußstauungen und Herzrhythmusstörungen

Als meßbare Tumorparameter wurden röntgenologische Kontrollen von Lungenmetastasen, szintigraphische Kontrollen der Knochenmetastasierung sowie im allgemeinen computertomographische Kontrollen zugelassen. Sonographische Kontrollen und Tumormarker dienten nicht als objektive Meßparameter.

Erfolgskriterien

Zur Erfolgsbeurteilung der Therapie wurden folgende Kriterien benutzt:

komplette Remission (vollständige Rückbildung aller meßbaren Tumoren für mindestens vier Wochen), partielle Remission (Rückbildung aller meßbaren Parameter um mehr als 50%), „no change“ (unveränderter Allgemeinbefund und unveränderte Tumorgröße) und Progression (Zunahme der meßbaren Tumormasse um mehr als 25% oder Nachweis neuer Metastasen).

Therapieschemata

Beide Gruppen (I und II) erhielten vollkommen identische Zytostatikaschemata. d. h. in beiden Therapieformen erhielten die Patienten Mito-

nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom Stadium III+IV ohne NeyTumorin			
ANZ. VALIDER FÄLLE	=	13	ANZ. MISSING-VALUES = 0
MINIMUM SPANNWEITE	=	2.0 19.0	MAXIMUM SUMME = 21.0 154.0
ARITHMET. MITTEL	=	11.846	STANDARDFEHLER = 1.786
GEOMETR. MITTEL	=	7.826	
HARMON. MITTEL	=	7.530	
MEDIAN	=	10.000	MEDIAN (Polynom) = 10.530
VARIANZ	=	4.1474E+01	STANDARDABWEICHUNG = 6.440
VARIAT.KOEFF.	=	0.544	REL. VARIAT.KOEFF. (%) = 15.694
SCHIEFE	=	0.029	EXZESS = -1.363

nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom Stadium III+IV mit NeyTumorin (285 mg)			
ANZ. VALIDER FÄLLE	=	13	ANZ. MISSING-VALUES = 0
MINIMUM SPANNWEITE	=	7.0 29.0	MAXIMUM SUMME = 36.0 250.0
ARITHMET. MITTEL	=	19.231	STANDARDFEHLER = 2.432
GEOMETR. MITTEL	=	17.315	
HARMON. MITTEL	=	15.429	
MEDIAN	=	16.000	MEDIAN (Polynom) = 17.290
VARIANZ	=	7.6859E+01	STANDARDABWEICHUNG = 8.767
VARIAT.KOEFF.	=	0.456	REL. VARIAT.KOEFF. (%) = 13.160
SCHIEFE	=	0.389	EXZESS = -0.805

Tabelle 21 Deskriptive Statistik für Variable Lebensmonate. Zusammenfassung der erhaltenen statistischen Kenngrößen für den Block nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinompatienten in den Stadien III + IV ohne NeyTumorin® und mit 285 mg (= 19 Amp.) NeyTumorin®-Sol. Der zweite Medianwert ergibt sich durch Berechnung aus der durch polynomialer Regression erhaltenen Kurve

mycin C, 5-Fluorouracil, Adriamycin, Vincristin, Cyclophosphamid und Etoposid in identischer Dosierung (pro m² Körperoberfläche) und Applikationsweise. Zusätzlich erhielt Gruppe II das Präparat NeyTumirin®. Die Patienten beider Gruppen erhielten mindestens 5 Zyklen. Bei Progression zwei Wochen nach Beendigung des 5. Zyklus wurde die Therapie unterbrochen. Eine computer-tomographische Erfolgskontrolle erfolgte alle drei Monate, die szintigraphische Erfolgskontrolle alle zwei Monate und die radiologische Erfolgskontrolle einmal im Monat. Blut-

bildkontrollen erfolgten jeweils vor Zytostase und ca. eine Woche nach Zytostase.

Randomisation

Die Patienten wurden vollständig randomisiert, sowohl nach Paaren wie nach Blöcken. Jeder Block enthielt mindestens so viele Einheiten wie Faktoren, die untersucht wurden. Die Randomisierungsprozedur geschah nach Endzahlen. Bei der Paarbildung mußten folgende Kriterien übereinstimmen: TNM, Metastasierungstyp, Alter (Genauigkeit 5 Jahre) und Geschlecht. Die Zuwei-

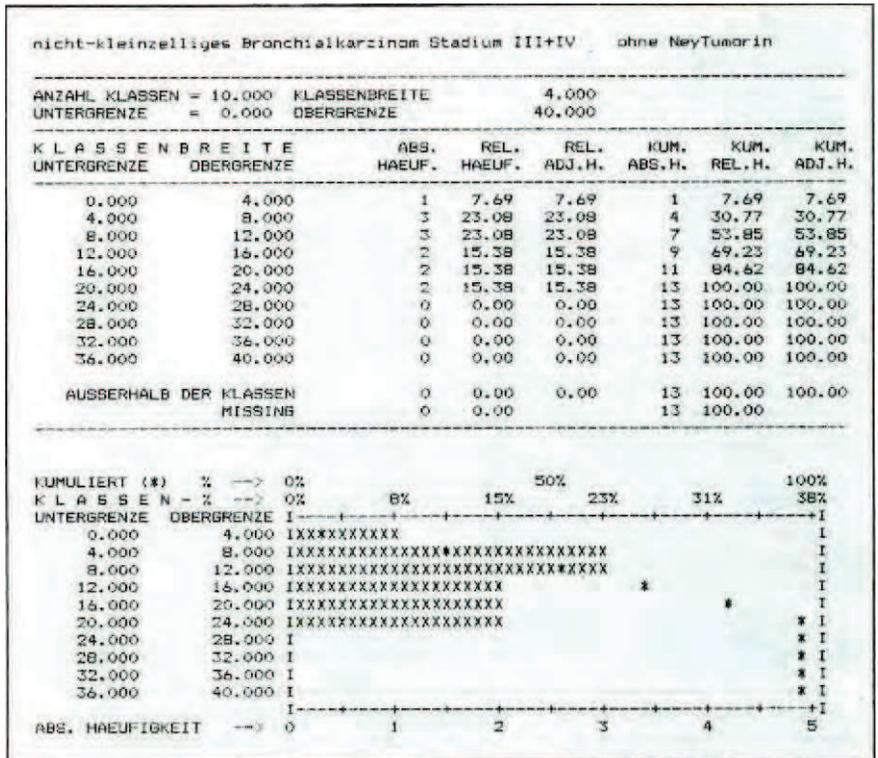


Tabelle 22b Auszählung mit Klassen für die Gruppe mit 265 mg NeyTumirin®-Sol. Die Klasseneinteilung wurde in Halbjahres-Abständen (=6 Monate) gewählt

sung der einzelnen Patienten zu Paaren und Blöcken wurde innerhalb von sechs Monaten abgeschlossen. In dieser Arbeit wollen wir uns auf zwei der 52 gemessenen Größen beschränken: Menge des verabreichten zusätzlichen Präparats NeyTumorin®-Sol und erzielte Lebenszeit.

3.1.4.1 Statistik zur Variablen Lebensmonate

Betrachtet man die in Tabelle 21 zusammengefaßten Werte, so erkennt man, daß sich arithmetischer und harmonischer Mittelwert sowie Median in Gruppen I und II unterschei-

den. Außerdem fällt auf, daß die Varianz in Gruppe II fast doppelt so hoch wie in Gruppe I ist. Beide Verteilungskurven zeigen eine positive Schiefe (d. h. beide sind nach links bezüglich der Normalverteilung verschoben) und einen negativen Exzess (d. h. beide sind flachgipfliger als eine Normalverteilung). Aufgrund der erzielten Werte für Schiefe und Exzess in beiden Gruppen kann man in erster Näherung von einer Normalverteilung ausgehen. Für den Median erhält man zwei Werte: für die Gruppe I ist der aus den Lebensmonaten errechnete Wert 10 Monate

nicht-Kleinzelliges Bronchialkarzinom Stadium III+IV mit NeyTumorin (285 mg)							
ANZAHL KLASSEN = 10.000		KLASSENBREITE		6.000			
UNTERGRENZE = 0.000		OBERGRENZE		60.000			
K L A S S E N B R E I T E		ABS. HAEUF.	REL. HAEUF.	REL. ADJ.H.	KUM. ABS.H.	KUM. REL.H.	KUM. ADJ.H.
UNTERGRENZE	OBERGRENZE						
0.000	6.000	0	0,00	0,00	0	0,00	0,00
6.000	12.000	3	23,08	23,08	3	23,08	23,08
12.000	18.000	3	23,08	23,08	6	46,15	46,15
18.000	24.000	3	23,08	23,08	9	69,23	69,23
24.000	30.000	2	15,38	15,38	11	84,62	84,62
30.000	36.000	1	7,69	7,69	12	92,31	92,31
36.000	42.000	1	7,69	7,69	13	100,00	100,00
42.000	48.000	0	0,00	0,00	13	100,00	100,00
48.000	54.000	0	0,00	0,00	13	100,00	100,00
54.000	60.000	0	0,00	0,00	13	100,00	100,00
AUSSERHALB DER KLASSEN		0	0,00	0,00	13	100,00	100,00
MISSING		0	0,00		13	100,00	

KUMULIERT (%)	%	0%	8%	15%	50%	23%	31%	100%
K L A S S E N - %		0%						38%
UNTERGRENZE	OBERGRENZE	I						I
0.000	6.000	*						I
6.000	12.000	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX						I
12.000	18.000	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX						I
18.000	24.000	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX				*		I
24.000	30.000	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX					*	I
30.000	36.000	XXXXXXXXXXXX						I
36.000	42.000	XXXXXXXXXXXX						I
42.000	48.000	I						I
48.000	54.000	I						I
54.000	60.000	I						I
ABS. HAEUFIGKEIT		I						I
		-->	0	1	2	3	4	5

Tabelle 22b Auszählung mit Klassen für die Gruppe mit 265 mg NeyTumorin®-Sol. Die Klasseneinteilung wurde in Halbjahres-Abständen (= 6 Monate) gewählt

und für Gruppe II 16 Monate. Selbstverständlich können bei der Patientenzahl pro Gruppe diese Werte nur als angenäherte Werte angesehen werden. Deshalb wurde eine Kurvenanpassung (Abb. 9a und 9b) durch ein Polynom sechster Ordnung durchgeführt. Aus dem errechneten Polynom, der in den Abbildungen 9a und 9b als Kurve bezeichnet wird, läßt sich der „exakte“ Median berechnen. Dieser wird in Tabelle 21 als Median 10,53 und für Gruppe II

17,29 Monate. Abbildung 11 stellt die Überlebenskurven für beide Gruppen dar.

In Tabellen 22a und 22b werden die Daten für die Überlebenszeit der einzelnen Patienten in Klassen von 4 Monaten für die Gruppe I bzw. 6 Monaten für die Gruppe II eingeteilt und daraus Histogramme erstellt. Die Histogramme in den Abbildungen 10a und 10b sind für Klassen von 6 Monaten erstellt worden. Anhand der Histogramme finden wir die vorher ge-

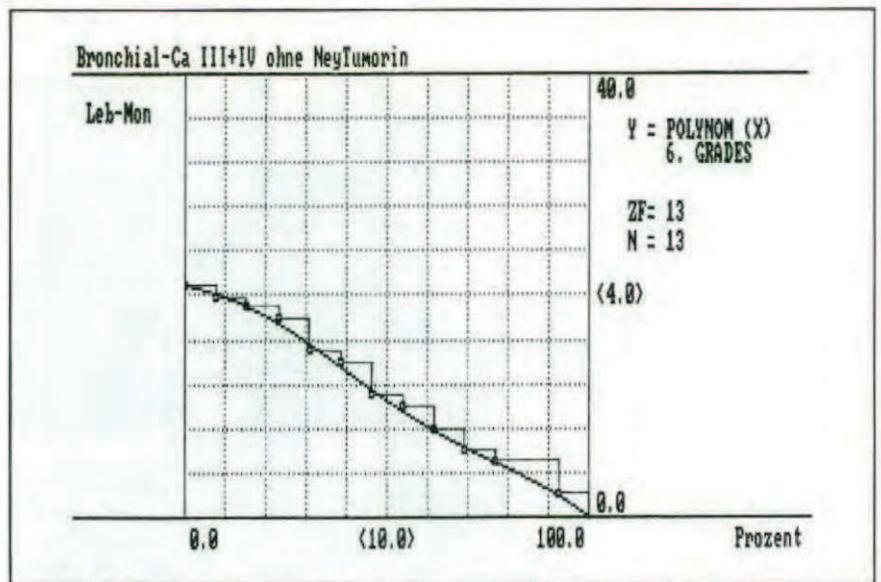


Abbildung 9a Überlebensverteilung für die Gruppe ohne NeyTumoren - zur Berechnung des Medians nach Polynomapproximation aus Kaplan-Meier-Schätzung

Wir erhalten folgende Gleichung

$$T = a + B1 \cdot x \cdot p + B2 \cdot x \cdot p^2 + B3 \cdot x \cdot p^3 + B4 \cdot p^4 + B5 \cdot x \cdot p^5 + 86 \cdot x \cdot p^6 \text{ mit}$$

Konstante A	2.095E+01
Koeffizient B1	- 9.464E-02
Koeffizient B2	- 1.600E-04
Koeffizient B3	-1.738E-04
Koeffizient B4	4.099E-06
Koeffizient B5	-3.422E-08
Koeffizient B6	9.612E-11

Mit dieser Gleichung erhalten wir ein Median von 10,53 Monate

machten Aussagen über Schiefe und Exzesse bestätigt (siehe Abb. 10a und 10b).

3.1.4.2 T-Test für unabhängige Stichproben

Zur Beurteilung einer statistisch signifikanten Unterscheidung der zwei Lebenserwartungsverteilungen wurde der T-Test für unabhängige Stichproben durchgeführt (Tabelle 23b). Es stellt sich heraus, daß sich beide Überlebensverteilungen von Grup-

pen I und II nach dem T-Test statistisch signifikant unterscheiden ($p = 0,0221$).

3.1.4.3 T-Test für abhängige Stichproben

Um festzustellen, ob die Lebenserwartung als abhängige Größe von der Höhe der Gabe des Präparates Ney-Tumorin® (unabhängige Größe) abhängt, wurde der T-Test für abhängige Stichproben durchgeführt (Tab. 23a). Hierbei ergab sich, daß das

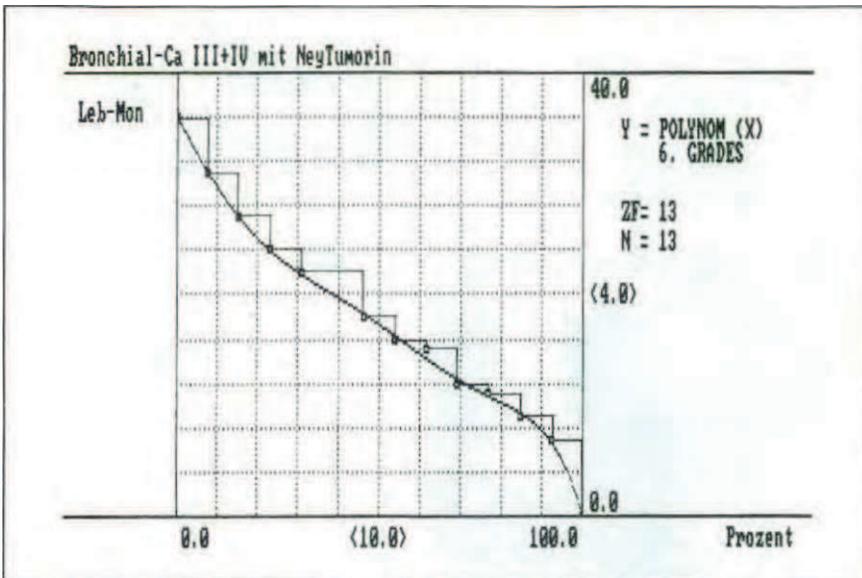


Abbildung 9b Überlebensverteilung für die Gruppe mit NeyTumorin® zur Berechnung des Medians nach Polynomapproximation aus Kaplan-Meier-Schätzung

Wir erhalten folgende Gleichung:

$$T = a + B1 \times p + B2 \times p^2 + B3 \times p^3 + B4 \times p^4 + B5 \times p^5 + B6 \times p^6 \text{ mit}$$

Konstante A	3,597E+01
Koeffizient B1	-6,443E-01
Koeffizient B2	-3,784E-03
Koeffizient B3	7,679E-04
Koeffizient B4	-2,055E-05
Koeffizient B5	2,194E-07
Koeffizient B6	-8,408E-10

Mit dieser Gleichung erhalten wir ein Median von 17,29 Monate

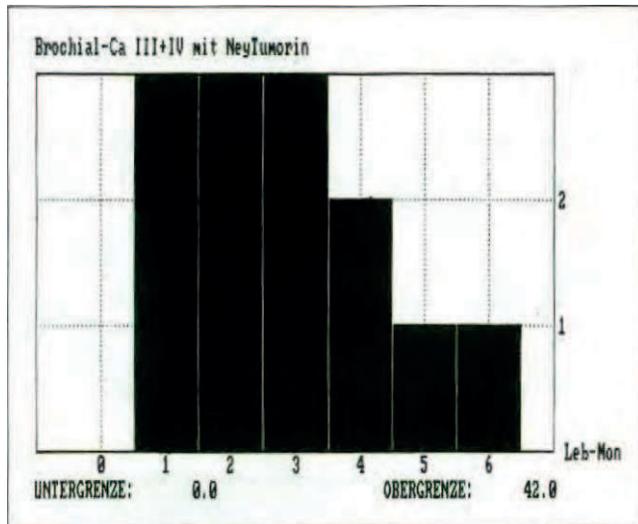


Abbildung 10a Histogramm der Überlebensverteilung für die Gruppe ohne NeyTumorin®-Sol. Die Lebensmonatsgruppe 0 stellt die Anzahl der gestorbenen Patienten im ersten Halbjahr (0-6 Monate) dar, die Gruppe 1 im zweiten Halbjahr (7-12 Monate), die Gruppe 2 im dritten Halbjahr (13-18 Monate), die Gruppe 3 im vierten Halbjahr (19-24 Monate) usw.

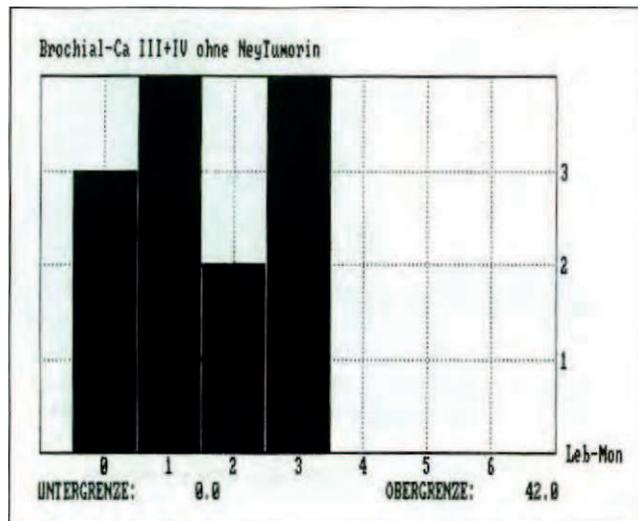


Abbildung 10b Histogramm der Überlebensverteilung für die Gruppe mit 285 mg NeyTumorin®-Sol. Die Lebensmonatsgruppe 0 stellt die Anzahl der gestorbenen Patienten im ersten Halbjahr (0-6 Monate) dar, die Gruppe 1 im zweiten Halbjahr (7-12 Monate), die Gruppe 2 im dritten Halbjahr (13-18 Monate), die Gruppe 3 im vierten Halbjahr (19-24 Monate) usw.

Ausmaß der Lebenserwartung statistisch signifikant von der Gabe von NeyTumorin® abhängt ($p < 0.0001$).

über den Mittelwertsunterschied auf statistische Signifikanz getestet. Wie aus der Statistik zur Variablen Lebensmonate hervorgeht, können die Verteilungen beider Gruppen aber nur als angenähert normalverteilt beurteilt werden. Für diese Einschränkungen

3.1.4.4 Diskussion der T-Test-Ergebnisse

Mit dem T-Test werden Datenreihen

VAR <X>	- VAR <Y>	MITTELWERT	STD.ABW.	N	T-WERT	FG	P
NeyT	- Leb-Mon	-15.038	8.210	26	-9.340	25	<.0001

Tabelle 23a Ergebnisse des T-Tests für abhängige Stichproben für den Block nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinompatienten in den Stadien III + IV mit 285 mg und 0 mg NeyTumorin®-Sol

```

MISSING = 0

UNABH. VARIABLE: NeyT      GRP 1: NeyT  < 1.0      N = 13
                           GRP 2: NeyT  >= 1.0     N = 13

In erster Näherung ergibt sich für den zweiseitigen Test:
TEST AUF
ABHAENG.  I  VAR.HOMOG.  I  T - T E S T S
VARIABLE  N  I  F-WERT  P  I  T-WERT  FG  P
-----
Leb-Mon   26  I  I  I  I  HOM: -2.45  24  .021
GRP 1     13  I  1.85  .298 I  I  I  I
GRP 2     13  I  I  I  I  HET: -2.45  22  .022
DIFF.     1  I  I  I  I  I  I  I
-----

Die exakte Berechnung ergibt für den zweiseitigen Test:
TEST AUF
ABHAENG.  I  VAR.HOMOG.  I  T - T E S T S
VARIABLE  N  I  F-WERT  P  I  T-WERT  FG  P
-----
Leb-Mon   26  I  I  I  I  HOM: -2.448  24  .0221
GRP 1     13  I  1.85  .1495 I  I  I  I
GRP 2     13  I  I  I  I  HET: -2.448  22  .0228
DIFF.     1  I  I  I  I  I  I  I
-----

Konfidenzintervall (95%): -13.62 <= DIFF <= -1.15

Die exakte Berechnung ergibt für den einseitigen Test:
TEST AUF
ABHAENG.  I  VAR.HOMOG.  I  T - T E S T S
VARIABLE  N  I  F-WERT  P  I  IT-WERTI  FG  P
-----
Leb-Mon   26  I  I  I  I  HOM: -2.448  24  .0110
GRP 1     13  I  1.85  .1495 I  I  I  I
GRP 2     13  I  I  I  I  I  I  I  I
DIFF.     1  I  I  I  I  I  I  I  I
-----

Konfidenzintervall (95%): -13.62 <= DIFF <= -1.15

```

Tabelle 23b Ergebnisse des T-Tests für unabhängige Stichproben für den Block nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinompatienten in den Stadien III + IV mit 285 mg und 0 mg NeyTumorin®-Sol. Gruppe 1 ist die Gruppe ohne NeyTumorin®-Sol; Gruppe 2 die Gruppe mit 285 mg NeyTumorin®-Sol. Der Test auf Varianzhomogenität wird in Spalte 5 und 6 wiedergegeben. In Spalte 7 und 9 wird der T- und P-Wert jeweils für Varianzhomogenität und Varianzheterogenität dargestellt

kung stellt sich allerdings heraus, daß die Höhe der Lebenserwartungszeit von der Gabe des Präparates Ney-Tumoren® signifikant abhängt. Streng genommen ist der Nachweis der Normalverteilung schwierig, da sich besonders bei kleinen Datenreihen auch größere Abweichungen von der Normalverteilung statistisch noch gut mit der Hypothese der Normal-

verteilung vereinbaren lassen. Da man an ein und demselben Datensatz nicht mehrere Fragestellungen prüfen darf, um nicht falsche Ergebnisse zu bekommen, sollte entweder vor Beginn der Untersuchung die Frage der Normalverteilung geklärt werden oder (wie in dieser Studie) zur Sicherheit auf andere statistische Methoden zurückgegriffen werden, die nicht

VAR <X> - VAR <Y>	DIFF.	MITTL. RANG	N	T Pratt	Z WERT	P
NeyT - Leb-Mon	NEG : POS : NULL: MISSING:	13,50 0,00 0 0	26 0 0 N:26	0,0	-4,457	<.0001 exakt und Cureton

Tabelle 24a Ergebnisse des Wilcoxon-Mann-Whitney-Tests für abhängige Stichproben für den Block nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinompatienten in den Stadien III + IV mit 285 mg und ohne NeyTumoren®-Sol. Der T-Wert entspricht dem T-Wert nach Pratt. Der P-Wert wurde sowohl exakt wie nach Cureton berechnet

```
MISSING = 0
```

	GRP1 ohne NeyT	GRP2 mit NeyT
Median :	11,00	18,00
Interquartilentf. :	12,00	12,00
Mittl. Rang :	10,19	16,81
Mediandifferenz :	-7,00	
P(X<Y) :	.2456	

UNABH. VARIABLE: NeyT	GRP 1: NeyT	<	1,0	N = 13
	GRP 2: NeyT	>=	1,0	N = 13

Einseitig ergibt der Wilcoxon-Test:

ABH. VAR.	N	T-WERT	U-WERT	Z-WERT	P
Leb-Mon	13 13 26	218,50	41,5	-2,207	.0146

Zweiseitig ergibt der Wilcoxon-Test:

ABH. VAR.	N	T-WERT	Chisqu.	FG	P
Leb-Mon	13 13 26	218,50	4,76	1	.0292

Tabelle 24b Ergebnisse des Wilcoxon-Mann-Whitney-Tests für unabhängige Stichproben für den Block nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinompatienten in den Stadien III + IV mit 285 mg und ohne NeyTumoren®-Sol. Chisqu. bedeutet Chi2. Die stochastische Überlegenheit wird durch die Größe p (x < y) dargestellt. Sie ist ein Maß für die Wahrscheinlichkeit, daß Werte der einen Datenreihe der anderen vorangehen

dieselben Voraussetzungen an das Datenmaterial stellen. Deshalb wurde auch der Wilcoxon-Test durchgeführt.

3.1.4.5 Wilcoxon-Test für unabhängige Stichproben

Als Maß für die stochastische Überlegenheit gilt $p(x < y)$. In unserem Falle ist die Wahrscheinlichkeit für

diese Aussage (Tab. 24b) nicht signifikant ($p = 0,2456$). Signifikant dagegen ist auch beim Wilcoxon-Test der Unterschied beider Lebenserwartungsverteilungen ($p = 0,0292$).

3.1.4.6 Wilcoxon-Test für abhängige Stichproben

Statistisch signifikant ist in diesem Test die Abhängigkeit der Lebenser-

Condition	NeyTumorin	Lebensmonate
Median	0,500	13,000
Average Rank	-,9230	0,981

Chi-Squared	FG	P
49,64	2	<0,0001

Kendall's coefficient of Concordance W = 1,0000
 Coefficient of determination R-squared = ,9545
 Average Intercorrelation RHD = 1,0000

Multiple comparisons (Scheffe)	
F	P
49,500	<.0001

Tabelle 25 Ergebnisse der Friedmann-Analyse. Die Friedmann-Analyse läßt sich als Simultanmethode zur Bestimmung der statistischen Signifikanz der Unterschiede zwischen der Datenreihe Ney-Tumorin® und der Datenreihe Lebensmonate verwenden. In diesem Falle entspricht die Friedmann-Analyse von der

Gliederung der Daten her der Varianzanalyse vom „randomisierte Blöcke“-Typ. Der Zusammenhangs- und Korrelationsstruktur des Datensatzes wird durch multiple Vergleiche der verschiedenen Datenreihen Rechnung getragen, wobei die Problematik der vielen Tests durch Scheffe-Technik berücksichtigt wird

Statistik	ohne	mit
	NeyTumorin	
N	13	13
Median	11	18
Interquartil Dist.	12	12
Mean Rank	10,19	16,81

Chi-squared	FG	P (Asymptotisch)
4,87	1	0,0273

Tabelle 26 Ergebnisse der Kruskal-Wallis-Analyse. Die Kruskal-Wallis-Analyse ist eine Simultanmethode zur Bestimmung der statistischen Signifikanz meh-

rerer Gruppen. Die Gruppen können auch ungleiche Fallzahlen umfassen. Die Kruskal-Wallis-Analyse entspricht von der Gliederung der Daten der einfaktoriellen Varianzanalyse

Wartung von der Gabe des Präparates NeyTumorin® ($p < 0.0001$).

3.1.4.7 Diskussion der Ergebnisse zum Wilcoxon-Test

Beide Teste sind signifikant, so daß

die beim dem T-Test gemachten Aussagen bestätigt werden konnten. Beide Verteilungen weisen ein hohes Maß an Symmetrie, eine der Voraussetzungen zur Durchführung des Wilcoxon-Tests, auf, können aber streng

UNABH. VARIABLE: NeyT		ABH. VARIABLE: Leb-Mon		N-MISSING = 0	
ABH. VAR.	UV-WERT	MITTELWERT	STD.ABW.	N	MISSING
Leb-Mon		15.538	8.425	26	0
GRP 1	0.0	11.846	6.440	13	0
GRP 2	1.0	19.231	8.767	13	0
HARMON. MITTELWERT		15.538			

Analysis der Varianztabelle
 $y(i,j) = \mu + \alpha(i) + \epsilon(i,j)$

ABH. VARIABLE: Leb-Mon		FG	QS	MS	F-WERT	P
VARIANZ-QUELLE						
Modelfit						
R(m,ai)	2	6.63200E+03	6.63200E+03	112.09		<.0001
Overall mean						
R(m)	1	6.27754E+03	6.27754E+03	106.10		<.0001
zwischen Gruppen						
R(ai:m) (MIT AM)	1	3.5446 E+02	3.5446 E+02	5.991		.0221
(MIT HM)	1	3.5446 E+02	3.5446 E+02	5.991		.0221
INNERHALB						
SST-R(m,ai)	24	1.420 E+03	5.917 E+01			
TOTAL	25	1.774 E+03				
TOTAL SST	26	8.052 E+03				

simple R-squared	= 0.200	Bartlett's Test für Varianzhomogenität		
R-squared adjusted for FG	= 0.166	Chi-squared	FG	Prob.
		1.094	1	0.2957

Mehrfache Vergleiche
t-Werte mit 24 Freiheitsgrade
Scheffe F-Werte mit (1,24) Freiheitsgrade

t	P	F	P
2.448	.0221	5.991	.0221

Mantel-Haenszel Test für Gruppenunterschiede

Chi-squared	FG	Prob.
4.994	1	.0254

Tabelle 27 Ergebnisse der einfaktoriel- len Varianzanalyse (ANOVA). Zum Test auf Varianzhomogenität wird diesmal der Bartlett-Test benutzt. Neben der Signifi- kanz der Gruppenunterschiede wird der Relevanz der Unterschiede Rechnung ge- tragen. Als Maß dafür wird das Bestimm- heitsmaß R^2 berechnet. Daneben werden multiple Vergleiche vollzogen; sowohl ein- fache t-Statistiken wie die Scheffe-Statisti-

stiken, die sehr konservativ bezüglich der Nullhypothese, nämlich der Gleichheits- hypothese, stets ausfallen. Darüber hin- aus wird der Mantel-Haenschel-Test als Kontrolle der P-Werte der Varianzanalyse durchgeführt. Der Mantel-Haenschel-Test ist ein Globaltest für Gruppenunter- schiede, der nicht die Voraussetzungen der Varianzanalyse macht

genommen nicht als symmetrisch angesehen werden. Um auch unter diesen Randbedingungen eine Aussage machen zu können, wurde die Friedman- und die Kruskal-Wallis-Analyse durchgeführt.

3.1.4.8 **Friedman-Analyse**

In unserem Falle stellt sich heraus, daß die Lebenserwartung bei nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinompatienten in den Stadien III-IV davon abhängt, ob diese NeyTumorin® erhalten haben oder nicht ($\chi^2 = 3435$ und $p = < 0,0001$). Außerdem zeigen der Konkordanzkoeffizient, der R²-Bestimmtheitsmaß und der λ -Wert hohe Werte an, die für die hier gemachten Aussagen sprechen. Selbst die multiplen Vergleiche nach Scheffe, die eine konservative Prozedur darstellen, weisen ebenfalls darauf hin (Tab. 25).

3.1.4.9 **Kruskal-Wallis-Analyse**

In unserem Falle unterscheiden sich beide Verteilungen (mit und ohne NeyTumorin®) signifikant voneinander ($p = 0,0273$), wie aus Tabelle 26 zu ersehen ist.

3.1.4.10 **Diskussion der Ergebnisse aus dem Friedman- und Kruskal-Test**

Beide Teste bestätigen die in den T- und Wilcoxon-Testen gefundenen Abhängigkeiten und Unterschiede. Beide Teste haben in ihrem Allgemeingültigkeitsanspruch jedoch nicht in allen Testsituationen dieselbe Wirksamkeit wie die Varianzanalyse, die stärkere Anforderungen an die Verteilungen stellt. Deshalb wurde auch die einfaktorielle Varianzanalyse durchgeführt.

3.1.4.11 **Einfaktorielle Varianzanalyse**

In unserem Falle dürfen wir, da die Versuchsanordnung auf nur zwei Datenreihen reduziert wurde, die Ergebnisse des T-Tests erwarten. Wiederum erhalten wir signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen I und II ($p = 0,0221$), siehe Tabelle 27. Die Varianzhomogenität scheint durch den Bartlett-Test genügend gesichert zu sein. Bezieht man noch die Problematik der Normalverteilung ein, so ist der Bartlett-Test nicht unbedingt der beste Test, um auf Varianzhomogenität schließen zu können. Neben der Signifikanz ist auch von Interesse, wieviel Struktur- bzw. Erklärungsmöglichkeiten durch die Gruppenklassifizierung gegeben sind. Aus diesem Grunde wurde von unserer Gruppe auch die einfaktorielle Varianzanalyse in die Studie aufgenommen. Das Maß dafür ist R^2 . R^2 beschreibt den Anteil der Variation der Beobachtungsdaten, welcher durch die Gruppeneinteilung erklärt wird. In unserem Falle liegt R^2 mit 0,200 bzw. 0,166 nicht hoch. Der Grund dafür läßt sich am besten aus der mehrfaktoriellen Varianzanalyse ersehen, die unter Berücksichtigung sämtlicher gemessener Daten (52 Parameter) in Kürze publiziert wird.

3.1.4.12 **Korrelationsanalyse**

Will man ein Maß für den Zusammenhang zwischen der Gabe von NeyTumorin® und der Lebenserwartung haben, so benutzt man die Korrelationsanalyse (Tabelle 28). Es stellt sich heraus, daß beide Größen signifikant miteinander korreliert sind. Die Korrelationsanalyse vermag wesentlich genauer als T- und

Variable X = NeyTumorin		Variable Y = Lebensmonate		
Korrelationstyp	R	N	P	
Produktmoment (Pearson)	0.447	26	0.010	✱
Rangkorrelation (Spearman)	0.441	26	0.012	✱
Rangkorrelation (Kendall)	0.370	26	0.030	✱

Tabelle 28 Ergebnisse der Korrelationsanalyse zwischen den Variablen NeyTumorin® und Lebensmonate beim Block nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinompatienten in den Stadien III + IV. Die Korrelationsanalyse mißt den Zusammenhang zwischen beiden Variablen

Wilcoxon-Teste sowie Friedman- und Varianzanalysen diesen Zusammenhang zu berechnen. Er ist in diesem Falle als durchaus signifikant anzusehen (P-Pearson = 0,010, P-Spearman = 0,012, P-Kendall = 0,030). Darüber hinaus stellt sich heraus, daß das untersuchte Paar konkordant ist.

Durchführung eines Logrank-Tests angebracht (Tab. 29). Sowohl nach Logrank ($p = 0,022$) als auch nach Gehan-Mantel ($p = 0,027$), Peto ($p = 0,027$), Pike ($p = 0,020$) und Cox-Mantel ($p = 0,011$) kann durch Zugabe vom Präparat NeyTumorin® eine signifikante Lebenserwartungsverlängerung erwartet werden.

3.1.4.13 Logrank-Test

Bei einer onkologischen Studie wie dieser, bei der es um die Verlängerung der Lebenserwartung unter einer bestimmten Therapie geht, ist die

3.1.4.14 **Schlußdiskussion nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom Stadien III + IV**

Anhand der in dieser Studie errech-

Testergebnisse					
	Logrank	Gehan-Mantel	Peto	Pike	Cox-Mantel
Chi-squared =	5.239	4.871	4.871	5.404	6.519
P =	.022	.027	.027	.020	.011

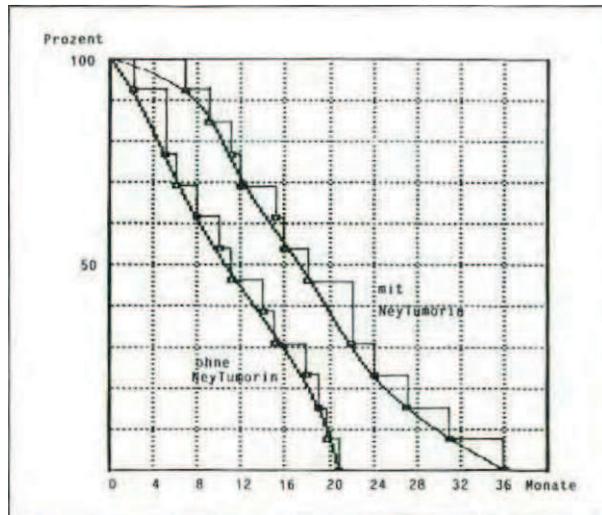
Zusammenfassende Ergebnisse		
	ohne NeyTumorin	mit NeyTumorin
Ergebnisse beobachtet =	7	18
erwartet =	13	13
Fälle =	13	13

Tabelle 29 Ergebnisse der Logrank-Tests. Diese Tests sind für die Analyse von Ereigniszeiten entwickelt worden und eignen sich für folgende Fragestellungen:

- Zeit bis Auftreten von Tod oder Remission in der Onkologie.

Die Logrank-Tests eignen sich besonders für die Lehmann-Alternative, d. h. für Datenreihen, deren Funktionsschätzungen dieselbe Form haben, sich aber mit zunehmender Zeit voneinander entfernen (siehe hierzu die Überlebensfunktionen in Abb. 9)

Abbildung 11
Überlebensverteilung
von den Gruppen mit
und ohne NeyTumorin*
Kaplan-Meier-Schätzer
und Polynom sechster
Ordnung



Therapie- schema	Überlebens- zeit (Monate)	Therapie	Überlebens- zeit (Monate)
CAP	5,8	keine	7,4 - 8,4
CAP	5,8	Radiotherapie	7,5 - 9,1
CAP	7,5	Chemotherapie	7,7 - 9,7
CAP	7,7	Radio+Chemo	7,8 - 9,8
CAP	7,6		
CAP (niedrig dos.)	3,5	Wait and see	17,6
CAP (hochdosiert)	4,9	konnte bislang nicht bestätigt werden.	
V-CAP-1	5,7		
V-CAP-1	7,0		
CVP	4,6		
CAMP	6		
CAMP	4,7		
MACC	7,3		
MACC	3,9		
FVMitomycin	5,6		
A-Platin-Ftorafur	5,6		
A-Platin-V-C-CCNU	10,97		
A-DAG	4,2		
A-Platin-DAG	6,2		
A-Platin-DAG	7,6		
A-MTX-HexaMM	7,9		
V-MTX-Bleo-Platin	9		

Tabelle 30 Mediane Überlebenszeiten aus der Literatur. Für die in dieser Studie verwendete Zytostatikakombination erhält man in Gruppe I eine mediane Überlebenszeit von 10,5 Monaten und für die Gruppe II eine mediane Überlebenszeit von 17,3 Monaten

neten Zahlenwerte und Wahrscheinlichkeiten scheint es so zu sein, daß durch Zugabe von NeyTumorin® zur Zytostase eine statistisch signifikante Lebensverlängerung erzielt werden kann (siehe in diesem Zusammenhang auch die Abbildung 11). Um die Qualität der bei unseren Auswertungen erhaltenen Lebenserwartung beurteilen zu können, wurde mit den heute üblichen Werten verglichen (Tab. 30). Die Vergleichswerte wurden aus [22-27] entnommen. Man erkennt, daß Gruppe I kaum besser ist als die üblichen anderen Zytostatikakombinationen. Dafür erreicht Gruppe II höhere Werte.

Literatur

- [1] De Vita jr. V. T., S. Hellman, S. A. Rosenber: Principles and practice of oncology J. B. Lippincott Co., Philadelphia 1982
- [2] Berger H., N. Freudenberg: Todesursachen bei Malienompatienten. *medwelt* 34. 112-118 (1983)
- [3] Martz G.: Übertherapie in der internistischen Onkologie. *Münch, med. Wschr.* 127, 385-389 (1985)
- [4] Ove R. K., M. F. Shapiro: Reporting results from chemotherapy trials: Does response make a difference in patient survival? *JAMA* 252. 2722-2725 (1984)
- [5] Kolata G.: Breast Cancer Consensus Science 229, 1378 (1985)
- [6] Carbone P. P.: The present dilemma of adjuvant chemotherapy: acceptance and risks versus benefits. *Res. Res. Cancer Res.* 96, 218-223 (1984)
- [7] Nissen-Meyer R. H., Host, K. Kjellgren, B. Mansson, T. Norin: Short postoperative versus long-term adjuvant chemotherapy. *Res. Res. Cancer Res.* 98, 91-98 (1985)
- [8] C'onstanza M. E., J. Vaage: Long-term cyclophosphamide treatments against primary mammary tumors in C3H/He mice. *JNCI* 70. 511-516 (1983)
- [9] Jonat W., H. Maass, F. Kubli, M. Kaufmann: Prätherapeutische Tumorstellung. *Aktuelle Onkologie* 16. W. Zuckschwerdt Verlag, München 1985
- [10] Schmid C. G.: Internistische Onkologie. *Dtsch Arztebl.* 82. 929-932 (1985)
- [11] Hotlenrott C. M., Lorenz, M., Kirkowar-Reimann: Lebermetastasen: Erweiterung der Behandlungsmöglichkeiten. *Dtsch. Arztebl.* 82, 2539-2546 (1985)
- [12] Interview über biologisch aktive Substanzen: Hinc viele Säule der Krebstherapie? *Selecta* 27. 3301 -3302 (1985)
- [13] Klein A. S., J. Shoham: Effect of the thymic factor, Thymosin (TP 1) on the survival rate of tumor bearing mice *Cancer Res.* 41. 3217-3221 (1981)
- [14] Lipson S. D., P. B. Chretien, R. Makuch, D. E. Kenady, M. H. Cohen: Thymosin immunotherapy in patients with small cell carcinoma of the lung. *Cancer* 43. 863 -870 (1979)
- [15] Hrushesky W. J. M., E. Haus, D. Lakatua, F. Halberg, T. Langevin, B. J. Kennedy: Marker rhythms for cancer chemotherapy. In: Haus E., H. F. Kahat (Hrsg.): *Chronobiology 1982-1983*. S. Karger AG, Basel 1984. S. 493-499
- [16] Kisseler B., M. Herzog: Effekte einer Therapie mit NeyTumorin® und einer Kombinationstherapie mit NeyTumorin* und Zytostatika *Therapiewoche* 35. 26A. 107-114 (1985)
- [17] Wood C. B., C. R. Gillis, L. H. Blumgart: A retrospective study of the natural history of patients with liver metastases from colorectal cancer. *Int J. Oncol.* 2. 285 (1976.)
- [18] Kubanek B.: Grenzen und Möglichkeiten chemo- und strahlentherapeutischer Palliativmaßnahmen. In: Herfarth Ch., M. Betzier: *Kolonkarzinom. Aktuelle Probleme in Chirurgie und Orthopädie* 10. Hans Huber Verlag, Bern 1979. S. 75-79
- [19] Hockelmann D.: Kolon-, Rektum- und Anustumoren. In: Ott G., H. Kuttig, P. Drings: *Standardisierte Krebsbehandlung*. Springer 1982, S. 223-234
- [20] Wanderl E., G. A. Nagel: *Mammakarzinome*. W. Zuckschwerdt, München 1984. S. 77
- [21] Dold U. H. Sack: *Praktische Tumorthherapie*. Thieme Verlag, Stuttgart 1985. S. 358
- [22] Pichelmaier H., H. Sack, H. D. Klein: Tumoren des Bronchialsystems und der Lunge. In: Gross R., C. G. Schmidt: *Klinische Onkologie*. Kapitel 30. Thieme, Stuttgart 1985
- [23] Alberto P., K. W. Brunner: Das Bronchialkarzinom. In: Brunner K. W., G. A. Nagel: *Internistische Krebstherapie*. Springer, Berlin 1979. S. 377-388

- [24] JOBS R. A., K. W. Brunner Bronchial Karzinome, in: Brunner K. W., G. A. Nagel: Internistische Krebslherapie. Springer, Berlin 1985, S. 470-494
- [25] Jungingci T., H. Pichelmaier: Chirurgie des Bronchtalkarzinoms In: Heilriegel K. P., H. Sack: Bronchialkarzinom und Mammakarzinom. Springer. Berlin 1983
- [26] Klein H. O.: Chemotherapie des nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms. in: Heilriegel K. P., H. Sack: Bronchialkarzinom und Mammakarzinom. Springer, Berlin 1983
- [27] Heilmann H. P.: Strahlentherapie des Bronchialkarzinoms. Fn: Heilriegel K. P., H. Sack: Bronchialkarzinom und Mammakarzinom. Springer. Berlin 1983
- [28] Peto R., J. Peto: Asymptotically efficient rank invariant test procedures. J. R. Stat. Soc. Ass. 135. 1*5 206(1972)
- [29] Prentice R. L.: Linear rank tests with right censored data: Biometrika 65. 167-179 (1978) und Lee E. T.: Statistical Methods for Survival Data Analysis. Wordsworth. Belmont. Cal 1980, S. 13.1
- [30] Lee E. T.: Statistical Methods for Survival Data Analysis Wordsworth. Belmont. Cal. 1980. S. 123
- [31] Lee E. T.: Statistical Methods for Survival Data Analysis Wordsworth. Belmont. Cal. 1980. S. 127
- [32] Peto R., M. C. Pike et al.: Design and analysis of randomized clinical trials requiring prolonged observation of each patient. I Br. J. Cancer 34. 585-612 (1976) und II Br. J. Cancer 35, 1-37 (1977)
- [33] Iarone R. E.: Test for trend in life table analysis. Biometrika 62. 679-682 (1975)

Anschrift der Verfasser:
 PD Dr. med. Berthold Kisselcr, Eifelweg 7,
 7030 Böblingen
 Dr. rer. nat. Michael Herzog, Pharmatest,
 Beim Herbstenhof 38, Postfach 1732, 7400
 Tübingen

Ausblick auf die zukünftige Entwicklung Verfahren zur Anreicherung von tumorhemmenden Wirkfaktoren

K. E. Theurer, Ostfildern

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Gewinnung von sterilen, biologischen Wirkfaktoren aus einem Substrat aus Zellhomogenisaten von Organengewebe oder von Körperflüssigkeiten, insbesondere die Gewinnung von sterilen Wirkfaktoren, die zur Inhibition von Stoffwechselfvorgängen in Tumorzellen verwendbar sind, durch Affinitätschromatographie der wässrigen Substratlösungen an trägergebundener DNS aus fetalen Geweben und/oder aus Tumorgewebe und/oder in vitro kultivierten Tumorzellen sowie die Elution von der trägergebundenen DNS.

Aufgrund eigener Versuchsergebnisse über die Beeinflussung des Wachstums und des Stoffwechsels von menschlichen Gewebezellen in Zellkulturen durch Behandlung mit makromolekularen Organextrakten [1] wurde festgestellt, daß eine Hemmwirkung auf Tumorzellen und heteroploide Zellen durch höhere Verdünnungen in einer Konzentration von 10^{-6} bis 10^{-9} g/ml Kulturmedium und eine Stimulierung von gesunden Normalzellen durch höhere Konzentrationen zwischen 10^{-1} bis 10^{-6} g/ml Kulturmedium zu erzielen war. Die Wirkfaktoren wurden als Proteine bzw. Peptide identifiziert. Aufgrund dieser Unterschiede war zu vermuten, daß es sich um unterschiedliche Faktoren zur Hemmung

und Stimulierung mit unterschiedlichen Angriffspunkten handeln würde [2]. Dies führte zur Entwicklung des vorliegenden Verfahrens zur Trennung der hemmenden und stimulierenden Faktoren aus Zellhomogenisaten. Ergebnisse von S. R. Burzynsky et al. [3] zeigen, daß solche tumorhemmenden Faktoren im menschlichen Harn von gesunden Individuen enthalten sind und aus diesen gewonnen werden können. Ebenso ist auch bereits bekannt, daß in dem Blut von gesunden Individuen tumorhemmende Faktoren enthalten sind.

Ziel der Erfindung ist es, die tumorhemmenden Wirkfaktoren aus den oben genannten Organextrakten oder Körperflüssigkeiten selektiv anzureichern und von unerwünschten Begleitsubstanzen zu befreien, um sie

Aus: EPA 80106066.6; US 482.257, A 18700 US

der wissenschaftlichen und therapeutischen Verwertung zugänglich zu machen.

Gemäß der Erfindung wird das in wässriger Form vorliegende Substrat, das von partikulären Begleitstoffen frei ist bzw. befreit ist, mit Hilfe eines biologischen Trennmittels, bei dem mindestens eine Nukleinsäure an eine Trägersubstanz gekoppelt ist, selektiv aufgetrennt, wobei zunächst nicht affine Komponenten und anschließend die die affinen Wirkfaktoren enthaltenden Fraktionen eluiert werden. Zur Gewinnung des die affinen Wirkstoffe enthaltenden Eluats werden besondere Hilfsmittel eingesetzt, die die Wirkstoffe von Trennmitteln ablösen. Das so erhaltene Eluat kann einer weiteren Fraktionierung unterworfen werden, wobei physikalisch-chemische Fraktionierungen bevorzugt sind.

Die Auftrennung des Substrates erfolgt somit durch Affinitätschromatographie bzw. durch eine Kombination von Affinitätschromatographie und Elektrophorese. Dabei kann die Elektrophorese nach Art der „Free-flow-Electrophoresis“ durchgeführt werden. Die Affinitätschromatographie erlaubt eine selektive Abtrennung der gewünschten Wirkfaktoren, wenn die Nukleinsäuren, die mit der Trägersubstanz unter Bildung des Trennmittels gekoppelt werden, in Abhängigkeit von den gewünschten Eigenschaften des bzw. der zu gewinnenden Wirkfaktoren ausgesucht werden. Die Nukleinsäuren, die zur Herstellung des Trennmittels eingesetzt werden, werden ihrerseits aus einem Substrat der eingangs genannten Art isoliert. Hierbei ist es zweckmäßig, das Substrat vor

der Abtrennung dieser Stoffe von unerwünschten oder unwirksamen Begleitstoffen zu befreien. Die unerwünschten bzw. unwirksamen Begleitstoffe können enzymatisch abgebaut werden, wonach die Abbauprodukte durch Dialyse von Bruchstücken oder durch Ultrafiltration entfernt werden. Hierbei werden in der Regel Produkte mit einem Molekulargewicht unter 600 Dalton beseitigt. Die Herstellung des Trennmittels kann unter Verwendung von hochgereinigten Nukleinsäurefraktionen durch Bindung derselben an inertes Trägermaterial für die Affinitätschromatographie nach bekannten Verfahren erfolgen. Es wurde gefunden, daß bestimmte trägergebundene Nukleinsäurefraktionen eine besondere Affinität zu tumorhemmenden Wirkstoffen besitzen.

Im einzelnen gliedert sich das erfindungsgemäße Verfahren in folgende Schritte:

- a) Die schonende Sterilisation der als Ausgangsstoffe dienenden fetalen oder juvenilen Organgewebe in pulverisierter Form durch Aufkondensieren flüchtiger Säuren oder Basen zur Inaktivierung etwaiger viraler Bestandteile bei gleichzeitiger Verbesserung der hydrophilen Eigenschaften durch partielle Lyse in molekulare Untereinheiten und die Addition von Resten der verwendeten Säuren und Basen.
- b) die Abtrennung von Zellkern- und Membran-Bestandteilen aus dem Substrat,
- c) den enzymatischen Abbau von Lipiden und Kohlenhydraten,
- d) die Entfernung aller Bestandteile mit einem Molekulargewicht von

weniger als 600 und mehr als 1 Mio. Dalton aus dem erhaltenen Reaktionsgemisch.

- e) die Chromatographie der so erhaltenen wässrigen Substratlösung an trägergebundener DNS aus fetalen Geweben und/oder aus Tumorgeweben und/oder aus in vitro kultivierten Tumorzellen und
- f) die Elution des von der trägergebundenen DNS zurückerhaltenen Anteils der Substratlösung, ggf. durch Anlegung eines elektrischen Feldes entsprechend dem Stand der Technik.

Voraussetzung für die therapeutische Anwendung von Wirkstoffen aus biologischen Geweben ist die Sterilität bezüglich Viren. Das Verbot der Behandlung mit ionisierenden Strahlen bei Arzneimitteln und die Denaturierung durch chemische Behandlung macht das besonders schonende Sterilisationsverfahren a) bedeutungsvoll. Dieses Verfahren ist auch für die Durchführung der weiteren Verfahrensschritte günstig, weil dabei gleichzeitig eine Verbesserung der hydrophilen Eigenschaften und die partielle Aufspaltung in molekulare Untereinheiten erreicht wird. Die azide bzw. alkalische Wirkung durch die Addition von Säuren und Laugen ist durch eine geeignete Pufferung leicht neutralisierbar, so daß während des Trennungsvorgangs ein optimaler pH-Wert gewährleistet wird.

An Zellkulturen und Tierversuchen konnte im Vergleich der nach dem Verfahrensschritt a) gewonnenen Präparate mit Präparationen, die nur der Gefriertrocknung unterworfen wurden, eine signifikant bessere Hemmwirkung auf Tumoren erzielt

werden. Es ist deshalb anzunehmen, daß der Verfahrensschritt a) die Wirksamkeit des Endproduktes günstig beeinflusst.

Bei dem Verfahrensschritt a) werden Dämpfe von konzentrierten Säuren bzw. Basen, vorzugsweise von konzentrierter Schwefelsäure, Essigsäure, Ameisensäure oder Diäthylamin und/oder Mischungen von Persäuren mit den entsprechenden konzentrierten Säuren verwendet, wobei man die pulverisierten Substrate bzw. Konzentrate mit der zur Beeinflussung verwendeten Substanz im Vakuum bei Raumtemperatur ohne zusätzliche Erwärmung bedampft und den Dampf auf dem Substrat kondensiert.

In der Deutschen Patentschrift 1090821. auf die hier Bezug genommen wird, ist die Verfahrensweise im Hinblick auf einen partiellen Aufschluß des Ausgangsmaterials beschrieben. Es wurde nun gefunden, daß sich dieses Verfahren von Stoffen mit sterilisierenden Eigenschaften hervorragend für Sterilisierung eignet. Perverbindungen sind besonders bevorzugt.

Es konnte in Versuchen mit Organpulvern aus virusinfizierten Hühnerembryonen nachgewiesen werden, daß mit einer Modifizierung des Verfahrens zum gesteuerten chemischen Aufschluß von Organen für therapeutische Zwecke (Deutsche Patentschrift 1090821) Sterilität erreicht wird. Das Verfahren wurde dadurch modifiziert, daß die Substrate bei einem Restwassergehalt von 5 bis 30% gegenüber einem Normalwassergehalt von 60 bis 87% von Frischgeweben, der Einwirkung von Säuredämpfen im Vakuum ausgesetzt werden.

denen die entsprechenden Persäuren, besonders von Ameisensäure, Essigsäure oder Schwefelsäure, in einem Mischverhältnis von 1 Teil Persäure zu 1 bis 4 Teilen des entsprechenden Säureanhydrids zugesetzt sind. Auch können Dämpfe von Säuren verwendet werden, denen bei der Herstellung eine geringere Menge von Wasserstoffperoxyd zugesetzt wird, als zur Herstellung der Persäure erforderlich wäre, z. B. zu 10 Teilen einer 98 %igen Ameisensäure, 0,1 bis 0,8% von 30%igem Wasserstoffsperoxyd zusammen mit 0,5% konzentrierter Schwefelsäure, anstatt 10 Teilen Essigsäureanhydrid nur 0,5 bis 4 Teile frisches 30%iges Wasserstoffperoxyd anstatt 5 Teile desselben. Der Vorteil dieses Verfahrens ist, daß die „partiellen“ Persäuren weniger aggressiv und besser manipulierbar, d. h. weniger explosiv sind.

Bei der Bedampfung des Substrates wird die Menge der Säure, die auf dem Substrat kondensiert, zweckmäßigerweise so gehalten, daß sie der Einwirkung einer 0,5- bis 2%igen Persäure entspricht. Der Kondensationsvorgang kann, wenn erforderlich, mehrmals wiederholt werden, indem man das Vakuum kurz absenkt, bevor man erneut die Säuredämpfe einströmen und auf dem Substrat kondensieren läßt. Die Einwirkung kann bei nicht begrenzten Säuremengen einige Minuten, und bei Säuremengen, die auf die Substratmenge abgestimmt sind, bis zu mehreren Stunden betragen.

Der Nachweis der Sterilität des Substrates erfolgt durch die bekannten Methoden der Mikrobiologie und Virologie über die Züchtung der Viren

in Hühnereiern oder in Zellkulturen. Der Nachweis der noch erhaltenen biologischen Wirkung der Präparate erfolgt durch Bioassay an Zellkulturen sowie durch Tierversuche.

Das Verfahren führt zu keinen toxisch wirkenden Produkten, wie z. B. Heterozyklen, weil die erhaltenen Bruchstücke wegen des fehlenden Wassers nicht miteinander reagrieren oder konjugieren. Die bei diesem Verfahren nicht zur Reaktion gekommene Säure wird durch Erhöhung des Vakuums gesaugt. Sonst kann auch eine Neutralisierung durch Einblasen von Alkalidämpfen oder von Merkaptoäthanol und erneutes Absaugen erfolgen. Durch die dadurch ausgelöste Reduktionswirkung läßt sich die vorausgegangene Oxydationswirkung zum Teil wieder aufheben.

Es ist auch möglich, gefrorenes, nicht getrocknetes Gewebepulver zunächst bis zum Erreichen der gewünschten Restfeuchtigkeit durch Gefriertrocknung oder in Anwesenheit hygroskopischer Stoffe bzw. von konzentrierter Schwefelsäure vorzutrocknen, bevor man den Sterilisationsvorgang einleitet. Trockengewebe mit einer zu geringen Restfeuchtigkeit kann durch Einleiten von Wasserdampf oder Anfeuchten vorbehandelt werden.

Über die Peressigsäure als Möglichkeit der „Kältesterilisation“ bei der Aufbereitung thermosensibler Instrumente haben K. Bansemir et al. [4] publiziert. Dabei wurde der sterilisierende Effekt einer 1- bis 2%igen Lösung auf Papova-Viren, Enteroviren, Poliomyelites Typ I als auch Cocksackie-Viren Typ B III und Hepatitis-B-Viren nachgewiesen. Auch

wurde über toxikologische Untersuchungen berichtet. Die Anwendung von Säurelösungen ist jedoch nicht mit dem vorliegenden Verfahren identisch, weil hier die Anwendung bei Raumtemperatur in Form von Säuredämpfen erfolgt und beim Trocknungsvorgang die nicht zur Reaktion gekommene Säure wieder durch Absaugen beseitigt wird.

Die Verfahrensschritte b) bis d) dienen zur vorbereitenden Abtrennung wirksamer Bestandteile aus dem aufzubereitenden Substrat und zur Vorbereitung des aufzutrennenden Substrates. Für die Vorbereitung der affinitätschromatographischen Apparatur (Verfahrensschritt e)) werden die DNS-Bestandteile von fetalen Zellen oder Tumorzellen benötigt, Zu deren Gewinnung wird z. B. die fraktionierte Schwerkrafttrennung von Zell- und Gewebehomogenaten bzw. Suspensionen von entsprechenden Trockenpulvern bis zum 1 00000-g-Überstand verwendet [5], Zur weiteren Isolierung werden die einzelnen Fraktionen aus Zellkernen mit Enzymen behandelt, z.B. mit Ptyalin und Maltase sowie mit Beta- oder Gamma-Amylase zum Abbau von Sacchariden, mit Amyloglucosidase zum Abbau von Sacchariden, mit Amyloglucosidase zum Abbau von Glykogen, mit Lipasen zum Abbau von Lipiden und mit Proteinasen bzw. Peptidasen, wie z. B. Pepsin, Papain, Trypsin, zum Abbau von Eißweißkörpern [6],

Die Abbauprodukte der enzymatischen Reinigung können durch Dialyse bzw. Ultrafiltrationen < 600 Mol.-Gew. beseitigt werden [7], Bei der Isolierung dürfen das Ionenmilieu und der pH des Substrates nur so-

weit verändert werden, als keine Denaturierung der Wirkstoffe eintritt.

Zur Vorbereitung der affinitätschromatographischen Trennung (Arbeitsschritt e)) wird die entsprechende DNS-Fraktion an inertes Trägermaterial, möglichst durch kovalente Bindung, an funktionelle, chemische Gruppen gekoppelt, ohne daß dabei reaktive, wirkungsspezifische Bindungsstellen blockiert werden. Als Trägermaterial kommen in Betracht z. B. Zellulose, Sephadex Hydroxylapatit, Polyacrylamid-Gel, Polyäthylengranulat, Agarose, Glasperlen, Silikonpartikel, Kieselgel, Zinkoxyd, Aluminiumhydroxyd u. a. Die Verfahren sind auch hier im einzelnen bekannt [8-13], Die trägergebundene Nukleinsäurefraktion wird nun als Säulenfüllung für die Affinitätschromatographie verwendet [14]. Dabei wird eine Apparatur als Kombination von Chromatographie und Elektrophorese in Art der „Free-Flow-Electrophoresis“ verwendet [15, 16],

Die Gewinnung von stimulierenden Fraktionen aus dem Substrat erfolgt aus dem primären Eluat, diejenigen von Hemmfaktoren aus dem sekundären Eluat. Sobald die Packung der trägergebundenen Fraktion durch Adsorption des zu trennenden Substrates gesättigt ist, wird die Apparatur mit Pufferlösung geringer Ionenstärke durchgespült. Danach erfolgt die sekundäre Elution der adsorbierten Fraktion. Diese Elution kann durch Erhöhung der Ionenstärke und Veränderung des pH des verwendeten Puffers erfolgen. Besonders schonend und vorteilhaft ist eine neuartige Methode durch Anlegung eines elektrischen Gleichstromfeldes oder

eines Wechselfeldes geeigneter Frequenz. Diese Art der Elution hat den Vorteil, daß die Apparatur nach erneuter Durchspülung mit der primär zur Trennung verwendeten Pufferlösung erneut verwendet werden kann. Auch die Einwirkung eines elektromagnetischen Feldes senkrecht zur Durchflußrichtung der Pufferlösung, ggf. in Kombination mit der Elektrophorese, dient diesem Zweck. Die Auftrennung des Substrates in der nach c) wie vorstehend beschriebenen vorbereiteten Trennapparatur erfolgt zweckmäßigerweise durch getaktete Proteinaufgabe und Elutions-schritte. Dabei werden in einem ersten Schritt die nicht-affinen Komponenten gewonnen und nach einer anschließenden Reinigungsspülung der Apparatur sekundär die Elution des absorbierten Wirkfaktors, wie beschrieben, durchgeführt. Das sekundäre Eluat enthält die gewünschten Wirkkomponenten. Zur Gewinnung von tumorhemmenden Faktoren wird die Trennapparatur mit trägergebundener DNS aus fetalen Geweben und/oder aus verschiedenen Tumorgeweben konditioniert. Der absorbierende Faktor kann dabei aus einer einzelnen Ausgangssubstanz oder aus einer Kombination verschiedener Substanzen, wie z. B. aus verschiedenen Tumorarten und Metastasen, wie z. B. aus soliden Tumoren und aus leukämischen Zellen, die auch in Zellkulturen gewonnen werden, ggf. kombiniert mit fetalen Geweben, bestehen. Die so gewonnenen angereicherten Faktoren können in wässrigen Lösungen oder inkorporiert in Liposomen bzw. in einer Wasser-in-Öl-Emulsion (vgl. Deutsche Patentschriften

2650502, 2656333 sowie 2640707) in der wässrigen Phase angewandt werden.

Literatur

- [1] Paffenholz V., K. Theurer: Einfluß von makromolekularen Organsubstanzen auf menschliche Zellen in vitro: I Diploide Kulturen, II Tumorzellkulturen. Der Kassenarzt 27, 5218-5226: 19. 1876-1887 (1979)
- [2] Theurer K.: Prophylaxe und Therapie von Präkanzernen und Malignomen mit makromolekularen Organextrakten. Krebsgeschehen 4, 80-86 (1980)
- [3] Burzynsky S. R., K. Stolzmann, B. Smpa, E. Stolzmann, O. P. Kallenberg: Antineoplaston A in cancer therapy. Physiol. Chem. Phys. 9, -185 500(1977)
- [4] Bansemir K., H. Bellinger, K. Disch, W. Kastner. Hygiene u. Medizin 4, 311-316 (1979)
- [5a] Allfrey V.: Isolation of subcellular components. The Cell: Vol. I
- [5b] Brächet I., A. E. Mirskv (eds) Academic Press. London 1959- National Cancer Institute Monograph 21: Development of zonal centrifuges and auxiliary systems for tissue fractionation and analysis: National Cancer Institute Bethesda. Maryland, USA. 1966
- [6a] Meinte W., D. A. Goldstern, M. R. Hall: Anal Biochem. 58, 82 (1974)
- [6b] Markov G. G., I. G. Ivanov: Anal Biochem 59, 555(1974)
- [6c] Ivanov I. G., P. Venkov. G. G. Markov: Prep Biochem. 5, 219(1975)
- [7] Wilhams B. L., K. Wilson: Praktische Biochemie -Grundlagen und Techniken. Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1978, S. 106
- [8] Paoletti E. et al.: J. biol. Chem. 249, 3273 (1974)
- [9] Sigal N. et al.: Proc. nat. Acad. Sci. USA 69, 3537 (1972)
- [10] Tsai R. L., H. Green: J. molec. Biol., 73, 307 (1973)
- [11] Sutton D. J. D. Kemp: Biochemistry 15, 3153 (1976)
- [12] Smith I. et al.: Anal. Biochem 48, 27 (1972)
- [13] Lautenberger I. A., S. Linn: J. biol. Chem 247, 6178(1972)
- [14a] Cuatrecasas P.: Affinity chromatography of macromolecules. Adv. Enzymol. 36, 29(1972)
- [14b] Friedbera F., Chromatography Reviews 14, 121 (1971)
- [15] Seiler N., I. Thobe. G. Werner: Z-physiol. Chem. 351, 865(1970)
- [16] Hannig K.: Z. analyt. Chem. 338, 211 (1964)

Anschrift des Verfassers:
 Prof. Dr. med. Karl E. Theurer,
 Forschungslaboratorien für Organo- und Immunotherapie, D-73Ü2 Ostfildern

the 1990s, the number of people with a university degree has increased in all countries, but the increase has been most dramatic in the Netherlands.

As a result of the increase in the number of people with a university degree, the average educational level of the population has risen. This is shown in Figure 1. The average educational level of the population in the Netherlands is now higher than in any other country in the world.

The increase in the number of people with a university degree has also led to a decrease in the number of people with a primary school diploma.

The decrease in the number of people with a primary school diploma is shown in Figure 2.

The decrease in the number of people with a primary school diploma is due to the fact that the number of people who have completed primary school has decreased.

The decrease in the number of people who have completed primary school is due to the fact that the number of people who have completed primary school has decreased.

The decrease in the number of people who have completed primary school is due to the fact that the number of people who have completed primary school has decreased.

The decrease in the number of people who have completed primary school is due to the fact that the number of people who have completed primary school has decreased.

The decrease in the number of people who have completed primary school is due to the fact that the number of people who have completed primary school has decreased.

The decrease in the number of people who have completed primary school is due to the fact that the number of people who have completed primary school has decreased.

The decrease in the number of people who have completed primary school is due to the fact that the number of people who have completed primary school has decreased.

The decrease in the number of people who have completed primary school is due to the fact that the number of people who have completed primary school has decreased.

The decrease in the number of people who have completed primary school is due to the fact that the number of people who have completed primary school has decreased.

The decrease in the number of people who have completed primary school is due to the fact that the number of people who have completed primary school has decreased.

The decrease in the number of people who have completed primary school is due to the fact that the number of people who have completed primary school has decreased.

The decrease in the number of people who have completed primary school is due to the fact that the number of people who have completed primary school has decreased.

The decrease in the number of people who have completed primary school is due to the fact that the number of people who have completed primary school has decreased.

The decrease in the number of people who have completed primary school is due to the fact that the number of people who have completed primary school has decreased.

The decrease in the number of people who have completed primary school is due to the fact that the number of people who have completed primary school has decreased.

The decrease in the number of people who have completed primary school is due to the fact that the number of people who have completed primary school has decreased.

The decrease in the number of people who have completed primary school is due to the fact that the number of people who have completed primary school has decreased.

The decrease in the number of people who have completed primary school is due to the fact that the number of people who have completed primary school has decreased.

The decrease in the number of people who have completed primary school is due to the fact that the number of people who have completed primary school has decreased.

The decrease in the number of people who have completed primary school is due to the fact that the number of people who have completed primary school has decreased.

The decrease in the number of people who have completed primary school is due to the fact that the number of people who have completed primary school has decreased.