

XIII. Internationaler Krebskongreß in Seattle, Washington (USA) vom 8.—15. Sept. 1982

Biological Response Modifiers im Vormarsch

Wollte man ein Pauschalresultat über den XIII. Internationalen Krebskongreß in Seattle (USA) fällen, so dürfte man damit Probleme haben. Allein die Zahl von über 4000 Vorträgen, die während einer Woche in bis zu 30 Parallelsitzungen präsentiert wurden, zeigt die Vielfalt von Aspekten der Forschung, Diagnose, Therapie und Rehabilitation, die hier zu Wort kamen. Im Vordergrund standen ohne Zweifel die Verfeinerung und Verbesserung derzeitiger Möglichkeiten der Krebsdiagnose und -therapie, wobei wesentliche Fortschritte in der nach wie vor unbefriedigenden Situation kaum zu erkennen waren.

Neben der Weiterentwicklung der klassischen Methoden „Stahl-, Strahl-, Chemo-Therapie“ wird allerdings vor allem in den USA ein neuer Trend immer offensichtlicher: Die Erforschung, gezielte Stimulation und damit Nutzbarmachung körpereigener Abwehrmechanismen. Wie man heute weiß, verfügt ein intakter Organismus über verschiedene Möglichkeiten, auch Tumorzellen unschädlich zu machen. Erkennt das Immunsystem Tumorzellen als „fremd“, so ist es in der Lage, durch die Bildung von Antitumor-Antikörpern oder die Produktion von Killer-T-Lymphozyten gegen den Tumor vorzugehen.

Die körpereigene Abwehr stärken

Die Leistungsfähigkeit dieses Abwehrsystems geht allein daraus hervor, daß der Mensch heute täglich schädlichen Strahlen und einer Vielzahl carcinogener Stoffe exponiert ist und dennoch nur zu einem verhältnismäßig geringen Prozentsatz an Tumoren erkrankt. Bedenkt man weiterhin, daß transplantierte Organe, die bezüglich ihrer Transplantations-Antigene nur geringe Unterschiede zum Wirtsorganismus aufweisen, vom Abwehrsystem innerhalb weniger Stunden komplett abgestoßen werden, so hätte man durch Aktivierung dieses Systems bei einem Tumorkranken gegen seinen Tumor neue therapeutische Aspekte eröffnet.

Neben der Stimulierung des komplexen und entwicklungs geschichtlich relativ spät anzusiedelnden Immunsystems liegt jedoch auch die direkte interzelluläre Regulation als Angriffspunkt neuartiger therapeutischer Strategien brach. Diese direkte Regulation wird über Faktoren vermittelt, die das Wachstum und die Malignität von Tumorzellen beeinflussen können. Unter diesen meist körpereigenen, antitumoralen Substanzen gewinnt die Gruppe der Peptide und Proteine eine zunehmende Bedeutung.

Man hat für diese Substanzen den Begriff „Biological Response Modifiers“ geprägt, und in den Vereinigten Staaten gibt es bereits heute ein nationales Forschungsprogramm, das ausschließlich Forschungsprojekte im Rahmen der biologischen Response Modifier fördert. Die Response-Modifikatoren können in mindestens zwei Richtungen wirken:

- Stimulierung und Verstärkung der körpereigenen immunologischen Abwehrmechanismen und
- direkte regulative Inhibition der Tumorzellen.

* NeyTumorin®, vitOrgan Arzneimittel GmbH, D-7302 Ostfildern

Auch die Bundesrepublik Deutschland war bei diesem Kongreß mit zwei Forschungsgruppen im Bereich der Biological Response Modifiers vertreten.

Neue Wirkstoffklassen:

Peptide und Proteine im Tierversuch erfolgreich

Prof. Dr. Munder, Freiburg, isolierte aus lyophilisiertem Lebergewebe Faktoren, die im Tierversuch nicht nur das Wachstum von syngenen Tumoren verhinderte, sondern auch bereits etablierte Tumoren in 50–80% der Fälle zur Regression brachte. Erste analytische Untersuchungen lassen vermuten, daß es sich bei diesen Faktoren um niedermolekulare Proteine oder Peptide handelt. Nach den Untersuchungen von Munder ist ein wesentlicher Wirkungsmechanismus die Aktivierung körpereigener Abwehrmechanismen durch eine signifikante Erhöhung zytotoxischer T-Zellen. Diese Beobachtung wird durch in-vitro-Versuche unterstützt, bei denen nach xenogener Stimulation zytotoxische T-Lymphozyten gegen eine Reihe syngener Tumoren nachzuweisen waren. So konnte nach einer Prä-Stimulation in vivo die Zerstörung aller Tumorzellen innerhalb von ein bis zwei Tagen in der Kultur beobachtet werden.

Tumorzellen werden in vitro selektiv gehemmt

Mit den im Tierversuch erfolgreichen Präparationen aus Rinderleber prüften Dr. Th. Stiefel und Prof. Dr. K. Theurer, Forschungslaboratorien für Immuno-Therapie, Stuttgart, den Einfluß auf die DNA-Synthese verschiedener menschlicher Normal- und Tumorzellen in Kultur. Als Meßparameter diente der Einbau von Tritium-markiertem Thymidin in die DNA der Testzellen. Nach Inkubation verschiedener Tumorzellen mit dem Leberpräparat konnten Inhibitionsraten bis zu 40% der unbehandelten Kulturen gemessen werden. Eine komplexe Mischung verschiedener Peptide und Proteine aus Thymus, Dezipua, Leber und anderen Organen zweier verschiedener Spezies (Kalb und Schwein)* zeigte die besten Inhibitionsraten. Andererseits konnte in diesen Untersuchungen gezeigt werden, daß diploide Fibroblasten durch die gleichen Präparationen nicht inhibiert, sondern eher stimuliert wurden im Vergleich zu den unbehandelten Kontrollen. Dieser selektiv gegen Tumorzellen gerichtete Effekt konnte von Prof. Dr. Ketelsen, Max-Planck-Institut für Immunbiologie Freiburg, bestätigt werden. Vergleichende elektronenmikroskopische Pilotuntersuchungen an Tumorzellmembranen, die unbehandelt, blieben, mit dem Response Modifier oder einem chemischen Zytostatikum (6-Mercaptopurin) behandelt wurden, ergaben statistisch signifikant, daß bei der behandelten Gruppe die Struktur der Zellmembran sich in Richtung Normalzelle differenzierte, während das Zytostatikum eine völlige Membran-Destruktion sowohl bei Tumorzellen als auch bei Normalzellen bewirkte.

Diese in Seattle vorgetragenen Ergebnisse zeigen neue Wege in der Behandlung von Tumoren auf. Erste ermutigende Behandlungsergebnisse an Tumorkranken liegen vor. Inwieweit sich die experimentellen Daten auf die Verhältnisse der Klinik übertragen lassen, wird die kritische Auswertung der z. Zt. laufenden klinischen Erprobung erbringen.

KREBS

NeyTumorin[®]-Sol

Die klare Lösung in der Onkotherapie.

- Zur i.m. und i.v.-Injektion.
- Zur Behandlung inoperabler Tumoren.
- Zur Reduzierung der Nebenwirkungen von Chemotherapie und Strahlenbehandlung.
- Zur postoperativen Nachbehandlung.
- Zur Metastasenprophylaxe.
- Zur Rezidivprophylaxe.

NeyTumorin[®]-Sol enthält hochgereinigte Peptid- und Proteinfaktoren, die aus xenogenen Geweben isoliert wurden und der Klasse der »Biological Response Modifiers« zuzurechnen sind (BRM-Program, Fed. Canc. Res. Fac., USA). Die Wirkstoffe sind nach Molekulargewicht, Proteingehalt und biologischer Wirkung in Zellkultur-assays standardisiert. Die Wirkstoffmischung von NeyTumorin[®]-Sol weist mehrere antitumorale Prinzipien auf, die eine vielschichtige Response des Tumorpatienten gegen seinen Tumor aktivieren:

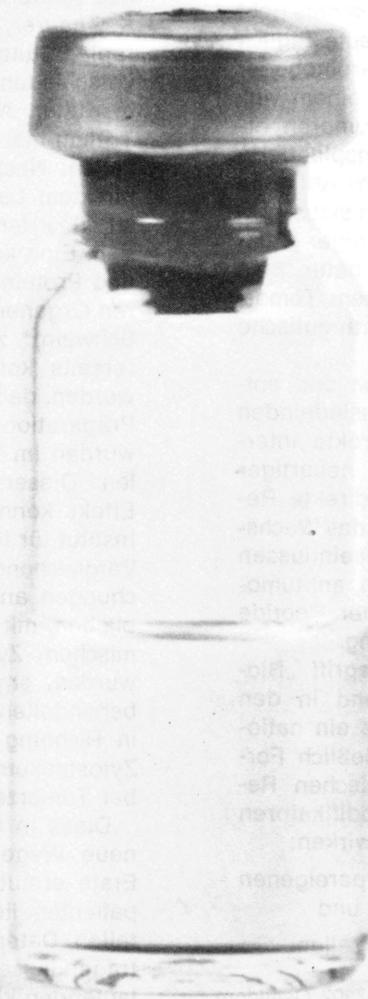
- **Selektive Inhibition des Tumorzellstoffwechsels.**
- **Differenzierungsstimulus auf maligne entartete Zellen in Richtung Normalzelle.**
- **Polyklonale Stimulierung zytotoxischer Effektorzellen gegen syngene Tumorzellen.**
- **Stimulierung und Revitalisierung mesenchymaler Gewebe.**
- **Antiemetische Wirksamkeit bei Chemotherapie.**

Anwendungsgebiete: Gegen die endogene Krebsdisposition, zur Steigerung körpereigener Abwehrvorgänge, zur Dauertherapie bei Malignomen, zur Roborierung zwischen Zytostatikastößen und in der Strahlentherapie.

Dosierungs- und Anwendungshinweise: NeyTumorin[®]-Sol wird nach einleitender Toleranzzeugung mit NeyTumorin[®]-Dilutionen i.m. oder i.v. in ansteigender Konzentration individualisierend nach immunologischen Gesichtspunkten appliziert. Tagesmaximaldosis (TMD): 3-5 mg/kg Körpergewicht. Die immunologisch-tolerogene Dosierung gewährleistet die volle Bioverfügbarkeit und Wirksamkeit von NeyTumorin[®]-Sol. Zur Aufrechterhaltung der erworbenen Toleranz müssen die Trocken-substanzen in Intervallen von nicht länger als 3 Tagen fortlaufend appliziert werden. Bei einer Verlängerung der Intervalle oder einer Wiederholung der Therapie ist eine erneute immunologisch-tolerogene Vorbehandlung mit NeyTumorin[®]-Dilutionen erforderlich.

Dauerbehandlung: 2 x wöchentlich (Mo + Do) je 1-2 Vials NeyTumorin[®]-Sol i.m. oder i.v. oder zur Infusion, bis zur Besserung der Krankheits-symptome.

Intervallbehandlung: Wiederholung des Behandlungsschemas je nach Erfordernis oder mit Pausen von 1-6 Monaten.



Besondere Hinweise: Bei Beachtung der Dosierungsrichtlinien ist nicht mit Nebenreaktionen zu rechnen. In Ausnahmefällen kann es bei allergisch disponierten oder vorsensibilisierten Patienten unter der vorgeschlagenen Dosierung zu Übelkeit, Pulsbeschleunigung, Oppressionsgefühl kommen. Die Dosierung sollte dann um eine bis zwei Konzentrationsstufen reduziert und nach Verschwinden der Symptome erneut gesteigert werden.

Zusammensetzung:

NeyTumorin[®]-Sol vollständig: 1 OP enthält 1 Amp. mit 15 mg Ausgangsmischung und 1 Amp. mit 2 ml physiol. Kochsalzlösung. NeyTumorin[®]-Dilutionen: 1 OP enthält 2 Amp. St. I: 2 µg der Ausgangsmischung, 10 µg Natriumlaurylsulfat, gelöst in 2 ml physiol. NaCl-Lösung; 2 Amp. St. II: 2 ng der Ausgangsmischung, 15 µg Natriumlaurylsulfat, gelöst in 2 ml physiol. NaCl-Lösung; 1 Amp. St. III: 2 µg der Ausgangsmischung, 20 µg Natriumlaurylsulfat, gelöst in 2 ml physiol. NaCl-Lösung

NeyTumorin[®]-N-Dilutionen: 1 OP enthält 3 Amp. St. I: 2 µg der Ausgangsmischung, 10 µg Natriumlaurylsulfat, 4 µg 17-β-Hydroxy-1-methyl-Δ¹-androsen-3-on-17-acetat, 5 µg Prednisolonacetat, 0,008 µg Trijodthyronin-hydrochlorid, 40 µg α-Tocopherolacetat, 0,02 µg Vitamin B 12, gelöst in 2 ml physiol. NaCl-Lösung; 2 Amp. St. II: 2 ng der Ausgangsmischung, 15 µg Natriumlaurylsulfat, 4 µg 17-β-Hydroxy-1-methyl-Δ¹-androsen-3-on-17-acetat, 5 µg Prednisolonacetat, 0,008 µg Trijodthyronin-hydrochlorid, 40 µg α-Tocopherolacetat, 0,02 µg Vitamin B 12, gelöst in 2 ml physiol. NaCl-Lösung

NeyTumorin[®]-Tropfen: 1 OP enthält 15 ng der Ausgangsmischung, 150 µg Natriumlaurylsulfat, 1,226 g Glycerin, 30 µg 17-β-Hydroxy-1-methyl-Δ¹-androsen-3-on-17-acetat, 37,5 µg Prednisolonacetat, 0,6 µg Trijodthyronin-hydrochlorid, 300 µg α-Tocopherolacetat, 0,15 µg Vitamin B 12, ad 15 ml physiol. NaCl-Lösung.

Ausgangsmischung: nach Molekulargewicht und biologischer Wirksamkeit in Zellkulturen standardisierte Peptid- und Proteinfractionen aus 0,05 g Diencephalon, 0,1 g Plazenta mat., 0,1 g Funiculus umbilical., 0,1 g Thymus juv., 0,1 g Gland. pineal., 0,02 g Testes juv., 0,05 g Gland. supraren., 0,05 g Thyreidea, 0,05 g Medulla oss., 0,05 g Pulmo, 0,1 g Hepar, 0,1 g Pankreas, 0,03 g Ren, 0,05 g Lien, 0,05 g Mucosa intestinal.

Darreichungsformen und Packungsgrößen: Preise (AVPr. m. MWST): NeyTumorin[®]-Sol DM 96,50 1 Amp. 15 mg m. Lösungsmittel, NeyTumorin[®]-Dilutionen DM 39,93 5 Amp. je 2 ml NeyTumorin[®]-N Dilutionen DM 50,58 5 Amp. je 2 ml, NeyTumorin[®]-Tropfen DM 15,28 OP a 15 ml.

NeyTumorin[®]-Sol
Ein Synthese-
Produkt
der Natur.

Bitte
fordern
Sie aus-
führliche
wissen-
schaftliche
Unterlagen an.

