

W. Illing / P. R. M. Illing
Internist-Naturheilverfahren, Bornheim

Thymus-Peptide in der Therapie der atopischen Dermatitis

Kurzfassung: Basierend auf vorliegenden ersten Studien über die Behandlung der atopischen Dermatitis mit einzelnen Thymus-Peptiden (TP-1, TP-5), haben wir diese Therapie bei neurodermitischen Kindern modifiziert angewendet. Anstelle einzelner Thymus-Peptide verwendeten wir einen Gesamtextrakt von Kälberthymus; die Applikation erfolgte strikt sublingual. Das Konzept wurde in einer offenen, unkontrollierten Studie an 60 Patienten (durchschnittliches Alter 9,5 Jahre) getestet; die Dosierung erfolgte altersabhängig; die mittlere Behandlungsdauer betrug 8 Wochen. Es wäre wünschenswert, die von uns beobachteten bemerkenswerten Ergebnisse in einer placebokontrollierten, doppelblinden, klinischen Studie zu verifizieren.

Summary: The first studies of treatment atopic dermatitis with particular thymus peptides have been submitted. Instead of using specific peptides we used a total extract obtained from calf thymus, thereby taking advantage synergism. Application was solely sublingually due to the high percentage of infants. We tested our concept in an open, uncontrolled clinical trial with a sample size of 60 patients. The dosage was age-dependant. The medium age of the Patients was 9,5 years, the average duration of treatment 8 weeks. Our remarkable results should be confirmed in further placebo-controlled, double blind clinical trials.

Immuntherapie

Nach anfänglichen experimentellen Untersuchungen [1, 3, 7] wurden die ersten immunmodulierenden Therapien der AD in den 80er Jahren durchgeführt [5, 8, 9]. Andere Autoren haben in jüngster Zeit weitere ermutigende Resultate vorgelegt [2, 4, 6], wobei in diesen Studien Thymostimulin (TP-1) und Thymopentin (TP-5) verwendet wurden. Demgegenüber verabfolgten wir als Testsubstanz nicht einzelne, biochemisch definierte Oligopeptide, sondern einen Gesamtextrakt aus Kälberthymus (1ng/ml)*. Unsere Überlegung bei dieser Konzeption war, daß ein isoliertes Peptid im endokrinen Netzwerk weniger physiologisch und effektiv wirkt als der Gesamtextrakt.

Schlüsselwörter

Atopische Dermatitis, Thymus-Einzelpeptide, Thymus-Gesamtextrakt

Immungene der atopischen Dermatitis

Klinische Beobachtungen legen nahe, daß es sich bei der atopischen Dermatitis (AD) um eine immunologische Fehlfunktion handelt. Zunächst besteht eine häufige Assoziation der AD mit allergischem Asthma bronchiale und Heuschnupfen. In Deutschland leiden über 20% der Bevölkerung an einer oder mehreren atopischen Manifestationen.

Im Verlauf einer AD können bakterielle epidermale Infektionen auftreten. Die Impetiginisation der Herde erfolgt

meist durch Staphylokokkus aureus. Während vermehrt virale Sekundärinfektionen vor allem im Sinne des Ekzema herpetikum beobachtet werden, sind Mykosen selten. Ferner sind primäre Immundefekte bekannt mit Hautveränderungen, die von den Symptomen einer AD nur sehr schwer zu unterscheiden sind. Hierzu zählen das Teleangiectasie-Ataxie-Syndrom mit Thymushypoplasie, das Wiskott-Aldrich-Syndrom, das Hyper-IgE-Syndrom und die X-chromosomal vererbte Hypogammaglobulinämie.

Studie: Kälberthymus-Extrakt in der AD-Therapie bei 60 Kindern

In einem Zeitraum über 2 Jahre (Mai 1991 bis April 1993) wurden 60 Patienten im Alter von 2 Monaten bis 55 Jahre mit atopischer Dermatitis in unsere Studie einbezogen. Alle Patienten wurden während der Therapiedauer mindestens 2-mal von demselben Untersucher gesehen.

• **Ausdehnung:** Die Bestimmung der Ausdehnung ekzematisierter Hautareale erfolgte mit der Neuner-Regel anhand der Skala:

- 0 = kein Ekzem,
- 1 = unter 1% der Körperoberfläche,
- 2 = 1 bis 9% der Körperoberfläche,
- 3 = über 9% der Körperoberfläche.

• Mit dem **Intensitätsscore** wurden die morphologischen Kriterien zusammengefaßt:

* Neythymun® oral
Hersteller: vitOrgan Arzneimittel GmbH, Postfach 4240,
73745 Ostfildern.

- 0 = Abwesenheit von Hautläsionen,
 1 = diskrete Hautläsionen,
 2 = mäßige Hautläsionen,
 3 = starke Hautläsionen.

• Die **subjektiven Symptome** integrieren Pruritus und Schlafstörung:

- 0 = keine subjektiven Symptome,
 1 = gelegentlich subjektive Symptome,
 2 = häufig subjektive Symptome
 3 = starke subjektive Symptome.

• **Begleitmedikation:** Ausgeschlossen wurden alle konventionellen Therapieformen. Steroidfreie, pflegende Externa waren zugelassen.

• **Dosierung des Thymus-Extraktes:** Der Kälberthymus-Extrakt (Neythymun oral, vitOrgan) wurde altersabhängig morgens und abends streng sublingual appliziert:

- Kinder bis zum 1. Lbj. 2x 3 Tropfen,
- Kinder bis zum 7. Lbj. 2x 7 Tropfen.
- Ältere Kinder 2x 10 bis 15 Tropfen.

• **Studiendesign:** Die Prüfung war als monozentrische, offene, unkontrollierte klinische Studie konzipiert. Die Bestimmung der Meßwertveränderungen für die subjektiven Symptome, für die Intensität und die Ausdehnung erfolgte im Vorher-Nachher-Vergleich mittels des nicht-parametrischen Vorzeichen-Rangtests nach Wilcoxon für verbundene Stichproben.

Ergebnisse: Eindrucksvolle Verbesserung der subjektiven Symptome

In die Prüfung wurden 31 männliche und 29 weibliche Patienten mit einem Durchschnittsalter von 9,5 Jahren (Median) aufgenommen. Die mittlere Behandlungsdauer lag bei 8 Wochen. 37% der Patienten erhielten eine Begleitmedikation im Sinne der zugelassenen Externa.

• Die **Ausdehnung** des Ekzems wurde im Vorher-Nachher-Vergleich um eine Klassifikationsstufe reduziert ($p = 0,0001$). In 70% der Fälle war eine Verkleinerung der befallenen Hautfläche um mindestens eine Stufe, in 30% jedoch keine Veränderung während des Studienverlaufs zu beobachten (Tab. 1).

• Die **Intensität** zeigte im Median ebenfalls eine Minderung um eine Kategorie-

Tabelle 1 Ausdehnung der ekzematisierten Hautareale, Intensität der Hautläsionen sowie subjektive Symptome vor und nach Therapie; angegeben sind jeweils die Anzahl der Patienten ($n = 60$) und der prozentuale Anteil am Gesamtkollektiv ($p = 0,0001$)

Deskriptive Kenngrößen		Therapie mit Thymus-Extrakt	
Ausdehnung	Stufe	vor/nach (n)	vor/nach (%)
0%	0	0 / 13	0% / 21,7%
unter 1%	1	14 / 35	23,3% / 58,3%
1 bis 9%	2	32 / 9	53,3% / 15,0%
über 9%	3	14 / 3	23,3% / 5,0%
Intensität	Stufe	vor/nach (n)	vor/nach (%)
keine	0	0 / 33	0% / 55,0%
diskret	1	20 / 21	33,3% / 35,0%
mäßig	2	30 / 5	50,0% / 8,3%
stark	3	10 / 1	16,7% / 1,7%
Subjektive Symptome	Stufe	vor/nach (n)	vor/nach (%)
keine	0	0 / 33	0% / 55,0%
gelegentlich	1	11 / 21	18,3% / 35,0%
häufig	2	38 / 5	50,0% / 8,3%
stark	3	11 / 1	16,7% / 1,7%

stufe ($p = 0,0001$). Eine Verbesserung um mindestens eine Stufe war bei 85% der behandelten Patienten zu beobachten. Verschlechterungen traten in keinem Fall auf.

• **Subjektive Symptome:** Am eindrucksvollsten verbesserten sich die subjektiven Symptome (93%). Im Median wurde eine Verminderung um 2 Stufen auf der Beurteilungsskala erzielt ($p = 0,0001$). Nur 4 Patienten zeigten keine Verbesserung.

• Die **Verträglichkeit** des getesteten Kälberthymus-Extraktes kann als gut bezeichnet werden. Nur in einem Fall wurde eine reversible Schwellung der Mundschleimhaut berichtet.

Literatur

- 1 Byrom N. A., D. M. Timlin: Immunostatus in atopic eczema: a survey. *Br. J. Dermatol.* 100, 491-498 (1979)
- 2 Harper J. I. et al.: A double blind placebo-controlled study of thymostimulin (TP-1) for the treatment of atopic eczema. *Brit. J. Dermatol.* 125, 368-372 (1991)

- 3 Hobbs J. R. et al.: Thymosin inducible lymphocytes in atopy. In: Aiuti F., H. Wigzell (eds.): *Thymus, Thymic Hormones and T-Lymphocytes*. Academic Press, London, 143-153 (1980)
- 4 Hsieh K. H. et al.: Thymopentin treatment in severe atopic dermatitis-clinical and immunological evaluations. *Arch. Dis. Child.* 67, 1095-1102 (1992)
- 5 Kang K., K. D. Cooper, J. M. Hanifin: Thymopoietin pentapeptide (TP-5) improves clinical parameters and lymphocyte subpopulations in atopic dermatitis. *J. Am. Acad. Dermatol.* 8, 372-377 (1983)
- 6 Leung D. Y. M. et al.: Thymopentin therapy reduces the clinical severity of atopic dermatitis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 85, 927-933, (1990)
- 7 Luckasen J. R. et al.: T und B lymphocytes in atopic dermatitis. *Arch. Dermatol.* 110, 375-379 (1974)
- 8 Strannegard O. et al.: Fc IgG receptor-bearing lymphocytes and monoclonal antibody-defined T-cell subsets in atopic dermatitis: effect of treatment with thymopoietin pentapeptide (TP-5). *Int. Arch. Allergy Applied Immunol.* 69, 238-244 (1982)
- 9 Straughton R. C. D. et al.: Thymostimulin therapy od adult atopic eczema: a phase I clinical trial. In: Byrom, N. A., J. R. Hobbs (eds.): *Thymic factor therapy*. Raven Press, New York 1984, 415-425

Für die Verfasser: Dr. W. Illing
 Königstr.135, 53332 Bornheim

© G. Braun
 Fachverlage
 GmbH & Co. KG
 Postfach 1709
 76006 Karlsruhe