

THERAPIE WOCHE

WOCHENSCHRIFT FÜR PRAKTISCHE MEDIZIN

Progressiv-chronische Polyarthritits

**Eine katamnestische Studie an 91 ambulanten Patienten
mit biologischen Antirheumatika
(NeyArthros, Neythymun f, NeyNormin, NeyTroph) und
autologen Antikörpern bzw. Antikörperfragmenten
(Serumkur nach Prof. Theurer)**

Z. Hoffmann

In der vorliegenden katamnesticen Studie werden die Ergebnisse einer neuartigen ambulanten Therapie mit sogenannten „biological response modifiers“ bei 91 Patienten beschrieben, die an progressiver chronischer Polyarthritits erkrankt waren. Bei allen Patienten war bereits eine klassische Basistherapie mit Antirheumatika und Antiphlogistika durchgeführt worden. Diese Therapieformen mußten bei einigen Patienten wegen Unverträglichkeit abgesetzt werden; andere Probanden des Patientengutes kamen bereits in einem gegen klassische Pharmaka therapieresistenten Zustand in unsere ambulante Behandlung. Diagnostik und Einteilung der Erkrankungsstadien erfolgten nach den Richtlinien der American Rheumatism Association. Die Therapie erfolgte nach einem Mehrstufenschema, bei dem die polypeptidhaltigen Präparate zunächst einschleichend dosiert wurden. Zur Anwendung kamen die Präparate NeyArthros, Neythymun f, NeyNormin und NeyTroph. Appliziert wurden die Substanzen intramuskulär; bei NeyArthros zum Teil auch intraartikulär. Gleichzeitig wurde eine immunbiologische Behandlung mit autologen Antikörpern bzw. Antikörperfragmenten (Gegensensibilisierung und Hydrolysat) durchgeführt. Bei 11 bis 18% aller Stadien trat eine Konversion des zuvor positiven Rheumafaktors ein, im Stadium I waren nach der Behandlung 93%, im Stadium II 69% und im Stadium III 24% beschwerdefrei. Die therapeutische Effizienz dieser neuartigen Behandlungsmethode zwingt zur weiteren Analyse der Wirkungsmechanismen sowie zu breit angelegten prospektiven klinischen Doppelblindstudien.

The present catamnestic study describes the results of a new way of ambulant therapy with the help of so-called „biological response modifiers“ with 91 patients with progressive-chronic polyarthritits. All patients had already undergone a classic basic therapy with antirheumatic and antiphlogistic agents. Due to intolerance, these kinds of therapy had been stopped; some test persons of the group came already into our ambulatory treatment during a condition of therapy resistance against classic pharmaca. Diagnosis and classification of disease phases had been effected according to the guidelines of the American Rheumatism Association. The therapy had been carried out on the basis of a multistage-scheme in which the polypeptide-containing preparations had been dosed in a slowly progressive manner. The following preparations had been applied: NeyArthros, Neythymun f, NeyNormin and NeyTroph. The substances had been applied i. m., NeyArthros to some extent even i. artic. At the same time an immuno-biological treatment with autologous antibodies and antibody fragments respectively (countersensitization and hydrolysate) had been carried through. The previously positive rheumatoid factor converted in 11 to 18% of all stages. After treatment 93% of the test persons of stage I, 69% of stage II and 24% of stage III showed no symptoms. The therapeutic efficiency of this new method of treatment suggests to effect further analysis of the therapeutic mechanism as well as wide-planned prospective clinical double-blind studies.

Eine kausale Therapie chronisch progredienter Arthritiden wird durch die heute zur Verfügung stehenden Chemopharmaka nur in Ansätzen ermöglicht. Dies ist in erster Linie darauf zurückzuführen, daß die Grundlagenforschung noch zu wenig über die Mechanismen weiß, die für den Verlauf dieser Erkrankungen verantwortlich sind. Eine Gruppe pharmakologisch aktiver Substanzen, die sogenannten „biological response modifiers“, scheinen eine neue Ära in der Behandlung rheumatischer Erkrankungen einzuleiten. Diese äußerst komplexen Gemische aus Peptiden und Proteinen werden nach patentierten Herstellungsverfahren aus tierischen Organismen isoliert und

in speziellen Bioassays nach ihrer biologischen Aktivität standardisiert. Diese natürlichen Faktoren greifen physiologisch in den Zellmetabolismus ein, ohne den Organismus zu schädigen.

Die therapeutischen Ansatzpunkte einer sinnvollen biologischen Behandlung der progressiv-chronischen Polyarthritiden müssen demnach auf zwei Ebenen liegen:

1. Die Hyperreagibilität des Immunsystems muß allgemein gedämpft werden. Hierzu wird das biologische Immunsuppressivum Neythymun F*, das fetale Thymushormone enthält, eingesetzt. Andererseits müssen immunopathogene Antigen-Antikörper-Reaktionen spezifisch — also selektiv — zurückgedrängt werden. Dies wird durch Einsatz autologer Antikörper und Antikörperfragmente (Gegensensibilisierung und Hydrolysat) erreicht. Dazu wurden von jedem Patienten 2mal 10 ml Zitratblut entnommen und dem Blutlabor der Firma vitOrgan zur Bearbeitung zugesandt. Dort wurden injektionsfertige Präparate hergestellt.

2. Der Stoffwechsel und die mitotische Aktivität der Chondrozyten sowie der Stoffwechsel der Mesothelzellen der Synovialis müssen reaktiviert werden. Dazu erwies sich das Präparat NeyArthros* als besonders geeignet, da die in diesem Präparat enthaltenen Faktoren aus Knorpelgewebe die Mitose der Chondrozyten nachhaltig aktivieren. Dies konnte in vitro an menschlichen Knorpelzellkulturen nachgewiesen werden.

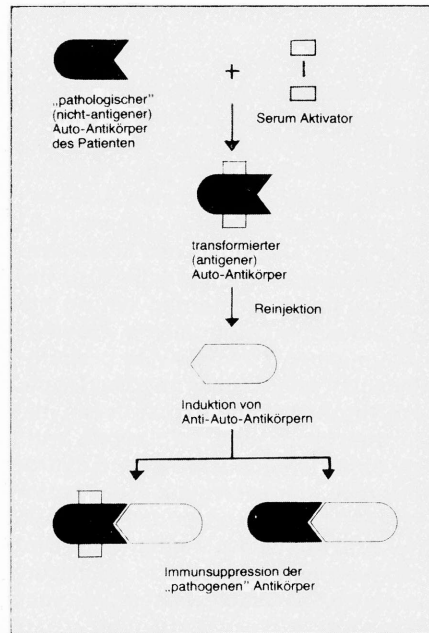


Abbildung 1 Ablauf der Immunmechanismen bei der Gegensensibilisierung

* Hersteller: vitOrgan Arzneimittel GmbH, Postfach 4240, 7302 Ostfildern

Andererseits wird in diesen Zellen die Syntheserate der sauren Glykosaminoglykane signifikant gesteigert. Diese Effekte erklären auch die Zunahme der Elastizität eines bereits arthrotisch veränderten Knorpelgewebes, wie sie von Dahmen et al. (Universitätsklinik Eppendorf) durch Inkubation von arthrotisch veränderten

Gelenknorpelfragmenten mit NeyArthros demonstriert werden konnte.

Die Behandlung mit patienteneigenen, krankheitsauslösenden und unterhaltenden Autoantikörpern, die aus dem Serum der Patienten isoliert und durch einen biochemischen Prozeß mit anschließender Anlagerung an Aluminiumhy-

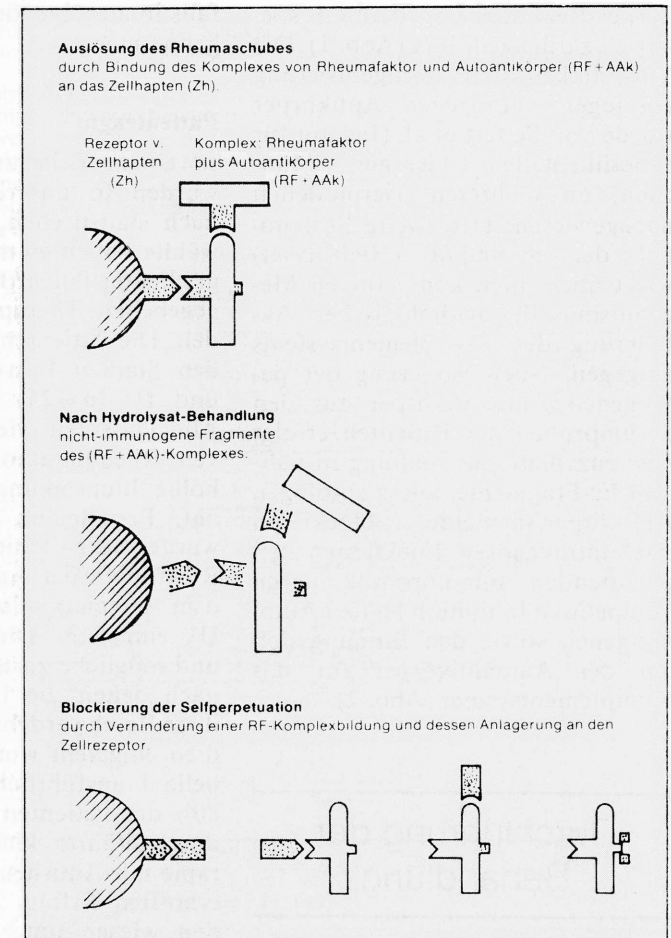


Abbildung 2 Schematische Darstellung der Wirkungsweise autologer Antikörperfragmente (Hydrolysat) nach K. Theurer (1979)

droxyd antigenisiert wurden, nützt die körpereigenen Abwehrmechanismen zur Regulation pathologischer Immunreaktionen. Diese Antigenisierung pathogener Autoantikörper (Gegensensibilisierung) induziert im Organismus die Bildung von Antiidiotypantikörpern, also kreuzreagierenden Antiantikörpern, die auch gegen das noch vorhandene pathogene Agens gerichtet sind. Die pathogene Antigen-Antikörper-Reaktion wird dadurch spezifisch zurückgedrängt (Abb. 1). Die Wirksamkeit dieser Antigenisierung autologer pathogener Antikörper wurde von Seifert et al. (Institut für experimentelle Chirurgie, München) an mehreren Tiermodellen nachgewiesen. Der zweite Bestandteil der Serumkur (Hydrolysat) wirkt über einen kompetitiven Mechanismus der pathologischen Aktivierung des Komplementsystems entgegen. Nach Isolierung der pathogenen Autoantikörper aus den Serumproben der Patienten erfolgt eine enzymatische Spaltung in Fab- und Fc-Fragmente. Diese autologen Antikörperfragmente blockieren nach intravenösen Injektionen den ablaufenden Immunprozeß durch kompetitive Inhibition an den Autoantigenen sowie den Bindungsstellen der Autoantikörper für das Komplementsystem (Abb. 2).

Durchführung der Behandlung

Eine Behandlungskur dauerte ca. 2 Monate (Therapieschema siehe

Abb. 3). Sehr wichtig ist die einschleichende Dosierung dieser Präparate, beginnend mit Stärke I der Dilutionen (10^{-12} g Protein/ml) über Stärke II (10^{-9} g Protein/ml), Stärke III 10^{-6} g Protein/ml zu den Trockensubstanzen (15 mg), die nach Suspension mit dem beigelegten Lösungsmittel intramuskulär appliziert werden. Die autologen Antikörperbehandlungen wurden ab dem 10. Behandlungstag ebenfalls in ansteigender Dosierung vorgenommen.

Patientengut

In einem Zeitraum von 2 Jahren wurden in unserer Ambulanz 91 nach statistischen Kriterien ausgewählte Patienten mit chronisch-progressiver Polyarthrititis mit dem angegebenen Therapieschema behandelt. Die Patienten befanden sich in den Stadien I (n=27), II (n=39) und III (n=25) der Erkrankung. Alle Patienten wiesen einen positiven Rheumafaktor sowie eine erhöhte Blutsenkungsgeschwindigkeit auf. Bei Beginn der Behandlung wurden die Patienten nach den Richtlinien der American Rheumatism Association in die Stadien I bis III eingeteilt. Die obligatorischen und mögliche zusätzliche Kriterien, nach denen die Patienten anhand ihrer Beschwerdebilder in diese Stadien eingeteilt wurden, sind in Tabelle 1 ausführlich angegeben. Bei 80% der Patienten hatte eine zuvor durchgeführte klassische Basistherapie mit Antirheumatika nicht den erhofften Erfolg. 20% der Probanden wiesen unter der klassischen Pharmakotherapie die typischen starken Nebenwirkungen auf, ohne

Tabelle 1 Einteilung der Krankheitsstadien der progressiv-chronischen Polyarthrititis in Anlehnung an die Normen der American Rheumatism Association

Stadium	Klinisches Bild
I	1 Arthralgien, keine klinischen oder serologischen Entzündungszeichen
II	1 Arthralgien 2 Entzündungszeichen in einem oder mehreren Gelenken 3 röntgenologisch keine Gelenkveränderungen (4) gelegentlich beginnende, gelenknahe Osteoporose
III	1 Polyarthrititis 2 röntgenologisch: Osteoporose mit beginnenden Skelettdestruktionen, beginnende Knorpelschäden 3 keine Deformierung, allerdings beginnende Einschränkung der Beweglichkeit (4) Atrophie benachbarter Muskelpartien (5) extraartikuläre Bindegewebsschäden (Knötchen, Tendovaginitis)
IV	1 Polyarthrititis 2 röntgenologisch: Nachweis von Knorpel- und Knochenschäden, Osteoporose 3 Gelenkdeformierung (Subluxation, Ulnardeviation, Hyperextension) ohne Ankylose (4) ausgeprägte Muskelatrophie (5) wie bei II

Kursive Zahlen = obligatorische Zeichen
Zahlen in Klammern = mögliche zusätzliche Zeichen

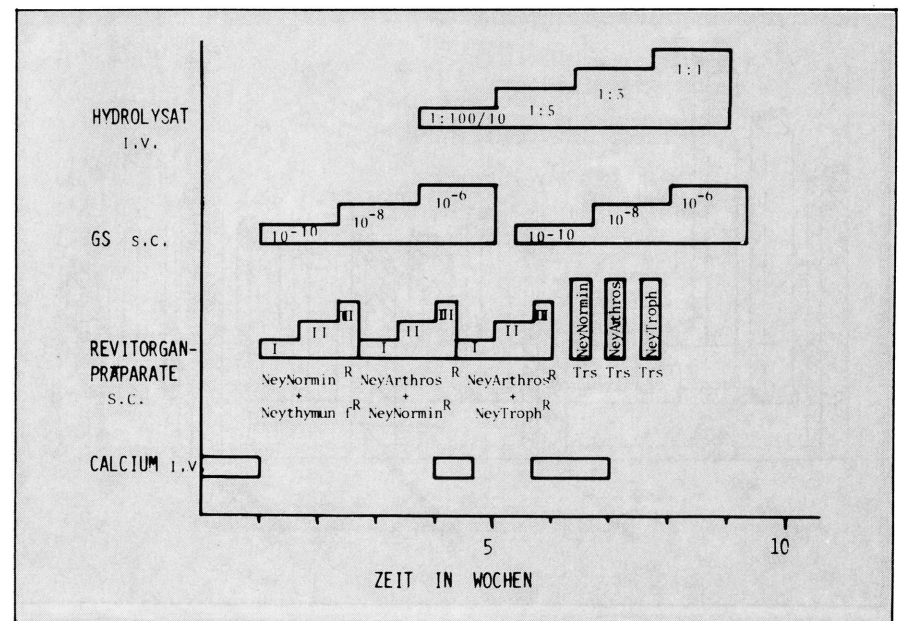


Abbildung 3 Behandlungsschema der katamnestischen Studie an 91 ambulanten Patienten mit progressiv-chronischer Polyarthrititis

Diskussion

Die durchgeführte Kurbehandlung der Polyarthrit nach dem angegebenen Schema hat sich im wesentlichen bei allen Probanden bewährt. Neben dem durch diese biologischen Präparate erzielbaren Therapieerfolg ist die gute Verträglichkeit der Präparate besonders zu erwähnen. So konnten bei keinem Patienten im Behandlungszeitraum unerwünschte Nebenwirkungen beobachtet werden. Die Konversionsrate der positiven Rheumafaktoren lag nach Beendigung der Therapie im Mittel bei immerhin 15%. Dieser Befund deutet auf einen kausaltherapeutischen Ansatz dieser Präparate auf immunologischer Ebene hin. BSG und Differentialblutbild normalisierten sich im Durchschnitt bei ca. 55% der Patienten. Sehr viele Kranke benötigten außerdem nach dieser biologischen Behandlung keine Antirheumatika mehr. Da man bei dieser Behandlungsweise ohne Kortikoide auskommt, bietet sich hier eine Möglichkeit, diejenigen Patienten zu behandeln, die die bisherige Basistherapie und Chemotherapie wegen Unverträglichkeit absetzen mußten. Solche Patienten weisen häufig allergische Nebenerscheinungen auf. Durch dieses neuartige Behandlungsschema wurden dagegen bei keinem der Probanden allergische Symptome ausgelöst. Die Auswertung dieser katamnästischen Studie ergab bei der überwiegenden Mehrheit der Patienten signifikante Therapieerfolge in allen drei untersuchten Stadien. Dieser

neuartige Ansatz zur Behandlung therapieresistenter Arthritiden zwingt zur weiteren Analyse des Wirkungsprinzips dieser Substanzen. Gleichzeitig muß die statistische Objektivierung dieser Befunde in klinischen Doppelblindstudien angestrebt werden.

Literatur

- [1] Arnoldi C. C., R. K. Lemperg, H. Lindholm: Intraosseous hypertension and pain in the knee. *J. Bone Jt Surg.* 57 B (1957)
- [2] Bacon P. A.: Zirkulierende Immunkomplexe bei rheumatoiden Krankheiten. *Therapiewoche* 29, 452—457 (1979)
- [3] Chlud K.: Maligne chronische Polyarthrit. *Therapiewoche* 30, 4486—4508 (1980)
- [4] Fassbender H. G.: Die Rolle der Bindegewebszellen im Synovialgewebe. *Therapiewoche* 29, 439—440 (1979)
- [5] Gauss V.: *Z. Orthop.* 116, 580 (1978)
- [6] Hoffmann Z.: Behandlung von Gelenkerkrankungen unter besonderer Berücksichtigung immunopathogener Prozesse. *Z. Allgemeinmed.* 15, 847—851 (1978)
- [7] Jansen W.: Wirkung von zytoplasmatischen Organtherapeutika auf die zerebrale Leistungsfähigkeit und altersbedingte Beschwerden. *Z. Allgemeinmed.* 15, 852—854 (1978)
- [8] Lindstaedt R., K. Wahn: Über Behandlungserfolge bei Problempatienten mit zytoplasmatischen Therapeutika. *Allgemeinmed.* 11, 545—548 (1975)
- [9] Maini R. N.: Immunpathologische Mechanismen bei rheumatoider Arthritis. *Therapiewoche* 29, 466—472 (1979)
- [10] Müller-Eberhard H. J.: Veränderungen des Komplement-Systems und ihre Auswirkungen: Klinische Bedeutung. *Tempo Med.* 2 (1980)
- [11] Paffenholz V., K. Theurer: Einfluß von makromolekularen Organsubstanzen auf menschliche Zellen in vitro. *Kassenarzt* 27, 5218—5226 (1978)
- [12] Panayi G.: Genetische Determination, B-Lymphocyten-Alloantigene und rheumatoide Arthritis. *Therapiewoche* 29, 458—464 (1979)
- [13] Porcher H.: Grundlagenforschung weist nach: Revitalisierung möglich. *Ärztl. Praxis* 29, 1461 (1979)
- [14] Rütter W. et al.: Die Bearbeitung zytoplasmatischer Probleme unter Verwendung von Radioeweißkörpern. *Med. Klin.* 17, 691—694 (1964)

- [15] Schnellen B.: Die unspezifischen Allergien. *Z. Allgemeinmed.* 10, 481 (1972)
- [16] Schwarz P.: Über die Modifikation der Eigenblutbehandlung nach Theurer — Die Gegsensensibilisierung. *Z. Allgemeinmed.* 16, 769—772 (1978)
- [17] Theurer K.: Immuno- und Organotherapie als Basistherapie beim entzündlichen Rheumatismus. In: H. Porcher, K. Theurer (Hrsg.): *Organo- und Immunotherapie: Neue Perspektiven in der Medizin.* Enke, Stuttgart 1979
- [18] Vorländer K. O.: Altersabhängige Unterschiede in der Immunpathologie rheumatischer Erkrankungen. *Therapiewoche* 10, 1142—1157 (1975)
- [19] Wagenhäuser F. J.: Das klinische Bild des Lupus erythematosus systemicus. *Therapiewoche* 30, 4539—4546 (1980)
- [20] Weber R.: Therapeutische Erfahrungen in der geriatrischen Praxis mit der Zytoplasmatischen Therapie. *Heilkunst* 9, 1—4 (1978)
- [21] Weh L., G. Dahmen, G. Fröschle: Einfluß einiger intraartikulär applizierbarer Pharmaka auf die mechanischen Gelenkknorpel-eigenschaften in vitro. *Akt. Rheumatol.* 5/6 (1981)

Anschrift des Verfassers: Dr. med. Z. Hoffmann, Bahnhofstraße 26, 2805 Stuhr 1 (Brinkum)

Die in der Zeitschrift veröffentlichten Beiträge sind urheberrechtlich geschützt. Dies gilt auch für diesen Sonderdruck. Alle Rechte, insbesondere das der Übersetzung in fremde Sprachen, sind vorbehalten. Kein Teil dieser Zeitschrift darf (abgesehen von den Ausnahmefällen der §§ 53, 54 UrhG, die unter den darin genannten Voraussetzungen zur Vergütung verpflichtet) ohne schriftliche Genehmigung des Verlages in irgendeiner Form — durch Fotokopie, Mikrofilm oder andere Verfahren — reproduziert oder in eine von Maschinen, insbesondere von Datenverarbeitungsanlagen, verwendbare Sprache übertragen werden. Auch die Rechte der Wiedergabe durch Vortrag, Funk- und Fernsehensendung, im Magnettonverfahren oder auf ähnlichem Wege bleiben vorbehalten. Jede im Bereich eines gewerblichen Unternehmens hergestellte oder benutzte Kopie dient gewerblichen Zwecken und verpflichtet gemäß § 54 (2) UrhG zur Zahlung einer Vergütung. Eine Markenbezeichnung kann warenzeichenrechtlich geschützt sein, auch wenn bei ihrer Verwendung in dieser Zeitschrift das Zeichen ® oder ein anderer Hinweis auf etwa bestehende Schutzrechte fehlen sollte.