

Die Mikroimmuntherapie als ergänzende Krebstherapie: Eine Studie mit Metastasen-Patienten

C. Santi*, C. Mor*

*Internationales Institut für Mikroimmuntherapie – Ambulante Onkologie-Abteilung,
Via Teodosio 25, 20131 Mailand, Italien, E-Mail: cesaresanti@libero.it

Die Mikroimmuntherapie (MIT) von Jenaer und Marichals hat zum Ziel, das gesamte Immunsystem durch Verabreichung von periphysiologischen Dosen von Zytokinen, Wachstumsfaktoren und Nukleinsäuren anzuregen. Nachdem nachgewiesen wurde, dass der Wirkstoff 2LC1 Labo Life nicht toxisch ist, verabreichten die Forscher die Substanz in einer Dosis von 1 Pille/Tag an 99 Patienten mit metastasierenden Karzinomen in Verbindung mit Chemotherapie und Radiotherapie. Nach dreimonatiger Behandlung war bei 61% der Patienten eine Verbesserung der Leistungsfähigkeit (KI) festzustellen, während in 24% der Fälle eine teilweise objektive Reaktion beobachtet wurde. Die Ein-Jahres-Überlebensrate lag bei 69% gegenüber den erfassten 44%, die nach zwei Jahren festgestellt wurde. Die Patienten zeigten eine größere Tolerabilität gegenüber der Chemotherapie. Vier Patienten, die zuvor eine Chemotherapie wegen Toxizität 3. oder 4. Grades abgebrochen hatten, konnten diese Therapie nun fortsetzen. Abgesehen von ihren Grenzen als einer auf Beobachtung beruhenden Untersuchung können wir durch diese Studie bestätigen, dass dieser Wirkstoff positive Auswirkungen auf die Lebensqualität hat. In Übereinstimmung mit dieser Beobachtung schlagen die Autoren die Durchführung einer randomisierten Doppelblindstudie vor, um die Validität der Behandlung besser erforschen zu können.

Einleitung

Abgesehen von den in der Krebsdiagnose und -therapie erzielten großen Fortschritten ist die Mortalitätsrate hoch, vor allem bei festen Tumoren. In Italien zeigen die zuletzt veröffentlichten offiziellen Daten über Patienten, die von 1990 bis 1994 behandelt und in italienischen Tumorregistern gespeichert wurden, eine Fünf-Jahres-Überlebensrate nach der Diagnose von 45% der Fälle: 11% bei Lungentumoren, 9% bei Tumoren der Speiseröhre und 5% bei Pankreastumoren.

Die Kenntnis der Grenzen der verfügbaren Standardbehandlungen führte zur Untersuchung ergänzender Therapien, welche die Prognose für Patienten mit fortgeschrittener Krebserkrankung verbessern und insbesondere ihre Lebensqualität erhöhen.

Es gibt mehrere empfohlene Therapien, jedoch liegt nur für wenige eine ernsthafte wissenschaftliche Auswertung vor.

Wir sind seit vielen Jahren mit der Untersuchung ergänzender Krebstherapien befasst, die Standardbehandlungen mit immunmodulierenden Wirkstoffen kombinieren. (1). Vor einigen Jahren werteten wir den klinischen Bericht über Patienten aus, die von anderen Kollegen mit sehr viel versprechenden Ergebnissen mit der Mikroimmuntherapie (MIT) behandelt worden waren.

Diese von Jenaer und Marichals entwickelte Therapie hat zum Ziel, das gesamte Immunsystem durch Verabreichung von periphysiologischen Dosen (von Nanogramm bis Phentogramm) von Zytokinen (Interleukinen, Interferon, TNF), Zellwachstumsfaktoren und Nukleinsäuren (DNA und RNA) zu stimulieren. (2). Obwohl die Herstellerfirma klinische Studien in einigen europäischen Ländern durchführt, liegen jedoch immer noch keine Ergebnisse aus zuverlässigen klinischen Studien vor.

Unterstützt durch die Auswertung von Einzelfällen mit anekdotischem Charakter verabreichten wir den Wirkstoff einigen Patienten im Endstadium der Erkrankung, die auf eine Chemotherapie nicht mehr ansprachen. Nachdem wir keine Nebenwirkungen feststellten und eine Wirksamkeit der Behandlung in Bezug auf die Verbesserung der Lebensqualität beobachteten, beschlossen wir die Verabreichung des Wirkstoffs an alle Krebspatienten, die keine anderen immunstimulierenden Arzneimittel erhielten.

Unserer Meinung nach ist es sinnvoll, unsere Erfahrung mit Patienten mit metastasierenden Karzinomen weiterzugeben, um die Wirksamkeit der Behandlung und die Möglichkeit einer Durchführung klinischer Studien der Phase II und III zu bewerten.

Fälle und Methoden

Von Januar 1997 bis Juli 2001 wurden 99 Patienten mit metastasierenden Karzinomen mit der Mikroimmuntherapie behandelt: 40 Männer (Durchschnittsalter $60,68 \pm 14,41$) und 59 Frauen (Durchschnittsalter $53,65 \pm 13,52$), alle mit Tumormetastasen mit unterschiedlichen Primärstellen.

Tabelle 1: Klinische Fälle

Primärstelle des Tumors	Anzahl der Fälle
Brust	28
Lunge	16
Verdauungstrakt	26
Weibliche Geschlechtsorgane	8
Harnapparat	6
Lymphopoetischer Apparat	7
Sonstige	8
Gesamt	99

Die Patienten wurden in unserer Ambulanz in Mailand untersucht. 10 Patienten lehnten eine andere Behandlung ab und unterzogen sich nur der MIT. Eine weitere Gruppe von 10 Patienten wurden mit MIT in Kombination mit Radiotherapie behandelt, während die übrigen 79 Patienten MIT mit gleichzeitiger Chemotherapie erhielten. Aus dieser Gruppe erhielten 28 außerdem Radiotherapie.

Der Wirkstoff (2LC1 Labo Life) wurde in der Dosis von 1 Pille/Tag sublingual verabreicht.

Die Patienten wurden monatlich überwacht und ihre Lebensqualität wurde bewertet. Alle drei Monate wurden instrumentelle Untersuchungen durchgeführt (Röntgen, CAT ECT).

Primär dient diese perspektivische Analyse der Bewertung der Auswirkungen dieser Behandlung auf die Lebensqualität und die Tolerabilität gegenüber einer Chemotherapie. Ein sekundäres Ziel ist die Auswertung von Läsionen und Überlebensrate.

Die zur Bewertung der Lebensqualität verwendeten Parameter waren Karnofsky-Index und ECOG. Die klinische Reaktion wurde nach Standard-Tumorkontrolltests gemessen und die Überlebensrate wurde mit der Kaplan-Meyer-Methode errechnet.

Ergebnisse

Überleben

Die Überlebenskurve (Grafik 1) wurde nach der Gesamtzahl der Patienten erstellt. Die Ein-Jahres-Überlebensrate lag bei 69,2%. Zwei Jahre nach der Behandlung lag die Überlebensrate insgesamt bei 44,4%, für Brustkrebspatientinnen bei 75,6%, für Lungenkarzinompatienten bei 17,1% und bei Patienten mit Tumoren des Verdauungstrakts bei 32,7%. Sechs von zehn Patienten, die nur die Mikroimmuntherapie erhielten, starben $17,3 \pm 11,9$ Monate nach Beginn der Behandlung, während die übrigen 4 Patienten $14,0 + 12,4$ Monaten überlebten.

Leistungsfähigkeit und Auswertung der Metastasen

Vier Patienten starben in den ersten drei Monaten der Therapie, 95 wurden nach drei Monaten untersucht. Die Ergebnisse sind in Tabelle 2 und 3 dargestellt. Ein signifikanter Unterschied wurde zwischen der Leistungsfähigkeit und der Progression der Erkrankung festgestellt. Effektiv wiesen 53 Patienten eine Progression auf, aber nur 26 von ihnen zeigten eine Verringerung der Leistungsfähigkeit. Hingegen wiesen nur 23 der 58 Patienten mit einer Verbesserung der Leistungsfähigkeit eine Teilreaktion mit einer Massenverringerng von mehr als 50% auf.

Sieben von zehn Patienten, die nur die MIT erhielten, erzielten eine Verbesserung ihrer Leistungsfähigkeit. Ein Patient mit einem rekurrenden Magenkarzinom zeigte eine vollständige Regression, während ein Patient mit NCPPC-Lungenkarzinom eine Teilregression der Läsionen aufwies.

Tabelle 2: Leistungsfähigkeit nach drei Monaten Therapie

Primärstelle des Tumors	Anzahl der Patienten	Verbesserung	Stabil	Progression
Brust	28	17 (60,7%)	2 (7,1%)	9 (32,1%)
Lunge	15	9 (60,0%)	3 (20,0%)	2 (20,0%)
Verdauungstrakt	24	14 (58,3%)	3 (12,5%)	7 (19,3%)
Andere	28	18 (64,3%)	3 (10,7%)	7 (25,0%)
Gesamt	95	58 (61,1%)	11 (11,6%)	26 (27,4%)

Tabelle 3: Messbare Erkrankungen

Primärstelle des Tumors	Anzahl der Patienten	Teilreaktion	Stabil	Progression
Brust	28	10 (35,7%)	7 (25,0%)	11 (39,3%)
Lunge	15	5 (33,3%)	3 (20,0%)	7 (46,7%)
Verdauungstrakt	24	3 (12,5%)	5 (20,8%)	16 (66,7%)
Andere	28	5 (17,9%)	4 (14,3%)	19 (67,9%)
Gesamt	95	23 (24,2%)	19 (20,0%)	53 (55,8%)

Tolerabilität gegenüber der Chemotherapie

Im Verlauf der Mikroimmuntherapie musste kein Patient die Chemotherapie abbrechen: der höchste festgestellte Toxizitätsgrad lag zwischen 1 und 2.

Vor der MIT-Behandlung hatten 4 Patienten einen Toxizitätswert 3. und 4. Grades gemeldet und die Chemotherapie ausgesetzt. Nach einigen Monaten Behandlung konnten sie diese jedoch ohne Schwierigkeiten fortsetzen.

Diskussion

Das erste Ziel unserer Studie war die Bewertung der Lebensqualität. Der Karnofki-Index misst nur den von Klinikern festgestellten allgemeinen physischen Status des Patienten und repräsentiert nur einen Aspekt der Lebensqualität. In jedem Falle hielten wir diesen jedoch für einen leicht messbaren Wert für eine erste Untersuchung der Auswirkungen der Behandlung.

Signifikant scheint die Tatsache zu sein, dass nach drei Monaten Behandlung 61% der Patienten eine Verbesserung aufwiesen, während 12% stabil blieben und nur 27% eine Verschlechterung ihrer Leistungsfähigkeit zeigten, obwohl bei 56% der Patienten eine klinische Progression der Erkrankung gemeldet worden war.

Die positive Wirkung der Behandlung auf die Leistungsfähigkeit hielt bis zum Endstadium der Erkrankung an. Ähnliche Beobachtungen wurden bei anderen Immunmodulatoren berichtet. Die Verringerung der Metastasenmasse bei 24% der Patienten ist ein interessantes Ergebnis. Allerdings ist dies in 90% der Fälle, in denen MIT als ergänzende Therapie verabreicht wurde, nicht signifikant. Daher lässt sich nicht mit Sicherheit sagen, in welchem Umfang diese Tatsache auf die MIT und nicht auf Chemotherapie oder Radiotherapie zurückzuführen ist. Nach einem Jahr Behandlung zeigte einer von 10 Patienten, die nur MIT erhalten hatten, eine vollständige Regression (rekurrierendes Magenkarzinom) und ein weiterer Patient (Lungenkarzinom) blieb stabil.

Im Verlauf der Behandlung wurde eine bessere Compliance mit der Chemotherapie festgestellt. Die Überlebenskurve stellt ermutigende Daten dar, allerdings können diese wegen der Heterogenität der berichteten Untersuchungen nicht mit der Anamnese verglichen werden. Die erhobenen Ergebnisse scheinen noch weit signifikanter zu sein, wenn man bedenkt, dass sie die Überlebensrate nach Beginn der Behandlung repräsentieren, die normalerweise vier Monate nach dem klinischen Ergebnis der Metastasen durchgeführt wird.

Es könnte angeführt werden, dass die durch die MIT-Therapie erzielten Vorteile einem Placebo-Effekt zuzuschreiben sind. Unserer Meinung nach ist dies nicht der Fall, da alle behandelten Patienten sich zuvor etablierten und alternativen Therapien unterzogen hatten. Darüber hinaus war der verabreichte Wirkstoff als ergänzende Therapie bezeichnet worden und wir haben zu keinem Zeitpunkt besondere Erwartungen geweckt.

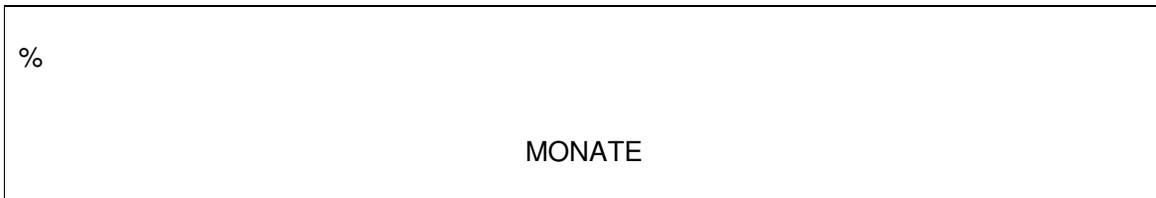
Aus dieser Sicht sind wir der Auffassung, dass die MIT-Therapie eine bemerkenswerte Rolle bei der Behandlung von Krebspatienten spielen könnte.

Die Notwendigkeit der Untersuchung einiger Anti-Krebsbehandlungen auf der Grundlage biologischer Substanzen, die zumindest die Lebensqualität verbessern können, ist besonders für die Patienten mit Tumormetastasen von Bedeutung. Es liegen einige wichtige Studien über die biologische Regulierung wesentlicher Wirkfaktoren des Zellzyklus vor. Eine biologische Therapie mit Menschen auf der Grundlage dieser Studie (11) sowie andere klinische Studien (12) haben gezeigt, dass diese Behandlungen in der Krebstherapie sehr wirksam sein müssten.

Obwohl negative Kritik gegenüber EBM geäußert wurde sowie unter Berücksichtigung der Grenzen bestimmter Untersuchungen und der möglichen Fehler in der Methodik und statistischen Analyse, müssen auch ergänzende Therapien einer strengen wissenschaftlichen Validierung unterzogen werden.

Unsere Studie könnte den Anfangspunkt für die Entwicklung einer prospektiven Doppelblindstudie mit einer homogenen Patientengruppe darstellen.

Überlebenskurve (Kaplan-Meyer-Methode)



Literatur:

.....

Korrespondenz an:
Cesare Santi
Internationales Institut für Mikroimmuntherapie
Ambulante Onkologie-Abteilung,
Via Teodosio 25
20131 Mailand
Italien