

RNA in der Tumorthherapie

G. Linneweber

RNA in der Tumorthherapie – Verbesserung der Verträglichkeit der Chemotherapie

G. Gerster

Welchen Stellenwert haben Ribonucleinsäuren in der Tumorthherapie?

HAUG

Erfahrungsheilkunde
ISSN 0014-0082
Karl F. Haug Verlag GmbH & Co., Heidelberg

Heft
März 1993
Band 42

3a

Welchen Stellenwert haben Ribonucleinsäuren in der Tumorthherapie?

Von G. Gerster

Zusammenfassung

Über den Einfluß von Ribonucleinsäuren (RNA) auf das Tumorgeschehen und die Tumorthherapie begleitende Komplikationen liegt eine Vielzahl von Publikationen vor. Klinische Prüfungen der direkten Antitumorwirkung von RNA verschiedener Herkunft und Struktur wurden beispielsweise bei Patienten mit metastasierendem Nieren-CA, fortgeschrittenem Melanom und Colon-CA durchgeführt. Verwendet wurden 2–4 mg RNA täglich (in Ausnahmefällen bis 60 mg/Woche) über Zeiträume bis zu 40 Monaten.

Es werden einzelne Fallbeispiele der direkten Tumorbehandlung mit Regeneresen dokumentiert. Verwendet wurden wöchentliche Dosen von etwa 36 mg

RNA mehrheitlich über mehr als 5 Monate bei Gesamtdosen von 600 bis > 2000 mg. Die Ergebnisse sind bezüglich der Therapieerfolge mit denen in der internationalen Literatur vergleichbar.

Schlüsselwörter

Ribonucleinsäuren (RNA), Tumorthherapie.

Summary

There are a lot of publications about the influence of RNA on tumours and on the complications of tumour therapy. Various clinical trials for testing the direct anti-tumour-effect of RNA of different origin and structure were carried out e.g. with

patients suffering from metastasizing kidney cancer, advanced melanome, and colon cancer. 2–4 mg of RNA per diem (exceptionally up to 60 mg per week) were used for times up to 40 month.

In the second part single cases of the direct treatment of tumourpatients with Regeneresen are documented. In most cases 36 mg of RNA were used per week for more than 5 months resp. total doses of 600 mg up to > 2000 mg. The results respecting the success of the therapies can be compared with those from the international literature cited above.

Keywords

Ribonucleic acid (RNA), tumor therapy.

Um einen möglichen Einfluß von Ribonucleinsäuren (RNA) auf das Tumorgeschehen verstehen zu können, ist zunächst ein Blick auf die grundlegenden Mechanismen der Tumorentstehung erforderlich (Abb. 1).

Bei der Vielzahl von Zellteilungen im menschlichen Organismus entstehen etwa 2% Spontanmutationen durch Chromosomenaberration. Das Immunsystem ist in der Lage, diese fehlgebildeten Zellen zu eliminieren, vor allem durch die sogenannten natural killer cells.

Eine Dysbalance entsteht, wenn der Prozentsatz von Spontanmutationen ansteigt oder deren Elimination durch das Immunsystem absinkt. Eine Stimulation der Mutation kann beispielsweise durch chemische Kanzerogene oder Radioaktivität erfolgen. Einige dieser Faktoren hemmen gleichzeitig das Immunsystem ähnlich wie Immunsuppressiva. Ob das Fragezeichen stellvertretend für z.B. RNA stehen kann, soll in dieser Arbeit untersucht werden.

Unabhängig von der Tumorproblematik induzieren kurzkettige RNA Interferon [13] und wirken als Primer bei der DNA-Synthese [10]. Die höchste Aktivität im erstgenannten Fall hat bei Regeneresen das Präparat RN 13. Es enthält 13 verschiedene Sorten von RNA. Eines seiner Anwendungsgebiete lautet „zur Erhaltung des Kräftepotentials“. Dieses Anwendungsgebiet in Verbindung mit seiner immunologischen Wirkung führte seit langem zum Einsatz bei der Tumorkachexie.

Die Nebenwirkungen insbesondere der Chemotherapie warfen bei eini-

gen Verordnern die Frage auf, ob spezifische Nebenwirkungen der Tumorthherapie nicht mit speziellen Regeneresen behandelbar sind. Ein erhebliches Problem der Chemotherapie, beispielsweise von Mitomycin, ist die Knochenmarksdepression mit nachfolgender Leukozytopenie.

Linneweber [8] hat anfangs zur Behandlung des schlechten Allgemeinzustandes nur RN 13 eingesetzt. Als zusätzlichen positiven Effekt konnte er das Erbrechen unter der Chemotherapie mindern und teilweise völlig beseitigen.

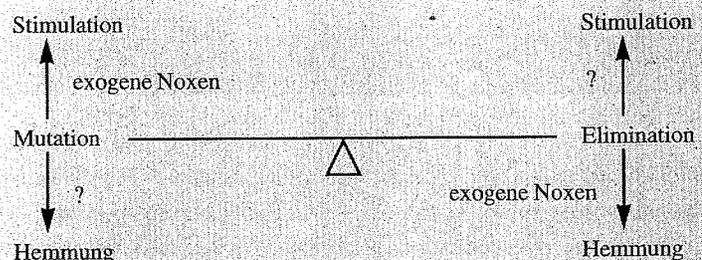


Abb. 1: Exogene und endogene Einflüsse der Tumorentstehung.

Welchen Stellenwert haben Ribonucleinsäuren in der Tumorthherapie?

**Anwendung von Regeneresen (Knochenmark)
bei Depression des Blutbildes durch Chemotherapie**

Therapie	Leuko's	Thrombo's
Aniflazym Venalot depot Bromelain 200 Thym-Uvocal-Dragee Vit.-B-Komplex Symbioflor I Megestat 160 mg Faktor AF 2 Mitomycin 10 mg Mitomycin 10 mg 1000 mg 5 FU	5.700 Hgb 9,4 g/dl	237.000
Regeneresen Knochenmark 3 x 2 Amp. 3 x 2 Amp.	2.000	83.000
Mitomycin 20 mg Orimeten Prednison 20 mg	13.000 Hgb 13,3 g/dl	284.000
Regeneresen Knochenmark 4 x 2 Amp.	4.600	157.000
Mitomycin 20 mg Orimeten Prednison 20 mg	1.800	176.000
Mitomycin 20 mg Orimeten Prednison 20 mg	4.400	157.000
Mitomycin 6 mg	4.400	162.000

Abb. 2

Bei einer Patientin mit metastasierendem Mamma-CA waren die Werte der Leukozyten unter Chemotherapie so weit abgesunken, daß sie nicht mehr behandelbar war. In dieser Phase setzte *Linneweber* 2 Wochen lang 3 x 2 Amp. Knochenmark wöchentlich ein. Am Ende der 2. Wo-

che waren die Leukozyten auf 13000 angestiegen (Abb. 2). Die Patientin bekam dann wieder Mitomycin mit 20 mg wöchentlich. Die Leukozytenwerte gingen daraufhin auf 1800 zurück, worauf 4 x 2 Amp. Knochenmark gespritzt wurden. Das Blutbild wurde damit wieder wesentlich ge-

bessert. Dann wurde nur noch einmal 20 mg Mitomycin verabreicht und das Blutbild blieb im wesentlichen konstant. Dies ist ein Indiz dafür, daß bei ausreichend langer Anwendungsdauer von Regeneresen therapie-überdauernde Effekte feststellbar sind. Zwischenzeitlich setzt *Linneweber* [9] auch Regeneresen Rückenmark ein, um neurotoxische Nebenwirkungen von Zytostatika zu kompensieren. Seine Ergebnisse decken sich mit Veröffentlichungen von *Donadio* [3].

Eine unmittelbare Beeinflussung des Tumorgeschehens mit RNA war bislang kein therapeutisches Ziel von *Linneweber*. Daher lohnt sich ein Blick in die internationale Literatur zu diesem Thema, was wegen der Fülle des Materials nur in einer repräsentativen Auswahl in 2 Tabellen erfolgen kann (Tab. 1 und 2).

Die genannten und weitere Arbeiten ergeben deutlich bessere Ergebnisse der Tumorthherapie unter Anwendung von RNA. Dabei scheint die Überlebensdauer der Patienten nicht nur vom Grad der Erkrankung, sondern auch von der Lokalisation der Metastasen abzuhängen. Kasuistiken von Patienten, die mit Regeneresen aus dem vom Tumor betroffenen Organ bzw. vom Ort der Metastasen in Kombination mit RN 13 behandelt wurden, scheinen diese Ergebnisse zu bestätigen. Eine kurze Übersicht gibt Tabelle 3.

Kasuistiken zur Tumorthherapie mit Regeneresen

Fall 1: CAB; 49 a, männl. 30 Jahre lang starker Raucher, 1976 Behandlung wegen Lungen-TB.

Adenokarzinom in Lunge und Gastrointestinaltrakt mit Knochenmetastasen vor allem in der Wirbelsäule. Bisherige Therapie mit Bestrahlung und Interferon.

Erstkontakt im April 1991: allgemeiner Schwächezustand, Nackenschmerzen und täglich Kopfschmerzen, alkalische Phosphatase stark erhöht.

Es wurden 7 Serien mit Regeneresen durchgeführt, pro Serie 20 Amp. RN 13 und 8 Amp. Wirbel. Zusätzlich Gaben von Selen und einem kombinierten Mineralstoffpräparat (Inzelloval).

Welchen Stellenwert haben Ribonucleinsäuren in der Tumorthherapie?

Dennoch verschlechterte sich der Zustand des Patienten weiter. Der letzte Kontakt war September 1991: „The patients condition is getting worst.“

Fall 2: DK; 64 a, männl. Am 30.10.1990 wurde am unteren Pol der linken Niere ein solider Tumor diagnostiziert. Die Nephrektomie am 6.11.1990 ergab einen Tumor von 6,2 cm Durchmesser.

Am 16.08.1991 wurden mehrere Lungenmetastasen von ca. 1 cm Durchmesser entdeckt. Seit dieser Zeit bis Mitte November 1991 Chemotherapie. Die Chemotherapie wurde wegen Nebenwirkungen und Verschlechterung der Leberfunktion beendet. Erstkontakt im September 1991. Bis April

1992 wurden über 100 Amp. Regeneresen der Sorten RN 13, Niere und Lunge eingesetzt.

Ergebnis (21.4.1992): „I am pleased to inform You that the recent X-Ray film shows that many tumors on my left and right lung have shrinked to smaller size.“

Fall 3: GAM; 38 a, männl. Im Januar 1991 fiel dem Patienten erstmalig seine rauhe Stimme auf. Am 1.4.1991 Diagnose eines Tumors an der linken Stimmkapsel. Am 23.4.1991 Beginn der ersten Serie Chemotherapie.

Erstkontakt Ende April 1991. Es wurden ergänzend zur Chemotherapie 3 Serien mit jeweils 20 Amp. RN 13 und 10 Amp. Bin-

degewebe gespritzt. Nach 2 Serien war am 14.10.1991 der Tumor verschwunden.

Am 12.2.1992 wurde ein Rezidiv diagnostiziert, worauf am 25.2.1992 eine totale Laryngektomie vorgenommen wurde. Unter 4 weiteren Serien von Regeneresen (je 15 Amp. RN 13, 8 Amp. Bindegewebe, 7 Amp. Bronchien) blieb der Zustand stabil (Stand 20.5.1992).

Fall 4: OKS; 36 a, männl. Der Patient leidet seit dem 14. Lebensjahr (1970) an einem Fibrosarkom des Femur.

Erstkontakt 25.4.1991. Anfang August wurde eine Behandlungsserie mit 20 Amp. RN 13, 5 Amp. Osteoblasten und 5 Amp. Bindegewebe durchgeführt. Am 10.10.1991 wurde eine leichte Besserung gemeldet.

Fall 5: MR; > 60 a, männl. Im Januar 1991 wegen Nierentumor linksseitige Nephrektomie. Zusätzlich wurden Metastasen im Magen festgestellt. Die behandelnden Ärzte prognostizieren eine restliche Lebenserwartung von 3–6 Monaten.

Erstkontakt 23.4.1991, Anfang Juni Beginn einer Serie mit 30 Amp. RN 13. Am 6.8.1991 werden Lungenmetastasen diagnostiziert, dennoch fühlt sich der Patient subjektiv besser.

Fall 6: PK; 46 a, weibl. Diagnose Brustkrebs 1985 mit kleineren Eingriffen und Radiatio 6 Wochen später. Danach begannen Parästhesien und Bewegungseinschränkungen am rechten Arm. Ablatio mammae rechts 1988. Diagnose von Knochenmetastasen im Bereich der Wirbelsäule und Ovariektomie Juli 1990.

Erstkontakt August 1990, Beginn von mehreren Serien Regeneresen (je 20 Amp. RN 13 und 8 Amp. Wirbel).

Dezember 1990 Aufenthalt in der Kurklinik Landskrone mit erweiterter Regeneresen-Therapie (u.a. darmassoziiertes Immunsystem).

Fortsetzung der Therapie bis dato mit etwa 6 Serien Regeneresen pro Jahr. Pro Serie 20 Amp. RN 13 + 8 Amp. Wirbel, dazwischen jeden Mittwoch 2 Amp. RN 13. Keine Chemotherapie, keine Bestrahlungen. Ungewöhnlich ist, daß immer wieder neue Metastasen entstehen und wieder fibrosieren. Klinisch manifest ist derzeit lediglich eine Bewegungseinschränkung der rechten Hand aufgrund der durch Bestrahlung und Metastasen entstandenen Läsionen der Wirbelsäule.

Fall 7: AS; 15 a, weibl. Ein zu Beginn der Therapie im Januar 1989 14jähriges Mädchen aus dem Sultanat Oman litt an einem inoperablen Tumor im Bereich Thalamus mit folgender Leitsymptomatik:

– Beeinträchtigte Spontanatmung mit nächtlicher Atemnot. Die anfallenden

Tab. 1: Auswahl experimenteller Daten über die Anti-Tumor-Wirkung von RNA.

Autor	Versuchsanordnung	Ergebnisse
<i>de Carvalho</i> [2]	SDH-Ratten Novikoff-Tumor RNA-Gabe nach Tumorinduktion	RNA aus gesunder Leber hemmt besser als solche aus Milz, Niere und Tumor-Leber
<i>de Carvalho</i> [2]	SDH-Ratten, Hepatom RNA-Gabe vor Tumorinduktion	Leber-RNA hemmt Tumorbildung vollständig, RNA aus Milz und Tumor-Leber nicht vollständig
<i>Aksenova</i> [1]	Ratten, Transplantation eines Lebertumors	25 Tage nach T. hat RNA aus Niere nur 50% der Inhibierung im Vergleich zu Leber-RNA erreicht

Tab. 2: Auswahl klinischer Daten über die Anti-Tumor-Wirkung von RNA.

Autor	Ergebnisse
<i>de Kernion, Ramming</i> [4, 5, 12]	25 Patienten mit metastasierendem Nieren-CA 10 Patienten mit minimaler Restkrankheit (MRD) Bei 8 von 35 Tumorverkleinerung > 50% Bei 8 von 10 (MRD) keine neuen Metastasen Zeit: 40 Monate; Dosis: 2–4 mg iRNA*
<i>Pilch</i> [11]	54 Patienten, davon die Hälfte mit erfolgloser Chemotherapie Melanom: 1 von 10 mit Rezidiv; Hypernephrom: alle Patienten ohne Rezidiv; Colon-CA: alle Patienten ohne Rezidiv Zeit: 36 Monate; Dosis: 60 mg iRNA/Woche*
<i>Lacour</i> [6, 7]	300 Patientinnen mit operablem Mamma-CA 14% höhere Überlebensrate als bei der Kontrollgruppe (71% versus 57%) Zeit: 8 Jahre; Dosis: 30 mg Poly AU i. v. wöchentlich während 6 Wochen

* RNA aus lymphatischem Gewebe von Schafen, welche mit humanem Tumorgewebe infiziert worden waren.

Welchen Stellenwert haben Ribonucleinsäuren in der Tumorthherapie?

Tab. 3: Kasuistiken zur Tumorthherapie mit REGENERESSEN.

Init.	Alter	Geschl.	Diagnose	Gesamtmenge an RNA	Bew.
CAB	49	männl.	Adenokarzinom der Lunge mit Knochenmetastasen	1200 mg in 5 Mon.	--
DK	64	männl.	operiertes metastasierendes Nieren-CA mit Lungenmetastasen	> 600 mg in 6 Mon.	++
GAM	38	männl.	Tumor an der Stimmkapsel totale Laryngektomie	1260 mg in 14 Mon.	0
OKS	36	männl.	Fibrosarkom des Femur seit 14. Lebensjahr	180 mg in 1 Mon.	+
MR	> 60	männl.	Nieren-CA mit Metastasen in Magen und Lunge	180 mg in 1 Mon.	-
PK	46	weibl.	metastasierendes Mamma-CA	> 2000 mg in 21 Mon.	++
AS	15	weibl.	inoperabler Tumor im Bereich Thalamus	> 2000 mg in 24 Mon.	++

Bewertung:

- ++ subjektive und objektive Besserung
- + subjektiv besser, objektiv unverändert
- 0 keine Änderung
- subjektiv besser, objektiv schlechter
- subjektive und objektive Verschlechterung

Sekretmengen müssen abgesaugt werden.

- Ernährung durch Sonde
- Vollständige Lähmung aller Extremitäten
- sekundäre Amenorrhoe
- schwere Sprachstörungen.

Wegen der Bettlägerigkeit der Patientin wurde Regeneresen anfangs abweichend von der zugelassenen Art der Anwendung i.v. gespritzt, später ausschließlich i.m.

Nach der 1. Serie war noch keine Veränderung feststellbar. Im Mai konnte auf orale Ernährung umgestellt werden. Rechte Hand und rechtes Bein konnten wieder aktiv bewegt werden, allerdings unter Schmerzen.

Im Juni hatte sich der Tumor auf 50% der ursprünglichen Größe verkleinert (CT), die Lungenfunktion hatte sich normalisiert, die Sprache war nahezu störungsfrei. Beginnende Beweglichkeit der linken Körperseite und Wiedereintritt der Menses.

Anfang November konnten die ersten Stehversuche unternommen werden. Die ersten

Gehversuche ohne Stock wurden Mitte Dezember durchgeführt. Bis dahin waren 120 Amp. Regeneresen verabreicht worden.

Bei einem Besuch in Deutschland im August 1991 konnten nur noch 2 Arten von Symptomen festgestellt werden. Erstens eine leichte Hemiplegie rechtsseits mit Spitzfußstellung und eine ausgeprägte Innenrotation der rechten Hand. Zweitens traten nach starker Sonneneinstrahlung rechtsseitige Kopfschmerzen auf. Diese waren aber mit großer Wahrscheinlichkeit durch einen Ende 1988 auf der rechten Halsseite verlegten Shunt zu Ableitung des Liquor in den Ductus thoracicus zurückzuführen.

Nach über 360 Amp. insgesamt ist die Patientin heute praktisch beschwerdefrei.

Es handelt sich bei den vorgetragenen Fällen ausnahmslos um ausländische Patienten. Alle Patienten bzw. deren Angehörige haben sich zur Beratung direkt an uns gewandt und dann die Behandlung in Abstimmung

mit ihrem dortigen Arzt durchgeführt. Bei den Therapieberatungen wurden die Ergebnisse der referierten experimentellen und klinischen Daten konsequent umgesetzt:

- Anwendung von RNA für das Organ des Primärtumors bzw. der Metastasen
- deutlich längere Behandlungszeiten als bei *Lacour*

In Deutschland ist eine derartige Sammlung von Kasuistiken mit individuellen Therapieansätzen nur schwer möglich. Diejenigen Verordner, die Regeneresen bereits im Bereich Tumorthherapie einsetzen, benutzen meistens relativ starre Therapieschemata, wie beispielsweise *Linneweber*, und beschränken sich zudem überwiegend auf die adjuvante Tumorthherapie. Demgegenüber werden deutsche Patienten, die aus eigenem Antrieb Alternativen in der Tumorthherapie suchen, von ihrem Hausarzt meist abschlägig beraten. Die Kenntnis der hier veröffentlichten Fälle im Zusammenhang mit den in der internationalen Literatur veröffentlichten Daten rechtfertigt jedoch keine Ablehnung der Tumorthherapie mit Regeneresen durch den Arzt, wenn der Patient dies ausdrücklich wünscht.

Literatur

- [1] *Aksenova, N. N.* u.a.: Influence of Ribonucleic Acids from the Liver on Implantation and Growth of Transplantable Tumours. *Nature* 196 (1962) 443-444.
- [2] *de Carvalho, S., Rand, H. J.*: Comparative effects of liver and tumour Ribonucleic Acid on the normal liver and the novikoff hepatoma cells of the rat. *Nature* 189 (1961) 815-817.
- [3] *Donadio, D.* u.a.: RNA Fragments (RLB) and Tolerance of Cytostatic Treatments in Hematology: A Preliminary Study about Two Non-Hodgkin Malignant Lymphoma Cases. *Dtsch. Zeitschr. Onkol.* 23 (1991) 33-35.
- [4] *de Kernion, J. B., Ramming, K. P., Pilch, Y. H.*: Immunotherapy of Human Malignancies with Immune

Welchen Stellenwert haben Ribonucleinsäuren in der Tumorthherapie?

- RNA. *World J. Surg.* 1 (5) (1977) 625–638.
- [5] *de Kernion, J. B., Ramming, K. P.*: The therapy of Renal Adenocarcinoma with Immune RNA. *Invest. Urol.* 17 (1980) 378–381.
- [6] *Lacour, J.* u.a.: Adjuvant treatment with polyadenylic-polyuridylic acid in operable breast cancer: updated results of a randomised trial. *Br. J. Med.* 288 (1984) 589–592.
- [7] *Lacour, J.* u.a.: Polyadenylic-polyuridylic acid as adjuvant in the treatment of operable breast cancer: recent results. *Eur. J. Surg. Oncol.* 14 (1988) 311–316.
- [8] *Linneweber, G.*: Anwendung von Regeneresen in der gynäkologischen Praxis. Symposium über Regeneresen, Berichtsband im Eigenverlag des Laboratoriums Prof. Dr. H. Dyckerhoff (1990) 111–119.
- [9] *Linneweber, G.*: *Erfahrungsheilkunde* 42, im Druck (1993).
- [10] *Lodemann, E., Hochheimer, G., Pilgram, M.*: Biologische Wirkungen eines Ribonucleinsäure-haltigen Arzneimittels. *Erfahrungsheilkunde* 38 (1989) 490–494.
- [11] *Pilch, Y. H., Ramming, K. P., de Kernion, J. B.*: Preliminary Studies of Specific Immunotherapy of Cancer with Immune RNA. *Cancer* 40 (5) (1977) 2747–2757.
- [12] *Ramming, K. P., de Kernion, J. B.*: Immune RNA Therapy for Renal Cell Carcinoma: Survival and Immunologic Monitoring. *Ann. Surg.* 186 (4) (1977) 459–467.
- [13] *Wacker, A., Eichler, A.*: Über die Interferon induzierende Wirkung von RN 13 Regeneresen. *Erfahrungsheilkunde* 30 (1981) 936.

Korrespondenzadresse:

Dr. G. Gerster, Laboratorium Prof. Dr. H. Dyckerhoff, Robert-Perthel-Str. 49, 5000 Köln 60