

## GfBK-Info

# Stellungnahme zur Therapie mit Thymuspräparaten und -peptiden



**Biologische Krebsabwehr** Info-Telefon: 06221/13802-0 · [www.biokrebs.de](http://www.biokrebs.de)

Die Bedeutung der Thymusdrüse für den Menschen wurde seit den zwanziger Jahren systematisch erforscht. Durch Patienten mit angeborener Thymusaplasie wurden erste Erkenntnisse über die Funktion von Thymushormonen gewonnen. Inzwischen weiß man, dass eine Schwäche der Thymusdrüse auch durch toxische und Strahlenschäden, durch Immunsuppressiva, Malnutrition, psychophysischen Distress (Operationen, Unfälle, Verbrennungen) und das Alter hervorgerufen wird.

In der heutigen komplementären Therapie von onkologischen Erkrankungen werden Thymuspeptide als hoch- oder niedermolekulare Extrakte zur Immunrestauration bei immunsuppressiven Therapien (Chemo- und Strahlentherapie) und fortgeschrittenen Erkrankungsstadien eingesetzt. Über 10.000 experimentelle und klinische Untersuchungsergebnisse, die seit Mitte der 70er Jahre durchgeführt wurden, liegen zur Beurteilung der Wertigkeit der Thymustherapie vor. 40 Einzelfaktoren wurden analysiert und auf ihre biologische Funktion überprüft. Die Wirkung einzelner Thymuspeptide beruht auf folgenden Mechanismen:

1. Steuerung der Hämatopoese im Knochenmark
2. Proliferation und Differenzierung von T-Lymphozyten
3. Förderung der Phagozytose
4. Sekretion von biologisch aktiven Polypeptiden, Zytokinen und Wachstumsfaktoren
5. Entwicklung einer Immuntoleranz gegenüber körpereigenem Gewebe
6. Modulierung von neuroimmunologischen Vorgängen

Es wurden in ca. 25 kontrollierten klinischen Phase-II und III Studien mehr als 1600 Krebspatienten mit verschiedenen Tumorentitäten untersucht. Davon wurden 16 Studien prospektiv, randomisiert und doppelblind durchgeführt. Sechs kontrollierte Studien wiesen Patientenzahlen von mehr als 60 auf. Insofern erreicht der Stellenwert der klinischen Thymusforschung gemessen an den Kriterien der evidenzbasierten Medizin das Evidenzniveau Ib (Evidenz aufgrund mindestens einer randomisierten, kontrollierten Studie).

Durch die bisherigen Publikationen konnte zweifelsfrei belegt werden, dass die Gabe von Thymuspeptiden eine Verbesserung der Lebensqualität, eine Verringerung der Infektanfälligkeit, eine Verringerung der Rezidivrate und eine Überlebensverlänge-

rung bewirkt. Eine Verlängerung der Überlebenszeit konnte für Patienten mit SLCC, NSLCC, Melanom und NHL nachgewiesen werden. Eine Verringerung der Rezidiv- und Metastasierungsrate durch eine Therapie mit Thymuspeptiden trat u.a. bei Patienten mit Mammakarzinomen und kolorektalen Karzinomen auf.

Aus den vorliegenden klinischen Studien lässt sich auch dokumentieren, dass durch Gabe von Thymuspeptiden sowohl die Zellzahl als auch –Aktivität von T-Lymphozyten, NK- und LAK-Zellen gesteigert wird. Dies bestätigt die Erfahrung, dass durch eine Thymustherapie schwerste zelluläre Immundefizite ausgeglichen werden können. Forscher sehen hier einen möglichen Zusammenhang mit der in Studien beschriebenen Überlebenszeitverlängerung unter einer Therapie mit Thymuspeptiden. Zudem ist die Therapie mit Thymuspeptiden gut verträglich, und nur bei wenigen Patienten wurde eine Allergisierung beobachtet.

Thymus-Gesamtextrakte mit dem gesamten Spektrum an nieder-, mittel- und hochmolekularen Polypeptiden haben naturgemäß analog der Wirksamkeit originärer Thymushormone das breiteste Wirkungsspektrum und die häufigste Indikation bei Krebserkrankungen. Niedermolekulare, fraktionierte Extrakte oder synthetische Peptide sind in ihrer Wirksamkeit entsprechend auf die Wirkung ihrer Inhaltsstoffe beschränkt und zur Therapie bestimmter immunologischer Störungen geeignet. Die sehr unterschiedliche Response und Immunsituation des Patienten machen eine sehr individuelle Therapie mit Thymuspeptiden notwendig. Auf hochmolekulare Peptidgemische kann dabei nicht verzichtet werden, da wesentliche hochmolekulare Inhaltsstoffe mit einem Molekulargewicht > 3000 Dalton für die Beeinflussung des gesamten neuroimmunologischen Regulationssystems verantwortlich sind. Diese hochmolekularen Thymus-Gesamtextrakte werden seit mehr als 20 Jahren in standardisierter pharmazeutischer Qualität hergestellt und in der komplementären Onkologie von erfahrenen Therapeuten mit Erfolg eingesetzt. Wenngleich randomisierte Doppelblindstudien zur abschließenden Beurteilung der Wirksamkeit von Thymus-Gesamtextrakten noch ausstehen, so ist in der Praxis durch Einzelfallberichte und langjährige Erfahrung der klinische Benefit am Patienten unbestritten.

Unabhängig davon bleibt allerdings die Frage, ob sich die Beurteilung der Thymuspräparate ausschließlich auf Studienergebnisse mit randomisierten Doppelblind-Designs stützen darf, da diese die immunologische und biochemische Individualität sowie die Morbidität des betroffenen Patienten nicht berücksichtigen. Unter Praxisbedingungen können die durch klinische Studien gewonnenen Erkenntnisse daher nur ein Baustein in der Entwicklung eines individuellen komplementär-onkologischen Therapiekonzeptes darstellen. Neben empirisch gewonnenen Erkenntnissen spielen wie in allen Bereichen der Medizin die persönlichen Erfahrungen des Therapeuten eine entscheidende Rolle.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass die Thymustherapie eine auf der Erfahrungsheilkunde begründete Methode zur Behandlung onkologischer Erkrankungen darstellt, die auch durch evidenzbasierte Studien in ihrer Wirksamkeit am Patienten belegt ist.

### **Weiterführende Literatur:**

Bodey B., Bodey B. Jr., Siegel S.E., Kaiser H.E.: Review of thymic hormones in cancer diagnosis and treatment. *Int J Immunopharmacol* (2000) 22, 261-73.

Cordero O.J., Maurer H.R., Nogueira M.: Novel approaches to immunotherapy using thymic peptides. *Immunol Today*, (1997) 18, 10-3.

Stoll G.: Thymuspeptide in der Onkologie. *J. of Oncol.*, (1999) 31, 1-7.

Neumeyer G.: Thymuspeptide zur Behandlung chronischer und maligner Erkrankungen. Haug-Verlag (1996).

Hager E.D.: Komplementäre Onkologie. FORUM-MEDIZIN Verlagsgesellschaft (1997), 120-131.

Maurer H.R., Goldstein A.C., Hager E.D.: Thymic peptides in preclinical and clinical medicine, an update. W. Zuckerschwed Verlag (1997).

### **Gerichtsurteile:**

Bei folgenden rechtskräftigen Urteilen wurde eine Erstattungspflicht der Thymustherapie seitens der Kostenträger festgestellt:

Landgericht Karlsruhe 08.04.1987,  
AZ: 100111/86

Bundessozialgericht 09.02.1989, AZ: 3 RK 19/87

Verwaltungsgericht Hannover 08.03.1989,  
AZ: DVGA 9687

Verwaltungsgericht Trier, AZ: 1 K 282/90

Landgericht Verden 02.07.1991, AZ: 5031/91

Landesozialgericht Niedersachsen 24.01.1992, AZ:  
L4 KR 121/89

Verwaltungsgericht Stade 28.01.1993, AZ: 3 A  
230/90

Landgericht Verden 15.02.1994, AZ: 5 O 326/92

Landesozialgericht Niedersachsen 30.08.1995, AZ:  
L 4 KR 11/95

Sozialgericht Stade 09.04.1996, AZ: S 1 KR 1/94

Landgericht Verden 14.10.1997, AZ: 5 O 122/94

## Studien zu Therapie mit Thymusextrakten und –peptiden

Autor/Design	Zahl	Indikation	Therapie	Beobachtungen
Cohen et al. (1979) Randomisiert, placebo-kontrolliert	55	Bronchial-Carcinom	CHT +/- Thymosin-Fraktion V (20 mg/m <sup>2</sup> vs. 60 mg/m <sup>2</sup> s.c., 2x/Woche über 6 Wochen)	Dosisabhängig mediane ÜLZ ↑ bei 60 mg/m <sup>2</sup> Immunfunktion ↑
Berenengo et al. (1983) Offen	32	Malignes Melanom	Gruppe A: ohne adj. Therapie Gruppe B: DTIC Gruppe C: Thymostimulin	Gruppe A: 13/16 Metastasen Gruppe B: 7/8 Metastasen Gruppe C: 2/8 Metastasen
Azizi et al. (1984) Randomisiert	37	Malignes Melanom	Thymostimulin i.v. zur unbehandelten Kontrollgruppe	ÜLZ ↑ Rezidivrate ↓
Schulof et al. (1985) Randomisiert, placebo-kontrolliert, doppelblind	42	NSLCC	Thymosin α1 (0,9 mg/m <sup>2</sup> s.c. tgl. über 12 Monate)	ÜLZ ↑ Rezidivrate ↓ Immunfunktion ↑
Laffaioli et al. (1988) Randomisiert	51	Mamma-Carcinom	Adjuvante CHT +/- Thymostimulin	Infektionsrate ↓ Myelotoxizität ↓
Scheer et al. (1988) Randomisiert	91	SLCC	CHT + StTh +/- Thymus-Fraktion V (60 mg/m <sup>2</sup> s.c., 2x/Woche)	Nebenwirkungen CHT und StTh ↓ Remissionsrate ↑
Macchiarini et al. (1989) Randomisiert	26	SLCC	CHT +/- Thymostimulin (1 mg/kg KG i.m., 2x /Woche)	Remissionsrate ↑ ÜLZ ↑ Infektionsrate ↓ Myelotoxizität ↓
Chretien (1990) Randomisiert, placebo-kontrolliert, doppelblind, multizentrisch	87	NSLCC	Thymosin α1 (0,9 mg/m <sup>2</sup> s.c., 2x/Woche, bis Progression, max. 12 Monate)	ÜLZ ↑ Rezidivrate ↓
Mallmann et al. (1990) Randomisiert	78 (37)	Mamma-Carcinom (Ovarial-Ca)	Adjuvante CHT +/- Thymopentin	ÜLZ ↑ Immunfunktion ↑
Lersch et al. (1992) Offen	22	Oesophagus-Ca Kolorektales Ca	Thymostimulin + Echinacea + CHT	ÜLZ ↑ Immunfunktion ↑
Pavesi et al. (1993) Randomisiert	296	Mamma-Carcinom	CHT (FEC) +/- Thymostimulin (1mg/kg KG i.m., 3x/Woche, über mehrere Monate)	Myelotoxizität ↓ bei gleicher Ansprechrage, Lebensqualität ↑ Compliance ↑
Mustacchi et al. (1994) Randomisiert, multizentrisch	211	Kolorektales Ca	CHT (5-FU/FA) +/- Thymostimulin (1mg/kg KG i.m., tgl.)	Remissionsrate ↑, Diarrhoe u. Mukositis ↓
Laffaioli et al. (1994) Randomisiert, placebo-kontrolliert	69	NSLCC	CHT + StTh +/- Thymostimulin	Pilzinfektionsrate ↓ Verträglichkeit ↑ NK-Zellaktivität ↑

Autor/Design	Zahl	Indikation	Therapie	Beobachtungen
Holzhauser (1994) Anwendungsbeobachtung	38	Diverse solide Tumoren	Thymoject®	Immunfunktion ↑ Lebensqualität ↑
Salvati et al. (1995) Randomisiert	22	NSLCC	Thymosin α1 + IFN α nach CHT (Ifosfamid)	PR + CR ↑ (33% vs. 10%), Remissionsdauer ↑ Immunfunktion ↑
Frederico et al. (1995) Randomisiert, multi-zentrisch	134	NHL	CHT +/- Thymostimulin (1mg/kg KG i.m.)	CR ↑, 4-Jahres ÜLR 64,5 vs. 43% Immunfunktion ↑
Gonnelli et al. (1995) Randomisiert	40	Mamma-Carcinom	CHT +/- Thymostimulin (1mg/kg KG i.m.)	Infektionsrate ↓ Schmerzreduktion, durchschnittl. CHT-Dosis ↑
Garaci et al. (1995) Randomisiert	56	NSLCC	Thymosin α1 + IFN α2a + CHT (Cisplatin, Etoposid)	ÜLZ ↑
Sanchiz et al. (1996) Randomisiert	54	Mamma-Carcinom	CHT (Mitoxantron) +/- Thymostimulin	Infektionsrate ↓ Myelotoxizität ↓