

Die Behandlung der chronischen Polyarthrititis mit -AHIT-®

Die chronische Polyarthrititis ist eine Systemerkrankung und befällt in erster Linie die Gelenke. In den Industrieländern sind 0,5 bis 2% der Bevölkerung von ihr befallen. Bezüglich ihrer Morbidität und Mortalität war bis vor einem Jahrzehnt oft eine irrierte Ansicht vorherrschend. Gemäß jüngeren Daten verläuft sie in vielen Fällen keineswegs leicht, mit häufigen Remissionen, sondern sie zeigt eine Prognose, die durchaus der von Diabetes, Morbus Hodgkin und Koronarerkrankungen vergleichbar ist, mit einer verminderten mittleren Lebenserwartung von 7 Jahren bei Männern und 3 Jahren bei Frauen (1). Wenn sich die Erkrankung erst einmal manifestiert hat, sind Remissionen selten und mehr als die Hälfte der Patienten mit aktiver rA (rheumatische Arthritis) sind 10 Jahre nach der Erstdiagnose auf Dauer arbeitsunfähig.

Die Ätiologie der rA ist komplexer Natur. Es kommt unter anderem zu Wechselwirkungen zwischen Klasse II Antigenen der Synovialzellen und aktiven T-Lymphozyten (2). Am Entzündungsprozeß beteiligt sind Makrophagen über Prostaglandine, Lymphozyten über Leukotriene, polymorphkerniger Leukozyten über Zytokine, Thrombozyten über Kinine und Fibroblasten über Sauerstoffradikale. Ein spezifisches Antigen für die rA konnte bislang nicht gesichert werden. Aufgrund der häufigen Beteiligung, beispielsweise von hämolysierenden Streptokokken, kann jedoch angenommen werden, daß bakterielle und/oder virale Antigene als Auslöser fungieren, die eine bestimmte Lymphozytenpopulation zu starker Vermehrung anregen und so das Risiko erhöhen, daß kreuzreaktive Zellen körpereigene Antigene erkennen und dadurch die Autoaggression auslösen. Als körpereigene Antigene können sodann Protoglykane und Kollagene der Typen II, IX und XI fungieren. CD 4 positive T-Lymphozyten benötigen für die Antigenerkennung bestimmte Histokompatibilitätsantigene (MHC-Klasse II) auf der Oberfläche von antigenpräsentierenden Zellen, die gemeinsam mit abgebauten Antigenbruchstücken erkannt werden. Die übernormal häufige Assoziation von Histokompatibilitätsantigenen (HLA DR 4 und HNA DR 1) gilt daher als Indiz für die Beteiligung von T-Helferlymphozyten (3). Als weiterer Hinweis für die maßgebliche Beteiligung von (CD 4 positiven) T-Helferlymphozyten spricht das Vorkommen aktiver T-Lymphozyten in der entzündeten Synovialmembran, die Besserung der Grunderkrankung durch therapeutische Lymphozytenverminderung (Ductus-thoracicus-Drainage, Lymphknoten-Bestrahlung, Lymphapharese), sowie die klinische Besserung der rheumatoiden Arthritis bei Aids-Patienten (4, 5, 6).

Da es für die chronisch progredient verlaufende rA keine effektiven Behandlungsformen gibt, welche die Krankheitsursachen beheben (7), beschränkt sich die konventionelle Therapie auf Schmerzbekämpfung und Erhaltung der Mobilität ohne den chronisch fortschreitenden Krankheitsprozeß aufhalten zu können. Die Therapiestrategie im konventionell medizinischen Bereich besteht daher in einem multidisziplinären Vorgehen:

1. Der Gabe von Medikamenten:

- a) nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR)
- b) langwirksame Antirheumatika (LWAR)
- c) Immunsuppressiva

2. Physikalische Anwendung

3. Gesundheitserziehung des Patienten mit dem Ziel seine Lebensgewohnheiten zu ändern (8)

Aufgrund der bislang aufgeklärten Zusammenhänge im immunologischen Bereich besteht ein großes Interesse, spezifische Therapieziele für eine rA-Therapie herauszuarbeiten, um den Entzündungsprozeß nachhaltig zu beeinflussen. Folgende Immuntherapeutika wurden dabei untersucht:

1. Gepoolte Immunglobuline
2. Monoklonale Antikörper
3. T-Zellimpfstoffe
4. Gammainterferon

Aufgrund der oben geschilderten zentralen Bedeutung hat man sich vor allem darauf konzentriert, monoklonale Antikörper gegen am Entzündungsprozeß beteiligte T-Lymphozyten oder Zytokine zu entwickeln (9, 10, 11, 12). Einen offensichtlich anderen Weg beschreitet die T-Zellvakzination, bei der bestrahlte, autoreaktive T-Zellen in Analogie zu mikrobiellen Impfungen einen Schutz vor Autoimmunerkrankungen durch Behandlung mit den attenuierten Erregern bewirken (13, 14). Die T-Zellvakzination sei am Beispiel der experimentellen autoimmunen Encephalitis (EAE) erläutert. Die EAE (die als Tiermodell der multiplen Sklerose gilt) kann in verschiedenen Tierstämmen durch Immunisierung mit dem basischen Protein (BP) aus den Myelinscheiden in komplettem Freund'schen Adjuvans (CFA) induziert werden. In den Tieren entwickeln sich nach 10 Tagen aufsteigende Lähmungen, die sich, nach Progredienz über einige Tage, nach einer Woche wieder zurückbilden. Durch wiederholte Antigenstimulation *in vitro* ließen sich aus mit BP immunisierten Lewis-Ratten BP spezifische T-Zellen gewinnen (15). Diese Zellen konnten im aktivierten Zustand die Erkrankung auf gesunde Tiere übertragen. Es handelte sich also um eine reine T-Zell vermittelte Erkrankung. Wurde in der Lewis-Ratte eine EAE ausgelöst, erwarben die Tiere eine Immunität gegen die Erkrankung: Weder durch aktive Immunisierung noch passiven Transfer spezifischer Zellen konnte ein erneuter Schub der Erkrankung ausgelöst werden.

Neuere Daten zeigen, daß Tiere, die eine EAE überwinden, spezifische Peptide des T-Zellrezeptors krankmachender T-Zellen erkennen (16). Auch bei menschlichen Autoimmunerkrankungen lassen sich Hinweise einer solchen antiidiotypischen Erkennung von T-Zellen finden. Es gilt als gesichert, daß eine T-Zell rezeptorspezifische Erkennung auch durch T-Zellvakzination induziert wird. Nicht gesichert ist, ob T-Zellrezeptorpeptide allein oder in entsprechendem Adjuvans einen ähnlichen oder gleichen Effekt haben können wie die T-Zellvakzination. Zur idiotypischen Erkennung der eigentlichen Spezifität der T-Zellvakzination und damit zur Induktion einer schützenden Immunantwort ist die Präaktivierung vakzinierender T-Zellen unbedingte Voraussetzung. Inzwischen wurden T-Zellen entdeckt, die spezifisch andere T-Zellen erkennen, unabhängig von deren Idiotyp. Diese Reaktion wird antiertotypisch (von griechisch: Ergon = Aktivität) genannt (17). Das stimulierende Molekül auf den aktivierten T-Zellen, das Ergotop, das während der Aktivierung *de novo* synthetisiert wird, ist bisher nicht bekannt (18). Antiergotypische Zellen können effektiv eine EAE unterdrücken (17, 19).

Erste Studien sowohl bei Tieren (Rhesusaffen (20)) als auch bei Menschen mit MS (21) und rheumatoider Arthritis (22) zeigten keine entscheidenden Ergebnisse, erfreulicherweise aber auch keine nennenswerten Nebenwirkungen. In Einzelfällen konnten jedoch deutlich positive klinische und laborklinische Besserungen erzielt werden.

Der Einsatz monoklonaler Antikörper hat als Ziel die Depletion CD 4 positiver Zellen, die Behinderung der Antigenerkennung, die Blockade von Zytokinbindungen, die Störung von Zelladhäsion und Migration sowie die Behinderung akzessorischer Signale bei der T-Zellaktivierung. Besonders drastische unmittelbare Besserungen von Entzündungszeichen wurden mit Anti TNF Alpha-Antikörpern erzielt (23). Nebenwirkungen können prinzipiell hervorgerufen werden durch Antikörper gegen das tierische Immunglobulin sowie bei Antikörpern gegen den T-Zellrezeptor durch die Zytokinfreisetzungreaktion (24), die üblicherweise im Anschluß an die Applikation mit grippeähnlichen Symptomen wie Fieber und Schüttelfrost einhergeht. Eine potentielle Gefahr könnte in einer überschießenden

Immunsuppression durch immunmodulierende MAK, erkennbar an gehäuften Infektionen und der Entwicklung von Malignomen, bestehen.

Die autologe Immuntherapie -AHIT[®] hat sich zwischenzeitlich bei einigen Autoimmunerkrankungen in einem Maße bewährt, daß die meisten RVO-Kassen in Form der Einzelfallregelung sich an dieser Therapie auf Antrag beteiligen (bis 1997). Der allgemeinen Anerkennung steht jedoch noch das grundsätzliche Verständnis ihrer Wirkungsweise gegenüber, auch wenn sich dazu einige theoretische Ansätze anbieten (25). Es fehlt darüber hinaus an kontrollierten Studien, da diese sich im niedergelassenen Bereich nicht durchführen lassen und im klinischen Bereich offenbar noch einige Berührungspunkte bestehen. Das nunmehr gesicherte Modell der antiertotypischen Zellen bietet sich für die -AHIT[®] als mögliche Erklärung der Wirksamkeit an. Die klinische Anwendung der -AHIT[®] beruht auf der wahlweisen Anwendung von Polypeptidbruchstücken aus Urin und Serum des Patienten oder von Zellbruchstücken und Zellen, die in einer ozonangereicherten Atmosphäre gezüchtet wurden. Es gibt Erkrankungen, bei denen sich die Anwendung der Version A als überlegen zeigte, beispielsweise bei der Neurodermitis der Kleinkinder, aber auch Erkrankungen, bei denen sich Version B als deutlich überlegen erwies, beispielsweise bei der Psoriasis des Erwachsenen (26). Die Therapiestrategie bei der rA steht in der wechselweisen Anwendung beider Versionen. Im Laufe einer langjährigen Erfahrung hat es sich herauskristallisiert, daß der rA-Patient besonders heftig auf die Applikation der autologen Seren reagierte, gleichgültig ob dies in oraler oder parenteraler Form geschah. Wie beim übrigen Patientengut auch, geschah dies in Form von Erstverschlimmerungen. Um den Patienten über diese erste Reaktionsphase hinwegzuhelfen, hat sich eine Dosis in einer Verdünnung von 1:10¹² als parenterale Initialdosis herauskristallisiert. Aufgrund des Beginns mit einer Verdünnung von 1:10¹² besteht die Schwierigkeit beim rA-Patienten in der sehr langwierigen Behandlung mit der -AHIT[®]. Eine sinnvolle Steigerung der Dosis kann durch eine Beschleunigung der horizontalen Therapielinie erfolgen, d.h. durch häufigeres Spritzen, im Gegensatz zur vertikalen Therapielinie (Erhöhung der Einzeldosis), die mit der Gefahr der Initialverschlimmerung verbunden ist (siehe Abb. 1).

Der wechselweise Einsatz von Polypeptiden und Bestandteilen von in vitro aktivierten Zellen läßt Anklänge an die T-Zellvakzination vermuten und bietet eine mögliche Erklärung für die Wirksamkeit dieser Therapie durch die Induktion antiertotypischer Zellen. Nach einer T-Zellvakzination bildet sich erst die antiertotypische Antwort heraus, bevor eine antiidiotypische Antwort meßbar wird (18). Da nur aktivierte T-Zellen effektiv vakzinieren können, ist möglicherweise darin eine physiologische Funktion der antiertotypischen Reaktion zu sehen: Nach der Erkennung der aktivierten T-Zellen erfolgt die Erkennung des Idiotyps und, wenn physiologisch sinnvoll, eine regulative Antwort. Auch humorale Faktoren scheinen über diesen zellulären Regulationsmechanismus hinaus eine Rolle zu spielen: Wenige Tage nach einer T-Zellvakzination bilden Lewis-Ratten IgG Anti-T-Zellantikörper, die teilweise T-zellspezifische Antigene und teilweise ubiquitäre Antigene erkennen. Letzteres konnte bei den Seren der -AHIT[®] nachgewiesen werden (27). Ähnliche Antikörper werden von den Lewis-Ratten bei der Überwindung einer EAE gebildet. Diese Antikörper allein können zwar eine EAE nicht unterdrücken, aber Schnelligkeit und Intensität dieser IgG-Antwort läßt darauf schließen, daß durch die T-Zellvakzination lediglich ein präformiertes Netzwerk angestoßen wird. Ein zweites Indiz für den geschilderten Mechanismus wäre die starke Proliferationstätigkeit mit besonderem T-Zellreichtum (28), ausgelöst durch die Zugabe einer 1%igen Lösung autologer Polypeptide zu einer körpereigenen Lymphozytenkultur. Unabhängig von diesen Ausführungen führt die -AHIT[®] bei Patienten, die unter dieser Therapie stehen, zu einer Reduktion der Interleukin 2 Rezeptoren, wie das versuchsweise bei rA-Patienten von Kyle et al. (29) mit Anti CD 25 MAK (IgG) von der Ratte versucht wurde. Beim eigenen Patientengut kommt es gleichzeitig zu einem massiven Anstieg von Gammainterferon und Interleukin. Diese Nachweise beziehen sich allerdings auf Patienten mit Neurodermitis (30). Gegenüber der Therapie mit rekombinantem Gammainterferon hat die -AHIT[®] allerdings den entscheidenden Vorteil der Produktion körpereigener individualspezifischer Zytokine. Auch wenn die ersten Therapieversuche mit MAK insgesamt von erstaunlicher Nebenwirkungsfreiheit waren, bleibt doch insgesamt ein

ungutes Gefühl angesichts des tierischen Fremdeiweißes, sowie der prinzipiellen Gefahr der Überimmunsuppression und deren Folgen.

Die Behandlung der Patienten erfolgt täglich enteral in Form einer Tropfenaufbereitung mit den autologen Lysaten in steigender Dosierung, sowie parenteral mit zweimal wöchentlicher Injektion in dauerndem Wechsel zwischen humoralen und zellulären AHIT-Präparationen. Anfangsdosierung ist regelmäßig 0,1 ml einer Verdünnung von 1:10¹² (Verdünnungsbezeichnungen D1 bis D12: Die homöopathische Dilutionsbezeichnung wurde der einfachen Schreibweise wegen übernommen, hat jedoch nichts mit homöopathischen Verschüttelungen gemein). Bei guter Verträglichkeit wird zunächst horizontal gesteigert, d.h. die Spritzenhäufigkeit wird erhöht, in zweiter Linie dann vertikal: Steigerung der Einzeldosis. Sehr bewährt hatte sich bei der Applikation eine aus der Neuraltherapie in vereinfachter Form entlehnte Spritztechnik, wobei sich folgende Injektionsareale als besonders effektiv erwiesen:

1. Kopfbereich, Schläfen, Injektionsrichtung Ganglion sphenoidale mit 20iger Nadel
2. Abdominalbereich: Quaddelung über Rippenbogen und Bauchdecke
3. Im Bereich des Rückens, 2 Querfinger beiderseits entlang der Dornfortsätze der Wirbelsäule (sogenannter Blasenmeridian in der Akupunktur) und, sofern die Spritztechnik beherrscht wird, Injektion am oberen Nierenpol
4. Injektion ins kleine Becken, an den Frankenhäuser'schen Plexus.
5. Narben im weitesten Sinne, insbesondere aber Appendektomie- und Mandelnarben.

Dazu wurden die autologen Lysate verdünnt mit bis zu 2 ml Procain 1% oder Xylocain 1%. Bei dieser Injektionstechnik wurde häufig sofortige Schmerzerleichterung oder gar Schmerzbefreiung erzielt im Sinne des Sekundenphänomens nach Huneke. Zwar führt dies bei echten rA-Patienten nicht zu einer dauerhaften Schmerzbefreiung, vom Patienten wird jedoch die vorübergehende Erleichterung und Steigerung der Lebensqualität dankbar registriert. Insgesamt hat man den Eindruck einer Beschleunigung des Heilungsprozesses. Diese Spritztechniken werden regelmäßig jedoch nur einmal in der Woche oder einmal alle 14 Tage durchgeführt. Ansonsten erfolgt normale subkutane Injektion.

Ein gewisses Problem stellt das Absetzen von Cortison und sonstigen Immunsuppressiva, bspw. Methotexat, dar. Dies geschieht, wie auch bei anderen Indikationen üblich, ausschleichend. Gerade aber stärkere Immunsuppressiva, wie etwa MTX, sind häufig durch eine Art Schwellendosis gekennzeichnet, d.h. das Unterschreiten einer bestimmten Grenzdosis verstärkt erneut die Beschwerden, auch wenn dies sehr vorsichtig und über lange Zeitläufe ausschleichend geschieht. In solchen Fällen sind häufig mehrere Anläufe notwendig, bis letztendlich das Medikament langsam ausschleichend abgesetzt werden kann.

Das durch die individuelle Fertigung mögliche sehr breite Indikationsgebiet hat zwangsläufig den Nachteil, daß der Bedarf an wissenschaftlich fundierten Statistiken nicht in der gewünschten Geschwindigkeit geliefert werden kann. Es sei daher erlaubt, zunächst auf einige Kasuistiken zu verweisen, deren Aussagekraft ausreichen dürfte, den Wert dieser Therapie bei der Indikation rA zu unterstreichen. Da Papier bekanntlich geduldig ist, wurden in einigen Fällen die klinischen Ergebnisse durch Stroboskop-Aufnahmen festgehalten. Gerade bei der Darstellung von Beweglichkeit und Bewegungsausmaß ist die Aussagekraft einer rein statischen fotografischen Dokumentation relativ dürftig. Stroboskop-Aufnahmen scheinen hier wesentlich plastischer, aussagekräftiger und instruktiver zu sein.

Kasuistiken:**Fall 1:** H., U., weiblich, 64 Jahre alt

Diagnose: chronische Polyarthrit, bestehend seit 10 Jahren, seit 1,5 Jahren deutlich progredient, 1950 eine Hepatitis durchgemacht, keine serologischen Parameter nachweisbar, Struma diffusa, bei der klinischen Untersuchung am 19.07.93 findet sich eine schmerzhafte Einsteifung sämtlicher Fingermittelgelenke. Cortison und NSAR sprechen auf das Beschwerdebild nur schwach an.

Behandlungsbeginn ist der 21.04.94. Es wird zweimal wöchentlich subkutan injiziert in einer Verdünnung von 1:10¹².

Am 06.06.94 kann erstmals eine Besserung der Hände konstatiert werden. Die Fingermittelgelenke sind deutlich beweglicher, der Schmerz hat nachgelassen.

Die Patientin ist sehr konsequent in der Einnahme der Medikamente und in der Abfolge der Injektionen. Es kommt zur kontinuierlichen Besserung der klinischen Symptomatik, so daß am 23.11.94 bei einer Dosis von 0,5 in einer Verdünnung von 1:10⁸ an der linken Hand erstmalig vollständiger Faustschluß möglich ist. Rechts ist die Beweglichkeit weiterhin gebessert, es kann jedoch noch keine Faust geballt werden. **Die Patientin benötigt keinerlei Analgetica mehr.**

Befund vom 31.07.95: **Faustschluß ist nun beidseitig möglich, die Patientin ist effektiv beschwerdefrei und kann wieder ihrer Hausarbeit nachgehen.** Derzeitige Dosis: 0,8ml in einer Verdünnung von 1:10³.

Fall 2: M., B., weiblich, 53 Jahre alt

Diagnose: Seropositive chronische Polyarthrit. Die Erkrankung besteht seit einem Jahr und ist trotz Einsatz von hochdosierten NSAR-Azulfidinen, auch parenteral, hochdosiertem Cortison, auch parenteral, stark progredient. Beginn der rA in den Sprunggelenken. Es werden nach und nach sämtliche Gelenke erfaßt. Die Patientin kann sich nur mit Gehstützen fortbewegen. Die Handgelenke werden durch Manschetten geschützt.

Behandlungsbeginn ist der 25.02.92.

Am 03.04.92 berichtet die Patientin, keine Ruheschmerzen mehr zu haben.

Befund vom 25.05.92: Die Patientin entwickelt vorübergehend Symptome ähnlich einer dermatopen Myositis.

Befund vom 15.07.93: Die Patientin benötigt noch immer Decortin in niedrigen Dosen, 5 mg/die, sowie Effekton Retard, jedoch sind die Hände nun soweit beweglich und schmerzfrei, daß sie sowohl die Manschetten ablegen als auch die Stützen weglegen kann.

17.10.93: Die Therapieserie ist beendet.

Rücksprachen im Januar 94 sowie im Laufe des Jahres 95 ergeben, daß die Patientin nunmehr alle Medikamente absetzen konnte. Sie ist vollständig beschwerdefrei und kann in den Arbeitsprozeß wieder eingegliedert werden (es war bereits Berentung vorgesehen). Bis heute kein Rückfall.

Laborwerte:

	CRP	RF	ASL (AST)	BSG
18.03.92	7,58 mg/dl	111 IU/ml	negativ	70/84
13.05.92	4,49 mg/dl	negativ	negativ	48/79
06.08.92	3,00 mg/dl			
17.09.92	3,24 mg/dl	negativ	negativ	20/38
18.01.93	0,80 mg/dl	25 IU/ml		
27.04.93	negativ	negativ	negativ	12/22
19.07.93	0,24 mg/dl	59 IU/ml	< 20 IU/ml	11/22

(siehe photographische Dokumentation)

Fall 2:



Fall 2:



Fall 3: F., G., weiblich, 50 Jahre alt

Diagnose: Die Patientin hat seit 2 Jahren rA. Sie ist eingestellt auf Ibuprofen 400 sowie Resochin. Befallen sind in besonderer Weise Handgelenke sowie Fingergrund- und Fingermittelgelenke. Das Leiden ist trotz intensiver konventioneller Therapie kaum zu beeinflussen.

Behandlungsbeginn ist der 09.11.94.

Zwei Monate nach Behandlungsbeginn gehen die Schwellungen an Finger- und Handgelenken zurück. Die Steife lockert sich etwas.

Fünf Monate nach Behandlungsbeginn sind die Finger deutlich beweglicher, die periartikulären Schwellungen sind reduziert, auch die Schmerzen haben nachgelassen.

Im April 95 ist die Patientin schmerzfrei. Sie kann nun wieder ihre Ringe tragen und normale Verrichtungen im Haushalt ausführen. Sie spürt nur noch bei Wetterwechsel ein Kribbeln in den Fingern, ansonsten ist sie **beschwerdefrei. Sie benötigt keine NSAR oder sonstige Analgetica mehr.**

Fall 4: H., B., männlich, 59 Jahre alt

Diagnose: Der Patient leidet seit einem halben Jahr an einer rheumatischen Myositis. Es besteht Zustand nach Hepatitis A, 1979 Hepatitis B. Der Patient hatte mehrmals Ostitiden im Kiefer, als Kind hatte er Bronchialasthma, es bestehen mehrere nachgewiesene Allergien. Seit einem halben Jahr in üblicher Weise konventionell behandelt mit NSAR und Cortison. Das Leiden verschlimmert sich zusehends. Er entschließt sich zur -AHIT-®.

Behandlungsbeginn ist der 12.08.93.

Am 13.09.93 kommt es im Rahmen einer Myokarditis zu einer deutlichen Herzinsuffizienz. Patient wird digitalisiert. Im Laufe des November kommt es zu einer Erstverschlimmerung: eine Kniegelenkspunktion ist erforderlich. Beschwerden in den Nieren treten auf, im Sediment sind Nierenepitelien und Urate zu erkennen.

30.12.93: Während einer Grippe bessert sich das Rheuma vorübergehend.

Im Laufe des Jahres 94 wird die Symptomatik immer besser. Der Patient, der nur mühsam Treppen gehen konnte, kommt jetzt mit leichten Schritten die Stufen hoch. Die Beweglichkeit im Schultergürtel ist wesentlich gebessert. **Ein bereits eingeleitetes Rentenverfahren wird gestoppt. Der Patient wird wieder in den Arbeitsprozeß eingegliedert. Bis heute kein Rückfall mehr. Alle einschlägigen Medikamente können abgesetzt werden.**

Laborwerte:

	CRP	RF	ASL (AST)	BSG
07.07.93			< 20 IU/ml	
27.01.94	7,28 mg/dl	15 IU/ml	75 IU/ml	70/84
23.03.94	7,08 mg/dl	9 IU/ml	63 IU/ml	55/83
25.04.93	7,86 mg/dl	10 IU/ml	47 IU/ml	72/78
26.05.94	4,86 mg/dl	< 5 IU/ml	< 20 IU/ml	62/76
07.07.94	4,25 mg/dl	< 5 IU/ml	37 IU/ml	40/65
25.08.94	1,03 mg/dl	< 5 IU/ml	27 IU/ml	13/28

(siehe photographische Dokumentation)

Fall 4:



Fall 4:



Fall 5: K., M., weiblich, 49 Jahre alt

Diagnose: Weichteilrheuma, beginnendes Sharp-Syndrom. Die Patientin klagt seit Jahren über kühle, feuchte Hände, Atemnot beim Treppensteigen sowie gelegentliches Herzstechen. Seit Mitte 93 kommen hinzu: Schwellungen der Hände und Füße, besonders morgens, Schwäche beim Treppensteigen, Schmerzen in der Muskulatur bei längerem Stehen. Die Patientin ist Lehrerin, zeitweise versagt die Muskelkraft der Arme beim Schreiben an der Tafel.

Behandlungsbeginn ist der 24.02.94.

Am 08.09.94 sind RNP-Antikörper erstmals negativ (vorher 33 U/ml). Die früher positiven antinukleären Faktoren (IFT) sind am 22.08.94 negativ.

Die Patientin wird im Laufe eines Jahres effektiv beschwerdefrei, kann alle Medikamente absetzen und Ihren Beruf wieder uneingeschränkt ausüben. Bei den Laborkontrollen liegt nur die Blutsenkung etwas höher bzw. die antinukleären Faktoren und RNP-Antikörper.

Laborwerte:

	RNP	ANA	BSG
23.07.91			9/15
19.10.93			13/24
05.01.94	33 U/ml	positiv	
19.08.94			8/16
22.08.94		negativ	

Fall 6: Sch., H., männlich, 51 Jahre alt

Diagnose: Primär chronische Polyarthrit seit 1963. Es besteht eine Hyperurikämie mit „regelmäßigen“ Gichtanfällen, Hypertonus, eine rheumatische Myokarditis, weswegen eine Schrittmacher-Implantation notwendig war. 1963 erfolgte eine Tonsillektomie. Der Patient steht auf Dauermedikation von Amuno, 16 mg Urbason pro Tag, Azulfidine, Modip.

Behandlungsbeginn ist der 24.06.92.

Am 01.09.92 tritt eine Pollakisurie auf, der Patient hat zwischenzeitlich Berufsunfähigkeitsrente eingereicht.

Am 21.09.92 können die Medikamente, insbesondere Cortison, reduziert werden. Der Patient stellt fest, daß er insbesondere auf die orale Applikation der -AHIT-® gut reagiert.

Am 13.01.93 wird deshalb eine Schnelldesensibilisierung mit der D₂-Dilution der zellulären AHIT-Phase durchgeführt. Da er bei der initialen Blutentnahme zur -AHIT-® eine teilweise Reinfusion ozonisierten Eigenbluts erhält und mit seinen kardialen Beschwerden darauf günstig reagiert, wünscht er von Zeit zu Zeit immer wieder eine hyperbare Ozontherapie, die ihm in unregelmäßigen Abständen verabfolgt wird. Sämtliche Antirheumatica werden nach und nach abgesetzt.

Die Beweglichkeit der Gelenke wird unter dieser kombinierten Therapie zusehends besser, so daß am 25.01.94 erstmals **vollständige Beschwerdefreiheit** erzielt wird.

Nach Rücksprache am 18.10.95 sagt der Patient, daß er nach mehr als einjähriger vollständiger Beschwerdefreiheit nunmehr wieder etwas Gelenkschmerzen verspüre. Er möchte daher die -AHIT-® wiederholen.

Der Verlauf der Laborkontrollen und einschlägigen Parameter ist der nachfolgenden Tabelle zu entnehmen.

Laborwerte:

	RF	CRP	BSG
03.06.92	negativ	4,23 mg/dl	28/44
26.08.92	negativ	2,91 mg/dl	20/32
19.02.93			8/14
22.06.94	negativ	1,23 mg/dl	8/16

Fall 7: R. M., weiblich, 31 Jahre alt

Diagnose: Mischkollagenose seit 1987. Es besteht eine Mischsymptomatik im Sinne einer Sklerodermie, einer Dermatomyositis sowie eines Lupus erythematodes. Im Vordergrund stehen die Symptome kardialer Schmerz, Kraftlosigkeit und Unbeweglichkeit der WS.

Die Patientin wurde behandelt mit systemischer Cortisontherapie, tägliche Dosis 30 mg Decortin. Nach eigenmächtigem Absetzen des Cortisons, drastisches Rezidiv. Die Diagnose Myositis wird histologisch gesichert, ab 1993 neue Cortisonbehandlung täglich 75 mg Cortison sowie MTX. Ende 1993 ausschleichende Behandlung bis zu 7,5 mg Prednisolon, die Patientin setzt auf eigene Verantwortung MTX ab. Erneute Verschlimmerung der klinischen Situation.

Beginn der AHIT-Behandlung mit einer Verdünnung 1 : 1 000 000 000 000 (D12) Anfang 1997. Patientin benötigt wieder Decortin 20 mg am Tag, sodaß erneut ausschleichend abgesetzt wird. Im Sommer 1997 kann bei einer Dosis von 1 ml einer D 10 der autologen Lysate erstmals eine Verbesserung der Klinik festgestellt werden mit erhöhter Beweglichkeit der WS, deutlicher Schmerzbefreiung bei Bewegung.

Im Februar 1998 Fortsetzung der Behandlung mit 2. AHIT-Serie. Diesmal Beginn mit einer Initialdosis im D 6- Bereich (1 : 1 000 000). Bis Mai 1998 weitere deutliche Besserung der der Klinik, insbesondere im Bereich der Herzbeschwerden. Cortison wird sehr langsam ausschleichend abgesetzt, letzte Dosis 2,75 mg Decortin. Die Herzbeschwerden sind vollständig beseitigt. Die Klinik korreliert mit der Verbesserung der Laborwerte, insbesondere die herzspezifischen Enzyme betreffend.

(siehe Laborwerte)

Fall 8: W. F., männlich, 25 Jahr alt

Diagnose: Es besteht seit 12/88 ein Sicca-Syndrom. Bei dem Patienten wird wiederholt Streptokokkus faecalis im Urin nachgewiesen.

Der Patient wird therapiert mit 15 mg Decortin und Lantarel 10 pro Tag, außerdem in wechselnder Dosierung Resochin und MTX. Das Leiden läßt sich damit jedoch kaum unter Kontrolle bringen, insbesondere die Schmerzen in den Sprunggelenken sind kaum zu beherrschen. Wiederholte stationäre Aufenthalte sind unter diesen Bedingungen erforderlich.

Beginn der Behandlung mit -AHIT-® in 12/93. Bis Februar 94 kann das Cortison um die Hälfte reduziert werden. Bis April wird Cortison auf 2,5 mg reduziert, MTX jedoch in einer Dosis von 2,5 mg pro die beibehalten. Im August 1994 erneuter Schub, erneut Dosis von 15 mg Decortin pro Tag, anschließend sofortige ausschleichende Reduktion der Dosis.

In 11/94 sind erstmalig die ANA trotz Absetzen der Immunsuppressiva negativ. Im März 1995 wird die erste Behandlungsserie abgeschlossen mit einer deutlichen Besserung der klinischen Symptomatik. Deutliche Schmerzlinderung im Bereich der Sprunggelenke, die in ihrer Beweglichkeit stark schmerzhaft eingeschränkt waren.

In 6/95 Wiederaufnahme der AHIT-Behandlung mit einer neuen Behandlungsserie. Der Patient benötigt in 9/95 erneut 7,5 mg Cortison pro Tag, 15 mg Metotrexat pro Woche sowie 1 Resochin. In 5/96 kann Metotrexat auf 10 mg reduziert werden sowie Cortison auf 5 mg.

Die Behandlung wird zügig fortgesetzt und der Patient ist in 5/97 erstmals vollständig beschwerdefrei. In 7/97 wird eine dritte Behandlungsserie begonnen, wobei jetzt keinerlei Immunsuppressiva mehr eingesetzt werden.

Der Verlauf der Laborparameter ist den nachfolgenden Tabellen zu entnehmen. Der Patient ist jetzt vollständig beschwerdefrei und kann sich nach eigenem Bekunden wieder vollzeitlich seinem Beruf widmen (angehender Jurist).

(siehe Laborwerte)

Fall 7

2. AHIT-Serie

Parameter	Normalwerte	Datum	Datum	Datum	Datum	Datum	Datum	Datum	Datum
		17.06.1997	06.08.1997	23.09.1997	28.10.1997	21.11.1997	27.02.1998	09.03.1998	31.07.1998
IgG mg/dl	700-1600		1 806		1 651	1 620	1 589	1 751	1 425
IgA mg/dl	70-400		360			359		360	305
IgM mg/dl	305		116			106		100	87
Albumin %	58-70		62,7		63,8	62,1			66,4
Alpha - 1 -	1,5-4,0								
Globuline %			2,4		2,3	2,6			2,2
Alpha - 2-	5,0-10,0								
Globuline %			6,3		6,4	6,7			6,6
Beta -	8,0-13,0								
Globuline %			7,7		8,7	9,8			8,3
Gamma -	10,0-19,0								
Globuline %			20,9		18,8	18,8			16,5
Alpha									
HBDH U/L	55-140	171	171	120	112	97		86	96
CK U/L	< 70	253				66		45	
CK MB U/L	< 10	23	16,9	10,1	9,8			5	6,6
K mmol/L	3,8-5,0	4,57	5,05	5,95	6,35	7,15		5,04	4,34
CPK U/L	10,0-70,0		251	109	83				43
LDH U/L	120-240	277	264			159			151
Thromb./nl	150-400	354				444		438	355

Fall 8

Beginn der AHIT

Parameter	Normalwert	Datum	Datum	Datum	Datum	Datum	Datum	Datum	Datum	Datum	Datum	Datum	Datum	Datum
		26.03.92	08.10.93	28.10.93	03.12.93	30.12.93	10.02.94	11.02.94	07.04.94	19.05.94	14.07.94	15.09.94	17.11.94	23.12.94
G-Eiweiß	66-83 %			78	81				81		77	78		
	6,5-8,1 g/l	7	7					7,8						
Albumin %	58-72			59,9	63,2			63,6	64,9		62	64		
	3,8-5,0 g/l		4,4											
Alpha-1-														
Globuline %	2,0-4,0			3,4	3,3			3,1	3,4		3,2	2,6		
Alpha-2-														
Globuline %	4,0-9,0			8,2	7,3			7,6	7,3		7,9	6		
Beta-														
Globuline %	8,0-13,0			9,1	8,3			9,6	9,6		9,3	9,2		
Gamma-														
Globuline %	10,0-20,0			19,2	17,9			16,1	14,6		17,3	17,8		
Gamma-GT	6,0-28,0 U/l				7			6						
CRP	< 5 mg/l			1,66		0,34	0,68	1,3			1,24	0,41		6,5
BSG				35/62		7/20	14/36	11/20	14/37	13/32				
T-Lympho-	Zell./ UI													
zyten	>1500	360												
B-Lympho-	Zell./ UI													
zyten	100-450	90												
T4-	Zell./ UI													
Lymphozyten	>600	250												
T8-	Zell./ UI													
Lymphozyten	200-800	110												
VK-Zellen	Zell./ UI													
[0056/0016]	80-450	50												
VK-Zellen	Zell./ UI													
[03/56]	10-150	10												
Aktiv-T-	Zell./ UI													
Lymphozyten	0-100	30												
ANA				1,0:80		neg			1,0:160	01:40	neg		neg	
Lipase	30-200 U/l			< 190		< 190	< 190		< 190		< 190	< 190	< 190	
Amylase	25-115 U/l		48	57		59			59		59	63	51	

Zusammenfassung:

Rheumatoide Arthritis (rA) stellt als Autoimmunerkrankung eine Indikation für die -AHIT-® dar. In der vorliegenden Arbeit wurden die derzeit bekannten immunologischen Grundlagen der Erkrankung, sowie die daraus resultierenden Therapieansätze kurz gestreift und der -AHIT-® gegenüber gestellt. Aufgrund der bislang bekannten Effekte der -AHIT-® im Bereich immunologischer Parameter können dazu einige Berührungspunkte herausgearbeitet werden. Die Wirksamkeit der -AHIT-® wird dargestellt anhand einiger Kasuistiken von Patienten, deren klinische Verlaufparameter vor und nach Therapie miteinander verglichen wurden.

Anschrift des Verfassers:

Dr. med. Horst Kief
Londoner Ring 105

67069 Ludwigshafen

Literaturangaben:

- 1) *Markensen, J. A.*: Seminars Arthritis Rheum. 212 (supplement 1): 4 (1991)
- 2) *Sewell, K. L., D. E. Trentham*: Lancet I: 283 (1993)
- 3) *Nepom, G.T. et al.*: In: *Dupont, B.* (Ed.): Immunobiology of HLA. Vol. II, p. 404, New York 1989
- 4) *Paulus, H.E. et al.*: Arthritis Rheum. 20: 1249 (1977)
- 5) *Kotzin, B. L. et al.*: New Engl. J. Med. 305: 969 (1981)
- 6) *Dhiver, C. et al.*: AIDS 3: 835 (1989)
- 7) *Emmrich, F., A. Flügel, G. Burmester*: Die gelben Hefte 33: 160 (1993)
- 8) *Brooks, P. M.*: Die gelben Hefte 33: 142 (1993)
- 9) *Burmester, G. R., G. Horneff, F. Emmrich*: Baillieres Clin. Rheum. 6: 415 (1992)
- 10) *Kingsley, G., G. S. Panayi*: Baillieres Clin. Rheum. 6: 434 (1992)
- 11) *Veys, E. M. et al.*: Baillieres Clin. Rheum. 6: 455 (1992)
- 12) *Dayar, J. M., H. Fenner*: Baillieres Clin. Rheum. 6: 485 (1992)
- 13) *Ben-Nun, A., H. Wekerle, I. R. Cohen*: Nature 292: 60 (1981)
- 14) *Cohen, I. R.*: Immunol. Rev. 94: 5 (1986)
- 15) *Ben-Nun, A., H. Wekerle, I. R. Cohen*: Eur. J. Immunol. 11: 195 (1981)
- 16) *Kumar, V., E. Sercarz*: J. Exp. Med. 178: 909 (1993)
- 17) *Lohse, A. W. et al.*: Science 244: 820 (1989)
- 18) *Lohse, A. W. et al.*: Int. Immunol. 5: 533 (1993)
- 19) *Castedo, M. et al.*: J. Exp. Med. 177: 881 (1993)
- 20) *Lohse, A. W. et al.*: J. Autoimmun. 6: 121 (1993)
- 21) *Hafler, D. et al.*: Clin. Immunol. Immunopathol. 62: 307 (1992)
- 22) *van Laar, J. M. et al.*: J. Autoimmun. 6: 159 (1993)
- 23) *Wendling, D., E. Racadot, J. Wijdenes*: J. Rheumatol. 20: 259 (1993)
- 24) *Chatenoud, L. et al.*: new Engl. J. Med. 320: 1420 (1989)
- 25) *Kief, H.*: Die biologischen Grundlagen der autohomologen Immuntherapie: EHK 37 (3/1988)
- 26) *Kief, H., H. W. Christ*: Psoriasis-Therapie mit AHIT: EHK (9/1993)
- 27) *Hock, Dieter*: Elisa Testreihe des Anatom. Instituts d. Uni Heidelberg (Lit. beim Verfasser)
- 28) *Donnerstag, B., G. Ohlenschläger, L. Träger*: Therapiewoche, Dermatologie 21, 351 - 357
- 29) *Kyle, V. et al.*: Annals Rheum. Dis. 48: 428 (1989)
- 30) *Kief, H.*: Das Verhalten der Zytokine unter AHIT, Monografie (Lit. beim Verfasser)