

TOP Medizin



Einfluss von Iscador auf den Verlauf der Hepatitis C

Teil I: Turjanov MCh, Tomkevich MS, Malyshev NA, Blochina NP,
Bajdun LV, Gracheva LA, Lobyshev VI,

Teil II: Kogan EA, Demura SA, Azov AG, Tomkevich MS,
Turjanov MCh, Malyshev NA, Blochina NP

*Sonderdruck und Übersetzung aus:
TOP Medizin (russische Ausgabe),
2001, 6:29-32 (Teil I) / 2002, 1-2:26-31 (Teil II)*



Einfluss von Iscador auf den Verlauf der Hepatitis C

Teil I

Bereits seit mehreren Jahrzehnten breitet sich die Hepatitis C immer weiter unter der Weltbevölkerung aus. Berücksichtigt man die Ausbreitung und den chronischen Verlauf der Krankheit sowie die Tatsache, dass häufig junge Patienten betroffen sind, die sekundär eine Leberzirrhose und ein Leberzellkarzinom entwickeln können, so muss sie zu jenen Erkrankungen gezählt werden, die derzeit vordringlich eine maximal wirksame Therapie erfordern.

Die Viruspersistenz führt zu einer Immunschwäche des Organismus, wodurch die Progredienz der Virusinfektion gefördert wird. Gleichzeitig ist das Virus nur schwach immunogen und hochvariabel, was die Entwicklung spezifischer antiviraler Medikamente erschwert. Besondere Bedeutung bei der Kombinationstherapie der Hepatitis C kommt in letzter Zeit Präparaten zu, die die unspezifische Abwehr des Organismus erhöhen. Über eine derartige Wirkung verfügen Medikamente natürlicher Herkunft wie Marinol, Silybor oder Silymarin aus Mariendistelfrüchten. Weit verbreitet in der praktischen Therapie viraler Hepatitiden sind pflanzliche Kombinationspräparate, die Immortelle, Zichorie, Johanniskraut u. a. enthalten (3, 4, 5, 8, 20).

In der europäischen Fachliteratur der letzten Jahre werden die Resultate der Behandlung von Hepatitis B und C mit Präparaten aus der weissbeerigen Mistel – ISCADOR und ABNOBAVISUM – diskutiert. Beobachtet wurden bei längerfristiger Therapie (von 6 bis 18 Monaten) – nach initialem Anstieg – Abfall und Normalisierung der Serumtransaminasen, eine Absenkung der Viruslast sowie eine deutliche Verbesserung des Allgemeinzustands und der Lebensqualität der Patienten (7, 11, 19).

Die weissbeerige Mistel ist eine seit alters her bekannte Pflanze, die in der Volksmedizin breite Verwendung fand. Heute sind ihre grundlegenden Bestandteile gut erforscht: **Viscotoxine** und **Lektine**, welche verschiedene Phasen im Zellzyklus der geschädigten

Zellen des Organismus beeinflussen. Experimentell wurde die Wirkung dieser Komponenten eines Präparats aus der weissbeerigen Mistel (Iscador) auf die Aktivität der Natürlichen Killer-Zellen, T-Helfer-Zellen und T-Suppressor-Zellen, auf die phagozytische Aktivität der Granulozyten sowie auf die Interferon- und Antikörperbildung ebenso nachgewiesen wie ihre virostatistische Wirkung (10).

In der vorliegenden Arbeit werden die Ergebnisse einer Untersuchung des Einflusses von Iscador auf den Verlauf der chronischen Hepatitis C vorgestellt.

Material und Methoden

In die Studie wurden 40 Patienten mit positiver HCV-RNA und positivem HCV-Antikörper-Test zwischen 18 und 40 Jahren eingeschlossen. Vom Zeitpunkt des Studienbeginns an verzichteten alle Teilnehmer auf die Einnahme von Präparaten mit synthetischen Wirkstoffen. Bei keinem der Teilnehmer gab es Hinweise auf eine zu einem früheren Zeitpunkt durchgemachte Hepatitis B. Die Bestimmung der Transaminasen erfolgte kinetisch mittels Cobas Mira Plus. Die Immunoenzym-Analyse mit Bestimmung der Marker der HCV-Infektion wurden mit den Testsystemen HEPANOSTIKA und LIA-TEK durchgeführt. Für die Bestimmung der HCV-RNA mittels PCR wurden «Amplicor»-Systeme von Hoffmann-La Roche eingesetzt. Für die Genotyp-Analyse wurden «Amplisens-50-R HCVgenotyp»-Reagenzien verwendet.

Untersucht wurden die phänotypischen Veränderungen der T-Zell-Lymphozyten unter Einfluss von Iscador: T-Helfer-Zellen (CD4), T-Suppressor-Zellen (CD8), die CD4/CD8-Ratio sowie der Anteil an Natürlichen Killer-Zellen (CD16, CD56), Aktivierungsmarkern (CD28), Fas/APO-1-Apoptose-Rezeptoren (CD95) und B-Lymphozyten (CD19). Darüber hinaus wurde der intralymphozytäre Gehalt an Zytokinen wie TNF- α , INF- γ und IL-2 bestimmt. Für diesen Teil der Untersuchung wurden Reagenzien der Firmen R&D, Dako, Coulter, Beckman u. a. verwendet.

Zur Behandlung wurde das Präparat Iscador (Weleda AG, Deutschland) 2-3 Mal wöchentlich subkutan injiziert, wobei die Dosierung individuell festgelegt wurde. Zur Bestimmung der Dosierung orientierten wir uns an der Verbesserung des Allgemeinzustands und an einem Anstieg der Transaminasen (ALT und AST) und des C-reaktiven Proteins im Blutserum von nicht mehr als auf das Zweifache der Ausgangswerte. Die Behandlungsdauer betrug 12 Monate mit anschliessender 6-monatiger Beobachtungszeit.

Die erzielten Resultate wurden nach den untersuchten Merkmalen gruppiert. Berechnet wurden die Mittelwerte sowie die mittleren quadratischen Abweichungen (Varianz) vor und zu verschiedenen Zeitpunkten nach Behandlungsbeginn. Aufgrund der individuellen Besonderheiten der Patienten und der damit verbundenen erheblichen Parameterstreuung wurde zwecks adäquater statistischer Bewertung der Resultate der Vorzeichentest verwendet, der ausserordentlich empfindlich für individuelle Verlaufsformen ist, ebenso der F-Test als Varianzverhältnistest. Wir betrachten Resultate mit $p < 0,25$ oder $p = 0,25$ als klinisch zuverlässig, d. h. in 75% der Fälle als unterschiedlich vom Ausgangsbefund.



Tabelle 1. Resultate der Genotypisierung der in die Studie eingeschlossenen Patienten.

1b	2b	1a	2a	3a	1a3a	1b3a	1b2b
10%	5%	5%	15%	10%	10%	15%	5%

Bei 30% der Patienten wurde der Genotyp nicht bestimmt.

Tabelle 2. Zahlenmässige Verteilung der mit Iscador behandelten Patienten nach ALT-Werten (in Prozent).

Zeit ab Therapie-Beginn	Bis 40 Einh.	41-100 Einh.	101-150 Einh.	Mehr als 150 Einh.
Anfang	0%	17%	22%	61%
1 Monat	5,5%	39%	39%	16,5%
3 Monate	17%	28%	22%	33%
6 Monate	11%	45%	22%	22%
8 Monate	28%	28%	0%	44%
10 Monate	11%	34%	11%	44%
12 Monate	12%	47%	12%	29%
15 Monate	35%	29%	18%	18%
18 Monate	33%	47%	20%	0%

Tabelle 3. Zahlenmässige Verteilung der mit Iscador behandelten Patienten nach Lymphozyten-Subpopulationen (in Prozent).

T-Lymphozyten	Bis 1000	1000-1500	1500-2000	Über 2000
Anfang	23%	45%	22%	11%
1 Monat	6%	47%	29%	18%
6 Monate	5%	28%	56%	11%
12 Monate	0%	76%	18%	6%
18 Monate	40%	27%	27%	6%
T-Helfer-Zellen	Bis 400	400-600	600-800	Über 800
Anfang	18%	23%	29,5%	29,5%
1 Monat	0%	18%	29%	53%
6 Monate	0%	16,5%	16,5%	67%
12 Monate	0%	25%	50%	25%
18 Monate	33%	7%	20%	40%
T-Supressor-Zellen	Bis 400	400-600	600-800	Über 800
Anfang	17%	45%	33%	5%
1 Monat	0%	35%	53%	12%
6 Monate	6%	18%	47%	29%
12 Monate	0%	18%	47%	35%
18 Monate	47%	27%	20%	6%
NK-Zellen	Bis 200	200-400	400-600	Über 600
Anfang	17%	39%	11%	33%
1 Monat	11%	33%	28%	28%
6 Monate	17%	50%	33%	0%
12 Monate	41%	29%	30%	0%
18 Monate	47%	27%	13%	13%
B-Lymphozyten	Bis 100	100-200	200-300	Über 300
Anfang	24%	47%	6%	23%
1 Monat	22%	45%	33%	0%
6 Monate	22%	50%	23%	5%
12 Monate	0%	24%	35%	41%
18 Monate	0%	24%	35%	41%



Ergebnisse

Die Therapie mit Iscador wurde von den Patienten gut vertragen. Praktisch von Beginn der Behandlung an stellten die Patienten eine Verbesserung ihres Allgemeinzustands fest, die während der gesamten Behandlungszeit und auch 6 Monate nach Absetzung des Präparats noch anhält. Unerwünschte Nebenwirkungen des Präparats wurden keine beobachtet.

Die Ausgangswerte von ALT und AST überstiegen in 61% der Fälle 150 Einheiten (*Tabelle 2*). Die Tabelle zeigt, dass in der Untersuchungsgruppe die Zahl der Patienten mit Tendenz zur Normalisierung der Enzymwerte im Verlauf allmählich zunimmt. Es muss jedoch festgehalten werden, dass die Initialreaktion auf das Präparat in einem Anstieg des ALT- und AST-Gehalts sowie anderer Parameter bestand. Wie sich im Verlauf der Studie zeigte, war dieser Anstieg von positiver prognostischer Bedeutung. Die Dynamik von ALT in der Untersuchungsgruppe wird unten ausführlich dargestellt.

Aus *Tabelle 2* ist ersichtlich, dass innerhalb von 18 Monaten nach Behandlungsbeginn (12 Monate Therapie und 6 Monate Nachbeobachtung) eine ständige Zunahme der Zahl von Patienten mit normalen ALT-Werten (0-33%) und eine Abnahme solcher mit hohen (mehr als 150 Einheiten) ALT-Werten (61-0%) zu beobachten ist. Die Dynamik von AST verlief analog. *Abb. 1* stellt die Dynamik der mittleren Werte dieser Enzyme während der gesamten Beobachtungszeit (18 Monate) dar. Das Diagramm zeigt in absoluten Werten den oben beschriebenen Initialanstieg der Transaminasen 3 Monate nach Behandlungsbeginn.

In *Tabelle 3* sind einige Gesetzmässigkeiten in der Veränderung der immunologischen Parameter dargestellt. Die meisten Parameter – CD3, CD4, CD8, CD16 – stiegen bei 57% der Patienten im ersten Monat der Behandlung an, während die absolute Zahl der





B-Lymphozyten im selben Zeitraum abnahm. Bei 29% ging die Zahl der B-Lymphozyten zurück, bei 14% gab es keinerlei Veränderung. Bei einem Teil der Patienten wurde ein Anstieg der Immunparameter 6 Monate nach Behandlungsbeginn beobachtet. Gegen Ende der Behandlung kehrten die Werte häufiger bis zum Ausgangsniveau zurück oder blieben sogar darunter. Bei vielen Patienten hielten die positiven Veränderungen der Immunparameter während 6 Monaten nach Absetzung des Präparats an.

Es ist deutlich zu erkennen, dass die meisten der genannten Parameter bei Patienten mit Hepatitis C im Therapieverlauf in einen mittleren Wertebereich übergehen, während sich zu Beginn und 6 Monate nach Abschluss der Behandlung ein grosser Teil im äusseren oberen und unteren Wertebereich verteilt. *Abb. 2* zeigt die Dynamik der Veränderung phänotypischer Charakteristika der Lymphozyten (in absoluten Werten) im Therapieverlauf, mit einem Maximum im 1.-6. Monat nach Behandlungsbeginn.

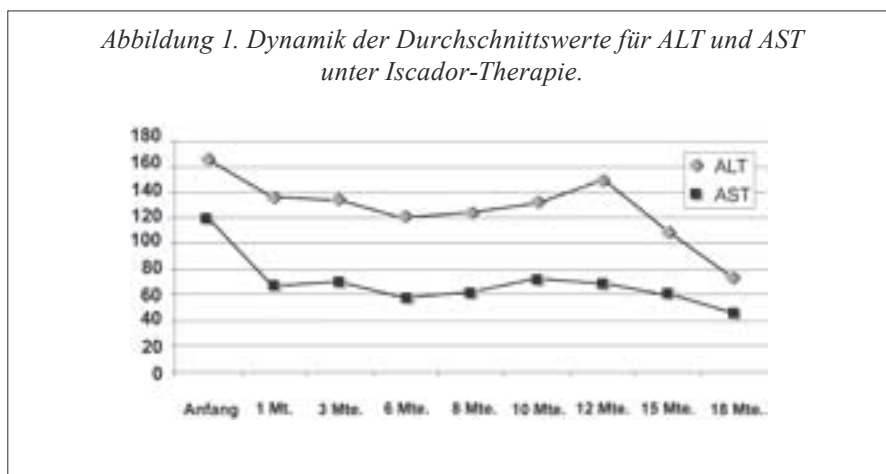
Die Parameter CD28 und CD95 sind Aktivierungsmarker, die – insbesondere bei Patienten mit Hepatitis C – während des Therapieverlaufs ebenfalls Veränderungen unterliegen, wobei sie ein Maximum durchlaufen und dann kontinuierlich abnehmen. *Tabelle 4* und *Abb. 3* zeigen, dass die Dynamik des Anteils zytokinproduzierender Lymphozyten unter Therapieeinfluss dieselben Gesetzmässigkeiten aufweist wie die anderen Parameter, d. h. ein ungleichmässiges Veränderungsprofil mit einem Maximum bei in der Regel 1-3 Monaten nach Behandlungsbeginn.

Die Viruslast, die vor Beginn der Behandlung und alle 6 Monate während der Behandlungs- und Beobachtungszeit bestimmt wurde, sank tendenziell ab, allerdings wurde trotz des guten Allgemeinzustands der Patienten und der positiven Dynamik der biochemischen Aktivitätsmarker der Hepatitis C keine Viruseradikation beobachtet.

Tabelle 4. Durchschnittliche Dynamik der Zytokinproduktion der Lymphozyten im Blut der mit Iscador behandelten Patienten (in Prozent).

	Interleukin-2	Interferon- γ	Tumornekrosefaktor- α
Anfang	4,58	6,87	20,27
Nach 1 Monat	16,36	19,05	30,39
Nach 6 Monaten	11,17	9,9	18,78
Nach 12 Monaten	2,16	4,94	3,91
Nach 18 Monaten	0,61	3,77	1,46

Abbildung 1. Dynamik der Durchschnittswerte für ALT und AST unter Iscador-Therapie.



Die nichtparametrische statistische Auswertung aller Daten zeigt eine hohe Zuverlässigkeit der erhaltenen Resultate sowohl hinsichtlich der Dynamik der biochemischen Marker als auch der Immunparameter ($p < 0,1$). Es muss betont werden, dass die erhobenen positiven Resultate bei der Mehrheit der untersuchten Patienten während der 6-monatigen Nachbehandlungszeit erhalten blieben.

Diskussion der Ergebnisse

In der Literatur werden zahlreiche Ursachen für den chronischen Verlauf der Hepatitis C diskutiert, wobei die Auffassungen in dieser Frage uneinheitlich sind.

Als eine der Ursachen für einen chronischen Verlauf ist die direkt-zytotoxische Wirkung des Hepatitis-C-Virus auf die infizierte Zelle bekannt, die zum Zelltod ohne Beteiligung des Immunsystems führt (13, 18). Andererseits wird aber auch auf die Rolle des Immunsystems hingewiesen. So wurde

festgestellt, dass bei Personen, die eine anhaltende Remission aufweisen, die Immunantwort des T-Zell-Systems (CD4-Zellen, CD8-Zellen, Makrophagen, natürliche Killer-Zellen u. a.) stärker ausgeprägt ist (16). Gleichwohl kann keine deutliche Korrelation zwischen dem Vorhandensein zytotoxischer T-Lymphozyten und der Entzündungsaktivität in der Leber festgestellt werden (15, 21). Die meisten Autoren weisen auf die Ausbildung einer Th1-Immunantwort bei Hepatitis C hin, was verglichen mit einer Th2-Antwort die prognostisch günstigere Variante darstellt (12). Indem sie die entsprechenden Zytokine produzieren, leiten Makrophagen und T-Helfer-Zellen die Effektorphase der Immunreaktion ein – die zelluläre Immunantwort.

Andere Arbeiten stellen fest, dass – neben ihrem positiven Effekt – die Zytokine, die als Verteidigungsphalanx in Reaktion auf die virale Belastung gebildet wurden, beim Erreichen übermässig hoher Konzentrationen im Organismus und infolge ihrer proin-





flammatorischen Wirkung beginnen, schädlich auf das Ziel des Hepatitis-C-Virus einzuwirken, nämlich auf die Leberzellen (9).

Die in der Studie vorgestellten Resultate belegen überzeugend die positive Wirkung des untersuchten Präparats auf die **Ausbildung und Entwicklung von Immunreaktionen** bei Patienten mit chronischer Hepatitis C. Bereits 1 Monat nach Behandlungsbeginn lässt sich bei einem Teil der Patienten ein Anstieg der Produktion von CD-4, CD8- und NK-Zellen feststellen, die nach Abschluss der Behandlung allmählich in eine andere Tendenz übergeht – eine Erhöhung von CD19+-Zellen (B-Zellen). Gleichzeitig – bei initial gesteigerter Produktion proinflammatorischer Zytokine (Th1-Typ) – lässt sich nach 1 Monat Therapie eine gesteigerte Produktion proinflammatorischer Zytokine in den Lymphozyten der infizierten Patienten beobachten, die während der weiteren Behandlung mit Iscador jedoch rasch abnimmt.

Die grundlegenden biochemischen Parameter der Hepatitis-Aktivität (ALT, AST, C-reaktives Protein) zeigen tendenziell ebenfalls einen Abfall im Serum nach einem anfänglichen «entzündungsfördernden» Anstieg. Diese Dynamik der Transaminasen ist äusserst wichtig bei der Festlegung der optimalen Therapiemodalitäten, da sie eine streng individuelle Bestimmung der minimalen und ausreichenden Dosis erlaubt. Eine solche Tendenz zur individuellen Wahl der erforderlichen Dosis biologischer Präparate zeichnet sich in letzter Zeit in der Literatur deutlich ab. Einige Autoren (1) sind der Ansicht, dass eine individuelle Dosierung bei der Interferontherapie auch die Wirksamkeit der Behandlung steigert. In Kenntnis der Tatsache, dass die Initialreaktion auf die Verabreichung des Präparats in einem gewissen Anstieg der Enzymwerte besteht, ist es in erster Linie angezeigt, Iscador mit niedrigen oder leicht erhöhten Werten dieser Parameter zu verschreiben.

Die vorliegenden Daten erlauben es, Iscador als aussichtsreiches Präparat

Abbildung 2. Dynamik des Lymphozyten-Phänotyps unter Iscador-Therapie.

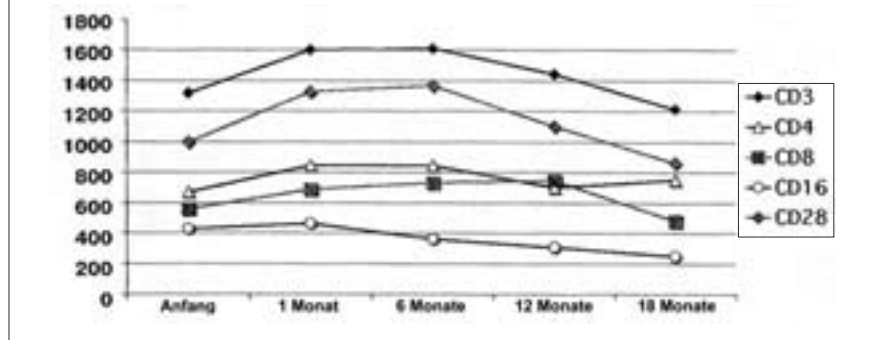
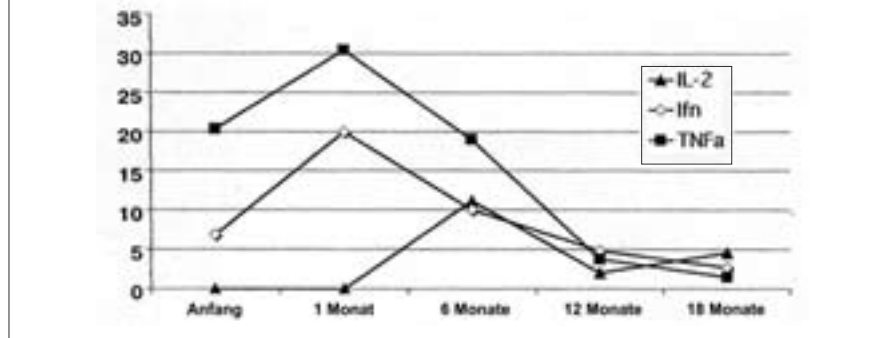


Abbildung 3. Dynamik der Zytokinproduktion der Lymphozyten unter Iscador-Therapie.



zur Therapie der Hepatitis C zu betrachten. Nach den von uns erhobenen Daten sowie unter Berücksichtigung der individuellen Charakteristika der Patienten und der Lebensdauer der Leberzellen (12 Monate) sollte die Behandlungsdauer nicht weniger als 12 Monate betragen, bei einigen Patienten kann sie bis auf 18 Monate ausgedehnt werden.

Zusammenfassung

1. Bei Patienten mit Hepatitis C förderte Iscador Abfall und Normalisierung der Serumtransaminasen 8-12 Monate nach Therapiebeginn.
2. Iscador übte eine ausgeprägt positive Wirkung auf die Bildung von Zytokinen in den Lymphozyten des peripheren Bluts aus.
3. Bei allen Patienten wurde während der Behandlung mit Iscador eine Verbesserung des Allgemeinzustands festgestellt.

4. Eine Elimination viraler RNA unter der Behandlung mit Iscador wurde nicht beobachtet.

5. Die Dauer der Iscador-Therapie kann bis auf 18 Monate ausgedehnt werden.

Turjanov MCh, Tomkevich MS,
Russische Medizinische Akademie
für Nachdiplomstudien, Moskau

Malyshev NA, Blochina NP,
Infektiologisches Krankenhaus
Nr. 1, Moskau

Bajdun LV, Gracheva LA,
Wissenschaftliches
Forschungsinstitut für Pädiatrische
Hämatologie, Moskau

Lobyshev VI, Moskauer Staatliche
Universität, Moskau





Literatur

1. Volchek IV, Sologub TV, Belozero LA et al.: Vozmozhnosti individual'noj biologicheskoy terapii virusnykh gepatitov [russ.: Möglichkeiten individueller biologischer Therapie von Virushepatitiden]. Terra Medica 1993; 3:4-19.
2. Gracheva LA: Citokiny v onkogematologii [russ.: Zytokine in der Onkohämatologie]. Moskau 1996.
3. Pastushenkov LV, Pastushenkov AL, Pastushenkov VL: Lekarstvennyye rastenija [russ.: Heilpflanzen]. St. Petersburg 1998.
4. Sokolov SJa, Zamotaev IP: Spravochnik po lekarstvennym rastenijam [russ.: Lexikon der Heilpflanzen]. Moskau 1984.
5. Sokolov SJa, Korsun VF, Kasatkin VN et al.: Fitoterapija v pediatricheskoj praktike [russ.: Phytotherapie in der pädiatrischen Praxis]. Moskau 1994.
6. Jakovlev TP, Blinov KF (Ed.): Ėnciklopedicheskij slovar' lekarstvennykh rastenij i produktov zhivotnogo proischozhdenija [russ.: Enzyklopädisches Lexikon der Heilpflanzen und tierischen Heilmittel]. St. Petersburg 1999.
7. Fintelmann V: Die Entstehung eines therapeutischen Konzepts zur Behandlung chronischer Virushepatitiden. Der Merkurstab, Sonderheft Hepatitis 1999 (Jg. 52): 2-8.
8. Fintelmann V, Menssen HG, Siegers CP: Phytotherapie Manual. Pharmazeutischer, pharmakologischer und therapeutischer Standard. Stuttgart 1989.
9. Koziel MJ: Cytokines in Viral Hepatitis. Sem Liver Disease 1999; 19(3):157-169.
10. Lukjanova EM, Chernyshov VB, Omelchenko LJ et al.: Die Behandlung immunsupprimierter Kinder nach dem Tschernobyl-Unfall mit Viscum album (Iscador): klinische und immunologische Untersuchungen. Forschende Komplementärmedizin 1994; 1,2:58-69.
11. Mathes H: Aspekte zur Therapie der Hepatitis C. Der Merkurstab, Sonderheft Hepatitis 1999 (52. Jg.): 25-41.
12. Mosman TR, Sad S: The expanding universe of T-cell subsets: Th1, Th2 and more. Immunology Today 1996; 17: 138-146.
13. Nelson DR, Lau JYN: Pathogenesis of hepatocellular damage in chronic hepatitis C virus infection. Clin Liver Dis 1997; 1:515-528.
14. Peters M.: Actions of cytokines on the immune response and viral interactions: An overview. Hepatology 1996; 23:909-916.
15. Rehermann B, Chang KM, McHutchinson J et al.: Quantitative analysis of the peripheral blood cytotoxic T lymphocyte response in patients with chronic hepatitis C virus infection. J Clin Invest 1996; 98:1431-1440.
16. Rehermann B, Takaki A, Liebtrau A et al.: Characterisation of the cytotoxic and helper T cell response in patients eighteen years after a single source outbreak of HCV infection. Hepatology 1997; 26:A1109.
17. Scheer R: Viscum album. Die Bedeutung der Mistel in der Therapie der Chronischen Hepatitis C. Der Merkurstab, Sonderheft Hepatitis, 1999 (52. Jg.): 54-56.
18. Shimizu JK, Iwamoto A, Hijikata M et al.: Evidence for in vitro replication of hepatitis C virus genome in a humane T-cell line. Proc Natl Acad Sci USA 1992; 89:5477-5481.
19. Tusenius KJ, Spoek JM, Kramer CW: Iscador Q for chronic hepatitis C: an exploratory study. Complementary Therapies in Medicine 2001; 9:12-16.
20. Weiss RF, Fintelmann V: Herbal Medicine. Stuttgart/New York 2000.
21. Wong D, Dudley D, Afdhal N et al.: Liver derived cytotoxic T lymphocytes in hepatitis C virus infection: Breadth an specificity of responses in persons with chronic hepatitis, J Immunol 1998; 160:1479-1488.



Einfluss von Iscador auf den Verlauf der Hepatitis C

Teil II

Morphologische und immunhistochemische Untersuchung

Im zweiten Teil der vorliegenden Arbeit werden die Ergebnisse der morphologischen und immunhistochemischen Untersuchung des Einflusses von Iscador auf den Verlauf der chronischen Hepatitis C vorgestellt. Die morphologische Untersuchung der chronischen Hepatitis C ist von grosser Relevanz, da der klinische Krankheitsverlauf und die Labor-Parameter häufig unauffällig bleiben und die in der Literatur beschriebenen histologischen Veränderungen teilweise unspezifisch für diese Erkrankung sind.

Die morphologische Diagnostik, die auch die Immunhistochemie und die In-situ-Hybridisierung als Apoptose-Nachweis mit einschliesst, erlaubt die zuverlässigste Einschätzung von Ausprägung und Korrelation der schädlichen Prozesse sowie der entzündlichen und zirrhotischen Veränderungen, die bei der chronischen Hepatitis C auftreten. Vor diesem Hintergrund ist eine morphologische und immunhistochemische Beurteilung der Wirksamkeit des Präparats Iscador (Weleda) von Interesse, für das eine positive Wirkung auf die klinischen und labordiagnostischen Parameter des Verlaufs der chronischen Hepatitis C nachgewiesen wurde (s. Teil I).

In der Literatur existieren unterschiedliche Auffassungen hinsichtlich der zytopathogenen Wirkung des Hepatitis-C-Virus auf Hepatozyten und andere Leberzellen. Gleichzeitig sind andere Formen einer Schädigung des Lebergewebes bei vorliegender Erkrankung in Form von Nekroseherden, Apoptose, fettiger und hydropischer Degeneration der Hepatozyten gut bekannt. Die vorliegenden Daten zur Rolle der Zytokine bei viralen Hepatitiden widersprechen sich. Die meisten Zytokine treten im Verlauf der Abwehrreaktion auf die Viruspräsenz auf, bei einseitiger Akkumulation üben sie jedoch eine ausgeprägt schädliche Wirkung auf die Leber aus. Unter den Zytokinen, die fähig sind, entzündliche und zirrhotische Prozesse zu stimulieren, sind von besonderem Interesse: der

transformierende Wachstumsfaktor beta (TGF- β), der Fibroblasten-Wachstumsfaktor (FGF- β), Fibronectin, der Tumornekrosefaktor-alpha (TNF- α), dessen Wirkungsmechanismus in der Transformation der sternförmigen Leberzellen in Myofibroblasten besteht, der insulinähnliche Wachstumsfaktor-1 (IGF-1) und seine Bindungsproteine (IGFBPs) sowie der thrombozytäre Wachstumsfaktor (PDGF) und der transformierende Wachstumsfaktor alpha (TGF- α), die einen proliferativen Effekt zeigen, und einige weitere (2).

Eine grosse Rolle beim Schutz des Organismus gegen das Virus spielen die Immunzellen lymphozytärer und monozytärer Herkunft, einschliesslich der Kupffer-Zellen. Sie fördern, in Abhängigkeit vom Zytokinprofil, die Ausbildung eines bestimmten Typs der Immunantwort. Das Hepatitis-C-Virus, das in den menschlichen Organismus eindringt, interagiert mit den Immunzellen – den T-Helfer-Zellen (CD4), die beginnen, IL-2, INF- γ , und TNF zu erzeugen, wodurch die Ausbildung einer Th1-Zellantwort begünstigt wird, sowie mit den NK-Zellen, die ebenfalls INF- γ produzieren.

Das Ziel der Studie bestand in der Untersuchung des Ausmasses von Apoptose, Nekrose, dystrophen, entzündlichen und zirrhotischen Veränderungen sowie der Expression proinflammatorischer und zirrhotosefördernder Zytokine im Lebergewebe von Patienten mit chronischer Hepatitis C, welche eine

Bewertung des therapeutischen Effekts von Iscador erlaubt.

Material und Methoden

Es wurde eine umfangreiche morphologische Untersuchung der aus Leberpunktionen gewonnenen Biopsien von 29 Patienten mit neudiagnostizierter, unbehandelter Hepatitis C und repräsentativem Biopsat mit nicht weniger als 5 Portalfeldern pro Präparat durchgeführt. Bei 19 Patienten wurde nach Therapieende eine zweite Leberbiopsie durchgeführt.

In mit Hämatoxylin-Eosin und Pikro-Fuchsin nach van Gieson gefärbten Paraffinserienschnitten wurden Entzündungsaktivität und Fibrosegrad mit Hilfe der PAS-Reaktion bestimmt. Der Histologische Aktivitätsindex nach Knodell wurde berechnet.

In den Paraffinschnitten wurden nach vorangehender Behandlung im Mikrowellenherd (20 Minuten bei 600 Watt) folgende Zytokine durch Peroxidase-reaktion mit Hilfe monoklonaler Antikörper immunhistochemisch bestimmt: TGF- β (DAKO), TNF- α (DAKO), b-FGF (DAKO), Fibronectin (DAKO), Kollagen Typ IV (DAKO – vorangehende Behandlung mit Trypsin), CD95 (Russian Institute of Immunology). Es wurden Positiv- und Negativkontrollreaktionen angesetzt.

Die Resultate der immunhistochemischen Reaktionen wurden in Punkten (schwache Expression: 1-2, mässige Expression: 3-4, starke Expression: 5-6) in verschiedenen Zelltypen sowie extratellulär getrennt bewertet.

Die In-situ-Detektion apoptotischer Zellen erfolgte mittels TUNEL-Assay (ApopDetek – Enzo Diagnostic, USA). Der Apoptoseindex wurde als Verhältnis apoptotischer und gesunder Zellen in Prozent für 300 Zellen berechnet.





Untersuchungsergebnisse

Morphologische Analyse

Bei der histologischen Untersuchung der Leberbiopsien vor Behandlungsbeginn war der Läppchenaufbau in der Regel gut erhalten, trabekuläre Strukturen wurden nicht immer beobachtet (Abb. 1).

Die Hepatozyten wiesen eine Kombination dystropher, nekrotischer und apoptotischer Schädigungen auf. Bei 47% der Patienten wurde eine grobtropfige Verfettung der Hepatozyten erkannt, in Verbindung mit hydropischer Dystrophie (40%) resp. ohne (7%). Bei 53% der Patienten fand sich nur eine ausgeprägte hydropische Dystrophie der Hepatozyten. Mottenfrassnekrosen traten in den peripheren Bezirken der Lobuli auf, worauf eine Akkumulation lymphohistiozytärer Elemente in diesen Bereichen hinwies. Ebenso wurden intralobulär vereinzelte Gruppennekrosen der Hepatozyten mit leichter lymphohistiozytärer Infiltration festgestellt. Praktisch in allen Fällen wurden Councilman-Körperchen in unterschiedlicher Zahl gefunden, sowohl zwischen den Zellen der Lebertrabekel als auch in den Lumina der Lebersinusoiden. In den meisten Fällen fand sich dabei keine Zellinfiltration in der Nähe der Körperchen.

Das entzündliche Infiltrat im Lebergewebe wurde im wesentlichen entlang der Portalfelder sowie im Bereich der Nekroseherde lokalisiert; es präsentierte sich in Form von lymphoiden und histiozytären Elementen. Häufig hatte das entzündliche Infiltrat die Integrität der Grenzlamelle zerstört, was mit dem Eindringen von Infiltrat-Elementen und Bindegewebssträngen in die Leberläppchen einherging.

In sehr charakteristischer Weise fanden sich Hypertrophie und Hyperplasie der Kupffer-Zellen, in unterschiedlicher Ausprägung bei verschiedenen Patienten (von leicht bis stark). In allen Fällen lag eine – häufig produktive – Cholangiolitis in unterschiedlichem Stadium vor.

Die chronische Verlaufsform der Hepatitis zeigte sich in den Merkmalen einer gestörten Regeneration der Hepatozyten und in zirrhotischen Veränderungen. Im Bereich der Grenzlamellen der Läppchen wurde Rosettenbildung beobachtet, ebenso ein Polymorphismus der – teilweise zweikernigen – Hepatozyten.

Die Portalfelder waren dilatiert, verlängert und in der Regel fibrosiert. Charakteristisch war die Kapillarisierung der Sinusoide.

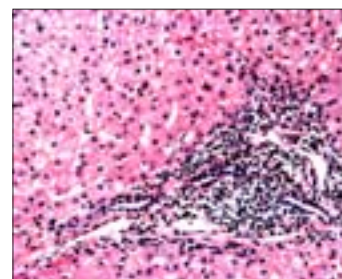
In der Mehrheit der Fälle lag eine chronisch aktive Hepatitis vor (Histologischer Aktivitätsindex nach Knodell 4-10). Dabei unterschieden sich die untersuchten Fälle hinsichtlich der Ausprägung des entzündlichen Infiltrats und der Fibrose der Portalfelder in der Regel nicht. Unterschiede bestanden dagegen im Ausmass der Hepatozytenschädigung durch Dystrophie und Nekrose.

Die mikroskopische Untersuchung der Leberbiopsien mit positiver morphologischer Dynamik nach Abschluss der 12-monatigen Iscador-Therapie zeigte in der Regel eine Reduktion der Nekrose-Fläche und -Ausbreitung, eine Verringerung der Entzündungsintensität in den Infiltraten der Portalfelder sowie eine Abnahme der Hyperplasie der Kupffer-Zellen (Abb. 2). In einzelnen Fällen wurde eine Abnahme der Entzündungsintensität in den Gallengängen sowie eine Tendenz zur Abnahme der hydropischen und fettigen Degeneration festgestellt. Die fibrotischen Veränderungen in den Portalfeldern waren dabei unverändert. Die verminderte Ausprägung der Leberzellnekrosen ging in dieser Gruppe einher mit einer Abnahme der Serumtransaminasen. Auffallend an der Veränderung der Serumtransaminasen war deren phasenweiser, durch Extreme gekennzeichnete Verlauf (s. Teil I).

Apoptose

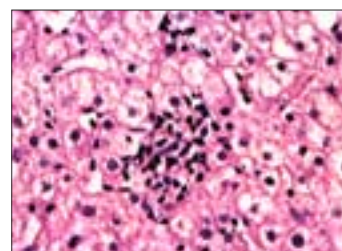
Initial traten apoptotische Körperchen vorwiegend im Leberparenchym, in den peripheren Läppchenbereichen

Abbildung 1



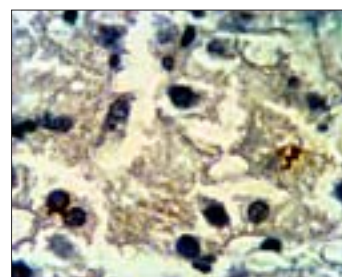
Leber eines Patienten mit chronischer Hepatitis C vor Iscador-Therapie: Brückennekrose, ausgeprägte Hyperplasie der Kupffer-Zellen, lymphoide Infiltration und Fibrose im Bereich der Portalfelder sowie hydropische und fettige Dystrophie der Hepatozyten. Färbung: Hämatoxylin-Eosin (Vergr. 200fach).

Abbildung 2



Leber eines Patienten mit chronischer Hepatitis C mit positivem Verlauf unter Iscador-Therapie: Erhalten sind kleine Nekroseherde sowie Anzeichen für Cholangiolitis und hydropische Dystrophie der Hepatozyten. Färbung: Hämatoxylin-Eosin (Vergr. 400fach).

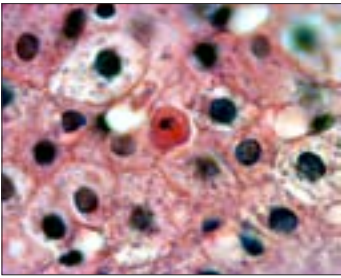
Abbildung 3



Apoptose im Lebergewebe bei Hepatitis C. Apoptotische Körperchen im Lebergewebe vor Therapie. TUNEL-Assay (Vergr. 1000fach).

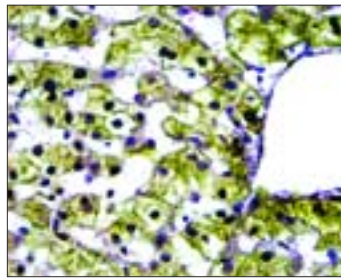


Abbildung 4



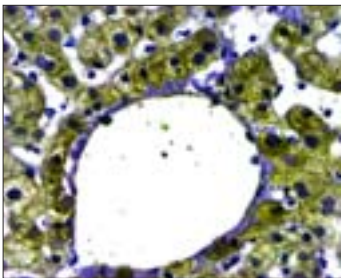
Apoptose im Lebergewebe bei Hepatitis C. Councilman-Körperchen im Lebergewebe eines Patienten mit positivem Verlauf unter Iscador-Therapie. Färbung: Hämatoxylin-Eosin (Vergr. 1000fach).

Abbildung 7



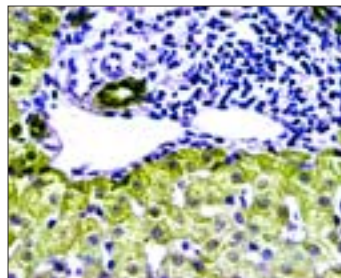
CD95-Expression im Lebergewebe bei chronischer Hepatitis C vor Iscador-Therapie. Hohe CD-95-Expression in den Hepatozyten vor Therapie. Färbung: Immunperoxidase (Vergr. 400fach).

Abbildung 5



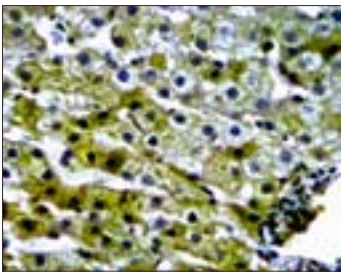
TNF- α in den Hepatozyten bei chronischer Hepatitis C vor Iscador-Therapie. Hohe TNF- α -Expression in den Hepatozyten bei chronischer Hepatitis C in den Kupffer-Zellen. Färbung: Immunperoxidase (Vergr. 400fach).

Abbildung 8



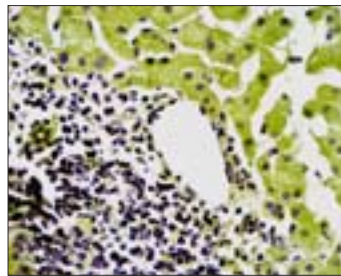
CD95-Expression im Lebergewebe bei chronischer Hepatitis C nach Iscador-Therapie. Mässige CD95-Expression in den Hepatozyten, hohe Expression in den Cholangiozyten bei Ansprechen des Patienten auf die Iscador-Therapie. Färbung: Immunperoxidase (Vergr. 400fach).

Abbildung 6



TNF- α in den Hepatozyten bei chronischer Hepatitis C und Ansprechen auf die Iscador-Therapie. TNF- α -Expression in einzelnen Kupffer-Zellen und Hepatozyten eines Patienten mit chronischer Hepatitis C. Färbung: Immunperoxidase (Vergr. 400fach).

Abbildung 9



FGF- β -Expression im Lebergewebe bei chronischer Hepatitis C. Hohe FGF- β -Expression in den Hepatozyten und fibroblastischen Zellen vor Behandlungsbeginn. Färbung: Immunperoxidase (Vergr. 250fach).

▷ auf, in der Regel unabhängig vom entzündlichen Infiltrat. Es kann angenommen werden, dass die Apoptose der Hepatozyten durch die direkt-zytotoxische Wirkung des Hepatitis-C-Virus bedingt ist. Die Apoptose war bei Patienten mit einem Histologischen Aktivitäts-Index von > 6 stärker ausgeprägt (Abb. 3).

Insgesamt war der Apoptose-Grad nach Behandlungsende erheblich vermindert. Beobachtet wurde eine Abnahme der Zahl apoptotischer Körperchen in den Sinusoidalzellen, vor allem in den Kupffer-Zellen. Dabei ist die Tatsache bemerkenswert, dass die Reduktion des Apoptose-Grads in den Kupffer-Zellen mit einer Abnahme der Ausprägung ihrer Hyperplasie einhergehend (Abb. 4).

Der Apoptose-Index (AI) sank bei den mit Iscador behandelten Patienten beträchtlich (um einen Faktor von mehreren 10-1000). Die Abnahme des AI korrelierte mit einem Abfall der Nektrose- und Serumtransaminasen-Werte. Gleichzeitig änderte sich das Niveau der Virämie in der Regel nicht.

Tumornekrosefaktor (TNF- α)

Initial wurde im Zytoplasma der Hepatozyten, der Kupffer-Zellen, des sinusoidalen Endothels sowie der Makrophagen des Infiltrats eine hohe TNF- α -Expression festgestellt (Abb. 5).

Nach Abschluss der 12-monatigen Iscador-Therapie war die TNF- α -Expression bei den meisten Patienten vermindert (Abb. 6). Eine Abnahme der TNF- α -Expression wurde dabei in den Kupffer-Zellen, den Hepatozyten und im Gefässendothel festgestellt. Die Abnahme der TNF- α -Produktion in den genannten Zellen ging einher mit einer Abnahme der TNF- α -Konzentration auch im Extrazellularraum.

Fas-/APO-1-Rezeptor (CD95)

CD95 wurde in den Membranen und im Zytoplasma der Hepatozyten, Kupffer-Zellen und im Gallengangsepithel festgestellt (Abb. 7). Die höchste Ex-

▷



pression wiesen das Gallengangsepithel und die peripheren Hepatozyten auf. In den Kupffer-Zellen fand sich eine CD95-Expression in 75% der Fälle. Nach Therapieabschluss wurde eine Veränderung der Expression und der Verteilung von CD95 im Lebergewebe festgestellt, ebenso eine beträchtliche Verminderung der CD95-Expression in den Kupffer-Zellen sowie im Gallengangsepithel (Abb. 8).

Fibroblasten-Wachstumsfaktor (FGF- β)

FGF- β wurde von den Hepatozyten, Fibroblasten und Myofibroblasten der Leber (den Hauptproduzenten dieses Wachstumsfaktors) sowie von den Kupffer-Zellen exprimiert. Darüber hinaus akkumulierte sich FGF- β auch in der extrazellulären Matrix des Stromas sowohl der Portalfelder als auch der Sinusoide (Abb. 9).

Insgesamt war nach der Iscador-Therapie eine verminderte Produktion von FGF- β durch die Leberzellen bemerkbar. Festgestellt wurde eine beträchtliche Abnahme der FGF- β -Produktion durch Hepatozyten und Kupffer-Zellen, wobei eine geringfügige Akkumulation von FGF- β in der extrazellulären Matrix bei 50% der Patienten erhalten blieb.

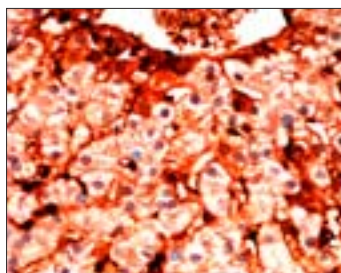
Transformierender Wachstumsfaktor (TGF- β)

TGF- β wurde in den Hepatozyten, den Kupffer-Zellen, im Endothel der Sinusoide und in den Makrophagen des Infiltrats exprimiert (Abb. 10). Ausserdem akkumulierte sich TGF- β in der extrazellulären Matrix der Portalfelder und in der Basalmembran der Sinusoide. Nach Abschluss der Therapie wurde eine Abnahme der TGF- β -Expression festgestellt, vor allem in den Kupffer-Zellen, im Gefässendothel sowie in den Hepatozyten und Makrophagen des Infiltrats.

Fibronectin (FN)

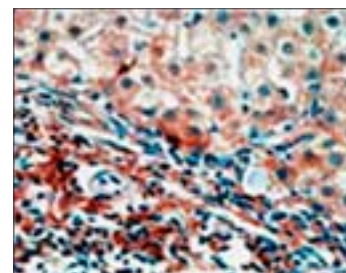
FN-Expression wurde im Zytoplasma der Hepatozyten, Kupffer-Zellen, Makrophagen und Fibroblasten des Stroma beobachtet; darüber hinaus akku-

Abbildung 10



TGF- β -Expression im Lebergewebe bei chronischer Hepatitis C vor Iscador-Therapie. Hohe TGF- β -Expression in den Hepatozyten und Kupffer-Zellen der zentralen Läppchen-Bereiche. Färbung: Immunperoxidase (Vergr. 400fach).

Abbildung 11



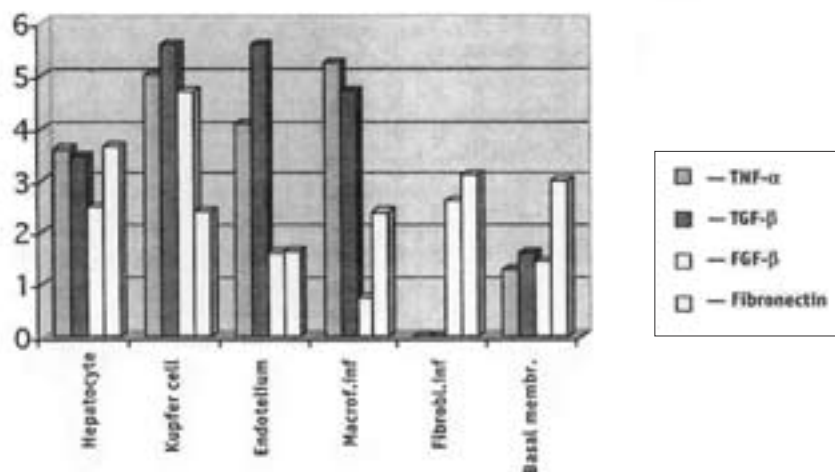
Fibronectin-Expression im Lebergewebe bei chronischer Hepatitis C nach Iscador-Therapie. Fibronectin in den Kupfer-Zellen und fibroblastischen Zellen. Färbung: Immunperoxidase (Vergr. 400fach).

mulierte sich FN in der extrazellulären Matrix der Portalfelder und Sinusoide. In der Leber der mit Iscador behandelten Patienten nahm die FN-Expression durch Hepatozyten, Kupffer-Zellen und Fibroblasten stark ab (Abb. 11). In geringen Mengen war FN in der extra-

rungen von Kollagen Typ IV entlang der Sinusoide, deren Lokalisation den Abschnitten mit sinusoidaler Kapillarisation entsprach. Bei 25% der mit Iscador behandelten Patienten wurde eine Abnahme von Kollagen Typ IV in der Basalmembran der Sinusoide sowie

Abbildung 12

Zytokin-Expression in den Leberzellen nach Iscador-Therapie



zellulären Matrix nachweisbar.

Kollagen Typ IV

Kollagen Typ IV wurde in der Basalmembran der Sinusoide nachgewiesen, wobei diese kapillarisiert waren, ebenso in den gefässführenden Strukturen und Gallengängen der Portalfelder. Es fanden sich ungleichmässige Ablage-

in den Strukturen der Portalfelder beobachtet (Abb. 13). Hier besteht möglicherweise ein Zusammenhang mit der Expression von kollagenabbauenden Enzymen durch die Leberzellen.





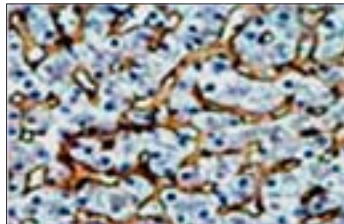
Diskussion der Ergebnisse und Schlussfolgerungen

Die morphologische und immunhistochemische Untersuchung des Lebergewebes von Patienten mit chronischer Hepatitis C, die mit Iscador therapiert wurden, vermochte einen positiven Effekt des Präparats bei der Mehrzahl der untersuchten Patienten nachzuweisen.

Der positive Effekt von Iscador hängt mit dem Einfluss des Präparats auf drei zentrale pathologische Prozesse der Hepatitis C zusammen, die für die Schädigung der Leber und für den chronischen Verlauf der Krankheit verantwortlich sind:

1. Absterben von Hepatozyten, ausgelöst durch Nekrose und Apoptose.
2. Entzündungsreaktion als Immunant-

Abbildung 13



Expression von Kollagen Typ IV im Lebergewebe bei chronischer Hepatitis nach Iscador-Therapie. Kollagen Typ IV in der extrazellulären Matrix entlang der Sinusoide. Färbung: Immunperoxidase (Vergr. 400fach).

Werte der Expression proapoptotischer Faktoren wie TNF- α , CD95, TGF- β nachgewiesen werden kann, wie in der vorliegenden Studie belegt wurde (Abb. 12 u. 14).

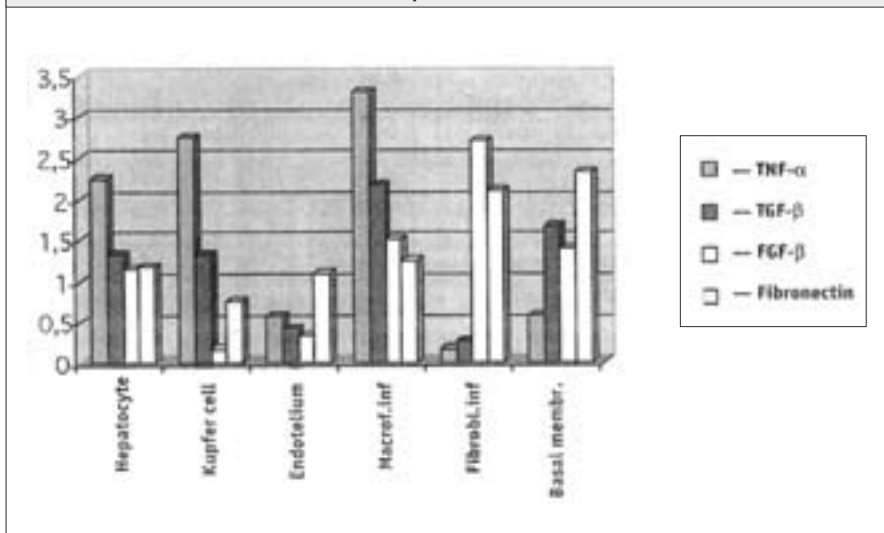
TGF- β , TNF- α – in Betracht, kann eine Bremsung der zirrhotischen Prozesse bei den hier untersuchten Patienten angenommen werden.

Neu war der Nachweis einer Degradation von Kollagen Typ IV bei einigen Patienten; diese hängt vermutlich mit der Aktivierung der Produktion von Kollagenase Typ IV in den Leberzellen zusammen.

Die von uns durch klinische Beobachtung, Labordiagnostik, morphologische Visualisierung und statistische Auswertung erhobenen Daten erlauben die Schlussfolgerung, dass Iscador insgesamt gut zur Therapie der Hepatitis C geeignet ist. Die Gesamtheit der morphologischen und histochemischen Daten zeigt für 83% der Patienten einen positiven Krankheitsverlauf. Bei 100% nahmen die Serumtransaminasen ab, wobei sich diese Abnahme während der gesamten Beobachtungszeit (6 Monate nach Abschluss der Behandlung) fortsetzte; 18 Monate nach Behandlungsbeginn lagen die Enzymwerte bei 33% im Normbereich und bei 47% nahe dem Normbereich (insgesamt 80%!). Die Zytokinproduktion nahm sowohl in der Leber als auch in den Lymphozyten ab. Die Virämie blieb hingegen unverändert.

Die immunhistochemische Untersuchung hat gezeigt, dass die Kupferzellen bei chronischer Hepatitis C die Hauptproduzenten der wichtigsten Zytokine im Lebergewebe sind. Bei Hyperplasie dieser Zellen lässt sich zudem eine Hyperfunktion feststellen, die mit der Produktion proapoptotischer und profibrotischer Zytokine wie TGF- β , TNF- α und FGF- β einhergeht. Es lässt sich vermuten, dass eine derartige Hyperaktivität der Kupfer-Zellen eine wichtige Rolle bei der Krankheitsprogression spielt. Im Laufe der Iscador-Therapie konnten wir eine Verringerung der Hyperplasie der Kupfer-Zellen sowie eine Abnahme ihrer TGF- β -, TNF- α - und FGF- β -Produktion beobachten, was mit der positiven klinischen Dynamik korrelierte.

Abbildung 14 Expression proapoptotischer Faktoren in den Leberzellen nach Iscador-Therapie



wort auf Virusbefall und Hepatozyten-Schädigung.

3. Zirrhotische Prozesse, die im weiteren Verlauf zur Entwicklung einer Leberzirrhose führen.

Iscador reduziert das Absterben der Hepatozyten, was durch die Verminderung von Nekrose und Dystrophie der Hepatozyten, die Abnahme des Apoptose-Index sowie durch niedrigere

Die Abnahme der entzündlichen immunologischen Aktivität wurde durch die morphologische Untersuchung sowie durch den Nachweis einer Verringerung der Expression des proinflammatorischen Faktors TNF- α belegt. Die zirrhotischen Prozesse stabilisierten sich unter Iscador-Therapie tendenziell, was durch die histologische Analyse gezeigt wurde. Zieht man dies sowie das geringe Ausmass der Produktion profibrotischer Zytokine – FGF- β , FN,



Fasst man die Ergebnisse der klinischen, labordiagnostischen, immunologischen und morphologischen Untersuchungen zusammen, lässt sich eine ausgeprägt positive Wirkung von Iscador auf den Verlauf der chronischen Hepatitis C konstatieren. Weitere Studien sind notwendig, um die Dauer sowie optimale Therapieschemata der Iscador-Anwendung bei der Behandlung der chronischen Hepatitis C zu bestimmen.

**Kogan EA, Demura SA, Azov AG,
Medizinische Akademie
I. M. Sechenov, Moskau**

**Tomkevich MS, Turjanov MCh,
Russische Medizinische Akademie
für Nachdiplomstudien, Moskau**

**Malyshev NA, Blochina NP,
Infektiologisches Krankenhaus
Nr. 1, Moskau**

Literatur

1. Gressner AM: Mediators of hepatic fibrogenesis. Hepatogastroenterology 1996; 43:92-103.
2. Gressner AM, Lofti S, Gressner G, Lahme B: Identification and partial characterization of a hepatocyte-derived factor promoting proliferation of cultures of fat storing cells (perisinusoidal lipocytes). Hepatology 1992; 16: 250-266.



Die in den vorstehenden Artikeln beschriebene Studie wurde von Juli 1999 bis April 2001 unter Beteiligung von Dr. med. O. Titze (Schwäbisch-Gmünd) und Dr. med. J. Klasen (Asklepios Westklinikum, Hamburg) in Moskau durchgeführt. Nachfolgend werden Auszüge aus dem Studienprotokoll von M. Tomkevich (Moskau 2001) wiedergegeben, die wichtige Details und zusätzliche Informationen zum Studiendesign enthalten.

Ziel der Untersuchung

Das Ziel der Untersuchung bestand in der Erforschung der Wirksamkeit und Verträglichkeit von Iscador Qu Serie 0 und Iscador Qu Spezial bei progressivem Verlauf von Hepatitis C in Patientengruppen, die nach viralen Markern und anderen Aktivitätsmerkmalen der Hepatitis C geordnet wurden.

Studienort

Die Untersuchung wurde im Moskauer Hepatologischen Zentrum in Zusammenarbeit mit dem Infektiologischen Krankenhaus Nr. 1 (Moskau) und der Russischen Medizinischen Akademie für Nachdiplomstudien (Moskau) durchgeführt. Die Laboranalysen und histopathologischen Untersuchungen wurden in führenden Moskauer und anderen russischen Instituten durchgeführt.

Studienbedingungen

Die Wirksamkeit von Iscador wurde beurteilt aufgrund der Beobachtung des klinischen Verlaufs sowie von Laborwerten (spezifische Krankheitsparameter, Immunitätsmerkmale etc.) und Biopsieresultaten.

Jede unerwünschte Wirkung, die von Patienten mitgeteilt oder vom Arzt registriert wurde, wurde aufgezeichnet.

Laborproben und funktionelle Tests wurden zum Zeitpunkt 0 sowie im 0,5., 1., 3., 6., 8., 10. und 12. Monat nach Behandlungsbeginn durchgeführt (8 Visiten). Die Therapiedauer betrug 12 Monate mit 6-monatiger Nachbeobachtungszeit. Alle Veränderungen von Laborwerten und funktionellen Parametern wurden analysiert.

Einschlusskriterien

- Patienten beiderlei Geschlechts im Alter von 18-55 Jahren;
- Positiver Nachweis von HCV-RNA und Anti-HCV;
- ALT- und AST-Werte mindestens zweifach über Normwert.

Ausschlusskriterien

- Behandlung mit Kortikosteroiden und Immunsuppressiva in den letzten drei Monaten vor Studienbeginn;
- Chronische Lebererkrankungen mit anderen Ursachen;
- Alkoholismus, Drogen;
- Diabetes;
- Behandlung mit Interferonen in den letzten 6 Monaten vor Studienbeginn;
- Positiver Nachweis von HBsAg, Anti-HBe, Anti-HBc;
- Tuberkulose;
- Onkologische Erkrankungen;
- AIDS;
- Schwangerschaft;
- Schwere Erkrankungen von Herz-Kreislauf-System, Atemwegen, Nieren, Leber, Magen und Darm, hämatologische und neurologische Erkrankungen sowie andere schwere Krankheiten;
- Schwere Systemkrankheiten, z. B. Morbus Crohn;
- Beruflich bedingtes erhöhtes Infektionsrisiko.

Patienteninformation

Vor Beginn der Studie wurden von allen Patienten die Patienteninformation und Zustimmung zur Teilnahme an der Studie unterschrieben.

Dosis, Schema und Art der Verabreichung

In der Initialphase wurde Iscador Qu Serie 0 in einschleichender Dosierung dreimal wöchentlich subkutan injiziert. Beim Auftreten einer erwünschten lokalen Hautreaktion wurde mit der so ermittelten individuellen Dosis die Erhaltungsphase eingeleitet, in der Iscador Qu Spezial 1 mg dreimal wöchentlich subkutan injiziert wurde. Die Transaminasen, das C-reaktive Protein und andere Entzündungsparameter sowie mögliche Nebenwirkungen wurden regelmässig nach einem festen Plan kontrolliert.

Titel des russischen Originals:
«Vlijanie iskadora na techenie
virusnogo gepatita C»

Quelle:
Top-Medicina [russische Ausgabe von Top
Medizin] 2001; 6:29-32 (Teil I) / 2002; 1-2:
26-31 (Teil II)

© 2001/2002 by Universimed, Moskau

Übersetzung, Satz, Layout:
Ilja Karenovics
www.colubra-consulting.com

Übersetzung Anhang:
Olga Galkina, Odessa

Druck:
baag – Druck & Verlag
Buchdruckerei Arlesheim AG
Stollenrain 17
CH-4144 Arlesheim

