

Therapie eines Falles von Pseudohämophilie mit Regeneresen[®]

G. Gerster

Anamnese und Diagnose

Ein männlicher Patient Jahrgang 1929 zeigte bereits im Kindesalter Gerinnungsstörungen bei Zahnextraktionen oder Verletzungen. 1959 wurde ein von-Willebrand-Jürgens-Syndrom in einer sehr milden Verlaufsform diagnostiziert. Auch die Mutter des Patienten hatte sehr häufig Nasenbluten. Vererbt wurde die Krankheit auf die Tochter. Die Mutter verstarb an einem Myelom, die Tochter an AIDS, iatrogen erworben über die Gabe von Gerinnungsfaktoren. Durch die Therapie der Gerinnungsstörungen hatte sich der Patient mit einer Hepatitis infiziert. Diese Diagnose wurde erstmalig bei einem Kuraufenthalt 1950 in Bad Mergentheim gestellt. Jedoch erst 1987 wurde die Form eindeutig als Hepatitis C klassifiziert.

Im März 1982 wurde erstmalig von Dr. Austerhoff ein extremer Anstieg der Transaminasen festgestellt, während vorher lediglich relativ blande Exazerbationen zu verzeichnen waren. Im August 1985 waren jedoch die für leberassoziierte Erkrankungen relevanten Laborparameter in den grenzwertigen Bereich zurückgegangen (Tabelle 1). 1987 begab sich der Patient wegen der Gerinnungsstörungen erneut in ärztliche Behandlung. 1989 kam es dann zur Entwicklung einer ausgeprägten chronischen Hepatopathie mit einem Anstieg der Transaminasen und einem allmählichen Abfall von Thrombozyten, Leukozyten und Erythrozyten (Panzytopenie). Eine Therapie mit Interferon (zunächst stationär mit 3 Mio. IE Intron A (Interferon alpha-2b) dreimal wöchentlich, anschließend insgesamt 2 x 6 Monate in Eigenbehandlung nach Schulung durch die Klinik; Zeiträume siehe Text und Tabelle 1) von Oktober 1992 bis April 1993 besserte zwar die Werte der Transaminasen, hatte aber keinen Einfluß auf das Blutbild. Wichtig ist zu erwähnen, daß der Patient 1992 auch mit Silymarin und Laevulose behandelt wurde. Dennoch konnte sonographisch ein beginnender zirrhotischer Umbau festgestellt werden. Die nach wie vor erhöhte GGT, die zunehmende

Thrombozytopenie und die weiterhin grenzwertigen Befunde anderer Zellgruppen waren der Anlaß für ein zweites Interferon-Intervall von September 1993 bis April 1994.

Bis zum Frühjahr 1996 konnte der Patient auf diese Weise relativ stabil gehalten werden (Tabelle 1). Im Mai 1996 waren die Transaminasen jedoch erneut auf das 3-4-fache der oberen Normalwerte angestiegen. Wegen zunehmender Abgeschlagenheit, Müdigkeit sowie Druck im Oberbauch mit Übelkeit wurde der Patient stationär in das Evangelische Bethesda-Krankenhaus in Essen (Dr. Förster) aufgenommen. Zusätzlich zu den genannten Befunden wurden dabei im Mai und Juli 1996 folgende Diagnosen erhoben, welche entweder Komplikationen der beiden Grunderkrankungen darstellten oder für die Prognose dieser Erkrankungen von Bedeutung waren:

- Hörsturz rechts (1994) mit Tinnitus und Schwindel
- Herzinsuffizienz NYHA III mit Ödemen;
- Verdacht auf koronare Herzkrankheit
- portale Hypertension
- Splenomegalie (2,5fache Vergrößerung)

Tab. 1: Labordaten von August 1987 bis Oktober 1995

Parameter Datum	Leberenzyme			Hämatologie			Gerinnungswerte			
	GOT	GPT	GGT	CHE	Throm.	Leuk.	Erys	Quick	aPTT	Faktor XIII
März 1982	223	469	-	-	-	-	-	-	-	-
Aug. 1985	12	23	13	-	230	6500	4,83	85%	-	-
Okt. 1988	9	14	12	3930	179	5600	4,48	-	-	-
Okt. 1989	44	107	42	4100	177	4700	4,67	-	-	-
Nov. 1990	40	76	33	2900	132	4200	4,0	-	-	-
Aug. 1992	66	139	80	2760	87	3800	3,74	-	-	-
10/92 bis 04/93 Therapie mit Interferon										
Mai 1993	23	32	43	3241	70	3900	3,83	72%	-	-
Sept. 1993	13	19	32	3066	66	4100	3,86	70%	-	-
09/93 bis 03/94 Therapie mit Interferon										
Mai 1994	33	48	40	3190	63	3200	-	-	-	-
Okt. 1994	14	20	32	2940	78	4540	4,1	-	-	-
09/10/1995	23	42	40	3540	98	5000	4,18	76%	-	-
<i>für das Krankheitsbild relevante Minimal- bzw. Maximalwerte</i>										
	19	23	28	2300	200	3000	4,5	70%	38sec	80-120

Therapie ab Juli 1996

Die stationär eingeleitete Therapie mit einem Diuretikum und einem ACE-Hemmer führte zu einem guten Rückgang der Ödeme, beeinflusste aber nicht die wesentlichen Parameter der Grunderkrankungen (Tabelle 2). Daher entschloß sich der Patient zu einer Therapie mit Regeneresen®. Wegen des erhöhten Blutungsrisikos mußten die Regeneresen® abweichend von der zugelassenen Art der Anwendung intravenös verabreicht werden. Diese Art der Applikation erlaubte andererseits wöchentliche Dosen, welche der Schwere der Erkrankung angemessen waren.

Zur Vereinfachung der Therapie wurden die wöchentlichen Gesamtmengen in einer einzigen Infusion pro Woche verabreicht. Die Infusionen wurden am Institut für Transfusionsmedizin von Prof. Trobisch in Duisburg auf der Basis publizierter Daten zur Verträglichkeit durchgeführt (*G. Schettler u. G. Gerster: Journal für Orthomolekulare Medizin 3, 146-153 (1995)*).

Die Zusammensetzung der jeweiligen Infusionen ist in Tabelle 3 enthalten. Wegen einer seit mehreren Jahren bestehenden Spondylarthrose enthielten die ersten 4 Infusionen auch das vertebrogen wirksame Osteochondrin S. Hierauf wurde ab Infusion 5 jedoch verzichtet. Das Kernstück der Therapie

Tab. 2: Labordaten vor und während der Therapie mit Regeneresen®

Parameter Datum	Leberenzyme			Hämatologie			Gerinnungswerte			
	GOT	GPT	GGT	CHE	Throm.	Leuk.	Erys	Quick	aPTT	Faktor XIII
09/10/1995	23	42	40	3540	98	5000	4,18	76%	-	-
Mai 1996	62	113	66	2626	86	4100	-	-	-	-
Mai 1996	stationärer Aufenthalt (Diagnostik)									
Juli 1996	66	119	67	2717	75	3700	4,06	72%	-	-
Juli 1996	stationärer Aufenthalt (Ödeme und KHK-Symptomatik)									
13.08.96	60	97	69	2453	75	3400	3,78	-	-	-
13.08. bis 03.09.1996	Infusionen Nr. 1-4 mit Regeneresen® (Serie 1)									
17.09.96	49	81	50	2195	87	4800	-71%	41sec	89%	-
15.10.96	42	61	39	-	71	4200	3,59	-	-	-
26.11.96	29	37	34	1542	55	3200	3,34	-	-	-
26.11. bis 17.12.96	Infusionen Nr. 5-8 mit Regeneresen® (Serie 2)									
04.12.96	31	41	34	1461	69	3800	3,41	-	-	-
10.12.96	31	41	59	1480	67	3900	3,44	-	-	-
17.12.96	30	39	-	1640	76	5000	3,65	69%	47sec	79%
07.01.97	51	74	43	1680	89	5600	3,63	77%	39sec	89%
28.01.97	48	82	44	1570	83	4800	3,4	83%	41sec	88%
07.03.97	41	68	51	1520	89	4900	3,26	80%	36sec	96%

stellten die Regeneresen® Leber, Milz und Knochenmark dar. Diese Sorten entsprechen der Kausalkette Hepatosplenomegalie mit intrahepatischen Gerinnungsstörungen und Hypersplenismus mit erhöhtem lienalen Abbau der Thrombozyten. Der Befund einer megaloblastären Anämie wurde leider erst im November 1996 mitgeteilt, so daß die Achse Niere-Knochenmark und die Empfehlung einer Therapie mit Folsäure erst nach diesem Zeitpunkt berücksichtigt werden konnte. Zusätzlich erhielt der Patient die Mineralstoffkombination Inzelloval.

Therapieergebnisse

Die erste Infusionsserie mit Regeneresen® im August/September 1996 führte zu einem Abfall der Transaminasen, allerdings auch der Aktivität der Cholinesterase. Die Werte von Leuko- und Thrombozyten stiegen an, letztere allerdings nur geringfügig und nach wie vor weit unter dem Normalwert. Die Transaminasen blieben auf dem erreichten Niveau bis Ende November 1996 stabil (Tabelle 2), während die Werte der Leukozyten einen erneuten Abfall zeigten. Der insgesamt schlechte Immunstatus des Patienten in dieser Zeit war einer der Gründe für die Änderung der Zusammensetzung der zweiten Infusionsserie. Da die Werte von Leuko- und Thrombozyten auch nach Infusion 5 und 6 niedrig blieben, wurde die Dosis von Knochenmark und Milz für Infusion 7 und 8 erhöht (Tabelle 3). Das Ergebnis hiervon war ein insgesamt verbessertes Blutbild.

Bewertung der Therapie und Ausblick

Es war vorhersehbar, daß bei einer Erkrankung, die seit mehr als 40 Jahren bestand, mit normalem Aufwand von Regeneresen® keine Trendwende erzielbar sein würde. Daher war mit dem Patienten die geschilderte Intervallbehandlung besprochen worden. Nach jeweils 4 Infusionen folgte ein etwa doppelt so langes behandlungsfreies Intervall der Nachbeobachtung. Erfreulicherweise zeigten sich durch die jeweiligen Infusionsserien konkrete positive Veränderungen, anhand derer die Behandlungsschwerpunkte für die nachfolgende Serie neu festgelegt werden konnten. Vor jedem Behandlungsintervall wurde daher anhand der vorliegenden Befunde die Zusammenstellung der Infusionen neu festgelegt. Auf der Basis der Daten von Ende Januar 1997 wurde für die dritte Infusionsserie (Infusion 9 - 12 ab März 1997) folgende Kombination pro Infusion gewählt:

8 Ampullen Leber
je 5 Ampullen Herz, Knochenmark, Milz, Niere

Tabelle 3: Zusammenstellung der Regeneresen®-Serien

Die Infusionen Nr. 1-4 enthielten jeweils

8 Amp. Leber

4 Amp. Milz

5 Amp. Osteochondrin S

3 Amp. Knochenmark

Die Infusionen Nr. 5 und 6 enthielten jeweils

7 Amp. Leber

5 Amp. Thymus

3 Amp. Knochenmark

5 Amp. Niere

4 Amp. Milz

Die Infusionen Nr. 7 und 8 enthielten jeweils

7 Amp. Leber

5 Amp. Niere

5 Amp. Knochenmark

6 Amp. Milz

5 Amp. Thymus

Die Infusionen Nr. 9 - 12 enthielten jeweils

8 Amp. Leber

5 Amp. Knochenmark

5 Amp. Niere

5 Amp. Herz

5 Amp. Milz

Diskussion

Dr. Westphal: Habe ich den Vortrag richtig verstanden, daß die Blutproben für die Laboruntersuchungen bei dem Patienten zu den unterschiedlichsten Tageszeiten entnommen wurden?

Dr. Gerster: Nein, das ist nicht richtig. Der Patient kam regelmäßig morgens und zwar meistens auch am gleichen Wochentag, nämlich dienstags.

Dr. Westphal: Da der Patient hohe Dosen von Regeneresen® und gleichzeitig Diuretika erhält, würde ich auch die Harnsäurewerte dokumentieren.

Prof. Thilo-Körner: Bei einem chronischen Abfall der Cholinesterase auf 1500 IE wäre zur Bewertung der Leberfunktion auch noch eine Bestimmung von Ammoniak und Gallensäuren sinnvoll. Aber noch eine Frage. Nach

welchen Gesichtspunkten haben Sie die etwas heterogenen Dosen beispielsweise für Leber für die einzelnen Infusionen ausgewählt?

Dr. Gerster: Ammoniak im Plasma ist einmal im September 1992 von Dr. Förster am Bethesda-Krankenhaus in Essen bestimmt worden. Der Wert lag damals bei 1,92 mg/l (Normalwerte 0,29 bis 1,16 mg/l). Die Zusammensetzung einer Infusionsserie (manchmal auch einzelner Infusionen, siehe Unterschiede zwischen 5/6 und 7/8) wurde wenige Tage vor der Infusion anhand des klinischen Bildes und der Laborbefunde festgelegt. So konnte auf den jeweils aktuellen Stand reagiert werden. Aber auch mit dieser Methode bleiben immer Fragen offen. Beispielsweise ist nach wie vor offen, welchen Einfluß Splenomegalie/Hypersplenismus auf die Thrombozytenzahl haben. Wäre diese Frage in der einen oder anderen Weise beantwortet, könnte entweder Milz zugunsten von Leber oder Knochenmark substituiert werden, oder es wäre eine höhere Dosis von Milz erforderlich.