

Auftraggeber: Laboratorium  
Prof. Dr. H. Dyckerhoff GmbH & Co.  
Robert-Perthel-Str. 49  
50739 Köln (Longerich)

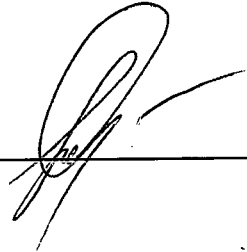
## **Abschlußbericht**

**NACHWEIS DER WIRKSAMKEIT UND VERTRÄGLICHKEIT VON  
REGENERESEN® KNOCHENMARK UND RN 13 REGENERESEN®  
ZUR VERBESSERUNG DER VERTRÄGLICHKEIT UND  
OPTIMIERUNG DES ZEIT- UND DOSISPLANES EINER  
ADJUVANTEN CHEMOTHERAPIE BEI WEIBLICHEN PATIENTEN MIT  
MAMMAKARZINOM NACH OPERATION**

Berlin, 08.03.1999

Dr. med. M. Tchaika

Leiter der klinischen Prüfung  
nach AMG  
Fachärztin für Innere Medizin



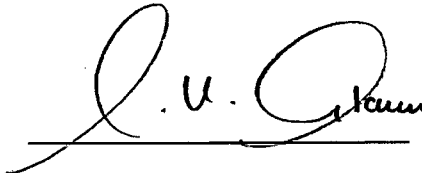
---

Dipl.-Chem. D. Labes  
Biometriker



---

Dr. Zoser B. Salama  
Leiter der Prüfeinrichtung



---

## Zusammenfassung

Im Rahmen einer offenen, kontrollierten, randomisierten monozentrischen klinischen Prüfung wurden vergleichende Untersuchungen zur Wirksamkeit und Verträglichkeit von REGENERESSEN® Knochenmark und RN 13 REGENERESSEN® zur Verbesserung der Verträglichkeit und Optimierung des Zeit- und Dosisplanes einer adjuvanten Chemotherapie bei Patientinnen mit Mammakarzinom nach Operation durchgeführt. Bei der Vergleichsmedikation handelte es sich um eine klinikübliche symptomatische Therapie zur Behebung von Nebenwirkungen der Chemotherapie bestehend aus Hämodes, Aerosyl, Cerucal oder Navoban®. Der arzneilich wirksame Bestandteil von REGENERESSEN® Knochenmark und RN 13 REGENERESSEN® sind Ribonukleinsäure (RNS) aus Knochenmark oder aus 13 deklarierten Organen des Rindes und aus Hefe. Diese Präparate werden bereits seit 30 Jahren zur Verbesserung der allgemeinen Befindlichkeit und Erhaltung des Kräftepotentials von Patienten mit chronischen und degenerativen Erkrankungen eingesetzt.

Die Prüfung erfolgte an insgesamt 45 stationären Patientinnen, die randomisiert den drei Behandlungsgruppen in einem Prüfzentrum zugeordnet wurden. Es handelte sich um postoperative Patienten mit Mammakarzinom, bei denen aufgrund der durchgeführten adjuvanten Chemotherapie Nebenwirkungen in Form von Reduktion der Leukozyten- und Thrombozytenzahlen aufgetreten waren. Die Chemotherapie bestand aus vier Zyklen, durchgeführt im Abstand von drei Monaten. Diese Patientinnen unterzogen sich einer Zusatztherapie, durchgeführt in Behandlungsphasen aus 6 Injektionen alle zwei Tage. Die erste Behandlungsphase wurde gleich beim Auftreten der Nebenwirkungen bei der Durchführung des ersten, zweiten oder dritten Chemotherapiezyklusses begonnen (und somit war die Patientin in die Prüfung eingeschlossen), die weiteren dann obligat vor und nach jedem nächsten Chemotherapiezyklus. Sollte es während der Durchführung der nachfolgenden Chemotherapiezyklen zur Reduktion der Blutwerte kommen, war die Zusatztherapie sofort bei ihrem Auftreten durchzuführen. Für die eingeschlossenen Patientinnen waren folgende Untersuchungstermine vorgesehen: beim Einschluß in die Prüfung, beim Beginn eines jeden nächsten Chemotherapiezyklusses und bei Abschlußuntersuchung 30 Tage nach dem letzten Zusatztherapiezyklus. Bei der Durchführung der Chemotherapie- und Zusatztherapiezyklen wurde zusätzlich die Kontrolle der Leukozyten- und Thrombozytenzahlen durchgeführt.

Anhand des für die Beurteilung der Wirksamkeit ausgewählten Spektrums von Leitsymptomen war es möglich, die therapeutische Effektivität der erwähnten Behandlungen zu beurteilen. Primärer Zielparameter war das Verhalten der Leukozyten- und Thrombozytenzahlen vor, während und nach der Behandlung mit der Zusatztherapie. Als sekundäre Zielparameter waren definiert: weitere Blutparameter (Hämoglobin, MCV, Erythrozyten), Befindlichkeit (Appetit, Übelkeit, Erbrechen, Kopfschmerzen, Haarausfall, Körpergewicht); Infektionsanfälligkeit, Karnofsky-Index, Verkürzung der Erholungsphase zwischen dem Beginn zweier aufeinanderfolgender Chemotherapiezyklen, Behandlungsverzögerungen, -abbrüche, Dosisreduktionen der Chemotherapie).

Die Prüfung wurde mit dem Ziel durchgeführt, Gleichwertigkeit zwischen den drei Behandlungen nachzuweisen.

Es konnte gezeigt werden, daß nach der Durchführung der ersten Zusatztherapiephase eine Normalisierung der Blutparameter auftrat, wobei bei Anwendung von REGENERESEN® Knochenmark und RN13 REGENERESEN® die Wirkung auf die Blutparameter im Durchschnitt deutlicher war, als bei der Anwendung der kliniküblichen Zusatztherapie (s. Abb. 1 und 2). Für die weiteren Phasen konnte gezeigt werden, daß die Blutparameter und der Allgemeinzustand stabil blieben, was die Durchführung von weiteren Chemotherapiezyklen ermöglicht hat.

In allen Behandlungsgruppen traten dabei erhebliche interindividuelle Schwankungen auf. Das ist damit zu erklären, daß die Patientinnen zu unterschiedlichen Zeitpunkten in die Prüfung eingeschlossen wurden: manche gleich während oder nach dem ersten Chemotherapiezyklus, die anderen nach dem zweiten oder dritten Chemotherapiezyklus, wenn sie aufgrund der Behandlung massiver belastet waren. Aus diesem Grund und wegen der geringen Patientenzahl pro Behandlungsgruppe war eine statistische Aussage bei der Auswertung der Ergebnisse nicht zu treffen.

Unverträglichkeitsreaktionen auf das Prüfpräparat REGENERESEN® Knochenmark traten bei einer Patientin (Patientennummer 5, Behandlungsgruppe 1) in Form von allergischem Hautausschlag auf. Die Zusatzbehandlung wurde daraufhin abgebrochen. Das Geschehen ist als unerwünschtes Ereignis zu werten. Bei der Durchführung der weiteren Zusatzbehandlungen ist eine derartige Reaktion nicht mehr aufgetreten. Die Patientin konnte die Prüfung prüfplangemäß beenden.

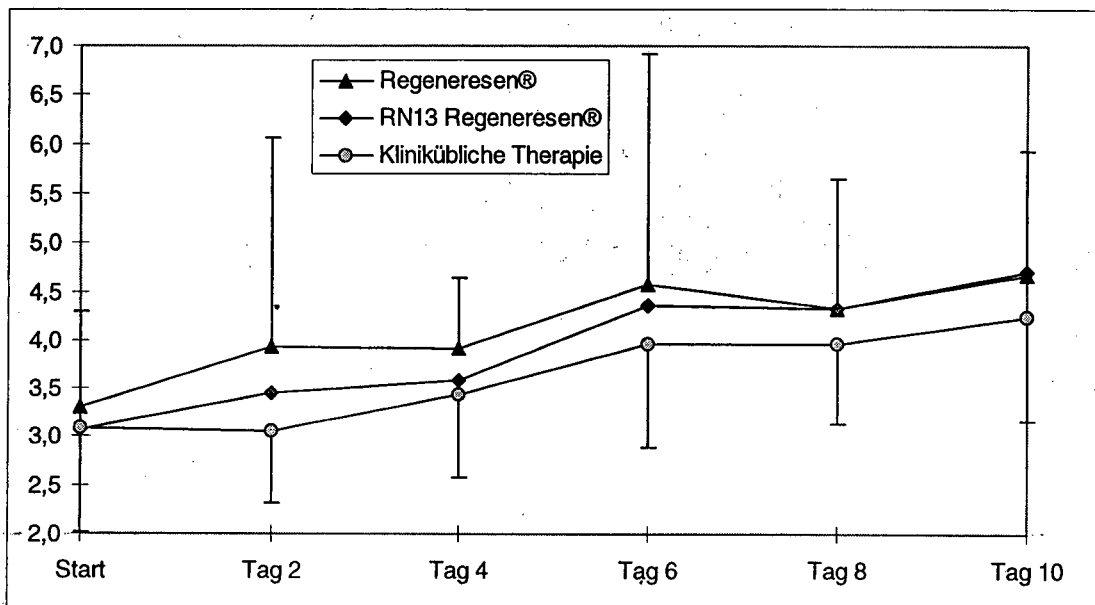
Die Entscheidung über die Äquivalenz der Behandlungen erfolgte nach statistischer Auswertung der absoluten Differenz der Leukozyten- und Thrombozytenwerte mit der Berechnung des Mittelwertes, Standardabweichung sowie des minimalen, maximalen und Medianwertes.

Die Behandlungen mit REGENERESEN® Knochenmark, RN 13 REGENERESEN® sowie mit der kliniküblichen Therapie sind als äquivalent anzusehen.

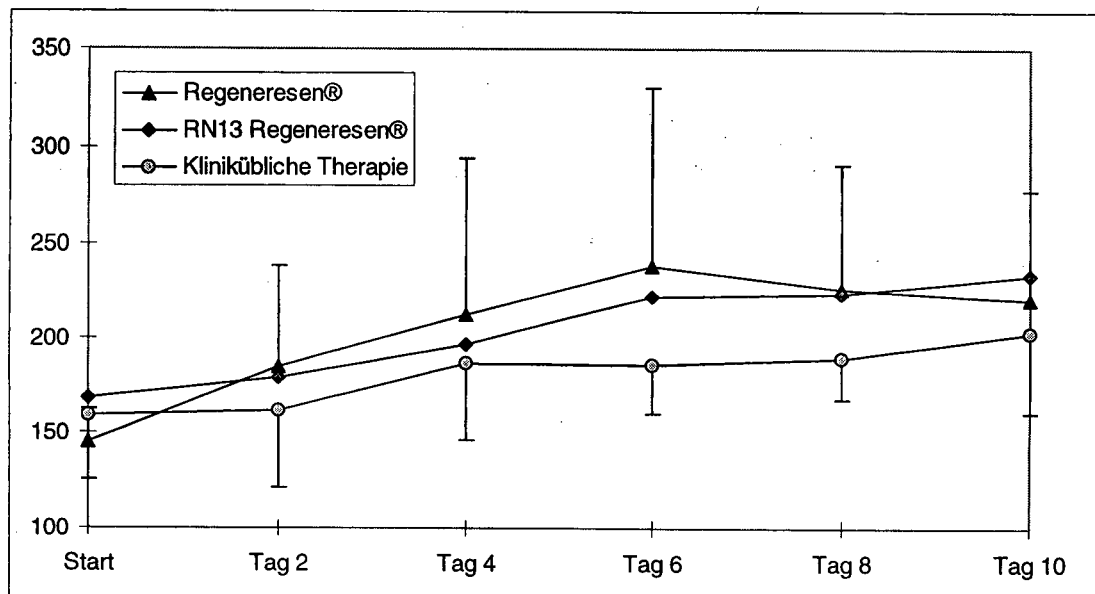
Aufgrund der Kompliziertheit und Variabilität der Behandlungsabläufe ist die Patientenzahl von  $n = 15$  pro Gruppe zu gering, um statistisch gesicherte Aussagen über den gesamten Prüfungszeitraum (= alle Behandlungszyklen) zu erhalten, so daß den Prüfungsergebnissen lediglich orientierender Charakter zugesprochen werden kann.

**Abb. 1: Zeitlicher Verlauf der Leukozyten- und Thrombozytenzahlen während der 1. Zusatzbehandlung**

Leukozytenzahl x 10<sup>3</sup>/mm<sup>3</sup>

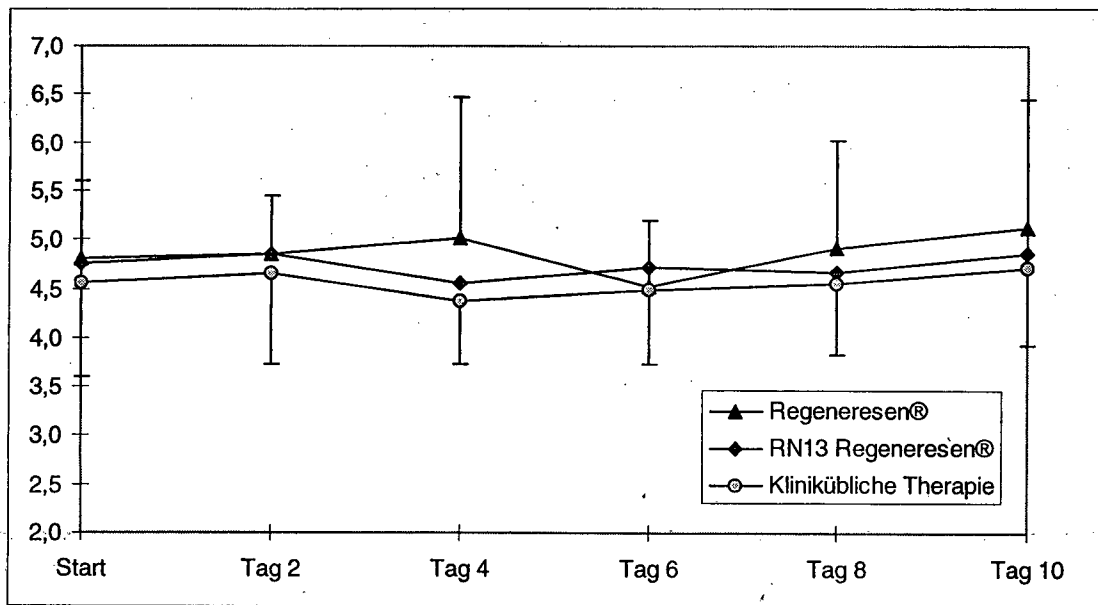


Thrombozytenzahl x 10<sup>3</sup>/mm<sup>3</sup>



**Abb. 2: Zeitlicher Verlauf der Leukozyten- und Thrombozytenzahlen während der 1. prophylaktischen Zusatzbehandlung**

Leukozytenzahl x 10<sup>3</sup>/mm<sup>3</sup>



Thrombozytenzahl x 10<sup>3</sup>/mm<sup>3</sup>

