

Varicula Biotech GmbH
 Willem-Kolff-Platz 1
 17166 Teterow

www.varicula.de
 info@varicula.de
 Telefon: 03996 159220
 0171 6049349



BK-RiV-Therapien

I. Therapie der Papillomatosen¹

Durch BK-RiV-Behandlungen konnten Papillomatosen verschiedener Lokalisation (u.U. unter Verzicht auf begleitende therapeutische Maßnahmen) rezidiv frei beseitigt werden.

Patient	Dauer der Behandlung (in Jahren)	Beatmungslaryngoskopische Abtragungen je Jahr nach Behandlungsbeginn						Vakzine Charge 4	Ergebnis Heilung
		1.	2.	3.	4.	5.			
Gruppe 1									
39	1	1	-	-	-	-		3 x 5 ml	ja
40	4	5	4	5	2	-		3 x 5 ml	ja
41	3	5	1	1	-	-		3 x 5 ml	ja
42	2	4	2	-	-	-		3 x 5 ml	ja
43	2	0	3	-	-	-		3 x 5 ml	ja
n = 5	12 12 / 5 = 2,4	15	10	6	2	-	33 33 / 5 = 7/Pat.	75 ml	
Gruppe 2									
45	4	4	6	6	4	-			nein
46	5	3	4	5	3	3			nein
47	4	2	5	5	4	-			nein
48	2	5	4	-	-	-			nein
49	1	6	-	-	-	-			nein
n = 5	16 16 / 5 = 3,2	20	19	16	11	3	69 69 / 5 = 14/Pat.		

Tabelle 1: Behandlungsergebnisse von 1975-1979

Beatmungslaryngoskopische Abtragungen mit Vakzinebehandlung (BK-RiV) (Gruppe 1) und ohne Vakzinebehandlung (Gruppe 2); Krankengut der HNO-Klinik Magdeburg und der HNO- Klinik Dresden-Friedrichstadt

II. AIDS-Therapie^{2 3 4}

Es wurden 21 AIDS-Patienten mit BK-RiV unterschiedlich lange und mit unterschiedlichen Dosen behandelt. Die BK-RiV-Therapie war immer eine "ultima ratio" Therapie. Die Behandlungsversuche fanden, wenn nicht anders vermerkt, als Monotherapie statt. Klinisch dokumentierte Behandlungsverläufe existieren für 19 Patienten (1 x weiblich, 18 x männlich) im Alter von 28 bis 64 Jahren (CD4 positive T-Lymphozyten < 200/ μ l oder < 14% von allen Lymphozyten).

sehr verbessert	wenig verbessert	nicht verbessert	verschlechtert	keine Daten
13 (68%)	2 (10%)	1 (5%)	0	3 (15%)

Tabelle 2: Allgemeinzustand der Patienten in Prozent

Behandlung:

- Behandlungsdauer: Monate bis Jahre
- Einsetzen des kontrollierbaren Therapieeffektes: Tage bis Wochen
- Dosierung: 1. bis 3. bzw. 4. Woche: 5 ml innerhalb von 3 Tagen
minimal 7 ml in 14 Tagen bis zu maximal ca. 600 ml in fast 7 Jahren
- maximale Einzeldosis: 5 ml
- Erhaltungsdosis: 3-4 ml pro Woche
jetzt: 5 ml im Abstand von 14 Tagen

Allgemeinzustand der Patienten:

- Verbesserung des Allgemeinbefindens
- Verbesserung bzw. Aufhebung der AIDS-Symptome
- Senkung der Viruslast
- Verbesserung/Normalisierung des Immunstatus im peripheren Blut
- Aufhebung/Milderung der Nebenwirkungen der virusstatischen Therapie
- Verhinderung/Beseitigung der Begleitinfektionen
- Wiederherstellung der Arbeitsfähigkeit

Fallbeispiele²:

(1) AIDS-Patient (männlich)

vor BK-RiV-Therapie: - 1990-96 Entwicklung des Syndroms

- "austherapiert" bzw. antivirale Therapie unverträglich, *ante finem*

BK-RiV-Therapie seit Oktober 1996 (etwa 600 ml BK-RiV Gesamtdosis) mit dem Ergebnis:

- Verschwinden des Syndroms.

- derzeitiger Status: arbeitsfähig, klinisch gesund, ohne Infektneigung

- Viruslast (HIV-RNA-Kopien): z.T. „nicht nachweisbar“, HIV-cDNA Konzentration nur im unteren Bereich
- CD4-Zellen von 50-100 auf durchschnittlich 400/ μ l
- CD8-Zellen von ca. 600 auf ca. 1.500/ μ l
- Seit 2001 regelmäßig alle 14 Tage 5ml BK-RiV, vorher z.T. 1 x 5 ml pro Monat

(2) AIDS-Patient (männlich)

vor BK-RiV-Therapie:

- Allgemeinzustand *ante finem*
- generalisierte psoriatische Erythrodermie, großflächige Schuppungen, Symptom der verbrühten Haut (Lyell-Syndrom)

nach BK-RiV-Therapie:

- in 12 Wochen wurden insgesamt 21 ml BK-RiV eingesetzt
- kaum noch Entzündungszeichen, kein Psoriasis-Rezidiv vorhanden
- AIDS hat sich deutlich gebessert

(3) AIDS-Patient (Patient 50, geb. 1964)

erster BK-RiV-Behandlungszeitraum 3 Monate (18 ml):

- in den ersten 4 Wochen Sinken der Anzahl der Virus-RNA-Kopien/ml Serum von 800.000 auf "unter Nachweisgrenze"
- deutliche Verbesserung des Immunstatus und des Allgemeinzustandes
- keine Begleitinfektionen mehr

Behandlungsunterbrechung bis zu 4 Monaten:

- langsame Verschlechterung des Immunstatus, aber nicht zurück auf Ausgangsniveau
- Wiederanstieg der Viruslast, jedoch nicht über 56.000 Kopien/ml Serum, meist wesentlich darunter

bis zu einem Jahr Fortsetzung der Behandlung:

- pro Monat 5 ml BK-RiV

Gesamtbehandlungszeitraum:

- 1,75 Jahre, Gesamtdosis 99 ml BK-RiV, 1-5 ml Einzeldosen

(4) AIDS-Patient (Patient 51, geb. 1951)

vor BK-RiV-Therapie:

- HIV-Infektion bei manifester, stationär behandelter Hepatitis (A und B serologisch positiv)
- hochpathologische "Serum-Leberwerte"

nach intensiver BK-RiV-Therapie (18 ml in knapp 5 Wochen):

- Normalisierung der Leberwerte
- Anstieg des Immunstatus auf "hypernormale Werte" (z.B. 1.000 CD4/ μ l)
- Absinken der Viruslast von max. 530.000 Kopien auf zeitweilig "unter Nachweisgrenze"
- sehr guter Allgemeinzustand
- Verschlechterung der Werte nach großen Behandlungsintervallen (Monate) ohne die Ausgangswerte zu unterschreiten
- Allgemeinzustand blieb sehr gut

III. Therapie von Krebserkrankungen (Biologische Krebstherapie)

- Wesentliche Verbesserung des Allgemeinbefindens und der Lebensqualität (u.a. war die Behandlung – laut übereinstimmender Patientenberichte – verbunden mit völliger Aufhebung morphinresistenter Schmerzzustände für mindestens drei Tage p.a. von 2 ml BK-RiV und Verbesserung der psychischen und intellektuellen Befindlichkeit ohne jeden Suchteffekt)
- z.T. Lebensverlängerung
- Vermeidung von Fernmetastasen (unter der Behandlung)
- Stagnation der Tumorausdehnung (Signalumwandlung im Kontroll-MRT: Fibrosierung)
- Verbesserung der Tumoroperabilität
- Aufhebung/Milderung der Nebenwirkungen der Chemo- oder Strahlentherapie (u.a. schnellere Verbesserung/Normalisierung der Blutwerte)
- Wiederherstellung der Arbeitsfähigkeit für Monate
- Behandlungsdauer: Monate bis Jahre
- Einsetzen des kontrollierbaren Therapieeffektes: Tage bis Wochen

Fallbeispiele (Dr. P. Solisch, Greifswald/Riems):

(1) 72-jähriger Patient

vor BK-RiV-Therapie:

- während eines ersten Extirpationsversuches wurde ein Rektumkarzinom als inoperabel bei Verbackungen mit Nachbarorganen und zahlreichen Lymphknotenmetastasen beurteilt und die Operation abgebrochen

nach BK-RiV-Therapie:

- nach Behandlung mit BK-RiV erfolgte eine erneute Operation mit "Tumorextirpation mit Resttumor an der Blasenwand"
- Lymphknotenmetastasen waren auch histologisch nach der BK-RiV-Therapie nicht mehr nachweisbar

(2) 61-jähriger Patient

vor BK-RiV-Therapie:

- lokal inoperables metastasierendes Pankreas corpus-Karzinom

nach BK-RiV-Therapie:

- sehr gut verträgliche Behandlung mit BK-RiV führte zu völliger Schmerzfreiheit und Normalisierung aller überprüften Laborwerte (außer CA 19-9) bei unverändertem Körpergewicht
- im MRT Fibrosierung und keine erkennbare weitere Metastasierung
- während einer Unterbrechung von 3 Monaten der bis dahin 9 Monate andauernden BK-RiV-Behandlung kam es zur totalen Verlegung des extrahepatischen Gallenweges

(3) Patient mit Totalresektion wegen Magenstumpfrezidiv

vor BK-RiV-Therapie:

- nach 4 Jahren Verschlechterung des Allgemeinbefindens, erhebliche Gewichtsabnahme, Arbeitsunfähigkeit, Karzinomrezidiv, im Bereich Gallenpforte mit Verschluss der Gallenwege, Palliativeingriff mit Gewebsplastik zur Galleableitung durch den Tumor
- nach Aussage der behandelnden Ärzte "ausweglose Situation"

nach BK-RiV-Therapie:

- BK-RiV-Behandlung (*ultima ratio*) führte zu ungewöhnlich schneller Heilung der Operationswunde, wesentlicher Verbesserung des Allgemeinbefindens, Gewichtszunahme, Wiederaufnahme der Berufstätigkeit (Bauunternehmer) für 10 Monate!
- die Gallengangsplastik durch den Tumor blieb unter der BK-RiV-Behandlung für 9 Monate funktionell und laut MRT-Befund intakt und nicht eingengt
- Fernmetastasen kamen nicht zur Beobachtung
- die Tumorausbreitung mit oder ohne Fibrosierung führte dann zur Ausschaltung des Verdauungstraktes.
- Patient lehnte behandlungsbegleitende notwendige physische und psychische Schonung wegen beruflicher Schwierigkeiten ab

(4) Ärztin mit Ovarial-Karzinom im Endstadium

vor BK-RiV-Therapie:

- litt unter schweren Schmerzzuständen

nach BK-RiV-Therapie:

- erhielt auf ihre ausdrückliche Bitte hin je 2 ml BK-RiV in unterschiedlichen Zeitabständen mit der Folge:
"kein bisher bekanntes Schmerzmittel hat so gute anhaltende Wirkung ohne unerwünschte Nebeneffekte"

Fallbeispiel (Dr. H. Müller, Berlin):

(5) 40-jährige Patientin, Diagnose: Rectum-Ca, 52 Lungenmetastasen.

vor BK-RiV-Therapie:

- Erstbefund: Patientin in mäßigem AZ/EZ, psychisch sehr unruhig, Tumor inoperabel, Perforation durch Vaginalwand

nach BK-RiV-Therapie: (Beginn 10/2002 in Kombination mit Chemotherapie)

- nach 5 ml psychischer Zustand stabil
- nach 12 ml radiologisch Wachstum der Metastasen und des Primärtumors nicht mehr nachweisbar
- immer wieder durch BK-RiV normalisiertes Blutbild machen engere Abfolge der Chemotherapiezyklen möglich
- nach 38 ml Primärtumor operabel und chirurgisch entfernt, keine neuen Metastasen, Lungenmetastasen verkleinert und inaktiv
- nach 60 ml kein Tumorrezidiv, keine neuen Metastasen, Patientin in sehr gutem AZ/EZ (Gewichtszunahme)
- ins Recall übernommen

Fallbeispiel (Dr. Ch. Schnabl, Berlin):

(6) Patient S.S., 70-jährig, Raucher

vor BK-RiV-Therapie:

- Diagnose 02/2000: mittelgradig differenziertes Urothelkarzinom der Blase im Rahmen der Ausbreitungsdiagnostik als Zweitumor ein mittelgradig differenziertes, verhorntes Plattenepithelkarzinom des rechten Unterlappens der Lunge (pT1 NO Mx G1-2, periphere Lage)
- es erfolgte eine Unterlappenteilresektion mit Entfernung des kirschgroßen Lungentumors (RO Resektion)

- Blasentumor wurde transurethral reseziert
- 05/2000 wurde wegen Verdachts auf ein Rezidiv des Blasentumors erstmalig nachreseziert, histologisch keine Tumorzellen
- 05/2005 operative Entfernung eines Tumorrezidivs und postop. Doxorubicin-Instillationen in die Blase.
- 06/2005 Diagnose eines Carzinoma in situ der Harnröhre
- Vorstellung zur Behandlung mit dem BK-RiV

nach BK-RiV-Therapie:

- Wegen eines lokalen Rezidivs eines Urothelkarzinoms der Blase und einer regionären Metastasierung in die Harnröhre erfolgte in der Zeit von Juni bis Oktober 2000 eine BK-RiV-Behandlung.
- Insgesamt wurden dabei 20 ml BK-RiV intramuskulär injiziert.
- 10 ml der Gesamtmenge wurden innerhalb der ersten 6 Wochen verabreicht.
- Der Injektionsabstand der übrigen, auf jeweils 2 ml fraktionierten Menge betrug 3-4 Wochen.
- Parallel bekam der Patient zweimal eine lokale Instillation mit BCG durch den Urologen.
- Ein Anfang Oktober/2005 durchgeführtes histologisches Blasenmapping ergab Tumorfreiheit.

IV. Therapie bei Hepatitis C

Fallbeispiel (Dr. Solisch, Greifswald und Dr. Lafrenz, Rostock)

Eine Patientin, seit Jahrzehnten an chronischer Hepatitis C erkrankt, galt vor Beginn der BK- RiV-Therapie im Juni 2000 als "austherapiert". Während der BK-RiV-Therapie war eine erhebliche Verbesserung des Allgemeinbefindens zu verzeichnen, wobei die Arbeitsfähigkeit der Patientin wiederhergestellt werden konnte. Außerdem wurden die Verbesserung der Leberfunktionswerte, die Rückbildung der Leber- und Milzvergrößerung sowie das Verschwinden des Aszites erreicht.

V. Therapie von rheumatischen Erkrankungen²

Nach BK-RiV-Behandlung von "rheumatischen" Erkrankungen wurden laut Patientenberichten "Schmerzzustände und Bewegungseinschränkungen" als "sehr günstig beeinflusst" oder als "aufgehoben" z.T. mit "wesentlicher Verbesserung der Arbeitsfähigkeit" beschrieben. Die "Rheuma-Werte" im Serum sowie der "Immunstatus des peripheren Blutes" wurden normalisiert oder stark verbessert.

VI. BK-RiV-Therapie der idiopathischen Lungenfibrose

Fallbeispiel (Dr. Ch. Schnabl, Berlin)

vor BK-RiV-Therapie:

Bei einer 77-jährigen Patientin wurde im Juni 2004 erstmals die Verdachtsdiagnose einer idiopathischen (nicht erklärbaren) Lungenfibrose gestellt (trockener Husten, Belastungsdyspnoe bei respiratorischer Partialinsuffizienz, restriktive Ventilationsstörungen). Auskultatorisch war diffuses Knisterrasseln zu hören. Als wesentliche Begleiterkrankungen sind eine arterielle Hypertonie, Hyperlipidämie und Karotisstenosen bds. bekannt. Sechs Monate später kam es trotz Kortikoiddauertherapie (10-20 mg Prednisolon) zu einer klinischen Verschlechterung mit Zunahme der Dyspnoe, so dass eine stationäre Behandlung erforderlich wurde (weitere Untersuchungen wie thorakales CT, Bronchoskopie mit BAL und Histologie). Die bakteriologische Diagnostik blieb ohne positiven Erreger-Nachweis. Therapeutisch erfolgte die Verordnung einer Langzeitsauerstofftherapie (LOT) für mindestens 16 Std. pro Tag.

Im weiteren Verlauf traten ca. 4-wöchig schubweise weitere Verschlimmerungen des Krankheitsbildes auf (schwerstes allgemeines Krankheitsgefühl, Mattigkeit, Abgeschlagenheit, schwerste Gliederschmerzen und vor allem akute Luftnot).

Paraklinisch: massiver Anstieg der Entzündungsparameter – Blutkörperchengeschwindigkeit (BSG) und C-reaktives Protein (CRP), letzteres teilweise bis 200-300 mg/l (Norm < 9 mg/l), allmähliche Stabilisierung nach antibiotischer Therapie und höheren Kortikoiddosen. Die alveoläre Diffusionskapazität wurde durch jede dieser Exacerbationen weiter verschlechtert, die LOT war nun 24 Std. bei höherem O₂-Flussraten erforderlich (Monitoring mittels Pulsoxymetrie). Abbruch einer im März 2005 begonnenen Azathioprintherapie 6 Wochen später wegen Anämie und stationärer Behandlung wegen Pneumonie. Auch nach der Krankenhausbehandlung bestand weiterhin eine schwere allgemeine Beeinträchtigung, muskuläre Schwäche, Ruhedyspnoe und Pflegebedürftigkeit. Tätigkeiten im Haushalt waren nicht mehr möglich. Das CRP war weiterhin deutlich erhöht, so dass von einem Fortschreiten der entzündlichen Reaktion und Zunahme der Lungenfibrose ausgegangen werden musste.

nach BK-RiV-Therapie:

Am 23.04.2005 wurde mit einer BK- RIV Therapie begonnen.

Es erfolgte eine Injektionsserie intramuskulär. 10 ml BK-RiV wurden verteilt auf 2-3 ml pro Injektion innerhalb von drei Wochen verabreicht. Später wurde eine Anschlussbehandlung mit insgesamt 10 ml verteilt auf 2 ml pro Injektion in zweiwöchigem Abstand durchgeführt.

Einen Monat später hatte sich das Allgemeinbefinden soweit stabilisiert, dass es der Patientin wieder möglich war, den Haushalt zu versorgen und Treppen zu steigen. Das CRP hatte sich am 13.06.2005 bis auf 7,9 verringert.

Nach einer BK-RiV-Therapiepause kam es ohne klinische Verschlechterung zu einem Anstieg des CRP auf 70. Die sofort begonnene BK-RiV-Behandlung normalisierte diesen Wert innerhalb von zwei Wochen. Aktuell werden 2 ml RiV im Abstand von vier Wochen als Erhaltungstherapie appliziert.

allgemein:

Die idiopathische Lungenfibrose stellt bislang eine schwere, unterschiedlich schnell progrediente Erkrankung dar. Die Überlebenszeit beträgt im Mittel 2,8 Jahre, die Mortalität liegt bei 70-90 %. Therapeutisch werden viele der bekannten immunsuppressiven – proliferationshemmenden Medikamente eingesetzt, ohne dass die Krankheit dadurch wesentlich beeinflussbar ist. Hinzu kommt, dass insbesondere bei älteren Patienten mit Nebenwirkungen zu rechnen ist.

Die Therapie der idiopathischen Lungenfibrose mittels BK-RiV führt nicht nur zu einer Vermeidung oder sehr deutlichen Reduzierung der Anzahl und Abschwächung schwerer Krankheitsschübe, verbunden mit einer Normalisierung des CRP-Wertes, sondern auch zur Vermeidung bzw. Besserung interkurrenter pulmonaler Infektionen unter immunsuppressiver Therapie. Das Fortschreiten der Fibrose konnte gestoppt werden.

Schlussbemerkungen

Nebenwirkungen:

BK-RiV-Behandlungen waren nicht mit lokalen, generalisierten oder späten Nebenwirkungen verbunden. Nachkontrollen in Zeiträumen von bis zu 20 Jahren liegen vor. Alle geprüften Laborwerte (Enzyme, Blutzellen u.a.) blieben normal oder normalisierten sich unter der Behandlung. Allergische Reaktionen kamen nicht zur Beobachtung.

Kontraindikationen sind:

- Allergie gegen porcines Eiweiß (BK-RiV wird aus Zellen porcinen Ursprungs hergestellt)
- Einnahme von oralen Kontrazeptiva.
- Gravidität
- die intratumorale Applikation ist verboten

Wechselwirkungen mit anderen Mitteln:

BK-RiV darf (in der Tumortherapie) nicht gleichzeitig mit Mistelpräparaten angewendet werden.

Achtung:

Da in BK-RiV-Präparaten Annexin-I eine Hauptkomponente darstellt (etwa bis zu ca. 15% des Gesamtproteingehalts) und dieses Protein nach Literaturangaben auch gerinnungshemmend wirken kann, ist dieser Umstand bei Patienten, die Blutgerinnungshemmer einnehmen, zu beachten.

Quellen

- 1 Zur Vakzinetherapie der Larynxpapillomatose.
Brandt, R. H. *et al.* (1980) *Z Erkr Atmungsorgane*, 155, 254-261
- 2 BK-RiV. Ein Bericht zur Behandlung, Immunologie, Statistik und Biochemie.
Solisch, P. *et al.* (1997) *Bericht an das Amt für Arzneimittelsicherheit Mecklenburg-Vorpommern, Varicula Biotec GmbH*
- 3 Arzneimittel zur Therapie von AIDS.
Solisch, P. *et al.* (1998) *Patentschrift DE-OS 197 28 323 A1, und EP 0889 053 A2*
- 4 AIDS therapy with Biocomplex (BC) RiV - first results.
Solisch, P. *et al.* (2003) *Poster CLI 09, Jahrestagung der Gesellschaft für Virologie, Berlin*