

Aktuelle Medizin

Zur Fortbildung

DIABETES-SERIE

Humaninsulin in der klinischen Praxis: Immunologische Aspekte

Konrad Federlin, Hans-Jörg Laube,
Erika Mäser und Hans-Georg Velčovský

Aus der III. Medizinischen Klinik und Poliklinik
(Leiter: Professor Dr. med. Konrad Federlin)
des Zentrums für Innere Medizin
der Justus-Liebig-Universität Gießen

Auch nach der Injektion von menschlichem Insulin bildet der Diabetiker Antikörper, jedoch in wesentlich niedrigeren Konzentrationen als gegenüber Schweine- und vor allem gegenüber Rinderinsulin. Allergische Hautreaktionen nach Gabe von Humaninsulin wurden bisher nur bei vorausgegangenen Sensibilisierungen mit einem tierischen Insulin beobachtet. Eine Sensibilisierung gegenüber Coli-Proteinen ist nicht zu erwarten.

Für Arzt und Patient steht, etwa 60 Jahre nach Einführung des tierischen Insulins in die Behandlung der Zuckerkrankheit, nunmehr Insulin zur Verfügung, das dem in der menschlichen Bauchspeicheldrüse produzierten Hormon chemisch gleicht. Biosynthetisches Humaninsulin wird mit Hilfe der Gentechnologie aus Coli-Bakterien gewonnen, beim semisynthetischen Humaninsulin wird die letzte Aminosäure der B-Kette von Schweineinsulin, Alanin, abgespalten und durch Threonin ersetzt, um die Aminosäuresequenz des menschlichen Hormons zu erreichen.

Wiederholt wird die Frage gestellt, wieweit die im Vorfeld der nunmehr erreichten Situation gehegten Erwartungen an das Humaninsulin erfüllt werden, die sich zwar in erster Linie an eine vermutete fehlende Immunogenität, darüber hinaus jedoch auch an eine mit menschlichem Insulin erleichterte Stoffwechselführung des Diabetikers knüpfen.

Immunologisches Verhalten

Patienten mit Ersteinstellung auf Humaninsulin

Regelmäßige Untersuchungen in monatlichen Abständen haben gezeigt, daß auch Diabetiker, wenn sie erstmals mit Humaninsulin behandelt werden, hormonspezifische Antikörper der Klasse IgG und der Klasse IgE entwickeln (1)*. Die Konzentrationen liegen für beide Immunglobulinklassen außerordentlich niedrig und besitzen bisher (etwa zweijährige Beobachtungszeit) keinerlei klinische Relevanz. Nach einer kurzen Periode des Antikörperanstieges ist in den folgenden Monaten bei den meisten Patienten ein gewisses Plateau zu beobachten, dem ein leichter Abfall in den nächsten Monaten folgt.

Analoge Beobachtungen liegen seit Jahrzehnten für das Verhalten von Insulinantikörpern gegenüber Rinder- und Schweineinsulin vor. Da die Immunantwort auf Insulin

genetisch bedingt ist (2), ergeben sich für einzelne Patienten deutliche Unterschiede (sogenannte Low- oder High-Responder), wenngleich auch die hier gemessenen höchsten Antikörperkonzentrationen gegenüber Humaninsulin noch weit unter dem Niveau liegen, das etwa zur gleichen Zeit gegenüber Schweine- oder gar Rinderinsulin erreicht worden wäre (Darstellungen 1 bis 3). Ob auf die Dauer gesehen, das heißt nach vielen Jahren der Faktor Insulinantikörper für die Diabetesbehandlung unter der Gabe von Humaninsulin gänzlich irrelevant wird, bleibt abzuwarten.

Patienten mit Umstellung auf Humaninsulin

Erwartungsgemäß zeigten Patienten, die zuvor mit Rinder- oder Schweineinsulin behandelt wurden, nach der Umstellung auf Hu-

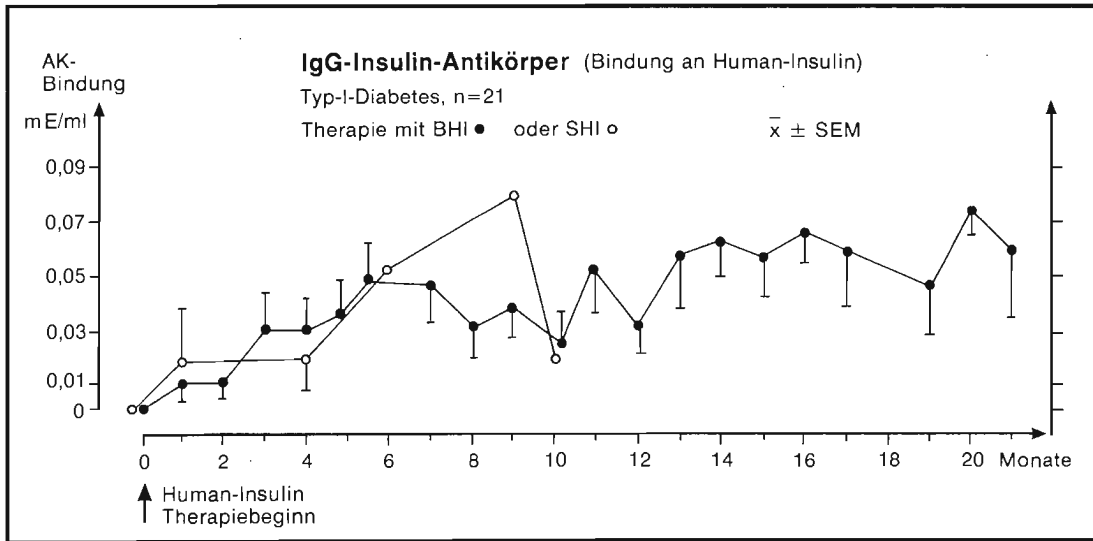
*) Die in Klammern stehenden Ziffern beziehen sich auf das Literaturverzeichnis des Sonderdrucks.

maninsulin einen Abfall der Antikörperkonzentrationen in den folgenden Wochen und Monaten, und nur wenige wiesen ein unverändertes Antikörperverhalten (bei vorausgegangener Behandlung mit Schweineinsulin) auf (Darstellung 4). Im Hinblick auf die kurze Halbwertszeit der Antikörper der

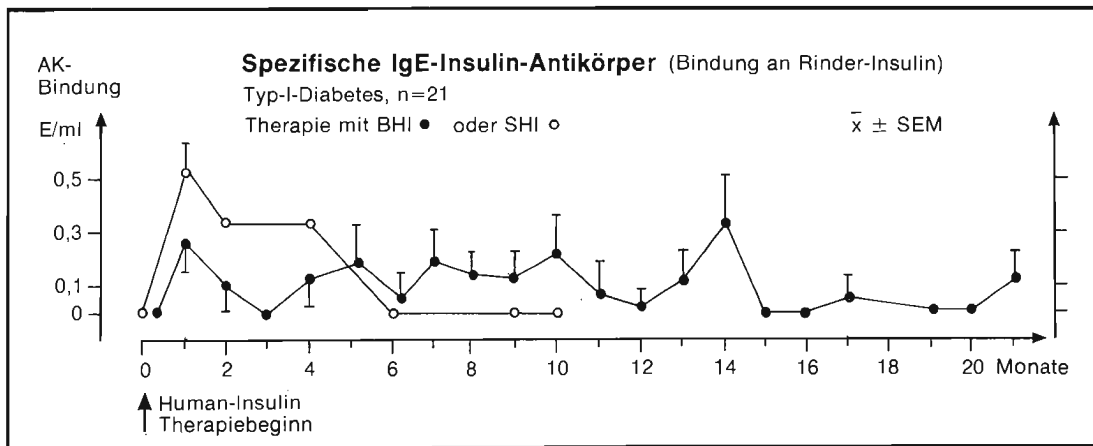
einer Allergie gegenüber tierischem Insulin. Hier ließ sich ein problemloses und stets erfolgreiches Umstellen auf Humaninsulin bei der verzögerten allergischen Reaktion (Typ IV nach Gell und Coombs) beobachten. Problematischer ist die Situation beim Vorliegen einer allergischen Sofortre-

menschlichem Insulin, erfolgen, ohne daß mit Wahrscheinlichkeit eine allergische Reaktion zu erwarten ist.

In den meisten Fällen ergibt sich jedoch beim Hauttest entweder eine gleichstarke Reaktion an der Injektionsstelle für Humaninsulin



Darstellung 1: Entwicklung von IgG-Antikörpern bei erstmals auf biosynthetisches Humaninsulin eingestellten Diabetikern



Darstellung 2: Entwicklung von IgE-Antikörpern bei erstmals auf biosynthetisches Humaninsulin eingestellten Diabetikern

Immunglobulinklasse IgE lassen sich nach Umstellungen von Rinder- oder Schweineinsulin auf Humaninsulin keine ähnlich eindeutigen Resultate beobachten. Es hat sich vielmehr gezeigt, daß die Serumkonzentrationen für dieses Immunglobulin nach kurzer Stimulation immer wieder sehr rasch abfallen.

Von besonderem Interesse war das Verhalten von Patienten mit

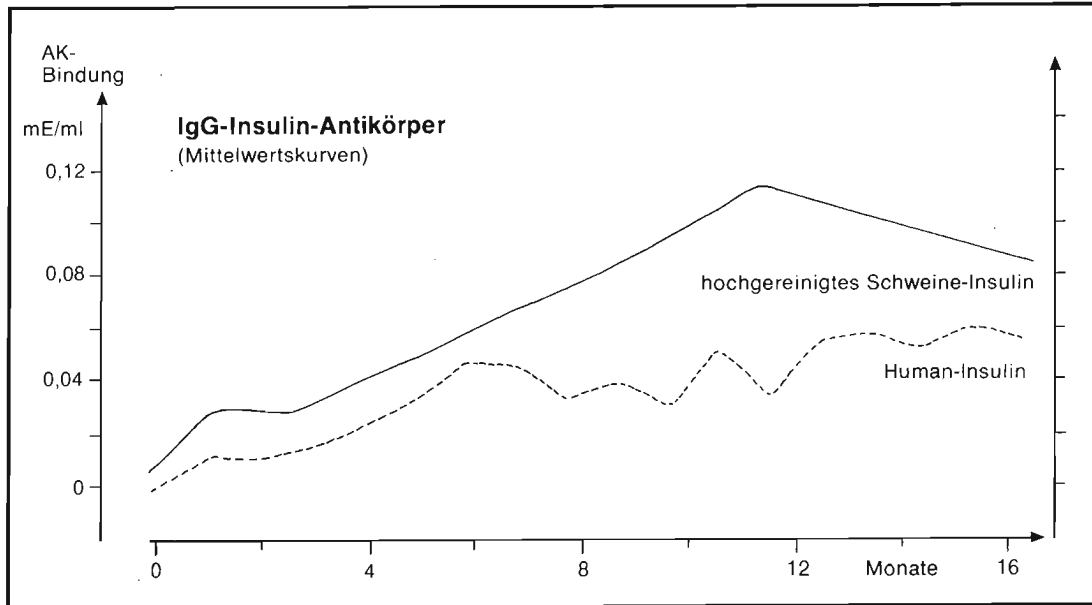
aktion (Typ I nach Gell und Coombs). In solchen Fällen ist es angebracht, durch Anwendung eines intradermalen Hauttestes vorab zu klären, ob eine Kreuzallergie zwischen den gegenüber tierischen Insulinen gebildeten Antikörpern der Klasse IgE und dem menschlichen Hormon vorliegt. Zeigt der Hauttest mit Humaninsulin ein eindeutig negatives Ergebnis, so kann eine Umstellung, das heißt Weiterbehandlung mit

oder eine nur wenig schwächere (Abbildung 1). In solchen Fällen sollte beim Vorliegen einer endogenen Insulinreserve die Weiterbehandlung mit Humaninsulin so lange hinausgeschoben werden, bis die präformierten IgE-Antikörper abgebaut wurden, wozu im allgemeinen eine Zeitspanne zwischen 4 bis 6 Wochen erforderlich ist. Liegt eine Abhängigkeit von exogenem Insulin vor, so muß die auch gegen Humaninsulin zu er-

wartende Immunreaktion durch Steroide unterdrückt werden. Nur selten entspricht das Resultat des intradermalen Hauttestes nicht der tatsächlichen Bereitschaft zu anaphylaktischen Reaktionen auf dem Boden einer hohen Konzentration von IgE-Antikörpern in der Zirkulation bzw. dem Gewebe. So

sibilisierung durch frühere Insulininjektionen bedingt. Ein Fall einer verzögerten allergischen Reaktion nach semisynthetischem Humaninsulin in der eigenen Praxis wies auf eine 40 Jahre zuvor durchgeführte Insulintherapie einer Magersucht zurück (4). Auch für die lipoatrophische Form der

Somit bleibt festzuhalten, daß die Injektion von Humaninsulin beim Diabetiker zwar ebenfalls eine Antikörperbildung induziert, diese jedoch nach den bisherigen Beobachtungen nur ein so niedriges Niveau erreicht, daß hierdurch weder allergische Reaktionen noch eine Insulin-neutralisieren-



Darstellung 3: Relationen der Antikörper-Konzentrationen gegen Rinderinsulin, Schweineinsulin und Humaninsulin nach Therapiebeginn mit dem entsprechenden Hormon (nach Kerp)

kann in Einzelfällen trotz eines noch positiven Hauttestes durch intramuskuläre Injektion unter Umständen eine stärkere Typ-I-Reaktion umgangen werden, wie sie nach subkutaner Injektion auftritt. Tabellen 1 und 2 zeigen die eigenen Erfahrungen bei Patienten mit einer Typ-IV- oder Typ-I-Allergie gegenüber tierischen Insulinen unter Umstellung auf Humaninsulin. Insgesamt zeigt die Beobachtung aus zahlreichen Ländern, in denen Humaninsulin nunmehr über zwei bis drei Jahre benutzt wird, daß Patienten mit einer verzögerten Allergie oder einer Sofortallergie gegenüber tierischen Insulinen mit ganz wenigen Ausnahmen durch die Umstellung auf Humaninsulin behandelbar geworden sind. Eine schwere allergische Allgemeinreaktion nach Gabe von Humaninsulin, wie von Carveth-Johnson et al. (1982) (3) berichtet, ist nach übereinstimmender Meinung der Beobachter stets durch eine Präsen-

Lipodystrophie darf eine deutliche Reduktion, wenn nicht gar ein Verschwinden unter der Therapie mit Humaninsulin angenommen werden. Zwar ist die Genese dieser eigentümlichen lokalen Fettzellatrophie nicht für alle Fälle geklärt, jedoch dürfte entsprechend eigener Beobachtungen und denen aus dem Arbeitskreis von Reeves eine immunkomplexvermittelte immunologische Reaktion mit lokalen Gefäßverschlüssen in den meisten Fällen die Ursache sein (5). Wiederholt wurde diskutiert, ob sich zwischen semisynthetischem und biosynthetischem Insulin für den Patienten Unterschiede bezüglich der Antigenität ergeben. Hier haben die kristallographischen Untersuchungen von Chawdhury et al. (6) eindeutig erkennen lassen, daß nicht nur Primär- und Sekundär-, sondern auch die Tertiär- und Quartär-Struktur von semisynthetischem und biosynthetischem Hormon absolut gleich sind.

de Wirkung mit erforderlichem Dosisanstieg erreicht wird. Insbesondere bezogen auf die allergischen Hautphänomene in der Diabetesbehandlung, die zwar bereits durch die hochgereinigten Schweineinsuline zahlenmäßig und intensitätsmäßig deutlich zurückgegangen waren, aber in Einzelfällen immer noch beobachtet wurden, bedeutet die Einführung des Humaninsulins einen wesentlichen Fortschritt. – Die in der Frühphase der Gentechnologie geäußerten Vermutungen einer Verunreinigung der aus Coli-Stämmen gewonnenen Hormonprodukte mit Bakterienproteinen haben sich bisher als gegenstandslos erwiesen. Die biosynthetischen Humaninsulin-Präparationen weisen einen außerordentlich hohen Reinheitsgrad auf, kontinuierliche Untersuchungen von Diabetikern haben keinen Anstieg der Titer von bereits vorher bestehenden Antikörpern gegen E. coli erkennen lassen (7). ▷

Stoffwechseleffekte

Obwohl sicherlich der eigentliche Fortschritt bei der Einführung des Humaninsulins in der Reduktion oder sogar Vermeidung immunologischer Nebenwirkungen zu sehen ist, so haben sich doch auch für die Blutzuckerregulation zwar nicht gravierende, aber immerhin zu beachtende Unterschiede im Vergleich zu den bisher benutz-

daß die Blutzuckerwerte, Insulindosen und Hypoglykämien bei subkutaner Gabe von Normalinsulin keine Unterschiede erkennen ließen, wenn die Patienten mit Schweine- oder menschlichem Insulin behandelt wurden (8). Daß die raschere Resorption des Humaninsulins aber dennoch Relevanz besitzt, hat sich aus den Beobachtungen anderer Autoren mit Verzögerungsinsulinen ergeben

Kontrovers wird auch noch das Verhalten der hormonellen Gegenregulation bei der Anwendung von menschlichem bzw. Schweineinsulin beurteilt. So wurde einerseits eine verminderte Adrenalin ausschüttung und ein erhöhtes Kalium nach der Gabe von Humaninsulin, verglichen mit Schweineinsulin, beobachtet (13), desgleichen eine niedrigere Ausschüttung von Wachstumshormon

Diabetiker mit Typ-IV-Allergie auf Insulin				
Patienten	Klinik	Hauttest	Antikörper	Therapie
weiblich 64 Jahre	Spätreaktion auf Mixtard, Monotard, Depot-CS (Infiltrate)	positive Spätreaktion Rind +++ Schwein +++ Human +	(IgG)	Weiterbehandlung (tiefe Injektionen) mit SHI Abklingen der Infiltrate
weiblich 73 Jahre	Spätreaktion auf Depot – CR Depot – CS	positive Spätreaktion Rind +++ Schwein ++ Human +	(IgG)	Weiterbehandlung mit SHI (tiefe Injektion)
weiblich 36 Jahre	Spätreaktion (Infiltrate) auf Depot – CR	positive Spätreaktion Rind + Schwein + Human ∅	(IgG)	Weiterbehandlung mit SHI
weiblich 49 Jahre	Spätreaktion auf Depot – CR	positive Spätreaktion Rind + Schwein (+) Human ∅	∅	Weiterbehandlung mit BHI

Tabelle 1: Verhalten von Patienten mit verzögerter Allergie gegen Insulin (Typ IV) nach Umstellung auf Humaninsulin (SHI = semisynthetisches Humaninsulin; BHI = biosynthetisches Humaninsulin)

ten tierischen Insulinpräparaten ergeben. Bereits bei Probanden war an eigenen Untersuchungen aufgefallen, daß Normalinsulin vom Humantyp rascher resorbiert wurde als Schweineinsulin und daher einen stärkeren initialen Blutzuckereffekt bewirkte (1). Als Erklärung hierfür dient die stärkere Hydrophilie des Endes der B-Kette bei Humaninsulin mit der letzten Aminosäure Threonin, verglichen mit Alanin beim Schweineinsulin.

Allerdings zeigten, im Gegensatz zu den Beobachtungen bei gesunden Kontrollpersonen, vergleichende Studien bei Diabetikern,

(9, 10, 11). Das biosynthetische Protamin-Insulin bewirkt einen etwas stärkeren Blutzuckerabfall am mittleren Vormittag als das Schweineinsulin gleichen Typs. Eigene Beobachtungen bestätigten dies für das semisynthetische Depot-Humaninsulin. Demgegenüber wurden bisher zwischen dem Schweineinsulin vom Typ Monotard und dem Typ Human-Monotard keine Wirkungsdifferenzen beobachtet (12).

Auch hier werden weitere Beobachtungen abzuwarten sein, da sich die Patientenkollektive der einzelnen Autoren sicherlich in vieler Hinsicht unterscheiden.

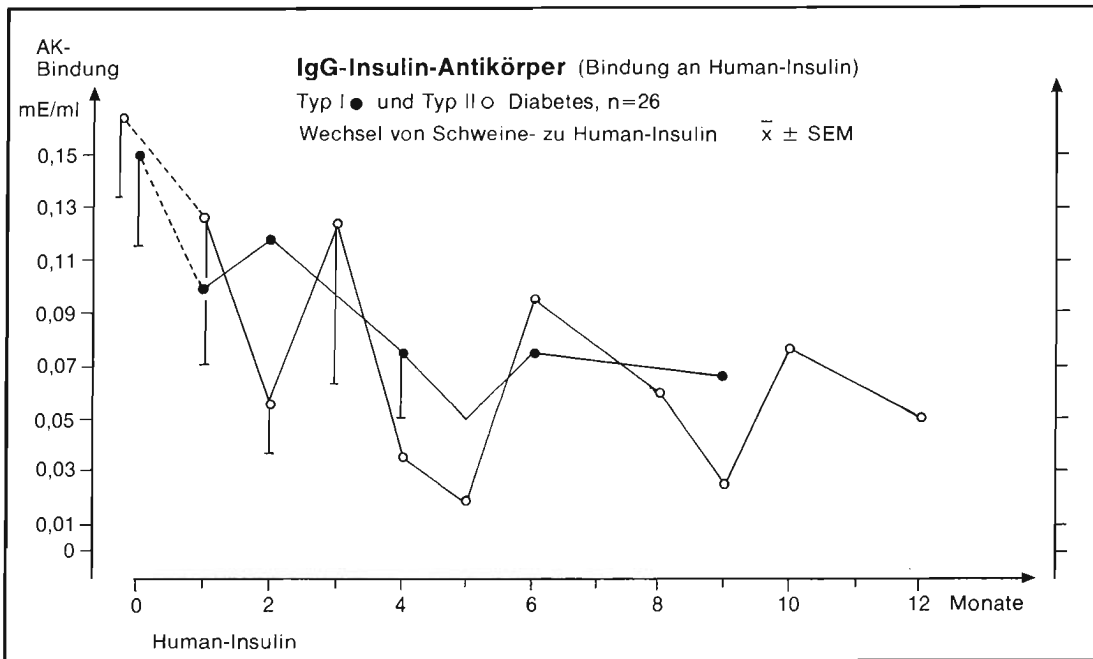
und Kortisol (14), während andere Autoren nach Humaninsulin erhöhte Spiegel von Wachstumshormon (15) bzw. keinerlei Unterschiede der hormonellen Gegenregulation beschrieben (16). Einzelbeobachtungen einer geringer ausgeprägten vegetativen Warnsymptomatik bei einer Hypoglykämie nach Humaninsulin könnten auf die erniedrigte Katecholamin ausschüttung bezogen werden. Die inzwischen durch längere Beobachtungszeiten an einem größeren Patientenkollektiv gemachten Erfahrungen haben allerdings erste Befürchtungen über ein größeres Ausmaß derartiger verminderter Warnsymptome und damit

über eine größere Gefährdung durch Hypoglykämien erfreulicherweise nicht bestätigt.

Bei einer Umstellung von Patienten, die zuvor mit Rinderinsulin behandelt wurden, empfiehlt es sich, die Gabe von Humaninsulin in der Dosis um etwa zehn Prozent zu reduzieren, wobei es sich hier um einen rein empirischen Erfahrungswert handelt. Ausge-

mitgeteilten Beobachtungen der Dosisverhältnisse bei der Behandlung von ca. 2000 Typ-II-Diabetikern, die entweder von Rinder- oder von Schweineinsulin auf biosynthetisches Humaninsulin umgestellt worden waren (17, 18). Demnach verringerte sich der Insulinbedarf bei der Umstellung von Rinder- auf Humaninsulin um 8,5 Prozent, beim Übergang von Schweine- auf Humaninsulin um

10,2 Prozent. Die Übersicht über 450 Typ-I-Diabetiker ergab sogar einen noch deutlicheren Einsparungseffekt beim Übergang von Schweine- auf Humaninsulin mit 19,1 Prozent, während erstaunlicherweise der Wechsel von Rinder- auf Humaninsulin nur 6,2 Prozent weniger Insulin bedeutete. Hier dürfte allerdings die weitere Aufschlüsselung der Daten bezüglich Dauer des Diabetes, Höhe



Darstellung 4: Antikörperverhalten bei Patienten, die von Schweineinsulin auf Humaninsulin umgestellt wurden

hend von Überlegungen, daß Patienten auch bei Anwendung höchstgereinigter Rinderinsuline noch ein gewisses Maß an Insulinantikörpern gebildet haben, die aber wegen der deutlicheren Speziesdifferenz zum menschlichen Insulin nicht mit diesem reagieren, könnte der Bedarf an Humaninsulin niedriger liegen und wären bei einer dosisgleichen Umstellung Hypoglykämien möglich.

Im Gegensatz dazu ist der Wechsel von Schweine- auf menschliches Insulin im allgemeinen als problemlos zu veranschlagen.

Diesen theoretischen und von der früheren Praxis der Umstellung von Rinder- auf Schweineinsulin gestützten Vorstellungen widersprechen allerdings die kürzlich

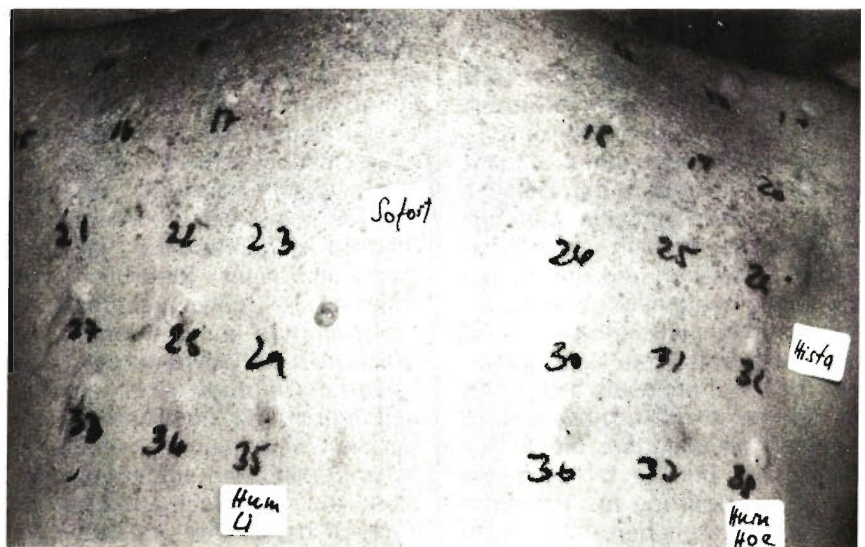


Abbildung 1: Hauttest bei Patienten mit einer Sofortallergie gegenüber tierischen Insulinen. Auch positive Reaktion gegenüber Humaninsulinen semisynthetischen bzw. biosynthetischen Ursprungs (Hista = Histamin; Hum Li = biosynthetisches Humaninsulin; Hum Hoe = semisynthetisches Humaninsulin)

Diabetiker mit Typ-I-Allergie auf Insulin				
Patienten	Klinik	Hauttest	Antikörper	Therapie
weiblich 74 Jahre	urticarielle Sofortreaktion auf Depot – CR Depot – CS	positive Sofort- und Spätreaktion auf Rind +++ Schwein +++ Human +	spez. IgE IgG	nach 4 Mona- ten oraler The- rapie unpro- blematische Weiterbehand- lung mit SHI
weiblich 53 Jahre	urticarielle Sofortreaktion auf Depot – CS	positive Sofortreaktion Rind +++ Schwein +++ Human +	spez. IgE IgG	nach 6 Wochen oraler Thera- pie Weiterbe- handlung
männlich 28 Jahre	urticarielle Sofortreaktion auf Depot – CR (unregelmäßige Injek- tion)	positive Sofortreaktion Rind +++ Schwein +++ Human +++	spez. IgE ∅	Weiterbehand- lung mit SHI (tiefe Injektion)
männlich 52 Jahre	urticarielle Sofortreaktion auf Depot – CR Depot – CS Mixtard	positive Sofortreaktion Rind +++ Schwein +++ Human +++		Weiterbehand- lung mit BHI (tiefe Injektion)

Tabelle 2: Beobachtungen bei Patienten mit einer Typ-I-Reaktion (Sofortallergie) gegenüber tierischen Insulinen (SHI = semisynthetisches Humaninsulin; BHI = biosynthetisches Humaninsulin)

der Insulindosis vor Umstellung und mancher andere, noch nicht in der Auswertung berücksichtigte Faktor eine Rolle spielen.

Verträglichkeit

Die Tatsache, daß bei einer 3010 Patienten betreffenden Multizenter-Studie in keinem Fall eine Lipodystrophie beobachtet und nur bei zwei Patienten die Behandlung mit Humaninsulin abgebrochen wurde, da sich, ebenso wie gegen Schweine- und Rinderinsulin, eine Insulinallergie vom Soforttyp entwickelt hatte, weist auf die ausgezeichnete Verträglichkeit des Humaninsulins hin (19). Im übrigen bleibt abzuwarten, inwieweit insbesondere die für die Bundesrepublik Deutschland relativ neue Erfahrung mit Protamin-Insulinen, verglichen mit anderen galenischen Aufbereitungen früherer Jahre, die Stoffwechselführung der Diabetiker erleichtern wird oder nicht.

Indikationen für Humaninsulin

Als Indikationen zum Einsatz von Humaninsulin gelten alle Immunreaktionen, welche durch Rinder- oder Schweineinsulin verursacht werden, wie die verzögerte Lokalallergie, die lokale oder generalisierte Sofortallergie, das Arthus-Phänomen, die Lipoatrophie und die eindeutig durch Insulinantikörper bedingte Erhöhung des Insulinbedarfs (Resistenz). Weiterhin gehört hierher die intermittierende Insulinbehandlung im Rahmen operativer Eingriffe oder während der Schwangerschaft, da die geringere Immunogenität bei wiederholter Anwendung und späterem Abbruch einer Insulinbehandlung für derartige Patienten die Wahrscheinlichkeit allergischer Reaktionen eindeutig reduziert. Auch der frisch aufgetretene Typ-I-Diabetes des jugendlichen Menschen ist eine Indikation im Hinblick auf die lange Behandlungsdauer und das Bestreben, immunoologische Reaktionen zu

vermeiden, insbesondere auch im Hinblick auf die noch nicht völlig geklärte Bedeutung zirkulierender Insulinantikörper bzw. Immunkomplexe.

**Humaninsulin:
Wie groß ist der Fortschritt?**

Um zu einem definitiven Urteil zu gelangen, was die Einführung des Humaninsulins in die Behandlung des Diabetes mellitus bedeutet hat, bedarf es eines längeren Zeitraumes, als den der jetzt zurückliegenden 2 bis 3 Jahre erster Erfahrungen. Sicherlich wäre es falsch, prinzipielle Unterschiede in der peripheren Glukose-Utilisation zwischen tierischem und menschlichem Insulin zu erwarten. Hierzu liegen bereits eingehende Untersuchungen insbesondere mit der Glukose-Clamp-Technik vor (20, 21). Eine allzu kritische Einschätzung ist aber sicherlich auch nicht berechtigt (22). Sie ist verwunderlich im Hin-

blick darauf, daß Diabetologen jahrzehntelang den Wunsch hegten, anstelle des tierischen Hormons menschliches Insulin benutzen zu können. Auch ist die Zahl der immer noch gegen Schweineinsulin mit allergischen Reaktionen beziehungsweise Antikörperbildung reagierenden Diabetiker auf keinen Fall zu vernachlässigen.

Zwar kann nicht ausgeschlossen werden, daß auch menschliches Insulin in Einzelfällen und nach langer Anwendung beziehungsweise unter bestimmten Bedingungen (unspezifische Stimulation des Immunsystems durch interkurrente Erkrankungen) zu stärkerer Antikörperbildung führt. Dazu sind die subkutane Applikationsweise in einer für die Immunantwort günstigen Region (subkutanes Gewebe), verbunden mit dem Mikrotrauma der Injektion und schließlich der polymeren Form des therapeutisch benutzten Insulins zu günstige Bedingungen. Dennoch sollte in Rech-

nung gestellt werden, daß die Mehrzahl der mit Humaninsulin behandelten Diabetiker weniger Antikörper bilden wird als gegenüber Schweineinsulin. Für sie erhebt sich die Frage, ob die immer wieder diskutierten, häufig angezweifelte, aber prinzipiell möglichen Nebenwirkungen von Insulinantikörpern unterbleiben und somit der kleine Unterschied in einer einzigen Aminosäure zwischen Schweine- und Menscheninsulin doch größere Folgen hat.

So stellte erst kürzlich Ludvigsson (23) fest, daß Kinder mit Insulinantikörpern eindeutig niedrigere C-Peptid-Spiegel aufweisen, auch wenn es sich nur um niedrige Antikörperkonzentrationen handelte. Insulinantikörper und Immunkomplexe passieren die Plazenta und zirkulieren im Fötus bei diabetischen Müttern. Die Möglichkeit einer Beeinflussung restlicher Beta-Zellen durch langjährige Zirkulation auch kleiner Antikörperkonzentrationen ist nicht auszuschließen.

So wird es nicht unkritisch sein, die Einführung des Humaninsulins – ganz abgesehen von der immensen Bedeutung des Erschließens einer im Prinzip unerschöpflichen Insulinquelle – als einen begrüßenswerten Fortschritt in der Diabetestherapie zu sehen. Sein Ausmaß auf die Stoffwechselstörung selbst, d. h. auf die Funktion und Morphologie des diabetischen Organismus abzuschätzen, bleibt einer längeren Beobachtungsperiode vorbehalten.

Herrn Professor Dr. med. L. Róka in Verehrung und Freundschaft zum 65. Geburtstag gewidmet.

Literatur im Sonderdruck, zu beziehen über die Verfasser.

Anschrift für die Verfasser:
 Professor Dr. med.
 Konrad Federlin
 Leiter der III. Medizinischen
 Klinik und Poliklinik
 der Universität Gießen
 Rodthohl 6, 6300 Gießen

NOTIZ

Helfen hohe Dosen von Vitamin C bei Krebs?

Diese Frage wurde seit über 20 Jahren kontrovers diskutiert. Nach Cameron wird die Lebenserwartung bei verschiedenen Tumoren durch hohe Vitamin-C-Gaben deutlich verlängert. Dieser Ansicht schloß sich vor allem auch der Nobelpreisträger Linus Pauling an. Ein biochemischer Mechanismus wäre auch durchaus vorstellbar: Das – trotz rascher Ausscheidung über die Nieren – hohe Redox-Potential der Ascorbinsäure, Interferenzen mit dem Gefäß-Bindegewebe und anderes.

In einer Studie der Mayo-Klinik an 150 Tumorpatienten konnte 1979 der günstige Effekt von Vitamin C nicht bestätigt werden. Da Pauling gegen diese Studie einwandte,

daß die meisten dieser Patienten vorher oder gleichzeitig eine Chemotherapie erhalten hätten und damit ungeeignet gewesen seien, wurde jetzt von Moertel und Mitarbeitern eine prospektive randomisierte Studie an 51 Tumorkranken mit täglich zehn Gramm (!) Vitamin C per os und 49 mit Lactose behandelten Kontrollen (im Median über 2,5 Monate) durchgeführt. Es handelte sich um inoperable Kranke mit Rektum- oder Kolonkarzinomen (dem Tumor, der auch den Studien von Cameron und Pauling vorzugsweise zugrunde lag). Keiner erhielt Chemotherapie, nur vier (weniger als bei Cameron und Pauling) eine Bestrahlung. Alle Kranken hatten in die Studie eingewilligt; 85 Prozent von ihnen sind inzwischen verstorben. Die Untersuchung erbrachte keinerlei positive Hinweise auf die Wirkung von Vitamin C

hinsichtlich der Tumormasse oder der Überlebenszeit (gering verkürzte Lebenserwartung in der Vitamin-C-Behandlungsgruppe). Die „Vitamin-C-Story“ dürfte damit – mindestens für Adenokarzinome – endgültig abgetan sein.

Die Untersuchungen belegen zugleich eindrucksvoll, daß der kontrollierte, prospektive klinische Versuch (falls keine ethischen Bedenken hinsichtlich der Placebogruppe bestehen oder in ersten Vergleichen auftauchen) das einzige Mittel ist, auch von namhaften Forschern aufgestellte Hypothesen zu widerlegen und damit vielen anderen eine nutzlose und kostspielige Behandlung zu ersparen.
 Rudolf Gross

Moertel, Ch. G.; Fleming, Th. R., u. a.: *New Engl. J. Med.* 312, 137 (1985) Editorial *New Engl. J. Med.* 312, 178 (1985) – dort auch weitere Literatur