

Information

für die Anwendung

der individuellen Arzneimittelrezeptur **ImmunAinject**

Allgemeines

Das Arzneimittel gehört zu den Öl-in-Wasser-Emulsionen und kann für die Therapie zur Modulation der körpereigenen Abwehr eingesetzt werden. Für diese DMSO / ETDA-Schüttelemlusion zu Injektion als wird als Arbeitsbezeichnung **ImmunAinject** verwendet. Die Rezeptur wurde bereits in Studien untersucht und kann auf eine fast 30-jährige Entwicklungszeit zurückblicken.

ImmunAinject wurde in wissenschaftlichen Studien an gesunden Menschen (Phase I) und bei Patientinnen mit Krebserkrankungen (Brustkrebs) (Phase II) geprüft.

Die klinische Prüfung Phase II konnte vorzeitig abgeschlossen werden. Der Hauptzielparameter, Verbesserung der Lebensqualität, zeigte gegenüber der Standardtherapie eine hohe statistische Signifikanz.

Hintergrund:

ImmunAinject wurde und wird als Rezepturarmittel bei austerapierten Erkrankungen seit 1997 in ausgewählten medizinischen Einrichtungen nach ärztlicher Verschreibung eingesetzt. Es liegen Langzeiterfahrungen in der Anwendung zu Verträglichkeit und Wirksamkeit bei Erkrankungen des Menschen seit über 15 Jahren vor.

Zusammensetzung:

Die Inhaltsstoffe von **ImmunAinject** sind seit mehreren Jahrzehnten bekannt und Bestandteil anderer zugelassener Arzneimittel.

Das Arzneimittel **ImmunAinject** ist eine Emulsion zur Injektion mit dem Wirkstoff Dimethylsulfoxid. Das Produkt wird zu 10 ml in einer Injektionsflasche mit Durchstechstopfen und Kappe konfektioniert.

Produktions- bzw. Stabilitätzuschläge sind nicht enthalten. **ImmunA***infect* enthält keine Eiweißstoffe.

Kurze Zusammenfassung des Wirkmechanismus

ImmunA*infect*, mit dem Wirkstoff Dimethylsulfoxid (DMSO), besitzt entzündungshemmende, analgetische, antioxidative und immunmodulierende Wirkungen. Der Wirkmechanismus ist trotz umfangreicher Untersuchungen nicht vollständig aufgeklärt. Es wurde ein spezifischer Eingriff in die Regulation des Immunsystems beobachtet. Betroffen sind vorrangig Zellen des angeborenen Immunsystems (Neutrophile, Monozyten, Makrophagen), die nach Aktivierung durch LPS und andere Stimuli (z. B. im Rahmen eines septischen Geschehens) mit einer komplexen proinflammatorischen Kaskade reagieren (Abb.1).

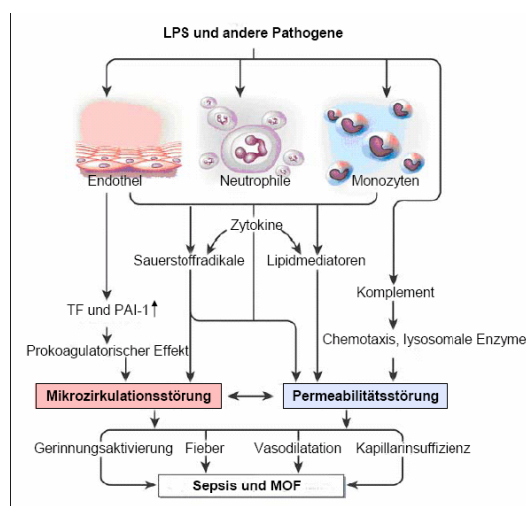


Abbildung 1

DMSO greift spezifisch in diese Kaskade ein: Durch Abfangen von reaktiven Sauerstoffspezies, insbesondere Hydroxylradikal (OH^*), wird die Aktivierung des nuklearen Regulatorproteins $\text{NF-}\kappa\text{B}$ gehemmt, so dass die proinflammatorische Kaskade mit der gesteigerten und/oder verlängerten Bildung von Zytokinen (vor allem IL-6), dem vasodilatatorischen NO, PAF und ROS (reaktive Sauerstoffspezies; „Radikale“) wirksam gehemmt wird. Parallel dazu vermag DMSO, aufgrund seiner Radikalfänger-Eigenschaft, die toxischen Effekte von reaktiven Sauerstoffspezies zu verhindern. Die pharmakologische Wirkung von DMSO ist daher als eine Kombination aus antioxidativen und immunmodulierenden Effekten zu verstehen.

ImmunA*infect* liegt in einer pharmazeutisch voll entwickelten Arzneiform als Lipid-/Wasser-Emulsion mit dem Wirkstoff Dimethylsulfoxid (DMSO) zur subcutanen bzw. intramuskulären Applikation vor.

In den Ausführungen wird u.a. aus der Investigator Brochure der ImmunA GmbH zitiert.
Nur für Ärzte mit der gültigen Lizenzen zur Anwendung von **ImmunA***infect* als Arzneimittel – keine Werbung-
Die Weiterverbreitung oder Veröffentlichung ist untersagt. Zuwiderhandlungen werden rechtlich verfolgt.

Resorption / Bioverfügbarkeit

DMSO wird nach dermalen oder oraler Applikation schnell und nahezu vollständig resorbiert. Bei Ratten wird bei oraler Applikation nach 30 min die höchste Konzentration im Blut erreicht. Orale Gabe von 1 g/kg beim Menschen führt zu einem Serum-Peak nach 4 Stunden.

Verteilung

DMSO verteilt sich auf alle Organe und Kompartimente des Organismus.

Niere, Milz, Lunge, Herz und Testes wiesen nach oraler Applikation bei Ratten eine erhöhte Konzentration auf.

Nach 24 Stunden sind nur noch geringe Mengen im Gewebe nachweisbar. Nach i.v.-Injektion von 1,5 g/kg (Maus) verläuft die Plasmakonzentration biexponentiell mit einer Halbwertszeit von 1,5 min und 90 min. Die Verteilung in die Organe erfolgt weitgehend homogen. Nach oraler Verabreichung beim Affen liegt die terminale Halbwertszeit bei 16 h. Bei Dialyse-Patienten, die täglich 5 g DMSO erhielten, wurden folgende pharmakokinetische Parameter ermittelt:

	DMSO	DMSO2
t _{max}	2,0 h	24 h
HWZ	6,8 h	56,8 h
c _{max}	171 µg/ml	814 µg/ml

Nach wiederholter Gabe von DMSO wurde keine Akkumulation von DMSO beobachtet.

Biotransformation

DMSO wird im menschlichen Organismus zum Hauptmetaboliten Dimethylsulfon (DMSO2) oxidiert (17 – 22 %); daneben entsteht durch Reduktion Dimethyldisulfid mit dem knoblauchartigen Geruch des Patienten.

Toxizität:

Untersuchungen zur Toxizität nach wiederholter Applikation von DMSO wurden bereits 1963 erstmals publiziert. Inzwischen liegen umfangreiche Untersuchungen mit Behandlungszeiten zwischen 14 Tagen und 2 Jahren vor. Einbezogene Spezies waren Maus, Ratte, Meerschweinchen, Hund, Affe. Appliziert wurde DMSO ip, po., sc., per inhalationem sowie dermal.

In der Mehrzahl entsprechen die Untersuchungen formal nicht dem GLP-Standard, dennoch sind die experimentellen Details dem heutigen Standard entsprechend gut und nachvollziehbar dokumentiert.

Wie nach einmaliger Applikation gilt auch nach längerer Behandlung, dass DMSO eine außerordentlich geringe systemische Toxizität besitzt.

Genotoxizität

Untersuchungen zur Genotoxizität von DMSO sind in großer Zahl und in der gesamten methodischen Breite durchgeführt worden.

Dabei hatte die Substanz, DMSO, uneingeschränkt negative Resultate erbracht.

Embryotoxizitätsuntersuchungen wurden an Mäusen, Ratte und Kaninchen vorgenommen. Auch hier erweist sich DMSO selbst in hohen Dosen als toxikologisch unbedenklich.

Beobachtungen an 12 mit DMSO behandelten Schwangeren ergaben ebenfalls keine Indizien, die auf ein reproduktionstoxikologisches Potenzial beim Menschen schließen ließen.

Ausscheidung

Die Ausscheidung von DMSO und seines Hauptmetaboliten erfolgt ganz überwiegend renal, ein Teil wird als DMSO über die Lunge ausgeschieden. Der Anteil von unverändertem DMSO im Urin liegt im Bereich zwischen 50 – 85 %.

Pharmakokinetische Wechselwirkungen

Dimethylsulfoxid hemmt die Paracetamol- und Acetaminophen-induzierte Hepatotoxizität. Als Ursache wird z. T. die Hemmung des hepatischen CYP 2E1, z. T. die Radikalfänger-Eigenschaft von DMSO, angesehen.

Dosis – Wirkung – Beziehung

Die vorliegenden Untersuchungen an einem präklinischen Sepsismodell an Mäusen belegen, dass **ImmunAinject** mit dem Wirkstoff Dimethylsulfoxid in der Lage ist, die Letalität septischer Mäuse dosisabhängig und signifikant zu senken. Dieser Effekt wurde begleitet von einer Senkung des durch die Sepsis induzierten Anstieges des NO-Levels.

Therapeutische Breite

ImmunAinject enthält pro ml Emulsion 15 mg DMSO. Bei einer möglichen Dosis von 5 bis 25 ml **ImmunAinject** wären das 75 bis 375 mg DMSO pro Patient.

Die akute Toxizität beim Menschen beginnt bei 1 g DMSO pro kg Mensch. Bei einem 70 kg schweren Menschen wären das 70 000 mg DMSO absolut.

Indikationen:

Erkrankungen mit immunologischem Hintergrund bzw. solche bei denen vermehrt ROS gebildet werden, sind Zielgruppe von **ImmunAinject**, z.B. Infekte, bakterieller oder viraler Genese, prä- und postoperative Eingriffe, neoplastische Erkrankungen, RA, Geriatrie.

z.B.

- Infekte (bakterieller oder viraler Genese),
- Schmerzen (Tumorschmerzen, Schmerzen postoperativ, Schmerzen des Muskelskelettsystemes, etc.)
- Tumorerkrankungen, auch palliativ bei fortgeschrittenem Erkrankungsstadium
- Autoimmunerkrankungen (z.B. Rheuma, MS, Parkinson, Neurodermitis, Allergien, etc.),
- Erschöpfungszustände unklarer Genese (CFS, Born out, Managersyndrom)
- Multimorbidität beim geriatrischen Patienten
- Minderung der Nebenwirkungen bei immunsuppressive Therapien und Bestrahlungen

Applikation und Dosierung

ImmunAinject wird streng nach klinischen Gesichtspunkten appliziert. Die Initialdosis beträgt 1 bis 5 ml **ImmunAinject** s.c. bzw. i.m. Die subcutane Applikation ist der intramuskulären Applikation vorzuziehen. Der Applikationsort erfolgt intraglutäal nach Hochstätter. **ImmunAinject** soll langsam und schmerzfrei mit 18-er Kanülen appliziert werden.

Treten nach 15 bis 30 Minuten p.a. keine Zeichen einer normergen Stimulierung auf, ist die Dosis zu erhöhen. Mit der so gefundenen Dosis erfolgt entsprechend der Krankheitsverläufe die Wiederholung im 8- bis 24-h-Rhythmus als **ImmunaInject**-Applikation.

Leitsymptome der Erkrankung, wie Schmerzen, hypertone bzw. hypotone Kreislaufreaktionen, depressive Stimmungslage, Abweichung der Oberflächentemperatur (axillar gemessen) über oder unter der Temperatur von 36,0 bis 36,4°C, aber auch die klinischen Krankheitssymptome dienen der Festlegung der Applikationsmenge der Rezeptur innerhalb einer Sitzung.

Dosierung:

Zu Beginn der Behandlung werden je nach Schwere der Erkrankung tgl. 2,5 bis 5 ml **ImmunaInject** s.c. injiziert. Bei starken Schmerzen, z.B. bei onkologischen Erkrankungen, wird die Dosis bis zur positiven Schmerzbeeinflussung erhöht. Diese so ermittelte Tagesdosis kann auf zwei tägliche Dosen verteilt werden. Sobald eine klinische Besserung eintritt, kann die tgl. Dosis reduziert werden. (Neutralisation der reaktiven Sauerstoffspezies)

Nebenwirkungen:

Unmittelbar im Zusammenhang mit der **ImmunaInject** -Applikation kann es zu einer Flush-Reaktion kommen. Bisher klangen solche Flush-Reaktionen nach kurzer Zeit symptomlos ohne intensivmedizinische Maßnahmen ab. (cave Hochdruckpatienten).

Weitere unerwünschte und unerwartete Nebenwirkungen traten entsprechend der oben beschriebenen Wirkungen von DMSO nicht auf. Gelegentlich treten an der Injektionsstelle Indurationen auf, die nach wenigen Tagen wieder verschwinden (erwartete Nebenwirkung)

Erfahrungen der Langzeittherapie:

Aus einer großen Reihe von Einzelbeobachtungen an Patienten mit verschiedensten Erkrankungen wissen wir, dass die Therapie mit dieser Rezeptur positive Nebeneffekte verursacht, wie eine bessere Leistungsfähigkeit des Muskel-, Skelett- und Nervensystems und eine Verbesserung der Hautbeschaffenheit.

Herstellung, Bezahlung und Abgabe von **ImmunaInject**.

ImmunA_{infect} wird aufgrund einer individuellen Verschreibung in einer Apotheke hergestellt und von dort an den Arzt abgegeben. Arzt und Apotheker tragen die Verantwortung über die Herstellung und Anwendung der **ImmunA_{infect}**-Rezeptur.

Rezepturarzneimittel werden von den gesetzlichen Krankenkassen zur Liquidation in der Regel nicht übernommen. (Urteil BVerfG 1997-03-05 Az: 1 BvR 1071/95).

Bei Privatpatienten besteht teilweise die Möglichkeit der Kostenübernahme durch die Krankenversicherung aufgrund einer Einzelfallentscheidung.

Information und Weiterbildung:

Vor einer Therapie mit der **ImmunA_{infect}** müssen Patienten aufgeklärt werden. Wir empfehlen die Unterzeichnung der Einwilligungserklärung.

Für die Anwender werden für den Erfahrungsaustausch Diskussionsforen organisiert. **Fragen zur medizinischen Anwendungen werden von Dr. med. Peter Klose (post@dr-peterklose.de) beantwortet.**

Wie eingangs geschildert, ist die Wirkung des DMSO durch die besondere Form der Emulsion dahingehend erweitert, dass wesentlich geringere Mengen an DMSO in der **ImmunA_{infect}** notwendig sind, um bei vergleichbar alleiniger Anwendung des DMSO, gleiche Effekte zu erzielen.

Neben der Injektion besteht auch die Möglichkeit der rectalen und topischen Anwendung. Die Namen der entsprechenden Produkte heißen für die topische Anwendung **ImmunA_{cutan}** und für die rectale Anwendung **ImmunA_{susp}**.

Abgeleitete Präparationen von der **ImmunA_{infect}**.

ImmunA_{susp} 1g	Packung zu 10 Zäpfchen
ImmunA_{susp} 2g	Packung zu 10 Zäpfchen
ImmunA_{susp} 3g	Packung zu 10 Zäpfchen

Die Suppositorien-Präparate sind **verschreibungspflichtig**.

ImmunA_{cutan}	Packung zu 30 g
ImmunA_{cutan-oxi}	Packung zu 30 g

Eine rektale Anwendung ist mit **ImmunA_{susp}** möglich. **ImmunA_{susp}** kann in 1 g-, 2 g- und 3 g-Zäpfchen verordnet werden.

Die dermale Variante ist als **ImmunA_{cutan}** erhältlich.

Immuna^{Ausp} enthält pro Zäpfchen 8,3 % DMSO. Die rectale Anwendung wird durch die jeweilige Fülle des Darmes. Der Wirkungseintritt ist gleich zur Injektion und die Wirkungsdauer wird in der Regel natürlich begrenzt auf 4 Stunden. Es empfiehlt sich eine Kombination zwischen Injektion und Weiterbehandlung mittels Suppositoriums.

Bei rheumatischen oder allgemeinen Muskel- und Gelenkschmerzen sollte zusätzlich lokal **Immuna^{Acutan}** auf die schmerzenden Bereiche einmassiert werden. Bei allgemeinen Hautaffektionen, wie Neurodermitis oder Verbrennungen, z.B. nach Sonneneinstrahlung, kann **Immuna^{Acutan}** allein angewandt werden.

Infizierte Hautläsionen können mit **Immuna^{Acutan-oxi}** behandelt werden. **Immuna^{Acutan-oxi}** enthält zusätzlich 5,8 % Wasserstoffperoxidlösung und sollte wie **Immuna^{Acutan}** alle 4 Stunden aufgetragen werden. Nach oberflächlicher Abheilung sollte dann **Immuna^{Acutan}** weiter verwendet werden.