

Aus der Hämatologischen Abteilung der I. Medizinischen Klinik der Freien Universität Berlin
(Direktor: Prof. Dr. H. Frbr. v. Krefß)

Zur Butazolidinbehandlung menschlicher Hämoblastosen

Von K. E. Hampel, D. Algenstaedt und H. Gerhartz

Seit der Synthese des Phenylbutazons (»Butazolidin« = 1,2-diphenyl-3,5-dioxo-4-n-butyl-pyrazolidin) durch *Stenzl* (1946) und der Feststellung seiner intensiven antipyretischen, antiphlogistischen und analgetischen Wirksamkeit durch *Wilhelmi*^{40,41} u. a. (1949/50) ist eine ausgedehnte Literatur über Butazolidin erschienen, die *v. Rechenberg*³² kürzlich erneut zusammenstellte. Über die Wirkung von Butazolidin sowie des Kombinationspräparates »Irgapyrin« (Phenylbutazon-Natrium und Dipyren) (Abb. 1) bei Lymphogranulomatosen brachte bereits 1951 *Kraus*²³ eine erste Mitteilung. Seit der Arbeit von *Heilmeyer* und Mitarbeitern²⁰ (1953) gewann Butazolidin für die Therapie menschlicher Hämoblastosen zunehmende Aufmerksamkeit. Hierbei lag die Ansicht zugrunde, daß Butazolidin neben seiner zentralen antipyretischen Wirkung einen wesentlichen direkten Zelleffekt über eine Hemmung des Zellstoffwechsels ausübe:

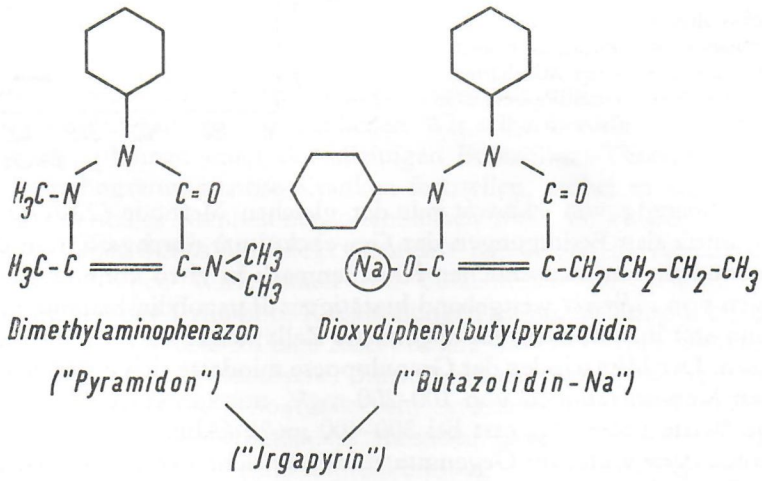


Abb. 1

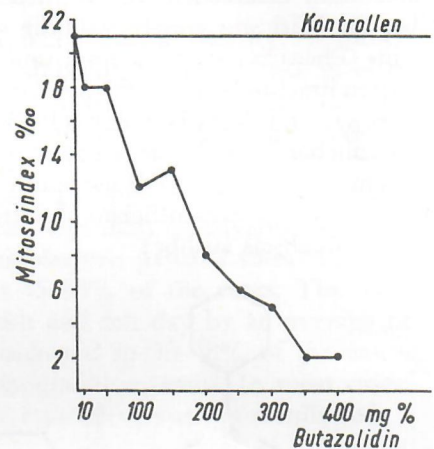
In zytopharmakologischen Studien an Hefekulturen^{13,24} war mit Verdünnung von 20 mg%, sowie an Seeigeleiern⁴⁴ und Ranideneiern⁴⁴ mit Verdünnung von 100 mg% eine vollständige Hemmung der Zellvermehrung nachweisbar. Das Wachstum von Fibroblastenkulturen^{8,16,18} zeigte bei Konzentrationen von 10–100 mg%, das von Osteoblastenkulturen⁸ bereits bei Konzentration von 1–40 mg% eine deutliche Hemmung. Morphologisches Substrat der Butazolidinwirkung in vitro waren Kernschwellung, Chromatinverklumpung, Plasmavakuolen, Zellabrundung und die Auflösung des Zellverbandes²⁰, also unspezifische degenerative Zellveränderungen, die mehr dem Bild eines zytotoxischen als

Eingegangen am 25. Juli 1961.

eines zytostatischen Effektes entsprachen. *Albrecht* und Mitarbeiter gingen daher an Gewebekulturen der Frage nach, ob dem Butazolidin ein echter zytostatischer Effekt zugesprochen werden kann. Sie fanden bei Leucocyten des menschlichen Blutes in vitro eine Hemmung der Motilität bei Konzentrationen von 50–100 mg%; Knochenmarkszellen zeigten bei Zusatz von 75–150 mg% deutliche degenerative Kern- und Plasmaschädigungen mit vergrößerter, pelgeroider Kernstruktur bis zur vollständigen Karyorrhexis. Dabei minderte sich der Mitoseindex der Erythropoese und der Granulopoese unter 100 mg% Butazolidin auf etwa die Hälfte. In Fibroblastenkulturen sahen sie erst in Konzentrationen v. 75–500 mg% Wachstumshemmungen, zugleich jedoch verbunden mit erheblichen degenerativen Plasma-veränderungen. Die Minderung des Mitoseindex setzte bei 75 mg% Butazolidin-Zusatz ein und erreichte bei 150 mg% etwa $\frac{1}{3}$ der Norm. Zugleich wurde die Mitosedauer von 30 auf 45 min verlängert. Die Wirkung des Butazolidins ließ in vitro Zeichen einer Mitosehemmwirkung nicht erkennen und unterschied sich von den Interphasegiften dadurch, daß eine Beeinflussung des Mitoseindex erst mit Konzentrationen zu erreichen war, die zugleich zu schweren unspezifischen Allgemeinschädigungen der Zelle führten.

Abb. 2:

In Gewebekulturen menschlichen Knochenmarks führt Butazolidin nach 22std. Bebrütung zu einer Minderung des Mitoseindex der Granulopoese erst im cytotoxischen Dosisbereich.



Die unabhängig von *Albrecht* mit der gleichen Methode (22stündige Bebrütung unter den Bedingungen der Gewebekultur) durchgeführten eigenen Untersuchungen am menschlichen Knochenmark in vitro konnten die Beobachtungen von *Albrecht* weitgehend bestätigen: Butazolidin hemmte das Zellwachstum erst in toxischen, die allgemeine Zellvitalität stark beeinträchtigenden Dosen. Der Mitoseindex der Granulopoese minderte sich unter den bereits toxischen Konzentrationen von 100–200 mg% nur um etwa die Hälfte und erreichte Werte unter 5% erst bei 300–400 mg% (Abb. 2). In Übereinstimmung mit *Albrecht* und im Gegensatz zu der Ansicht von *Heilmeyer* kann somit dem Butazolidin in vitro ein zytostatischer Effekt nicht zuerkannt werden; vielmehr erklären sich die beschriebenen Kern- und Plasmaveränderungen ausreichend zytotoxisch.

Auch am normalen^{39, 42, 43}, pathologischen^{4, 43} oder Tumorgewebe^{6, 7, 12, 38, 43} in vivo ließ sich für Butazolidin ein wesentlicher wachstumshemmender Effekt nicht sichern, wenngleich eine Hemmung der Granulationsgewebsbildung³⁴ und der Hühnerleucosen³⁷ vereinzelt beschrieben wurde. In hoher Dosierung ließ Butazolidin jedoch eine besondere Schädigung des lymphatischen Gewebes erkennen^{9, 26, 27}. In klinischer Dosierung wurden bei Lymphogranulomatosen deutliche Rückbildungen von Lymphomen gesehen^{10, 20, 21, 22, 23, 33, 35}, die als zytostatischer Wirkungseffekt ihre Deutung fanden²⁰.

	<i>vor</i>	<i>nach</i>
	<i>Butazolidin</i>	
<i>Lymphogranulomatose</i>	<i>8 900</i>	<i>9 700</i>
<i>akute Leukose</i>	<i>95 900</i>	<i>199 000</i>
<i>chron. Myelose</i>	<i>37 600</i>	<i>53 800</i>
<i>Lymphadenose</i>	<i>32 500</i>	<i>44 000</i>
<i>Retothelsarcom</i>	<i>7 700</i>	<i>7 600</i>

Abb. 3: Mittlere Leukozytenwerte im peripheren Blut vor und nach einer Butazolidin-Stoßtherapie: Butazolidin besitzt *in vivo* keine zytostatische Hemmwirkung auf die Granulopoese, bei Leukämien vermag es nicht, den weiteren Anstieg der Leukozyten zu verhindern (85 Fälle).

Derartige Beobachtungen sind jedoch vereinzelt und an einem größeren Untersuchungsgut²⁸ unbestätigt geblieben. Wir selbst konnten eine Verkleinerung von Lymphomen unter der alleinigen Butazolidin-Therapie nur bei 2 von 17 Lymphogranulomatose-Kranken feststellen, wobei es angesichts der Häufigkeit spontaner Remissionen offenbleiben muß, ob es sich hierbei tatsächlich um einen Butazolidineffekt gehandelt hat. Gegen die Annahme einer echten zytostatischen Wirksamkeit des Butazolidins sprechen das relativ rasche Einsetzen der Lymphom-Rückbildungen zu einem Zeitpunkt, an dem üblicherweise mit Zytostatica eine Rückbildung kaum erwartet werden kann, sowie das Ausbleiben zytostatischer Effekte bei anderen Hämoblastosen und an anderen Organen^{5, 20, 32}. So müßte ein zytostatischer Hemmeffekt Rückwirkungen auch auf die Hämopoese erkennen lassen, was jedoch – in Zusammenhang mit einer Lymphomrückbildung – nie beobachtet werden konnte^{5, 20, 36}. Während der von uns angewandten Stoßtherapie war für eine Butazolidin-bedingte Minderung der Leukozyten oder Thrombozyten kein Anhalt gegeben. Bei Leukämien vermochte Butazolidin nicht, das weitere Ansteigen der Leukozyten zu verhindern oder auch nur zu verzögern (Abb. 3). Bei Lymphogranulomatose-Kranken kam es sogar mit großer Regelmäßigkeit zu einer Zunahme der Leukozytenzahl. Hier nahmen auch die Thrombozyten im Mittel unserer Fälle gering zu (Abb. 4). Ein leichtes Absinken der Thrombozyten bei den übrigen Hämoblastosen war wohl weniger auf Butazolidin zurückzuführen, sondern ließ sich durch die Progredienz der Grundkrankheit unter dem Fortfall der zytostatischen Therapie ausreichend erklären.

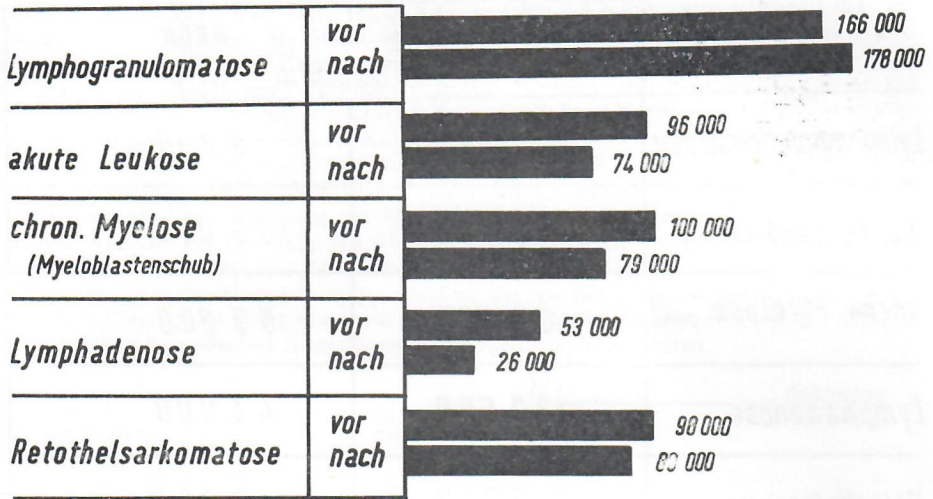


Abb. 4: Mittlere Thrombozytenwerte im peripheren Blut vor und nach einer Butazolidin-Stoßtherapie (85 Fälle).

Dementgegen betonen pharmakologische Testungen und klinische Beobachtungen übereinstimmend die intensive antipyretische Wirksamkeit des Butazolidins bei den durch starken Zell- bzw. Proteinzerfall verursachten Fieberreaktionen. Insbesondere bei Lymphogranulomatose-Kranken wurde mit großer Regelmäßigkeit das rasche Abklingen Pel-Ebstein'scher Fieberschübe beobachtet^{8, 5, 10, 11, 17, 19, 20, 23, 29, 30}, verbunden mit einer erheblichen Besserung des Allgemeinzustandes und des Appetits, mit Minderung des Nachtschweißes und vereinzelt auch mit einem Nachlassen des Pruritus^{2, 14}. Weniger prompt waren Fieberschübe bei Leukämien^{5, 10, 20, 22, 28}, bei Retothelsarkomen und Karzinomen^{10, 29, 31} beeinflussbar.

Unsere eigenen Beobachtungen erstrecken sich auf 85 stationäre Hämoblastose-Patienten. Dabei wurden nur solche Fälle berücksichtigt, bei denen ein gleichzeitiger bakterieller Infekt nicht anzunehmen war. Vergleichen wir

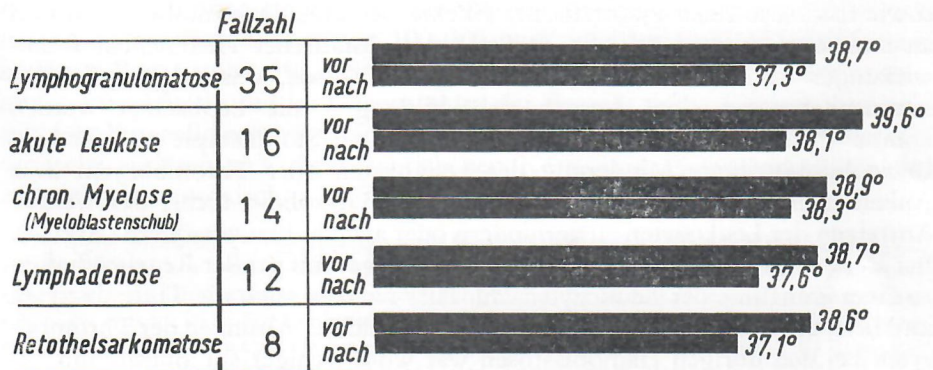


Abb. 5: Minderung der mittleren Tagesmaximaltemperaturen verschiedener Hämöblastosen durch Butazolidin.

die mittleren Tagesmaximaltemperaturen vor Butazolidin mit denen nach der Therapie (Abb. 5), so war bei akuten Leukämien und Retothelsarkomen eine durchschnittliche Minderung um $1,5^{\circ}$, bei Lymphogranulomatosen von $1,4^{\circ}$, bei Lymphadenosen von $1,1^{\circ}$ und beim Myeloblastenschub chronischer Myelosen von $0,6^{\circ}$ zu erreichen; jedoch rückten die Mittelwerte nur bei den Retothelsarkomen und Lymphogranulomatosen in den normalen Temperaturbereich. Nahmen wir als Maßstab der antipyretischen Wirksamkeit eine Senkung der hämoblastischen Temperatursteigerung auf Werte unter maximal $37,5^{\circ}$, so gelang uns eine derartige weitgehende Normalisierung bei Lymphogranulomatosen in 83%, bei Lymphadenosen in 61%, bei akuten Leukosen in 56%, beim Myeloblastenschub chronischer Myelosen in 50% und bei Retothelsarkomen in 45% der Fälle (Abb. 6).

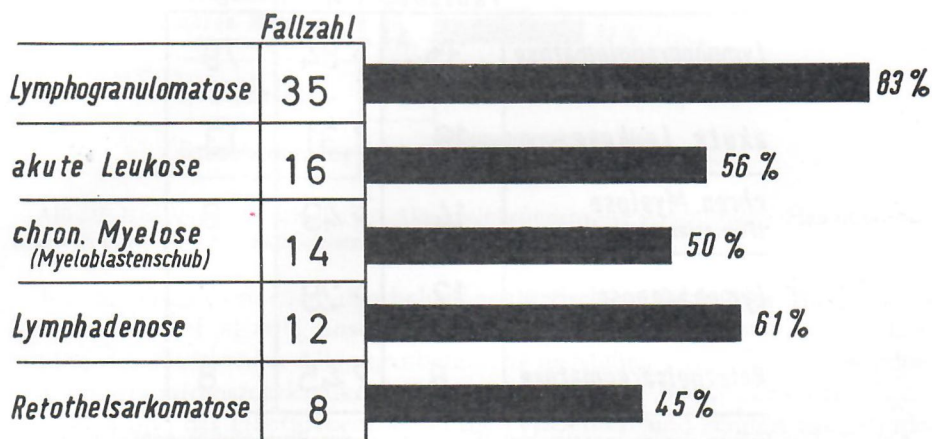


Abb. 6: Antipyretische Wirksamkeit von Butazolidin bei verschiedenen Hämoblastosen. Erfolg des Temperaturabfalls unter $37,5^{\circ}$ C bei % der Fälle.

Wenngleich auch bei dem einen oder anderen dieser Fälle – insbesondere aus der Gruppe der Lymphogranulomatosen – die Möglichkeit der spontanen Rückbildung gegeben sein mag, so kann es doch angesichts der großen Fallzahl und des hohen Prozentsatzes von Temperaturminderungen als gesichert gelten, daß dem Butazolidin eine erhebliche antipyretische Wirksamkeit zukommt. Diese erstreckt sich nicht nur auf Lymphogranulomatosen, sondern kommt auch bei den übrigen Hämoblastosen in ähnlicher Weise zur Geltung, wenn man berücksichtigt, daß es sich bei diesen Fällen durchweg um weit fortgeschrittene, oft präfinale Erkrankungsstadien handelte.

Dem Versagen der antipyretischen Wirksamkeit von Butazolidin kann eine gewisse prognostische Bedeutung insofern zugesprochen werden, als mit fortschreitendem Krankheitsverlauf ein Temperaturabfall zunehmend seltener erreichbar wird. So fanden wir die durchschnittliche Überlebensdauer – vom Abschluß der Butazolidin-Therapie an gerechnet – bei Patienten mit promptem Temperaturabfall (A) deutlich länger als bei den Patienten, bei denen die Therapie versagte (B) (Abb. 7).

Günstig erwies sich uns wiederholt die Kombination von Butazolidin mit

Prednisolon oder Methylprednisolon^{15, 25}, und zwar besonders bei fortgeschrittenen chronischen Hämoblastosen, bei denen die isolierte Anwendung eines Präparates ohne Erfolg geblieben war. So bestanden bei einem 60jähr. Pat. mit einer generalisierten Lymphosarkomatose (Abb. 8) ganz ähnlich wie bei einer 61jähr. Pat. mit einer chronischen leukämischen Lymphadenose anhaltend hohe Temperaturen, die auf Butazolidin zunächst nur flüchtig und unvollständig ansprachen. Unter zusätzlicher Gabe von zunächst 60 mg/tgl. Methylprednisolon (»Urbason«) klangen die Temperaturen prompt ab, stiegen jedoch mit Weglassen des Butazolidins wiederholt kurzfristig an. Erst unter einer erneuten Kombination mit Butazolidin blieben die Temperaturen anhaltend im Normbereich.

	<i>Fallzahl</i>	<i>A</i>	<i>B</i>
<i>Lymphogranulomatose</i>	35	> 84	79
<i>akute Leukose</i>	16	> 31	13
<i>chron. Myelose</i> (<i>Myeloblastenschub</i>)	14	> 49	8
<i>Lymphadenose</i>	12	> 29	7
<i>Retothelsarkomatose</i>	8	> 45	8

Abb. 7: Der Erfolg der antipyretischen Wirksamkeit des Butazolidins geht der durchschnittlichen Überlebensdauer der Hämoblastosekranken parallel und erlaubt damit prognostische Rückschlüsse.

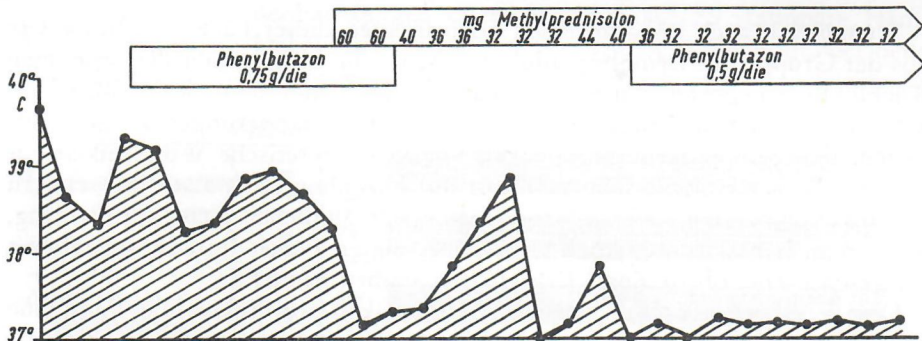


Abb. 8: Tagesmaximaltemperatur bei einem 60jährigen Patienten mit einer Lymphosarkomatose unter der Therapie mit Butazolidin und mit Methylprednisolon: Die kombinierte Therapie erweist sich der isolierten Anwendung nur eines Präparates als überlegen.

Wir verwandten Butazolidin fast ausschließlich zur kurzfristigen Stoßtherapie über die Dauer von 4–14 Tagen in einer durchschnittlichen Tagesdosis von 0,4–0,6 g. Hierunter kam es zum Temperaturabfall um den 3.–5. Tag,

maximal nach 11 Tagen. Bei ausbleibendem oder ungenügendem antipyretischen Effekt erreichten wir weder durch eine Verlängerung der Therapiedauer über 12–14 Tagen hinaus noch durch eine Erhöhung der Dosis über 0,75 g/tgl. bessere Ergebnisse; vielmehr steigerte sich die Gefahr der Nebenwirkungen. Unter der Stoßtherapie blieben diese hingegen gering: so sahen wir nur in einem Fall eine deutlich gesteigerte Wasserretention und in einem anderen eine morbilliforme Dermatoze, die sich jedoch nach dem Absetzen des Butazolidins rasch zurückbildete.

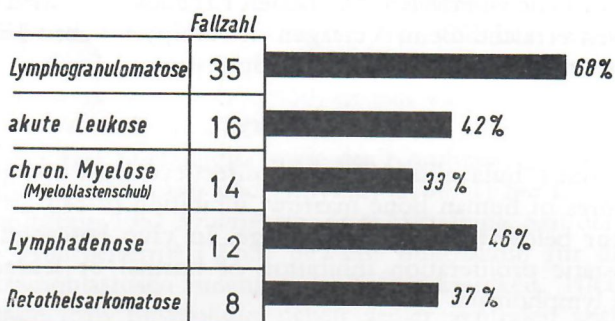


Abb. 9: Besserung des subjektiven Allgemeinbefindens der verschiedenen Hämoblastosekranken unter der Butazolidintherapie (in % der Fälle).

Neben einem zuweilen deutlichen analgetischen Effekt des Butazolidins konnten wir bei 30–40% unserer Hämoblastosekranken eine wesentliche Besserung des subjektiven Allgemeinbefindens feststellen (Abb. 9). Insbesondere Lymphogranulomatosekranke fühlten sich durch die Beseitigung der Nachtschweiß und des Hautjuckens wesentlich erleichtert und zeigten eine Minderung der oft quälenden Unruhe und Schlaflosigkeit sowie auch der Appetitlosigkeit. Hier war die Hebung des subjektiven Wohlbefindens mit 68% auffallend deutlich, während sie bei den Myelosen mit 33% relativ gering blieb.

Unsere Beobachtungen lassen erkennen, daß die Anwendung des Butazolidins auf Grund seines deutlichen antipyretischen und analgetischen Effektes eine wesentliche Bereicherung bei der Behandlung der Hämoblastosen darstellt. Seine Wirksamkeit bleibt dabei rein symptomatisch und kann durch die Kombination mit Corticosteroiden noch gesteigert werden. Eine direkte cytostatische Wirkung besitzt Butazolidin hingegen nicht, wenngleich es in fortgeschrittenem Krankheitsstadium den klinischen Erfolg einer Chemotherapie mit Zytostatica zu verbreitern vermag.

Zusammenfassung

Dem Phenylbutazon (»Butazolidin«) kommt eine direkte cytostatische Wirksamkeit nicht zu. Wie Untersuchungen an Gewebekulturen menschlichen Knochenmarks zeigten, erfolgt eine Hemmung des Zellwachstums in vitro erst im cytotoxischen Dosisbereich. In vivo führt Butazolidin nicht zu einer

Für die Überlassung von Butazolidin danken wir der Firma *Geigy*, Basel.

cytostatischen Proliferationshemmung der normalen oder leukämischen Hämo-
poese oder auch von Lymphomen.

Dementgegen besitzt Butazolidin auf Grund seines antipyretischen und
analgetischen Effektes besonders bei fortgeschrittenen Hämoblastosen eine
deutliche symptomatische Wirkung. Klinische Beobachtungen bei 85 Hämoblastosekranken brachten eine Normalisierung der Temperaturerhöhungen in
45–83% der Fälle. Durchschnittlich sank die Tagesmaximaltemperatur zwi-
schen dem 4.–5. Tag um 1–1,5° C ab. Deutliche subjektive Besserungen waren
bei 33–68% der Fälle zu erzielen. Die besten Ergebnisse wurden bei Lympho-
granulomatosen erreicht. Beim Versagen des antipyretischen Effektes erwies
sich die Krankheitsprognose zumeist als ungünstig.

Summary

Phenylbutazone ("butazolidine") has no direct cytostatic activity. As shown
in tissue cultures of human bone marrow, inhibition of cell growth *in vitro*
does not occur below the cytotoxic dosage. *In vivo* butazolidine does not
cause a cytostatic proliferation inhibition of normal or leucaemic haemo-
poiesis, or of lymphomata.

On the other hand, because of its antipyretic and analgesic effects, butazoli-
dine possesses a marked symptomatic action, especially in advanced haemo-
blastoses. Clinical observations on 85 haemoblastosis patients showed a nor-
malisation of the increased temperature in 45–83% of the cases. The daily
maximum temperature sank between the 4th and 5th day by an average of
1–1.5°. Marked subjective improvements occurred in 33–68% of the cases.
The best results were obtained with lymphogranulomatoses. In most cases,
the prognosis was unfavourable if the antipyretic effect was not manifested.

Literatur: 1 Albrecht, M. J. Eschenbach u. V. Kretschmer: *Arzneimittelforsch.* 1960, 606. — 2 Alcozer G. u. D. Azzena: *Arch. E. Maragliano Pat. Clin.* 12, 107 (1956). — 3 d'Alteroche J.: Thèse, Paris (1955). — 4 Barcelo P. u. A. Serra-Peralba: *Rev. esp. Reum.* 6, 412 (1956). — 5 Bichel J.: *Acta med. scand.* 153, 293 (1956). — 6 Bignardi P.: *Arch. ital. Pat. clin. Tumori* 3, 155 (1959). — 7 Bignardi P.: *Arch. ital. Pat. clin. Tumori* 3, 166 (1959). — 8 Bucher O.: *Schweiz. med. Wschr.* 1955, 538. — 9 Businco, L., V. Geraci u. T. F. Porru: 4. Int. Congr. Inn. Med. Madrid 1956. — 10 Emich R.: *Wien. med. Wschr.* 1955, 371. — 11 Forattini C. u. A. Benedetti: *Boll. Mem. Soc. Triveneta Med. Int.* 1 (1953). — 12 Freedlander B. L. u. A. Furst: *Proc. soc. exp. Biol. N. Y.* 81, 638 (1952). — 13 Gaudin G.: *Rev. Rhum.* 23, 25 (1956). — 14 Gilsanz V., J. M. Segovia u. J. M. Palacios: *Rev. clin. esp.* 58, 150 (1955). — 15 Gsell O. u. H. K. v. Rechenberg: *Schweiz. med. Wschr.* 1953, 1079. — 16 Haberland G., L. Busch, W. Fink u. H. Friedrich: *Z. Rheumaforsch.* 18, 220 (1959). — 17 Hampel K. E.: 57. Tg. NW-dtsch. Ges. Inn. Med. Bielefeld 1961. — 18 Harwerth H. G.: *Congr. Int. Rhumatol. Genf* 1953. — 19 — *Rev. Sci. méd.* 8, 3 (1954). — 20 Heilmeyer L., H. G. Harwerth, J. Doxie u. R. Krauss: *Arzneimittelforsch.* 1953, 161. — 21 Klima R.: *Wien. klin. Wschr.* 1954, 895. — 22 Klima R., J. Beyreder u. E. Herzog: *Wien. med. Wschr.* 1954, 16. — 23 Krauß R.: *Ärztl. Forsch.* 1951, 123. — 24 Kuzell W. C. u. E. Martin: *Méd. et Hyg.* 14, 560 (1956). — 25 Lucherini T. u. E. Cecchi: *Minerva med.* 44, 1 (1953). — 26 — *Rheumatismo* 7, 148 (1955). — 27 — *Proc. III. Europ. Congr. Rheumat. S.* 469 (Elsevier-Amsterdam 1956). — 28 Mampel E.: *Ther. Gegenw.* 97, 230 (1958). — 29 Di Pietro S. u. E. Vescia: *Minerva med.* 47, 243 (1956). — 30 Rechenberg H. K. V.: *Schweiz. med. Wschr.* 1953, 159. — 31 — *Praxis* 1959, 90. — 32 — Butazolidin, Thieme-Verlag, Stuttgart 1961. — 33 Rottino A., A. Joffe u. G. Hoffmann: *Arch. intern. Med.* 93, 561 (1954). — 34 Rudas B.: *Arzneimittelforsch.* 1960, 226. — 35 Schaal W.: *Medizinische* 1953, 1432. — 36 Schoen R., H. Krüskemper u. E. Fritze: *Z. Rheumaforsch.* 16, 275 (1957). — 37 Stern P. u. A. Misirlija: *Experientia* 11, 26 (1955). — 38 Toussaint Ch., J. Braumann, J. Smulders u. P. P. Lambert: *Acta clin. belg.* 10, 224 (1955). — 39 Triebold H., H. Stamm, H. L. Küng u. E. Müller: *Schweiz. med. Wschr.* 1957, 771. — 40 Wilhelmi G.: *Schweiz. med. Wschr.* 1949, 577. — 41 — *Schweiz. med. Wschr.* 1950, 936. — 42 — *Arch. exp. Path. Pharmac.* 218, 101 (1953). — 43 — *G. ital. Chemioter* 1, 111 (1954). — 44 — *Ubl. Staz. Zool. Napoli* 30, 168 (1957).

Anschr. d. Verf.: Privatdozent Dr. H. Gerhartz, Frau Dr. D. Algenstaedt und Dr. K. E. Hampel, Berlin-Charlottenburg 9, I. Medizinische Klinik der Freien Universität, Spandauer Damm 130.