

4

*Sonderabdruck aus*  
**Verhandlungen der Deutschen Gesellschaft für innere Medizin**  
68. Kongreß 1962  
Verlag von J. F. Bergmann in München

---

XXX

Aus der Hämatologischen Abteilung  
(Leiter: Priv.-Doz. Dr. H. GERHARTZ)  
der I. Medizinischen Klinik der Freien Universität Berlin  
(Direktor: Prof. Dr. H. Frhr. v. KRESS)

## **Über die cytostatische Wirkung von Vincleukoblastin**

Von

**K. E. HAMPEL und H. GERHARTZ (Berlin)**

Mit 1 Textabbildung

Nachdem BEER 1955 in Kanada bei Tierversuchen zufällig die Hemmung der Granulopoese durch Extrakte der *Vinca rosea* Linn. aus der Familie der Apocynaceae entdeckte, gelang 1958 NOBLE BEER und CUTTS die Isolierung des wirksamen Indol-Indolin-Alkaloids Vincal leukoblastin<sup>1</sup>. Testungen an gesunden und tumortragenden Tieren sowie Leukose- und Tumorzellen *in vitro* wiesen auf eine dem Colchicin nahekommende Wirksamkeit durch Mitoseblockierung in der Metaphase. Im Gegensatz zu den Colchicinpräparaten ließ sich jedoch der stathmokinetiche Effekt von Vincal leukoblastin *in vitro* durch Zusatz bestimmter Aminosäuren und Coenzym A hemmen bzw. aufheben (JOHNSON u. Mitarb. und CUTTS).

Nach CUTTS erreicht Vincal leukoblastin am Knochenmark der Ratte sein Wirkungsmaximum nach 12 bis 16 Std, nach CARDINALI bei Mäusen und Hamstern bereits innerhalb von 4 bis 6 Std, jedoch bei der Mäuseleukämie erst nach 20 Std.

In eigenen Untersuchungen haben wir Vincal leukoblastin zunächst an Gewebekulturen menschlichen Knochenmarks geprüft. Während alkylierende Substanzen und Folsäureantagonisten den Mitoseindex der Granulopoese senken, führt Vincal leukoblastin in Konzentrationen von 0,01 bis 0,1 mg-% bei 22stündiger Bebrütung zu einer extremen Vermehrung der Mitoserate bis über das Vierfache.

Ähnlich wie bei Colchicinpräparaten finden sich daher 66% aller Mitosen im Stadium der frühen Metaphase blockiert, so daß nur wenige die späte Metaphase oder gar Anaphase erreichen. Dem entgegen führen alkylierende Substanzen zu einer Vermehrung der späten Metaphasen.

Wie alkylierende Substanzen und Purinantagonisten trifft Vincal leukoblastin überwiegend die Myelocytenmitosen, während der relative Gehalt an Promyelocyten und Myeloblasten absinkt.

Die Prüfungen des Reaktionsablaufes am peripheren Blut der Ratte ergeben bei einmaliger intraperitonealer Injektion einer Dosis von 1,5 mg/kg eine extreme, wenn auch flüchtige Minderung der Granulocyten, die am 4. Tage nach der Injektion in eine Agranulocytose übergeht und am 8. bis 16. Tag mit einer spiegelbildlich überschießenden Leukocytose ausklingt. Die Minderung der Lymphocyten ist demgegenüber relativ gering, ebenso die der Thrombocyten, welche wiederholte

<sup>1</sup> „Velbe“ Vinblastin-Sulfat, Lilly.

Minima am 1. bis 3., 5. bis 7. sowie 14. Tag erreichen. Die Erythrocyten weisen flüchtige Minima am 5. und 8. Tage auf, während die Reticulo-cyten sofort intensiv abfallen und vom 10. Tage an als Zeichen einer überschießenden Regeneration krisenhaft ausgeschüttet werden.

Den Veränderungen des peripheren Blutes gehen Reaktionen des Knochenmarks parallel, wobei der Gesamtzellgehalt in den ersten 8 Tagen deutlich vermindert ist. Die Granulopoese ist in den ersten 7 Tagen vermindert, dann weist sie eine flüchtige Steigerung auf. Intensiver und bis zum 18. Tag anhaltend ist die Erythro- und Thrombopoese betroffen. Die Reticulumzellen zeigen vorübergehend eine extreme absolute Zunahme.

Die experimentell nachgewiesene cytostatische Wirksamkeit von Vincaleukoblastin wurde inzwischen auch bei der klinischen Anwendung bei verschiedenen Hämoblastosen und Tumoren bestätigt, wobei Erfolge insbesondere bei der Lymphogranulomatose hervorgehoben wurden.

Erfahrungen bei chronischen Myelosen sind bisher nicht bekannt geworden. Da aber gerade diese das Hauptindikationsgebiet des dem Vincaleukoblastin im Wirkungsmechanismus nahestehenden Colchicins waren, erscheint uns die Mitteilung eigener Ergebnisse bei sechs Patienten mit chronischer Myelose lohnenswert.

Unsere mittlere Gesamtdosis betrug 36 mg intravenös innerhalb von 13 Tagen, wobei jeweils 2,5 bis 10 mg pro die verabfolgt wurden. Auf eine individuelle Dosierung ist zu achten. Dabei sanken die Leukocyten im peripheren Blut von einem mittleren Ausgangswert von 168000 um den 20. Tag auf 7000 ab. Demnach waren für eine Senkung der Leukocyten um 1000 im Mittel 0,22 mg Vincaleukoblastin erforderlich. Die Remissionsdauer lag bei 15 Tagen. Gleichzeitig war ein deutlicher Abfall der Thrombocyten zu beobachten, die bei einem mittleren Ausgangswert von 136000 um den 3. Tag ihr Minimum von 81000 erreichten, um dann allmählich — mit einer flüchtigen Nachschwankung am 18. Tag — anzu- steigen. Besonders bemerkenswert erscheint uns der überschießende Anstieg der Thrombocyten, der bei jedem unserer Patienten zu beobachten war, und bei einem Patienten schließlich das Vierfache des Ausgangswertes erreichte (Abb. 1).

Bei zwei nicht vorbehandelten Myelocytenleukämien prüften wir das Sternalmark vor und nach Vincaleukoblastinbehandlung. Bei der Auszählung des Gesamtzellgehalts nach SANDKÜHLER ergab sich eine Verminderung um etwa  $\frac{1}{3}$  des Ausgangswertes. Bei der Granulopoese war eine Minderung der Myelocyten bis Segmentkernigen deutlich,

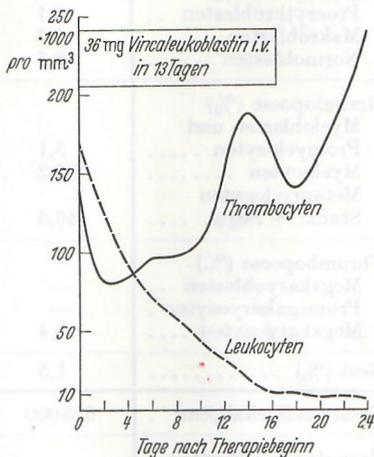


Abb. 1. Vincaleukoblastin. Mittelwerte von sechs chronischen Myelosen (peripheres Blut)

während Myeloblasten und Promyelocyten etwa konstant blieben. Die Zunahme der Normoblasten war in beiden Fällen besonders eindrucksvoll, wie insbesondere aus dem Granulopoese/Erythropoeseindex zu ersehen ist. Im Zusammenhang mit einer Erhöhung der Reticulocytenwerte im Blut sprach dies für eine überschießende Regeneration der Erythropoese. Ebenso ergab sich eine Steigerung der Thrombopoese zum Teil mit einer erheblichen Vermehrung der unreifen Vorstufen (Tab.).

Tabelle. Knochenmarkbefunde bei chronischer Myelose unter Vincaläuboblastin

	Pat. F. L.		Pat. C. H.	
	vor Vincaläuboblastin (95 mg)	nach	vor Vincaläuboblastin (55 mg)	nach
Erythropoese (%)				
Proerythroblasten ..	0,1	1,0	—	0,2
Makroblasten .....	1,5	3,9	0,6	1,0
Normoblasten .....	9,7	52,7	13,1	26,2
Granulopoese (%)				
Myeloblasten und Promyelocyten .....	5,1	8,7	15,9	14,0
Myelocyten .....	35,2	15,7	29,6	26,9
Metamyelocyten				
Stabk. + Segm. ....	46,5	10,3	36,2	24,5
Thrombopoese (%)				
Megakaryoblasten ..	—	—	0,1	0,2
Promegakaryocyten .	—	—	0,8	3,0
Megakaryocyten ....	0,4	0,6	0,6	1,5
Rest (%) .....	1,5	7,1	3,1	2,5
Gesamtzellgehalt/cm <sup>2</sup> .	623 000	405 000	472 000	381 000
Granulopoese/Erythro- poese (G. E. Index) .	7,7:1	1:1,7	5,7:1	2,4:1

Die Zahl der Mitosen steigerte sich unter Vincaläuboblastin auf fast das Doppelte des Ausgangswertes, wobei der prozentuale Gehalt an Metaphasen sogar bis auf das Dreifache erhöht war. Bei dieser Beobachtung lag die letzte Injektion von 5 mg Vincaläuboblastin 6 Std vor der zweiten Sternalpunktion.

Einen weiteren Hinweis auf die Beeinflussung des Mitoseablaufs auch beim menschlichen Knochenmark in vivo bildeten gehäuft nachweisbare Mitoseanomalien, wie Chromosomenaberrationen und Chromosomenverklumpung bzw. -schrumpfung in der Metaphase.

Nach unseren experimentellen und klinischen Beobachtungen besitzt Vincaläuboblastin eine deutliche cytostatische Wirksamkeit. Zwar erfordert seine klinische Anwendung regelmäßige Kontrollen der Leukocyten und Thrombocyten, da gelegentlich plötzlicher Leukocytensturz eintreten kann, doch scheint Vincaläuboblastin in seiner Toxizität und therapeutischen Breite günstiger zu liegen als die ihm nahestehenden Colchicinderivate.

**Literatur**

BEER, C. T.: The Leucopenic Action of Extracts of *Vinca rosea*. Brit. Emp. Cancer Campaign. 33rd annual report p. 487 (1955). — NOBLE, R. L., C. T. BEER und J. H. CUTTS: Role of Chance Observations in Chemotherapy: *Vinca rosea*. Ann. N. Y. Acad. Sci. **76**, 882 (1958). — JOHNSON, I. S., H. F. WRIGHT, G. H. SVOBODA und J. VLANTIS: Antimor Principles Derived from *Vinca rosea* Linn. I. Vincaläublastine and Leurosine. Cancer Res. **20**, 1016 (1960). — CUTTS, J. H.: The Effect of Vincaläublastine on Dividing Cells in vivo. Cancer Res. **21**, 168 (1961). — CARDINALI, G., CARDINALI, G. u. M. ABOUL ENEIN: The Effekt of Vincaläublastine on Cell Proliferation in vivo. Verh. S. Kongr. Europ. Ges. Hämatolog., Bd. 1, 146, Wien 1961.

Dr. K. E. HAMPEL, 1 Berlin-Charlottenburg 9, Spandauer Damm 130  
I. Medizinische Universitätsklinik