

JULI/AUG. 2005

PROPRAXIS

ONKOLOGIE / HÄMATOLOGIE

MAGAZIN FÜR KLINIK & PRAXIS

SONDERDRUCK

Misteltherapie in der Onkologie

Aktueller Kenntnisstand in
Wissenschaft und Praxis

Mistelextrakte in der Krebstherapie

„Nur“ für die Lebensqualität
oder auch gegen den Tumor?
Prof. Dr. med. Udo Schumacher

Aktuelles Interview

Stand der Misteltherapie
in der Onkologie
Dr. med. Marc Azémar

Mistellektine

Bald ohne Risiko gegen
Blasenkrebs?
*Prof. Dr. med. Dr. rer. nat.
Ursula Elsässer-Beile*

Misteltherapie in der Onkologie

Aktueller Kenntnisstand in Wissenschaft und Praxis

„Komplementärmedizinische Behandlungsmaßnahmen sind primär als Ergänzungen oder Optimierungen der onkologischen Standardtherapie zu betrachten und dürfen nicht mit alternativen Therapien verwechselt werden.“ Mit diesen Worten führte Prof. Dr. med. Josef Beuth, Direktor des Instituts zur wissenschaftlichen Evaluation naturheilkundlicher Verfahren der Universität Köln, in die Thematik des Symposiums ein. Da in den letzten Jahren insbesondere die Möglichkeit der Optimierung der tumordestrutiven Krebstherapie mit lektinnormierten Mistelextrakten in pharmakologischen und ebenso in kontrollierten klinischen Studien intensiv geprüft wurde, belegt die aktuelle Datenlage die Wertigkeit dieser Behandlung (1-4).

In einer hoch aktuellen prospektiven, doppelblinden, placebokontrollierten Studie konnte gezeigt werden, dass die begleitende Behandlung mit lektinnormiertem Mistelextrakt (Lektinol®) zu einer signifikanten Verbesserung der Lebensqualität von Patientinnen mit Mamma- karzinom unter adjuvanter Chemotherapie führte (1). Wie Professor Beuth zusammenfasste, „könnten diese Ergebnisse zur Indikationserweiterung der phytotherapeutischen Misteltherapie führen.“

Normierte Lektinkonzentration für reproduzierbare Wirkungen Voraussetzung

Nach moderner phytopharmakologischer Forschung gelten die Mistellektine (ML) als die wirksamsten Bestandteile der Mistel (*Viscum album* L). Es werden drei eng verwandte Mistellektine aus der Pflanze isoliert, die als ML-I, ML-II und ML-III bezeichnet werden. Da jedoch in

Abhängigkeit von der Wirtspflanze, dem Zeitpunkt der Ernte und dem Herstellungsverfahren enorme Schwankungen des Lektinanteils bestehen, ist es erforderlich, die Lektinkonzentration in Extrakten zu normieren. Nur dadurch könnten überhaupt vergleichbare Therapieeffekte erzielt werden, erläuterte Prof. Dr. med. Udo Schumacher vom Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf.

Mistellektine besitzen zytotoxische und immunmodulierende Eigenschaften. Dabei konnte insbesondere für ML-I eine deutliche Dosis-Wirkungsbeziehung nachgewiesen werden. Antitumorale Effekte konnten in verschiedenen Tiermodellen beobachtet werden. So wurde z. B. bei Mäusen mit dem Harnblasenkarzinom MB 49 durch intravesikal verabreichten normierten Mistelextrakt in Konzentrationen zwischen 30 ng ML/ml und 300 ng ML/ml das Tumorwachstum im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant gehemmt und die Überlebenszeit der behandelten Tiere signifikant verlängert (3). Die antitumoralen Effekte wurden in einer weiteren tierexperimentellen Studie an Ratten mit chemisch induziertem Harnblasenkarzinom bestätigt (4). Diese Ergebnisse dienen als Rationale für eine klinische Studie Phase I/II bei Patienten mit oberflächlichem Harnblasenkarzinom der Stadien pTaG1, pTaG2 und pT1G2, die adjuvant intravesikal mit lektinnormiertem Mistelextrakt behandelt wurden (2).

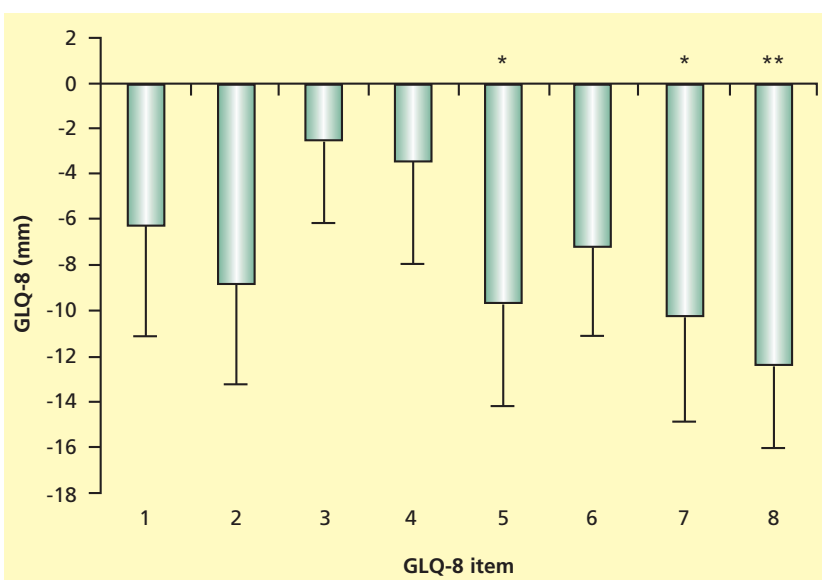


Abb. 1: Differenz der GLQ-8 Items zwischen der Gruppe unter Lektinol und der Placebogruppe nach 15-wöchiger supportiver Therapie (* $p < 0,05$ ** $p < 0,01$) [1]
(Items: 1 = Gefühl der Angst oder Depression, 2 = Gefühl der Übelkeit oder Erbrechen, 3 = Gefühl von Taubheit oder Kribbeln, 4 = Haarausfall, 5 = Müdigkeit, 6 = Appetit oder Geschmack, 7 = Sexuelles Interesse, 8 = der Gedanke daran, Therapie zu bekommen)

Lektinnormierter Mistelextrakt bei oberflächlichem Harnblasenkarzinom

Das Harnblasenkarzinom gehört mit einer Inzidenz von 25/100.000 zur zweithäufigsten urologischen Tumorart. Oberflächliche Harnblasenkarzinome werden durch transurethrale Resektion (TUR) abgetragen. Zur Rezidivprophylaxe wird bei TaG2- sowie bei T1G1/G2-Tumoren eine adjuvante Instillationsbehandlung mit BCG (Bacillus Calmette-Guerin) durchgeführt, die jedoch häufig zu lokalen und systemischen Nebenwirkungen führt.

Basierend auf den Erkenntnissen der vorliegenden experimentellen Studien erhielten insgesamt 30 Patienten (je 3 Patienten pro Dosisstufe) im Anschluss an die TUR sechs Instillationsbehandlungen mit jeweils 50 ml in aufsteigenden Lektinkonzentrationen bis zu 5.000 ng ML/ml (verwendet wurde der Mistelextrakt aus Lektinol®, Madaus). Die klinische Ergebnissicherung erfolgte mittels Zystoskopie, Zytologie und Biopsie. Wie die Auswertung zeigte, entsprach die 1-Jahres-Rezidivrate der einer adjuvanten BCG-Therapie. Die Verträglichkeit des intravesikal applizierten lektinnormierten Mistelextraktes war in allen Konzentrationen sehr gut (2).

Die Ergebnisse dieser Studie ließen den Schluss zu, so Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Ursula Elsässer-Beile, Universität Freiburg, dass die intravesikale Applikation des lektinnormierten Mistelextraktes eine Behandlungsalternative zur BCG-Instillation in der Rezidivprophylaxe des oberflächlichen Harnblasenkarzinoms werden könnte (2). Da die Bestimmung der Zytokinpiegel im Urin und des TNF-p75-Rezeptors im Serum keine signifikanten Veränderungen vor und nach der Mistelextrakt-Instillation ergab, muss eher von einer zytotoxischen als einer immunmodulatorischen Wirkung ausgegangen werden (2). Die Aufgabe weiterer klinischer Studien wird es jetzt sein, die optimale Dosierung zu finden.

Evidenzbasierte Datenlage zeigt: signifikante Verbesserung der Lebensqualität bei Brustkrebspatientinnen durch Lektinol®

Wie Dr. med. Marc Azémar, Klinik für Tumorbiologie der Universität Freiburg, ausführte, gehört die Misteltherapie im Rahmen der Supportivtherapie zu den am häufigsten angewandten und naturwissenschaftlich am besten begründeten Maßnahmen. Die nach internationalem Standard durchgeführte prospektive, doppelblinde, placebokontrollierte randomisierte Studie zur Frage, inwieweit der Einsatz des lektinnormierten Mistelextraktes PS76A2 (Lektinol®) die Lebensqualität von Brustkrebspatientinnen unter adjuvanter Chemotherapie beeinflussen

kann, ist als Meilensteinstudie zu bewerten (1). Die Ergebnisse zeigen eine signifikante Verbesserung der Lebensqualität in der mittleren Dosis (30 ng/ml, entspricht Lektinol®) im Vergleich zur Placebogruppe (1).

Insgesamt wurden 272 Patientinnen mit operablem Brustkrebs [T1-3, NO oder N1 (1-10) MO] in die Studie aufgenommen (1). Unter adjuvanter Chemotherapie nach dem CMF-Protokoll erhielten die Patientinnen über 15 Wochen zweimal wöchentlich jeweils subkutan 0,5 ml der Studienmedikation. Randomisiert wurde den Patientinnen in vier Gruppen entweder Placebo oder Mistelextrakt in einer Konzentration von 10 ng ML/ml, 30 ng ML/ml (Lektinol®) oder 70 ng ML/ml subkutan verabreicht.

Primäres Studienziel war die Erfassung der Lebensqualitätsparameter, die anhand der sensiblen Skalen GLQ-8 (Global Life Quality) und Spitzer Uniscale gemessen wurde. Sekundäre Studienziele waren hämatologische und immunologische Parameter sowie der Verbrauch von Schmerzmitteln, Antiemetika und die Dauer des Krankenhausaufenthalts.

Die GLQ-8 Skala besteht aus 8 Items und zeigt eine hohe Validität und Reproduzierbarkeit im Vergleich zu etablierten Instrumenten. Mit der Spitzer visuellen Analogskala wird die momentane Lebensqualität der Patienten abgebildet. Die Auswertung beider Scores zeigte gegenüber Placebo eine signifikante Verbesserung der Lebensqualitätsparameter in der Gruppe mit der mittleren Lektindosierung (30 ng ML/ml, entspricht Lektinol, [1]). Die Analyse der Einzelitems des GLQ-8 ergab statistische Signifikanz in den Punkten „Müdigkeit“, „sexuelles Interesse“ und „Gedanke daran, Therapie zu bekommen“ (Abb. 1). Außerdem wurden bei verschiedenen Immunparametern signifikante Unterschiede zwischen Verum und Placebo gemessen (1).

Ergebnisse erneut bestätigt

Basierend auf diesen vielversprechenden Daten wurde zur weiteren Bestätigung dieser Ergebnisse eine Folgestudie (doppelblind, randomisiert, placebokontrolliert entsprechend ICH-GLP) mit modifiziertem Studiendesign bei 352 Brustkrebspatientinnen durchgeführt. Die Auswertung dieser Studie bestätigt die Wirksamkeit von Lektinol®. Gegenüber Placebo wurde die Lebensqualität während der Chemotherapie und darüber hinaus während einer 8-wöchigen Follow-up-Phase statistisch signifikant verbessert. Die Ergebnisse werden in Kürze in einem international anerkannten Journal veröffentlicht.

Regina Burian

Literatur:

- (1) Semiglasov V.F. et al. The standardized mistletoe extract PS76A2 improves QoL in patients with breast cancer receiving adjuvant CMF chemotherapy: A randomised, placebo-controlled, double-blind, multicentre clinical trial. *Anticancer Res* 24: 1293-1302 (2004)
- (2) Elsässer-Beile U. et al. Adjuvant intravesical treatment of superficial urinary bladder cancer with a standardized mistletoe extract. *Journal of Urology* 174(1): 76-79 (2005)
- (3) Mengs U et al. Antitumoral effect of an intravesically applied aqueous mistletoe extract on urinary bladder carcinoma MB49 in mice. *Anticancer Res* 20: 3565-3568 (2000)
- (4) Elsässer-Beile U. et al. Antitumoral effect of recombinant mistletoe lectin on chemically induced urinary bladder carcinogenesis in a rat model. *Cancer* 91: 998-1004 (2001)

Mistelextrakte in der Krebstherapie

„Nur“ für die Lebensqualität oder auch gegen den Tumor?

Die Diagnose „Krebs“, die in Deutschland jährlich etwa 400.000 Menschen zu hören bekommen, hat in den vergangenen Jahren kaum etwas von ihrem Schrecken verloren. Neben einer oft schlechten Prognose fürchten viele Betroffene Schmerzen und Schwäche bei progredienter Erkrankung, aber auch die Nebenwirkungen der verfügbaren Behandlungsstrategien. Professor Udo Schumacher beschäftigt sich am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf seit Jahren wissenschaftlich mit einer von Ärzten und Patienten zunehmend geschätzten supportiven therapeutischen Option: der Misteltherapie.



Prof. Dr. med. Udo Schumacher
Geschäftsführender Direktor
Institut für Anatomie II:
Experimentelle Morphologie
Zentrum für Experimentelle Medizin
Universitätsklinik Hamburg-Eppendorf

Was kennzeichnet für Sie den gegenwärtigen Stand der Tumorthherapie?

Trotz vieler Fortschritte der Medizin und aller Schlagzeilen über neue Therapien sind die Erfolge in der Behandlung von Krebserkrankungen in der Breite immer noch enttäuschend: 400.000 Neuerkrankungen jährlich stehen 200.000 Sterbefällen gegenüber.

Hinzu kommt, dass Betroffene nach wie vor darunter leiden, dass die moderne Apparatedizin auf den Tumor fokussiert ist und oft zu wenig den ganzen Kranken im Blick hat – auch wenn sich hier in letzter Zeit eine spürbare Wandlung abzeichnet und die Onkologie sogar eine Vorreiterrolle in Hinsicht auf die Beachtung der Lebensqualität der Patienten übernommen hat. Dieser Wandel in der Einstellung zum Krebskranken und seiner Therapie wurde sicher auch vor dem Hintergrund der noch immer schlechten

Prognose bei vielen Tumorkranken gefördert. Der Trend zur integrierten Versorgung eines Krebspatienten dürfte ein gutes Stück weiter dazu beitragen, dass der Patient und nicht nur der Tumor behandelt wird.

Wo sehen Sie aktuell den Stellenwert der Misteltherapie?

Die Misteltherapie ist als unterstützende Therapieform bei Krebserkrankungen sehr interessant, denn die Patienten scheinen durch eine verbesserte Lebensqualität und ein verbessertes Allgemeinbefinden zu profitieren. Darüber hinaus gibt es aus pharmakologischen Studien sogar Hinweise auf antitumorale Eigenschaften be-

stimmter Mistel-Inhaltsstoffe. Beide Eigenschaften sind beim gegenwärtigen Stand der Tumorthherapie hoch willkommen.

Gibt es hierzu schon gesicherte Daten?

Die Datenbasis aus randomisierten und kontrollierten prospektiven klinischen Studien zur Wirksamkeit der Misteltherapie muss noch erweitert werden. Eine placebo-kontrollierte, randomisierte Multizenterstudie mit 272 Brustkrebs-Patientinnen zeigt aber, dass die unterstützende Therapie mit dem normierten Mistelextrakt Lektinol® die Lebensqualität während einer adjuvanten Chemotherapie nach operativer Entfernung des Tumors signifikant verbessern kann. Hinzu kommen – wie gesagt – einige pharmakologische Untersuchungen zum Wirkmechanismus.

Hochinteressant im Hinblick auf eine mögliche antitumorale Wirkung ist eine erste klinische Phase I/II-Studie zur Instillationstherapie bei oberflächlichem Harnblasenkarzinom: 30 Patienten erhielten im Anschluss an die transurethrale Resektion (TUR) des Tumors insgesamt sechs Instillationen mit verschiedenen Konzentrationen des normierten Mistelextraktes. Unter der Therapie sank die Rezidivrate auf 30 %, war also in etwa vergleichbar mit der Rate unter einer BCG-(Bacillus Calmette-Guérin) Standardtherapie. Ohne adjuvante Behandlung ist nach TUR eine Rezidivrate von etwa 70 % zu erwarten.

Sind die wirksamen Inhaltsstoffe der Mistelextrakte bekannt?

Durch intensive Forschung ist es in den letzten Jahren gelungen, die Mistellektine als die wirksamen Hauptinhaltsstoffe in Mistelextrakten zu identifizieren. Diese Glykoproteine sind hochaktive Zellgifte. Die ebenfalls in den Extrakten vorhandenen Viskotoxine und Polysaccharide sind nicht im gleichen Maße wirksam wie die Mistellektine.

Welche Eigenschaften der Mistellektine können therapeutisch genutzt werden?

In niedriger Dosierung wirken Mistellektine immunmodulatorisch, indem sie die Freisetzung von Zytokinen und proinflammatorischen Substanzen aus immunkompetenten Zellen induzieren und so eine Immunkaskade anstoßen. Inwieweit allerdings die Aktivierung des Immunsystems entscheidend zu einer Tumorabwehr beiträgt ist noch unklar und derzeit Gegenstand der Forschung.

Kürzlich wurden hierzu Ergebnisse aus einer Untersuchung publiziert, in der Patienten mit verschiedenen soliden Karzinomen 48 Wochen lang durchgehend 2-mal wöchentlich Lektinol® subkutan injiziert erhielten. Der Immunstatus und zahlreiche Laborparameter wurden regelmäßig kontrolliert. Die Daten belegen eine signifikante Stimulierung der NK-Zellen (natural killer cells). Vieles spricht für die Hypothese, dass eine hohe Aktivität der NK-Zellen mit einer Reduzierung von Metastasen, einer Verlängerung der Zeit bis zum Rezidiv und einer längeren Überlebenszeit bei Krebskranken einhergeht.

Besonders interessant sind natürlich die zytotoxischen Eigenschaften der Mistellektine. In höherer Dosierung können diese Glykoproteine direkt Tumorzellen abtöten. Eine ganze Reihe von In-vitro-Studien an humanen Tumorzelllinien belegen das. Die antitumorale Wirkung ist auch in vivo an experimentellen Tumormodellen belegt.

Die publizierten Fallberichte, die eine antitumorale Wirkung bei Patienten berichten, würde ich ebenfalls als Hinweis auf eine antitumorale Wirkung deuten. Es wäre interessant herauszufinden, warum gerade diese speziellen Fälle so gut auf die Misteltherapie angesprochen haben. Wenn man diese Frage geklärt hat, könnte man die Patienten vorher in Bezug auf die Wirksamkeit der Misteltherapie stratifizieren.

Was bedeutet die Entdeckung der Mistellektine für die experimentelle und klinische Forschung?

Die Entdeckung der Mistellektine als tumorbiologisch hochwirksame Substanzen war der Grundstein für die naturwissenschaftliche Erforschung der Wirkung der Mistelextrakte. Die Lektinkonzentration in der Mistel schwankt je nach Jahreszeit und Wirtspflanze. Das erklärt die unterschiedlichen Aussagen pharmakologischer und klinischer Untersuchungen früherer Jahre. Erst die Normierung des Mistelextraktes auf einen konstanten Lektin Gehalt – wie sie in Lektinol® konsequenterweise umgesetzt wurde – ermöglicht naturwissenschaftlich fundierte, reproduzierbare Studien zu seiner Wirksamkeit.

Sie selbst forschen seit vielen Jahren über Mistellektine. Welches waren Ihre interessantesten Ergebnisse?

Besonders spannend waren unsere Untersuchungen zur Wirkung von Mistellektinen auf humane Melanomzellen. Denn beim malignen Melanom war spekuliert worden, dass durch einen Mistelextrakt freigesetzte Zytokine das Wachstum der Melanomzellen fördern könnten. Wir haben deshalb alle in Frage kommenden Zytokine auf ihre proliferative Wirkung in Zellkulturen untersucht.

Obwohl wir einen sehr weiten Dosisbereich aller Faktoren getestet haben, konnten wir bei keiner Melanomzelllinie einen wachstumsfördernden Effekt dieser Zytokine feststellen. Die Hypothese, dass durch Mistellektin freigesetzte Zytokine das Wachstum der Melanomzellen stimuliert wird, konnten wir damit experimentell nicht bestätigen. Die diese Hypothese stützenden Daten waren offensichtlich auch so unsauber gewonnen worden, dass sie einer sorgfältigen Überprüfung durch andere Gruppen und durch unsere Experimente nicht standgehalten haben.

Im Gegenteil: Wir haben sogar eine zytotoxische Wirkung von Mistellektinen auf die Melanomzellen festgestellt. Nach unseren Berechnungen genügen bei bestimmten Linien wenige hundert Moleküle Mistellektin, um die Tumorzellen abzutöten. Diese In-vitro-Befunde können meiner Meinung nach erklären, warum es immer wieder Einzelfallbeschreibungen gibt, bei denen die Misteltherapie zu einer erstaunlichen Regression der Tumoren geführt hat. Offenbar haben Tumoren vorgelegen, die besonders sensitiv auf die toxischen Mistellektine reagieren.

Wie sicher ist die Misteltherapie?

Mistelextrakte werden heute niedrig dosiert subkutan injiziert, um die Lebensqualität und den Immunstatus von Tumorpatienten zu verbessern. Die Verträglichkeit ist gut, bisher beobachtete Nebenwirkungen lassen sich mit den Worten leicht, lokal und selten charakterisieren.

Um einen aufgrund der derzeitigen pharmakologischen Daten vorstellbaren antitumoralen Effekt zu erzielen, würde man die therapeutische Dosis sehr wahrscheinlich erhöhen. Aber auch dann halte ich aufgrund ihres Wirkungsmechanismus die Misteltherapie für relativ sicher.

Im Gegensatz zu vielen anderen zytotoxisch wirksamen Substanzen, die an der DNS angreifen und somit auch zu Mutationen führen können, die dann zur Ausbildung eines Zweitmalignoms führen können, wirkt das Mistellektin am Ribosom und induziert den programmierten Zelltod der Tumorzelle. Deshalb ist es eigentlich ein ideales Zellgift.

Was würden Sie Freunden oder Verwandten mit Krebs raten?

Zunächst kommt es bei soliden Tumoren darauf an, ein eingespieltes interdisziplinäres Tumorbehandlungsteam zu finden, in dem gute Chirurgen, Strahlentherapeuten und internistische Onkologen zusammenarbeiten. Die Therapie sollte „aus einem Guss“ sein und den ganzen

Patienten behandeln, nicht nur den Tumor. In diesem Kontext sehe ich auch eine unterstützende Therapie mit normiertem Mistelextrakt. ○

Herr Professor Schumacher, haben Sie vielen Dank für das Gespräch.

Aktuelles Interview

Stand der Misteltherapie in der Onkologie

Bei der Behandlung von Tumorpatienten hat die Misteltherapie an Bedeutung gewonnen. Nachdem in klinischen Studien gezeigt werden konnte, dass die Lebensqualität von Krebspatienten deutlich verbessert wurde, hat 2004 der gemeinsame Bundesausschuss nach § 91 Absatz 5 SGB V Mistelpräparate, parenteral auf Mistellektin standardisiert, in der palliativen Behandlung maligner Tumoren zur Verbesserung der Lebensqualität als erstattungsfähig eingestuft. Doch im klinischen Alltag tauchen immer wieder Fragen auf, wann eine Misteltherapie sinnvoll eingesetzt werden sollte, welche Patienten profitieren und wie die Behandlung dann durchzuführen sei. In dem folgenden Interview gibt Dr. med. Marc Azémar, Klinik für Tumorbiologie der Albrecht Ludwig Universität, Freiburg, Antworten auf diese Fragen.



*Dr. med. Marc Azémar
Leitender Oberarzt der Abteilung für
internistische Onkologie und
Hämatologie, Klinik für Tumorbiologie
Universitätsklinik Freiburg*

Welchen Stellenwert hat nach Ihren Erfahrungen die Misteltherapie in der Onkologie?

Komplementär- bzw. Supportivtherapien spielen bei der Behandlung und Betreuung von chronischem Leiden eine herausragende Rolle. Dazu gehören Krebskrankungen. Insbesondere deshalb, weil der größte Teil der onkologischen Therapien palliative Behandlungen sind. Doch auch im kurativen Ansatz haben komplementäre Verfahren einen hohen Stellenwert. Die Misteltherapie hat eine lange Tradition als komplementäres Verfahren in der Onkologie. Selbst wenn bislang keine bedeutenden klinischen antitumoralen Effekte beobachtet werden konnten, stellte man bei den Patienten eine Verbesserung ihrer Lebensqualität fest. Dies ist bei chronischem Leiden von höchster Bedeutung und kann möglicherweise die Lebenserwartung verbessern.

Wie wichtig ist für eine Vergleichbarkeit der klinischen Wirkung bzw. wissenschaftlichen Datenlage die Normierung auf den Hauptwirkstoff des Mistelextraktes?

Wenn ein bestimmtes Verfahren geprüft wird, sollten die

Bedingungen standardisiert und reproduzierbar sein. So sollte z. B. ein Medikament bei einer klinisch-wissenschaftlichen Prüfung keine Schwankungen in seiner Zusammensetzung aufweisen. Vor diesem Hintergrund ist die Normierung des geprüften Mistelextraktes auf die Wirksamkeitsbestimmenden Inhaltsstoffe, die Mistellektine, als eine wichtige Voraussetzung zu betrachten, um kontrollierte klinische Studien durchzuführen, die eine objektive, vergleichende und damit zuverlässige Aussage erlauben.

Wie beurteilen Sie die aktuellen Studienergebnisse von Semiglasov et al.? Welche praktische Relevanz haben diese Studiendaten?

Die Studie von Semiglasov ist eine prospektive, randomisierte, doppelblind durchgeführte Studie an einem homogenen Patientenkollektiv. Das zu prüfende Präparat wurde standardisiert hergestellt. Die Fragestellung wurde prospektiv gestellt. Die Ergebnisse zeigen in einer Patientengruppe einen signifikanten Unterschied für die Behandlung mit Mistelextrakt im Vergleich zu Placebo für den primären Zielparameter, nämlich der Verbesserung der Lebensqualität. Auch wenn man über die verschiedenen Formen der Lebensqualitätsmessungen diskutieren würde, bleibt das Ergebnis für die meisten der gemessenen Items eindeutig. Die Ergebnisse dieser Studie geben dem Arzt mehr Sicherheit bei der Indikationsstellung zur komplementären Misteltherapie bei Krebspatienten.

Welche Patienten können von einer begleitenden Behandlung mit lektinnormiertem Mistelextrakt profitieren? Wie gehen Sie in der täglichen Praxis vor?

Die Studie betrifft Frauen mit Mammakarzinom, die eine adjuvante Chemotherapie erhalten. Man kann sich zunächst strikt an die Ergebnisse halten und sich auf diese Patienten beschränken. Andererseits bestätigen diese Ergebnisse eine sehr alte klinische Beobachtung, die den klinischen Alltag vieler Ärzte begleitet, die Patienten mit Krebserkrankungen betreuen. Wir bieten in der täglichen Praxis eine Misteltherapie einer breiten Gruppe von Tumorpatienten an, sofern die Standardtherapien (Chirurgie, Strahlentherapie und Chemotherapie), insbesondere bei kurativem Ansatz, nicht gefährdet werden.

Der Begriff „Palliativmedizin“ führt zu kontroversen Diskussionen. Nach Definition der WHO kann auch zu Beginn einer lebensbedrohlichen Erkrankung eine „palliative“ Behandlung zum Einsatz kommen. Wie ist Ihre Meinung dazu?

Palliativmedizin bedeutet nach WHO Definition der Einsatz aller Maßnahmen zur Verbesserung der Lebensqualität von Patienten mit lebensbedrohlicher Erkrankung. Dazu gehören die Diagnose und Therapie krankheitsbedingter Symptome, aber ebenso die Behandlung psychischer und psychosozialer Probleme. Palliativtherapien haben eine Verbesserung der Lebensqualität zum Ziel, was wiederum den Verlauf der Erkrankung insgesamt günstig beeinflussen kann. So gesehen - und der WHO entsprechend - greift die Palliativmedizin bereits sehr früh in die Behandlung von Krebspatienten ein. ○

Mistellektine

Bald ohne Risiko gegen Blasenkrebs?

In Deutschland erkranken jährlich über 20.000 Menschen an Harnblasenkrebs, wobei Männer doppelt so häufig betroffen sind wie Frauen. Bei der Entstehung von Blasenkrebs spielt das Rauchen eine wesentliche Rolle. Bei Diagnosestellung handelt es sich bei ca. 70 % der Tumoren um oberflächliche Blasenkarzinome, die heute standardmäßig durch transurethrale Resektion (TUR) abgetragen werden. Infolge der hohen Rezidivneigung bei ca. 70 % der betroffenen Patienten, erfolgt im Allgemeinen eine nachfolgende Instillationstherapie mit BCG (Bacillus Calmette-Guerin).

Die Rezidivrate kann mit dieser Methode zwar auf ca. 30 % gesenkt werden, doch die Nebenwirkungen sind zum Teil erheblich (1-4). So entwickeln bis zu 90 % der mit BCG behandelten Patienten eine in ihrem Schweregrad variierende Zystitis mit Schmerzen bei der Blasenentleerung, Harndrang und Hämaturie. Gelegentlich können Schüttelfrost, Fieber, Müdigkeit usw. auftreten.

Schwerwiegende systemische Komplikationen, wie z. B. Sepsis, Pneumonie oder Hepatitis, wurden in Einzelfällen beschrieben. Kürzlich wurde über eine Spätmanifestation mit Beteiligung des Urogenitaltraktes und der Lunge nach TUR und wiederholter BCG Instillation bei einem Patienten mit oberflächlichem Blasenkarzinom berichtet (5). Mistellektine könnten in Zukunft eine wirksame und gut verträgliche Alternative zur Standardtherapie mit BCG sein. In einer von der Madaus AG durchgeführten Phase III-Studie erhielten Patienten mit oberflächlichem Harnblasenkarzinom nach TUR statt BCG sechs Instillationen mit einem auf den Lektin Gehalt eingestellten Mistelextrakt. Durch die Therapie konnte die 1-Jahres-Re-

zidivrate, vergleichbar mit der nach BCG-Instillation, auf ca. 30 % gesenkt werden.

Der große Vorteil der Misteltherapie lag in der guten Verträglichkeit: lokale oder systemische Nebenwirkungen wurden in der Studie bei keinem Patienten beobachtet (1). Mit dem Ziel, Mistelextrakte in Zukunft in der Therapie des oberflächlichen Harnblasenkarzinoms einsetzen zu können, werden weitere klinische Studien durchgeführt. ○

Literatur:

- (1) Elsässer-Beile U et. al., *J Urol* 174, 76, 2005; (2) Steg A et al., *Eur Urol* 21, 35, 1992; (3) Lamm DL, *Clin Infect Dis* 31, 86, 2000; (4) Saint F et al., *Urology* 57, 883, 2001; (5) Gemmel C, *DMW* 129, 2032, 2004.



Professor Dr. med. Dr. rer. nat.
Ursula Elsässer-Beile
Leiterin der Abteilung
Experimentelle Urologie
Universitätsklinik Freiburg

