

Annett Staudt  
Dr. med.

## **Lebensqualität und zirkadiane Kortisoltagesprofile unter Add-on Therapie mit *Viscum album* (Iscador®P) bei Patientinnen mit Mammakarzinom**

Promotionsfach: Frauenheilkunde  
Doktorvater: Prof. Dr. med. T. Strowitzki

Die Lebensqualität von Tumorpatienten rückt zunehmend in den Fokus der onkologischen Forschung. Präparate aus *Viscum album*, der weißbeerigen Mistelpflanze, sind dahingehend relativ gut untersucht und scheinen die Lebensqualität von Patientinnen mit Mammakarzinom günstig zu beeinflussen. Die Schwierigkeit in Studien besteht jedoch in der mäßigen „Fassbarkeit“ und Objektivierbarkeit des Parameters Lebensqualität, auch wenn inzwischen zahlreiche validierte Fragebögen als Messinstrumente vorliegen. Daher war das Ziel der vorliegenden Arbeit, objektivierbare Surrogatparameter für eine Veränderung der Lebensqualität unter Misteltherapie zu identifizieren. In dieser randomisierten Machbarkeitsstudie mit Wartegruppensdesign wurden daher Speichel-Kortisoltagesprofile und mögliche Zusammenhänge mit der Lebensqualität während adjuvanter und palliativer Add-on Therapie mit *Viscum album* (Iscador®P) untersucht, um einen geeigneten Surrogatparameter für spätere konfirmative Studien zu finden.

47 Frauen mit frühem (n=24, Stratum A) und fortgeschrittenem (metastasiertem, Stratum B, n=23) Mammakarzinom wurden in Therapie- und Wartegruppe randomisiert, wobei die Therapie der Wartegruppe erst nach 3 Monaten begann. Als Studienmedikation wurde das anthroposophische Mistelpräparat Iscador®P verwendet, das aus Kiefernmisteln hergestellt wird. Die Patientinnen injizierten drei Mal wöchentlich Iscador®P s. c. in aufsteigender Dosierung (Serie 0, I und II). Die Zieldosis von 20mg sollte nach 7 Therapiewochen erreicht und anschließend beibehalten werden. Zu Studienbeginn, nach 3 und nach 6 Monaten wurden jeweils Fragebögen zu Lebensqualität, Angst- und Depressionssymptomen erhoben (EORTC QLQ-C30 und BR-23, HADS). Außerdem sammelten die Teilnehmerinnen zu Studienbeginn morgens, mittags und abends an 3 aufeinanderfolgenden Tagen sowie danach monatlich Speichelproben zur Erstellung von Kortisol-Kurztagesprofilen. Aus dem Messdaten wurden folgende Kortisolparameter berechnet und ausgewertet: Morgenwert, Abendwert, Tagesmittelwert, Delta (Differenz zwischen Morgen- und Abendwert), der Quotient Delta/Morgenwert, Steigung und die beiden AUC-Parameter (Area under the curve) AUCg (Gesamtfläche) und AUCi (Fläche mit Berücksichtigung des Anstiegs).

In der Auswertung zeigten sich zu Studienbeginn erwartungsgemäß signifikante Unterschiede zwischen Patientinnen mit frühem und fortgeschrittenem Brustkrebs hinsichtlich folgender Funktionsskalen der EORTC QLQ-C30 und BR-23: Körperliche, soziale und Rollenfunktion, globaler Gesundheitszustand und Körperbild waren bei den metastasierten Patientinnen im Vergleich zum frühen Krankheitsstadium reduziert, wohingegen Fatigue, Dyspnoe, Appetitverlust, Diarrhoe und Nebenwirkungen systemischer Therapien häufiger auftraten.

Außerdem unterschieden sich die beiden Strata in den untersuchten Kortisolparametern: Bei Patientinnen mit Metastasen fand sich ein niedrigerer Morgenwert (-26%), eine um 30% flachere Steigung und ein um 50% erhöhter Abendwert. Der Abendwert war bei präfinal erkrankten Patientinnen (Tod binnen eines Jahres) im Vergleich zu überlebenden Patientinnen mit fortgeschrittenem (+135%) und frühem Brustkrebs (+336%) erhöht, sodass diesem Parameter möglicherweise eine prognostische Bedeutung zugesprochen werden kann. Obwohl aufgrund der großen Streuung der Werte keiner der Unterschiede signifikant war, könnten die genannten Parameter am ehesten als Surrogatparameter für Unterschiede in der Lebensqualität geeignet sein.

Unter Iscador<sup>®</sup>P-Therapie ließ sich kein Parameter identifizieren, dessen Entwicklung bei Patientinnen unter Misteltherapie während der Studienteilnahme statistisch signifikant und klinisch bedeutsam günstiger verlief als bei Patientinnen der Wartegruppe. Es ergaben sich lediglich geringe Hinweise auf ein (nicht signifikantes) günstigeres Abschneiden im Bezug auf die EORTC-Subskala „Globaler Gesundheitszustand“ und, insbesondere bei den Patientinnen mit Metastasen, die Skalen Schmerz, Schlafstörungen, Brustbeschwerden und Haarverlust im Vergleich zur Wartephase.

Der abendliche Kortisolspiegel sank unter Behandlung mit Iscador<sup>®</sup>P nach 3 Monaten in beiden Gruppen (Therapie- und Wartegruppe) um etwa 0,10 ng/ml (-37%) und nach 6 Monaten (Therapiegruppe) um etwa 0,15 ng/ml (-45%), wobei sich diese Veränderungen besonders bei Patientinnen mit metastasiertem Brustkrebs zeigten. Während der 3-monatigen Wartephase stieg er hingegen um 0,04 ng/ml (+19%) an, sodass bei diesem Parameter ein Zusammenhang mit der Studienmedikation vermutet werden könnte. Eine ähnliche Entwicklung, d.h. Reduktion unter Therapie und Zunahme während der Wartezeit, ließ sich bei der AUC<sub>i</sub> beobachten. Die anderen Kortisolparameter sanken sowohl in der Therapie- als auch in der Wartephase tendenziell ab.

Eine Korrelation der Kortisolveränderungen mit verbesserten Lebensqualitätsparametern war nicht sicher möglich. Vermutet werden kann eine Reduktion der Gesamtkortisolmenge und Variabilität bei Verbesserung des „Globalen Gesundheitsstatus“ und der Angstsymptomatik, während ein Rückgang von depressiven Symptomen offenbar zusätzlich mit einem reduzierten Abendwert einhergeht. Bei der Interpretation der Ergebnisse sind die Limitationen dieser Feasibility-Studie, vor allem die kleine und sinkende Patientenzahl, die fehlende Verblindung und große intraindividuelle Unterschiede bei Kortisolmessungen an aufeinanderfolgenden Tagen, zu berücksichtigen.

Schlussfolgernd wird offenbar unter Iscador<sup>®</sup>P-Therapie der bei metastasiertem Brustkrebs erhöhte Abendwert und die AUC<sub>i</sub> reduziert. Diese Laborparameter könnten daher unter den gewählten Bedingungen am ehesten als Surrogatparameter für eine Therapievergleichsstudie geeignet sein.