

Stephanie Huppmann
Dr. med.

Klinische Studie zur Vorbereitung einer randomisierten Therapievergleichsstudie zur Wirksamkeit einer immunmodulatorischen Therapie mit Viscum album (Iscador® M spezial) bei Patientinnen mit primärem Mammakarzinom (T₁₋₃, N₀₋₂, M₀, R₀) unter chemotherapeutischer Behandlung.

Geboren am 22.09.1975 in Heidelberg.

Reifeprüfung am 22.06.1995 in Heidelberg.

Studiengang der Fachrichtung Medizin vom SS 1996 bis WS 2002/03.

Physikum am 23.03.1998 an der Universität Heidelberg.

Klinisches Studium in Heidelberg.

Praktisches Jahr in Baden- Baden (Lehrkrankenhaus Universität Heidelberg) und an der Universität Stellenbosch, Südafrika.

3. Staatsexamen am 15.10.2002 an der Universität Heidelberg.

Promotionsfach: Frauenheilkunde

Doktorvater: Prof. Dr. med. Th. Strowitzki

In einer unizentrischen, prospektiven nicht- randomisierten klinischen Studie wurde als Vorbereitung zu einer randomisierten Therapievergleichsstudie die Wirkung einer immunmodulatorischen Therapie mit Viscum album (Iscador® M spezial) bei Patientinnen mit primärem Mammakarzinom (T₁₋₃, N₀₋₂, M₀, R₀) unter chemotherapeutischer Behandlung geprüft.

Es gab zwei Studiengruppen, eine Verum- und eine Kontrollgruppe. Alle Patientinnen erhielten eine für das Tumorstadium übliche Chemotherapie, nach dem CMF- oder EC-Schema. Zusätzlich führte die eine Gruppe während der Chemotherapie eine Misteltherapie mit Iscador® M spezial durch und beide Gruppen wurden über den Studienzeitraum regelmäßig von den Studienärzten beobachtet.

Die Zuteilung zu den Gruppen erfolgte nach Wunsch der Patientinnen.

Zu Beginn und am Ende der Studie wurde den Frauen Blut zur Bestimmung des Blutbildes, des Differentialblutbildes, der Lymphozytensubpopulation und Lymphozytenstimulierbarkeit entnommen und die Lebensqualität anhand des EORTC- Fragebogens erfasst.

Zu Studienbeginn wurde bei allen Patientinnen die Rekrutierbarkeit und die Randomisationsbereitschaft erfragt.

Auf speziell entwickelten Erhebungsbögen wurden während des Beobachtungszeitraumes bei beiden Gruppen die Vorerkrankungen, die aktuellen Erkrankungen, Medikamente, Beschwerden und Befinden sowie Laborwerte erfasst. In der Verumgruppe wurde außerdem die Lokalreaktionen der Misteltherapie und deren Dosierung dokumentiert.

Die Studie fand im Zeitraum von Mai 1999 bis August 2001 in der Universitäts- Frauenklinik Heidelberg statt.

Die Auswertung erfolgte in der Abteilung Medizinische Biometrie des Universitätsklinikums Heidelberg.

In die Studie wurden insgesamt 154 Frauen aufgenommen. Durch nachträgliche Verletzung der Ein- oder Ausschlusskriterien schieden 88 Frauen wieder aus der Studie aus und es verblieben insgesamt 66 Frauen in der Studie, die zu einem Abschluss kamen und deren Daten auch ausgewertet wurden.

Die Überprüfung von Blutbild, Differentialblutbild, Lymphozytensubpopulation und Lymphozytenstimulierbarkeit ergab keine wesentlichen Unterschiede zwischen den beiden Gruppen im Studienverlauf.

Es ließ sich kein Laborparameter identifizieren, dessen Entwicklung bei Patientinnen der Verumgruppe während der Studie eindeutig statistisch signifikant und klinisch bedeutsam günstiger verlief als bei Patientinnen der Kontrollgruppe.

Einen Hinweis auf ein überzufällig günstigeres Abschneiden der Verumgruppe ergab sich lediglich für die Thrombozytenzahl, doch ist zweifelhaft, ob dieser Parameter als Hauptzielgröße für eine randomisierte Studie in Frage kommt.

Die Lebensqualität wurde mit dem EORTC- Standardbogen QLQ- C30 und einem speziellen Bogen für Mammakarzinompatienten (QLQ- BR23) erfasst. Hierbei ergaben sich Hinweise auf ein überzufällig günstigeres Abschneiden der Verumgruppe bezüglich der „nausea and vomiting scale“ des EORTC QLQ-C30, sowie bezüglich der Skalen „systemic therapie side effects“ und „sexual functioning“ des QLQ- BR23, wobei auch in der Mehrzahl der übrigen Skalen die Verumgruppe (nichtsignifikant) günstiger abschnitt als die Kontrollgruppe.

Die Auflistung der Allgemeinreaktionen zeigte, dass in beiden Gruppen Temperaturerhöhung, Kopfdruck, Müdigkeit und Schlapheit, Übelkeit, Grippegefühl und Urticaria auftraten, jedoch tendenziell weniger in der Verumgruppe. Aus diesen Allgemeinreaktionen wurde ein Summenscore gebildet, der bei der Verumgruppe wiederum niedriger war, als in der Kontrollgruppe.

Es zeigte sich somit insgesamt ein mit der Lebensqualität vergleichbarer Trend zu weniger Allgemeinreaktionen in der Verumgruppe.

Die Lokalreaktionen auf die Prüfmedikation Iscador® M spezial wurden im Zusammenhang mit der Dosierung und der Chemotherapie ausgewertet.

Zu Studienbeginn und noch vor Beginn der Chemotherapie, jedoch nach Erreichen der Zieldosis traten Lokalreaktionen in erwarteter Größe und Häufigkeit auf. Zu Chemotherapiebeginn war auffällig, dass die Lokalreaktionen größer und häufiger wurden. Dies erforderte häufig eine Dosisanpassung, meist als vorübergehende Dosisreduzierung.

Nach der Dosisanpassung ging die Größe und Häufigkeit der Lokalreaktionen wieder in den erwarteten Bereich zurück.

Es kam während des gesamten Beobachtungszeitraumes zu keinem Studienabbruch wegen einer längerfristigen anhaltenden Unterbrechung oder Beendigung der Studienmedikation oder wegen einer allergieverdächtigen großen Lokalreaktion oder Allgemeinreaktion.

Unter Therapie mit Iscador® M spezial scheint also während einer Chemotherapie eine patienten- und situationsangepasste Dosierung erforderlich zu sein.

In einer Teilstudie der oben genannten klinischen Studie wurde bei den zunächst für die vorliegende Studie in Frage kommenden Patientinnen (n=154) fand zusätzlich eine Befragung zur Rekrutierbarkeit und eine Überprüfung der Randomisationsbereitschaft statt.

Hier wurden nachträglich bei der Auswertung aus studientechnischen Gründen zwei Gruppen gebildet. Ein Kollektiv I, mit n=66, mit Patientinnen die in der Studie verblieben und ein

Kollektiv II mit n=88, mit Patientinnen, die zunächst in die Studie aufgenommen wurden, dann aber nachträglich ausgeschlossen wurden.

Im Kollektiv I hätten 26 an einer randomisierten vergleichenden Studie „Misteltherapie vs. keine Misteltherapie“ teilgenommen, 40 lehnten dies ab.

Im Kollektiv II hätten 34 auch an einer randomisierten vergleichenden Studie teilgenommen, 51 lehnten dies ab.

Da für die geplante randomisierte Therapievergleichsstudie nur die Frauen aus Kollektiv I die Ein- und Ausschlusskriterien erfüllt hätten und nur diese hätten rekrutiert werden können ergab diese Befragung somit, dass im Erhebungszeitraum von Mai 1999 bis August 2001 an der Universitäts- Frauenklinik Heidelberg für eine randomisierte klinische Studie zur adjuvanten Misteltherapie, deren Ein- und Ausschlusskriterien denen dieser vorliegenden klinischen Studie entsprechen, nur 26 von 154 Frauen hätten rekrutiert werden können.

Setzt man voraus, dass das Ergebnis auch für andere Einrichtungen gültig ist, so ist eine entsprechende randomisierte Studie nur unter Einbeziehung einer großen Anzahl von Zentren durchführbar.