

Heribert Möllinger^a

Manfred E. Heim^b

Horst Moser^c

Anwendungsbeobachtung zur Wirkung von modifiziertem Citruspektin (Expecting®) bei fortgeschrittenen Tumorerkrankungen*

Einleitung

Bei MCP (Bezugsquelle: Take Care AG, Zürich, Schweiz) handelt es sich um modifiziertes Citruspektin, bei dem die langkettigen Pektinmoleküle gespalten und bis zu einem Molekulargewicht von rund 14 000 Dalton übergeführt wurden. Erst dadurch kann das sonst unverdauliche Pektin vom Körper aufgenommen werden. Eine gute Verträglichkeit und Löslichkeit erreicht man durch Abpufferung der Carboxylgruppen auf einen pH-Wert von 5,0 bis 6,0. Durch diese partielle Neutralisation erhält man zudem ein ausgewogenes K/Na-Verhältnis.

Aus experimentellen Untersuchungen [1] ist bekannt, dass MCP an den Galectin-3-Rezeptor andockt und hierüber Zelladhäsion und Zellmigration sowie die angiogene Wirkung der Galectine beeinflussen kann.

Bei menschlichen Tumor-Xenografts konnte durch MCP eine Wachstumshemmung nachgewiesen werden; ebenso wurde in verschiedenen Tumormodellen eine Hemmung des Tumorwachstums sowie

eine Hemmung von Metastasierung und Tumorangiogenese beobachtet (Abb. 1) [2].

In einer klinischen Studie [3] konnte bei Patienten mit Rezidiv eines Prostatakarzinoms bei 4 von 7 Patienten unter MCP-Therapie eine Verminderung des Anstiegs des prostataspezifischen Antigens (PSA) beobachtet werden.

Die Darreichungsform ist ein Pulver, das zur Einnahme in Flüssigkeit gelöst wird. Die Dosierung betrug 3 × 5 Gramm/Tag. Die Dosierung wurde empirisch ermittelt und beruht nicht auf pharmakokinetischen Erkenntnissen.

Hintergrund

Neben einer antitumoralen Wirkung von MCP spielt bei der Krebstherapie der Erhalt oder die Besserung der Lebensqualität eine wesentliche Rolle [4]. Deshalb sind in der Anwendungsbeobachtung vor allem Parameter ins Visier genommen worden, die Hinweise geben auf persistierende Begleiterscheinungen von Tumorerkrankungen, wie Fatigue, Schlaflosigkeit, Depression, Lustlosigkeit, Ängste, Müdigkeit und gegebenenfalls Schmerzen. Diese Begleiterscheinungen sind in die subjektive Befindlichkeit des Patienten einzuordnen und werden

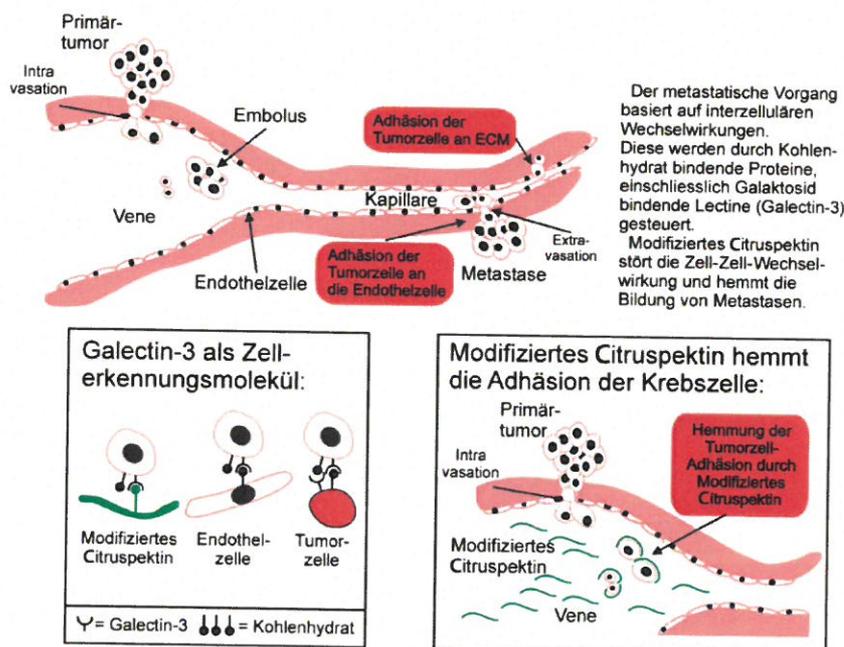


Abb. 1. Hemmung der Adhäsion der Krebszelle mittels MCP.

^aGesundheitszentrum Bodensee, Göttingen, Schweiz

^bSonnenberg-Klinik, Bad Sooden-Allendorf, Deutschland

^cViA-Stiftung, Oberreute, Deutschland

*Gefördert durch den Forschungsfond für natürliche Heilverfahren, Landquartstrasse 3, Arbon, Schweiz.

daher in einem speziellen Fragebogen, der in der Onkologie allgemeine Anerkennung gefunden hat, erfasst und skaliert.

Patienten und Methoden

Die Untersuchung der Patienten und die Datenerhebung erfolgte an fünf Zeitpunkten: T0 zu Beginn der Studie sowie T1, T2, T3 und T4 jeweils im Abstand von 3 Monaten. Patienten mit Tumorerkrankungen, die nicht unter laufender Tumorthherapie standen, wurden über die Studie und das Prüfpräparat aufgeklärt, und ihr Einverständnis zur Teilnahme wurde eingeholt. Ärztliche Untersuchung, Standardlaboruntersuchungen und Datendokumentation erfolgten in Abständen von 3 Monaten über eine Zeitspanne von insgesamt 12 Monaten.

Die folgenden Daten wurden erhoben:

1. Subjektives Befinden, gegebenenfalls neu aufgetretene Symptome, Verlauf bei bereits bei T0 vorhandenen Symptomen.
2. Standardlaboruntersuchungen.
3. Erfassung von Lebensqualitätsparametern (EORTC, QLQ-C30) und Erfassung der Schmerzsymptomatik auf einer linearen Analogskala.
4. Erfassung von Begleitmedikation (keine onkologische).
5. Erfassung unerwünschter Begleiterscheinungen der Medikation.

Probanden

Es wurden nur Patienten in die Beobachtung aufgenommen, die sich während der 6 Monate vor Beginn der Anwendungsbeobachtung in Remission der vorliegenden – teils behandelten – soliden Tumoren befanden. Eine Differenzierung nach Art der Vorbehandlung fand nicht statt. Eine aktive Tumorbehandlung während des Verlaufs der Anwendungsbeobachtung von MCP fand in keinem der Fälle statt. Während des

Ablaufs dieser Anwendungsbeobachtung wurde keine parallele Medikation verabreicht. Somit sind hieraus auch keine Nebenwirkungen – auch nicht im Nachgang – aus Parallelmedikationen zu erwarten.

Die insgesamt 30 Patienten (17 weiblich, 13 männlich) zeigten folgende Verteilung an malignen Tumorarten: 6 Prostatakarzinome, 1 Zervixkarzinom, 4 Mammakarzinome, 1 Osteosarkom, 5 Dickdarmkarzinome, 2 Gliome/Astrozytome, 1 chronische lymphatische Leukämie, 2 Pankreaskarzinome, 2 Bronchialkarzinome, 1 Hodenkarzinom, 2 Blasenkarzinome, 1 Thymom, 1 Leberzellkarzinom, 1 metastasierendes Melanom.

Der Altersmedianwert betrug 60,27 Jahre.

Die Daten wurden mittels eines vorgegebenen Rapportbogens für den jeweiligen Zeitabschnitt ermittelt und festgehalten. Dieser enthält auch die Skalierungsmöglichkeit zu den einzelnen Symptomen. Zudem wurde bei jeder Kontrolluntersuchung ein EORTC-Fragebogen (QLQ-C30) zum aktuellen Status der Lebensqualität erstellt.

Grundsätze der Anwendungsbeobachtung

Sicherheit

Die Sicherheit der Substanz wurde bereits in einer ersten klinischen Studie [4] nach CTC (Common Toxicity Criteria), Version 2, nachgewiesen.

Klinischer Benefit

Der klinische Benefit bestand aus drei Komponenten der Beobachtung. Somit wurden Schmerz, körperliche und psychische Beeinträchtigungen insgesamt fünfmal erhoben: zu Beginn der Beobachtungsserie und danach viermal im Abstand von jeweils 3 Monaten. Die Quantifizierung erfolgte mittels einer Skala von -5 bis +10 anhand der in Tabelle 1 aufgeführten Zuordnung.

Tab. 1. Skalenwerte^a

Negative Skalenwerte	Verschlechterung
0-1	unverändert
2-3	indifferent
4	geringe Besserung
5-7	Besserung
8-10	deutliche Besserung

^aNur die Skalenwerte 5-10 wurden als Besserung gewertet.

Lebensqualität

Die Lebensqualität wurde mittels des Fragebogens EORTC QLQ-C30 beurteilt und auf einer integrierten Skala von 1 bis 7 Punkten eingestuft.

Klinischer Effekt

Der klinische Effekt wurde nach subjektiver Einschätzung des Patienten bewertet. Parameter, die in die Beobachtung mit aufgenommen wurden, jedoch nicht im EORTC-QLQ-Fragebogen aufgeführt waren, sind vom Patienten und Untersucher gemeinsam skaliert (Skala von 1 bis 10) worden. Auch diese wurden insgesamt fünfmal erhoben, analog zu den Erhebungen des klinischen Benefits. Remissionsbeurteilungen oder Überlebenszeitanalysen wurden nicht durchgeführt.

Ergebnisse

Wie aus Tabelle 2 ersichtlich ist, liegen die Verbesserungen bei den einzelnen Symptomen zwischen 57 und 79%. Fehlt das jeweilige Symptom bei einem Patienten, so geht dieser Patient in die statistische Auswertung des betreffenden Symptoms nicht mit ein. Die prozentualen Angaben beziehen sich immer auf die Gesamtzahl von 30 Patienten, also auch auf die mitberücksichtigten verstorbenen Patienten.

Im Mittel wurde die globale Lebensqualität nach dem EORTC-Fragebogen am Ende der Anwendung nach 12 Monaten mit 5,3 Punkten bewertet. Der mittlere Anstieg während der 12 Monate belief sich auf 2,6 Punkte. Die Ermittlungen erfolgten insgesamt fünfmal – einmal zu

Tab. 2. Ergebnisse nach 12 Monaten Behandlung mit MCP

	Symptom						
	Fatigue	Depression	Schlaflosigkeit	Schmerz	Müdigkeit	Lustlosigkeit	Angstzustände
Verbesserung	79%	57%	67%	76%	77%	68%	71%
Unverändert	18%	28,5%	28%	12%	19%	23%	28,5%
Verschlechterung	3%	14%	5,5%	11,5%	4%	9%	0%
Patientenzahl ohne jeweiliges Symptom	1	17	14	13	3	7	18

Beginn und danach alle 3 Monate bis zum Ablauf eines Jahres.

Gegen Ende der Anwendungsbeobachtung verstarben wegen Progresses 3 Teilnehmer. Diese zeigten in den ersten 6 Monaten des Beobachtungszeitraums deutliche Fortschritte hinsichtlich der zu bewertenden Parameter. Der Rückgang der zunächst positiven Ergebnisse wurde bei diesen Patienten in der Statistik mitberücksichtigt.

Bei den 5 Konsultationen fand sich bei 21 von 30 der Patienten (70%) eine unmittelbare Besserung der ausgewerteten Symptome im Verlauf der Beobachtungsreihe. Bei der letzten Konsultation fand sich eine Gewichtszunahme im Mittel von 5,1%.

Bei 7 von 30 der Patienten (30%) blieb die Situation der Symptome unverändert. 2 von 30 der Patienten (7%) zeigten eine geringe bis deutlichere Verschlechterung im Verlauf, die bei der Abschlussuntersuchung nach 12 Monaten festgestellt wurde.

Die globale Lebensqualität stieg um 2,6 Punkte im Mittel auf 5,3 Punkte im Mittel an – bei einer Skala von 1 bis 7 Punkten. Auf dieser Skala ist der Score 1 mit «sehr schlecht» und 7 mit «ausgezeichnet» bewertet.

Diskussion

In einer Anwendungsbeobachtung sollte die Hypothese geprüft werden, ob MCP bei Patienten mit Tumorerkrankungen eine Besserung der Lebensqualität und stabilere Krankheitsverläufe bewirkt: Die Anwendungsbeobachtung wurde in zwei

Zentren durchgeführt und umfasste 30 Patienten unterschiedlicher Tumorentitäten jeweils im Stadium der Remission zu Beginn der Beobachtungsreihe. Die eingangs erwähnte Differenzierbarkeit zwischen Stagnation und Progredienz des Tumoreleidens ist zwar möglich, aber es kann keine Aussage getroffen werden, ob ein progredienter Verlauf gegebenenfalls durch die Verabreichung von MCP etwa verlängert würde. Trotzdem kann die Aussage getroffen werden, dass zu Beginn des Beobachtungszeitraums zunächst eine Besserung der Parameter eintrat.

Für präzisere Aussagen sind Studien erforderlich, die a) einen längeren Beobachtungszeitraum aufweisen und b) über eine höhere Teilnehmerzahl von Patienten verfügen sollten. 8 von 30 Patienten wiesen eine Verschlechterung im weiteren Tumorerkrankungsverlauf auf, wovon 3 noch im Beobachtungszeitraum verstarben. Von den 8 Patienten gaben jedoch nur 2 eine subjektiv empfundene Verschlechterung des Gesamtbildes an. Der Zustand von nur einem der im späteren Verlauf verstorbenen Patienten verschlechterte sich am Ende so rapide, dass in den studienbedingten Beobachtungsabständen von 3 Monaten die Verschlechterung der Parameter nicht mehr erfasst werden konnte.

Fazit

Die Anwendungsbeobachtung lässt somit den Schluss zu, dass 22 von 30 Patienten während des Beobach-

tungszeitraums von 12 Monaten eine zwar in den einzelnen Parametern unterschiedliche, jedoch durchgängige Besserung aller Parameter erfuhren. Dies deckt sich mit früheren Untersuchungen von Azemar et al. [4] sowie mit Ergebnissen aus In-vitro-Untersuchungen von Nangia-Makker et al. [5] und Fiebig et al. [2].

Sicherlich ist die Ausgangslage der teilnehmenden Patienten unterschiedlich; trotzdem lassen sich nach unserer Meinung die Qualitäten Verschlechterung, Verbesserung und die unveränderte Situation unterscheiden. Den Anspruch auf eine quantitative Aussagekraft erhebt diese Arbeit nicht.

Literatur

- 1 Liu FT, Rabinovich GA: Galectins as modulators of tumour progression. *Nat Rev Cancer* 2005;5:29–41.
- 2 Fiebig HH et al: In Vitro Evaluation of Modified Citrus Pectin (MCP) in a Panel of Human Cell Lines in a Monolayer Assay. Freiburg, Oncotest, 2006.
- 3 Guess BW, Scholz MC, Strum SB, Lam RY, Johnson HJ, Jennrich RI: Modified citrus pectin (MCP) increases the prostatic-specific antigen doubling time in men with prostate cancer: a phase II pilot study. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2003;6:301–304.
- 4 Azemar M, Hildenbrandt B, Haering B, Heim ME, Unger C: Clinical benefit in patients with advanced solid tumors treated with modified citrus pectin: a prospective pilot study. *Clin Med Oncol* 2007;1:73–80.
- 5 Nangia-Makker P, Hogan V, Honjo Y, Baccharini S, Tait L, Bresalier R, Raz A: Inhibition of human cancer cell growth and metastasis in nude mice by oral intake of modified citrus pectin. *J Natl Cancer Inst* 2002;94:1854–1862.