

# **Langzeitbeobachtung bei nicht-steroidaler Sarkoidosetherapie**

(Eine unkonventionelle Ergänzung zur Cortisontherapie)

Kümmell H.C., Fricke L., Engelke P., Büssing A.

Abteilung für Innere Medizin am Gemeinschaftskrankenhaus Herdecke

## **Zusammenfassung:**

Die nicht-steroidale Sarkoidosetherapie auf anthroposophischer Grundlage (potenzierter Phosphor, Ferrum, Graphites und *Viscum album*-Extrakte) erbringt bei der chronischen Verlaufsform der Sarkoidose bei einer Anzahl von Erkrankten (70%) gleich gute Ergebnisse wie die Steroid-Therapie, die bei diesen Patienten durch sie ersetzt werden konnte. Sie hat keine nennenswerten Nebenwirkungen. Ihr Wirksamkeitsansatz liegt in der Anregung zur Spontanheilung.

## **Einleitung:**

Die Sarkoidose ist eine granulomatöse Entzündung mit Multiorganbefall. Sie verläuft akut oder chronisch, von wenigen Monaten bis zu vielen Jahren. Die auslösende Ursache ist unbekannt. Die Standardtherapie erfolgt mit Corticosteroiden. Trotz vielfältiger neuer Forschungsergebnisse auf dem Felde der Immunologie [1, 4], hat sich diese Therapie nicht grundlegend geändert. Sie wird heute in schwierigen Fällen mit Methotrexat oder Azathioprin kombiniert zur Reduktion der häufig schweren Osteoporosen bei chronischer Steroidanwendung.

Von anderen Autoren wird über eine neue nicht-steroidale Therapie mit Pentoxifyllin in diesem Band berichtet.

Wir stellen hier eine andere, nicht-steroidale Therapie vor, die seit 1970 bei uns angewendet wird, und die 1983 veröffentlicht wurde [6]. Da sie sich als Ersatz für oder in Kombination mit Cortison weiterhin bewährt hat, wird über den Zeitraum 1979 – 1997 jetzt erneut berichtet.

## **Methode:**

Bei 136 Patienten mit einer gesicherten Sarkoidose wurden retrospektiv der Krankheitsverlauf und die Therapie erfaßt. Es wurden insgesamt mehr Patienten (ca. 200) behandelt, aber nur bei 136 war eine durchgehende Dokumentation vorhanden. Diese wurde von zwei der Autoren durchgeführt. Der Verlauf der Erkrankung wurde in vier Skalen eingeteilt: verschlechtert, unverändert, gebessert, geheilt. Als geheilt wurde betrachtet,

wenn nach 3-jähriger Therapiepause kein Rezidiv aufgetreten war. Die übrigen Skalen sind Einschätzungen der behandelnden Ärzte.

### **Spezifische Therapie:**

Die hier vorgestellte nicht-steroidale Sarkoidose-Therapie (Abb. 1) ist aus anthroposophischen Therapieprinzipien abgeleitet. Diese haben die Anregung des Gesamtorganismus zum Ziel. Gesamtorganismus heißt im weitesten Sinne physisch-physiologisch (*resp.* pathophysiologisch), seelisch und geistig. Die Medikamente werden nicht nur in ihrer physischen Wirkung erfaßt, sondern auch in ihrer Auswirkung auf die seelische und geistige Ebene. Die seelische Ebene kann man verkürzt als Denken, Fühlen und Wollen bezeichnen. Die geistige Ebene kann man kurz so charakterisieren, dass sich das Individuum auf dieser Ebene als eigenständige, sich selbst bestimmende Persönlichkeit erfaßt. Bei eingreifenden Therapien infolge schwerwiegender (meist chronischer) Erkrankungen haben wir es immer mit allen drei Ebenen zu tun. Und insbesondere die letzte ist eine wichtige Entität, da sie den eigenen Willen des Patienten betrifft.

Phosphor in potenziertes, nicht toxischer Form regt nach anthroposophischer Auffassung den Gesundungswillen des Patienten an. In der Überwindung des nicht mehr toxischen Phosphors gewinnt der Organismus die Aktivität, chronische Entzündungszustände zur Ausheilung zu bringen. Das gilt nicht nur für die Sarkoidose, sondern auch für andere chronische bronchopulmonale Erkrankungen. Der Phosphorstoffwechsel im Organismus ist ja als Energielieferant bekannt. Da Phosphor in höherer Konzentration toxisch ist, kann man diese nicht in beliebiger Weise steigern. Daher ist sein Einsatz zur Selbstregulierung bei den genannten Erkrankungen begrenzt. Kombiniert wird dieses Medikament mit potenziertem Eisen und Graphit, die beide die funktionelle Struktur der Lunge kräftigen sollen. Sie sind ebenfalls nicht toxisch.

Diese erste Stufe der Therapie reicht bei leichten Fällen oft aus. Einige Patienten berichten, dass die Infektanfälligkeit nachläßt, unabhängig von der positiven Wirkung auf die Sarkoidose.

Eine Steigerung der Therapie erfolgt durch die zweite Stufe mit Mistelpräparaten. Bei ausgeprägter Sarkoidose kann auch mit beiden Stufen gleichzeitig begonnen werden.

Die Mistel in besonderer Präparation wird in der anthroposophischen Medizin in der Regel zur Tumorbehandlung eingesetzt (z.B. *Iscador*, *Helixor* und *Abnobaviscum*). Neben zytotoxischen hat sie immunmodulierende Wirkungen [2]. Von uns wird (als Standardtherapie) ein Präparat aus Kiefernmistel (*Iscador P*) subcutan (s.c.) injiziert. Wir beginnen einschleichend mit 0,1 oder 1 mg und injizieren 2 mal wöchentlich am Oberarm. Meistens übersteigen wir 5 mg bei der Sarkoidosetherapie nicht, aber Behandlungen mit 10 mg kommen vor.

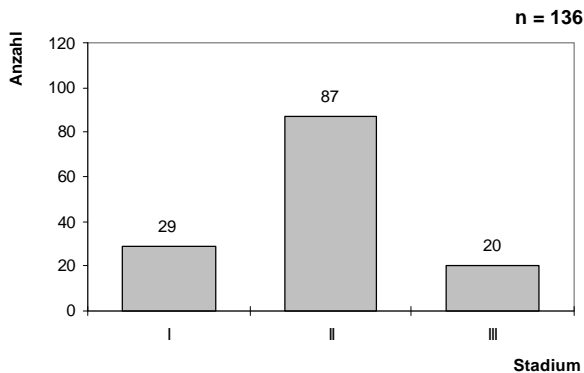
Wenn sich keine röntgenologisch abgesicherten Befundverbesserungen ergeben, kann versucht werden, mit sehr stark verdünnten Mistelpräparaten eine Reaktion zu erzielen [5] (z.B. Abnobaviscum Fraxini oder Betulae Stufe 5-Stufe 10, entspricht D<sub>5</sub> bis D<sub>10</sub>).

Nicht-steroidale Sarkoidose-Therapie (anthroposophischer Ansatz)	
1. Stufe: täglich oral	Phosphor D <sub>6</sub> Ferrum D <sub>6</sub> / Graphites D <sub>15</sub>
2. Stufe: 2 x wöchentlich 1 Injektion	Mistel-Präparat a) <i>Iscaador Pini</i> 1 bis 5 mg b) ABNOBaviscum Fraxini/ Betulae D <sub>5</sub> – D <sub>10</sub>

**Abb. 1:** Nicht-steroidale Sarkoidose-Therapie.

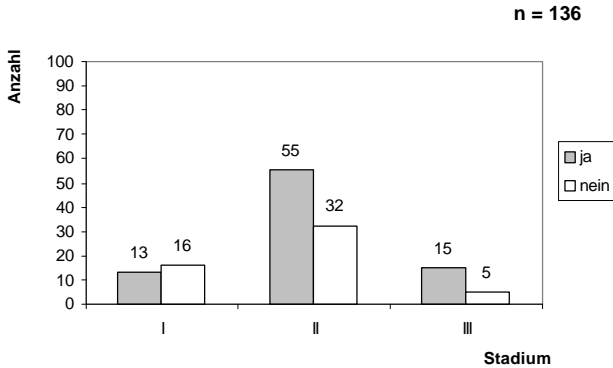
### Ergebnisse:

Von 136 der im Zeitraum von 1979-1997 bei uns behandelten Sarkoidose-Patienten konnten Daten bezüglich des Krankheitsverlaufes erhoben werden. Die überwiegende Mehrzahl der Patienten wiesen ein fortgeschrittenes Stadium auf (Abb. 2).



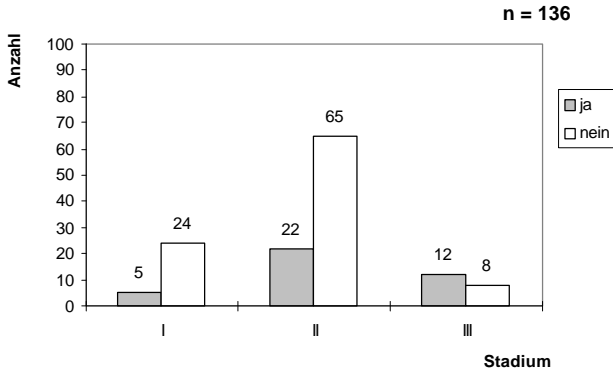
**Abb. 2:** Häufigkeitsverteilung der Sarkoidose-Stadien im GKH von 1979 bis 1997.

83 Patienten (61%) wurden bereits vor ihrer Vorstellung im GKH mit Cortison behandelt, 53 (39%) hatten kein Cortison erhalten (Abb. 3).



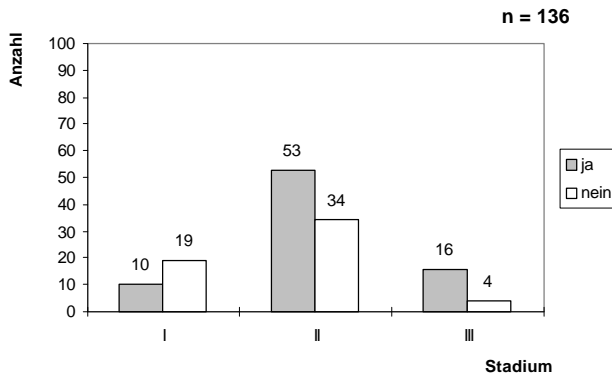
**Abb. 3:** Extern mit Cortison behandelte Sarkoidose-Patienten im GKH von 1979 bis 1997.

Bei unserer Behandlung stellte sich das Verhältnis umgekehrt dar: bei 97 Patienten (71%) konnte auf eine Cortison-Gabe verzichtet werden, während es bei 39 Patienten (29%) wegen Schwere und/oder Ausdehnung der Erkrankung weitergegeben oder neu verordnet werden mußte (Abb. 4).



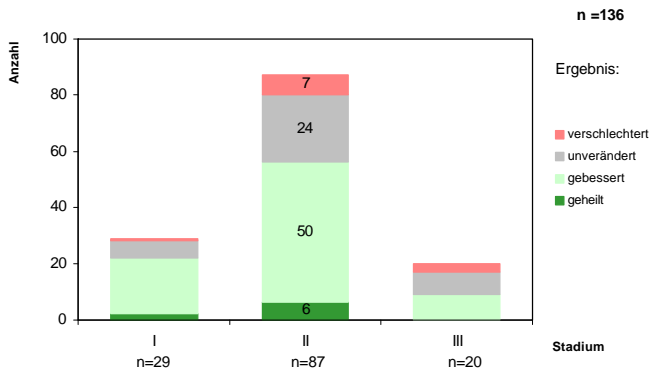
**Abb. 4:** Sarkoidose-Therapie mit Cortison im GKH von 1979 bis 1997.

Abb. 5 zeigt, dass bei 79 von 136 Patienten (58%) Mistelpräparate eingesetzt wurden.



**Abb. 5:** Sarkoidose-Therapie mit Mistel im GKH von 1979 bis 1997.

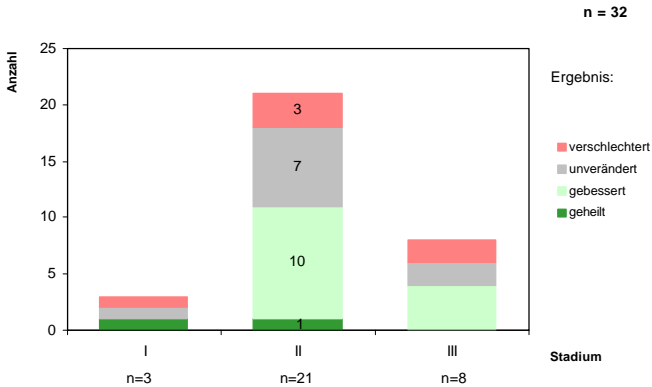
Hierbei beträgt die Anzahl der Patienten mit Besserung und/oder Heilung im Stadium II 56 (64%), unverändert sind 24 (28%), verschlechtert 7 (8%) (Abb. 6). Eine Verschlechterung im Stadium I betrifft eine zusätzlich extrapulmonale Beteiligung (Hypercalcämie). Selbst im Stadium III sind noch Besserungen möglich.



**Abb. 6:** Häufigkeitsverteilung der Sarkoidose-Stadien und Therapie-Ergebnisse im GKH von 1979 bis 1997.

Abb. 7 zeigt solche Patienten (n=32), die von außerhalb mit einer Cortisontherapie kamen und bei uns während und nach Ausschleichen des Cortisons mit Mistelextrakten behandelt wurden. Im Vergleich zum

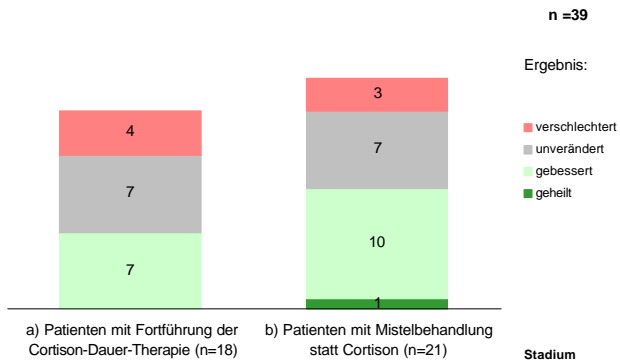
Gesamtkollektiv traten Verschlechterungen anteilmäßig zwar häufiger auf, so dass bei diesen Patienten Cortison wieder eingesetzt, oder wegen der Nebenwirkungen auf eine andere Therapie ausgewichen werden mußte.



**Abb. 7:** Patienten mit Mistel-Behandlung statt Cortison im GKH von 1979 bis 1997.

Zur weiteren Aufschlüsselung wurden die Patienten im Stadium II verglichen, die unter einer Dauertherapie mit Cortison standen. In Abb. 8 sind diese alle zusammengefasst (n=39). 21 (Abb. 8b) von diesen konnten in der Folgezeit vom Cortison abgesetzt und erfolgreich mit Mistel weiterbehandelt werden (s. Abb. 7 Stad. II), 18 (Abb. 8a) blieben wegen der Schwere und Ausdehnung weiterhin auf Cortison (sie sind daher nicht in Abb. 7 enthalten). Die Therapieergebnisse unter Mistel-Therapie sind tendenziell besser als die unter Cortison-Dauer-Therapie. Auch bei den Patienten im Stadium III konnte eine leichte Besserung verzeichnet werden. Eine Verschlechterung wurde dabei in der Mistelgruppe in 3 Fällen beobachtet, in der Cortison-Gruppe bei 4 Patienten.

Bei chronischer Sarkoidose im Stadium II gelingt es, die Hälfte der Cortison-dauertherapierten Patienten erfolgreich auf eine Misteltherapie (einschl. Phosphor und Ferrum/Graphites) umzustellen.



**Abb. 8:** Sarkoidose-Patienten des Stadiums II unter einer Dauertherapie mit Cortison im GKH von 1979 bis 1997.

## Diskussion:

Die vorliegende retrospektive Erfassung (1979 – 1997) zeigt gute Ergebnisse einer nicht-steroidalen Therapie bei 136 Patienten mit gesicherter Sarkoidose. Es handelt sich um ein nicht-selektionsiertes Krankengut, wobei vornehmlich Patienten im fortgeschrittenen Stadium behandelt wurden. Patienten im Stadium I, das in den meisten Kollektiven mit ca 50% aufgeführt wird [12], waren nur in geringer Zahl vertreten. Die Patienten der Stadien II und III waren bereits vortherapiert und haben sich wegen des Fortschreitens der Krankheit nach zusätzlichen oder anderen Therapien umgesehen. Zu unserem Kollektiv gehört somit nicht der Patient mit schneller Remission. Alle Patienten erhielten die Stufe I (Phosphor D<sub>6</sub> und Ferrum D<sub>6</sub>/ Graphites D<sub>15</sub>), die Hälfte zusätzlich Mistelpräparate (Stufe II). In ca 50% der Fälle konnte Cortison durch diese Therapie ersetzt und in weiteren 20% vermieden werden. Die Misteltherapie findet ihre Hauptanwendung bei der Behandlung maligner Tumoren. Neben zytotoxischen lassen sich auch immunmodulierende Effekte nachweisen [2]. Insbesondere für den hier auch verwendeten Mistellektin-freien, nicht-zytotoxischen Kiefernmistel-Extrakt Iscador P [3] ist eine in vitro-Aktivierung und Proliferation von CD4<sup>+</sup> T-Helfer/Induktor-Lymphozyten und CD80<sup>+</sup> CD14<sup>+</sup> Monozyten mit Freisetzung proinflammatorischer Zytokine nachgewiesen [9-11]. Die zugrundeliegenden Wirkmechanismen sind zur Zeit unklar.

Bei der Sarkoidose findet sich eine verminderte immunologische Aktivität im peripheren Blut und eine gesteigerte in den befallenen Organen, bei der Lunge im wesentlichen mit Vermehrung der Alveolar-Makrophagen und der Lymphozyten, insbesondere der CD4 T-Helfer/Induktor-Lymphozyten. Daraus resultiert eine erhöhte Expression verschiedener Zytokine [1, 13], was zu sehr komplexen Wechselwirkungen führt, die hier im einzelnen nicht besprochen werden. Für die Misteltherapie bei Sarkoidose liegen immunologische Daten bisher nicht vor. Das Therapiekonzept der Mistel beinhaltet eine subtile entzündungsfördernde Aktivität, die den Organismus zur Überwindung des gestörten immunologischen Gleichgewichts anregen soll. Bei der Sarkoidosetherapie liegen die Dosierungen deutlich niedriger als bei der Therapie der malignen Tumoren. Es wird wahrscheinlich eine Art von Selbstregulierung angestoßen, die die Spontanheilung fördert.

Im Gegensatz zur Cortisontherapie wirkt die Misteltherapie nicht akut, sie ist eine Langzeittherapie. Die hierunter eingetretene Rückbildung zeigt seltener Rezidive als eine durch Cortison erfolgte Rückbildung. Die erste Stufe der Therapie ist für leichtgradige Formen gut geeignet und zeigt durch Reduzierung der Infektanfälligkeit eine zusätzliche Wirkung. Ein Nachweis der Wirksamkeit von potenziertem Phosphor ist auf zellulärer Ebene bisher nicht erbracht. Ähnlich wie bei der Mistel wird am ehesten hier eine immunmodulierende Wirkung zu erwarten sein. Aus den



anthroposophischen Therapieprinzipien läßt sich ableiten, dass potenziertes Phosphor auf alle chronifizierte Prozesse - vor allem chronische Entzündungen - in der Weise wirkt, dass der Organismus, *resp.* das Immunsystem, angeregt wird, den Entzündungsprozeß zu überwinden. Von daher kann man sagen, dass der Organismus durch diese Therapie konditioniert wird, eine Spontanheilung einzuleiten, während Cortison zwar die akuten Symptome unterdrückt, zur Anregung der "Selbstregenerierung" (Spontanheilung) aber nicht beitragen kann. So hilfreich das Cortison für die Akuterkrankung und für lebensbedrohliche Manifestationen (z. B. Auge, Herz, ZNS) bei chronischem Verlauf ist, so kritisch muß es aufgrund der Nebenwirkungen bei der Langzeitanwendung beurteilt werden. Daher stellt die hier vorgestellte nicht-steroidale Sarkoidosetherapie eine gute Alternative auch für fortgeschrittenere Stadien dar, und sie eignet sich auch zur Kombinationsbehandlung in der Ausschleichphase des Cortisons. An Nebenwirkungen sind bei der Mistel lediglich Lokalreaktionen an der Einstichstelle zu erwarten, es wird auch von sehr seltenen allergischen Reaktionen berichtet, die wir bei der von uns empfohlenen Dosis und Applikationsweise bisher nicht beobachtet haben. Eine ungewöhnliche Nebenwirkung wurde von Schönhöfer *et al.*[8] bei einer Sarkom-Patientin beschrieben, die neben einem Echinacea-haltigen Medikament einen wässrigen Mistelextrakt injiziert bekam. Hierbei soll es danach zu einer akuten Sarkoidose gekommen sein, die jedoch unter Cortison-Behandlung zur Rückbildung geführt werden konnte. Bei den von uns behandelten Patienten konnten wir derartige Reaktionen nicht beobachten. Auch bei den Medikamenten der Stufe I haben wir keine Nebenwirkungen beobachtet. Beim Absetzen von Cortison halten wir eine lange Ausschleichphase ein (4 - 8 Wochen).

Schlussfolgernd läßt sich sagen, dass die Therapie mit Mistelpräparaten, potenziertem Phosphor (D<sub>6</sub>) und potenziertem Eisen und Graphit in der Sarkoidosetherapie einen wichtigen Platz einnimmt, besonders bei der chronischen Verlaufsform. Wir waren in der Lage, die allgemein übliche Cortison-Gabe einzuschränken oder auszusetzen.

**Literatur:**

- [1] Müller-Quernheim, J. (1998): Sarcoidosis: immunopathogenetic concepts and their clinical application. *Eur Respir J*; 12, 716-738.
- [2] Büssing, A. (1999) Biologische Wirkungen der Mistel. *Zeitschrift für Onkologie* 31: 35-43
- [3] Büssing, A., und Schietzel, M. (1999) Apoptosis-inducing properties of *Viscum album* L. extracts from different host trees correlate with their content of toxic mistletoe lectins. *Anticancer Research* 19, 23-28.
- [4] Gross, W. L. (1991) Granulomatöse Entzündungen. In: *Klinische Immunologie*, H.H. Peter (Hrsg.). Urban & Schwarzenberg, München, Wien, Baltimore, S. 381-400.
- [5] Kümmell, H.C. (1997) Patientendarstellung und Therapiefindung bei besonderem Sarkoidose-Verlauf. *Merkurstab* 3, 184-186.
- [6] Kümmell, H.C., Buchner, C., Marx, C. (1983) Zur Frage der Therapiebeurteilung bei Sarkoidose. *Rheuma-Medizin* 5, 120-124.
- [7] Martinet, Y., Menard, O., Vaillant, P., Vignaud, J.M., Martinet, N. (1996) Cytokines in human lung fibrosis. *Arch Toxicol Suppl*, 18, 127-139.
- [8] Schönhöfer, S., Werner, B., Kuklinski, M., Zürner, P., Berg, P.A., Becker-Brüser, W. (1999) *Arzneimitteltherapie* 17, 282-284.
- [9] Stein, G., Berg, P.A. (1994) Non-lectin component in a fermented extract from *Viscum album* L. grown on pines induces proliferation of lymphocytes from healthy and allergic individuals in vitro. *Eur J Clin Pharmacol* 47, 33-38.
- [10] Stein, G.M., Berg, P.A. (1996) Evaluation of the stimulatory activity of a fermented mistletoe lectin-1 free mistletoe extract on T-helper cells and monocytes in healthy individuals in vitro. *Arzneimittel-Forschung/Drug Research* 46, 635-639.
- [11] Stein, G.M., Meink, H., Durst, J., Berg, P.A. (1996) The release of cytokines by a fermented lectin-1 (ML-1) free mistletoe extract reflects differences in the reactivity of PBMC in healthy and allergic individuals and tumor patients. *Eur J Clin Pharmacol* 51, 247-252.
- [12] Costabel, U. (1993) Intrathorakale Sarkoidose. In: *Sarkoidose Fachbeiträge*. Herausgeber Deutsche Sarkoidose Vereinigung e.V., 118-123.
- [13] Zhang, K., Phan, S.H. (1996) Cytokines and pulmonary fibrosis. *Biological Signals* 5, 232-239.