

Ambulante Langzeitbehandlung von Glioblastom-Rezidiven mit Boswellia-Säuren*

B. Sczesni, A. Niederhofer

Nervenärztliche Gemeinschaftspraxis, Bochum

Zusammenfassung

Boswellia-Säuren wurden zur chronischen Behandlung bei zwei nach konventionellen Kriterien »ausbehandelten« Patienten mit Glioblastoma multiforme Grad IV eingesetzt.

Ein 68-jähriger Mann mit linkshirbigem Tumor zeigte bei nicht veränderter Kortikoid-Medikation unter zusätzlich 3.600 mg/d Boswellia-Säuren in den ersten vier Monaten Besserungen von Koordination und psychischen Funktionen (bestätigt durch unfreiwilligen Auslaßversuch) und in den folgenden vier Monaten eine Reduktion der Tumormasse, allerdings bei neuen Tumorausläufern in der linken Inselregion. Diese korrespondierten mit der Entwicklung einer leichten spastischen Hemiparese. Im elften Behandlungsmonat entwickelten sich bei massivem Ödem der rechten Hemisphäre eine Hemiplegie und motorische Aphasie.

Eine 61-jährige Frau mit rechtstemporalem Tumor bekam vier Wochen nach Diagnose eines Rezidivs und nach Beginn der erneuten fortgesetzten Kortisonmedikation 2.400 mg/d Boswellia-Säuren (wobei zeitweise nur 1.200 mg/Tag eingenommen oder Pausen gemacht worden waren). Darunter traten subjektive Verbesserungen ohne sichere Veränderungen klinischer Befunde auf. Der Zustand verschlechterte sich drei Monate nach Beginn der Behandlung unter einem erneut verstärkten Ödem. Die Patientin verstarb vier Wochen nach dieser Verschlechterung und Absetzen der Boswellia-Säuren.

Schlüsselwörter: Weihrauch, Boswellia-Säuren, Glioblastom, Hirnödem

Long-term out-patient treatment of glioblastoma relapse with boswellic acids

B. Sczesni, A. Niederhofer

Abstract

Two patients with relapses of glioblastoma multiforme grade IV who, according to conventional criteria, had been through exhaustive treatment were given Boswellic acids and seemed to profit from this treatment.

A 68-year-old man with a relapse of a tumour in posterior parts of the left hemisphere showed improvement in coordination and mental functioning (confirmed by incidental interruption of treatment) in the first four months with unchanged corticoid medication and additional dosage of 3,600 mg/d boswellic acids. In the following four months there seemed to be even a reduction of tumour mass, but new extensions spread to the insula, corresponding to that a mild spastic hemiparesis developed. In the eleventh month of treatment he acutely deteriorated with a massive edema of the right hemisphere accompanied by a hemiplegia and motor aphasia.

Following the diagnosis of relapse and re-commencement of cortisone medication a 61-year-old woman with a right hand temporal tumour was treated with 2,400 mg/d boswellic acids (only 1,200 mg were taken on some days or treatment was interrupted). The patient showed improvements of mental functions, but no reliable changes in neurological findings. Her condition deteriorated three months after commencement of treatment; again a serious edema developed. She died four weeks after this deterioration and the discontinuation of the treatment with boswellic acids.

Key words: Boswellia resin, boswellic acids, glioblastoma, brain edema

Neurol Rehabil 1998; 4 (6): 309-312

Einleitung

Die hohe Rezidivneigung der Gliome und die in der Regel kurze Überlebenszeit bei Rezidiven nach Primärbehandlung, für die es außer palliativer Kortison-, Glycerin- und Schmerztherapie keine Behandlung gibt, waren Anlaß, nach ergänzenden Therapiemöglichkeiten zu suchen.

Die Hemmung von Entzündungsprozessen durch Extrakt aus Weihrauch-Harz, einem traditionellen Mittel nicht nur

der indischen Medizin, vermittelt über einen Eingriff in die Bildung der Leukotriene, ist bekannt [1, 5], auch eine anti-ödematöse Wirkung in vitro [4] und eine dosisabhängige Reduktion des perifokalen Ödems bei malignen Gliomen in der perioperativen Akutbehandlung [2]. Bei den Glioblastomen scheinen Leukotriene selbst das Wachstum des Tumors zu fördern. Eine direkte zytotoxische Wirkung der Boswellia-Säuren wird vermutet [3].

Kasuistiken

Fall 1

Bei krampfartigen Kopfschmerzen und Verschlechterung psychischer Funktionen ergab sich bei dem damals 68jährigen Mann im September 1996 kernspintomographisch der Verdacht auf ein Rezidiv des im Januar 1995 operierten und bis April 1995 bestrahlten Glioblastoms (histologisch Glioblastoma multiforme) im Bereich des Hinterhorns des linken Seitenventrikels. Wegen eines initialen GM-Anfalls erfolgte Phenytoin-Behandlung. Ein NMR im Februar 1996 hatte noch keinen sicheren Anhalt für ein Rezidiv geboten.

Klinik: V. a. leichte Fazialis-Mundastschwäche rechts, Gangunsicherheit, Verlangsamung der Sprache (mit diskreten Ansätzen motorischer Aphasie) und vor allem der Auffassung, Schwerbesinnlichkeit, Lesen erschwert, Schreiben nicht möglich; gestörte Feinmotorik rechts und Angabe schlechteren Sehens im rechten Gesichtsfeld (fingerpermetrisch deutliche Einschränkung).

Radiologische Befunde:

- gegenüber September 1996 (ohne Abb.) im Februar 1997 Größenzunahme des Tumors auf jetzt 5x4x4 cm (Abb. 1) und verstärktes Ödem;
- im Mai 1997 Progredienz in sagittaler Richtung und geringe Regredienz in koronarer Ebene, Ausdehnung 7x3,5x3,5 cm (Abb. 2), Ödem etwa unverändert;
- im September 1997 nach 8 Monaten Behandlung Eindruck einer leichten Reduktion der gesamten Tumormasse, aber Darstellung zweier neuer Tumorausläufer in der linken Inselregion (Abb. 3).

- Im CCT von Dezember 1997 (ohne Abb.) ausgeprägtes Ödem bis nach frontal und in den Stammganglien-Bereich sowie deutliche Mittellinienverlagerung.

EEG: Alpha-Grundaktivität, teils grenzwertig langsam, Thetawellen-Herd (verstärkt unter Hyperventilation) über mittleren und hinteren Abschnitten links. Bei Kontrollen bis September 1997 ähnliche Befunde. Dopplersonographie (extra-/transkraniall): Hinweise auf allgemeinen Prozeß mit Elastizitätsverlust/Widerstandserhöhung. VEP: keine verwertbaren Ableitungen.

Die Phenytoin-Behandlung wurde weitergeführt. Nach Diagnose des Rezidivs Einsatz von Methylprednisolon, anfangs kurzfristig 12 mg/d, dann meist 4 mg/d (wobei kurzfristige Erhöhungen bei passageren subjektiven Befindensschwankungen vorkamen). Darunter wesentliche Besserung der Kopfschmerzen und Reduktion des vor Diagnose des Rezidivs hohen Tramadol-Gebrauchs auf Null, wobei später nur gelegentlich einzelne ASS 500 genommen worden seien.

Seit Anfang Januar 1997 wurden Boswellia-Säuren eingesetzt (3.600 mg/d). Graduelle Verbesserungen der koordinativen Leistungen wurden ab April 1997 beobachtet, allerdings ab Mai auch eine diskrete rechtsseitige spastische Parese der Extremitäten. Wesentlich waren eine Besserung der Vigilanz, der Konzentrationsfähigkeit und des Interesses sowie eine beträchtliche Minderung der (trotz einiger psychoreaktiver Momente v. a. hirnganisch anmutenden) Labilisierung. Ein unfreiwilliger Auslaßversuch über etwa eine Woche führte zur Verschlechterung der psychischen Funktionen und zu verstärkten Kopfschmerzen.

Der weitere Verlauf war gekennzeichnet durch eine plötzliche Verstärkung der Hemiparese bis zur Plegie und Eintritt einer motorischen Aphasie Mitte Dezember 1997.

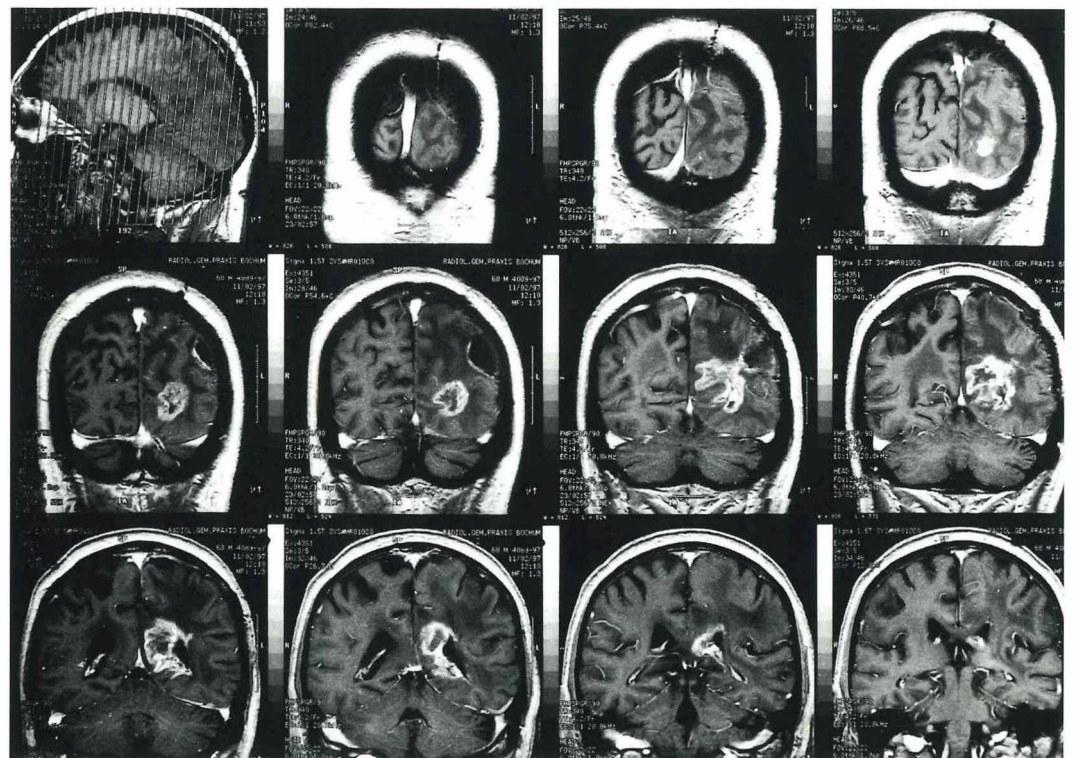


Abb. 1:
NMR-Befund
vom 11. Februar 1997

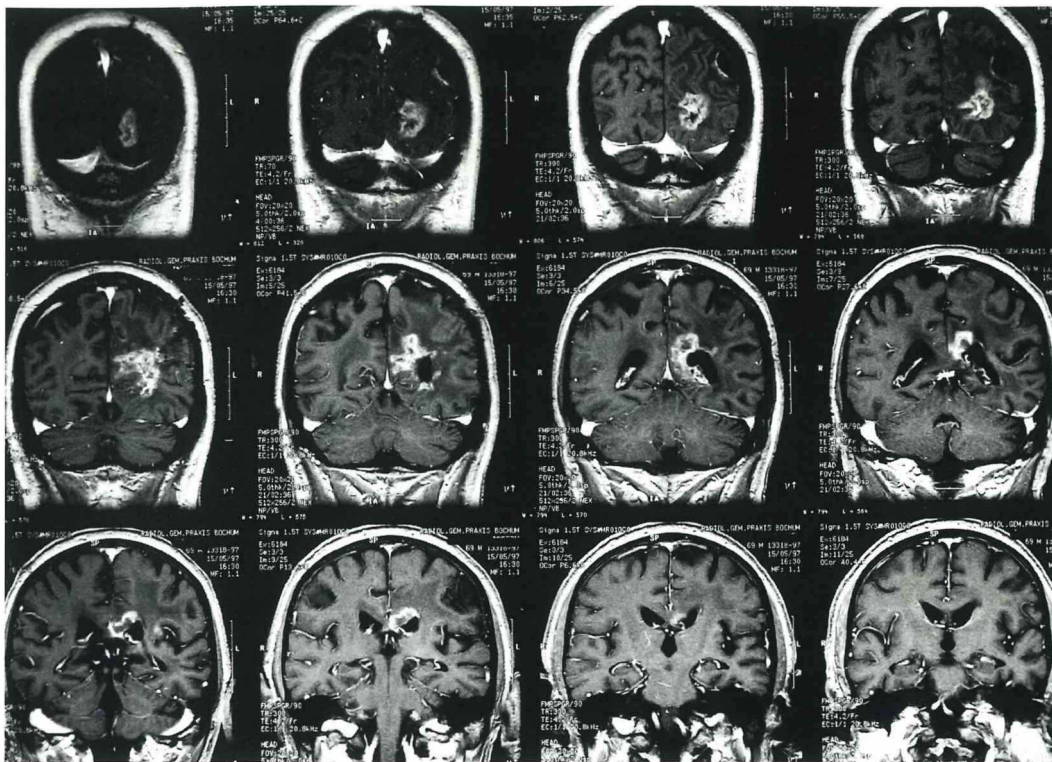


Abb 2:
NMR-Befund
vom 15. Mai 1997

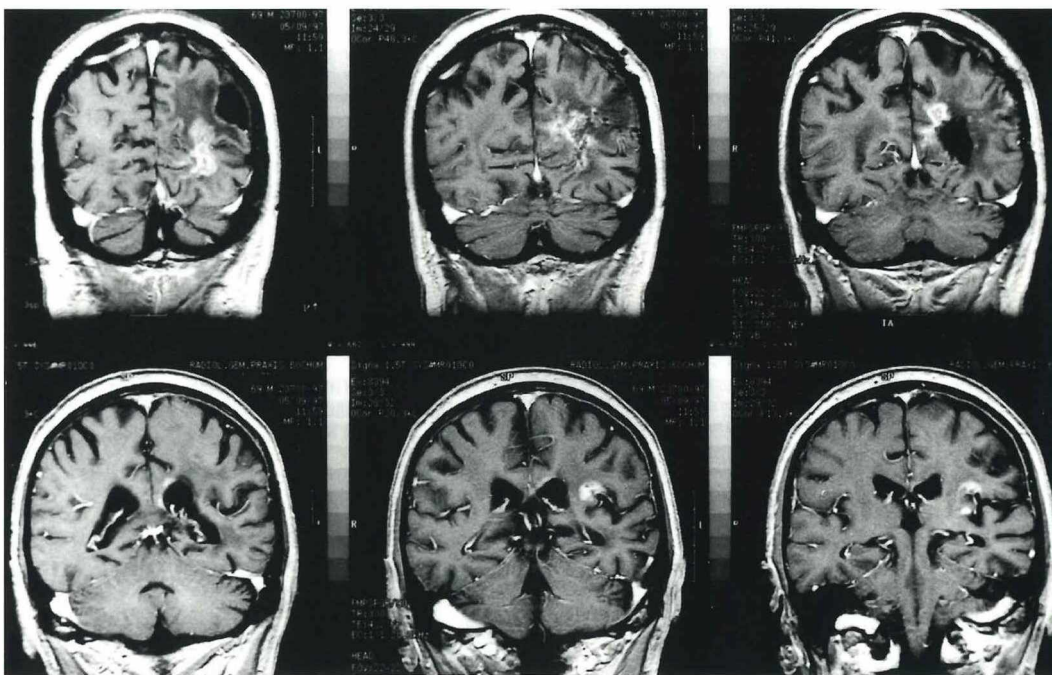


Abb. 3:
NMR-Befund
vom 5. September 1997

Fall 2:

Bei einer 61jährigen Frau bestanden eine zentrale Fazialis- und leichte Extremitätenparese links mit Abschwächung der Eigenreflexe und leichter spastischer Tonuserhöhung, linksseitigen Koordinationsstörungen, Abweichen nach links beim Blindgang, Verminderung von Antrieb, Psychomotorik wie auch insgesamt psychischem Tempo.

EEG: kontinuierlicher Deltawellen-Herd über der rechten Hemisphäre.

Doppler: in der TCD Erhöhung der V_m im Stamm der MCA rechts

Computer- und Kernspintomographie: ca. 5 cm im Durchmesser große Raumforderung im rechten Temporallappen mit massivem perifokalem Ödem und Mittellinienverlagerung um ca. 1,5 cm.

Der Tumor wurde im Oktober 1996 operativ im sichtbaren Bereich entfernt (histologisch: Glioblastoma multiforme Grad IV). Bis Mitte November Bestrahlung, die gut vertragen wurde. Nach Absetzen des Dexamethasons (Dezember

1996) bei verstärkten Kopfschmerzen Diagnose eines Rezidivs im Januar 1997, wieder mit massivem Ödem und Mittellinienverlagerung. Unter erneuter Dexamethason-Therapie (16 mg/d) zunehmende Beinschwäche, Zittern unter Belastung, Besserungen dieser Beschwerden bei Dosisreduktionen.

Unter weitergeführter Kortikoid-Behandlung (ab Anfang Februar 1997 maximal 3,75 mg/d) nach Einsatz von Boswellia-Säuren ab Mitte Februar 1997 (in den ersten Wochen 2.400 mg/Tag, dann meist nur 1.200 mg/Tag oder Einnahmepausen) zunächst rasche und auffallende Besserung des psychischen Zustands, v. a. der Stimmung, des Antriebs und des psychischen Tempos. Seit Mitte Mai 1997 zunehmende Verschlechterung nach Reduktion der Dexamethason-Dosis durch Rezidiv des Hirnödems. Ende Juni wurde bei drastischer klinischer Verschlechterung die Behandlung beendet; die Patientin verstarb Ende Juli 1997.

Diskussion

Die auf Wunsch der Patienten begonnene Behandlung mit Boswellia-Säuren wurde ohne Nebenwirkungen vertragen. Es zeigten sich im Fall der Frau zur Kortikoid-Wirkung zusätzliche Verbesserungen psychischer Funktionen und der Befindlichkeit bis einige Wochen vor der finalen Dekompensation. Im Falle des Mannes bestand über 11 Monate eine stabilisierte Verfassung auf einem besseren Niveau als bei Diagnose des Rezidivs und als unter alleiniger Kortikoid-Medikation. Ein unfreiwilliger Auslaßversuch über einige Tage etwa 5 Wochen nach Beginn der Behandlung (bei Beschaffungsproblemen) führte zu deutlicher Beeinträchtigung von Vigilanz und koordinativen Leistungen. Bei der letzten NMR-Kontrolle im September 1997 erschien auch die Tumormasse gegenüber der Voruntersuchung vom Mai 1997 reduziert. Besonders in diesem Fall darf ein positiver Effekt der Behandlung angenommen werden. Die Behandlung mit Boswellia-Säuren scheint uns zusätzliche therapeutische Möglichkeit bei Glioblastom-Rezidiven zu eröffnen. Über Einflüsse der unterschiedlichen Dosierungen (3.600 mg/d versus 2.400/1.200/0 mg/d) auf die Verläufe kann nur spekuliert werden, auch wenn in der Akutbehandlung eine dosisabhängige Wirkung auf das perifokale Ödem nachgewiesen ist und die wirksamen Dosen in der Größenordnung derjenigen unseres ersten Falles lagen [2].

Die Krankenkassen hatten sich zur Kostenübernahme bereiterklärt. Da Boswellia-Säuren (Präparat H15-Ayurmedica) als »Naturheilmittel« indischer Tradition, produziert in Bombay, zwar in der Schweiz freiverkäuflich sind, jedoch nirgends eine nationale Zulassung haben [1, 5], sondern nur in einem Kanton der Schweiz, hatten die Apothekerkammern ihren Mitgliedern die Beschaffung untersagt. Der Patient war zur weiteren Behandlung auf direkte Lieferung durch eine Schweizer Apotheke angewiesen.

Da das Mittel bisher vorwiegend bei rheumatoider Arthritis und der Colitis ulcerosa eingesetzt wird und auch einige Untersuchungen bei diesen Indikationen vorliegen [1, 5],

dürfte es bereits eine breite Anwendung gefunden haben, so daß das Nebenwirkungsprofil bekannt ist, wenn auch auf Unsicherheiten hingewiesen wird [5]. Beschrieben werden leichte und reversible Hautreaktionen, Übelkeit und Diarrhoe [1, 2, 5]. Ein genetisches oder onkogenes Risiko soll nicht bestehen [5].

Es ergeben sich bei dem nicht zugelassenen Medikament auch schon für die Empfehlung einer Anwendung bei Selbstbesorgung aus dem Ausland, die zur Zeit notwendig ist, besondere Haftungsfragen. Eine genaueste Protokollierung der Aufklärung, des Behandlungswunsches der Patienten und ihrer Angehörigen wie der Verläufe bei möglichst engmaschigen Kontrollen sind zu fordern. Andererseits erscheint es uns *nicht vertretbar*, bei entsprechender Indikation einen Behandlungsversuch mit Boswellia-Säuren nicht wenigstens zu erwägen. Wenn *übereinstimmende* Zustimmung vorliegt, wäre die Behandlung zu wagen und dann ausreichend konsequent hinsichtlich Dosierung und Behandlungsdauer durchzuführen. Die Forderung nach geplanten Studien bleibt von diesen Überlegungen natürlich unberührt.

*Boswellia-serrata-Tockenextrakt H15-Ayurmedica™ Ebi-Pharm AG, CH-3038 Kirchlintach, Schweiz

Danksagung

Für die Durchführung der radiologischen Untersuchungen sowie für die Überlassung der Aufnahmen und Befunde danken wir der Radiologischen Gemeinschaftspraxis Bochum, Dres. Heimann, Rehwald, Plewka, Longwitz, Kindinger und insbesondere Herrn Dr. Harald Große Hokamp, auch Herrn Dr. Poburski, Neurologische Abteilung, Evangelisches Krankenhaus Hattingen.

Literatur

1. Ammon HPT: Salai-Guggal- (Indischer Weihrauch-) Gummiharz aus *Boswellia serrata*. Boswelliasäuren als Nicht-Redoxhemmstoffe der Leukotrienbiosynthese – Neue therapeutische Möglichkeiten? Dt Ärztebl 1998; 95: A-30-31
2. Böker D, Winking M: Die Rolle von Boswellia-Säuren in der Therapie maligner Gliome. Dt Ärztebl 1997; 94: 1197-1199
3. Heldt MR, Syrovets T, Winking M, Sailer E-R, Safayhi H, Ammon HPT, Simmet T: Boswellic acids exhibit cytotoxic effects on brain tumor cells independent from 5-lipoxygenase inhibition. Arch Pharm 1997; 355 (S): 30
4. Heldt RM, Winking M, Simmet Th: Cysteinyl-Leucotrienes as potential mediators of the peritumoral brain oedema in astrocytoma Patients. Naunyn-Schmiedebergs Arch Pharm 1996; 353: Suppl: 538
5. Safayhi H, Ammon HPT: Pharmakologische Aspekte von Weihrauch und Boswelliasäuren. Pharm Z 1997; 142: 3277-3286

Korrespondenzadresse:

Dr. med. Bernd Sczesni
Dr. med. Albert Niederhofer
Nervenärztliche Gemeinschaftspraxis
Karl-Friedrich-Str. 123
44795 Bochum