

# Havelhöher Protokoll

zur intratumoralen Mistel-Infiltration des Pankreas

## OFF-LABEL-USE

Prozedere

### 1. Therapie

#### Voraussetzungen:

Auf einen ausreichend guten Allgemeinzustand ist zu achten (ECOG 0-2). In fortgeschrittenen Erkrankungssituationen mit Tumorkachexie oder starken Schmerzen kann diese Behandlung überfordern und den Allgemeinzustand u. U. sogar verschlechtern. In solchen Fällen ist an eine intravenöse Mistelgabe zu denken.

#### Prämedikation und technische Ausstattung:

Unter Propofol-Sedierung wird der beste Zugangsweg gewählt (transabdominal oder endosonographisch transgastral/duodenal). In den meisten Fällen (90%) ist der transabdominale Zugang möglich, lediglich bei 10% muss die Punktion endosonographisch erfolgen. Als Nadel empfiehlt sich für die transabdominale Punktion eine 0,95 mm durchmessende Nadel, bei harten Pankreaskarzinomen sollte eine 1,2 mm durchmessende Nadel verwendet werden. Endosonographisch wird eine 19 G Nadel verwendet. Technisch schwieriger kann eine transabdominelle Punktion bei Patienten mit einem hochsitzenden oder stark luftgefülltem Kolon transversum oder einem postoperativem Situs sein, z.B. bei Z.n. PPPD (pyloruserhaltende Duodenopankreatektomie ) etc.. Dennoch ist die Applikation gelegentlich möglich und die Therapieentscheidung fällt nach einem sondierenden Ultraschall.

#### Präparat und Dosierung:

##### **Induktion:**

**abnoBaVISCUM Fraxini 40 mg** i.t. Tag 1

**abnoBaVISCUM Fraxini 80 mg** (oder 60 mg) i.t. Tag 3

**abnoBaVISCUM Fraxini 120 mg** (oder 80 mg) i.t. Tag 5

##### **Konsolidierung:**

**abnoBaVISCUM Fraxini** in individueller Dosierung (abhängig von den Reaktionen in der Induktionsphase, , falls gute Verträglichkeit, weitere Steigerung, z.B. abnoBaVISCUM Fraxini 160 mg) i.t. Tag 29, Wiederholung alle 4-6 Wochen

Im Falle einer parallel durchgeführten palliativen Chemotherapie mit **Gemcitabine** (Tag 1, 8 und 15, Wiederholung Tag 29) erfolgt die Mistelinstillation an Tag 22.

Die Dosissteigerung kann in der angegebenen Form erfolgen, wenn die vorangegangene Applikation gut vertragen wurde und der Temperaturanstieg  $\leq 2,5^{\circ}\text{C}$  bzw. die maximal erreichte Temperatur  $\leq 39,0^{\circ}\text{C}$  betragen.

### **Applikationsweise:**

Das Mistelpräparat wird jeweils verdünnt auf 10-20 ml (2 x 10 ml) NaCl 0,9%, abhängig von Größe und Konsistenz des Lokalbefundes; nach Möglichkeit sollte das Volumen > 10% des Tumorumens betragen. Das verdünnte Mistelpräparat wird vor der Applikation stark geschüttelt, bis kleine Luftbubbles in der Suspension entstehen. Dadurch ist eine gute sonographische Kontrolle der intratumoralen Mistelgabe während der Applikation gewährleistet. Sonographisch gesteuert wird die Nadel bis zum hinteren Rand der Läsion geführt und unter Zurückziehen der Nadel die Mistelsuspension kontinuierlich appliziert. Durch die Bubbles wird der mit Mistel infiltrierte Tumor sonographisch weiß dargestellt, wodurch die Verteilung der injizierten Lösung gut erkennbar ist. Bei erschwertem Verteilen der Mistel intratumoral durch festen bindegewebigen/septierten Tumor sollte das Mistelpräparat mehrfach fächerförmig intratumoral appliziert werden.

### **2. Verlauf**

Am Abend oder in der Nacht nach der Injektion werden häufig Temperaturanstiege um 1-1,5°C beobachtet. Fieber > 38,5°C tritt nur bei ca. 10 % der Patienten auf. An der Höhe des Fiebers sowie dem Allgemeinzustand (z.B. Erschöpfung) sollte sich auch die jeweilige Folgedosis bei der nächsten Applikation orientieren. Bei guter Verträglichkeit und fehlender oder geringer Temperaturreaktion sollte die Dosis gesteigert werden.

Am Gemeinschaftskrankenhaus Havelhöhe wurden bisher ca. 60 Patienten auf diese Weise behandelt, bei denen jeweils 1 - 20 Applikationen durchgeführt wurden. Fieber bzw. erhöhte Temperatur trat bei 11 % der Patienten und insgesamt bei 20 % aller Injektionen auf.

### **3. Wirkung**

Es wird eine Entzündungsantwort induziert, die zu einer vorübergehenden, ggf. schmerzhaften ödematösen Vergrößerung des Tumors führen kann. Die Fieberreaktion als Ausdruck einer immunologischen Reaktion mit Antigenpräsentation, Phagozytose und Apoptoseförderung der Tumorzellen ist – sofern vom Patienten gut toleriert – erwünscht und sollte nicht medikamentös supprimiert oder gesenkt werden.

### **4. Nebenwirkungs-Management**

- Bei allergischer Diathese oder Mistelvorbehandlung kann eine pseudoallergische Reaktion ausgelöst werden (dosisabhängig).
- Ggf. vorübergehend auftretende Schmerzen im Injektionsbereich können mit Dipidolor ½ Amp. iv. behandelt werden. Sollte es bei der vorherigen Injektion zu starken Schmerzen gekommen sein, kann Dipidolor auch als Prämedikation gegeben werden. NSAIDs oder Novaminsulfon sind nicht erwünscht, da sie die inflammatorische Reaktion auf die Mistelgabe supprimieren. Bei einigen Patienten kann es im Zusammenhang mit der it.- Mistelapplikation zur peritonealen Reizung mit Übelkeit oder Erbrechen postinterventionem kommen. Hier kann ebenfalls als Prämedikation eine Amp. MCP als Kurzinfusion sehr gut entgegenwirken.

Literatur:

Friedemann Schad, Jan Axtner, Dirk Buchwald, Antje Happe, Stephan Popp, Matthias Kröz and Harald Matthes, 2013; Intratumoral Mistletoe (*Viscum album* L) Therapy in Patients with Unresectable Pancreas Carcinoma: A Retrospective Analysis. *Integr Cancer Ther*. Published online 19 December. DOI: 10.1177/1534735413513637.

F. Schad, D. Buchwald, A. Merkle, S. Popp, M. Kroez, H., Matthes, 2011; Retrospective analysis of patients with advanced pancreatic cancer under palliative treatment and additive intratumoral application of *viscum album* L. 2011 ASCO Annual Meeting, *J Clin Oncol* 29: (suppl; abstr e14538).

Matthes H, Schad F, Buchwald D, Schenk G. Endoscopic Ultrasound-Guided Fine-Needle Injection of *Viscum Album* L. [*Mistletoe; Helixor M*] in the Therapy of Primary Inoperable Pancreas Cancer: A Pilot Study. *Gastroenterology*. 2005;128 (4 Suppl. 2):433, T 988.

Matthes H, Buchwald D, Schad F, Jeschke E. Intratumorale Applikation von *Viscum album* L (Mistelgesamtextrakt; Helixor M®) in der Therapie des inoperablen Pankreaskarzinom. [Intratumoural application of *Viscum album* L [*total mistletoe extract; Helixor M®*] in the treatment of inoperable pancreatic cancer] *Z Gastroenterologie*. 2007;45. DOI: 10.1055/s-2007-988162.

Matthes H, Buchwald D, Kröz M, Schad F. Integrative Therapiemöglichkeiten des inoperablen Pankreaskarzinoms - eine Übersicht, [*Integrative therapeutic options for inoperable pancreatic cancer*]. *Deutsche Zeitschrift für Onkologie*. 2008;40:106-10.

Axtner, J., Steele, M., Kröz, M., Spahn, G., Matthes, H., & Schad, F. (2016). Health services research of integrative oncology in palliative care of patients with advanced pancreatic cancer. *BMC cancer*, 16 (1), 579.