

Menachem Oberbaum¹, Isaac Yaniv², Yael Ben-Gal², Jerry Stein², Nurit Ben Zvi², Laurence S. Freedman³, David Branski⁴

¹ Institute of Research on Complementary Medicine, Center of Integrated Complementary Medicine, Shaare Zedek Medical Center, Jerusalem, Israel

² Bone Marrow Transplantation Unit, Schneider Children's Medical Center of Israel, Rabin Medical Center, Petach Tikva, Sackler School of Medicine, Tel-Aviv University, Israel

³ Department of Mathematics, Statistics, and Computer Sciences, Bar-Ilan University, Ramat-Gan, Israel

⁴ Department of Pediatrics, Shaare Zedek Medical Center, Hebrew University Medical School, Jerusalem, Israel

Randomisierte, kontrollierte klinische Studie zum Nachweis der Wirksamkeit von Traumeel S[®] bei der Behandlung von chemotherapieinduzierter Stomatitis bei Kindern nach Stammzelltransplantation*

Zusammenfassung

Eine Stomatitis tritt häufig als Folge einer Chemotherapie auf und es stehen nur wenige wirksame Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung. Aufgrund der größeren Behandlungsintensität nimmt die Inzidenz der Stomatitis zu, obwohl bei der Therapie von Patienten mit anderen chemotherapieinduzierten toxischen Nebenwirkungen in den letzten Jahren Fortschritte erzielt wurden. Die Stomatitis stellt daher oft einen dosisbegrenzenden Faktor bei einer Chemotherapie dar. Die Autoren haben die Wirksamkeit eines homöopathischen Arzneimittels (Traumeel S[®]) bei der Behandlung von chemotherapieinduzierter Stomatitis bei Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen nach Knochenmarktransplantation untersucht. **Methodik:** Randomisierte, plazebokontrollierte, doppelblinde klinische Studie mit 32 Patienten im Alter von 3–25 Jahren, die einer allogenen (16 Patienten) oder einer autologen (16 Patienten) Stammzelltransplantation unterzogen wurden. Die Daten von 30 Patienten konnten ausgewertet werden, 15 aus der Plazebo-Gruppe und 15 aus der Traumeel-Gruppe. In beiden Gruppen wurde die Medikation als Mundspülung verabreicht, 5-mal täglich ab dem 2. Tag nach der Transplantation über mindestens 14 Tage oder mindestens noch 2 weitere Tage, nachdem alle Stomatitissymptome verschwunden waren. Die Bewertung des Schweregrads der Stomatitis erfolgte nach den Kriterien der Weltgesundheitsorganisation. **Ergebnisse:** 5 Patienten (33%) in der Traumeel-Gruppe entwickelten keine Stomatitis, in der Plazebo-Gruppe lediglich 1 Patient (7%). Die Stomatitis verschlimmerte sich bei nur 7 Patienten (47%) in der Traumeel-Gruppe im Vergleich zu 14 Patienten (93%) in der Plazebo-Gruppe. Die mittlere Fläche unter der Kurve der Stomatitis-Scores betrug in der Traumeel-Gruppe 10,4 und in der Plazebo-Gruppe 24,3. Dieser Unterschied war statistisch signifikant ($p < 0,01$). **Schlussfolgerung:** In dieser Studie konnte gezeigt werden, dass Traumeel S die Schwere und Dauer von chemotherapieinduzierter Stomatitis bei Kindern nach Knochenmarktransplantationen signifikant verringert.

Schlüsselwörter: Traumeel S[®], Stomatitis, Mukositis, autolog, allogene, Stammzelltransplantation, Knochenmarktransplantation, randomisiert, plazebokontrolliert, Homöopathie, Komplementärmedizin

Einleitung

Eine Stomatitis tritt häufig im Rahmen einer allgemeinen entzündlichen Schleimhautschädigung bei Patienten auf, die sich einer Chemo- oder Radiotherapie im oropharyngealen Bereich unterziehen. Die Inzidenz der reaktiven Stomatitis liegt bei rund 40% (1, 2). Besonders häufig tritt sie bei Patienten auf, die mit 5-Fluorouracil (5-FU) behandelt werden (1–4), und noch häufiger bei Patienten unter Radiotherapie zur Behandlung von malignen Erkrankungen im Kopf- und Halsbereich (80%) (2). Bei Patienten, die sich einer Knochenmarktransplantation (KMT) unterziehen, erreicht die Inzidenz sogar 95% (1).

Eine Stomatitis wird vor allem durch zytotoxische Mechanismen ausgelöst (1, 5), aber auch Neutropenie (1, 6), periodontale Pathologien (1, 7), mangelhafte Mundhygiene (1, 8), schlechter Ernährungszustand (1) und Infektionen tragen zu ihrer Entstehung bei. Morphologisch imponieren eine leichte Rötung und Schwellung der Mundschleimhaut bis hin zu schweren fokalen oder ausgedehnten Geschwüren, Blutungen und Exsudationen (1, 5). Neben Schmerzen und Schluckbeschwerden kann der Verlust der lokalen Abwehrmechanismen zusammen mit großflächig nekrotisierenden Ulzera der Schleimhaut und Neutropenie zu sekundären lokalen Infektionen bis hin zu einer lebensbedrohlichen Sepsis führen (1, 6, 9, 10). Schwere Fälle von Stomatitis zwingen häufig zu einer

* Oberbaum M, Yaniv I, Ben-Gal Y, et al. A Randomized, Controlled Clinical Trial of the Homeopathic Medication TRAUMEEL S in the Treatment of Chemotherapy-Induced Stomatitis in Children Undergoing Stem Cell Transplantation. *CANCER* 2001;92(3):684–90. © American Cancer Society. Übersetzung genehmigt von John Wiley Sons, Inc. Alle Rechte vorbehalten.

Summary

Stomatitis is a common consequence of chemotherapy and a condition for which there is little effective treatment. Although the management of patients with other chemotherapy-related toxicities has improved in recent years, the incidence of stomatitis is increasing because of more intensive treatment, and is often a dose-limiting factor in chemotherapy. The authors assessed the efficacy of a homeopathic remedy, Traumeel S[®], in the management of chemotherapy-induced stomatitis in children and young adults undergoing bone-marrow transplantation. **Methods:** A randomized, placebo-controlled double-blind clinical trial was conducted in 32 patients aged 3–25 years who had undergone allogeneic (16 patients) or autologous (16 patients) stem cell transplantation. Of the 30 evaluable patients, 15 were assigned placebo and 15 Traumeel S, both as a mouth rinse, administered 5 times daily from two days after transplantation for a minimum of 14 days or until at least 2 days after all signs of stomatitis were absent. Stomatitis scores were evaluated according to the WHO grading system for mucositis. **Results:** A total of five patients (33%) in the Traumeel S treatment group did not develop stomatitis compared to only one patient (7%) in the placebo group. Stomatitis worsened in only 7 patients (47%) in the Traumeel S treatment group compared with 14 (93%) in the placebo group. The mean area under the curve stomatitis scores were 10.4 in the Traumeel S treatment group and 24.3 in the placebo group. This difference was statistically significant ($p < 0.01$). **Conclusion:** This study indicates that Traumeel S may significantly reduce the severity and duration of chemotherapy-induced stomatitis in children undergoing bone-marrow transplantation.

Keywords: Traumeel S[®], stomatitis, mucositis, autologous, allogeneic, stem-cell transplantation, bone-marrow transplantation, randomized, placebo controlled, homeopathy, complementary medicine

Unterbrechung der Chemotherapie oder einer Dosisreduktion und können die Compliance des Patienten bei der Weiterbehandlung beeinträchtigen (1). Im Vergleich zu anderen toxischen Nebenwirkungen, die im Rahmen einer Chemotherapie auftreten (z.B. Knochenmarkdepression), nehmen Inzidenz und Toxizität der Mukositis zu. Daher zählt die orale Mukositis inzwischen zur häufigsten dosisbegrenzenden toxischen Nebenwirkung einer Chemotherapie (1, 2).

Die derzeitige Behandlung von Stomatitis-Patienten erfolgt vor allem symptomatisch. Dazu gehören eine strenge Mundhygiene, der Verzicht auf reizende und scharfe Speisen, eine sorgfältige Mund- und Zahnpflege sowie die Anwendung von milden Mundspülungen, topischen Anästhetika und systemischen Analgetika (11). Diese Behandlungen haben aber einen begrenzten Nutzen und führen bisher nur bei Patienten mit leichter oder mittelschwerer Stomatitis zu Besserungen (1, 2, 12).

Traumeel S[®] ist ein homöopathisches Komplexmittel, das seit mehr als 50 Jahren in Deutschland, Österreich und der Schweiz auf dem Markt und apothekenpflichtig ist. Es enthält Extrakte in homöopathischen Potenzierungen (10^{-1} – 10^{-9} der Urtinktur) von folgenden Pflanzen und Mineralien: *Arnica montana*, *Calendula officinalis*, *Achillea millefolium*, *Chamomilla recutita*, *Symphytum officinale*, *Atropa belladonna*, *Aconitum napellus*, *Bellis perennis*, *Hypericum perforatum*, *Echinacea angustifolia*, *Echinacea purpurea*, *Hamamelis virginiana*, *Mercurius solubilis* und *Hepar sulfuris*. Laut Herstellerangaben wird Traumeel S in der Regel zur Behandlung von Traumata, Entzündungen und degenerativen Prozessen eingesetzt.

Zahlreiche Erfahrungsberichte über Patienten mit Stomatitis nach Chemotherapie haben gezeigt, dass diese Erkrankung möglicherweise auf eine Behandlung mit dem homöopathischen Komplexmittel Traumeel S anspricht. Aufgrund dieser Erfah-

rungen und der späteren positiven Ergebnisse einer offenen Pilotstudie (20 Stomatitis-Patienten erhielten Traumeel S, 7 zufällig ausgewählte Patienten blieben unbehandelt [13]), haben wir uns entschlossen, die vorliegende randomisierte, plazebo-kontrollierte, doppelblinde klinische Studie durchzuführen.

Methodik

Patienten

Es wurden 32 Patienten im Alter von 3–25 Jahren, die einer Knochenmarktransplantation (KMT) unterzogen wurden, in die Studie eingeschlossen. Alle Studienteilnehmer litten an malignen Erkrankungen und wurden entweder einer allogenen oder autologen Stammzelltransplantation unterzogen (14). Die Studie wurde vom Ethik-Komitee des Rabin Medical Center genehmigt. Nach ausführlicher Aufklärung der Patienten und ihrer Eltern und/oder ihrer gesetzlichen Vertreter über den Nutzen, die potenziellen Risiken und das randomisierte Studiendesign wurde vor Beginn der Studie eine schriftliche Einverständniserklärung der Eltern und/oder der gesetzlichen Vertreter eingeholt.

Prüfmedikation

Sowohl Traumeel S als auch Plazebo wurden von der Firma Heel GmbH (Baden-Baden) in sterilen 2,2-ml-Ampullen zur Verfügung gestellt. Die Plazebomedikation bestand aus Kochsalzlösung. Verum und Plazebo unterschieden sich weder in der Farbe, noch in Geschmack oder Geruch.

Traumeel S wurde nach den Europäischen Richtlinien zur Good Clinical Practice (GCP) für Arzneimittel (15) und nach dem Deutschen Homöopathischen Arzneibuch (HAB) hergestellt. Die physikalische und mikrobiologische Prüfung der Prüfmedikation erfolgte nach den Vorschriften der Europäischen Pharmakopoe.

Umfangreiche Sicherheitsdaten zu Traumeel S haben gezeigt, dass trotz der Anwendung bei über 3,5 Millionen Patienten unerwünschte Wirkungen bei nur 0,0035% der Patienten (eigene Erhebung des Herstellers) auftraten. Zu den dokumentierten

unerwünschten Arzneimittelwirkungen zählen unter anderem Hautreaktionen nach Anwendung der Salbenform und lokaler Juckreiz nach Applikation der Injektionslösung. Da das Präparat Potenzierungen von Substanzen enthält, die als toxisch angesehen werden können, haben wir den Gehalt eines der toxischsten Bestandteile des Präparates, eines Quecksilbersalzes, berechnet. Unter der Annahme, dass ein Patient eine Woche lang mit Traumeel S behandelt werden soll (5 Anwendungen/Tag), werden ihm insgesamt 35 Ampullen verabreicht. Die Quecksilberkonzentration einer Ampulle beträgt 0,5 ng/ml, was einer Gesamtmenge von etwa 17,5 ng aufgenommenem Quecksilber pro Woche entspricht. Und das ist im Vergleich zu dem in der deutschen Trinkwasserverordnung festgelegten Quecksilbergehalt im Trinkwasser (1 000 ng/l) ein sehr günstiger Wert (16). Demnach entspricht der Quecksilbergehalt einer einwöchigen Behandlung mit Traumeel S etwa 10^{-3} der Quecksilbermenge, die in einem Liter Trinkwasser zulässig ist.

Prüfverfahren

Die 32 in die Studie aufgenommenen Patienten wurden über einen Zeitraum von 5–8 Tagen auf die Stammzelltransplantation vorbereitet und erhielten anschließend am Tag 0 autologe (16 Patienten) oder allogene (16 Patienten) Stammzellinfusionen. Die Patienten wurden randomisiert und nahmen ab Tag 2 der Studie entweder Placebo oder Traumeel S ein und führten 2-mal täglich Mundspülungen mit Chloroheximid und oralem Amphotericin B aus und putzten sanft ihre Zähne (krankenhausüblicher Mundpflegestandard). Die Prüfmedikation Traumeel S und Placebo wurden von der Firma Heel GmbH hergestellt und codiert. Der Randomisierungscode wurde von der Firma Heel GmbH, dem Studienkoordinator und dem Statistiker verwahrt und erst nach Abschluss der Studie entblindet. Die Behandlung begann an Tag 2 nach der Stammzelltransplantation und somit bevor die ersten Stomatitis-Symptome (z.B. Mundtrockenheit und/oder Wundsein) beobachtet wurden. Die Stomatitis-Inzidenz erreicht in der Regel zwischen dem 5. und 7. Tag nach einer Transplantation ihr Maximum.

Grad	Status
0	keine Veränderung
1	Wundsein / Rötung (nicht schmerzhaft)
2	Rötung (schmerzhaft), Geschwüre; kann feste Nahrung essen
3	Geschwüre; nur Flüssignahrung möglich
4	Ernährung nicht möglich

Tab. 1: Einteilung des Schweregrads nach den Kriterien der Weltgesundheitsorganisation (WHO) für Mukositis

Die Patienten wurden angewiesen, ihren Mund mindestens 30 Sekunden lang mit der Lösung gründlich zu spülen, bevor sie die Lösung schluckten. Darüber hinaus wurden sie angehalten, die Flüssigkeit so lange wie möglich an den besonders kritischen Läsionen in ihrem Mund zu halten. Dieses Vorgehen wurde 5-mal täglich wiederholt.

Die Bewertung des Schweregrads der Stomatitis erfolgte nach den Kriterien der Weltgesundheitsorganisation (WHO) (17) (Tab. 1). Zusätzlich gaben Patient oder Eltern anhand einer subjektiven 5-stufigen Skala den Grad der Schmerzen im Mund und Beschwerden wie Mund- und Zungentrockenheit, Schluckbeschwerden und Schluckfähigkeit an: Schweregrad 0 = keine Beschwerden, Schweregrad 4 = sehr starke Beschwerden und nicht in der Lage, Flüssigkeiten zu schlucken.

Die *Zeit bis zur ersten Verschlimmerung der Stomatitis* wurde festgelegt als die Zeit von der Randomisierung bis zu dem Tag, an dem sich der Mukositis-Score im Vergleich zum Ausgangswert erhöhte. Die Prüfparameter wurden mindestens alle 2 Tage erhoben. Alle Bewertungen erfolgten blind durch denselben Beobachter (die für die Studie verantwortliche Krankenschwester). Die Studie war beendet, wenn die Stomatitis-Symptome des Patienten an zwei aufeinanderfolgenden Tagen mit Schweregrad 0 bewertet wurden beziehungsweise frühestens nach 14 Tagen ab Beginn der Behandlung mit Traumeel S oder Placebo bei Patienten, die keine Symptome entwickelten.

Die Studie wurde im Zentrum für Knochenmarktransplantation des Schneider Children's Medical Center of Israel im Rabin Medical Center, Petach Tikva, Israel,

durchgeführt. Alle Studienbögen wurden vom Studienkoordinator (M. Oberbaum) entgegengenommen, aufbewahrt und für die spätere Analyse elektronisch gespeichert. Die statistische Analyse erfolgte in der Abteilung für Mathematik, Statistik und Informatik der Bar-Ilan-Universität in Ramat Gan, Israel (L.S. Freedmann). Der Randomisierungscode wurde vom Hersteller der Prüfmedikation erstellt und erst nach Abschluss der Studie entblindet. Weder Hersteller noch Studienkoordinator oder Statistiker waren in irgendeiner Weise an der Behandlung der teilnehmenden Patienten beteiligt.

Statistische Analyse

Alle statistischen Analysen wurden auf einer Intent-to-treat-Basis durchgeführt, es sei denn, es ist anders angegeben. Das heißt, jeder Patient wurde in der Gruppe ausgewertet, der er gemäß Randomisierungscode zugeteilt war, unabhängig von der Behandlung, die er tatsächlich bekam (s.u.). Primäre Kriterien für den Vergleich der Behandlung waren gemäß Prüfplan die *Fläche unter der Kurve* (AUC) und die *Zeit bis zur ersten Verschlimmerung*. Beide Kriterien basieren auf dem Schweregradschema der WHO.

Die AUC entspricht der Summe des Schweregrads der Stomatitis-Symptome an jedem Tag ab Beginn der Behandlung mit Traumeel S oder Placebo. Sie schließt also sowohl Schweregrad als auch Dauer der Symptome ein. Wenn Schweregrade an jedem zweiten Tag aufgezeichnet wurden, benutzten wir lineare Interpolationen, um den Stomatitis-Score an den Tagen zu berechnen, an denen keine Bewertung stattfand. Weil der AUC-Score nicht normalverteilt war, wurde ein statistischer Vergleich mit dem Zwei-Stichproben-Rangsummentest nach Wilcoxon durchgeführt.

Die meisten Patienten (77%) begannen die Behandlung mit Traumeel S oder Placebo vor Auftreten der Symptome. Bei diesen Patienten war deswegen die Zeit bis zur Verschlimmerung der Symptome identisch mit der Zeit bis zum Beginn der Symptome. Folglich unterschied sich die Zeit bis zur Verschlimmerung von der Zeit bis zur ersten Entwicklung der Symptome bei nur 23% der Patienten (17% mit Symptomen des Schweregrads 1 und 6% mit Symptomen des Schweregrads 2). Der statistische Vergleich dieses Endpunkts erfolgte mit dem Log-Rank-Test. Alle berichteten p-Werte sind zweiseitig.

Ergebnisse

Patienten

Insgesamt wurden 32 Patienten in die Studie aufgenommen. Zwei Patienten (je einer in der Traumeel-S-Gruppe und einer in der Placebo-Gruppe) erhielten nur eine einzige Dosis des Prüfpräparates. Sie klagten über Übelkeit und lehnten eine Weiterbehandlung ab (diese Patienten wurden von der Studiauswertung ausgeschlossen). Es verblieben jeweils 15 Patienten in der Traumeel-Gruppe und 15 in der Placebo-

bo-Gruppe. Die Patientencharakteristika beider Gruppen sind in Tabelle 2 zusammengefasst. Die Gruppen waren hinsichtlich Alter, Geschlecht, Art der KMT, Behandlung mit Granulozytenkolonienstimulierendem Faktor und Prophylaxe gegen Abstoßungsreaktionen (Graft-versus-Host-Disease [GVHD]) vergleichbar. Allerdings gab es einige Unterschiede bei der Verteilung der Grunderkrankungen zwischen beiden Gruppen. In der Traumeel-Gruppe befanden sich 7 Patienten mit akuter myeloischer Leukämie (AML) und 3 mit Lymphom, in der Placebo-Gruppe 3 AML-Patienten und keine Patienten mit Lymphom. Darüber hinaus befanden sich alle 3 Patienten, die einer risikoreicheren KMT unterzogen wurden (haploidentisches oder Nabelschnurblut), zufällig in der Traumeel-Gruppe. Der Gebrauch von Begleitmedikation, einschließlich Analgetika, war in beiden Gruppen vergleichbar.

Der Stomatitis-Score war bei Patient 12 aufgrund eines Dokumentationsfehlers nicht eindeutig zu bewerten. In Zweifelsfällen nahmen wir grundsätzlich den weniger günstigen Wert für die Traumeel-Gruppe. In diesem Fall bestand die Wahl zwischen

einem AUC-Score von 38 oder 0, und wir entschieden uns für Score 38.

Ein Patient, der der Placebo-Gruppe zugeteilt war, erhielt versehentlich Traumeel S und wurde dennoch als Mitglied der Placebo-Gruppe gewertet. Interessanterweise wies er den zweitniedrigsten Stomatitis-AUC-Score in der Placebo-Gruppe auf. Dieser Patient wurde nach dem Intent-to-treat-Prinzip und zur Vermeidung eines bias (im Sinne von statistischen Verzerrungen) zugunsten von Traumeel in die Studiauswertung einbezogen. Ein Ausschluss dieses Patienten von der Auswertung hätte den Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (zugunsten von Traumeel S) vergrößert. Angesichts des doppelblinden Studiendesigns und der verwendeten Intent-to-treat-Auswertung ist es unwahrscheinlich, dass diese Unregelmäßigkeiten die Ergebnisse der Studie wesentlich beeinflusst haben könnten.

Wirksamkeit

Die AUC-Scores und die Zeiten bis zur ersten Verschlimmerung der Stomatitis sind in Tabelle 3 zusammengefasst. Die AUC-Scores lagen im Bereich von 0 bis 56. 5 Patienten (33%) der Traumeel-S-Gruppe entwickelten keine Stomatitis (AUC-Score: 0) im Vergleich zu 1 Patient (7%) aus der Placebo-Gruppe. Der mittlere AUC-Score war 10,4 in der Traumeel-Gruppe und 24,3 in der Placebo-Gruppe. Dieser Unterschied war statistisch signifikant (Wilcoxon-Rangsummen-Score: 167,5; erwarteter Score: 232,5; $p < 0,01$); dieser Wert deutet darauf hin, dass die Behandlung mit Traumeel S die Schwere und/oder Dauer von Stomatitis im Vergleich zu Placebo reduziert.

Fasst man die 22 Patienten im Alter von unter 15 Jahren als Gruppen zusammen, so lag hier der mittlere AUC-Score für Stomatitis bei 11,0 in der Traumeel-Gruppe und bei 25,9 in der Placebo-Gruppe. Der Test auf Unterschied mit dem Wilcoxon-Rangsummentest blieb statistisch signifikant (Wilcoxon-Rangsummen-Score: 93,0; erwarteter Score: 126,5; $p < 0,01$). Der Unterschied bleibt also auch dann bestehen, wenn nur jüngere Patienten berücksichtigt werden.

Charakteristikum	Traumeel S®	Placebo
Patienten (Zahl)	15	15
Alter (Jahre)		
Mittel (SA)	10,1 (7,0)	9,7 (5,7)
Verteilung:		
3–4	3	5
5–9	6	3
10–14	2	3
15–19	3	3
20–25	1	1
Geschlecht (Zahl der Männer) (%)	8 (53)	9 (60)
Diagnose (%)		
AML	3 (20)	7 (47)
ALL	1 (7)	2 (13)
CML	1 (7)	1 (7)
Lymphom	3 (20)	0 (0)
andere ^a	7 (47)	5 (33)
KMT (%)		
allogen	8 (53)	7 (47)
autolog	7 (47)	8 (53)
GCSF	4 (27)	4 (27)
GVHD-Prophylaxe (%)		
nur CSA	1 (7)	2 (13)
CSA + Methotrexat	3 (20)	4 (27)
CSA + Steroide	3 (20)	1 (7)
keine	8 (53)	8 (53)

Tab. 2: Patientencharakteristika. AML = akute myeloische Leukämie; ALL = akute lymphatische Leukämie; CML = chronische myeloische Leukämie; KMT = Knochenmarktransplantation; GCSF = Granulozytenkolonien stimulierender Faktor; GVHD = Graft-versus-Host-Disease; CSA = Ciclosporin A; SA = Standardabweichung.

^a Andere Diagnosen in der Traumeel-Gruppe: jeweils ein Fall von Neuroblastom, aplastischer Anämie, Thalassämie, Ewing-Sarkom und Medulloblastom. Weitere Diagnosen in der Placebo-Gruppe: jeweils ein Fall von Neuroblastom, Wilms-Tumor, Thalassämie, Ewing-Sarkom und Fanconi-Syndrom sowie zwei Fälle von aplastischer Anämie.

Bei 7 Patienten (47%) in der Traumeel-Gruppe und 14 Patienten (93%) in der Plazebo-Gruppe verschlimmerten sich die Symptome während der Behandlung. Im Log-Rank-Test zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied (Chi-Quadrat-Test: 13,4 mit 1 Freiheitsgrad, $p < 0,001$) zwischen den beiden Gruppen hinsichtlich der Zeit bis zur Verschlimmerung der Symptome. Bei den Patienten, bei denen sich die Symptome verschlimmerten, betrug die mediane Zeit bis zur Verschlimmerung in der Traumeel-Gruppe 4,7 Tage und in der Plazebo-Gruppe 4,0 Tage. Diese Ergebnisse zeigen, dass es sehr viel weniger wahrscheinlich ist, dass sich die Symptome unter Traumeel S verschlimmern als unter Plazebo. Bei Patienten jedoch, deren Symptome sich verschlimmerten, bestanden nur wenige Unterschiede zwischen den beiden Gruppen in Bezug auf die mediane Zeit bis zur Verschlimmerung der Stomatitis.

Subjektive Symptom-Scores

Die maximalen Symptom-Scores für Mundtrockenheit, Schmerzen in der Mundhöhle und Schluckbeschwerden in den ersten 7 Tagen der Behandlung mit Traumeel S und Plazebo sind in der Abbildung gezeigt. Diese Daten wurden in regelmäßigen Abständen aufgezeichnet. Die Ergebnisse sind denjenigen der Stomatitis-AUC-Scores sehr ähnlich. Patienten in der Traumeel-Gruppe zeigten im Vergleich zur Plazebo-Gruppe eine deutliche Verminderung bei der Schwere der Symptome in allen 3 Kategorien.

Sicherheit und Verträglichkeit

Wie bei einer KMT nicht anders zu erwarten, war die Häufigkeit ernsthafter Komplikationen sehr groß, wobei kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen bestand. GVHD trat bei 3 Patienten in der Traumeel-Gruppe im Vergleich zu 6 Patienten in der Plazebo-Gruppe auf, eine Sepsis bei 3 Patienten in der Traumeel-Gruppe und bei 8 Patienten in der Plazebo-Gruppe. Gastrointestinale Komplikationen wurden bei keinem Patienten in der Traumeel-Gruppe, aber bei 5 Patienten in der Plazebo-Gruppe beobachtet. Bei 4 Patienten in der Traumeel-Gruppe trat eine Venenver-

Traumeel S			Plazebo		
Patient	AUC ^a	Zeit bis zur Verschlimmerung (Tage) ^b	Patient	AUC ^a	Zeit bis zur Verschlimmerung (Tage) ^b
1	9	>8	2	27,5	4
3	0	>18	4	16	4
6	4	>9	5	16	2-3
7	20	4-5	8	36	1-2
9	11	3-5	10 ^c	4	6-7
12 ^d	38	20	11	56	4
13	0	>13	14	14	2-3
15	0	>13	16	20	2-3
17	0	>5	18	31	10-11
19	17	5	20	21	3
22	0	>10	21	0	>6
23	17	4-7	24	26,5	5
25	3	>8	26	45	4
28	5	7	27	35	10
30	26,5	2-3	29	16	4
Mittelwert	10,4	6,9 ^e	-/-	24,3	4,3 ^e
Median	5	4,7 ^e	-/-	21	4,0 ^e

Tab. 3: AUC-Stomatitis-Scores und Zeit bis zur ersten Verschlimmerung der Symptome unter den zugeordneten Behandlungen (AUC: Fläche unter der Kurve)

^a Test auf Unterschied in der AUC: Wilcoxon-Rangsummen-Score: 167,5; erwarteter Score: 235,5 ($p < 0,01$).

^b Test auf Unterschied in der Zeit bis zur Verschlimmerung: Log-Rank Test: Chi-Quadrat 13,4 mit 1 Freiheitsgrad ($p < 0,001$).

^c Der Patient erhielt aus Versehen Traumeel S.

^d Es bestanden Zweifel beim AUC-Score und bei der Zeit bis zur Verschlimmerung. Eine alternative Interpretation wäre: AUC: 0, Zeit > 19 Tage.

^e Nur die Mittelwerte und Mediane der unzensierten Zeiten werden gezeigt.

schlusskrankheit auf, hingegen bei keinem Patienten in der Plazebo-Gruppe. Eine Pneumonitis betraf 4 Patienten aus der Traumeel-Gruppe und keinen aus der Plazebo-Gruppe. Bei einigen Patienten traten mehr als eine dieser Komplikationen auf.

In Bezug auf die Inzidenz und Dauer einer schweren Neutropenie bestand zwischen den beiden Behandlungsgruppen kein Unterschied. In der Follow-up-Zeit von 44 Wochen war hinsichtlich der Zahl der Todesfälle kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen aufgetreten. Im Verlauf der Studie (bis Tag 20) trat ein Todesfall auf.

Diskussion

Die derzeit zur Verfügung stehenden Therapien zur Behandlung oder Prophylaxe einer chemotherapieinduzierten Stomatitis greifen nur begrenzt. Die Wirkung einer lokalen Therapie ist nur von kurzer Dauer und die Präparate haben oft einen unangenehmen Geschmack. Darüber hinaus ist

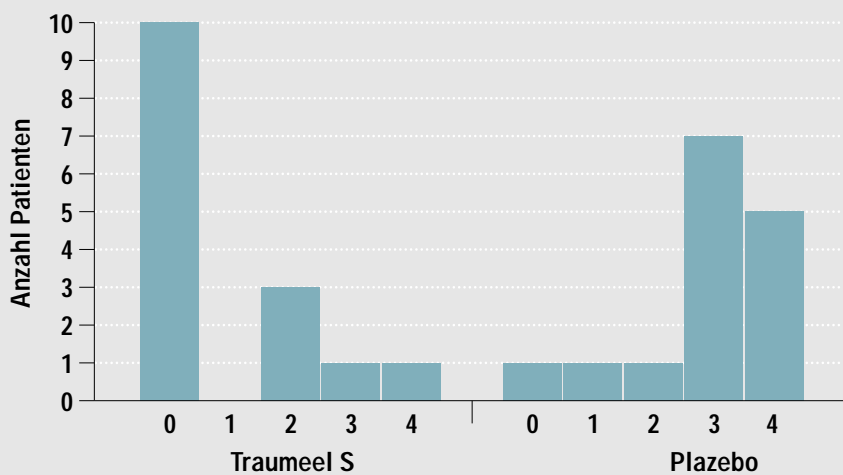
die Absorptionsfähigkeit bei kleinen Kindern und älteren Menschen herabgesetzt, weshalb einige dieser Arzneimittel nur in größeren Intervallen angewendet werden können. Aus diesen Gründen ist der potenzielle Nutzen einer Behandlung mit Traumeel S von besonderem Interesse.

In dieser Studie konnte ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Unterschied in der Wirksamkeit zwischen Traumeel S und Plazebo bei chemotherapieinduzierter Stomatitis gezeigt werden. Die in dieser Studie angewendete statistische Analyse schließt Verzerrungen zugunsten von Traumeel S aus. So wurde beispielsweise ein Patient, bei dem sich eine Stomatitis an dem Tag entwickelte, an dem Traumeel S abgesetzt wurde (Tag 20), als Patient mit Stomatitis klassifiziert. Patient 10, der versehentlich Traumeel S statt Plazebo erhielt, wurde dennoch als der Plazebo-Gruppe angehörend gewertet und hatte später den zweitniedrigsten Stomatitis-AUC-Score in dieser Gruppe. Darüber hin-

a) Mundtrockenheit



b) Schmerzen im Mund



c) Schluckbeschwerden

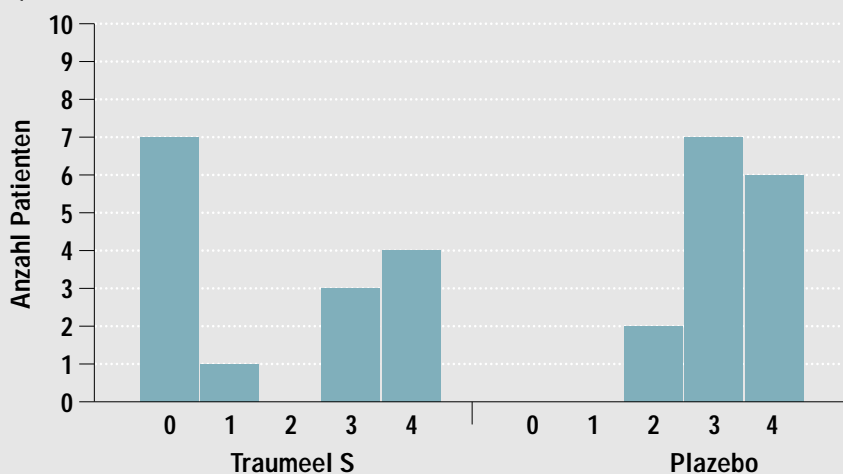


Abb.: Der maximale subjektive Score (0 = keine Beschwerden; 4 = sehr starke Beschwerden, parenterale Ernährung erforderlich) für Mundtrockenheit (a), Schmerzen im Mund (b) und Schluckbeschwerden (c) in den ersten 7 Tagen unter Behandlung mit Traumeel S (n = 15 Patienten) oder Plazebo (n = 15 Patienten)

aus befanden sich in der Traumeel-S-Gruppe mehr Patienten mit Lymphom und weniger mit AML im Vergleich zur Plazebo-Gruppe. Da die AML-Patienten im Mittel etwas niedrigere AUC-Scores aufwiesen als die anderen Patienten in dieser Studie (Daten nicht dargestellt), würden eventuelle Verzerrungen somit nicht die Traumeel-Gruppe begünstigen. Und schließlich waren die Patienten mit dem höchsten Mortalitätsrisiko zufällig der Traumeel-Gruppe zugeordnet worden. Diese Patienten verstarben später, 2 von ihnen innerhalb von 3 Monaten nach der KMT. Dies könnte ein Grund für die etwas höhere Zahl an Todesfällen in der mit Traumeel S behandelten Patientengruppe sein. Angesichts der Tatsache, dass die AUC-Scores für diese 3 Patienten 0, 17 und 38 betragen, gibt es keine Anzeichen dafür, dass sie an einer weniger schweren Stomatitis litten.

Langjährige Beobachtungen mit Traumeel S deuten darauf hin, dass das Präparat fast keine unerwünschten Arzneimittelwirkungen hat. Neben der beschriebenen Studie wurde das Arzneimittel auch noch über 80 weiteren Patienten, die eine ambulante Chemotherapie im Schneider Children's Medical Center erhielten, verabreicht. Mit Ausnahme eines Patienten, der die Behandlung am ersten Tag abbrach, und zwei anderen Kindern, die über Übelkeit klagten, wurden keine anderen akuten unerwünschten Wirkungen berichtet.

Der Wirkungsmechanismus von Traumeel S ist noch nicht bekannt. Es ist auch unklar, ob die biologische Aktivität auf einem einzelnen Bestandteil oder auf der Interaktion mehrerer Inhaltsstoffe beruht. In dieser Studie wurde eine flüssige Form von Traumeel S (orale Anwendung der Injektionslösung) verwendet. Die Inhaltsstoffe liegen in sehr niedrigen Konzentrationen vor. In der Homöopathie werden einigen der Inhaltsstoffe von Traumeel S entzündungshemmende (Belladonna, Aconitum, Mercurius, Hepar und Kamille), anderen schleimhautschützende Eigenschaften (Calendula und Hamamelis) zugeschrieben. Arnica ist eines der wichtigsten Mittel bei der homöopathischen Behandlung von Traumata. Arnica, Calendula, Hamamelis

und Millefolium werden antihämorrhagische, Echinacea angustifolia und Echinacea purpurea immunstimulierende Eigenschaften zugeschrieben. Hypericum wird bei neuralen Verletzungen angewendet. Diese Informationen aus der Literatur deuten darauf hin, dass mehrere Komponenten für den Wirkungsmechanismus von Traumeel S verantwortlich sind. Das gute Ansprechen der Patienten auf die homöopathischen Dosierungen verschiedener Inhaltsstoffe in Traumeel S spricht für eine synergistische Wirkung. Weitere Untersuchungen sind notwendig, um die aktiven Wirkstoffe zu identifizieren.

Die Wirkung von oral verabreichtem Traumeel S scheint sich auf die Mundschleimhaut zu beschränken. Patienten mit Mukositis in anderen Bereichen des Verdauungstraktes (z.B. Diarrhö, rektaler oder ösophagealer Schmerz, Ösophagitis, Enteritis, Proktitis) sprachen nicht auf das in unserer Studie oral verabreichte Traumeel S an. Darüber hinaus bestand bezüglich der Anzahl der Tage (Median), an denen eine Neutropenie bestand, zwischen beiden Gruppen kein Unterschied. Diese Beobachtung stützt die Hypothese einer lokalen Wirkung von Traumeel S.

Diese lokal begrenzte Wirkung von Traumeel S ist noch aus einem anderen Grund wichtig. Wenn eine komplementäre Therapie keine biologische Wirkung hat, dann schadet sie wenigstens auch nicht. Wenn sie aber doch eine biologische Wirkung hat, dann könnte man – angesichts unseres mangelnden Wissens über die Wirkmechanismen von Traumeel S und der Homöopathie im Allgemeinen –, auch schädliche systemische Wirkungen befürchten, zum Beispiel in Form einer Zunahme der Resistenz von malignen Zellen gegenüber einer Chemotherapie. Da aber die Wirkung von Traumeel S lokal begrenzt zu sein scheint, sind diese Bedenken weniger schwerwiegend.

Zusammenfassend hat diese doppelblinde kontrollierte Studie gezeigt, dass Traumeel S die Schwere und Dauer einer chemotherapieinduzierten Stomatitis bei Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen nach einer KMT signifikant vermindert. Mit

Traumeel S scheint es möglich zu sein, einen Zustand, der mit erheblichem Leiden der Patienten verbunden ist und auch die Möglichkeiten einer aggressiven Behandlung mit einer Chemotherapie häufig begrenzt, zumindest teilweise zu bessern. Da zur Zeit nur wenige effektive konventionelle Behandlungsmöglichkeiten für Patienten mit chemotherapieinduzierter Stomatitis zur Verfügung stehen, ist die Bedeutung einer Therapie mit Traumeel S offensichtlich. Die effektive Therapie der Stomatitis würde insbesondere bei Kindern eine aggressivere Chemotherapie ermöglichen und somit vermutlich die Erfolgsraten vieler Chemotherapieprogramme verbessern. Unsere Studienpopulation war relativ klein und schloss Patienten mit unterschiedlichen Diagnosen ein, bei denen das Knochenmark nach unterschiedlichen Verfahren inaktiviert wurde.

Die vorliegenden Ergebnisse bedürfen noch der Bestätigung durch eine größere Studie. Daher beabsichtigen wir, unsere Untersuchungen auf eine groß angelegte Multicenterstudie auszuweiten, um die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Traumeel S auch bei der Behandlung von Erwachsenen mit chemotherapieinduzierter Stomatitis nach Knochenmarktransplantation zu beurteilen.

Literatur

- 1 Wilkes RW. Prevention and treatment of oral mucositis following cancer chemotherapy. *Semin Oncol* 1998;25:538–51
- 2 Sonis ST, Eiler EP, Epstein EB, et al. Validation of a new scoring system for the assessment of clinical trial research of oral mucositis induced by radiation or chemotherapy. *Cancer* 1999;85:2103–13
- 3 Mahood DJ, Dose AM, Loprinzi CL, et al. Inhibition of 5-fluoro-uracil-induced mucositis by oral cryotherapy. *J Clin Oncol* 1991;9:449–52
- 4 Roche LK, Loprinzi CL, Lee JK, et al. A randomized clinical trial of two different durations of oral cryotherapy for prevention of 5-fluorouracil-related stomatitis. *Cancer* 1993;72:2234–8
- 5 Peterson DE, Schubert MM. Oral Toxicity. In: Perry MC (ed.). *The Chemotherapy Source Book* (Edition 1). Baltimore, Hong Kong, London: Williams and Wilkins 1991:508–30
- 6 Pizzo PA. Granulocytopenia and cancer therapy: past problems, current solutions, future challenges. *Cancer* 1984;54:2649–61
- 7 Overholser CD, Peterson DE, Williams LT, Schimpff SC. Periodontal infections in patients with acute non-lymphocytic leukemia: prevalence of acute exacerbations. *Arch Intern Med* 1982;142:551–5
- 8 Levine RS. Saliva 1 – The nature of saliva. *Dent*

- Update 1989;4:102–6
- 9 De Conno F, Ripamonti C, Sbanatto A, Ventafridda V. Oral complications in patients with advanced cancer. *J Palliat Care* 1989;5:7–15
- 10 Pizzo PA. Management of fever in patients with cancer and treatment-induced neutropenia. *N Engl J Med* 1993;328(18):1323–33
- 11 Miasowski C. Management of mucositis during therapy. *NCR Monogr* 1990;9:95–8
- 12 Peterson DE. Pretreatment strategies for infection prevention in chemotherapy patients. *NCR Monogr* 1990;9:61–71
- 13 Oberbaum M. Experimental treatment of chemotherapy-induced stomatitis, using a homeopathic-complex remedy: a preliminary study. *Biomed Ther* 1998;16:261–5
- 14 Lloyd ME. Oral medicine concerns the BMT patient. In: Buchsel P, Whedon M (eds.). *Bone Marrow Transplantation Administrative and Clinical Strategies* (Edition 1). Boston, London: Jones and Bartlett Publishers 1995:257–81
- 15 Auerhoff G. Manufacture of investigational medicinal products. European Commission. Directorate-General III, Industry: Consumer goods industries, III/E/3: Pharmaceuticals. *Pharm Ind* 1997(59):2:121–4
- 16 Verordnung über Trinkwasser und über Wasser für Lebensmittelbetriebe (Trinkwasserverordnung) vom 5.12.1990. *Bundesgesetzblatt Jahrgang 66:Teil 1*
- 17 World Health Organization. Handbook for reporting results of cancer treatment. Geneva: Offset Publication 1979;(48):15–22

Danksagung: Die Studie wurde unterstützt durch Forschungsgelder der Internationalen Gesellschaft für Homotoxikologie, Baden-Baden, Deutschland.

Die Autoren danken Herrn Dr. Yoram Neumann vom Department of Pediatric Hematology Oncology im Chaim Sheba Medical Center (Tel-Aviv, Israel) für seine Hilfe bei der Planung und dem Design der ersten Fassung des Prüfplans. Sie danken auch Frau Nitzan Teva, R.N., für ihre Initiative und ihr Engagement. Schließlich danken die Autoren den Krankenschwestern der Bone Marrow Transplantation Unit des Schneider Children's Medical Center of Israel für ihre Unterstützung und Geduld bei der Durchführung dieser Studie.

Anschrift für die Verfasser

Menachem Oberbaum, M.D.
The Institute of Research on Complementary Medicine
The Center of Integrated Complementary Medicine
Shaare Zedek Medical Center
P.O. Box 3235
Jerusalem 91031
Israel