

Konzept einer biologischen Krebstherapie

E. Dieter Hager, Bad Bergzabern

Einleitung

Grundlagen

Die verschiedenen Krebsformen lassen sich vor allem durch den Ursprung der Zelltypen unterscheiden. Die wichtigsten Typen sind Karzinome (85–90%), Sarkome (2%), Leukämien (4%), Lymphome (5%) und Myelome (selten). Diese Klassifikation beinhaltet die meisten vorkommenden Krebsarten.

Krebsstatistik

In der Bundesrepublik Deutschland werden jährlich über 285 000 neue Krebsfälle diagnostiziert, und etwa 160 000 Menschen sterben in diesem Zeitraum an den Folgen dieser Krankheit. Die Tendenz ist steigend. Aber auch die standardisierten Krebssterbeziffern, die Veränderungen im Altersaufbau der Bevölkerung berücksichtigen, zeigen in den industrialisierten Gesellschaften trotz erheblicher Kostensteigerungsraten in der Tumorbehandlung – allein für Zytostatika jährlich über 20% – während der vergangenen 30 Jahre keine wesentlichen Änderungen.

Der Bedarf unter den Patienten, nach der akuten Primärversorgung im Krankenhaus neben Operation, Bestrahlung und Chemotherapie eine biologische und ganzheitliche Behandlung mit dem Ziel zu erhalten, die Krankheit zu heilen, zu bessern oder eine Verschlimmerung zu verhüten, ist groß.

Probleme der Krebsbehandlung

Wesentliche Heilerfolge durch therapeutische Maßnahmen sind auch heute nur zu erwarten, wenn der Krebs noch nicht metastasiert ist. Die etwa 45% Fünf-Jahres-Heilerfolge werden vor allem durch Operation (28%) und Bestrahlung (12%) erreicht. Die Behandlung metastasierender Tumoren stellt im wesentlichen immer noch ein ungelöstes Problem dar. Bei nur 5% aller bösartigen Tumoren kann durch Chemotherapie eine Heilung, im Sinne einer Verlängerung der Überlebenszeit von mehr als 5 Jahren nach Diagnosestellung, erzielt werden. Nach einer Statistik des National Cancer Institute und der American Cancer Society können nur 1,78% aller Krebspatienten mit Metastasen durch eine Chemotherapie im obigen Sinne geheilt werden. Bei weiteren nur 3,2% der Patienten ist damit eine deutliche Lebensverlängerung von über 2 Jahren möglich (De Vita, V.T., Cancer 51: 2401 [1983]).

Bei etwa 25% der Patienten mit metastasierenden Tumoren kann durch eine medikamentöse Therapie eine marginale Lebensverlängerung erzielt werden. In etwa 30% aller Fälle metastasierender Tumoren ist eine palliative Chemo- und/oder Radiotherapie, ohne Verlängerung der Überlebenszeit, angezeigt. Damit ist in vielen Fällen eine Verbesserung der Lebensqualität möglich, die jedoch durch eine aggressive Chemotherapie oft in Frage gestellt wird. Auch eine Verlängerung der Überlebenszeit um wenige Monate durch eine mo-

natelange aggressive Chemotherapie mit Verschlechterung der Lebensqualität und bei fraglicher Heilungschance ist aus ethischen Gründen nicht zu vertreten.

Die Tatsache, daß mit Ausnahme einiger selten vorkommender Tumoren, insbesondere im Kindes- und Jugendlichenalter, durch Anwendung von Zytostatika in den vergangenen Jahrzehnten kein wesentlicher Fortschritt in der medikamentösen Krebstherapie erzielt wurde, berechtigt zu der Forderung nach Anwendung und Prüfung neuer Mittel und Wege in der Krebsbekämpfung. Neue Erkenntnisse über die Mechanismen der körpereigenen Krebsabwehr und der physiologischen Kontrolle des Krebswachstums haben Mittel und Wege für eine biologische Krebstherapie aufgezeigt. Neben empirischen Erkenntnissen liegen bereits erste Ergebnisse positiver experimenteller und klinischer Studien vor, die zeigen, daß mit einer Biotherapie eine Verlangsamung des Krebswachstums, verbunden zum Teil mit einer signifikanten Verlängerung der Überlebenszeit nach Diagnosestellung, bei gleichzeitiger Verbesserung der Lebensqualität möglich ist. Im Vergleich zur Chemotherapie ist die Besserung der Lebensqualität verbunden mit einer positiven Lebenseinschätzung der Patienten hervorzuheben. Die Nebenwirkungen der Chemo- und Radiotherapie werden durch eine biologische Begleittherapie deutlich verringert. Ebenso wird die Häufigkeit von Therapieabbrüchen und die Notwendigkeit zu verlängerten Therapiepausen zytostatischer Behandlungen unter einer Biotherapie deutlich reduziert. Neuere Untersuchungen belegen außerdem, daß in Kombination mit niedrig dosierten Zytostatika oft ein synergistischer Effekt (immunologisch und durch Differenzierung) erreicht werden kann. Angesichts der Komplexität der speziellen Diagnostik, insbesondere der funktionellen immunologischen Diagnostik, und einer individuell angepaßten Poly-Biotherapie sowie der Notwendigkeit der Überwachung und Überprüfung der Therapieergebnisse ist eine besondere Ausbildung des Therapeuten unerlässlich.

Den Krebspatienten kann bei fraglicher bzw. klinisch inaparenter oder diagnostisch nicht feststellbarer Metastasierung meist keine Chemotherapie zugemutet werden, wohl aber eine aufbauende Biotherapie. Nach Bestrahlung und Chemotherapie befinden sich Patienten meist in einem reduzierten Allgemeinzustand. Sie haben deshalb ein Recht auf Behandlung der krankheits- und therapiebedingten Schäden und – neben der körperlichen Komponente – ein Recht auf Wiederherstellung des seelischen und geistigen Gleichgewichtes.

Konzepte für eine biologische Krebstherapie

Eine adäquate, dem Stand der Wissenschaft angepaßte Tumorthherapie besteht in einer sinnvollen Verknüpfung von Operation, Bestrahlung, Chemotherapie und Bio-

therapie. Die Biotherapie kann präventiv, adjuvant, additiv oder palliativ eingesetzt werden.

Biotherapie

Unter einer biologischen Krebstherapie versteht man die Wiederherstellung physiologischer Kontroll- und Abwehrmechanismen, um den Körper wieder dazu zu befähigen, bösartig veränderte Zellen und Tumoren durch körpereigene Faktoren, Proteine und aktivierte Zellen des Abwehrsystems zu zerstören oder in ihrem Wachstum oder der Ausbreitung zu hemmen bzw. zu normalen oder weniger bösartigen Zellen zu differenzieren. Substanzen oder Methoden, die die Wechselwirkungen zwischen Tumor und Wirt und die Beziehungen zwischen den Tumorzellen durch Modulation biologischer Reaktionen ändern, nennt man Biomodulatoren (amer. Biological Response Modifiers). Es gibt verschiedene, sich meist gegenseitig ergänzende therapeutische Ansatzpunkte für eine Biotherapie. Wegen der Komplexität des Krebses ist i.a. eine Polybiotherapie angebracht.

Diagnostik

Voraussetzung für eine optimale Biotherapie ist eine spezielle Diagnostik, die über die gegenwärtige konventionelle Diagnostik hinausgeht. Hämatologisch-chemisches Labor, Ultraschall und Röntgendiagnostik dienen der Überwachung des Therapieerfolges. Darüber hinaus gibt es eine für die Biotherapie spezielle Diagnostik: biochemische und funktionelle Immundiagnostik (wie z.B. Hautprovokationstest, Bestimmung diverser Unterklassen des Abwehrsystems, Aktivierungszustand zytotoxischer Zellen, HLA-System, Lymphozyten-Proliferationstest, E-Rosetten-Bindungstest, Mixed Lymphocyte Culture [MLC], Bestimmung der Zytokine und Oberflächenrezeptoren für Zytokine sowie Immunkomplexe und andere Inhibitoren des Immunsystems), Früherkennungstests (wie z.B. Komplementdiagnostik [Euglena-Test], Leukozytenadhärenztest, diverse Isoenzyme), Mineralien und Spurenelemente im Serum oder Vollblut, Herdsuche, Thermoregulation („Fieberstarre“) und Erhebung des psychologischen Status. Auch die Prüfung von Krebszellen *in vitro* auf Empfindlichkeit gegenüber potentiellen Zytostatika kann bereits in Zellkulturen erfolgen (Chemosensibilitätsprüfungen, Onkobio-gramm).

Therapie

Voraussetzungen: Neben der Aktivierung einer positiven Lebenseinstellung (Psychotherapie) sollte eine Sanierung vorliegender chronischer Infektionen (Herde) und pathologischer Milieuveränderungen im Darm vorgenommen werden. Immunsuppressiv wirkende Faktoren sollten ausgeschaltet werden.

Epidemiologische Studien weisen auf einen Zusammenhang bestimmter Krebserkrankungen mit den Ernährungsgewohnheiten in der Bevölkerung hin. Zu den ernährungsbedingten Tumoren zählen die gastrointestinalen Tumoren sowie die hormonabhängigen Tumoren, wie Brustkarzinome, Gebärmutterkarzinome und Prostatakarzinome. Bestimmte Nahrungsbestandteile haben eine kanzerogene Wirkung oder hemmen biologische Reaktionen, insbesondere das Immunsystem und die Enzyme; dasselbe gilt bei Mangel an Vitaminen, Enzymen und Spurenelementen in der Nah-

rung. Daraus ergibt sich, daß im Rahmen der Krebsnachsorge die Ernährung der Patienten umzustellen sind, z.B. auf Vollwertkost, Reduktion der Fette, Substitution der Mineral- und Spurenelemente sowie der Vitamine (*orthomolekulare Therapie*).

Möglichkeiten der Biomodulation

a) Mit der **aktiv-spezifischen Immuntherapie**, d.h. Immunisierung mit körpereigenen Tumorzellen (autologe Tumorzellvaksinierung), konnten bisher eindrucksvolle Resultate bei der Behandlung von Patienten mit Kolon-, Lungen-, Nieren- und Prostata-Karzinomen wie malignen Melanomen erzielt werden. Diese Behandlung führt aber auch zu einer allgemeinen (unspezifischen) Erhöhung der Abwehrbereitschaft (Panimmunität). Dazu zählen auch Behandlungen mit tumorspezifischen oder tumorassoziierten Antigenen und spezifischen oder kreuzreagierenden Antikörpern. Die passivspezifische Immuntherapie mit monoklonalen oder polyklonalen Antikörpern und Immunkonjugaten weist bisher, von einzelnen Ausnahmen abgesehen (z.B. Lymphome, Hirntumore), noch keine besonderen Behandlungserfolge auf.

b) Eine **unspezifische Immun-Stimulation** oder -Modulation kann durch eine Vielzahl von Reiztherapien erreicht werden. Im Vordergrund steht die Panimmunisation mit körperfremden (xenogenen) Peptiden und Proteinen (chemisch definierte Stoffe, Extrakte oder Fraktionen von Pflanzen oder Organen oder mikrobielle Präparationen). Am besten untersucht ist bisher die Wirkung von Mistellektinen und Thymusfaktoren. Komplexe mikrobielle Präparationen, Organextrakte oder HPLC-definierte Organfraktionen erweisen sich bisher in experimentellen und klinischen Untersuchungen oft effektiver als Monosubstanzen und sind vor allem besser verträglich. Zu dieser Kategorie gehört auch die Thymus-therapie. Manche Organo- und Phytopräparate enthalten auch selektiv tumorizide und differenzierende Substanzen, die die Bösartigkeit von Krebszellen verringern.

c) Mit chemischen und biologischen Stoffen können gezielt immunsupprimierende Wirkungen von Zellen des Abwehrsystems blockiert werden, die häufig in Abhängigkeit von der Dauer und dem Ausmaß der Tumorerkrankung zunehmen. Immunsuppressive Faktoren können z.B. durch eine hochdosierte Enzymtherapie eliminiert werden (Abbau von Immunkomplexen). Falls erforderlich können Plasmapherese, Adsorption oder Filtration zur **Elimination von tumorfördernden oder immunsupprimierenden Substanzen** durchgeführt werden.

d) Zellen des Abwehrsystems können auch außerhalb des Körpers spezifisch oder unspezifisch aktiviert werden (Lymphokin-aktivierte Killer-Zellen [LAK-Zellen] oder Tumor-infiltrierende Zellen [TIL-Zellen]). Diese Form der Therapie nennt man **adoptive Immuntherapie**. Die molekularbiologischen Techniken für diese Methoden sind in der Zwischenzeit so weit ausgereift, daß sie auch im klinischen Bereich eingesetzt werden können.

e) Von besonderer Bedeutung in der Aktivierung körpereigener Faktoren zur Anregung des Immunsystems und einer tumorhemmenden Wirkung ist die körpereigene (endogene) **aktive Fiebertherapie**. Diese unter-

scheidet sich in ihrer Wirkung von der durch physikalische Maßnahmen von außen zugeführten Wärme (exogene, **passive Hyperthermie**), die vor allem in Kombination mit der Radio- oder Chemotherapie therapeutische Vorteile bringt.

f) **Biologisch wirksame Faktoren**, wie die Zytokine, insbesondere Interferone und Interleukine, können bei verschiedenen Tumorarten klinisch wirksam eingesetzt werden. Direkt tumorozide Wirkungen werden mit Interferonen, Tumor-Nekrose-Faktoren und Transfer-Faktoren erzielt. Diese Wirkung kann insbesondere bei intratumoraler oder intrakavitärer Applikation ausgenutzt werden. Durch die lokale Verabreichung kann neben der erforderlichen hohen Konzentration an nekrotisierender Substanz im Gewebe systemisch auch ein immunmodulierender Effekt erreicht werden, ohne dabei erhebliche unerwünschte Wirkungen bei bisher üblichen Megadosierungen auszulösen.

g) Neue Aspekte ergeben sich mit der **Phototherapie**. Durch die Aktivierung von lichtsensibilisierenden Molekülen durch Photonen, die sich vermehrt im Tumorgewebe anreichern (**Photodynamische Therapie**), können gezielt im Tumorgewebe oxidierende Prozesse ausgelöst werden, die zu einer selektiven Zerstörung von Krebszellen führen. Im langwelligen UV-Bereich wurde außerdem ein Lichtspektrum entdeckt, das immunstimulierende Eigenschaften hat (**Photoimmuntherapie**).

h) Die **Substitution** mit Mineralien, Spurenelementen (Mg, Zn, Se, Cu, Ge, Mb etc.) und Vitaminen ist sinnvoll, wenn ein diesbezüglicher Mangel nachgewiesen wurde. Die Aktivität und Funktion von Enzymen und Zellen des Abwehrsystems sind z. T. wesentlich von der Gegenwart dieser Vitalstoffe abhängig.

i) **Hemmung des Tumorwachstums** durch Tumorinhibitionsfaktoren oder Besetzung von Rezeptoren, die ein Tumorwachstum bewirken können (z. B. Hormone, Chalone [Antihormone], Lektine) ist eine weitere therapeutische Möglichkeit, die benutzt werden kann. Phospholipide, Bisphosphonate, Selen und Strontium sind z. B. neue Stoffklassen, die selektiv maligne Prozesse hemmen können, ohne toxische Wirkungen auf normale Zellen auszuüben.

j) **Aufhebung der Differenzierungsblockade**. Hemmung der Proliferation oder direkte Zytolyse bzw. Zytostase, z. B. durch Gewebefaktoren oder -fraktionen, Zytokine, Antikörper, Vitamine, Lipopolysaccharide, Zytostatika (low-dose) und andere chemische Substanzen sind weitere neue faszinierend therapeutische Ansätze, die z. T. schon ausgenutzt werden (z. B. Retinoide).

k) Die Wirksamkeit von Zytostatika kann durch eine additive Immuntherapie, Substitution mit Enzymen und Spurenelementen und Berücksichtigung zirkadianer Rhythmen verbessert und die Nebenwirkungen verringert werden (**begleitende Therapiemaßnahmen**). Die **Permeabilität** der Zellen kann durch solche therapeutischen Maßnahmen erhöht und die **Resistenz** gegenüber Chemotherapeutika verringert werden.

l) Sonstige **ergänzende Maßnahmen**: Ozontherapie, hämatogene Oxydationstherapie (HOT), Oxyvenierung, Sauerstoff-Mehrschritt-Therapie (SMT) und physikalische Therapie.

Schmerztherapie

Da mehr als die Hälfte aller Krebspatienten in der



Endphase ihrer Erkrankung starke bis stärkste Schmerzen haben, kommt der Schmerztherapie im Rahmen der Nachsorge eine große Bedeutung zu. Für die Therapie tumorbedingter Schmerzen stehen heute medikamentöse, physikalische, physiotherapeutische und psychotherapeutische Verfahren zur Verfügung, die bei 70–80% der Patienten eine Schmerzlinderung ermöglichen (z. B. differenzierte und konsequente Schmerzmittelverabreichung, Neurostimulation, Schmerzverarbeitung, chirurgische und strahlentherapeutische Eingriffe). Nach Schätzungen werden im ambulanten Bereich nur 10 Prozent aller Krebspatienten mit stärksten Schmerzen adäquat mit Opioiden behandelt, davon wiederum ein großer Teil mit zu niedrigen oder zu hohen Dosierungen, unregelmäßigen Zeitintervallen und wenig geeigneten Medikamenten (Bioverfügbarkeit). Eine therapeutisch erwünschte optimale Einstellung der Schmerztherapie ist während einer stationären Behandlung durch den engen Kontakt mit dem Patienten eher gewährleistet als unter ambulanten Bedingungen.

Psychotherapie

Die ausschließliche Berücksichtigung somatischer Indikatoren oder Überlebensraten wird immer mehr von kritischen Medizinern, aber auch von Patienten selbst kritisch hinterfragt. Statt dessen wird gefordert, daß auch die Befindlichkeit der Patienten, d. h. ihr psychisches, physisches und soziales Wohlbefinden, zu berücksichtigen sei. *Depression, Resignation und Hoffnungslosigkeit des Krebspatienten müssen abgebaut werden.* Eine positive Lebenseinstellung, Abbau der Krebsangst und eine Aktivierung der physischen und psychischen Leistungsfähigkeiten und des Lebenswillens kann erreicht werden durch onko-psychologische Betreuung, wie Neurolinguistische Programmierung, Visualisierung (Simonton-Methode), Bioenergetik, autogenes Training, Meditation, Gruppengespräche, Angstbewältigungsstrategien und kreatives Arbeiten. Das Vertrauen in eine Zukunft soll geweckt werden. Die persönliche Zuwendung zum Patienten ist für ein ganzheitliches Therapiekonzept unverzichtbar.

Physikalische Therapie

Die primär therapeutischen Maßnahmen werden ergänzt durch physiotherapeutische Anwendungen, wie körperliche Aktivierung, isometrische Übungen, Massage und Elektoreiztherapie. Besondere Bedeutung hat bei vielen Krebspatienten im fortgeschrittenen Stadium die Lymphdrainage. Durch geeignete physikalische Therapien kann die medikamentöse Schmerztherapie reduziert werden.

Ergänzende Maßnahmen

Eine Gesundheitsschulung über Ursachen und Präventionen von Krebs, Methoden der Krebstherapie, Grundlagen der Immunologie und Ratschläge für eine gesunde Ernährung sollten diese Programme neben psychosozialen Unterrichtungen ergänzen.

Anforderungen an eine Klinik für biologische Krebstherapie

Grundbedingungen

In einer Krebsklinik sollte in Ergänzung zu den bisherigen Methoden der Krebstherapie eine biologische Therapie nach dem gegenwärtigen Kenntnisstand der wissenschaftlichen Grundlagenforschung, der naturwissenschaftlich orientierten Medizin, der Natur- und Erfahrungsheilkunde und der Psychotherapie durchgeführt werden. Durch eine umfassende Dokumentation sollte die Wirkung und Wirksamkeit dieser Therapie nach erkenntnistheoretischen Grundsätzen fortlaufend geprüft werden. Erkenntnisse und Erfahrungen der konventionellen, insbesondere der internistischen Krebstherapie, sollen dort, wo sie sinnvoll und effektiv sind, übernommen und mit biologisch wirksamen Methoden und Verfahren kombiniert werden (**integrative Onkologie**).

Diese Anforderung setzt ein hohes wissenschaftliches und vor allem aktualisiertes Niveau voraus. Um dies zu erfüllen, ist ein **interdisziplinäres Forum**, z. B. in Form eines wissenschaftlichen Beirats, erforderlich. Damit soll neben einem ständigen Erfahrungs- und Erkenntnis Austausch eine objektive Beurteilung der Wirksamkeit und eine optimal mögliche Biotherapie ermöglicht werden. Eine internationale Zusammenarbeit mit Spezialisten ist daher in diesem Stadium der Entwicklung neuer Therapiekonzepte in der Krebstherapie erforderlich.

Therapiebereiche und Krankengut

- Fortsetzung der Behandlung nach akuter Primärversorgung mit kurativem Ziel (z.B. Immuntherapie, orthomolekulare Therapie, kombinierte Chemo-Immuntherapie, Hormontherapie)
- Behandlung metastasierender Tumoren mit Biomodulatoren auch in Kombination mit konventionellen Verfahren
- Restauration der Immunkompetenz und der Lebensqualität zwischen Bestrahlungs- und Chemotherapiezyklen
- Vorbehandlung vor Operation, Bestrahlung oder Chemotherapie bei Immundefizienz
- Behandlung von Präkanzerosen

Die für eine adäquate Biotherapie erforderliche differenzierte immunologische und biologische Funktionsdiagnostik und Prüfung der Wirkung der verordneten

Biotherapie erfordert initial oft einen stationären Aufenthalt.

Infrastruktur einer biologischen Krebsklinik

- Grundausrüstung einer onkologischen Klinik
- Hämatologisch-chemisches Labor
- Immunologisches Labor, evt. Zellkulturlabor
- Röntgendiagnostik, Ultraschall
- Labor für Funktionsdiagnostik (Lunge, Herz)
- Untersuchungsräume, aseptischer OP-Raum
- Arzt-, Schwestern- und Stationszimmer mit Krankenhausapotheke
- Krankengymnastikraum und Raum für Bewegungstherapie
- Massageraum incl. Lymphdrainage und Elektroreiztherapie
- Raum für Sauerstofftherapien und Langzeitinfusionen, Kurz- und Mikrowellentherapie etc.
- Raum für Gruppengespräche und kreatives Arbeiten
- Raum für Fortbildungsveranstaltungen
- Dokumentation und Statistik
- Verwaltungsräume
- Küche, Lehrküche
- Personalräume

Personal

- Onkologisch geschultes ärztliches Personal mit zusätzlichen Erfahrungen auf den Gebieten der Biotherapie, Immunologie, Naturheilkunde und Schmerztherapie (möglichst aus verschiedenen Fachgebieten)
- Psycho-onkologischer Dienst (Psychologe, Ergo-, Musiktherapeut)
- Krankenhauspflegepersonal
- Medizinisch-technischer Dienst
- Wissenschaftler mit besonderer Erfahrung auf dem Gebiet der Immunologie und Zellkulturforschung
- Dokumentationsassistent mit Kenntnissen auf dem Gebiet der Datenerfassung, Datenverarbeitung und der Statistik
- Assistent für Massage- und Krankengymnastik mit Erfahrungen auf dem Gebiet der Lymphdrainage
- Koch und Ernährungsberater mit Erfahrungen und Kenntnissen auf dem Gebiet der Vollwerternährung und Diät
- Küchenpersonal
- Verwaltungspersonal, Wirtschafts- und Funktionsdienst
- Sonstiges Personal

Korrespondenz an:

Dr. med. Dr. rer. nat. Dipl.-Phys. E. Dieter HAGER,
Klinik für Angewandte Immunologie und Biomedizin,
Tischberger Str. 5-8,
D-6748 Bad Bergzabern.