

1 Integrative Onkologie: ein holistischer Ansatz

Harald Matthes

1.1 Definitionen

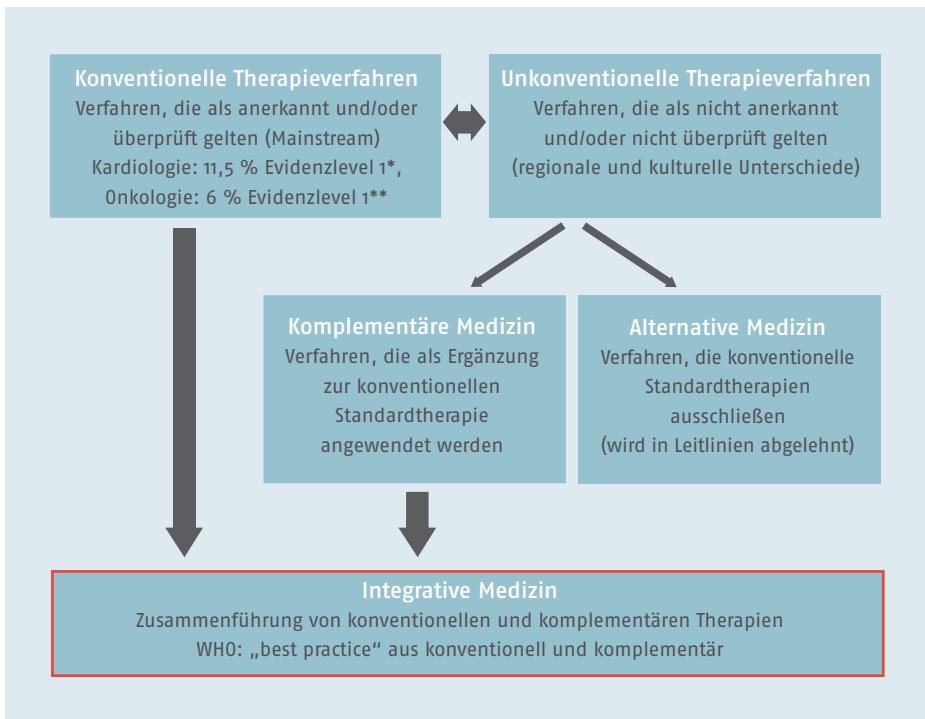
1

Gemäß der WHO-Definition wird der Begriff **integrative Onkologie** beschrieben als „best practice“ von konventioneller und komplementärer Medizin (Ong et al. 2005). Konventionelle Therapien sind dabei alle Verfahren, die anerkannt und/oder als überprüft gelten. Davon abgegrenzt werden die sogenannten unkonventionellen Therapieverfahren definiert, die als nicht anerkannt und/oder überprüft gelten (Abb. 1.1). Bei einer Bewertung der Evidenz der verschiedenen Handlungsfelder in der Medizin kommen Studien zu dem Ergebnis, dass in der Kardiologie mit der höchsten Evidenz 11,5 % (Tricoci et al. 2009) und in der Onkologie 6 % (Poonacha u. Go 2011) der Leitlinienempfehlungen auf dem Evidenzlevel Ia/Ib beruhen. Somit stellt der Akt der Anerkennung für die evidenzbasierte Medizin (EbM) einen wesentlichen Faktor dar, der interkulturell sehr unterschiedlich ist. Trotz teilweise guter Studienlage dürfte im deutschsprachigen Raum Akupunktur weiterhin (noch) als unkonventionelles Verfahren angesehen werden, hingegen gilt sie in China als konventionelle Methode.

Die unkonventionellen Therapieverfahren werden in alternative und komplementäre Therapieverfahren unterteilt. Dabei liegt der Unterschied weniger in der Methode selbst, als vielmehr in ihrer Anwendung: Wird anstelle eines konventionellen ein unkonventionelles Verfahren angewendet, so handelt es sich um alternative Medizin, da dieses Verfahren unter Weglassung der konventionellen Medizin geschieht (lat. alternare = abwechseln). Wird hingegen das unkonventionelle Verfahren ergänzend zur konventionellen Therapie angewendet, spricht man von komplementärer Medizin (lat. complementum = Ergänzung).

Integrative Medizin ist nach der WHO dann eine sinnvolle Synthese von konventioneller und komplementärer Medizin im Sinne einer „Best Practice“, wenn eine (multimodale) Konzeptualisierung zum Einsatz kommt, bei der ein Gesamtkonzept aus Wirkungen und Wechselwirkungen wohlüberlegt ist und angewendet wird (Ong et al. 2005).

Es wird in diesem Kapitel ausgeführt, dass Integrative Medizin mehr ist als „Best Practice“ im WHO-Sinne, da sie die Integration aller drei EbM-Säulen nach David Sackett beinhaltet, die Einbeziehung aller Stratifizierungsebenen in der Medizin mit ihren jeweiligen Therapieebenen (biologisch, personalisiert und individualisiert) berücksichtigt und einen Methodenpluralismus praktiziert.

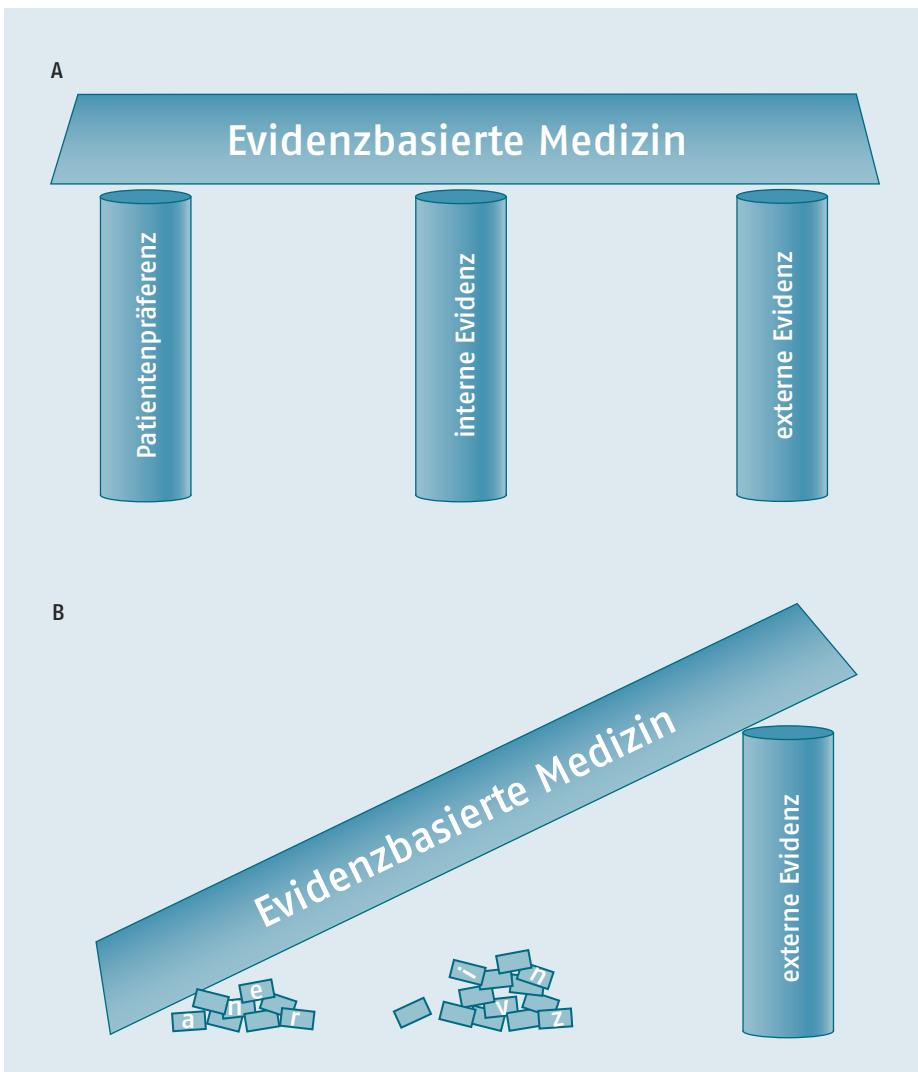


● Abb. 1.1 Definition der Integrativen Medizin. *Tricoci et al. 2009, ** Poonacha u. Go 2011

1.2 Evidenzbasierte Medizin in der integrativen Onkologie

Die evidenzbasierte Medizin (EbM) beruht nach ihrem Begründer David Sackett auf drei unabhängigen Säulen: der externen und der internen Evidenz sowie der Patientenpräferenz. Therapieempfehlungen werden gemäß EbM in der konventionellen Onkologie meist auf der Grundlage von Leitlinien gegeben. Dabei wird die Evidenzbasierung von Leitlinien ärztlicherseits meist überschätzt (Poonacha u. Go 2011; Tricoci et al. 2009). In der Erarbeitung der meisten onkologischen Leitlinien beschränkt sich die EbM fast ausschließlich auf die Aufarbeitung der externen Evidenz (Recherche und Bewertung der Studienlage). David Sackett selbst warnte jedoch vor der Gefahr einer EbM, die allein auf der Säule der externen Evidenz beruht. Er erkannte bereits früh, dass die einseitige Anwendung von Studienwissen im Sinne einer alleinigen Anwendung der externen Evidenz zu einer „Tyrannei der Medizin“ führt, da ohne Berücksichtigung der beiden anderen Säulen die reine Faktenmedizin die Medizin inhumanisiert (Sackett et al. 1997; ● Abb. 1.2). Nur wenn die interne Evidenz (klinische Expertise/persönliche Erfahrungen und manuelle Fähigkeiten (Skills) des Arztes) und die der Patientenpräferenz mit berücksichtigt werden, entsteht eine wirkliche EbM (Sackett et al. 1997). Dabei meint die Patientenpräferenz, dass sich der Patient nach gründlicher Aufklärung über verschiedene Behandlungsalternativen selbstbestimmt entscheidet und dieses in einen Behandlungsplan einfließt.

Ärztliche „Faktenanwendung“ ist die Basis für den Patientenwunsch nach Auskunft über den therapeutischen Nutzen. Dazu muss Medizin, wie nach der Definition von K. D.



• Abb. 1.2 A Drei Säulen-Konzept der evidenzbasierten Medizin nach D. Sackett. B Wird evidenzbasierte Medizin auf nur eine Säule der externen Evidenz reduziert, führt dies zu einer Tyrannie der Medizin.

Bock „eine Anwendungs- und Handlungswissenschaft sein, die Methoden und Theorien anderer Wissenschaften – der Naturwissenschaften, der Lebenswissenschaften, der Psychologie und der Sozial- und Geisteswissenschaften – unter dem Gesichtspunkt ihrer Brauchbarkeit für die Erkennung, Behandlung und Vorbeugung von Krankheiten auswählt, modifiziert und empirisch Regeln für die Anwendung in Forschung und Praxis der Medizin erarbeitet“ (Bock 1993).

Medizin als Handlungswissenschaft hat daher dem Patienten – nach D. Sackett basierend auf allen drei Säulen der EbM – die besten Handlungsempfehlungen zur selbstbestimmten Abwägung zu unterbreiten und den Behandlungsplan danach auszurichten. Dabei steht dem **generellen Wirksamkeitsnachweis** durch die externe Evidenz die individu-

2 Holistisches Konzept der Karzinogenese

Harald Matthes

2.1 Somatische Karzinogenese

Integrative Onkologie mit ihrem Anspruch die Mehrdimensionalität des Menschen in Diagnostik und Therapie ebenso zu berücksichtigen, wie diese in ▶ Kap. 1.3 umrissen ist, muss auch die Krebserkrankung diesbezüglich konzeptualisieren.

Im Allgemeinen dürfte heute noch weiterhin die Sicht vorherrschen, dass Krebs ursächlich ein zelluläres bzw. genetisches Problem darstellt. Grundlage dafür ist einerseits die Sicht, dass eine Krebsgeschwulst meist durch eine erhöhte Proliferation und Invasion der Zellen gegenüber ihrem umgebenden Gewebe charakterisiert ist und andererseits vermehrt genetische Aberrationen auftreten. Lange Zeit waren dafür die Arbeiten von Vogelstein et al. mit dem Nachweis der verschiedenen genetischen Veränderungen in der Adenom-Karzinom-Sequenz eine der Grundlagen (Cho u. Vogelstein 1992a, b). Dabei konnte gezeigt werden, wie die Aktivierung von Onkogenen und der Verlust von Tumorsuppressorgenen die Adenom-Karzinom-Sequenz zu bedingen scheinen (● Abb. 2.1).

Diesem reduktionistisch-partikularistischen Modell, bei dem der Organismus die Summe seiner Teile (Zellen) darstellt, steht heute das systemisch-holistische Modell gegenüber. P. A. Weiss formulierte dies 1970 wie folgt: „In a system, the structure of the whole coordinates the play of the parts. – In einem System koordiniert die Struktur des Ganzen das Spiel der Teile.“ (Weiss 1973). Damit ist natürlich auch indirekt die Frage gestellt: Wer oder was ist dieses Ganze? In ▶ Kap. 1.4 wurde bereits auf das „Unteilbare“, das Individuum, verwiesen, was später noch auszuführen ist.

Kennzeichnend für einen Organismus in der systemischen Betrachtung sind dabei die von P. A. Weiss bereits genannten, folgenden Merkmale: Die Eigenschaften des Ganzen können nicht auf die Eigenschaften seiner Teile zurückgeführt werden. Es treten unerwartete, überraschende, nicht aus den Teilen vorhersagbare Eigenschaften auf und das Ganze hat einen höheren Grad an Determinismus, Regelmäßigkeit, Erklärbarkeit und Vorhersagbarkeit als seine Teile (Weiss 1970; Weiss 1973).

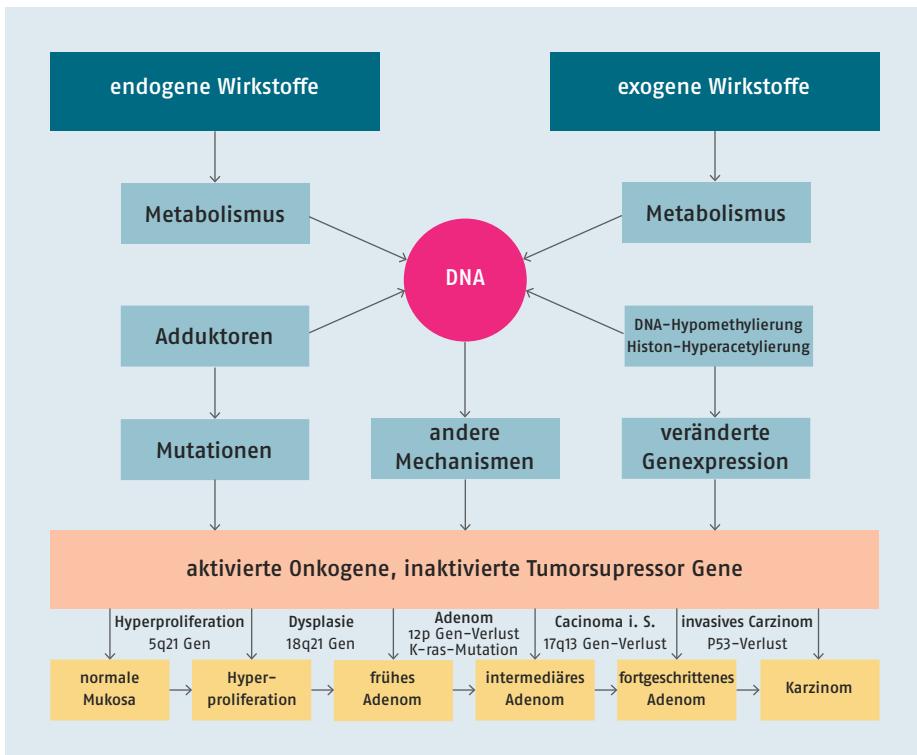


Abb. 2.1 Pathophysiologisches Modell zur Modellierung einer Adenom-Karzinom-Sequenz am Beispiel des kolorektalen Karzinoms mit endogenen und exogenen (nutritiven) Faktoren (Onkogene = Wachstumsgene, Tumorsuppressorgene = Differenzierungsgene).

2.2 Tissue Organization Field Theory

Sonnenschein u. Soto haben 1999 erstmals das Zellularparadigma dem Organismusparadigma in der Krebstheorie gegenübergestellt (Sonnenschein u. Soto 1999). Das Zellularparadigma geht davon aus, dass die G0-Ruhephase der Zelle deren natürlicher (einflussfreier) Zustand ist und die Regulation und Kontrolle der Zelle positiv durch z. B. Wachstumsfaktoren reguliert werden. In der „somatischen Mutationstheorie“ wird Krebs als Proliferationserkrankung aufgefasst, bei der die Onkogene die Zellteilung stimulieren. Demgegenüber sieht das Organismusparadigma von Sonnenschein u. Soto die Proliferation der Zelle als deren (einflussfreien) Zustand an, bei der die Regulation und Kontrolle der Zelle negativ durch das die Zelle umgebende Gewebe reguliert wird. Die daraus resultierende Theorie nannten sie „Tissue Organization Field Theory“, da Krebs als eine Regulationserkrankung angesehen wird, bei der die Zelle ungebremst der geweblich-organismischen Regulation entzogen ist (Sonnenschein u. Soto 1999; Soto u. Sonnenschein 2005).

In der „Tissue Organization Field Theory“ (Sonnenschein u. Soto 1999) liegt somit das Regulativ im Organismus, bei dem dann in der Krebsentstehung „die Struktur des Ganzen das Spiel seiner Teile nicht mehr koordiniert“ (Weiss 1973). Der multizelluläre Organismus besteht aus vielen diskreten Feldern von Gewebeerhaltung und Gewebeorganisa-

tion. Jedes dieser sogenannten morphogenetischen Felder umfasst das Parenchym und Stroma der jeweiligen Organe in einer Dreidimensionalität mit örtlicher und zeitlicher Information. Ein solches morphogenetisches Feld ist ein Areal im Organismus, aus dem in einem Prozess der „übergeordneten“ Selbstorganisation eine komplexe Struktur hervorgeht. Ein solches morphogenetisches Feld kann durch sogenannte Induktoren weiter aufgegliedert und in Unterfelder differenziert werden (Müller u. Hassel 1999). In der Embryogenese steuert ein solches morphogenetisches Feld die Organogenese, im adulten Organismus reguliert es Architektur und Funktion mit Gewebeumsatz, -regeneration und dessen Heilung bei Verletzungen. Ein solches Feld ist der primäre Ort der Störung bei Krebs und stellt den primären Angriffsort von Karzinogenen dar (Sonnenchein u. Soto 1999; Soto u. Sonnenchein 2005). Bissell et al. zeigten, dass Tumorzellen wie auch Tumorstammzellen der Gewebeplastizität und deren Regulation durch das Microenvironment unterliegen (Bissell et al. 1999; Bissell u. Labarge 2005).

Die „Tissue Organization Field Theory“ von Sonnenchein u. Soto hat sich durch weitere Forschungen zum Einfluss eines Microenvironments auf die Karzinogenese bei verschiedenen Tumoren weiter verfestigt (Elfenbein et al. 1995; Emon et al. 2018; Himbert et al. 2017; Mbeunkui u. Johann 2009; McAllister et al. 2019; Relation et al. 2017; Rothschild u. Banerjee 2015). Aber auch die Grundannahme, dass Zellen in ihrem (einflussfreien) Zustand proliferieren und nicht in der G0-Phase verharren, wenn sie z. B. in eine Petrischale mit Nährmedium kommen, gilt für die meisten Zellen. Ferner konnte auch gezeigt werden, dass genetisch mutierte Krebszellen – in gesundes Gewebe eingebracht – ihre Malignität verlieren (Deng et al. 1996; Lovell et al. 1999; Screamont et al. 1997) oder aber umgekehrt benachbarte gesunde Zellen zur malignen Transformation anregen können (Goldenberg u. Pavia 1981, 1982; Ozen et al. 1997; Pathak et al. 1998). Eine Übersicht über diese Phänomene findet sich bei Kienle u. Kiene (2003).

Krebs entsteht somit aus einer Störung des Gewebe-Organisationsfeldes durch Störung der Kommunikation von Zellen, Stroma/Organ mit Verlust der Proliferationshemmung und damit Gewebedifferenzierung. Tumorsuppressorgene können damit als Differenzierungsgene angesehen werden, die die Proliferation hemmen und das Gewebe differenzieren/entwickeln. Der Verlust an Tumorsuppressorgenen bzw. deren Inaktivierung führt dann zu Krebs (Abb. 2.1).

Bereits vor über 20 Jahren hat M. Sporn zum Krebsplan des amerikanischen Präsidenten Nixon im Lancet-Artikel „The war on cancer“ ebenfalls den reduktionistisch-partikularistischen Wissenschaftsansatz in der Onkologie hinterfragt (Sporn 1996). Dabei führte er aus, dass Krebs nicht auf ein zelluläres Problem zurückgeführt werden kann, sondern „eine Erkrankung des ganzen Organismus“ sei, ein „komplexes Versagen der Homöostase und der kontextuellen Kommunikation von Epithel und Mesenchym.“ J. Devitt beschreibt Krebs als die Befreiung des embryonalen Wachstumspotenzials von seinen Wachstums-hemmungen (Devitt 1994) bzw. Differenzierungseinflüssen. Beides reflektiert die Tatsache, dass Onkogene nichts anderes als Wachstumsgene sind und andererseits Tumorsuppressorgene Differenzierungsgene darstellen und deren Verlust ebenfalls in die Karzinogenese einmünden kann. Diese Formulierungen entsprechen ebenso den pathologischen Beschreibungen der Histologien von Krebsgewebe, wo die Entdifferenzierung graduiert in vier Stufen klassifiziert wird. Weist das Tumorgewebe noch hohe Ähnlichkeiten mit seinem Ursprungsgewebe auf, so erhält es im Grading ein G1. Ist es stark entdifferenziert und erinnert an noch undifferenziertes embryonales Gewebe, so entspricht dies dem Grading G4. Damit wird heute von führenden klinischen Onkologen der systemische bzw.

organismische Ansatz ebenso formuliert, wie dies die „Tissue Organization Field Theory“ aus der Grundlagenforschung heraus getan hat.

Die Bezeichnung Krebs weist auf dieses Phänomen der zeitlichen Entdifferenzierung im Tumorgeschehen hin, da das differenzierte Ursprungsgewebe wieder rückwärts zu einer embryonalen Entdifferenzierungsstufe regrediert, analog eines rückwärts schwimmenden Krebses.

2.3 Einfluss der psychisch-spirituellen Dimension des Menschen auf die Karzinogenese

Eine holistische Krebsbetrachtung, wie sie für ein integrativ-medizinisches Verständnis notwendig ist, muss auch die Mehrdimensionalität des Menschen inkludieren. Schon bei der somatischen Karzinogenese erscheint, wie oben dargestellt, das Raum-Zeit-Kontinuum gestört, da bei der Karzinogenese im morphogenetischen Feld der organismische Reifungsgrad und damit die Gewebedifferenzierung zurück zu früheren Entwicklungszuständen regrediert.

Hebt man auf die biologisch-systemische Ebene von P.A. Weiss ab und dessen Aussage: „In einem System koordiniert die Struktur des Ganzen das Spiel der Teile“ (Weiss 1973), so muss natürlich nach dieser Struktur des Ganzen gefragt werden. Wäre diese Struktur bereits selbst im biologischen System abgebildet, würde sie auch benannt werden. Es handelt sich somit um eine Kraft, die in einem Gesamtorganismus die Einzelteile (Organe, Gewebe (morphogenetische Felder), Zellen, Moleküle/Gene) reguliert/koordiniert oder anders ausgedrückt zu einer (unteilbaren) Einheit verbindet. Damit wird indirekt schon auf das Individuum (lat. *individuus* = unteilbar) des Menschen hingewiesen.

Die Bezeichnung dieser Kraft wird je nach Menschenbild einen anderen Namen erhalten. Bei klarem Bekenntnis zum Pluralismus in der Medizin ist jedoch eine Medizin ohne ein Menschenbild nicht möglich, wie die langjährige Diskussion im Pluralismus-forum an der Bundesärztekammer zeigte (Girke et al. 2006). Jede(r) Ärztin/Arzt hat ein solches Menschenbild, wenn auch häufig nicht explizit abrufbar. In der Antike bzw. im klassischen Humanismus wird diese Kraft Geist bzw. Spiritus genannt. Diese organismische Kraft, die die Einzelteile zu einer Einheit zusammenschließt, bedarf der Benennung. Auch der Materialist bzw. Reduktionist kommt nicht umhin eine solche Kraft zu benennen, da allein das Herstellen einer Homöostase im Organismus ein aktiver, Entropie-reduzierender Prozess ist und nicht „von allein“ geschieht (Glansdorff et al. 1974). Gemäß der Naturwissenschaft entsteht jede Aktion durch eine wirkende Kraft (Prigogine u. Gehenau 1986).

Auch der Begriff der Salutogenese beinhaltet indirekt diese Kraft, bezeichnet sie doch die Fähigkeit des Organismus sich zu regenerieren und als Ganzes zu heilen. Dies impliziert für viele komplementäre Medizinsysteme die Sicht auf Gesundheit und Krankheit in dem Sinne, dass Gesundheit ein aktiver Prozess des Gesamtorganismus darstellt, bei dem der Gesamtorganismus die Fähigkeit zur Homöostase/Selbstregulation besitzt. Krankheit hingegen stellt die temporäre oder endgültig vorzeitige Zukunftsbeschränkung des Individuums dar (Schad 1998).

Ein kurzer Exkurs zum stufenweisen Sterbeprozess des Menschen kann diese organismische Kraft in ihrer Komplexität verdeutlichen. Es können drei Stufen eines organismischen Sterbeprozesses differenziert werden:

3 Onkologische Behandlungsroutine und ihre humanen Defizite

Ralf-Dieter Hofheinz

3.1 Einführung

Kurz nach seinem Amtsantritt im Jahr 2018 als neuer Präsident des Weltärztekongresses hat Leonid Eidelman vor einer „Burnout-Pandemie unter Ärzten“ gewarnt. „Der Burnout von Ärzten“, so zitierte das Deutsche Ärzteblatt Eidelmann damals, sei „ein Symptom für ein größeres Problem – ein Gesundheitssystem, das Ärzte zunehmend überlastet und ihre gesundheitlichen Bedürfnisse unterbewertet“. Nahezu 50 % der zehn Millionen Ärzte weltweit, so Eidelmann, zeigten Symptome eines Burnouts (www.aerzteblatt.de/archiv/201937/Weltaerztekongress-Warnung-vor-Burnout-Pandemie). Ein breiter gesellschaftlicher Diskurs in Deutschland ist angesichts dieser alarmierenden Zahlen kaum erkennbar. Ursachen für dieses Phänomen sind sicher vielfältig. Hauptprobleme moderner Medizin sind die zunehmende Bürokratisierung, Technisierung und „SOP-isierung“, die – wenn man so will – eine schleichende Entfremdung des Arztes vom Patienten nach sich zu ziehen vermögen und die Bedingungen für eine individualisierte, möglicherweise auch kreative und/oder zeitintensivere Interaktion mit Patienten verschlechtern.

Der folgende Beitrag möchte eine Bestandsaufnahme der Literatur über das oben beschriebene Phänomen für den Bereich der Medizinischen Onkologie geben. Es sollen zunächst Daten zur Prävalenz des (selbst berichteten) Burnouts und zur Arbeitszufriedenheit von Onkologen dargestellt und im Anschluss schlaglichtartig Konsequenzen für die Arztgesundheit, die Arzt-Patienten-Interaktion und das Gesundheitssystem erörtert werden. Im dritten Teil dieses Beitrags werden individuelle und auf Organisationsebene implementierbare Interventionen beschrieben, die die Resilienz verbessern und die Arbeitsumstände optimieren können. Die Vielfalt der Medizinsysteme und kulturellen Besonderheiten gebietet Beschränkung. Dieser Beitrag nimmt insofern vornehmlich die Arbeitsbedingungen und Gegebenheiten in den westlichen Medizinsystemen in den Blick.

3

3.2 Arbeitszufriedenheit und Burnout in der Onkologie

Betrachten wir zunächst die Arbeitsumstände der Krankenhausärzte in Deutschland allgemein nach dem Marburger Bund Monitor 2019, dessen Ergebnisse im Januar 2020 vorgestellt wurden (Korzilius 2020). Drei Viertel der 6500 Ärzte, die sich an dieser Umfrage

beteiligten, gaben an, dass sie durch die Gestaltung der Arbeit gesundheitlich beeinträchtigt werden. 15 % der Befragten hatten aus diesem Grund bereits ärztliche oder psychotherapeutische Hilfe in Anspruch genommen. Diese Belastungen führen dazu, dass der Trend zur Teilzeitarbeit ungebrochen ist (2013: 15 %, 2019: 26 %). Vollzeit Tätige gaben an, im Schnitt 56,5 Wochenstunden zu arbeiten, 25 % der Befragten berichteten über mindestens zehn Überstunden pro Woche. Die massive Zunahme der Verwaltungstätigkeiten im Arbeitsalltag wird erkennbar daran, dass 35 % der Ärzte mindestens vier Stunden pro Tag mit Bürokratie beschäftigt waren (Vergleichswert von 2013: 8 %).

Die beschriebenen Belastungen scheinen insbesondere bei Jüngeren ein Problem zu sein. In einer bundesweiten Datenerhebung bei Ärzten sowie Pflegenden unter 35 Jahren wurden deren Arbeitsbedingungen und der Gesundheitszustand erfasst (Raspe et al. 2019). Insgesamt wurden Daten von 855 Ärzten (60,4 % Frauen) berichtet. Die Wochenarbeitszeit war weitaus höher als in der Pflege (> 48 Stunden/Woche: 71 % versus 10 %, p < 0,01). Mehr als 70 % der jungen Angestellten im Krankenhaus berichteten Burn-out-Symptome. 22 % der Ärzte und 15 % der Pflegenden gaben an, gegen den Arbeitsstress bereits Medikamente eingenommen zu haben. Von verbalen und körperlichen Aggressionen durch Patienten waren Pflegende häufiger betroffen als ärztliches Personal. Von jährlich mehr als vier verbalen Angriffen durch Patienten berichteten 84 % der Pflegenden und 70 % der Ärzte. 74 % der Pflegenden und 34 % der Ärzte berichteten, mehr als vier körperlichen Angriffen pro Jahr ausgesetzt gewesen zu sein. Die Ausprägung psychosozialer Arbeitsbelastungen und einer erhöhten Neigung zum Überengagement war unter den Teilnehmern dieser Befragung im Vergleich mit nationalen und internationalen Untersuchungen sehr hoch. Diese Belastungen waren mit einem reduzierten Gesundheitszustand und einem deutlich erhöhten Burnout-Risiko assoziiert. Von Ärzten wurde als wünschenswerte Maßnahmen für eine Verbesserung der Arbeitsbedingungen u.a. genannt: Reduktion der Dokumentationspflichten (88 %), Optimierung der persönlichen Weiterbildung (86 %) sowie Reduzierung des Einflusses der Ökonomie auf fachliche Entscheidungen (86 %).

Bevor die Daten zur Burnout-Prävalenz bei onkologisch Tätigen dargestellt werden, bedarf es einer kurzen Definition dieses Syndroms. Allgemein akzeptierte Diagnosekriterien existieren zwar nicht, und die Diagnose Burnout-Syndrom ist nicht im Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV) aufgeführt. Die Definition des Burnouts umfasst eine Bandbreite psychischer Probleme und Störungen im Kontext insbesondere beruflicher Belastungen. Auf der Grundlage des weltweit am häufigsten eingesetzten Burnout-Fragebogens, des Maslach Burnout Inventory (MBI), lassen sich drei Dimensionen des Burnout-Syndroms benennen (Maslach et al. 1996): 1. Emotionale Erschöpfung, resultierend aus einer übermäßigen emotionalen oder physischen Anstrengung (Stress-Dimension); 2. Depersonalisation, d.h. Herstellen einer zunehmenden Distanz z.B. zwischen Arzt und Patienten mit zunehmender Gleichgültigkeit, Zynismus etc.; 3. Erleben von Misserfolg, d.h. ein Gefühl trotz Überlastung keine Erfolge zu erzielen. Die Diskrepanz zwischen Anforderungen und Leistungen wird als persönliche Ineffizienz erlebt.

Die Lebenszeit-Prävalenz eines selbst berichteten Burnouts in Deutschland wurde in der bevölkerungsrepräsentativen „Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1)“ untersucht und mit 4,2 % angegeben. Die sogenannte 12-Monats-Prävalenz lag bei 1,5 %. (Maske et al. 2016). Dabei war das Risiko bei Frauen größer als bei Männern (5,2 % versus 3,3 %). Die höchste Prävalenz fand sich in DEGS1 bei Menschen zwischen 40 und 59 Jahren und bei Menschen mit mittleren und hohen sozioökonomischen Status.

■ Tab. 3.1 Ausgewählte Burnout-Prävalenzstudien; ergänzt und modifiziert nach Murali et al. 2018 (ältere Literatur dort)

Autor	Region	Jahre	N	Population	Fragebogen	Burnout-Rate (%)
Whippen	USA	1990	598	Onkologen	Studien-spezifisch	56
Allegra	USA	2003	1740	Onkologen	Studien-spezifisch	62
Glasberg	Brasilien	2004/5	102	Onkologen	MBI	69
Blanchard	Frankreich	2010	204	Hämatoonkologen	MBI	44
Roth	Internatio-nal	2010	410	Pädiatrisch Onkologen	MBI	38
Mordant	Europa	2010	404	Chirurgische Onkolo-gen (Assistenten)		25
Shanafelt	USA	2012/13	1490	Onkologen	MBI	45
Rath	USA	2013	436	Gynäkoonkologen	MBI	32
Eelen	Flandern	2012/13	70	Onkologen	MBI	≈ 50
Shanafelt	USA	2013	1345	Onkologen (Assistenten)	MBI	34
Leung	Australasien	2013	220	Strahlentherapeuten	MBI	37
Banerjee	Europa	2013/14	737	Onkologen < 40	MBI	71
Lazarescu	Frankreich	2013/14	239	Strahlentherapeuten	MBI	70
Mampuya	Japan	2015/16	87	Strahlentherapeuten	MBI	21
Paiva	Brasilien	2016/17	227	Onkologen	MBI	58
Osborn	USA	2017/18	125	Strahlentherapeuten (Assistenten)	Studien-spezifisch	47
Medscape	USA	2019	n. a.	Onkologen	n. a.	42

MBI: Maslach Burnout Inventory; n. a.: nicht angegeben

Interessant in dieser Analyse war darüber hinaus, dass bei etwa 70% derjenigen, bei denen innerhalb der vergangenen zwölf Monate ein Burnout-Syndrom diagnostiziert wurde, auch Kriterien für eine psychische Störung nach DSM-IV erfüllt waren (hauptsächlich somatoforme, affektive und Angststörungen).

In ■ Tab. 3.1 sind einige wesentliche Daten und Studien aufgelistet, aus denen die Prävalenz von in onkologischen Fächern Arbeitenden zu ersehen ist.

Der „2020 Medscape National Burnout and Suicide Report“ – erhoben an insgesamt 15 180 Ärzten mittels eines Online-Fragebogens im Sommer 2019 – beschreibt eine Burn-

4 Arzneimittelfrage in der Integrativen Medizin

Harald Matthes

Auch wenn die ganze Welt mich täuscht, weiß ich doch, dass ich es bin, der getäuscht wird. (Augustinus)

Die Diskussion um die Wirksamkeit der verschiedenen Arzneimittel der besonderen Therapierichtungen, insbesondere der Homöopathie, macht es erforderlich, für ein Buch über integrative Onkologie grundsätzliche Fragen zu beleuchten.

Geht es bei den Phytotherapeutika als Gesamtextract meist um Fragen nach der Leitsubstanz, wie diese normiert und definiert ist, und welche Wechselwirkungen und unerwünschten Arzneimittelwirkungen bekannt sind, so wird die Wirksamkeit der Homoöopathika als besondere Therapierichtung von Kritikern mit dem einfachen Argument infrage gestellt, dass dort, wo keine Wirksubstanz (kein Molekül) vorhanden ist, auch keine über einen Placeboeffekt hinausgehende Wirksamkeit bestehen kann.

Noch komplexer ist die Wirksamkeitsbeschreibung bei den Anthroposophika, die ebenfalls zu der Gruppe der besonderen Therapierichtungen gehören, da hier die verschiedenen Wirkebenen eines Arzneimittels in einem Verhältnis zu den verschiedenen Daseinsebenen (sog. Wesensglieder) stehen und ihre Wirksamkeit entfalten.

Um diese komplexen Fragestellungen in einem ersten Schritt zu entwirren und einen wissenschaftlich kritischen Zugang zu bekommen, bedarf es zunächst einer erkenntnistheoretischen Vorüberlegung, um dann die Wirksamkeitsebenen von Arzneimitteln zu beleuchten.

4.1 Erkenntnistheoretische Grundlagen der Heilmittelwirkungen

1931 erschien das Buch „Entstehung und Entwicklung einer wissenschaftlichen Tatsache – Einführung in die Lehre vom Denkstil und Denkkollektiv“ von Ludwik Fleck (Fleck 1935), einem Mikrobiologen, Immunologen und Erkenntnistheoretiker. Darin zeigt er auf, wie bestimmte Denkstile und damit „Erklärungsmodelle“, Weltsichten bzw. Weltanschauungen unter bestimmten historischen und sozialen Faktoren vorherrschend werden. Er gilt daher als ein Vordenker einer historischen Epistemologie. Thomas S. Kuhn griff 1967 viele Gedan-

ken von L. Fleck in seinem Buch „Die Struktur wissenschaftlicher Revolutionen“ (Kuhn 1967) auf und prägte den Begriff des Paradigmas als die Gesamtheit von Grundauffassungen in einer Periode einer wissenschaftlichen Fachdisziplin, wie z. B. der Medizin.

Eine dieser (reduktionistischen) Grundauffassungen in der Medizin war die Auffassung, dass Arzneimittelwirkungen nur über eine Substanz (Materie/Molekül) möglich sind und der „Wirkmechanismus“ nach Möglichkeit aufzuklären sei. Implizit wurde dabei die Auffassung vertreten, dass Medizin eine reine Naturwissenschaft sei. 1845 hatte bereits der Physiologe Emil du Bois-Reymond zusammen mit Ernst Wilhelm von Brücke und Heinrich Wilhelm Dove die „Physikalische Gesellschaft zu Berlin“ gegründet und später noch mit Hermann von Helmholtz und Carl Ludwig die anti-vitalistische und materialistisch-mechanistische Position in der Medizin vertreten.

Interessanterweise hielt du Bois-Reymond dann 1880 die Rede: „Die sieben Welträtsel“ und stellte die Fragen: Was ist Materie und Kraft? Woher kommt der Ursprung der Bewegung? Woher kommt das Leben? Woher stammt der Zweck in der Natur? Woher kommt die bewusste Empfindung in den unbewussten Nerven? Woher kommt das vernünftige Denken der Sprache? Woher stammt der „freie“, sich zum Guten verpflichtet fühlende Wille (du Bois-Reymond 1912)?

Vier der sieben Fragen sah du Bois-Reymond als prinzipiell nicht wissenschaftlich erklärbar an und bezeichnete diese daher als transzendent. Er benutzte den berühmt gewordenen Ausspruch: „Ignoramus et ignorabimus“ (lat. „Wir wissen es nicht und wir werden es niemals wissen“), der später dann zu dem sogenannten Ignorabimus-Streit führte (Gerhard 2007). Aus heutiger Sicht entspricht die Auffassung von du Bois-Reymond dem Sientismus.

Der naturwissenschaftlichen Auffassung, dass eine Arzneimittelwirkung allein durch die Substanz (Molekül) im Sinne eines materiellen Wirkmechanismus (Schlüssel-Schloss-Prinzip) nachzuweisen sei, wurde bereits Ende der 1970er (Kienle u. Burkhardt 1976)/ Anfang der 1980er Jahre durch Gerhard Kienle und Rainer Burghardt in dem Buch „Der Wirksamkeitsnachweis für Arzneimittel – Analyse einer Illusion“ (Kienle u. Burkhardt 1983) widersprochen. Diese Auseinandersetzungen mit dem herrschenden Arzneimittelverständnis hatten damals zu weitreichenden Änderungen des Arzneimittelgesetzes von 1976 geführt (Burkhardt u. Kienle 1982). Der Disput ging bis zum Bundessozialgericht, wo die Frage nach der Bedeutung des herrschenden Paradigmas und deren rechtliche Auswirkungen für die (Arzneimittel-)Gesetzgebung geklärt wurden.

Das Ergebnis war die Feststellung, dass es verschiedene Paradigmen und Weltanschauungen gibt, die aber alle transzendenten Natur sind und in ihren Grundauffassungen wissenschaftlich weder bewiesen noch widerlegt werden können, sondern als jeweils gleichberechtigte Annahmen anzusehen sind. Eine wissenschaftliche Überprüfung kann erst dann stattfinden, wenn aus diesen (transzendenten Grundauffassungen) Ableitungen bzw. Auswirkungen für die einzelnen Wissenschaftsdisziplinen erfolgen.

Diese erkenntnistheoretisch begründete Feststellung der gleichberechtigten „transzendenten“ Grundauffassungen hinter den Medizinsystemen hat den Begriff des notwendigen „Pluralismus in der Medizin“ geprägt. Dieser besagt, dass die verschiedenen Medizinsysteme mit ihren unterschiedlichen Grundauffassungen (Ayurvedische Medizin, Traditionelle Chinesische Medizin (TCM), Naturheilkunde, Anthroposophische Medizin, Mind-Body-Medizin, Homöopathie etc.) prinzipiell als „transzendenten“ Systeme gleichberechtigt neben dem herrschenden (ebenfalls transzendenten) Paradigma stehen, solange die aus ihnen folgenden Ableitungen bzw. Auswirkungen nicht widerlegt sind

(Falsifikation; Popper 1963). Dies befördert den wissenschaftlichen Wettstreit in einer pluralistischen Medizin (Zuck 2005) und die stetige Überprüfung der Grundannahmen durch Falsifikation. Durch den Nachweis von immanenten Inkonsistenzen bzw. Widersprüchen oder Unvereinbarkeiten mit dem zugrunde liegenden „transzendenten“ System (Popper 1973; Popper 1979), könnte dieses System widerlegt werden. Die zentrale methodologische Arzneimittelfrage lautet daher: Wie wird Wirksamkeit, wie wird therapeutische Kausalität erkannt? (siehe dazu ein Rechtsgutachten; Zuck 2007).

Die rechtliche Auseinandersetzung mit dem Pluralismusgebot, der Differenzierung von transzendenten und wissenschaftlich zu klärenden Fragen und deren Falsifikation sowie der Feststellung der „staatlichen Nichteinmischung“ in die Wissenschaft hat im Arzneimittelgesetz von 1976 zur Einrichtung der „Besonderen Therapierichtungen“ geführt (§ 92 Absatz 3a SGB V), da diese Arzneimittelwirkungen postulieren, die nicht dem oben genannten reduktionistischen Arzneimittelverständnis (ein Paradigma unter vielen) entsprechen.

In den 1990er Jahren ging die Diskussion der konventionellen und komplementären Medizin an der Bundesärztekammer weiter (Dialogforum an der Bundesärztekammer, Matthiessen 2013), und die Frage der Bedeutung des Menschenbildes für die Medizin wurde erörtert. Es zeigte sich der Konsens aller Teilnehmer, dass eine Medizin ohne ein Menschenbild nicht möglich ist, da in vielen Handlungssträngen in der Medizin implizit oder explizit transzendentale Grundannahmen (Menschenbilder) zur Anwendung kommen (Girke et al. 2006; Willich et al. 2004). Auch die Frage, welcher Wissenschaft die Medizin angehöre, wurde konsensual bearbeitet: „Medizin ist eine Handlungswissenschaft, die Evidenz (aus Studien und Daten/Erfahrung) schafft, um ihren Nutzen – retrospektiv – zu überprüfen und Evidenz nutzt, um zukünftige Fälle lösen zu können.“ Diese Auffassung weicht nicht von bereits früher festgestellten Zuordnungen der Medizin als Handlungswissenschaft ab (Bock 1993). Für einzelne Fragestellungen nutzt die Medizin zwar Methoden der Naturwissenschaft, der Lebenswissenschaften, der Sozial- und Geisteswissenschaften (Ethik) etc., aber die Frage der Wirksamkeit ist auf der Ebene der Handlungswissenschaft verankert.

Diese weitreichende Feststellung, dass die Medizin eine Handlungswissenschaft ist, die jeweils die beste (evidenzbasierte) Handlungsempfehlung geben sollte, hat damit auch Auswirkungen auf die Arzneimittelfrage. Nicht eine paradigmatische Sicht auf ein Arzneimittel ist entscheidend (Allopathikum, Phytotherapeutikum, Homöopathikum etc.), sondern einzig die empirische Überprüfung durch wissenschaftliche klinische Studien. Dabei ist die Unterscheidung von Wirkung und Wirksamkeit eines Arzneimittels seit der Diskussion von 1976 (Kienle u. Burkhardt 1983) sehr wesentlich und in den letzten zehn Jahren auch zunehmend Gegenstand der Nutzenbeurteilung durch den gemeinsamen Bundesausschuss (GBA) geworden.

Mit dieser Unterscheidung von Wirkung und Wirksamkeit ist gemeint, dass z. B. der blutzuckersenkende Effekt einer Substanz bei Diabetes mellitus zwar eine Wirkung darstellt, die aber nicht als Wirksamkeit im medizinisch-wissenschaftlichen Sinne angesehen werden kann. Für den Nachweis eines therapeutischen Nutzens, also der Wirksamkeit, muss gezeigt werden, dass eine solche Wirkung auch mit einer Auswirkung auf den Krankheitsverlauf (= Wirksamkeit) im Sinne einer Lebensverlängerung oder Reduktion von gesundheitlichen Auswirkungen der Erkrankung (Komplikationen) verbunden ist. Ziel einer medizinischen Handlung inkl. der Arzneimittelverschreibung sollte daher die Verbesserung der Überlebenszeit, der Erhalt oder die Verbesserung der Lebensqualität

5 Anthroposophische Medizin

Harald Matthes

5.1 Grundlagen der Anthroposophischen Medizin

Anthroposophische Medizin (AM) ist ein von Rudolf Steiner (1861–1924) begründetes integratives Medizinsystem, das konventionelle und komplementäre Medizin zu einem umfassenden menschenkundlichen Konzept verbindet. Die pathogenetisch orientierte konventionelle Medizin wird dabei mit salutogenetisch- und ressourcenorientierter Komplementärmedizin zu einem auf dem humanistischen Menschenbild (Leib, Seele und Geist) basierten Gesamtsystem verbunden. Spezifisch für die AM ist die Differenzierung des Leibes gemäß eines Schichtendeterminismus (als sog. Wesensglieder bezeichnet; s. u.) und einer Seelendifferenzierung mit real wirkender Interaktion zum Leib, wie auch zum Geist des Menschen. Entsprechend der Mehrschichtigkeit des Menschen werden die diagnostischen und therapeutischen Verfahren über die konventionellen Verfahren hinaus erweitert. Die Anthroposophika (= Arzneimittel der AM) werden aus dem Mineral-, Pflanzen- und Tierreich entnommen und entsprechend ihrer eigenen Bildprozesse zur Prozessbeeinflussung der Funktionen der Wesensglieder des Menschen bei den verschiedenen Krankheiten verabreicht. Damit gehen die Anthroposophika mit ihrer dynamischen prozessorientierten Wirksamkeit über das mechanistische Modell des Schlüssel-Schloss-(Substanz-Rezeptor-)Prinzips, wie man es in der Allopathie findet, hinaus (► Kap. 4). Spezifische anthroposophisch-pharmazeutische Herstellungsweisen sollen dabei die dynamischen Naturprozesse bei einzelnen Arzneimitteln weiter steigern bzw. zum Ausgleich bringen (Meyer u. Pedersen 2016).

Neben der Pharmakotherapie spielen die nicht pharmazeutischen Interventionen in der AM eine große Rolle. Dazu zählen Körpertherapien, wie verschiedene Bewegungstherapien (Heileurythmie, Bothmer Gymnastik) und Massageformen (z. B. rhythmische Massage, Presselmassage etc.), äußere Anwendungen, Bäder, Einreibungen, Umschläge etc. Zur Regulation und Entwicklung auf der seelischen Ebene werden Kunsttherapien (plastisches Arbeiten mit Ton, Mal-, Musik- und Sprachtherapie) sowie psychotherapeutische Verfahren eingesetzt. Der individuellen Auseinandersetzung mit der Krankheit dient die biografische Gesprächstherapie in der AM. Dabei wird versucht, die multimodalen Therapien durch das multiprofessionelle Team zu einem Gesamtkonzept für den Patienten zu gestalten.

Die Anwendung der AM erfolgt weltweit in ca. 80 Ländern. Die Ärztinnen und Ärzte in den einzelnen Ländern sind meist in eigenen Fachgesellschaften zusammengeschlossen. Die IVAA (Internationale Vereinigung der Anthroposophischen Ärzte) und die IAAP (International Association of Anthroposophic Pharmacists) sind jeweils die Dachorganisationen aller nationalen anthroposophischen Fachgesellschaften. Im deutschsprachigen Raum (D, A und CH) wird den Arzneimitteln der AM eine besondere Zulassung gewährt.

5.2 Die Wesensglieder des Menschen in der AM

Die unterste Ebene ist der **physische Leib** mit seinen physikochemischen Eigenschaften und gleicht der Materie (Raumbildung), wie sie im unbelebten Mineralreich existiert (► Tab. 5.1, untere Zeile).

Eine zweite eigenständige Ebene ergibt sich durch die Qualität des Lebens. Das Leben als emergente Qualität (Heusser 2010), mit seinen Eigenschaften von Wachstum, Autopoiesis, Reproduktion und Stoffwechselprozessen sowie Ernährung, Selbstheilung und Selbstschutz, unterliegt eigenen Gesetzmäßigkeiten, die nicht mit denen der mineralischen Welt erklärbar sind. Diese Lebensschicht des Leibes wird in der AM **Ätherleib oder Lebensleib** genannt. Sie tritt in den Naturreichen erstmals bei den Pflanzen in Erscheinung, geht über die Raumgestalt der Materie hinaus und unterliegt einer Zeitgestalt (► Kap. 2.3 Chronos; ► Tab. 5.1, 4. Zeile) und manifestiert sich bei der Krebsgeschwulst als **Proliferation**.

Eine dritte Ebene des Leibes ergibt sich dort, wo seelische Phänomene in die Leibbildung hineinwirken. Der Anteil der Seele, der in das Leibliche des Menschen hineinwirkt und nur ein Anteil der Seele ist, wird Empfindungsseele genannt und verbindet sich während des Lebens mit den leiblichen Strukturen, die soweit differenziert wurden, dass sie das Seelische aufnehmen können (= Empfindungsleib), zu einer Einheit (Empfindungsseele und Empfindungsleib). Diese Einheit bildet den **Astralleib oder Seelenleib**. Hier treten die Phänomene von Bewusstsein, Schmerz, Lust und Unlust sowie die innere Gefühlswelt mit Wünschen und Intentionen (► Kap. 2.3 Causa finalis; Aristoteles 1989 und die Zeitqualität von Kairos), aber auch zweckgerichtete Bewegung/Eigenbewegung auf. Diese Emergenzstufe hat der Mensch mit dem Tierreich gemein (Heusser 2010; ► Tab. 5.1, 3. Zeile). Auf der leiblichen Ebene bewirkt der Astralleib die **Differenzierung** von Gewebe und ist bei der Krebskrankung vermindert differenzierend tätig.

Eine vierte und höchste leibliche Ebene findet sich beim Menschen dort, wo sich die Phänomene der Selbstreflexion und des Selbstbewusstseins, der Spiritualität sowie Moral und Selbstkontrolle und eigene Sinngebung leiblich offenbaren. Diese geistig wirkende Instanz im Menschen selbst wird als „Ich“ bezeichnet und deren Offenbarung durch und am Leib als die Ich-Organisation. Diese Ich-Organisation stellt die übergeordnet wirkende Kraft im Organismus dar, die die Einheit des differenzierten und vielschichtigen Gesamtorganismus herstellt (► Kap. 2.3 die Causa formalis; Aristoteles 1989; die Struktur des Ganzen, die die Teile koordiniert; ► Tab. 5.1, 2. Zeile; Weiss 1970). Auf leiblicher Ebene bewirkt die Ich-Organisation als Kraft das Zusammenwirken der verschiedenen Organe/Gewebe zu einem Gesamtorganismus (Individualität = unteilbar) und schafft so die Homöostase und **Harmonie** im menschlichen Organismus.

6 Ayurveda

Marisa Hübner, Christian S. Keßler

6.1 Medizinhistorische Kontextualisierung der Onkologie im Ayurveda

Ayurveda, wörtlich übersetzt die „Wissenschaft vom Leben“ (Sanskrit: *Ayus* = Leben/Lebensspanne, *Veda* = Wissen/Wissenschaft), ist eines der ältesten traditionellen Medizinsysteme der Welt. Es ist von der WHO anerkannt und wird vorrangig in Indien und benachbarten Staaten Süd- und Südostasiens praktiziert.

Das Wissen der Ayurveda-Medizin hat eine lange orale Tradition, die mit ersten proto-medizinischen Erwähnungen im *Atharva-Veda* bis ca. 2000 Jahre v. Chr. zurückreicht. Erste systematische medizinische Aufzeichnungen in Textform finden sich ab Beginn unserer Zeitrechnung, wobei drei Lehrwerke von zentraler Bedeutung sind, auf die sich die Ayurveda-Tradition auch heute noch vielfach in Lehre und Praxis bezieht: Hierzu zählen die Caraka Samhita, die Sushruta Samhita und die Asthanga Hridaya von Vaghbhata. Bereits in diesen frühen Werken werden Erkrankungen differenziert betrachtet, die wir heute als Krebs mit seinen verschiedenen Unter- und Ausbreitungsformen verstehen können. Ebenso vielfältig wie die Krankheitsbilder sind die bereits damals beschriebenen Therapiekonzepte, die konservative Verfahren ebenso wie chirurgische Techniken beinhalten. Das präzise Verständnis dieser Erkrankungen im Ayurveda zeigt sich u. a. darin, dass tumoröse Veränderungen so lange als heilbar galten, wie sie im Gewebe mobilisiert und in Vollständigkeit entfernt werden konnten: „*Jeder Tumorge- webe-Rest wird den Patienten wie ein Feuer töten, so wie ein Funke zu einem Flächenbrand wird.*“ (Sushruta Samhita Ci 18, 2014).

Der Ayurveda ist in Indien weit verbreitet und wird dort parallel zur westlichen Medizin praktiziert. Die Ausbildung zum Ayurveda-Arzt, ähnlich dem Studium der Schulmedizin, umfasst bis zu sechs Jahre Studium sowie zwei bis drei Jahre Spezialisierung. 1995 wurde das Department für Indische Medizin und Homöopathie (IM & H) gegründet und 2014 in das Ministerium für Ayurveda und Yoga (AYUSH) eingefügt, das sich der Verbesserung von Wissenschaft und Verbreitung des Ayurveda widmet. Im Februar 2019 tagte die „Conclave on Cancer Care & Research in AYUSH“, um einen Leitfaden für die zukünftige onkologische Forschung festzulegen.

Die ayurvedische onkologische Behandlung erfolgt auch in Indien in den meisten Fällen komplementärmedizinisch. Aufgrund der großen sozialen Ungleichheit und der

Möglichkeit, dass bedürftige Menschen sich in staatlichen ayurvedischen Krankenhäusern umsonst behandeln lassen können, werden Krebserkrankungen dort teilweise, mitunter auch ausschließlich ayurvedisch behandelt.

6.2 Konzept und Wirkprinzip

6.2.1 Grundprinzipien der ayurvedischen Physiologie

Der Ayurveda versteht den Körper zum einen als Milieu, das durch funktionelle Prinzipien reguliert wird, und zum anderen als Struktur, die aus verschiedenen Elementen, wie Hauptgeweben (*dhatu*), Nebengeweben (*upadhatus*), Leitungsbahnen (*srotas*) und Abfallprodukten bzw. Ausscheidungen (*malas*), aufgebaut ist. Die ayurvedische Diagnostik und Behandlung konzentriert sich vorrangig auf die funktionellen Aspekte, die als *dosha* und *agni* bezeichnet werden. *Agni* entspricht der Stoffwechselkraft und wird häufig mit dem Bild des Verdauungsfeuers dargestellt (Gupta u. Stapelfeldt 2019). Die *doshas* (*vata*, *pitta* und *kapha*) sind als Prinzipien zu verstehen, die sämtliche Funktionen im Körper regulieren. Jedes *dosha* hat einen spezifischen Wirkbereich und Eigenschaften, die für das Verständnis und die Behandlung von Erkrankungen relevant sind (Tab. 6.1).

Verdauung und Nahrungsaufnahme, Transport, Verstoffwechselung, Energiegewinnung, Gewebeaufbau, Zellfunktionen und -interaktionen sowie Abbau- und Ausscheidungsprozesse können durch ein Zusammenspiel dieser drei Funktionsprinzipien verstanden werden. Sind die drei *doshas* in ihrer natürlichen Homöostase, laufen alle Prozesse im Körper reibungslos ab – es bestehen Gesundheit und Wohlbefinden. Jedes Individuum besitzt ein ihm angeborenes Verhältnis der *doshas* (*prakriti*), aus dem sich die körperliche Konstitution und auch Prädisposition gegenüber bestimmten Erkrankungen ergibt.

Geraten die *doshas* aus ihrem natürlichen Gleichgewicht, stören sie physiologische Prozesse und führen bei fortbestehender Dysbalance zu Krankheit.

Dabei werden die *doshas* durch gleiche Qualitäten erhöht und entgegengesetzte beruhigt. Alle Aspekte des Lebens wie Ernährung, Lebensstil, Gedankenmuster, Umwelteinflüsse, Verletzungen etc. können die Aktivität und das Verhältnis der *doshas* beeinflussen.

Da das primäre Ziel des Ayurveda die Verhinderung von Krankheit ist, finden sich in den klassischen Lehrtexten sehr ausführliche Angaben zu konstitutions-, lebens-, jahres- und tageszeitgerechten Verhaltens- und Ernährungsempfehlungen, die der Gesunderhaltung dienen sowie detailliert beschriebene krankheitsspezifische Prodromalsymptome (*purvarupa*), die eine frühe Erkennung von Störungen und deren Behandlung ermöglichen sollen.

Tab. 6.1 Übersicht der *doshas* und ihrer Wirkungen und Eigenschaften

Dosha	Wirkprinzip	Haupteigenschaften
Vata	Kinetisch-katabol	Leicht, kalt, beweglich, feinstofflich, rau, trocken, nicht schleimig
Pitta	Thermisch-metabol	Heiß, scharf, sauer, penetrierend, fließend, feucht, leicht ölig
Kapha	Strukturell-anabol	Schwer, ölig, süß, kalt, stabil, unbeweglich, schleimig

6.3 Krebs im Verständnis von Ayurveda

Krebs, wie wir ihn heute verstehen, als Überbegriff für eine Vielzahl unterschiedlichster maligner Erkrankungen, definiert durch entartete, sich unkontrolliert vermehrende Zellen, die gesundes Gewebe verdrängen und zerstören, findet sich im Ayurveda in dieser Form nicht. Dennoch werden in den klassischen Texten Krankheitsbilder beschrieben, die wir einzelnen Tumorerkrankungen im heutigen Verständnis zuordnen können. Beispielsweise bezeichnet der Sanskrit-Begriff *arbuda* eine „tief-verwurzelte, stark im Gewebe verbreitete, solide Geschwulst“, die nach heutigen Vorstellungen soliden Malignomen entsprechen könnte (Sushruta Samhita Ni 11, 2014). *Arbuda* wird in der klassischen Literatur häufig verschiedenen Formen von entzündlichen und nicht-entzündlichen Schwellungen (*sotha*) zugeordnet (Caraka Samhita 2017). Davon abgegrenzt werden benigne Geschwulste mit Kapselhülle (*granthi*), abdominelle Schwellungen (*gulma*), Lymphome des Halses (*gandamala*) sowie andere geschwulstartige Erkrankungen, wie etwa Abszedierungen (*vidradhi*; Asthanga Samgraha of Vagbatha 2009).

Wie auch in der modernen westlichen Medizin sieht Ayurveda *arbuda* als einen schleichen, sich über lange Zeit entwickelnden, multifaktoriellen Prozess.

Die Pathogenese (*samprapti*) von Erkrankungen nimmt aus Ayurveda-Perspektive eine Entwicklung über sechs Stadien (Gupta u. Stapelfeldt 2019). Initial kommt es durch verschiedene Ursachen zu einer Ansammlung meist eines *doshas*. Werden die Ursachen nicht rechtzeitig behoben, schreitet die Störung voran, das *dosha* wird weiter agraviert und breitet sich im Körper aus. An einem vorgesäglichten Ort oder einem für dieses *dosha* a priori affinen Gewebe lokalisiert sich das *dosha* und manifestiert sich dort mit Symptomen und Komplikationen.

Dieses Konzept lässt sich auch bei der Betrachtung der Krebsentstehung anwenden (Smit et al. 1995; Abb. 6.1). Hierbei kommt es anfangs meist zu einer pathologischen Erhöhung von *vata* (Bewegung/Proliferation) und *kapha* (Substanz). *Agni* (Verdauungskraft) wird gestört, was zu einer Ansammlung von unverdaulichen Stoffwechselprodukten in Verdauungstrakt und Gewebe (*ama*) führt. *Ama* blockiert Leitungsbahnen und beeinträchtigt den Zellstoffwechsel. Ursachenvermeidung und Reinigungsverfahren – an dieser Stelle gezielt therapeutisch eingesetzt – können die Weiterentwicklung und Krankheitsentstehung beeinflussen. Bleiben sie aus, schreitet die Erkrankung unbehandelt voran. Im weiteren Verlauf einer Krebserkrankung sind alle drei *doshas* involviert. Abhängig von Lokalisation und *dosha* werden sechs Formen von *arbuda* unterschieden. Die häufigsten Manifestationsorte sind „Fleisch- bzw. Muskel-Gewebe“ (*mamsa*), „Fett-Gewebe“ (*medas*) oder „Blut-Gewebe“ (*rakta*). Welches *dosha* dominiert, ist von Grundkonstitution und spezifischen Ursachen abhängig und spiegelt sich in der Krebsart und Symptomatik wider – z. B. verdrängendes Wachstum (*kapha*-dominiert), Entzündung und Blutung (*pitta*-dominiert), rasche Ausbreitung und Schmerzen (*vata*-dominiert; Madhava Nidanam of Madhavakara 1993). Die im Ayurveda beschriebenen Komplikationen entsprechen denen in der modernen Medizin geläufigen wie Kachexie, Anämie, Abszedierung, Regional- (*adhyarbuda*) und Fernmetastasen bzw. Rezidive (*dviarbuda*). Krebs wird im Ayurveda grundsätzlich als eine Systemerkrankung verstanden.

7 Mind-Body-Medizin

Silke Lange, Anna Paul, Petra Voiß, Gustav J. Dobos

Im Behandlungskonzept einer integrativen Onkologie ergänzt die Mind-Body-Medizin an der Seite wissenschaftlich geprüfter Naturheilkunde die konventionelle onkologische Behandlung um verhaltens- und lebensstilorientierte Ansätze. Der Begriff Mind-Body Medizin (MBM) wurde in den späten 1960er Jahren in Nordamerika geprägt, wo sich dieses Therapiekonzept in den vergangenen Jahrzehnten fest etabliert hat und auch in namhaften onkologischen Zentren, wie dem Memorial Sloan Kettering Cancer Center in New York, integraler Bestandteil der Therapie ist. Das National Center for Complementary and Alternative Medicine (NCCAM), Teil der nationalen Gesundheitsbehörde NIH (National Institutes of Health), definiert die MBM als eigenständigen Bestandteil der Komplementärmedizin und stellt Forschungsgelder zur Verfügung (<http://nccam.nih.gov/health/mindbody>). In Deutschland hat sich die MBM unter dem Begriff Ordnungs-therapie im Rahmen der Naturheilkunde und Integrativen Medizin fest etabliert. In diesem Kapitel werden zunächst kurz die Hintergründe und die historische Entwicklung der MBM skizziert, um dann aufzuzeigen, welche Verfahren und Methoden aktuell unter dem Übergriff „Mind-Body-Medizin“ subsumiert werden und wie diese in moderne Behandlungs- und Ausbildungskonzepte im Bereich der Onkologie integriert werden können.

7

7.1 Historie der Mind-Body-Medizin

Mit ihrem Behandlungsansatz, der auf dem wechselseitigen Einfluss von Geist bzw. Psyche (Mind), Körper (Body) und Verhalten basiert, fokussiert die MBM auf die Aktivierung individueller Selbstheilungskräfte. Dem liegt das Verständnis zugrunde, dass das Verhalten mit seinen emotionalen, mentalen oder auch sozialen Komponenten einen direkten Einfluss auf Gesundheit und Krankheit hat. Dem Zusammenhang von Körper, Geist und sozialem Zusammenhalt sowie von Verhalten und Spiritualität in der Entstehung von Krankheit und Gesundheit wurde schon in der Antike große Bedeutung beigemessen. „Wenn wir jedem Individuum das richtige Maß an Nahrung und Bewegung zukommen lassen könnten, hätten wir den sichersten Weg zur Gesundheit gefunden“ und „Es ist vernünftig, von einem Arzt zu erwarten, daß er vor der Macht des Geistes, Krankheiten zu überwinden, Achtung hat“, wird der griechische Arzt und „Vater der Heilkunde“

Hippokrates von Kos (460 bis etwa 370 v. Chr.) zitiert. Vielen traditionellen Heilsystemen, wie der Traditionellen Chinesischen Medizin und der Ayurvedischen Medizin, liegt dieser ganzheitliche Ansatz in der Pflege von Gesundheit und der Behandlung von Krankheit zugrunde. Auch für bekannte Vertreter der europäischen oder „klassischen“ Naturheilkunde, z. B. den Schweizer Arzt Max Bircher-Benner (1867–1939) und den Pfarrer Sebastian Kneipp (1821–1897), war die Ordnung der Lebensweise essenziell für die Heilung vieler Krankheiten. Und sowohl für Kneipp als auch für Bircher-Benner implizierte das auch das Bemühen um seelische Ausgeglichenheit, Stresstoleranz und soziale Kompetenz (Dobos u. Paul 2019).

Ende des 18. Jahrhunderts führte die zunehmend naturwissenschaftliche Ausrichtung der Medizin und das damit verbundene mechanistische Menschenbild dazu, dass Geist und Körper zunehmend getrennt gesehen und auch behandelt wurden. Erst in der zweiten Hälfte des 20. Jahrhunderts griffen Stressforschung, Psychosomatik sowie Psycho-neuroimmunologie die komplexen Beziehungen zwischen Körper, Seele und Nervensystem wieder auf und lenkten damit auch den Fokus auf das Potenzial endogener Heilungsmechanismen. Die Ergebnisse dieser Forschung finden ihren Niederschlag in den Konzepten der MBM. Erwähnenswert sind in diesem Kontext z. B. die Untersuchungen des amerikanischen Physiologen Walter Cannon. In den 1920er Jahren untersuchte er an der Harvard University Zusammenhänge von Stress und neuroendokrinen Vorgängen und prägte in diesem Zusammenhang die Begriffe „Fight- or Flight-Response“ und „Homöostase“ (Cannon 1932). Ersterer beschreibt die Kampf- oder Fluchtreaktion auf Bedrohung und Letzterer die Fähigkeit des Körpers regulierend auf Reize zu reagieren. Der ungarisch-kanadische Mediziner Hans Selye, der oft als „Vater der Stressforschung“ beschrieben wird, entwickelte in den 1930er bis 1950er Jahren in Montreal eine physiologische Stresstheorie, in der das „Allgemeine Adaptionssyndrom“ als Reaktionsmuster des Körpers auf länger anhaltende Stressreize beschrieben wird (Selye 1956).

Richard Lazarus, ein amerikanischer Psychologe, erkannte in den 1960er Jahren, dass der Verlauf einer Stressreaktion entscheidend davon abhängt, wie eine Person die Anforderung, die eine Situation an sie stellt, subjektiv bewertet und ob sie der Meinung ist, über ausreichende eigene Ressourcen zur Bewältigung zu verfügen (Lazarus 1966).

Richtungsweisend für die Umsetzung dieser Erkenntnisse in die Patientenversorgung waren dann die Arbeiten des amerikanischen Kardiologen Herbert Benson an der Harvard University in Boston, der in den 1970er Jahren begann, den Einfluss meditativer Verfahren auf Herz-Kreislauf-Leiden zu untersuchen. Als einer der Pioniere der MBM begründete er 2006 das Benson-Henry Institute for Mind-Body Medicine am Massachusetts Hospital in Boston (<https://bensonhenryinstitute.org/mission-history/>; Zugriff 21.09.2021). Er unterrichtet Mind-Body-Medizin an der Medizinischen Fakultät in Harvard und ist Gründungskurator des American Institute of Stress. Im Zentrum der Arbeit seiner Forschergruppe steht bis heute die „Relaxation-Response“, Entspannungsantwort, als Gegenreaktion zur „Fight-or-Flight-Response“. Benson konnte zeigen, dass sich durch meditative Verfahren die körperlichen Reaktionen auf Gefahr oder psychische Belastung (Stress) ausgleichen lassen. Das Induzieren einer „Relaxation-Response“ führt zu einer Veränderung des Stoffwechsels, zu verlangsamtem Herzschlag, Muskelentspannung und zur Blutdrucksenkung. Regelmäßiges Praktizieren wirkt sich langfristig auf die biochemischen Vorgänge des Körpers aus und errichtet eine Art Blockade gegen die negativen Wirkungen des Stresshormons Noradrenalin auf Blutdruck und Herzschlagfrequenz. Auf psychischer Ebene zeigt sich eine Verminderung von Angst, depressiven Zuständen,

Reizbarkeit und Feindseligkeit (Benson 1979). Umgesetzt wurden und werden diese Erkenntnisse in diversen MBM-Programmen mit unterschiedlichen Schwerpunkten wie Frauengesundheit, Krebs, chronischen Schmerzen bis hin zu indikationsübergreifenden Programmen zur Steigerung der Resilienz.

Etwa zur gleichen Zeit entwickelte der amerikanische Molekularbiologe Jon Kabat-Zinn an der University of Massachusetts die achtsamkeitsbasierte Stressreduktion (Mindfulness-based Stress Reduction – MBSR). Kern dieses achtwöchigen standardisierten MBM-Programms ist die Stressbewältigung durch die Kultivierung einer achtsamen Haltung. Achtsamkeit ist ein zentraler Begriff aus der buddhistischen Weisheitslehre, der auf ein klares und nicht wertendes Gewahrsein dessen, was in jedem Augenblick geschieht, abzielt. Achtsamkeitsmeditation ist eine Meditationsform, mit deren Hilfe man lernen kann, den Moment bewusst wahrzunehmen und Körperempfindungen, Gedanken, Gefühle zu betrachten und diese anzunehmen, ohne sie kognitiv oder emotional zu bewerten. Neben der Praxis der Achtsamkeit im Rahmen von Sitz- oder Gehmeditation wird der Integration einer achtsamen Haltung im Alltag, d. h. der Aufrechterhaltung von Achtsamkeit während alltäglicher Aktivitäten wie etwa Essen und Gehen, aber auch in der sozialen Interaktion, besondere Bedeutung beigemessen (Kabat-Zinn 2006). Kabat-Zinn entwickelte das Programm für Patienten mit chronischen Erkrankungen und konnte nachweisen, dass sich Schmerzzustände dauerhaft besserten, Depressivität und Angst abnahmen und die Fähigkeiten der Stressbewältigung zunahmen (Kabat-Zinn 1986). MBSR gehört heutzutage zu den am besten untersuchten und am weitesten verbreiteten MBM-Programmen.

Das Prinzip der Achtsamkeit ist ein zentrales Element der MBM. Ein weiteres ist die Etablierung eines gesundheitsfördernden Lebensstils. Der amerikanische Kardiologe Dean Ornish, Professor an der University of California in San Francisco und Gründer sowie Leiter des Preventive Medicine Research Center in Sausalito, sieht einen ungesunden Lebensstil als Ursache vieler Zivilisationskrankheiten und entwickelte ein Programm für Herzranke, das auf Ernährungsumstellung, Sport und Stressmanagement durch Yoga und Meditation basiert. Auch soziale Bindung und liebevolle Zuwendung zu sich und anderen spielen dabei eine wichtige Rolle (Ornish 1998). In verschiedenen Studien konnte Ornish positive Effekte seiner Lifestyleprogramme auf u. a. Koronarsklerose und Genexpression beim Prostatakarzinom dokumentieren.

7.2 Konzept der Mind-Body-Medizin

Die National Institutes of Health (NIH) definieren MBM wie folgt: „Mind-body medicine focuses on the interactions among the brain, the rest of the body, the mind, and behavior (and on) the ways in which emotional, mental, social, spiritual, experiential, and behavioral factors can directly affect health.“ (National Institutes of Health. Mind-Body Medicine Practices in Complementary and Alternative Medicine. (www.nccih.nih.gov/health/mind-and-body-practices).

Als geeignete Methoden, um die Interaktion zwischen Körper, Psyche und Verhalten zu nutzen, führt das NIH u. a. Yoga, Qi Gong, Tai Ji, Hypnose und meditative Techniken an (www.nccih.nih.gov/health/complementary-alternative-or-integrative-health-whats-in-a-name).

8 Chinesische Medizin

Jan Valentini, Hans Lampe

8.1 Einleitung

Die Traditionelle Chinesische Medizin (TCM) sieht den Menschen als ein komplexes, dynamisches System, das gesund ist, wenn es in sich und mit seiner Umgebung im Gleichgewicht ist. Dieser Zustand wird im Westen häufig als Homöostase, in China als Harmonie bezeichnet. Krankheit ist eine Störung dieses Gleichgewichts. Die Übergänge zwischen Gesundheit und Krankheit sind fließend und werden als qualitative Änderungen erfasst. Das Ziel der Medizin ist dieses Gleichgewicht zu erhalten (Prävention) oder wiederherzustellen (Therapie). Dazu wurden über die Jahrtausende verschiedene Strategien entwickelt, die heute in den fünf Säulen der TCM zusammengefasst werden (► Kap. 8.3).

Im Folgenden konzentrieren wir uns auf die Möglichkeiten, die Chinesische Medizin (CM) im europäischen Kulturkreis und im Zusammenwirken mit der hier etablierten Medizin einzusetzen. Hier erzielt die Westliche Medizin (WM) ihre Erfolge durch eine präzise Diagnostik des Tumors und eine gezielte Zerstörung der Tumorzellen (zielgerichtet auf den Tumor). Die CM ist auf eine Wiederherstellung des Gleichgewichts gerichtet, das durch den Tumor und die Auseinandersetzung des Körpers mit der Erkrankung und der tumorspezifischen Therapie gestört ist (zielgerichtet auf die Funktionskreise). Dieser dynamische Prozess erfordert eine fortlaufende individuelle Diagnostik und Anpassung der Therapie.

Der heutige Stand des Wissens ermöglicht uns das Jahrtausende alte, empirische Wissen der TCM mit den aktuellen Forschungsmöglichkeiten in evidenzbasierte Therapiekonzepte zu integrieren. Wir sind dabei Grundlagen zu verstehen, im heutigen Kontext einzuordnen und in einem integrativen Konzept zu überprüfen. Die hier bereits gewonnenen Erkenntnisse und die sich daraus ergebenden Perspektiven prägen den folgenden Text. Andere Möglichkeiten der TCM, die mit den heutigen Forschungsansätzen (noch) nicht zu fassen sind, werden am Rand erwähnt. Insbesondere das dem Krankheitsprozess folgende dynamische Vorgehen der TCM ist mit den heutigen Methoden (histologische Diagnose, initiales Staging – aber im Verlauf sich ändernde molekulare Gegebenheiten und Signalwege) noch nicht ausreichend abzubilden.

8.2 Definitionen

Chinesische Medizin (CM): Heute in China praktizierte Medizin, die auf der TCM basiert, aber unter dem Einfluss der Westlichen Medizin erhebliche Veränderungen in der Diagnostik (Einbeziehung organbezogener Diagnosen), Therapie (Einsatz von Monosubstanzen), Forschung (Einsatz pharmakologischer und molekularbiologischer Methoden zur Klärung des Wirkprinzips) und Lehre (universitär anstelle direkter Lehrer-Schüler-Beziehung) erfahren hat.

Dekokt: Abkochung oder Absud ist ein wässriger Extrakt aus pflanzlichen und/oder mineralischen und/oder tierischen Substanzen, der durch das Kochen von festen Drogen gewonnen wird – im Gegensatz zum Tee als heißes Aufgussgetränk, wo kein Abkochen stattfindet.

Funktionskreise (FK): Die Funktionskreise dienen der chinesischen Diagnostik zur Ordnung sinnlich wahrnehmbarer Körperfunktionen und deren Störungen. FK werden mit entsprechenden Organnamen benannt, systematisieren wahrnehmbare Körperfunktionen und beschreiben ergänzend dazugehörende Emotionen. FK können deshalb nicht mit den anatomischen Organen gleichgesetzt werden. Störungen können innerhalb und zwischen den Funktionskreisen auftreten.

Leitkriterien (LK): Die vier Leitkriterien-Paare: Yin – Yang, Außen – Innen (Extima – Intima), Wärme – Kälte (Calor – Algor) und Fülle – Leere (Repletio – Depletio) beschreiben Störungen innerhalb des Funktionskreises. Diese werden für die Diagnose in der TCM herangezogen. So dringt z. B. eine äußere Kälte über die Haut bzw. Oberfläche (Lungenfunktionskreis/Orbis pulmonalis) in den Körper ein und kann sich hier bei einer schlechten Abwehrlage (Mangel an *wei qi*) in die Tiefe und die anderen Funktionskreise ausbreiten.

Traditionelle Chinesische Medizin (TCM): Ein in sich geschlossenes, in über 3000 Jahren im ostasiatischen Raum entwickeltes Medizinsystem. Die Systematik der TCM dient der schlüssigen Einordnung funktioneller Symptome. Die präzisen Diagnosen ermöglichen eine Behandlung nach den fünf Säulen der Chinesischen Medizin (► Kap. 8.3).

Yang: Traditionell als diejenige Seite des Hügels beschrieben, die der Sonne zugewandt ist. In der TCM werden damit zahlreiche Eigenschaften verknüpft, wie z. B. oben, außen, warm, hell, Fülle, Tag etc. Im Allgemeinen werden damit Funktionen oder Zustände im Körper beschrieben, die oberhalb eines individuellen Sollwerts liegen.

Yin: Traditionell als diejenige Seite des Hügels beschrieben, die der Sonne abgewandt ist. In der TCM werden damit zahlreiche Eigenschaften verknüpft, wie z. B. unten, innen, kalt, dunkel, Leere, Nacht etc. Im Allgemeinen werden damit Funktionen oder Zustände im Körper beschrieben, die unterhalb eines individuellen Sollwerts liegen.

■ **MERKE** Im Folgenden wird für die chinesischen Begriffe die offizielle chinesische Romanisierung des Chinesischen in Form von Hanyu Pinyin verwendet. Die chinesischen Begriffe werden im Kapitel jeweils kursiv gedruckt. Auf die Angabe der Tonhöhenverläufe wird zur besseren Lesbarkeit verzichtet.

8.3 Historie mit Blick auf Integrative Medizin bzw. Onkologie

Die **Westliche Medizin** hat im Gefolge der Naturwissenschaften objektive, vom einzelnen Menschen abstrahierende Diagnosen definiert. Diese basieren auf morphologischen Veränderungen und messbaren Normwerten. Eine maligne Erkrankung wird durch ihre Histologie definiert, und die überwiegend bildgebende Diagnostik bestimmt ihre Ausdehnung (TNM-Stadium). Die Molekularbiologie hat begonnen organübergreifende Krankheitsentitäten molekulargenetisch zu definieren.

Die Krankheitsentität „**Malignom**“ in seiner heutigen Bedeutung (invasives und destruierendes Wachstum) ist durch die zell- und später molekularpathologische Forschung im Westen definiert worden. Sie hat durch den zunehmenden Austausch in den letzten Jahrzehnten erheblichen Einfluss auf die im heutigen China praktizierte Medizin genommen.

Seit den 1940er Jahren entwickelte die WM eine zunehmend gezieltere Diagnostik und Behandlung von malignen entarteten Zellen. Forschungen über die Wechselbeziehungen zwischen dem gesunden Körper und den malignen entarteten Zellen haben die Therapiemöglichkeiten in den letzten Jahren durch die Hemmstoffe der Angiogenese und die Beeinflussung der Signaltransduktion erweitert. Die Entwicklung von Leitlinien hat in den letzten Jahren zu einem sehr strukturierten Vorgehen geführt, das auf Studien zu gut definierten Krankheitsentitäten basiert und diese weiter entwickelt. Ansprechraten und unerwünschte Wirkungen können auf dieser Grundlage mit dem Patienten besprochen und Therapiemöglichkeiten abgewogen werden. In der Onkologie basieren Therapieentscheidungen wesentlich auf der Histologie und dem TNM-Stadium bzgl. der Erkrankung und dem ECOG-Stadium oder Karnofsky-Index bzgl. des aktuellen Zustands des Patienten. Die Veränderungen der Tumorausdehnung und des Patientenzustands werden nach den Therapiezyklen zur Beurteilung des Ansprechens und der Verträglichkeit genutzt.

Die **Chinesische Medizin** hat als eigenständiges medizinisches System ihre Wurzeln in der Empirie und den philosophischen Lehren des Daoismus und Konfuzianismus. Ihre Ursprünge reichen mehrere Tausend Jahre zurück und basieren auf den grundlegenden Prinzipien des Yin und Yang. Ein zentraler Gedanke der Chinesischen Medizin ist die Analogie zwischen Makro- und Mikrokosmos und somit zwischen Naturprozessen und dem Menschen. Regelmäßigkeiten und Gesetze der Natur wurden durch empirische Beobachtungen systematisch beschrieben und in Analogie auf die (patho)physiologischen Funktionen des Menschen übertragen. Daher kann die CM als eine Systematik von Befindlichkeiten und Befunden verstanden werden, die zum Ziel hat, regulative Prozesse auf vegetativer Ebene zu erfassen und zu beeinflussen (Greten 2017).

Unter CM werden verschiedene Therapieformen subsumiert, die in der neueren Zeit auch als „**Fünf Säulen**“ der Chinesischen Medizin bezeichnet werden. In der Praxis kommt entweder eine oder eine Kombination dieser fünf Säulen zum Einsatz.

Die Fünf Säulen der Chinesischen Medizin

- Pharmakotherapie (pflanzliche, mineralische und/oder tierische Arzneimittel)
- Akupunktur und Moxibustion
- Tuina
- Qi Gong und Tai Ji Quan
- Chinesische Diätetik

9 Ernährung bei Krebs

Andreas Michalsen

9.1 Allgemeine Empfehlungen

9.1.1 Prävention

Zahlreiche epidemiologische und tierexperimentelle Studien der letzten Jahrzehnte belegen einen grundsätzlichen Nutzen bzw. ein Risiko von spezifischen Ernährungsmustern oder einzelnen Makro- und Mikronährstoffen für die Inzidenz verschiedenster Krebs-erkrankungen. Aufgrund der bei humanen Studien überwiegenden epidemiologischen Evidenz ist durch die damit gegebenen Störfaktoren und multiplen Bias eine nur limitierte Präzision in der Datenlage gegeben. Dies erklärt auch die teilweise stark widersprüchlichen Aussagen verschiedenster dieser epidemiologischen Studien der letzten Jahre bzgl. der Schutz- oder Risikoeinschätzung bestimmter Ernährungsformen oder Lebensmittel. Unbestritten gilt Krebs aber weiter als eine in hohem Maße lebensstilabhängige und damit vermeidbare Erkrankung. Die WHO geht von etwa 30–50 % Vermeidbarkeit aller Krebsfälle durch einen gesünderen Lebensstil und eine verminderte Exposition gegenüber Karzinogenen aus.

Auf einen wahrscheinlich direkten Zusammenhang zwischen Lebensstil und insbesondere Ernährung und Krebsentstehung weisen ausgewählte Migrationsstudien hin. Japaner und Afrikaner haben z. B. nach Einwanderung mit Übernahme von US-amerikanischen Lebens- und Ernährungsgewohnheiten bereits in der nächsten Generation ein analog hohes Tumorrisiko wie US-Amerikaner, das gilt insbesondere für die am stärksten lebensstilabhängigen Tumoren wie Dickdarm-, Brust- und Prostatakrebs.

Während die maßgeblichen Arbeiten der Harvard-Gruppe um Walter Willett noch in den 1990er Jahren das Gesamtrisiko Krebstodesfälle aufgrund von Fehlernährung auf über 30–35 % einschätzten, wurde zuletzt der Einfluss von Ernährung etwas zurückhaltender diskutiert. Aktuelle Metaanalysen aus Deutschland schätzen, dass etwa 20 % der zu erwartenden Krebsneuerkrankungen auf Ernährungsfaktoren zurückzuführen sind. Dabei werden die folgenden Faktoren differenziert: Übergewicht, geringe Ballaststoffzuhr, geringer Obst- und Gemüseverzehr, zu hoher Wurstverzehr, zu hoher Fleischverzehr und, marginal, zu hoher Salzkonsum (Leitzmann u. Keller 2020).

Als besonders ernährungsabhängig gelten generell Tumoren des Magen-Darm-Trakts und hier insbesondere kolorektale Tumoren, Lungen- und Brustkrebs sowie Prostatakrebs.

Darüber hinaus ist Alkoholkonsum für etwa 2 % der Krebsneuerkrankungen bei konservativer Schätzung verantwortlich.

Entsprechend der derzeitigen Datenlage können folgende Empfehlungen für eine mögliche krebsprotektive Ernährung abgeleitet werden:

- Das Körpergewicht sollte im Normbereich gehalten werden, eine Gewichtszunahme im Erwachsenenalter ist zu vermeiden.
- Es sollten reichlich Vollkornprodukte, Gemüse, Obst und Hülsenfrüchte verzehrt werden. Die Ballaststoffzufuhr sollte $\geq 30 \text{ g/Tag}$ sein, und $> 400 \text{ g}$ nicht stärkehaltiges Obst und Gemüse pro Tag sollte verzehrt werden.
- Eingeschränkter Verzehr von Fast Food, Convenience Food und stark verarbeiteten Produkten.
- Eingeschränkter Verzehr von rotem Fleisch ($< 500 \text{ g/Woche}$ und möglichst kein verarbeitetes Fleisch).
- Zucker, gesüßte Getränke, Soft Drinks meiden, ebenso sollte Alkohol möglichst nicht konsumiert werden.
- Nahrungsergänzungsmittel sind für die Krebsprävention nicht notwendig.

9.1.2 Pflanzenbasierte Ernährung versus Mischkost und Fleischverzehr

Die Mehrzahl der vorliegenden epidemiologischen Studien, die eine pflanzenbasierte, vegane oder vegetarische Ernährung gegenüber einer omnivoren Mischkost in ausgewählten Populationen verglichen, zeigten ein reduziertes Krebs-Neuerkrankungsrisiko allgemein und insbesondere für Dickdarm- und Lungenkrebs, Brust-, Prostata- sowie Magenkrebs (Leitzmann u. Keller 2020). Allerdings finden sich in neueren Studien auch teilweise kontroverse Daten. In der Adventist Health Study 1 wiesen die Nichtvegetarier gegenüber Vegetariern ein deutlich erhöhtes Risiko für Dickdarm- und Prostatakrebs auf (Orlich et al. 2015; Tantamango-Bartley et al. 2016). In einer weiteren, großen epidemiologischen Studie zu vegetarischer Ernährung, der Oxford-Studie, konnte ebenfalls ein erhöhtes Dickdarm-Krebsrisiko bei Mischköstlern im Vergleich zu Vegetariern festgestellt werden (Appleby u. Key 2016). Auch in der UK Womens Health Studie fand sich bei Vegetarierinnen im Vergleich zu Mischköstlerinnen ein reduziertes Risiko an Brustkrebs zu erkranken (Dunneram et al. 2019). Hingegen finden sich in den meisten Studien trotz der Befunde bzgl. Krebsinzidenz keine signifikanten Hinweise auf einen Unterschied der Sterblichkeit an Krebserkrankungen zwischen Vegetariern und Nichtvegetariern.

9.1.3 Mediterrane Diät: Daten aus randomisierten Studien

Im Bereich der Ernährungsmedizin gibt es nur wenige größere randomisierte Studien. Die methodisch hochwertigsten liegen zur mediterranen Diät vor – einer weitgehend pflanzenbasierten Diät mit höheren Anteilen an Omega-3- und -9-Fettsäuren. Bei der bekanntesten Studie zur mediterranen Diät, der PREDIMED Studie, wurde neben den günstigen Wirkungen auf kardiovaskuläre Ereignisse auch eine Reduktion des Risikos für invasiven Brustkrebs durch eine mediterrane Ernährung dokumentiert. In der frühen Lyon-Diet-Heart-Studie zeigte sich ebenso eine günstige Wirkung dieser Ernährung auf Krebs-Neuerkrankungen (de Lorgeril et al. 1998). In der PREDIMED-Studie waren neben der Kontrollgruppe zwei mediterrane Arme mitgeführt worden, ein Therapiearm

mit zusätzlicher Zufuhr von etwa 0,5 l Olivenöl/Woche und ein weiterer Therapiearm mit der Zufuhr von 30 g Nüssen/Tag. In den Ergebnissen zeigte sich ein besonders ausgeprägter Nutzen in der Olivenölgruppe. Hierbei ist zu beachten, dass es sich um fruchtiges und kaltgepresstes Olivenöl handelte. In der Schlussfolgerung kann eine mediterrane Ernährung mit höheren Anteilen gesunder Fette als Sekundärpräventivmaßnahme empfohlen werden.

Aufgrund der zusammengefassten Datenlage, insbesondere für kolorektale Tumoren, hat die WHO 2018 verarbeitetes Fleisch als Klasse-1A-Risikofaktor und rotes Fleisch als Klasse-2A-Risikofaktor eingeordnet.

9.1.4 Spezielle Nahrungsmittel

Experimentell sind für eine Vielzahl pflanzlicher Nahrungsmittel verschiedentliche krebshemmende Wirkungen beschrieben worden. Im Vordergrund stehen Kreuzblütler (u. a. Broccoli, Kohlgemüse und Meerrettich), grüne Blattgemüse, Beeren, Zitrusfrüchte, Äpfel, Birnen und weitere Obstsorten, Gewürze (z. B. Kurkuma), Nüsse sowie Zwiebelgewächse.

Laut aktualisierter Stellungnahme wurden vom World Cancer Research Fund (WCRF) und dem American Institute for Cancer Research 2018 für einzelne Krebsarten spezifische krebsfördernde und krebshemmende Faktoren definiert.

Krebsfördernde und -hemmende Faktoren

Lungenkrebs

- Krebsfördernd sind hoch dosierte Betacarotin-Supplemente.
- Krebshemmend sind Gemüse und Obst sowie Lebensmittel, die Carotinoide und verschiedene Vitamine enthalten.

Kolorektale Tumoren

- Krebsfördernd sind Fleischwaren, Alkohol und rotes Fleisch.
- Krebshemmend sind Gemüse und Obstverzehr, Vollkornprodukte, ballaststoffreiche Lebensmittel, Vitamin-C-haltige Lebensmittel, Milchprodukte und Calciumsupplemente sowie Fisch.

Brustkrebs

- Krebsfördernde Faktoren sind Alkohol und höheres Geburtsgewicht.
- Krebshemmende Faktoren sind Gemüse, Milchprodukte, carotinoidhaltige Lebensmittel und Calcium.

Prostatakarzinom

- Krebsfördernd sind höherer Körperfettanteil, Milch und Milchprodukte.

Magen

- Krebsfördernd sind Fleischwaren, gegrilltes Fleisch, gegrillter Fisch, Alkohol und Salz sowie konservierte Lebensmittel.
- Krebshemmend sind Zitrusfrüchte und Obst.

10 Phytotherapie

Carsten Gründemann, Amy Marisa Zimmermann-Klemd

10.1 Einleitung

In früheren Zeiten haben die Menschen im Einklang mit der Natur und den Pflanzen gelebt und waren ganzheitlich mit ihrer Umgebung verbunden. Daher ist es nachvollziehbar, dass die Pflanzenheilkunde zu den ältesten Therapieformen auf unserem Planeten zählt. In allen Teilen der Erde haben sich über die Jahrhunderte hinweg eigenständige Formen der Heilung mit Pflanzen entwickelt, wie Ayurveda in Indien, Kampo-Medizin in Japan und die Traditionelle Chinesische Medizin (TCM). Diese transkulturelle Phytotherapie gewinnt hier in Europa immer mehr an Bedeutung und hat schon lange ihren Einzug in die ärztliche Praxis und Selbstmedikation gefunden. Die Wurzeln der modernen Phytotherapie liegen in der westlichen Welt, und diese hat sich maßgebend durch berühmte Persönlichkeiten wie Hippokrates, Dioskurides, Galenos, Hildegard von Bingen und Paracelsus entwickelt. Mit dem Fortschritt der Naturwissenschaften begann die Identifizierung von chemisch-definierten und isolierbaren Inhaltsstoffen, um eine Erklärung für die Wirksamkeit der traditionell verwendeten und wirksamen Heilpflanzen zu finden. Das hatte zur Folge, dass das ganzheitliche traditionelle Wissen um die jeweiligen Heilpflanzen im geschichtlichen Kontext immer mehr in den Hintergrund geriet, aber eine Produktion von medizinisch wirksamen Stoffen in großem Maßstab nun möglich war.

10.2 Grundlagen der Phytotherapie

Die moderne Phytotherapie ist keine Alternativmedizin, sondern als klassisches Naturheilverfahren ein Teil der heutigen evidenzbasierten Schulmedizin. Abgrenzen ist sie von anderen Naturheilverfahren wie der Homöopathie und der Anthroposophischen Medizin, Aroma- oder auch Bachblütentherapie, die ebenfalls pflanzliche Zubereitungen einsetzen. Nach nationaler und europäischer Definition ist Phytotherapie die „Heilung, Linderung und Vorbeugung von Krankheiten und Befindungsstörungen durch Arzneipflanzen, deren Pflanzenteile und deren Zubereitungen“. Die Phytotherapie hat ihre therapeutische Bedeutung hauptsächlich bei der Behandlung von nicht akut bedrohlichen und chronisch-funktionellen Erkrankungen in der ärztlichen Praxis und Selbstmedikation, selten jedoch im klinisch-stationären Bereich. Basierend auf der geschichtlichen Entwick-

lung haben sich im Laufe der Zeit die rationale und die traditionelle Phytotherapie entwickelt, wobei Erstere auf wissenschaftlich überprüfbaren Grundlagen basiert und Letztere hauptsächlich auf einer traditionell überlieferten Erfahrungsmedizin beruht. Nach der vollständigen Neugestaltung des deutschen Arzneimittelgesetzes gehört die Phytotherapie neben der Anthroposophischen Medizin und der Homöopathie nach § 25 Abs. 7 AMG 76 zu den „Besonderen Therapierichtungen“ im Sozialgesetzbuch V (SGB V).

10.3 Phytopharma^ka

Die Arzneimittel der Phytotherapie werden als Phytopharma^ka bezeichnet und werden auf EU-Ebene als „Herbal Medicinal Products (HMP) definiert. Hierzu zählen jedoch keine Arzneimittel mit isolierten Pflanzeninhaltsstoffen oder nachempfundenen synthetisierten Naturstoffen. Phytopharma^ka grenzen sich klar von Nahrungsergänzungsmitteln und funktionellen Lebensmitteln ab. Rationale Phytopharma^ka werden anhand eines Vollantrages zugelassen und unterliegen denselben Zulassungskriterien wie chemisch-synthetische Arzneimittel. Sie sind an der jeweiligen Zulassungsnummer (Zul. Nr.) zu erkennen und müssen aus Arzneipflanzen und deren Zubereitungen hergestellt werden, die über eine Zulassung nach §§ 21 und 22 oder § 105 AMG 76 in Deutschland verfügen. Hier müssen anhand von bibliografischen Monografien der Sachverständigenkommission E des Bundesministeriums für Gesundheit oder durch produktsspezifische präklinische und klinische Studien die Wirksamkeit und die Unbedenklichkeit erbracht werden. Auf europäischer Ebene sind das die Monografien der ESCOP-Kommission (European Scientific Cooperative on Phytotherapy) oder der HMPC (Committee on Herbal Medicinal Products) als permanentes Gremium der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA).

Traditionelle Phytopharma^ka nehmen eine Sonderstellung ein, da sich ihr Wirksamkeitsanspruch ausschließlich auf ein langjähriges dokumentiertes Erfahrungswissen bezieht. Sie werden nach § 39 a-d AMG 76 anhand eines vereinfachten Registrierungsverfahrens zugelassen. Hierzu gehört die Registrierung nach „well-established use“ oder „traditional use“. Bei der ersten Registrierungsform werden anstelle von präklinischen und klinischen Studien gut etablierte Wirksamkeitsnachweise, wie spezifische ESCOP- und HMPC-Monografien, akzeptiert. Weiter ist der Nachweis einer mindestens zehnjährigen medizinischen Verwendung als Arzneimittel innerhalb der EU zu erbringen. Bei der Registrierung nach „traditional use“ ist der Nachweis der pharmazeutischen Arzneipflanzenqualität, der Unbedenklichkeit und eine Wirksamkeitsprüfung anhand einer Plausibilitätsprüfung der traditionellen Anwendung nachzuweisen. Ein Nachweis einer 30-jährigen medizinischen Verwendung, davon mindestens 15 Jahre innerhalb der EU, ist hier zu erbringen. Für beide dürfen keine definierten, krankheitsbezogenen Indikationen genannt werden. Diese Phytopharma^ka sind jeweils an der Registrierungsnummer (Reg. Nr.) zu erkennen.

10.4 Pflanzen und deren Inhaltsstoffe in der Onkologie

Heute sind mehr als 25 000 biologisch aktive, sekundäre Pflanzeninhaltsstoffe identifiziert und in das Interesse der Forschung und Entwicklung von neuen Krebstherapien und -Medikamenten gerückt (Gordaliza 2007). Die Einnahme von pflanzlichen Extraktten, Präparaten oder Pflanzeninhaltsstoffen erfreut sich heutzutage zunehmender Beliebtheit

(McCune et al. 2004). Auf den nachfolgenden Seiten ist eine Auswahl an vielversprechenden antitumoralen präklinischen und klinischen Wirkungen von Pflanzen und Pflanzeninhaltsstoffen beschrieben. Die Auswahl wurde anhand von wissenschaftlicher Evidenz und therapeutischer Praxisrelevanz getroffen, die keine Vollständigkeit beansprucht.

Neben den weiter unten beschriebenen Kandidaten mit deutlicher wissenschaftlicher Evidenz gibt es eine Vielzahl an weiteren interessanten Pflanzen und Pflanzeninhaltsstoffen, die zur Behandlung von Krebserkrankungen oder aber auch zur Behandlung von Tumor- oder Tumortherapie-assoziierten Symptomen in Betracht gezogen werden können. So wurden mittlerweile über tausend Pflanzen mit solchem Potenzial identifiziert (Ashraf 2020). Auch ist die Grenze zu den Nahrungsmitteln fließend.

Hierzu zählen Granatapfel (*Punica granatum*), Grapefruit (*Citrus × paradisi*) und Leinsamen (*Linum usitatissimum* L.), die z. B. phytotherapeutisch interessante Nahrungsmittel sind. Auch das viel in Tomaten (*Solanum lycopersicum*) vorkommende Lycopin, das in Rotwein und Beeren zu findende Resveratrol sowie Epigallocatechingallat aus Grüntee (*Camellia sinensis*) sind sekundäre Pflanzenstoffe, die einen therapeutischen Aspekt bei der Ernährung von Krebspatienten haben können. Für die Verwendung dieser Pflanzen und Pflanzeninhaltsstoffe gibt es zwar einen starken Konsens, jedoch gibt es derzeit noch nicht genug klinische Studien, um die Wirkung in der Praxis aussagekräftig bestätigen zu können.

Nicht zuletzt gibt es einige Pflanzen, die zwar keine direkte Wirkung auf Krebszellen besitzen, die aber dennoch von großer Bedeutung für die Begleithandlung sind, da sie positive Effekte auf tumorassoziierte Nebenwirkungen oder Nebenwirkungen von Strahlen- oder Chemotherapien gezeigt haben. An dieser Stelle sind besonders die Echte Aloe (*Aloe vera*), Guarana aus *Paullinia cupana*, Baldrian (*Valeriana officinalis* L.) und Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) zu nennen. Die Echte Aloe wird vor allem zur Behandlung von Nebenwirkungen der Strahlentherapie verwendet. Zur Prävention von Radiodermatitis konnte die Echte Aloe in klinischen Studien jedoch nicht beitragen (Heggie et al. 2002; Hoopfer et al. 2015; Olsen et al. 2001; Williams et al. 1996). Zur Behandlung anderer Strahlen- oder Chemotherapie-assozierter Nebenwirkungen, wie Stomatitis oder Proktitis, liegen aktuell nicht genug klinische Studien vor (Mansouri et al. 2016; Saberi-Karimian et al. 2019). Der hohe Koffeingehalt von Guarana und die damit verbundene kardiale und ZNS-stimulierende Wirkung machen Guarana zu einem interessanten Kandidaten zur Behandlung von Tumor- bzw. Tumortherapie-assoziierten Ermüdungssymptomen. Leider konnte diesbezüglich kein Nutzen von Guarana in klinischen Studien nachgewiesen werden (da Costa Miranda et al. 2009; de Oliveira Campos et al. 2011; del Giglio et al. 2013; Martins et al. 2017). Baldrian soll das Durchschlafen von Tumorpatienten fördern. Auch diese Effekte konnten nicht in klinischen Studien bestätigt werden (Barton et al. 2011). Bei Johanniskraut handelt es sich um ein Präparat zur Behandlung leichter bis mittelschwerer Depressionen, aufgrund des OATP2B1-inhibitorischen Effekts des Inhaltsstoffs Hypericin (Schäfer et al. 2019). Die Wirkung von Johanniskraut ist mit der Wirkung von konventionellen Antidepressiva vergleichbar, spezielle klinische Studien zur Untersuchung der Wirksamkeit bei Tumorpatienten gibt es jedoch nicht (S3-LL/NVL Unipolare Depression 2015).

10.4.1 Weihrauch

Das Harz von *Boswellia serrata* ist ein komplexes Gemisch aus Triterpenoiden, Mono-, Sesqui- und Diterpenoiden und Polysacchariden und wird umgangssprachlich auch Weihrauch genannt (Basar 2005; Seitz 2008). Weihrauch wird in verschiedenen Kulturen für religiöse Zwecke und zur Behandlung von diversen Erkrankungen verwendet (Ammon

11 Homöopathie

Philipp Lehrke

11.1 Homöopathie in der Onkologie – Hintergrund

Die Homöopathie wird als Behandlungsverfahren weltweit zur unterstützenden Behandlung von Krebserkrankungen eingesetzt. Im Hinblick auf eine integrative Onkologie sieht sich die Homöopathie mit vielfältigen Behandlungsmethoden der konventionellen Medizin konfrontiert. Dabei wird in den meisten Fällen eine kombinierte Behandlung durchgeführt, also eine Kombination aus konventioneller Medizin und Homöopathie im Sinne eines integrativen Behandlungskonzepts. Es gibt in der Homöopathie verschiedene Stufen der Herangehensweise: Zunächst werden die Nebenwirkungen der konventionellen Behandlung wie eine Operation, Chemotherapie und Bestrahlung bzw. Immuntherapie behandelt. Es gilt schon hier und in der nachfolgenden homöopathischen Behandlung das Immunsystem so aufzubauen und anzuregen, dass das bestmögliche Ergebnis für den Patienten erreicht werden kann – hinsichtlich der Remission/Tumorkontrolle als auch der Lebensqualität. Die homöopathische Behandlung wird dabei ergänzend, also komplementär, durchgeführt: Das ist in kurativen Situationen geboten, in palliativen Therapiesituationen kann eine alleinige homöopathische Behandlung begonnen werden unter genauer Abwägung der Chancen und Risiken einer konventionellen Behandlung (Lehrke et al. 2018).

Hahnemann (1755–1843) begründete die Homöopathie und sah die Krebsätiologie als Folge einer chronischen Krankheit, die es mithilfe eines konstitutionellen Mittels zu behandeln galt. Er ordnete die Krankheitsebenen nach sogenannten Miasmen, also in den Zusammenhang mit Ansteckungen durch Infektionserreger (u. a. auch venerische Ansteckungen) und sah schon zu seiner Zeit, dass sogenannte unterdrückende Maßnahmen durch die damalige allopathische Behandlung zu einer Verschlechterung der chronischen Erkrankung beitrugen. Das bedeutet für unser heutiges Vorgehen: Ausgehend von Hahnemann ist eine sorgfältige Anamnese des Patienten unabdingbar, um alle Symptome und Beschwerden zu erfassen und das passende homöopathische Mittel (Simillimum) in der Totalität, also der Gesamtheit der Symptome, zu finden und dem Patienten damit zu einer besseren Gesundheit zu verhelfen. Auch heute spielen die Miasmen im Sinne einer „Chronizitätsanalyse“ in der Behandlung eine große Rolle.

11.2 Konzept

Die komplementäre homöopathische Krebsbehandlung ist mittlerweile im deutschsprachigen Raum fest etabliert. Bereits 1997 wurden in der Clinica Dr. Spinedi (Spinedi 2011, 2012) Krebspatienten homöopathisch behandelt. Ich lernte und arbeitete seit 1995 mit Dr. Spinedi zusammen, in der Clinica Dr. Spinedi war ich 2007–2010 ärztlich homöopathisch tätig. 2010 wurde von mir das Konzept der „homöopathischen Intensivtherapie“ entwickelt, um Krebspatienten in der ambulanten homöopathischen Arztpaxis behandeln zu können, was ich seither in meiner Praxis in Freiburg im Breisgau durchführe (Lehrke 2016). Durch die zeit- und beratungsintensive Behandlung sieht sich der Arzt bei einer Krebsbehandlung mit vielfältigen Herausforderungen konfrontiert: Durch die strukturierte Therapie kann die homöopathische Behandlung fachgerecht durchgeführt werden.

11.3 Therapeutisches Vorgehen

Für die Therapie ergibt sich folgende Vorgehensweise; dabei ist ein flexibles, den Umständen des Patienten und des Verlaufs der Krankheit entsprechendes Vorgehen erforderlich:

- konstitutionelle Verordnung,
- tumororientiertes, organotropes Vorgehen,
- miasmatisches Vorgehen,
- mehrschichtiges Vorgehen.

11.4 Historischer Ausblick

Homöopathische Ärzte behandelten bereits ab Mitte des 19. Jahrhunderts Krebspathologien mit mitunter erstaunlichen Erfolgen, bei teilweisem Fehlen einer eigentlich wirksamen konventionellen Therapie. Die folgenden Angaben beziehen sich auf Lehrke et al. 2018. Homöopathen wie Bönninghausen (1785–1864) behandelten bereits Brustkrebs unterschiedlicher Stadien. Hartung (1779–1853) heilte einen Patienten mit einem bösartigen Augentumor; der erste dokumentierte Fall einer homöopathisch erfolgreichen Heilung. Cooper (1844–1903) behandelte mit dem Schwerpunkt von Urtinkturen, Tiefpotenzen sowie Einzelmitteln. Gilchrist (1842–1906), ein Chirurg, legte homöopathische Arzneien für bestimmte Tumorarten und Stadien fest.

Burnett (1840–1901) zeigte eine sehr differenzierte Vorgehensweise, indem er die verschiedenen Ebenen der Tumorbehandlung unterschied – ein wichtiges Vorgehen, das auch heute mit führend für die Tumorbehandlung ist: die Causa des Tumors, miasmatische Blockaden, der Bezug zur Pathologie des Tumors und die Anwendung von organbezogenen Mitteln. Hervorzuheben ist, dass Burnett schon zu seiner Zeit die Folgen der Impfung gegen Pocken neben weiteren miasmatischen Einflüssen betonte.

Clarke (1853–1931) verschrieb vor allem Hochpotenzen, aber auch Nosoden wie Carcinosinum; der Schwerpunkt lag aber auf der Individualisierung des Patienten mit seiner Krebserkrankung.

Jones (1850–1933) behandelte mit Tiefpotenzen und äußerlichen Salben/Pasten – die Ergebnisse ließen sich in der Clinica Dr. Spinedi nicht reproduzieren, da der Krebs innerlich behandelt werden muss.

Anmerkung: Durch naturheilkundliche Krebsbehandler auch heute noch topisch angewandte Präparate wie die sogenannte „schwarze Salbe“ führen zu schweren lokalen Schädigungen und sind nicht mit der individuellen Behandlung von Jones zu vergleichen (Wikipedia).

Kent (1849–1916), einer der wichtigsten Wegbereiter der klassischen Homöopathie, behandelte meist mit Hochpotenzen und nutzte die Totalität der Symptome zur Wahl des Arzneimittels. Grimmer (1874–1967) legte mehr Wert auf die Einflüsse von Umweltgiften, sein Schwerpunkt lag mitunter auf der Verwendung von Cadmium sulfuricum. Schlegel (1880–1930) setzte meist Tiefpotenzen und Homöopathika bis zur C30 ein. Er verwendete auch die C30 von Belladonna und Bryonia im Wechsel bei Brustkrebs zur Entzündungsbehandlung. Er beschäftigte sich intensiv mit der Behandlung krebskranker Patienten und beeinflusste durch unterschiedliche Konzepte das heutige Vorgehen, u. a. nach der Totalität, ein organbezogenes und ein miasmatisches Vorgehen.

11.5 Homöopathische Ärzte der Gegenwart

Folgende Ärzte werden häufiger im Rahmen einer homöopathischen Krebsbehandlung genannt; zur Abgrenzung der unterschiedlichen Methoden werden sie gesondert aufgeführt:

Ramakrishnan (geb. 1942), ein indischer Homöopath, entwickelte die Plussing-Methode. Es werden zwei Arzneimittel abwechselnd gegeben, dabei ist die Dosierung und Einnahme zu beachten: Hauptbestandteil der Methode sind häufige (zehn Einnahmen eines homöopathisch angesetzten Mittels über 2,5 Stunden) und mehrmals tägliche Gaben sowie die Verwendung von Nosoden (Carcinosinum und Scirrhinum). Insbesondere die schematische Einnahme von Nosoden ist kritisch zu sehen (s. u.).

Banerji (geb. 1933) ist ein indischer Homöopath; von ihm stammen die sogenannten Banerji-Protokolle. Je nach Krankheitszustand und Krebsdiagnose gibt es ein Einnahmeschema von homöopathischen Arzneien – z. B. bei einem Glioblastom Ruta C6 und Calcium phosphoricum D3 in täglichen Einnahmen. Die Verschreibung ist auch bei anderen Tumoren festgelegt und folgt einem strikt standardisierten Vorgehen. Auch hier gibt es kritisch zu sehende Einnahmen von Hochpotenzen mehrmals täglich sowie die häufige Einnahme von Nosoden wie Carcinosinum.

Pareeks: Pareek senior (geb. 1933), sein Sohn und sein Enkel sind indische Homöopathen, die eine homöopathische Klinik in Agra/Indien leiten, in der zu einem Großteil schwere Pathologien wie Krebserkrankungen behandelt werden. Die Pareeks wenden vorwiegend C-Potenzen an. In Einzelfällen werden die Mittel häufiger als nach der Kent'schen Skala (s. u.) gegeben.

Spinedi (geb. 1950) gründete die Clinica Santa Croce, jetzt Clinica Dr. Spinedi, in Orselina/Schweiz im Jahr 1997. Spinedi steht in direkter Linie der Homöopathie von Hahnemann in der Tradition von Kent, Pierre Schmidt und Künzli. Sein Schwerpunkt liegt in der genauen und objektiven Symptombeobachtung und der Erfassung der Totalität der Symptome des Patienten. Er legte den Grundstein für die Erforschung der Q-Potenzen durch die systematische Anwendung im stationären Rahmen.

12 Spagyrik

Annkathrin Fischer, Peter Georg Fischer

12.1 Hintergrund

Die Spagyrik versteht sich als eine naturheilkundliche Therapierichtung, deren Ursprünge bei den Alchemisten des Mittelalters zu finden sind. Oft überliefert ist, dass diese Universalwissenschaftler – so würden wir sie wohl heute bezeichnen – sich mühten, Blei in Gold zu verwandeln oder den Jungbrunnen des ewigen Lebens zu finden. Dies mag auch ein Antrieb gewesen sein, den Dingen auf den Grund zu gehen. Vielmehr jedoch versuchten sie, die Zusammenhänge in der Natur und im Kosmos zu begreifen und zu erklären. Hier spielten immer auch philosophische und religiöse Fragestellungen eine Rolle und fanden in den daraus resultierenden Weltanschauungen ihren Eingang.

So mannigfaltig die Fragen waren, die die frühen Alchemisten umtrieben, so unterschiedlich sind die verschiedenen Strömungen innerhalb der spagyrischen Therapie, die sich bis zum heutigen Zeitpunkt entwickelt haben. Dabei war Paracelsus (1493–1541) der Erste, der in seinen Schriften das Wort „Spagyrik“ prägte und definierte. Für ihn fußte die ärztliche Kunst auf vier Säulen, die er Zeit seines Lebens vehement verteidigte. Dazu zählte er die Philosophie, die Astrologie, die Alchemie und die Tugend.

Das Wort Spagyrik selbst ist ein Kunstbegriff und setzt sich aus den beiden griechischen Verben „Spao“ und „Ageiro“ zusammen, was so viel bedeutet wie „trennen“ und „vereinen“. Mit dieser Wortschöpfung wird der Wesenskern aller spagyrischen Arznei- und Heilmittel recht genau getroffen, denn sie beschreibt die wesentlichen Herstellungsschritte sehr genau: Das Heilende vom nutzlosen, grobstofflichen Ballast trennen bzw. reinigen und dann die verbliebenen Bestandteile in einem Veredelungsprozess wieder vereinen. Diese Schritte erlauben die Entfaltung des Kraftpotenzials der jeweiligen Ausgangssubstanz und erheben sie zur Arznei oder zum Heilmittel.

Jede spagyrische Schule, die sich nach Paracelsus in den letzten Jahrhunderten entwickelte, beruft sich auf diese Grundprinzipien der spagyrischen Herstellungsweise.

Im Zuge der aufkeimenden Aufklärung im 17./18. Jahrhundert ebbte das Interesse an der Spagyrik jedoch wieder ab, um erst im 19. Jahrhundert einen erneuten Aufschwung zu erleben. Viele der bis heute vorhandenen spagyrischen Strömungen und Schulen entstanden zu dieser Zeit. Die „Gründungsväter“ waren oft begeisterte Anhänger Samuel Hahnemanns und seiner Homöopathie, suchten aber ihrerseits immer auch eigene Therapiewege und verknüpften spagyrische Herstellungsverfahren mit den modernen Tech-

niken ihrer Zeit. Namen wie Mattei, Zimpel, Krauß, von Bernus, Glückselig u.a. stehen heute für die bekanntesten spagyrischen Strömungen und die sich daraus entwickelten Arzneifirmen und deren Präparate.

12.1.1 Spagyrisches Prinzip

Paracelsus und die frühen Alchemisten prägten den Begriff der **prima materia** oder formulierten eine Ursubstanz, die die Grundlage allen Lebens ist. Ähnlich dem Chi in der chinesischen Philosophie ist diese Lebenskraft überall vorhanden. Sie kann weder vermehrt noch verringert werden. Jedoch sind Transformationsprozesse möglich, die eine qualitative Aufwertung bedeuten. In dieser Kraft finden sich die drei Urprinzipien Merkur, Sal und Sulfur wieder. Jeder vorhandene Stoff enthält diese Urprinzipien in unterschiedlichen Ausprägungen und verleiht durch seine Einzigartigkeit diesen Prinzipien nach außen hin Ausdruck.

Urprinzipien der Spagyrik

- Merkur bedeutet dabei das belebende Prinzip, aber auch die flüchtigen Eigenschaften einer jeden Substanz und wird im Herstellungsprozess dem Alkohol zugesprochen.
- Sal bedeutet das materielle Prinzip. Es gibt jedem Stoff seine Form, es verbindet und fixiert. Es bleibt als Asche nach dem Verbrennungsvorgang zurück.
- Sulfur bedeutet das Prinzip der Seele. Es gibt jedem Stoff seine Individualität (Farbe, Form, Geruch etc.) und sein Bewusstsein.

12.1.2 Spagyrischer Herstellungsprozess

Die oben genannten Urprinzipien finden in den grundsätzlichen Herstellungstechniken der spagyrischen Arzneimittel Eingang. Allerdings haben sich hier je nach Schule und Weltanschauung unterschiedliche Arbeitsschritte etabliert. Grundsätzlich werden nach der Idee von Paracelsus „Trennen und Vereinen“ die Ausgangssubstanzen einer Gärung, Destillation und Veraschung, wässrigen und alkoholischen Extraktionen und Filterprozessen unterzogen, bevor aus den einzelnen Bestandteilen ein Arzneimittel neu komponiert wird.

Dabei kommt der **Gärung** als erstem Schritt eine grundlegende Bedeutung zu. Nach Auffassung der Alchemisten bietet nur der Gärungsprozess die Möglichkeit, alle drei Urprinzipien aus dem vorhandenen Ausgangsmaterial (z.B. Pflanzen) zu aktivieren und ohne Verlust in den weiteren Herstellungsschritten voneinander zu trennen und aufzubereiten. Unter Ausschluss von Sauerstoff werden oftmals enzymatische Auflösungsprozesse der organischen Grundsubstanz initiiert. Dieser Schritt unterscheidet die spagyrischen Arzneimittel von der klassischen Phytotherapie. Hier finden meistens chemische Trennverfahren ohne vorherige Gärung statt.

Bei der anschließenden **Destillation** findet eine Aufspaltung der festen von den flüchtigen Bestandteilen des Ausgangsmaterials statt. Im Destillat erscheinen die chemischen Gruppen der ätherischen Öle und Alkohole.

Der verbleibende Destillationsrückstand wird gepresst, getrocknet und im **Veraschungsprozess** weiter aufgeschlossen. Hier finden sich meist die mineralischen Anteile des Ausgangsmaterials.

Im abschließenden Vereinigungsprozess aller gebildeten Substanzfraktionen entsteht das spagyrische Heilmittel.

Je nach Firmenphilosophie spielen bei diesen grundlegenden Herstellungsschritten weitere Aspekte eine Rolle. Hierzu zählen z. B. rhythmische Einflüsse (Erntezeitpunkt des Ausgangsmaterials, Bezugnahme auf lunare Einflüsse, Taktung des Herstellungsverlaufs etc.). Aber auch Unterschiede in den verwendeten Laborgeräten bedingen eine große Vielfalt bei den verfügbaren Arzneimitteln. So gibt es nicht das eine Herstellungsverfahren und somit unterscheiden sich alle Heilmittel in ihren Qualitäten. Diesem Umstand wird im Homöopathischen Arzneibuch Rechnung getragen. Dort finden sich diverse Vorschriften, nach denen ein spagyrisches Arzneimittel hergestellt werden darf. Aktuell wird unterschieden in die Urtinkturen nach Zimpel, Krauß, Strathmeyer, Glückselig und von Bernus. Einige dieser Herstellungsvorschriften beziehen die Verarbeitung von homöopathischen Dilutionen und Ausgangssubstanzen mit ein. Dies ist dem Erbe der spagyrischen Gründer geschuldet, die – wie schon erwähnt – vielfach Verfechter der homöopathischen Lehre waren und die mit diesen Produktionstechniken die spagyrische Aufarbeitung, d. h. die Berücksichtigung der philosophischen Prinzipien Sulfur, Merkur und Sal, von homöopathischen Arzneimitteln verfolgten.

12.2 Arzneimittel und Hersteller

Aus dieser Vielfalt der bestehenden Produktionsmöglichkeiten haben sich ganz unterschiedliche Arzneimittelsysteme entwickelt, die heute in die Therapie der diversen Erkrankungen Eingang gefunden haben. Grundsätzlich handelt es sich bei allen Spagyrika um wässrig-alkoholische Essenzen, denen die aufgeschlossene Heilkraft der Ausgangsmaterialien innewohnt. Den überwiegenden Anteil bilden pflanzliche Grundstoffe (frisch oder getrocknet) aus der gesamten Pflanze oder auch aus Pflanzenteilen (z. B. arbeitet Phylak Sachsen fast ausschließlich mit ganzen Pflanzen; hier bildet nur Propolis eine Ausnahme). Einige Präparate, vor allem der Firma Soluna, vereinigen pflanzliche Essenzen mit mineralischen/metallischen Anteilen. Auch aufbereitete Schüßler-Salze (nach Glückselig) der Firma Phönix sind verfügbar. Außerdem kann zwischen Einzelessenzen und festen Essenzenmischungen unterschieden werden, die je nach Therapieansatz einzeln oder in Kombination gegeben werden.

12.2.1 Die wichtigsten Hersteller von spagyrischen Erzeugnissen

Die folgende Auflistung erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit.

Phylak Sachsen

Pflanzliche Einzelessenzen nach Zimpel bilden den Markenkern der Firma Phylak Sachsen. Hierbei handelt es sich um ein dynamisches Arzneisystem, denn es werden voraussichtlich noch bis 2025 jedes Jahr zwei neue Essenzen auf den Markt gebracht, bis das Portfolio dann 118 Essenzen umfasst – in Anlehnung an die 118 Elemente des Periodensystems nach Mendelejew. Für den Anwender besteht die Möglichkeit mit einzelnen Essenzen zu arbeiten oder aber Rezepturen aus verschiedenen Bestandteilen zu kreieren, die in Abhängigkeit der Dosierung sowohl auf der körperlichen als auch auf der seelisch-geistigen Ebene ihre Wirkung entfalten.

13 Fiebertherapie, PAMP-Immuntherapie

Heinz-Uwe Hobohm

13.1 Hintergrund

Experimentelle Krebstherapien von 1895 bis in die 1940er Jahre mit injizierten, Fieber erzeugenden bakteriellen Extrakten führten in nicht wenigen Fällen zu teilweise spektakulären Heilungen. Die molekularen Mechanismen, die für diese Remissionen verantwortlich waren, blieben lange unverstanden. Heute weiß man, dass bestimmte pathogene Substanzen Gefahrensignale für das innate Immunsystem darstellen und zu einer Aktivierung von dendritischen Zellen führen. Bei diesen Gefahrensignalen handelt es sich insbesondere um PAMP (Pathogen associated molecular Pattern), daher die heutige Bezeichnung „PAMP-Immuntherapie“. Aktivierte dendritische Zellen können ihrerseits tumorspezifische T- und B-Zellen aktivieren. Es kommt dann nicht nur zu einer Aktivierung von pathogenspezifischen T-Zellen, sondern als Nebeneffekt auch von tumorspezifischen T-Zellen.

Mit einem besseren Verständnis der immunologischen Zusammenhänge und besseren Möglichkeiten der Verlaufskontrolle wird heute versucht, an die alten Erfolge anzuknüpfen.

Die PAMP-Immuntherapie reiht sich ein in eine zunehmende Zahl von Therapieansätzen (Demaria et al. 2019), mit denen man versucht, das innate Immunsystem fokussierter in die Krebs-Immuntherapie einzubinden.

13.2 Wissenschaftliche Grundlagen

13.2.1 Historie

Die Erfindung der Fiebertherapie wird im Allgemeinen *William Coley* (1862–1936) zugesprochen. Tatsächlich ist der erste in einer Zeitschrift von Rang und Verbreitung publizierte Versuch einer Fiebertherapie von Wilhelm Busch aus Bonn durchgeführt worden, der seine Beobachtung in der Berliner Klinischen Wochenschrift 1868 publizierte (Busch 1868). Auch er war nicht der Erste, der einen Zusammenhang zwischen heftigen fiebrigen Infekten und der „spontanen“ Remission einer Krebserkrankung beobachtet hatte. Deidier berichtete in einer Dissertation von 1725, dass mit Syphilis infizierte Prostituierte kaum Krebs bekämen (Deidier 1725). Laut Stephen Hall (1998)

berichtete Wenceslaus de Krzowitz 1783 das Verschwinden eines Brustkrebses durch Malaria, Arsene Vautier schilderte 1813 mehrere Fälle des Verschwindens von Krebs nach Wundbrand. A. Didot reklamierte in der Royal Academy in Brüssel 1851 die erfolgreiche Behandlung von Krebskranken durch eine Syphilisinfektion. Der russische Arzt Anton Chekhov schrieb 1890 über die heilende Wirkung von Erysipelas hinsichtlich Krebs (Gresser et al. 1987). Fehleisen in Würzburg (1882), Richter in Berlin (Richter 1896; Sternberg 1901) und Bruns in Tübingen (1888) versuchten, die Busch-Fiebertherapie aufzugreifen, mit gemischtem Erfolg.

Coley konnte deutsche Fachzeitschriften lesen, und es ist zu vermuten, dass ihm die betreffenden Arbeiten bekannt waren. Coleys Verdienst war es, sich von den gefährlichen Lebendbakterien abzuwenden und stattdessen porzellanfiltrierte oder hitzesterilisierte Streptokokken-Extrakte zu verwenden. Bis zu seinem Tod 1936 behandelte er Hunderte von Krebspatienten, nach Möglichkeit über Wochen und Monate, mit 2–3 Fieberstößen pro Woche. Seine Arbeiten, die unter erheblichem Druck standen (Hobohm 2019) sind mehrfach in umfangreichen Übersichtsartikeln analysiert worden (Coley-Nauts et al. 1953; Nauts u. McLaren 1990; Wiemann u. Starnes 1994). Ohne Zweifel erzielten er und seine Zeitgenossen spektakuläre Heilungen sogar bei raumgreifenden Spätstadien (Christian u. Palmer 1928; Coley-Nauts 1982). Starnes zufolge erzielte Coley eine 5-Jahres-Überlebensrate bei nicht bestrahlten inoperablen Fällen von mindestens 44 %, davon 121 Sarkome, 43 Karzinome und Myelome, 6 Melanome; weitere Patienten konnten nicht die gesamten fünf Jahre verfolgt werden (Wiemann u. Starnes 1994). Filtert man diejenigen Patienten mit inoperablen Weichgewebesarkomen heraus, bei denen die Behandlung sechs Monate oder länger dauerte, kommt man auf 5-Jahres-Überlebensraten von erstaunlichen 80 % (Nauts u. McLaren 1990). Es gab allerdings auch nicht wenige Misserfolge. Nach Coleys Tod geriet sein Verfahren weitgehend in Vergessenheit. Denn der Mechanismus der Fiebertherapie blieb unverstanden, die Therapie war zeitaufwendig, die Extrakte variierten in ihrer Wirksamkeit, man glaubte mit der Verbreitung der Chemotherapie in den 1950er-Jahren Krebs überwunden zu haben, und allgemeine Vorbehalte gegen Fieber waren verbreitet (Hobohm 2019) und sind es bis heute.

13.2.2 Gegenwart

Sowohl den erfolgreichen Fiebertherapien à la Busch-Coley als auch dem häufigen zeitlichen Zusammenhang zwischen einem fiebrigen Infekt und einer Spontanremission (Hobohm 2001; Hobohm 2005) als auch dem protektiven Schutz vor Krebs durch eine persönliche Historie von fiebrigen Infekten (Hobohm et al. 2008; Maletzki et al. 2013) liegt wahrscheinlich die Wirkung einer speziellen Klasse von pathogenen Gefahrensignalen zugrunde, den PAMP-Substanzen (Hobohm et al. 2008) mit dem bekanntesten Vertreter LPS (Lipopolsaccharide). PAMP binden an Toll-like-Rezeptoren (TLR).

PAMP-Rezeptoren finden sich hauptsächlich auf antigenpräsentierenden Zellen wie dendritischen Zellen (DC) und Makrophagen. Diese Immunzellen patrouillieren an der Schnittstelle zwischen innatem und adaptivem Immunsystem und sammeln sowohl PAMP als auch pathogene Antigene sowie Tumorantigene auf. PAMP-Substanzen wie LPS, Flagellin, virale DNA und RNA sowie Mistellektin sind die stärksten Aktivatoren von DC. PAMP wirken synergistisch (Palm u. Medzhitov 2009). Einzelne PAMP, metronomisch im Maus-Krebsmodell appliziert, können eine Verlangsamung des Tumorgewachssts bewirken, mehrere PAMP kombiniert eine vollständige Remission (Maletzki et al. 2013).

Nur wenn PAMP und Antigen gleichzeitig vorhanden sind, kommt es zur Reifung der DC, die sie in die Lage versetzt, T-Zellen zu aktivieren (Lizensierung). Während und nach der Reifung exprimieren DC ko-stimulatorische Rezeptoren wie CD80 und CD86, den Rezeptor CCR7, der die Migration der DC durch die Lymphbahnen in die lokalen Lymphknoten bewirkt, sowie Adhäsionsmoleküle für T-Zellen wie DC-SIGN. Antigenpräsentierende MHC-Rezeptoren auf den DC werden verstärkt produziert, Chemokine wie CCL18 ausgeschüttet. Nur im Konzert dieser dendritischen Signale ist eine Aktivierung antigenspezifischer T-Zellen und ihre klonale Expansion möglich. Subtypen von T-Zellen und B-Zellen erlangen, sofern sie regelrecht durch DC aktiviert sind, selbst die Fähigkeit, TLR zu exprimieren und damit die Möglichkeit, PAMP zu interpretieren. Diese TLR-Expression ist transient und wird nach wenigen Tagen herunterreguliert, es sei denn die Stimulation durch PAMP hält an (Kaczanowska et al. 2013; Ruprecht u. Lanzavecchia 2006). Möglicherweise handelt es sich bei der TLR-Expression in T- und B-Zellen um zusätzliche Kontrollpunkte, die es ermöglichen, die Immunreaktion nach einem Infekt herunterzufahren (Palm u. Medzhitov 2009). Jedenfalls lassen diese Befunde vermuten, dass man, um einen proliferativen Infekt zu simulieren, PAMP permanent zuführen muss. Genau das hat Coley intuitiv richtig praktiziert.

Neoplasmen sind nicht unsichtbar für das Immunsystem. In vielen Krebspatienten können tumorspezifische T-Zellen nachgewiesen werden (Demaria et al. 2019). Diese T-Zellen sind jedoch regelmäßig anerg. Anergie kann sich bei chronischen Infekten einstellen, wenn über lange Zeiträume gleichbleibend geringe Mengen von Antigen vorhanden sind, oder wenn Antigen ohne PAMP vorhanden ist – der Regelfall bei Krebs –, oder durch den Einfluss deaktivierender T-Zellen (Treg; Wherry u. Kurachi 2015).

T-Zellannergie als auch die Suppression durch Tregs sind reversibel, wenn PAMP ins Spiel kommen (Brown et al. 2006; Crespo et al. 2013; Pasare u. Medzhitov 2003). PAMP sind beteiligt bei Spontanregressionen nach einem heftigen fiebrigen Infekt oder bei Coleys Fiebertherapie mit bakteriellen Extraktten. Sie könnten auch eine Rolle bei der Vernichtung von Krebsvorläuferzellen durch einen fiebrigen Infekt spielen, die – so die Vermutung – die Ursache für die prophylaktische Wirkung von Infekten ist (Hobohm 2009). Es ist anzunehmen, dass PAMP die molekulare Erklärung für die Erfolge der alten Fiebertherapie sind, denn sie ermöglichen die reguläre Involvierung des innaten Immunsystems, die im Krebsgeschehen allgemein fehlt.

Zusammengefasst versucht man mit der PAMP-Therapie eine vorliegende, aber für sich allein zu schwache tumorspezifische Immunantwort zu verstärken. Aus theoretischen Erwägungen sind insbesondere zwei Aspekte zu unterstreichen, die bei einer PAMP-Therapie zu berücksichtigen sind: die Verabreichung eines PAMP-Cocktails, um synergistische Wirkung zu erzielen, sowie die hochgetaktete Applikation mehrmals pro Woche.

13.3 Durchführung

Bakterielle Extrakte können heute aufgrund möglicher Schwankungen der Inhaltsstoffe bei der Produktion in Fermentern kaum noch zugelassen werden. Um dieses Problem zu umgehen, werden bei der PAMP-Immuntherapie zugelassene Medikamente – zum Teil für Krebstherapie zugelassen, zum Teil im Off-Label-Use – verwendet, die laut Beipackzettel mit großer Wahrscheinlichkeit PAMP enthalten und bei denen Fieber als Neben-

14 Künstlerische Therapie

Harald Gruber, Dietrich von Bonin, Viola Heckel

14.1 Historie mit Blick auf Integrative Medizin bzw. Onkologie

14

Künstlerische Therapien wie die Mal-, Musik-, Drama- und Sprachtherapie, die Tanz- und Bewegungstherapie mit jeweils unterschiedlich ausdifferenzierten Untermethoden entwickelten sich mehrheitlich zu Beginn des 20. Jahrhunderts schwerpunktmäßig in den USA („Creative Arts Therapies“) und in Europa („Arts Therapies“). In Deutschland und der Schweiz wurden erste Ansätze zu künstlerischen Therapien seit den 1920er Jahren im Kontext der (Heil-)Pädagogik, Psychotherapie, Sozialtherapie, Psychiatrie und der Inneren Medizin von akademisch ausgebildeten Künstlern und Pädagogen, Ärzten und Psychoanalytikern sowie in der Anthroposophischen Medizin entwickelt. Die Verfahren der künstlerischen Therapien basieren heute auf einer theoriegeleiteten, heilkundlich-therapeutischen Verwendung von Mitteln und Medien der Künste sowie entsprechender Wahrnehmungs- und Handlungsprozesse innerhalb eines therapeutischen Beziehungs-geschehens. Sie zielen auf die Wiedererlangung, Erhaltung und Förderung der physischen, psychischen und psychosozialen Gesundheit und Lebensqualität insbesondere von Menschen mit physischen und psychischen Erkrankungen, mit emotional, somatisch, kognitiv-intellektuell oder sozial bedingten Einschränkungen, Behinderungen, Verhaltensstörungen und Leidenszuständen, oder von Menschen, die davon bedroht sind (Bundesarbeitsgemeinschaft Künstlerische Therapien; www.bagkt.de).

Seit vielen Jahren sind die künstlerischen Therapien in verschiedene Revisionsverfah-ren medizinischer Leitlinien der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) integriert. In den letzten Jahren sind sie in 16 medizinischen Leitlinien, wie z. B. in den Leitlinien „S3 Mammakarzinom der Frau: Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge“, „S3 Psychoonkologische Diagnostik, Beratung und Behandlung von erwachsenen Krebspatienten“, „NVL Unipolare Depression“, „S3 Psychosoziale Therapien bei schweren psychischen Erkrankungen“ mit unterschiedlichen Empfehlungsgra-den aufgenommen worden (Wissenschaftliche Fachgesellschaft für Künstlerische Thera-pien; www.wfkt.de).

Wie klinische Erfahrungen z. B. aus der Praxis der onkologischen Rehabilitation zei-gen, suchen etwa 75 % der onkologischen Rehabilitanden über die Arbeit mit künstleri-schen Therapien einen Weg zum künstlerisch-schöpferischem Ausdruck. Dabei wird immer wieder beobachtet, dass Betroffene trotz zum Teil sehr negativer biografischer

Erlebnisse in Verbindung mit einem künstlerischen Medium (z.B. Vorsingen in der Schule) bereit sind, sich aufs Neue hierüber mit sich auseinanderzusetzen. Häufig berichten die Patienten schon im Vorfeld von Wünschen und Ideen, etwas Neues zu probieren, experimentieren zu wollen oder sich mit dem Unbekannten zu befassen. Trotz dieser Ungewissheit und der damit verbundenen Unsicherheit wagen sich Menschen gerade nach einer Krebserkrankung in ein „Abenteuer der Selbsterkundung“, mit der Frage nach einem sinnenbezogenen Erleben und dessen Wirkung auf die eigene Person und ihr aktuelles Umfeld. Im Hintergrund dieser Frage schlummert nicht selten der Wunsch, durch sinnlich-ästhetische Erfahrung sich selbst als authentische Persönlichkeit erleben zu können.

Künstlerische Therapien geben den an Krebs erkrankten Menschen die Möglichkeit, ihre Gefühle auszudrücken und damit die Selbstwahrnehmung zu verbessern, gezielt Entspannung zu erfahren, Kommunikation zu verbessern, Schmerzen zu reduzieren oder das Körperbild zu bearbeiten. Sie werden durch die künstlerischen Therapien motiviert, selbst etwas zu ihrer Gesundung beizutragen. Patienten fühlen sich auf diese Weise mehr in ihre Behandlung miteinbezogen und werden dabei unterstützt, ihr Stresserleben im Rahmen der Erkrankung aktiv zu regulieren. Dabei bietet gerade das aktive Tun den Patienten die Möglichkeit an, sich selbst als Handelnde zu erleben.

14.2 Wirkprinzip und Diskussion

14.2.1 Drama- und Sprachtherapie

Die Wurzeln der zeitgenössischen Dramatherapie liegen in England, den USA und den Niederlanden. Pioniere wie Sue Jennings (GB), Alida Gersie (GB), Mooli Lahad (USA/ Israel) und Robert Landy (USA) integrierten Grundlagen der archaischen Heilungsfunktion des Dramas (Katharsis) in Verfahren moderner Psycho- und Sozialtherapie. Anthroposophische Therapeutische Sprachgestaltung wird seit ca. 1928 angewendet und ab 1978 systematisch erforscht und ausgebaut (von Bonin 2008).

Drama- und Sprachtherapie beziehen immer ein „Drittes“, in Form von Text, Szene oder Übung als Katalysatoren der therapeutischen Erfahrung mit ein. Die therapeutische Beziehung vollzieht sich nicht nur in der Interaktion zwischen Patient und Therapeut, sondern es wird das kreativ aus dem Nichts entstehende und vergehende Werk des Patienten zum Angelpunkt der therapeutischen Wirkungen. Therapeuten sind Begleiter, Zuhörer, Handreicher der Klienten in diesem Prozess und können die gewonnene Erfahrung bezeugen und sicherstellen. Der neue Ort ist ein prä- oder nonverbaler Handlungsraum, in dem die Klienten im Dialog mit der eigenen Schöpfung ihre Integrität und Autonomie trotz körperlicher und seelischer Versehrtheit immer neu erleben können. Als Material dienen Erlebnisfragmente, Improvisationen, Texte, Laute oder Worte. Mit ihnen vertiefend, umkreisend und wiederholend zu arbeiten ermöglicht intensive triologische Selbst-erfahrungen im System von Klient, Therapeut und Werk.

Drama- und Sprachtherapie kennt gemeinsame, aber auch methodenspezifische Wirkfaktoren. Der dramatherapeutische Prozess enthält ästhetische, emotionale, expressive und kommunikative Momente. Er lädt dazu ein, im Spiel neue Handlungsmöglichkeiten zu entdecken und erweist sich als Katalysator für die Verwandlung von Einzelnen und der Gemeinschaft. Dramatherapie konzentriert sich primär auf die gesunden Anteile der Persönlichkeit und stärkt diese. Der handlungs- und gegenwartsbezogene Aspekt

steht im Vordergrund und der Einzelne wird als Teil eines größeren Ganzen gesehen. Dramatherapie eignet sich zur Transformation von Eindruck in Ausdruck. Sehr oft stehen z. B. Patientinnen mit der Diagnose Brustkrebs unter einem überwältigenden **Eindruck**. Nicht nur die Diagnose an sich, sondern auch die Mächtigkeit der heutigen Medizin können als massive Fremdsteuerung empfunden werden. Mit den Mitteln der Dramatherapie kann Ausdruck für das Unsagbare gesucht und der übermächtige Eindruck schrittweise transformiert werden. Beim Mammakarzinom konnte gezeigt werden, dass die damit verbundenen Gefühle, wie Ohnmacht, Verzweiflung und Verlassenheit, sich bei gleichzeitigem Mangel an sozialer Unterstützung suppressiv auf die natürliche Aktivität der NK-Zellen (Killerzellen) des Immunsystems auswirken und mit einer ungünstigeren Prognose korrelieren (Levy 1987). Drama- und Sprachtherapeutische Interventionen stoßen Ausdrucks- und Transformationsprozesse an, die den genannten destruktiven Gefühlen Raum und Inhalt geben. Sie können Lösungswege aufzeigen und damit Selbstwirksamkeit und Selbstverantwortung als Kernbestandteile des Kohärenzgefühls verstärken.

Eine spezifische Methode dieser Fachrichtung ist die anthroposophische therapeutische Sprachgestaltung ATS (www.therapeutische-sprachgestaltung.de). Sie wird vor allem in onkologischen Abteilungen von Krankenhäusern mit Schwerpunkt in Anthroposophischer Medizin und in ambulanten Praxen angewendet. Ihre spezifischen Wirkfaktoren machen sie geeignet zur begleitenden Behandlung Krebserkrankter in verschiedenen Stadien der Krankheit (Treichler 2015).

14

Stand der Wissenschaft

Wissenschaftlich belegt ist die Wirkung der anthroposophischen therapeutischen Sprachgestaltung (ATS) auf die ultradianen Rhythmen von Puls und Atmung. So verstärken insbesondere die aus der Wiege der Menschheit stammende Silbe OM und der antike Hexameter-Vers die kardiorespiratorische Koordination auch bei untrainierten Personen hochgradig und überlegen gegenüber Taktatmung. Diese Wirkung hält auch nach der Intervention an (Bettermann 2002; Cysarz 2004; von Bonin 2001). Demgegenüber wurde bei Mammakarzinom Patientinnen eine reduzierte kardiorespiratorische Koordination gefunden (Bettermann 2001), die sich u. a. aus der psychogenen Belastung der Atmung durch den Verlauf der Erkrankung ab der Diagnosestellung erklärt. Der Einfluss gestörter circadianer Rhythmen auf Brustkrebs und Prostatakarzinom, z. B. durch Unterbrechungen des natürlichen Schlaf-Wach-Rhythmus, wurde ausführlich untersucht und es fanden sich starke Hinweise auf ein erhöhtes Erkrankungsrisiko bei rhythmusgefährdem Lebensstil (Samuelsson 2018, Wendeu-Foyet 2017).

ATS verwendet das gesamte Spektrum metrischer Poesie zur Stärkung der rhythmischen Koordination und greift insbesondere auf einfache rhythmische Texte zurück, die günstig auf die Sprechatmung wirken. Laut gesprochene mantrische Silben wie das orientalische OM beeinflussen Gehirnzentren günstig, die wichtig für die Regulation von Stress und Depression sind (Rao 2018) und erzeugen Gefühle von Frieden und Einklang mit der Umgebung in Einklang mit der Atemregulation. Seit Langem ist zudem bekannt, dass die Frequenz- und Phasenkoordination biologischer Rhythmen im Organismus die funktionelle Ökonomie des gesamten Systems verstärkt (Hildebrandt 1991). Somit können atemrhythmusbetonte Interventionen wie ATS, insbesondere bei regelmäßiger übender Anwendung, hilfreich sein.

15 Yoga

Yvonne Beerensbrock, Arndt Büssing

15.1 Hintergrund

Mit der Diagnose „Krebs“ geht nicht nur eine Vielzahl an körperlichen Beeinträchtigungen einher, sondern auch Gefühle von Angst, Verunsicherung und Unkontrollierbarkeit, die in ihrer Intensität und Mannigfaltigkeit nicht vertraut sind. Dieser „Sturz aus der Wirklichkeit“ kann psychische Schocksymptome auslösen (Künzler et al. 2010). Der gravierende Anteil dieser Bürde liegt nicht nur in den Krankheitssymptomen selbst, sondern in den Nebenwirkungen und der lähmenden Müdigkeit, die durch Krebsbehandlungen selber verursacht werden. Ob mit dem Narbengewebe nach Tumorentfernung, Haarausfall, Schmerzen oder der anhaltenden Übelkeit und Fatigue durch Chemotherapie und/oder Bestrahlung konfrontiert – Betroffene erdulden einen langen Weg physischer und psychischer Leiden. Die durch die existenzielle Bedrohung ausgelösten Ängste, forciert durch invasive Behandlungsmethoden und lange und wiederkehrende Krankenhaus- oder Ambulanzaufenthalte, werden auch bei Überlebenden nicht weniger, sondern begleiten die Betroffenen noch lange nach einer medizinisch „erfolgreichen“ Behandlung. Die behandlungsbedingten Belastungen kollidieren mit Stressoren und Sorgen des zu bewältigenden Alltags und überfordern die Betroffenen oft. Viele erleben Phasen der Hilflosigkeit, depressiven Verlustes des Lebenswillens, sogar Gefühle, das Leben nicht mehr in der Hand zu haben und nur noch Erleidende zu sein (mit reduzierter Selbstwirksamkeit, Selbstwertgefühl und Schlafstörungen). Hinzu kommen Störungen des Körperfildes, die zu einem veränderten Selbstverständnis führen und als eine Bedrohung von Selbstwertgefühl und Identität wahrgenommen werden können (Agster 2015).

Überlebende von Krebserkrankungen suchen daher neben der krebsorientierten Behandlung nach Möglichkeiten, die Belastungen zu reduzieren und die Lebensqualität zu verbessern. Durch das zunehmende Interesse an integrativen Behandlungsansätzen in der Onkologie gewinnt Yoga als ganzheitliche Intervention zunehmend an Beliebtheit. Die Attraktivität des Yoga liegt in der Kombination aus unterschiedlichen Techniken wie einfachen Dehnungsübungen und Atem- und Entspannungstechniken, die Auswirkungen auf unterschiedliche „Ebenen“ des Menschen haben (Tab. 15.1). In der Forschung ist Yoga ein intensiv untersuchtes Thema geworden, was die stetig wachsende Zahl an wissenschaftlichen Veröffentlichungen zeigt. Inzwischen gibt es eine Vielzahl an medizini-

■ **Tab. 15.1** Wirkungen des Yoga als multidimensionale Intervention. Nach Büsing et al. 2012b

Ebene	Spezifische Wirkungen	Unspezifische Wirkungen
Kognition	<ul style="list-style-type: none"> ■ Kontemplative Zustände, ■ Achtsamkeit, ■ Selbstidentität, ■ Selbstwirksamkeitserwartung, ■ Überzeugungen und Erwartungen 	Kontrolle aufmerksamkeits- bezogener neuronaler Netzwerke
Emotion	Emotionale Kontrolle/Regulation	Lebenszufriedenheit
Physiologie	<ul style="list-style-type: none"> ■ Vagale afferente Aktivität, ■ kardiale Regulation, ■ respiratorische Regulation, ■ Stoffwechsel, ■ vegetative Regulation (Schlaf, Schmerz, Ernährung), ■ Relaxation, ■ Response/Stressreduktion 	Soziale Kontakte
Physischer Körper	<ul style="list-style-type: none"> ■ Physische Flexibilität, ■ Steigerung der Fitness/Ausdauer, ■ Zunahme an Muskelkraft 	Gesunder Lebensstil

schen Indikationen für Yoga, wie z. B. in der Schmerztherapie, bei Autoimmunerkrankungen, Lungen- und Herzerkrankungen, hormonell bedingten Erkrankungen, stressbedingten Krankheiten sowie bei psychischen Erkrankungen (Büssing et al. 2012; Gupta 2008; Michalsen u. Kessler 2013; Mitzinger 2009).

Doch was ist Yoga eigentlich genau und was grenzt es von der sportlichen Übung ab? Ist Yoga nur eine spezielle Form der Gymnastik oder ist es ein meditatives Verfahren in Bewegung oder gibt es weitere Elemente, die der Wahrnehmung entgehen? „Es gibt im Yoga viele verschiedene Stile und Traditionen und heutzutage auch noch Yogamarken. Diese Tatsache macht es fast unmöglich, eine einheitliche umfassende Definition zu liefern.“ (Mitzinger 2009). Nach Panini (Maehle 2006) kann der Begriff „Yoga“ von zwei Worten abgeleitet werden: *yujir yoge* und *yujir samadhau*. Leiten wir es von *yujir yoge* ab, so bedeutet es „Zusammenführen“ oder „Vereinigung“. Dies entspricht der monistischen Bedeutung des Yoga in der *Bhagavadgītā*, nach welcher Yoga den Menschen mit der nur einen tiefen Realität (*das höchste Wesen*), der alle Phänomene zugrunde liegen, vereint. Wird Yoga vom Wortstamm *yujir samadhau* abgeleitet, so bedeutet es „Kontemplation“ oder „Absorption“. Diese Bedeutung entspricht dem *Yogasūtra des Patanjali*, nach welcher der Geist durch meditative Betrachtung (Kontemplation) als Mittel zur Unterscheidung dient. So erkennt der Mensch das reine Bewusstsein (Purusha) als getrennt von der Materie (Prakriti). In höchster Instanz soll dies den Menschen von jeglicher Identifikation des Bewusstseins mit dem Körper und der aktiven Welt, zu der auch der Geist selbst zählt, „befreien“. Dies ist streng genommen ein kognitiver Prozess der Umdeutung.

Yoga-Schriften

Die *Bhagavadgītā* ist eine der Grundschriften des religiösen Yoga und gehört zu den bekanntesten und bedeutendsten Texten der indischen Kultur. Ihr Ursprung reicht bis ins 4. Jh. v. Chr. zurück. Der umfangreiche Text mit 700 Doppelversen wurde vermutlich um das 2. Jh. v. Chr. in das 6. Buch des indischen Nationalepos *Mahābhārata* eingefügt (Wolz-Gottwald 2016).

Das *Yogasūtra* des *Patanjali* bildet den zentralen Text des klassisch-philosophischen Yogas und ist wahrscheinlich zwischen dem 2. Jh. vor und dem 2. Jh. nach Christus entstanden (Wolz-Gottwald 2016).

Zu den bekanntesten Yogaformen zählt das *Hatha Yoga*. Es ist die älteste Yogaform, entstanden aus dem religiösen und klassisch-philosophischen Yoga (Wolz-Gottwald 2016). Es umfasst Körperübungen (*Asanas*), Atemübungen (Pranayama), Reinigungsübungen und Meditation. Eine besondere Ausrichtung dieses Stils ist der Sivananda-Yoga. Hier werden zusätzlich noch Entspannungstechniken, Affirmationen und eine gesunde Ernährung in den Unterricht einbezogen. Aus dem Stil des Hatha Yoga entstanden weitere Yogaschulen wie das Ashtanga Yoga von Sri Tirumalai Krishnamacharya im frühen 20. Jahrhundert. Zwei Prinzipien prägen diesen Yogastil: *vinyasa krama* und *vinyiyoga*. Das erste Prinzip bedeutet, die *Asanas* in einer bestimmten Sequenz aneinanderzureihen, um ein bestimmtes körperlich-therapeutisches oder spirituelles Ziel zu fördern. Hieraus entstand das moderne „*Vinyasa Yoga*“, das dynamische Sequenzen von Körperübungen aufbaut. Das zweite Prinzip (*vinyiyoga*) bedeutet, die körperliche Praxis an die Person anzupassen. Es ist das wichtigste Prinzip im Hatha Yoga, doch der indische Yoga-Lehrer Krishnamacharya ging noch weiter, in dem er behauptete, die Übung habe sich dem Individuum anzupassen, sodass es ebenso viele Yogaübungen geben müsse wie Menschen, die individuell praktizieren. Ein Schüler Krishnamacharyas war B. K. S. Iyengar, der das berühmteste Hatha Yoga der Moderne entwickelt hat. Beim Iyengar-Yoga lernt man zunächst die körperlichen Übungen. Erst wenn diese beherrscht werden, werden Atemübungen gelehrt. Dabei wird bei der körperlichen Übung besonderen Wert auf anatomische Präzision gelegt. Zum Einsatz kommen Hilfsmittel wie Klötze, Gurte und Seile an der Wand, die es den Übenden erlauben, die entsprechenden Positionen auch gut einhalten zu können. Unabhängig von den unterschiedlichen Yogaschulen und -stilen war das ursprüngliche Ziel des Yoga nicht die Heilung von Körper und Geist, obwohl Studien einen „therapeutischen“ Effekt nachweisen, sondern vielmehr „die Einsicht in eine zeitlose Wirklichkeit“ (Mitzinger 2009) und die Überwindung der Unbewusstheit (*Avidya*), also eine spirituelle Entwicklung. Nach Patanjali ist *Avidya* die Unbewusstheit, die eine Form der Verwechslung darstellt. Durch *Avidya* verwechselt der Mensch das Ewige mit dem Zeitlichen. Er sammelt daher zeitliche Güter an, mit denen Gebundenheit einhergeht. Da aber alles Zeitliche vergänglich ist, führt dies zur Trennung von zeitlichen Gütern und somit zu Leid. Zudem verwechselt der Mensch das reine Bewusstsein mit dem unreinen Bewusstsein, sodass ihm seine eigenen Beweggründe fremd bleiben und er daher seine Begierden und Abneigungen nicht kennt, was ebenso leidvoll für den Menschen in seinen Konsequenzen ist (Wolz-Gottwald 2016).

Am historischen Horizont des Yoga ist die Idee der „*Yogatherapie*“ – insbesondere im Hinblick auf die körperliche Gesundheit – eine sehr junge Entwicklung. Yogalehrer und -begeisterte behaupten oft, dass Yoga „schon immer therapeutisch“ war, aber die Therapie

16 Mindfulness, Meditation

Arndt Büsing

16.1 Hintergrund

Wer mit einer Erkrankung konfrontiert ist, die seine Lebensentwürfe beeinträchtigt, wird sich viele Fragen stellen: Warum ich, was habe ich falsch gemacht, was kann ich tun, wer kann mir helfen, wie wird es weitergehen? – Angst vor dem, was kommt, Enttäuschung, weil etwas (vielleicht) nicht mehr klappen wird, und Verzweiflung, wenn die Prognose so ganz anders ist als erwartet. All das kann als „Stress“ zusammengefasst werden. – Aber wie geht man damit um?

Hier kommen Stress-reduzierende Interventionen („Entspannungsverfahren“) ins Spiel, zu denen auch die **Meditation** gehört (die jedoch kein Entspannungsverfahren im engeren Sinne ist). Meditative Verfahren haben sich bewährt, um einerseits innere Ruhe und Fokus zu finden und andererseits einen bewussteren Umgang mit den Lebensbezügen zu realisieren. Die Meditation ist hierbei das „Vehikel“, das Achtsamkeit als bewusste Haltung zu entwickeln hilft.

Meditation ist ein übendes Verfahren, das viele Formen haben kann: absichtloses Sitzen oder Gehen in Stille (Zazen und Kin hin aus der Zen-Tradition), Achtsamkeitsmeditation (aus der buddhistischen Vipassana-Tradition), Kontemplation (schweigendes Verweilen vor einer Ikone oder eucharistische „Anbetung“ in christlichen Traditionen), ruhige Rezitation bestimmter Texte und Gebete (z. B. Mantriren, Rosenkranz-Gebet, Jesusgebet), Meditation in Bewegung (z. B. Yoga, Qi Gong, Tai Ji Quan) u. a. Diese übenden Verfahren haben unterschiedliche spirituelle Hintergründe, die für die Beschreibung der Auswirkungen bedeutsam sind.

Allen gemeinsam ist die Entwicklung und Kultivierung einer Haltung der „**Achtsamkeit**“, einer offenen Aufmerksamkeit oder Präsenz im Augenblick, ohne diesen jedoch zu bewerten – eine Offenheit für das Heilige im Leben (was auch immer einer Person heilig oder bedeutsam ist). Die Situation tritt einem so entgegen, wie sie ist: „Einfach nur Sitzen. (...) Die Gedanken kommen und gehen. Hören – ohne hinzuhören. Sehen – ohne hinzusehen. Wahrnehmen, was ist: Es singt eine Amsel. Der Regen tropft auf das Dach. Der Kohlenofen bollert. – So ist es. Keine Wertung. Hellwaches Bewusstsein.“ (Büssing 2005).

Hierbei geht es nicht um die Kultivierung einer fatalistischen Haltung, sondern um die Wertschätzung der Zeit, die man im Moment zur Verfügung hat, und einer Reflexion der

eigenen Emotionen und Intentionen. Auch Wut und Enttäuschung haben ihre Berechtigung und brauchen ihre Zeit; sie müssen nicht zwanghaft ausgeblendet werden, aber man kann sich ihren Ursachen widmen. Die „dunklen Zeiten“ gehören auch zum Leben und können nicht abgetrennt werden; sie geben den „lichen Zeiten“ sogar eine andere Bedeutung: Diese sind kein „selbstverständlicher“ Zustand.

Die Achtsamkeitsmeditation geht auf zwei bedeutsame Lehrreden des Theravada-Buddhismus zurück: *Ānāpānasati-Sutta* (Lehrrede vom bewussten Ein- und Ausatmen) und *Satipatthāna-Sutta* (Lehrrede von den Grundlagen der Achtsamkeit). Sie helfen bei einer bewussten Betrachtung des Körpers, der Gefühle, des Geistes und der „Geist-Objekte“. Letztendlich geht es um die Einsicht in die drei „Daseins-Merkmale“: Unbeständigkeit, Leidhaftigkeit und Nicht-Selbst. Achtsamkeitsmeditation setzt somit (aus psychologischer Sicht) auf eine Aufmerksamkeitsregulation, auf Körper-Gewahrsein, Emotionsregulation und Veränderung der Selbstkonzepte (Hölzel et al. 2011).

Die Entwicklung der Achtsamkeit geht in einem buddhistisch (klösterlichen) Kontext mit der Kultivierung der „Vier unermesslichen Geisteshaltungen“ einher: Mitgefühl, liebevolle Freundlichkeit, empathische Freude und Gleichmut. – Diese Haltungen sind für alle Menschen bedeutsam, insbesondere auch für Tumorpatienten, die inneren Halt, Orientierung und eine Perspektive brauchen.

Wer sich auf die Achtsamkeitsmeditation einlassen möchte, muss jedoch kein Buddhist werden. Als übende „Methode“ wurde sie als „Mindfulness-based Stress Reduction“ (MBSR) von Jon Kabat-Zinn in den 1980er Jahren operationalisiert und als standardisiertes, multimodales Interventionsprogramm eingeführt. Der buddhistische Hintergrund wurde hierfür abgetrennt, um für unterschiedliche Menschen, unabhängig von ihrer religiösen Ausrichtung oder Weltanschauung, anwendbar zu sein.

Die Achtsamkeitsmeditation wurde als standardisiertes MBSR-Programm in einer Vielzahl wissenschaftlicher Studien weltweit evaluiert und konnte sich evidenzbasiert etablieren. Diese MBSR-Programme laufen über acht Wochen und beziehen verschiedene meditative Übungen ein (z. B. gelenkter Body Scan, Meditation im Sitzen, Yoga-Übungen) sowie edukative Anteile (z. B. achtsame Kommunikation, Umgang mit Emotionen, Stresstheorie) und jeweils einen Erfahrungsaustausch in der Gruppe. Zusätzlich sind die Teilnehmenden aufgefordert, die Achtsamkeitsübungen auch im Alltag zu integrieren.

In der Psychotherapie hat sich die Achtsamkeit u. a. als achtsamkeitsbasierte kognitive Therapie (MBCT; Segal et al. 2002) etabliert. Eine achtsamkeitsbasierte Psychotherapie wurde sogar als „dritte Generation der Verhaltenstherapie“ ins Spiel gebracht (Heidenreich u. Michalak 2014).

Kritisch hinterfragt werden könnte jedoch, ob der spirituelle Hintergrund nicht sogar für eine langfristige Haltungs- und Verhaltensänderung der Übenden nötig ist. Ob das simple Einüben bestimmter Methoden innerhalb von acht Wochen ohne innere Resonanz auch nachhaltige Auswirkungen hat, muss erörtert werden. Denn letztlich muss man sich auch „innerlich“ auf das Angebotene einlassen (Büssing et al. 2011), muss es in sein Leben integrieren, wenn es nicht nur eine (wenn auch nützliche) Methode zur Stressreduktion sein soll.

16.2 Wissenschaftliche Grundlagen

Stand der Wissenschaft

In den letzten zehn Jahren ist eine Vielzahl an Metaanalysen zur Bedeutung von achtsamkeitsbasierten Interventionen bei Patienten mit Tumorerkrankungen veröffentlicht worden (z. B. Cramer et al. 2012; Haller et al. 2017; Ledesma u. Kumano 2009; Matchim et al. 2011; Musial et al. 2011; Piet et al. 2012; Schell et al. 2019; Zainal et al. 2013; Zhang et al. 2016; Zhang et al. 2019; Zimmermann et al. 2018). Sie alle belegen, dass achtsamkeitsbasierte Interventionen auf unterschiedlichen Wirkebenen hilfreich sind. Rouleau et al. (2015) differenzierten drei Hauptebenen: Symptom-Reduktion (z. B. Distress, Schlafstörungen, Fatigue), psychologisches Wachstum (z. B. Lebensqualität, Wohlbefinden, Akzeptanz) und Veränderung verschiedener Biomarker (mit oft unklarer Relevanz für den Krankheitsverlauf). Jedoch sind die berichteten Ergebnisse nicht alle konsistent, die Effekte nicht immer sehr groß und auch oft nur kurzfristig beobachtbar. Haller et al. (2017) fassten zehn randomisiert-kontrollierte Studie zu MBSR und MBCT bei Frauen mit Brustkrebs zusammen. Direkt nach der Intervention wurden signifikante Verbesserungen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Fatigue, Schlaf, Stress, Ängstlichkeit und Depressivität beschrieben. Bis zu sechs Monate danach war immer noch eine signifikante Verbesserung bei Ängstlichkeit und Depressivität zu finden sowie nach zwölf Monaten für Ängstlichkeit. Die Effektstärken waren jedoch nicht sehr groß.

Ein Cochrane-Review von Schell et al. (2019) untersuchte 14 randomisiert-kontrollierte Studien zum MBSR bei Frauen mit Brustkrebs, von denen zehn Studien für eine Metaanalyse herangezogen werden konnten. Sie stellen zunächst ein hohes Risiko für einen Performance und Detection Bias heraus, sowie einen Selektions-Bias bei den meisten der Studien. Die Analysen von Schell et al. (2019) ergaben, dass eine Lebensqualitätsverbesserung vornehmlich direkt zum Ende der Intervention auftritt, sich aber innerhalb von sechs Monaten danach verliert. Kurzfristige Effekte waren für Fatigue und Depressivität beobachtbar, sowie schwächere Effekte auch für Ängstlichkeit und Schlafverbesserung. All diese Effekte waren jedoch eher schwach. Nur wenige Studien beschrieben auch längerfristige Zeitverläufe (bis zu zwei Jahre nach den Interventionen): In zwei Studien wurden nur eine marginale bis keine Wirkung auf Ängstlichkeit und Depressivität berichtet; für Fatigue oder Schlafqualität lagen keine Daten zur Auswertung vor; Überlebensdaten wurden nicht berichtet.

Auffällig ist, dass in vielen Studien vornehmlich Personen mit frühen Tumorstadien untersucht wurden. Diese sind zumeist noch mobil und haben die Motivation und Kraft, an den angebotenen Kursen teilzunehmen. Anders könnte es bei Personen mit fortgeschrittenen Erkrankungen aussehen. Auch wenn hier nicht allzu viele Studien vorliegen, so scheinen die MBSR-Programme auch von diesen akzeptiert zu werden (Zimmermann et al. 2018). Jedoch wurde vorgeschlagen, dass es für sehr beeinträchtigte Personen mehr individualisierte Angebote geben sollte, die auch im häuslichen Umfeld durchgeführt werden könnten. Achtsamkeitsangebote im Internet werden bereits getestet und zeigen ebenfalls günstige Auswirkungen in Bezug auf Schmerzakzeptanz, Coping-Strategien, depressive Symptomatik, Fatigue und das Reizdarm-Syndrom (Toivonen et al. 2017).

17 Psychoonkologie

Harald Matthes

17.1 Hintergrund

Die Psychoonkologie als ein eigenständiges Teilgebiet der Onkologie ist noch recht jung. Erst ab den 1970er Jahren hat sich die Psychoonkologie immer mehr als eigenständiges Gebiet aus der psychosozialen Medizin, der Psychosomatik und medizinischen Psychoonkologie entwickelt und stellt heute ein eigenständiges Fachgebiet innerhalb der Onkologie dar. Dabei liegt der Fokus auf der Begleitung von onkologisch erkrankten Patienten und deren Angehörigen sowie auf den psychischen Einflussfaktoren und Variablen bei der Entstehung, dem Verlauf und deren Verarbeitung bei der Erkrankung. Dabei standen anfangs oft Fragen eines richtigen bzw. optimalen Zeitpunkts für die verschiedenen Interventions- und Hilfestellungen für Betroffene und deren Angehörige im Mittelpunkt. Heute gehen die Fragen eher in Richtung psychosozialer Einflussfaktoren, wie Stress- und Copingstrategien in Hinblick auf die Krankheitsbewältigung, den Krankheitsverlauf sowie die Lebensqualität.

Stationäre Untersuchungserhebungen bei onkologisch Neuerkrankten weisen eine psychische Beeinträchtigung bei 20–35 % der Betroffenen auf (S3-LL Psychoonkologie 2014). Im weiteren Krankheitsverlauf entwickeln weitere 20–30 % eine psychische Störung im Sinne einer Angststörung und/oder Depression. Bei frühzeitiger psychoonkologischer Behandlung kann eine Chronifizierung und damit eine anhaltende psychische Beeinträchtigung und somit ein Anteil an Lebensqualität (wieder)gewonnen werden (S3-LL Psychoonkologie 2014).

Viele Jahre war der rein supportive Charakter der primäre Ansatz einer Psychoonkologie. Dabei wurde die Begleitung bzgl. der Serie belastender Faktoren – von der Diagnoseübermittlung mit existenzieller Bedrohung für die leibliche und psychische Integrität und deren Verarbeitung, die Krebsbehandlung selbst, die meist als aversiv und belastend empfunden wird, bis hin zum Autonomie- und Kontrollverlust und den sich damit verändernden beruflichen, familiären und biografischen Auswirkungen – als die Hauptaufgabe der Psychoonkologie gesehen. Der Ressourcen-orientierte Ansatz der Psychoonkologie sollte durch Begleitung und Hilfestellungen die Autonomie der Patienten stärken, das Chaos ordnen, Angst und Depression mindern, den Umgang mit der Erkrankung erleichtern. Durch die psychosoziale Hilfestellung für die Betroffenen und ihre Familie und ihr Umfeld sollte ein Leben mit der Erkrankung in möglichst guter Lebensqualität

gefördert werden. Später waren auch Themen der differenzierten Kommunikation bei der Krebserkrankung, wie Umgang mit dem Tod, Vorbereitung auf den Tod, einen Raum schaffen für das „Unaussprechbare“, die „Sinnsuche“ für ein Leben mit der Erkrankung und der Einfluss einer Spiritualität der Betroffenen sowie die Begleitung in der Palliativphase, Forschungsgegenstand der Psychoonkologie (Übersicht bei Koch et al. 2016).

Eine lange und kontrovers diskutierte Forschungsfrage innerhalb der Psychoonkologie war die nach einer „Krebspsyche“, d. h. ob es psychosoziale Faktoren gibt, die zur Krebserkrankung prädisponieren. Heute wird diese Frage verneint. Dabei muss allein aus integrativ-medizinischer Sicht diese Frage als nicht zielführend angesehen werden, fragt doch kein Forscher nach prädisponierenden Faktoren für Entzündung oder Sklerose. Inwieweit jedoch organspezifische und psychische Faktoren Korrelationen aufweisen können, soll weiter unten betrachtet werden.

Einen Quantensprung für die Psychoonkologie bedeuteten die Arbeiten der Arbeitsgruppe um Temel, die den Einfluss einer fröhlpalliativen Therapie beim Bronchialkarzinom untersuchte (Temel et al. 2010; Temel et al. 2011). Dabei zeigte sich durch ein psychoonkologisches Gesprächsangebot bereits zur Diagnosestellung mit einer alle vier Wochen folgenden Begleitung bis zum Tod ein verlängertes Überleben (11,6 (95 % CI 6,4–16,9) versus 8,9 (95 % CI 6,3–11,4) Monate), eine Reduktion der Depressionen von 38 % auf 16 % ($p < 0,01$) und eine Verminderung einer aggressiven End-of-Life-Care-Therapie (medizinisch nicht sinnvolle Radio- bzw. Chemotherapie bis kurz vor dem Tod) von 54 % auf 33 % ($p < 0,05$). Aufgrund dieses starken Effektes wurden Zweifel an der Ursache der Lebensverlängerung durch das alleinige Setting der fröhlpalliativen Intervention geäußert, sodass eine Bestätigungsstudie durchgeführt wurde. Diese konnte die Daten der ersten Publikation bestätigten (Temel et al. 2011). Weitere Forschungsarbeiten dieser Arbeitsgruppe und Folgeuntersuchungen zur Spezifität einer fröhlpalliativen Betreuung von Krebserkrankten erbrachten im Wesentlichen drei Fokusthemen:

- Ausleuchtung der Bedeutung der Erkrankung für die Betroffenen und deren Angehörige,
- Herausarbeiten von Lebenszielen für die verbleibende Lebenszeit (Sinnfrage),
- Bedeutung und Verständnis des Todes für den Betroffenen.

17.2 Konzept und Wirkprinzip

Psychoonkologie wurde lange Zeit als eine psychosoziale Intervention mit lediglich einer Beeinflussung der Psyche sowie sozialer Interaktionen angesehen und damit nur als eine supportive Therapie aufgefasst. Die Studien von Temel et al. (Temel et al. 2010; Temel et al. 2011) zeigten jedoch, ähnlich wie auch Mindfulness-based Stress Reduction (MBSR), Yoga und andere Entspannungsverfahren, dass diese Verfahren auch tiefe somatische bzw. genetische Änderungen von Expressionsmustern, z. B. der Downregulierung von sogenannten Stressgenen bewirken. In der Temel-Studie mit einer psychoonkologischen Frühintervention war das Überleben signifikant verlängert. Damit ergibt sich ein Hinweis auf tiefer greifende Beeinflussungen von Krebspatienten durch psychoonkologische Interventionen, als nur eine psychosoziale Beeinflussung mit einer Lebensqualitätsverbesserung.

Bereits 1996 schrieb Sporn zum Verständnis der Krebserkrankung, dass diese weniger ein Unfall von Zellen, sondern eine „Erkrankung des ganzen Organismus“ sei (Sporn 1996). Devitt hatte bereits 1994 von der „Befreiung des embryonalen Wachstumspotentials von seinen Wachstumshemmungen bzw. Differenzierungskräften“ geschrieben. Hintergrund dieser Aussage waren Ergebnisse zu vielen Tumoren, bei denen es zu einem Verlust von Differenzierungsgenen (sog. Tumorsuppressorgenen) bzw. deren Expression kommt.

Damit führt die Tumorerkrankung nicht nur auf leiblich/somatischer und damit räumlicher Ebene zu einer Desintegration von Gewebe durch Tumorzellen im Gesamtorganismus, sondern auch die Zeitdimension desintegriert zwischen somatischer rückwärtiger Entwicklung von differenziertem Wachstum wieder hin zu embryonalen Strukturen und andererseits der psychosozialen und spirituellen Dimension mit dem Ringen um eine Zukunftsbewältigung mit weiteren Entwicklungsmöglichkeiten im Sinne menschlicher Reifung (► Kap. 2.3; Chronos – Kairos: Dualität der Zeit).

Der Begriff Individualität (lat. Ungeteiltheit) kennzeichnet im weitesten Sinne den Sachverhalt, dass jeder Mensch einzigartig ist und daher von anderen Menschen unterscheidbar. Er zeigt aber auch seine Fähigkeit, seine Mehrdimensionalität und damit verschiedenen Ebenen zu einer Gesamtheit zu integrieren. Im biopsychosozialen Modell wäre dies die Integration aller Merkmalsausprägungen zu einer (individuellen) Einheit. Im humanistischen Modell mit Leib, Seele/Psyche und Geist wäre dies die Fähigkeit, die Diversität von Seele und Leib zu einer Einheit, dem Individuum zu integrieren (einer geistigen/spirituellen Entität; Matthes u. Schad 2019).

Diese Integrität des Individuums zerfällt im inneren Erleben und wird als „innerer Schmerz“ von den Betroffenen berichtet, neben dem „äußeren Schmerz“ durch die Tumorgeschwulst. Dieser „innere Schmerz“ bedarf einer spezifischen psychoonkologischen Bearbeitung (s.u.).

Davon abgegrenzt ist die Personalität des Menschen zu sehen, in der sich der Mensch durch Selbstreflexion als Person erlebt und sich selbstbestimmend der Umwelt gegenüberstellen kann. Somit ist zwischen dieser Personalität als Selbstreflexion und dem Individuum zu unterscheiden. Wenn der innere Schmerz gut benannt werden kann, liegt der Grund dafür anfänglich meist außerhalb der eigenen Reflexion, was bei der psychoonkologischen Begleitung jeweils seine Beachtung finden sollte.

Geben empirische Studien Hinweise für eine Lebensverlängerung durch begleitende psychoonkologische Frühintervention (Early palliative Care; Temel et al. 2010; Temel et al. 2011), so können Studien nur indirekt auf deren wahrscheinlich vielfältige Einzelwirkungen unterschiedlicher Effekte verweisen. Studien zu Meditation und Yoga zeigen starke Effekte auf die Expression von Stressgenen (Downregulation; Cramer et al. 2017; Harkess et al. 2016), Speichelcortisol (Cahn et al. 2017; Fujisawa et al. 2018; Riley u. Park 2015; Sullivan et al. 2019) etc., sodass innere psychische Faktoren bis auf die Expressionsebene von Genen und hormonellen Regulationen heute nachweisbar ihre Wirksamkeit entfalten. Gleiche Ergebnisse wie bei frühpalliativen Interventionen zeigen Studien aus der Versorgungsforschung bzgl. begleitender biografischer und psychologischer Gespräche (Schad et al. 2018a; Thronicke et al. 2018) oder integrativer Gesamtkonzepte mit psychotherapeutischen Gesprächen, Achtsamkeitsübungen, Kunst- und Bewegungstherapien (Eisenbraun et al. 2011; Schad et al. 2018a; Schad et al. 2018b).

18 Integrative Psychoonkologie bei Scham, Disstress und deaktivem Wunsch nach psychoonkologischer Begleitung

Christian Grah

18.1 Historie mit Hinblick auf integrative Onkologie

Die dargestellten Gesichtspunkte einer integrativen Psychoonkologie (► Kap. 17.3) beschreiben das Entwicklungspotenzial dieses noch jungen Fachbereichs. Dabei wurden zwei Aspekte herausgearbeitet – die konkretere Rücksichtnahme auf Mehrdimensionalität des erkrankten Menschen und die Chance über eine „Bewältigungsassistenz“ hinauszugehen und für eine „Befähigungsassistenz“ aktiver als bislang üblich die Gestaltung der „Zeit mit der Krankheit“ zum Ziel zu erklären. Hierzu kann eine integrative Psychoonkologie beitragen (► Kap. 17).

Was geschieht aber im Fall einer Ablehnung oder Abwehr, überhaupt Hilfsangebote der Psychoonkologie anzunehmen? Ist hier der Grundsatz „Ich komme nur, wenn ich beauftragt werde“ berechtigt? Warum lehnen Patienten überhaupt Psychoonkologen ab und warum beauftragen Leistungserbringer (Ärzte, Krankenpflege, Therapeuten) Psychoonkologen, oder wichtiger noch: warum tun sie dieses nicht?

Bei fehlendem Patientenwunsch sollten sich alle Vertreter dieses Fachbereichs über typische Verhaltensmuster der Abwehr zuerst klar werden und dann entscheiden, ob der Ausgangspunkt für diese Ablehnung nicht besser weitere Handlungsfelder eröffnen statt einen Rückzug nach sich ziehen sollte (● Abb. 18.1).

Diese Chance haben Psychoonkologen jedoch erst, wenn Leistungserbringer bereits in der primären Versorgung eine kommunikative Kompetenz in ihr Handeln integrieren, um Patienten zu unterstützen. Auch da gilt: Wo kein solcher Wunsch artikuliert wird oder ausgesprochen wird, dass ein Kontakt zu einem Psychoonkologen nicht gewünscht wird, darf dies hinterfragt werden. Sowohl in Bezug auf die Krankheitsbewältigung wie auch im Hinblick auf das Krankheitsgestaltungspotenzial sollte die Frage nach der Bedeutung dieses fehlenden Wunsches zunächst hinterfragt werden. Wenn psychosomatische Medizin eine Medizin von Soma und Psyche sein möchte, ist Integrative Medizin gefragt.

Wieso fehlt der Wunsch nach einer psychoonkologischen Betreuung relativ häufig? Wir sehen krankheitsspezifische Barrieren: Am Beispiel von Lungenkrebspatienten ist eine Art „Muster“ besonders eindrücklich und damit verständlich. Es gilt jedoch dem Prinzip nach bei allen Tumorentitäten – allerdings dort meist weniger häufig und weniger stark. Deswegen können diese Zusammenhänge an der Entität Lungenkarzinom gut beschrieben

werden, obwohl sie grundsätzlich bei allen Tumorentitäten gelten. Sie machen sich an folgenden Symptomenkomplexen fest:

- Die **somatische Symptomlast** behindert die psychoonkologische Versorgung. Metastasen beeinträchtigen besonders häufig (ca. 45 % bei Lungenkrebspatienten) zwei Kernbereiche der Selbstbestimmung der Patienten: die Mobilität, d.h. die **Autonomie** der Patienten, und das fixlogische Denkvermögen oder die **Vigilanz** der Betroffenen im Krankheitsverlauf durch ossäre und zerebrale Metastasen oder die Therapie derselben (S3-LL Lungenkarzinom 2018).
- Der fehlende Wunsch nach Mitbehandlung durch einen Psychoonkologen ist häufig und typisch, wenn die „**biologische bzw. psychische Symptomlast**“ von Patienten besonders hoch ist. Müdigkeit, Erschöpfung (Cancer related Fatigue), Schmerzen, Disstress, Schlafstörungen, Husten, Luftnot sind dabei die Hauptsymptome (Badr et al. 2015; Bakitas et al. 2009; Gaertner et al. 2012a; Gaertner et al. 2012b; Goeckenjan et al. 2011; Greer et al. 2012; S3-LL Lungenkarzinom 2018; Temel et al. 2011; Thomas et al. 2012; Zimmermann et al. 2014).
- Psychische Persönlichkeitsmerkmale und Verhaltensmuster. Tabaksucht als Ursache für die Genese von Krebs führt zu Scham (Marlow et al. 2010), Selbstzweifel, Neigung zur Selbst-Entwertung (LoConte et al. 2008) und Dys-Empowerment der Betroffenen (Chapple et al. 2004). Zudem ist dieser Sachverhalt nicht selten ein Grund für familiäre Konflikte und negatives dyadisches Coping (Badr et al. 2015). Gehäuft treten zusätzlich dysphorische Emotionen wie Krankheitsprogressangst mit Vermeidungsverhalten (Stenzel 2014) und Verdrängung (Silberfarb et al. 1993) auf. Damit einhergehende Verhaltensmuster werden zudem von der Umgebung (Ärzte und Psychoonkologen) durch eine Gegenübertragung noch verstärkt (Hamann et al. 2018; Wassenaar et al. 2007). Subsyndromale Belastungen sind für die genannte Patientengruppe sehr häufig. Sie werden für Disstress mit 59 %, für Ängste mit 32 % und für Depressivität mit 58 % angegeben (S3-LL Psychoonkologie 2014).
- **Somatische Merkmale des Suchtverhaltens.** Vorbestehenden oder persistierenden Nikotinabusus und Nikotinsucht mitzubehandeln ist unter der prioritären Zielsetzung einer gezielten krebspezifischen Therapie meist nicht im Fokus der Leistungserbringer und der Patienten. Zudem fehlen suchttherapeutische Konzepte für gerade diese spezifische Zielgruppe. Zwar wird in den Qualitätsstandards der Lungenkrebszentren das Vorhalten von Angeboten zur Tabakentwöhnung gefordert, jedoch bleibt die Versorgungslücke in der Realität des klinischen Alltags eklatant. Finanzielle Anreize fehlen weitgehend.
- **Individueller und gesellschaftlicher Einfluss sozioökonomischer Faktoren.** Das Entwicklungs- und Veränderungspotenzial wird von sozioökonomischen Faktoren stark beeinflusst. Epidemiologische Studien zeigen z.B. den Zusammenhang von Tabaksucht mit nachfolgend Lungenkarzinom zum Bildungs- und Schulabschluss bzw. dem **sozioökonomischen Status**. Diese sozial bedingten ungleichen Gesundheitschancen in somatischer wie in psychischer Hinsicht bilden eine besondere Anforderung für die integrative Onkologie, die traditionell ein Behandlungsfeld für Patienten mit aktiv formuliertem additivem Behandlungswunsch ist. Die damit einhergehenden Handlungsfelder haben eine individuelle und eine gesellschaftliche Konnotation. Letztere sollte für eine integrative Onkologie ebenso Beachtung und Rücksichtnahme finden.

Die Einordnung der genannten krankheitstypischen Merkmale führt bezogen auf die Frage des fehlenden Wunsches nach psychoonkologischer Unterstützung zu der Erkenntnis, dass der Fokus der Medizin sehr dominant auf die subsyndromalen Belastungen von Krebspatienten gelegt wird. Historisch gesehen ist dies eine verständliche Entwicklung, da sich die Psychoonkologie als Fach zunächst auf die aktiv formulierte Symptomlast hin ausgerichtet hat. Es könnte aber auch zu einer Neubewertung der Frage nach typischen Merkmalen von Krebspatienten führen: Für wen trifft das genannte Muster (hohe somatische, psychische Symptomlast, häufig das Vorliegen eines Suchtverhaltens, häufig Angsterkrankung oder depressive Syndrome, sozioökonomische Belastung) besonders zu? Ist der fehlende Wunsch nach psychoonkologischer Begleitung vielleicht dort begründet und dies erfordert ein anderes Vorgehen in der Psychoonkologie?

Die folgenden Ausführungen reflektieren Erfahrungen aus dem Alltag der psychoonkologischen Versorgung in einem Lungenkrebszentrum der DKG mit der gegenwärtigen Literatur. Wie in Abb. 18.1 skizziert, stehen den Symptomenkomplexen die zum Rückzug, zur Abwehr oder zu dem fehlenden Wunsch nach psychoonkologischer Unterstützung führen, andere Kompetenzen gegenüber, zu denen entsprechend belastete Patienten keinen ungehinderten Zugang haben.

Das als überholt eingestufte Bild einer „Krebspersönlichkeit“ wäre damit neu zu bewerten und zu einer wissenschaftlich aktiv zu bearbeitenden Fragestellung umzuformen.

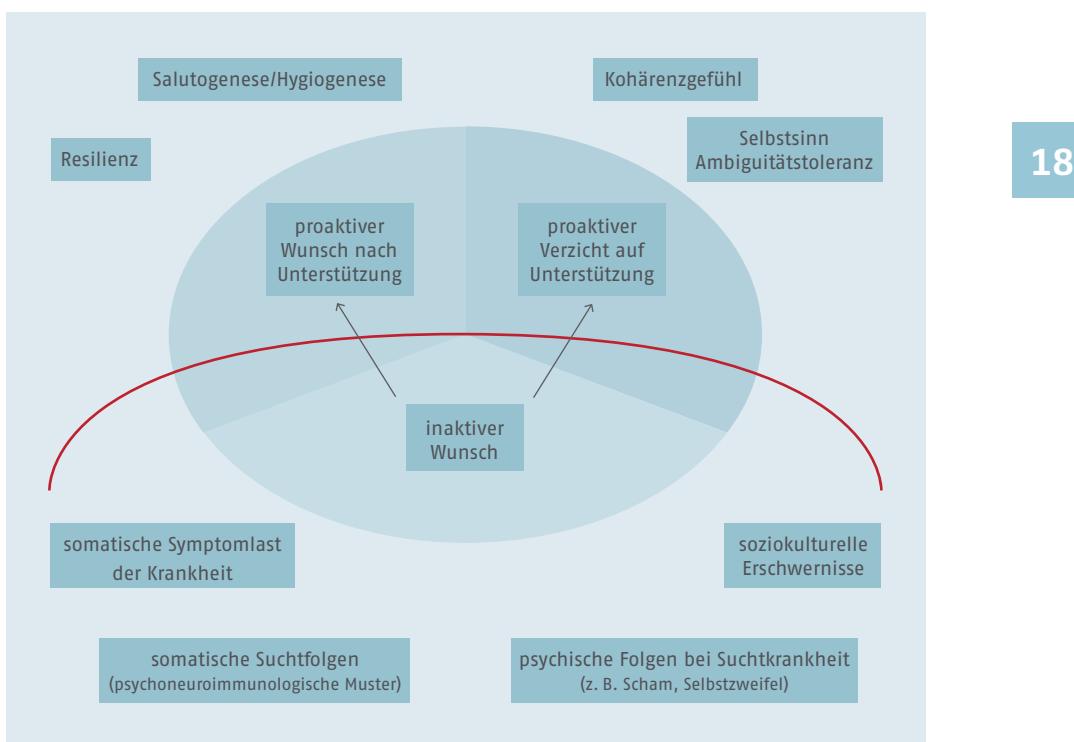


Abb. 18.1 Der Wunsch nach psychoonkologischer Unterstützung in seinen möglichen Erscheinungsformen zwischen inaktivem Wunsch und proaktivem Wunsch oder proaktivem Verzicht.

19 Sexualmedizin in der gynäkologischen Onkologie

Katrin Almstedt, Annette Hasenburg

19.1 Sexualität während und nach einer gynäkologischen Krebskrankung

Im Verlauf einer onkologischen Erkrankung ereignet sich bei den meisten Betroffenen ein Perspektivenwechsel. Zum Zeitpunkt der Diagnose sind existenzielle Themen und spezifische Fragen zu anstehenden Therapiekonzepten gedankenbestimmend. Dank einer stetigen Verbesserung von medizinischen Diagnose- und Therapieverfahren ist in der Regel dieser Fokus zeitlich begrenzt. Mit der Rückkehr in den Alltag nimmt das Thema Lebensqualität wieder zu. Die Erhaltung und der Gewinn an Lebensqualität sind auch dann von immenser Bedeutung, wenn Heilung nicht möglich ist und die Tumorerkrankung zum stetigen Begleiter wird. Die persönliche Lebensqualität spiegelt ein Zusammenspiel physischer, sozialer, spiritueller und mentaler Bereiche wider. Die persönliche Sexualität stellt häufig einen wesentlichen Bestandteil dieser gesundheitsbezogenen Lebensqualität dar. Bei vielen Menschen steht eine befriedigende Sexualität im positiven Wechselspiel mit einem seelischen und körperlichen Wohlbefinden, dem eigenen Selbstwertgefühl und der Zufriedenheit in der Paarbeziehung. In der gynäkologischen Onkologie hat die weibliche Sexualität eine besondere Bedeutung, da die Erkrankung selbst sowie die eingesetzten onkologischen Therapien Sexualfunktionen auf unterschiedliche Weise beeinträchtigen und dadurch ein erheblicher Einfluss auf die weibliche Integrität genommen werden kann.

19

19.2 Thematisierung von Sexualität und Intimität im Arzt-Patienten-Gespräch

Entsprechend den aktuell gültigen Leitlinien ist das Thema Körperbild und Selbstkonzept sowie Sexualität integraler Bestandteil in der Versorgung gynäkoonkologischer Patientinnen bzw. der onkologischen Nachsorge. Trotzdem besteht in der täglichen Praxis ein deutliches Ungleichgewicht zwischen der Notwendigkeit Erkrankungs- und Therapiefolgen auf die Sexualität der Betroffenen anzusprechen und dem offenen Umgang mit dieser Thematik im direkten Patientenkontakt. Verpasste Gesprächsinitiativen durch den behandelnden Arzt führen dazu, dass nur 10–28 % aller Patientinnen mit einem

gynäkologischen Tumor über Konsequenzen für ihre Sexualität informiert werden (Hasenburg et al. 2017a). Für die Patientin selbst sowie für ihre Partnerschaft ist jedoch eine umfassende Aufklärung bereits vor Therapiebeginn über mögliche Therapiefolgen und -nebenwirkungen auch im Hinblick auf eine eventuelle Beeinträchtigung ihrer Sexualität und Fertilität von Bedeutung. Entscheidend ist eine offene Kommunikation von beiden Seiten. Dazu benötigt es mutige Betroffene, die eigeninitiativ das Thema Sexualität ansprechen, und achtsame Ärzte mit ausgebildeten kommunikativen Fähigkeiten, die den Einfluss der Erkrankung und die Therapienebenwirkungen auf die Sexualität ihrer Patientinnen kennen. Der Arzt sollte in der Lage sein, die Bedürfnisse der Betroffenen verstehen und besprechen zu können und nicht (fälschlicherweise) davon ausgehen, dass die Betroffenen bei Bedarf das Thema Sexualität von sich aus ansprechen würden. Hierbei hat sich gezeigt, dass ein frühzeitiges Ansprechen von Sexualität und Intimität der Entstehung chronifizierter sexueller Störungen vorbeugt und eine sich möglicherweise entwickelnde Eigendynamik oft verhindert werden kann. Vielen Betroffenen und Ärzten fällt es jedoch schwer über das Thema Sexualität und Intimität zu sprechen, zusätzlich fehlen den Beteiligten häufig die passende Sprache sowie die notwendige Zeit. Die Wünsche und Erwartungen der Betroffenen sind dabei sehr unterschiedlich und ändern sich zudem meist im Verlauf einer Krebskrankung. In einer offenen Gesprächsführung gilt es diese zunächst herauszufinden.

Des Weiteren haben Untersuchungen gezeigt, dass der inhaltliche Fokus bei diesem Thema von Krebspatientinnen und ihren Angehörigen im Vergleich zu den behandelnden Ärzten vielfach nicht übereinstimmt. Während sich die Betroffenen und ihre Partner Informationen zum praktischen Umgang mit körperlichen und psychischen Folgen für ihre Sexualität und Intimität wünschen, wird sich aus ärztlicher Sicht häufig auf Fragen im Zusammenhang mit Empfängnisverhütung, Fertilität, Folgen durch eine vorzeitige Menopause oder Erektionsstörungen konzentriert (Reese et al. 2010). Diese Differenz spiegelt sich ebenso in der Literatur wider. Es liegen deutlich mehr Studienergebnisse zur Häufigkeit und Schweregrad sexueller Störungen, wie erktile Dysfunktion oder Dyspareunie, vor und weitaus weniger Studien, die das Thema Sexualität und Intimität in umfassenderer Weise untersuchen (Reese et al. 2010). In diesem Sinn profitiert das Gespräch davon, wenn sich vor Augen geführt wird, dass für Betroffene trotz sexueller Funktionseinschränkungen die individuelle Sexualität und Intimität in ihrer Ganzheitlichkeit weiterbesteht. Neben einer möglichen Behandlung zur Linderung spezifischer Beschwerden gilt es die Betroffenen zu ermutigen und zu unterstützen, sich selbst und als Paar sexuell neu kennenzulernen und zu definieren. Hierfür ist es oft hilfreich, bestehende Normen aufzubrechen. Ziel der Beratung ist es, den Betroffenen ihren veränderten, neuen Körper näherzubringen, damit dieser angenommen werden kann. Nur so wird es gelingen, eine selbstbestimmte Sexualität zurückzuerhalten. Die Gespräche sollen entsprechend ressourcenstärkend und weniger auf defizitär besetzte Einschränkungen ausgerichtet sein. Eine Aufklärung und Begleitung von Betroffenen benötigt an dieser Stelle somit ein besonderes Maß an Empathie, muss sich der Krankheitsphase der Betroffenen anpassen und setzt eine Beachtung der verschiedenen kulturellen und religiösen Hintergründe voraus. Durch offene Fragen, wie z.B. „Hat sich in Ihrer Partnerschaft etwas verändert?“, erhalten Patientinnen und ihre Partner die Möglichkeit, konkrete Anliegen und Probleme zu schildern oder das Thema rasch zu beenden. Die Einbindung der Partner ist bei diesen Gesprächen essenziell. Denn Diagnose, Therapie und eventuell weitreichende Nebenwirkungen sind ebenso für die Partner relevant und

beeinflussen die gegenseitige Paarbeziehung. In verschiedenen Untersuchungen wird deutlich, dass Paarkurse zum Erreichen einer zufriedenstellenden Sexualität effektiver sind als Einzelberatungen. Gemeinsame Übungseinheiten zum Thema Kommunikation, emotionale Unterstützung des Paares sowie die professionelle sexuelle Beratung scheinen besonders zum Erfolg beizutragen (Reese et al. 2010). Häufig kann beobachtet werden, dass sich für viele Paare durch die gemeinsame Bewältigung der Krebskrankung die gegenseitige Beziehung vertieft, wobei die Heilung und körperliche/psychische Unversehrtheit nicht ausschlaggebend ist. Wenn es um die Verarbeitung einer Krebskrankung in einer Paarbeziehung geht, nimmt die Literatur in der Regel Bezug auf heterosexuelle Paare. Die Inhalte können jedoch in der Mehrheit auf gleichgeschlechtliche Beziehungen übertragen werden.

Fertilität und Kinderwunsch

Frauen im reproduktiven Alter soll, angepasst an ihr therapieassoziiertes individuelles Risiko für eine ovariale Insuffizienz, unbedingt ein informatives Gespräch zum Thema Fertilität und Fertilitätserhalt angeboten werden. Der interdisziplinäre FertiPROTEKT Netzwerk e.V. beschäftigt sich mit der Thematik der Fertilitätsprotektion. Der Zusammenschluss besteht aus Zentren in Deutschland, Österreich und der Schweiz. Weitere Informationen sowie ein Register der beteiligten Zentren sind unter www.fertiprotekt.com zu finden.

19.3 Mögliche Auswirkungen onkologischer Therapien auf die Sexualität und Intimität

Für eine effektive und leitliniengerechte Behandlung sind häufig multimodale Therapiekonzepte bestehend aus Operation, Bestrahlung und Systemtherapie erforderlich, die in ihrer Summe mit einer erhöhten Nebenwirkungsrate einhergehen. Meist erlebt die Patientin dadurch in verschiedener Weise und je nach Tumorentität eine Veränderung ihres Körpers, ihrer Körperfunktionen und ihrer Sexualität. Neben morphologischen und hormonellen Ursachen für eine sexuelle Dysfunktion sind psychische und soziale Faktoren mit einer Krebsdiagnose assoziiert und können zu einer weniger zufriedenstellenden Sexualität führen. Prinzipiell sind bei allen Operationen und Bestrahlungsfeldern, die das innere und äußere weibliche Genitale betreffen, mögliche Auswirkungen auf Darm- und Blasenfunktion zu beachten.

19.3.1 Morphologische Veränderungen durch Operation und/oder Bestrahlung

Die verschiedenen gynäkoonkologischen Operations- und Bestrahlungstechniken bringen in unterschiedlicher Weise sowohl morphologische und hormonelle Veränderungen als auch Änderungen der Innervation und Durchblutung mit sich. Mögliche Folgen davon können u.a. Kohabitations- und/oder Orgasmusstörungen, Verengungen und/oder Adhäsionen der Vagina/des Introitus vaginae sowie Verletzungen erogener Zonen sein.

20 Misteltherapie

Anja Thronicke, Friedemann Schad

20.1 Historie mit Blick auf Integrative Medizin bzw. Onkologie

20.1.1 Verbreitung und Anwendung der Misteltherapie

Der Bedarf onkologischer Patienten an komplementären Konzepten zusätzlich zur konventionellen Medizin ist hoch (Gschwendtner et al. 2016) und hat sich weltweit seit den 1970er Jahren verdoppelt (Horneber et al. 2012). Etwa 80 % der onkologischen Patienten wenden aktuell komplementäre Therapien an (DiGianni et al. 2002; Fasching et al. 2007; Greenlee et al. 2017; Helyer et al. 2006; Kienle et al. 2009). Die Extrakte der weißbeerigen Europäischen Mistel (*Viscum album L.*) werden von bis zu 62 % der onkologischen Patienten angewendet (Drozdoff et al. 2018; Micke et al. 2010; Münstedt et al. 2000; Schad et al. 2018; Templeton et al. 2013; Thronicke et al. 2018; Weis et al. 1998). Die arzneiliche Anwendung von *Viscum album L.* (VA) wurde mit weiteren 185 Pflanzen (Phytotherapeutika) durch die frühere Kommission E des Bundesgesundheitsamtes bestätigt (Medizinprodukte 1994). Laut den Monographien der Kommission E (1998) wurde die Mistel neben *Ginkgo biloba*, *Hypericum perforatum* (Johanniskraut), *Aesculus* (Rosskastanie), *Crataegus* (Weißdorn), Myrtol aus *Myrtus communis* (Myrte), *Serenoa repens* (Sägelpalme), *Radix urticae* (Brennnesselwurzel) und *Hedera helix* (Efeu) als eine der umsatzstärksten Arzneipflanzen in der ärztlichen Verordnung benannt (Blumenthal 1998). Aktuell rangieren Mistelpräparate in der Anzahl der verordneten Tagessdosen (Daily Drug Dose, DDD) laut dem Institut der AOK (WidO) noch vor Onkologika wie Carboplatin, Nivolumab, Pembrolizumab und Pemetrexed (Institut der AOK – WidO 2020).

Die subkutane Anwendung von Mistelextrakten ist sicher und gut verträglich (Bar-Sela 2011; Steele et al. 2014). Zusätzlich zur onkologischen Standardbehandlung wird sie heute vor allem zur Steigerung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, zur Dosierhaltung der eingesetzten Chemotherapie, zur Stärkung des Immunsystems und zur Linderung therapiebedingter Symptome angewendet (Bock et al. 2004a; Kienle et al. 2010; Loewe-Mesch et al. 2008; Pelzer et al. 2018). Neuere Studien und Metaanalysen weisen auf ein verlängertes Gesamtüberleben bei zusätzlich zur Standardtherapie applizierter Misteltherapie hin.

Mistelextrakte fanden ihre erstmalige Erwähnung im Jahre 1543 im *New Kreüterbuch* von Leonhart Fuchs, in der die Botanik und ihre medizinische Anwendung gegen „allerley Geschwulst“ beschrieben wird: „.... Krafft und Würckung: Mystel mit hartz und sovil

wachß vermischt unnd übergelegt | zeitiget | verzert | weycht | und zeücht zusammen die | und allerley geschwulst. Mit weyrauch vermischt | und auff alte geschwär gelegt | heylet sie ...“ (Dobat 2001). Etwa 350 Jahre später legte der deutsche Philosoph und Begründer der Anthroposophischen Medizin, Rudolf Steiner (1861–1925), Anfang des 20. Jahrhunderts den Grundstein zur Anwendung der Mistel gegen Krebsleiden, indem er Parallelen zwischen diesem semiparasitären Gewächs und der Krebserkrankung zog. Seit 1920 hielt er auf Anfrage zahlreicher Ärzte medizinische Vorträge, in denen er die Mistel als ein geeignetes Heilmittel bei der Krebserkrankung empfahl und Anregungen zur Entwicklung von Mistelpräparaten gab (Büssing 2000; Selg 2016). Diese wurden von der holländischen Ärztin Ita Wegmann umgesetzt, die den Extrakt der Apfelbaum-mistel (*Viscum album mali*) bei Krebspatientinnen in ihrer Zürcher Praxis anwendete und erste Erfolge verzeichnete (Selg 2016; Zeylmans 1987). 1926 entwickelte sie zusammen mit dem Apotheker Adolf Hauser das Mistelpräparat „Iscar“ (Selg 2016) und beschrieb bei ihren ersten Patientinnen in z. T. fortgeschrittenen Tumorstadien den antidepressiven, antinozizeptiven, appetitanregenden und tumorreduzierenden Effekt der Misteltherapie (Zeylmans 1987). Ab den 1940er Jahren wurden zunächst retrospektiv erfasste Berichte zur Misteltherapie publiziert (Kienle et al. 2003b). Die Grundlagenforschung zur Identifikation von Substanzgruppen und den Wirkmechanismen der Mistel begann Ende der 1950er Jahre und wurde in den 1970er bis 1980er Jahren intensiviert (Selawry et al. 1959; Selawry et al. 1961; Vester et al. 1968; Winterfeld et al. 1963). 1976 wurde die Anthroposophische Medizin (AM) als besondere Therapierichtung im Arzneimittelgesetz verankert, was den Wissenschaftspluralismus der Arzneimitteltherapie in Deutschland widerspiegelt und bestätigt, „daß auf dem Gebiet der Arzneimitteltherapie mehrere Therapierichtungen nebeneinander bestehen“ (Deutscher Bundestag 1976). Heute ist die AM als ein integratives Medizinsystem anerkannt, das konventionelle und komplementäre Medizin verbindet. Ihre erkenntnistheoretische Fundierung und wissenschaftliche Akademisierung an den Universitäten führten zur Intensivierung und anhaltenden Verbreiterung der Forschungs- und Studienaktivitäten zur Misteltherapie im onkologischen Bereich.

20.2 Konzept und Wirkprinzip

Die Grundlagenforschung zur Mistel ist umfangreich, sodass die Mistel mit ihren mehr als 1000 verschiedenen Inhaltsstoffen zu einer der am besten untersuchten Pflanzen gehört (Kienle et al. 2003a). Aufgrund der Herstellungsweise unterscheidet man zwischen anthroposophischen und phytotherapeutischen Mistelpräparaten, wobei sich die Darstellungen in diesem Kapitel auf die anthroposophischen Mistelpräparate beziehen.

Mistelextrakte auf der Basis der anthroposophischen Therapierichtung (Kommission C des Bundesamtes für Arzneimittel) werden in unterschiedlichen Konzentrationen als Gesamtextract (komplexes Vielstoffgemisch) der ganzen Pflanze hergestellt.

Die antikarzinogene Wirkung des Mistelgesamtextracts basiert auf synergistischen und z. T. überadditiven Effekten (Kienle et al. 2003a; Kovacs et al. 2006; Maldacker 2006; Urech et al. 2006b) der darin vorkommenden Inhaltsstoffe. Die Konzentration der einzelnen Inhaltsstoffe ist von Jahreszeit, Standort, Wirtschaftsbaumsprung, Entwicklungsstand, Ernte und den verwendeten Pflanzenteilen der jeweiligen Mistel abhängig (Urech et al. 2009). Die Inhaltsstoffe der Mistelextrakte umfassen Lektine (ML; Franz et al. 1981), Viscotoxine (VT) (Winterfeld et al. 1948), Triterpene (Urech et al. 2005; Urech et al.

2015), Oligo- und Polysaccharide (Fischer 1996; Klett et al. 1989; Mueller et al. 1990), Alkaloide, Aminosäuren, Flavinoide (Fischer 1996), Kuttan'sche Peptide (Kuttan et al. 1988), Lignane, Lipide (Urech et al. 2005), Mineralstoffe, Pflanzensäuren, Phenylpropane, Spurenelemente, Sterole, Sterine, Thiole (Kreis 2009) sowie weitere Proteine der Pflanze (Büssing 2000; Kienle et al. 2003b; Nazaruk et al. 2016; Saller et al. 2004, 2005).

20.3 Inhaltsstoffe

20.3.1 Mistellektine

Die Mistellektine (ML), hierbei vor allem ML I, sind die seit den 1970er Jahren am intensivsten erforschten VA-Glykoproteine. Die zytotoxische Aktivität der ML prägt trotz ihres geringen Gehalts in der Pflanze (ca. 1 % der VA-Proteine sind ML) die pharmakologische Aktivität des VA-Gesamtextrakts. Sie agglutinieren Zellen und binden hochspezifisch an D-Galactose (ML I und II) und N-Acetyl-Galactosamin (ML II und III). Die Typ 2 Ribosomen-inhibierenden Mistellektine unterdrücken irreversibel die Proteinbiosynthese und wirken pro-apoptotisch (Fischer 2006; Franz 2003; Kienle et al. 2003b; Kreis 2009; Lee et al. 1994; Pfüller 2000; Sander 2008). Der Gehalt der ML ist im Winter, im Mistelbuschzentrum sowie im Senker des Semiparasiten am höchsten (Becker et al. 2005; Büssing et al. 1999a). Neben ihren zytotoxischen und apoptotischen Wirkungen (Büssing et al. 1996b; Büssing et al. 1999b; Klingbeil et al. 2013) weisen ML DNA-methylierungsschützende und immunmodulatorische Eigenschaften auf (Fischer 2006; Franz 2003; Kienle et al. 2003b).

20.3.2 Viscotoxine

Die niedermolekularen, hitzeresistenten, stark basischen Viscotoxine (VT) mit den Isoformen Viscotoxin A1, A2, A3, B und 1-PS aus der Gruppe der Thionine sind seit den 1950er Jahren erforscht (Winterfeld et al. 1948). Der VT-Gehalt ist im Sommer und in der Peripherie der Mistel am höchsten (Urech et al. 2009). Auch wenn ihre Wirkung weniger intensiv erforscht ist, prägen die VT neben den ML die pharmakologischen Eigenschaften des VA-Gesamtextrakts (Becker et al. 2005; Büssing 2000; Debreczeni et al. 2003; Fischer 2006; Kovacs 2010; Kovacs et al. 2008; Pal 2008; Pal et al. 2008; Pfüller 2000; Ribereau-Gayon et al. 1986). Ihre zytotoxische Wirkung begründet sich in der Inhibition der RNA-, DNA- und Proteinsynthese und somit der Tumorzellproliferation (zytostatische Wirkung), im Zellzyklusarrest, in der Erhöhung des Anteils apoptotischer/nekrotischer Zellen (zytotoxische Wirkung), in der Tumor-Zytotoxizität durch natürliche Killerzellen (NK) und der Beteiligung bei der Freisetzung von IL-6 (Becker et al. 2005; Büssing 2000; Fischer 2006; Giudici et al. 2005; Kienle et al. 2003b; Kovacs 2010; Kovacs et al. 2008). In vitro wurden zudem Granulozyten-aktivierende Eigenschaften nachgewiesen (sog. respiratorischer Burst) (Stein et al. 1999b; Stein et al. 1999c), was den VT eine wichtige Rolle in der Tumorbekämpfung verschafft. Weitere wasserlösliche nicht-VT-Inhaltsstoffe des VA-Gesamtextrakts sind an der Aktivierung von Granulozyten beteiligt (Stein et al. 1999a).

20.3.3 Weitere Inhaltsstoffe

Die handelsüblichen wässrigen Mistelextrakte enthalten vor allem ML (Schaller et al. 1996; Schaller et al. 1998; Urech et al. 2007) und VT (Franz et al. 1981), hingegen sind die wesentlichen Bestandteile eines lipophilen Extrakts die Triterpene (Struh et al. 2012). Bis-

21 Ausgewählte Mikronährstoffe

Uwe Gröber

21.1 Einleitung

Für eine gesunde Entwicklung benötigt der menschliche Organismus eine Vielzahl an Nährstoffen. Zu nennen sind hier die sogenannten **Makronährstoffe**. Zu ihnen gehören Kohlenhydrate, Proteine und Fette. Makronährstoffe sind gewissermaßen die Energielieferanten des Körpers – sämtliche damit einhergehenden Funktionen, wie Atmung, Herzschlag, Verdauung, Wachstum benötigen diese Energie; der Bedarf muss im Wesentlichen durch die Makronährstoffe gedeckt werden. Darüber hinausgehend sind die sogenannten **Mikronährstoffe** von essenzieller Bedeutung, da sie bei der Verwertung der Makronährstoffe eine zentrale Rolle spielen. Anders als die Makronährstoffe liefern die Mikronährstoffe keine Energie. Vielmehr sorgen sie für die Aufrechterhaltung des Stoffwechsels, für die Entwicklung und das Wachstum; sie regulieren die Reparatur- und Abwehrvorgänge des Körpers und sind verantwortlich für die Erneuerung der Zellen und des Gewebes. Lebenswichtige Mikronährstoffe sind Vitamine, Mineralstoffe, Spurenelemente, sekundäre Pflanzenstoffe, essenzielle Fettsäuren und Aminosäuren. Sie schützen und stärken den Körper, sein Immunsystem und seine Abwehrfunktionen auf sehr vielfältige Weise. Allgemein bekannt ist etwa die umfassende Bedeutung des Vitamin C, das das Immunsystem schützt und sogar bei der Entgiftung und Transformation von kanzerogenen Stoffwechselprodukten eine wichtige Funktion übernimmt.

Neben dem Vitamin C sind in dieser Gruppe folgende Protagonisten zu nennen: Die Vitamine A, B₁, B₂, B₆, D, E sowie Betacarotin, Folsäure, Niacin und das Coenzym Q₁₀. Zu den wichtigsten Vertretern in der Gruppe der Spurenelemente und Mineralstoffe zählen Magnesium, Calcium, Kalium, Zink, Kupfer, Eisen, Selen und Jod.

Der übermäßige Konsum von energiereichen Lebensmitteln – d. h. jene mit einem großen Anteil von Makronährstoffen und einer nur geringen Dichte an Mikronährstoffen – kann in unserem Körper zu einer Vielzahl von Mangelerscheinungen führen, die in Folge gravierende gesundheitliche Probleme verursachen. Zu nennen wäre etwa die Schädigung der mitochondrialen Atmungskette oder die vorzeitige Zellalterung, die wiederum Ursache verschiedenster Krebserkrankungen ist.

Der Grundgedanke der Mikronährstoffmedizin liegt nun darin, präventiv die Gesundheit zu erhalten und Erkrankungen vorzubeugen. Dies soll erreicht werden über die Veränderung der Mikronährstoffe im Körper. Es geht also darum, auf Grundlage wissen-

schaftlicher Untersuchungen die Konzentration der Mikronährstoffe der körperlichen Verfassung, sprich der Mangelsituation, anzupassen und über eine entsprechende Lebensmittelzufuhr zu regulieren. Ernährungsbedingten Erkrankungen soll somit in grundlegender Weise vorgebeugt werden. Die Erkenntnis, dass nahezu alle Bereiche unseres Stoffwechsels von einer guten Versorgung mit Mikronährstoffen abhängig sind, hat nun dazu geführt, dass die Behandlung vieler Erkrankungen wie Diabetes mellitus, Herzinsuffizienz oder Osteoporose durch die begleitende Gabe von Mikronährstoffen optimiert werden kann. Insbesondere bei schweren Erkrankungen wie Krebs ist es wichtig, auf eine ausreichende und ausgewogene Ernährung zu achten und ggf. durch die gezielte Supplementierung von Mikronährstoffen zu einer wesentlichen Verbesserung der Therapie beizutragen (American Cancer Society 2015; Block et al. 2007; Block et al. 2008; Bray et al. 2012; D'Andrea 2005; Fidler et al. 2017; Gröber 2009; Gröber et al. 2010; Gröber et al. 2016; Micke et al. 2009; Society 2015; Ströhle et al. 2010).

21.2 Malnutrition und Mikronährstoffdefizite

Therapieerfolg und Heilungsprozesse werden bei Tumorerkrankungen wesentlich vom Ernährungsstatus beeinflusst. Dies ist von hoher klinischer Relevanz, da in Abhängigkeit von der Tumorart, der Tumorlokalisierung und dem Krankheitsstadium bei 30–90 % der Patienten eine Mangelernährung vorliegt (Bozzetti 2009; Tong et al. 2009). Die schwerste Form der tumorassoziierten Mangelernährung mit körperlicher Auszehrung ist die **Tumorkachexie**. Sie tritt vor allem bei Bronchial-, Magen-, Pankreas- und Prostatakarzinomen auf (Tab. 21.1, Gröber et al. 2016).

Mangelernährung beeinträchtigt den Immunstatus, die Therapietoleranz sowie verschiedene Organ- und Stoffwechsel funktionen. Nicht nur das Ansprechen und die Effektivität der tumordestruktiven Maßnahmen (Chemotherapie, CT sowie Strahlentherapie, RT) werden vermindert, sondern auch die Nebenwirkungsrate und das Risiko für therapieassoziierte Komplikationen werden erhöht. Die Folge ist eine Beeinträchtigung der Lebensqua-

■ Tab. 21.1 Häufigkeit der Mangelernährung in Abhängigkeit von der Tumorlokalisierung.
Nach Bozzetti 2009; Gröber 2018; Laviiano u. Meguid 1996

Tumorart (Auswahl)	Anteil der betroffenen Patienten (%)
Pankreaskarzinom	83
Magenkarzinom	83
Ösophaguskarzinom	79
Kopf-Hals-Karzinome	72
Kolorektales Karzinom	55–60
Lungenkarzinom	50–66
Prostatakarzinom	56
Mammakarzinom	10–35

lität und der Prognose der betroffenen Patienten (Gröber 2018; Gröber et al. 2016). Mangelernährte Tumorpatienten weisen ein erhöhtes Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko auf. Die Mortalität ist bei Malnutrition um etwa 30 % erhöht (Gröber et al. 2016; Tong et al. 2009).

Die Pathogenese der tumorassoziierten Malnutrition ist multifaktoriell. Neben dem direkt konsumierenden Einfluss des Tumors spielen dabei vor allem anorexogene Mediatoren sowie hormon- und zytokinbedingte Stoffwechselstörungen eine Rolle (Abb. 21.1). Proinflammatorische Zytokine (z. B. TNF- α , IL-1 β und IL-6), katabol wirkende Hormone (z. B. Glukagon, Cortisol) sowie die von Tumoren sezernierten, katabol wirkenden Proteine wie Proteolysis inducing Factor (PIF), Lipid mobilizing Factor (LMF) und das Zinc- α -glycoprotein (ZAG) verschieben das metabolische Gleichgewicht in Richtung Muskelprotein- und Fettabbau (Bozzetti 2009; Fedele et al. 2015; Gröber et al. 2016; Holzhauer et al. 2016; Laviano u. Meguid 1996; Mücke et al. 2010; Russell u. Tisdale 2005; Seelaender et al. 2015; Ströhle et al. 2010; Tisdale 2009).

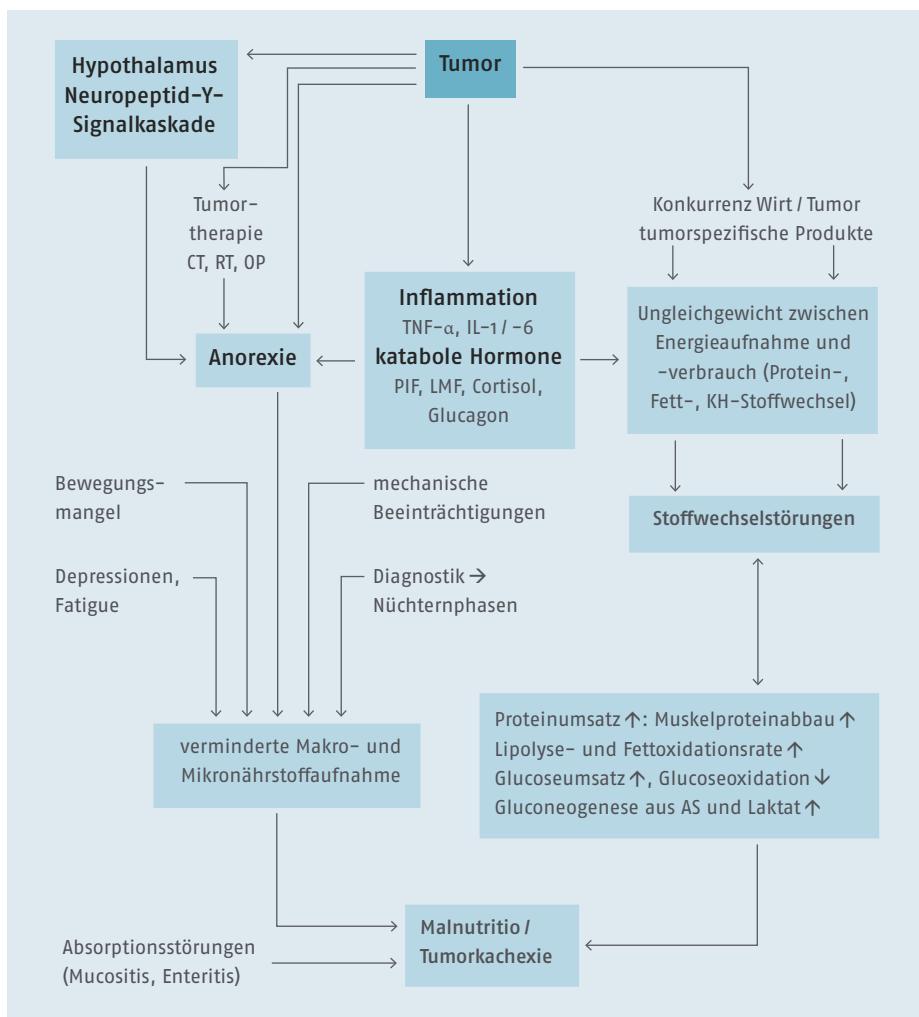


Abb. 21.1 Ursachen für Makro- und Mikronährstoffdefizite bei Tumorpatienten

22 Mikrobiota

Harald Matthes

22.1 Bedeutung der Mikrobiota für die Tumorgenese

Das Wissen um die Mikrobiota als Gesamtheit aller Bakterien, Pilze, Viren und Archaeen, die symbiotisch mit und am Menschen leben, hat im letzten Jahrzehnt einen exponentiellen Zuwachs erfahren. Dabei wurde die Bedeutung der Mikrobiota für die immunologische Regulationsfähigkeit und Differenzierung des Organismus sowie auch für die Karzinogenese immer weiter untermauert.

Der größte Anteil der Mikrobiota des Menschen ist im Darm lokalisiert – an dem Ort, wo ca. 70 % aller immunkompetenten Zellen des Menschen ihre Prägung erfahren. Der Makroorganismus gibt 10 % seiner aufgenommenen Energie für die Bildung des nicht linearen, komplexen Systems der Mikrobiota ab.

Als gut beschriebenes Beispiel für die Lymphomentstehung durch Bakterienbesiedlung des Gastrointestinaltrakts gilt das MALT-(Mucosa associated Lymphoid Tissue-)Lymphom bei chronischer *Helicobacter-pylori*-Besiedlung der Magenschleimhaut. Die chronische Entzündung führt dabei zur Lymphombildung in der Magenschleimhaut, die im Stadium I und II durch eine antibiotische Eradikationstherapie des *Helicobacter pylori* vollständig und dauerhaft zu einer Heilung gebracht werden kann (Handa et al. 2010).

Die höchste bakterielle Besiedlung durch die Mikrobiota weist das Kolon auf. Auch für das kolorektale Karzinom (KRK) gibt es deutliche Hinweise für einen Einfluss auf die Karzinogenese mit hoher geografischer Variabilität der Inzidenzraten und vermehrtem Auftreten in den westlichen Industrienationen (Sandler 1996). Ernährungsstudien zeigten eine Inzidenzerhöhung für das KRK durch eine fett- und protein- sowie kalorienreiche Nahrung mit vermehrter Adipositas (Alexander et al. 2009). Anders als beim MALT-Lymphom mit klarer Assoziation zum *Helicobacter pylori*-Bakterium wurden beim KRK eher Bakteriensubpopulationen mit sogenannten prokarzinogenen Eigenschaften identifiziert, die offensichtlich die maligne Transformation der Darmepithelzellen begünstigen (Sears u. Garrett 2014). Studien der Mikrobiota beim KRK zeigten eine Überwucherung und damit Dysbiose der Darmmikrobiota (Ahn et al. 2013; Chen et al. 2012; Sanapareddy et al. 2012; Sobhani et al. 2011; Wang et al. 2012; Wu et al. 2013) mit vermehrten potenziell karzinogenfördernden Bakterien (Schwabe u. Jobin 2013). Das Spektrum reicht von *E. coli*-Spezies (Arthur et al. 2012; Gagniere et al. 2016; Martin et al. 2004; Swidsinski 1998), Fusobakterien (Mima et al. 2015; McCoy et al. 2013; Rubinstein et al. 2013), *Bacteroides fragilis*

(Sobhani et al. 2011; Wang et al. 2012) über *Clostridium septicum* (Chew u. Lubowski 2001; Hermsen et al. 2008; Mirza et al. 2009), *Enterococcus faecalis* (Wang et al. 2012), bis hin zu *Streptococcus bovis* (Klein et al. 1977; Wang et al. 2012) und dem *Helicobacter pylori* (Grahn et al. 2005; Jones et al. 2007; Zumkeller et al. 2006). Die erhöhte Inzidenz für ein Malignom des Gastrointestinaltrakts geht teilweise so weit, dass bei einer Endokarditis mit dem *Streptococcus bovis* immer eine weitere Abklärung des Gastrointestinaltrakts erfolgen sollte (Pflug 2016), da bei über 70 % der Fälle eine Erkrankung dieses Bereichs vorliegt und ein 5-fach erhöhtes Risiko für ein KRK besteht (Hoppe u. Lerner 1974; Klein et al. 1979).

Die Mechanismen einer Karzinogeneseförderung reichen dabei von bakteriell produzierten Genotoxinen über die Veränderung der Immunreaktion in Richtung chronischer Entzündungsreaktionen bis hin zu vermehrter Induktion freier Radikale mit der Folge einer gestörten bzw. verminderten karzinogenen Resilienz des menschlichen Organismus (Gagniere et al. 2016). Hochwahrscheinlich dürfte den Veränderungen der Darmmikrobiota beim KRK ein Wechselverhältnis von Mikrobiota und Makroorganismus zugrunde liegen. Dabei schaukeln sich die Veränderungsfaktoren gegenseitig hoch und folgen keiner einfachen Kausalkette, da die Mikrobiota selbst ein non-lineares, komplexes biologisches System darstellt, das in enger Wechselbeziehung zum Wirt lebt (Matthes 2018).

22.2 Bedeutung der Mikrobiota für die Tumortherapie

Erste starke Hinweise auf eine Beteiligung bzw. einen Einfluss der Mikrobiota während einer zytostatischen Chemotherapie zeigten retrospektive Analysen bei Patienten mit platin- oder cyclophosphamidhaltigen Chemotherapie-Regimen, bei denen die Patienten gleichzeitig auch eine Antibiose für das grampositive Spektrum bekamen und dabei ein deutlich schlechteres Therapieansprechen als die Vergleichsgruppe hatten (Pflug et al. 2016).

Da die Mikrobiota konstituierend und essenziell für die Ausbildung einer spezifischen Immunität beim Menschen ist, verwundert es nicht, dass die Wirksamkeit moderner Immuntherapien in der Onkologie, wie die Checkpoint-Inhibitoren (anti-PD(L)1 und anti-CTLA4 Antikörper), stark abhängig von der Mikrobiota ist (Anderson et al. 2019; Derosa et al. 2018; Farmakiotis 2019; Firwana et al. 2018; Frankel et al. 2019; Gong et al. 2019; Humphries u. Daud 2018; Janket et al. 2019; Keen et al. 2018; Maniar et al. 2020; Nagasaka et al. 2020; Pezo et al. 2019; Pierrard u. Seront 2019; Sears u. Pardoll 2018; Shaikh et al. 2019; Swami et al. 2018; Yi et al. 2018a; Yi et al. 2018b). In Mausmodellen konnte gezeigt werden, dass die Checkpoint-Inhibitor-induzierte Kolitis einen wesentlichen Faktor darstellt (Dubin et al. 2016), der die Mikrobiota stark verändert, und dass ein fäkaler Mikrobiotatransfer bei Nichtansprechen einer Checkpoint-Therapie diese Refraktärheit beheben kann (Vetizou et al. 2015; Wang et al. 2018; Wang et al. 2019).

22

22.3 Prä- und Probiotika in der Tumortherapie

Der stärkste und wünschenswerteste Effekt einer oralen Prä- oder Probiotikagabe wäre die Prävention einer malignen Transformation für den menschlichen Organismus. Bis-her konnte ein solch präventiver Effekt für Prä-, Pro- und Synbiotika nur für das KRK in Grundlagenexperimenten gezeigt werden (Fotiadis et al. 2008; Geier et al. 2006). Kli-

nische Studien am Menschen zur Prävention des KRK durch Probiotika liegen bisher nicht vor.

Durch verschiedene Chemotherapien kommt es als unerwünschte Arzneimittelwirkungen häufig zur pathogenen Kolonisation (Dysbiose) mit vermehrter Translokation intestinaler Bakterien in das Blut und damit zu einer erhöhten Infektionsrate (Marshall 1999; Schimpff et al. 1972). Erwünschte Effekte einer Probiotikatherapie wären daher die Unterbindung einer vermehrten Translokation pathogener Bakterien unter einer Chemotherapie durch Reduktion einer Mukositis mit vermehrtem Leaky-Gut-Syndrom (Barriestörung im Dünndarm), die Reduktion pathogener bakterieller Adhäsionen ans Darmepithel und die vermehrte Bildung bakterizider Substanzen am Darm (Marin et al. 1998; Neumann et al. 1998; Perdigon et al. 1995; Resta-Lenert u. Barrett 2003; Vandenplas 1999a; Vandenplas 1999b). Ein solcher Effekt wurde für die Gabe von Lakto- und Bifidobakterien gezeigt (Mego et al. 2005; Schimpff et al. 1972). Entscheidend ist die Reduktion einer bakteriellen Translokation aus dem Darm bei bestehender Neutropenie durch die Chemotherapie. Zwei kleine Studien (Mego et al. 2005; Mego et al. 2006) sowie ein größerer RCT konnten prädiktive positive Effekte bzgl. fibriler Neutropenien durch Probiotikagabe mit *Lactobacillus rhamnosus* und *Bifidobacterium animalis* ssp. *lactis* bzw. *Bifidobacterium brevis* zeigen (Wada et al. 2010).

Eine andere häufige Nebenwirkung einer Chemotherapie stellt die Diarröhö dar. Ist die infektiöse Diarröhö die derzeitige Domäne für eine probiotische Therapie (Hawrelak et al. 2005; Sazawal et al. 2006; Szajewska u. Kolodziej 2015; Xie et al. 2015), ebenso wie für die Antibiotika-assoziierte Diarröhö inkl. der *Clostridium difficile*-Infektion (D'Souza et al. 2002; Hempel et al. 2012; Johnston et al. 2011; Kale-Pradhan et al. 2010; McFarland 2007), so ist die Datenbasis bei der Chemotherapie-assoziierte Diarröhö eher gering. Lediglich eine Phase-II-Studie mit dem Stamm *E. faecium* M-74, kombiniert mit Selen, liegt positiv zur Reduktion einer Chemotherapie-bedingten Diarröhö vor (Mego et al. 2005; Mego et al. 2006).

Bei der durch Irinotecan induzierten Diarröhö wird der Metabolit SN-38 in der Leber glukuronidiert und in das Darmlumen mit der Galle ausgeschieden. Bakterien der Mikrobiota weisen eine β-D-Glucuronidase auf, die dieses glucuronidierte Substrat SN-38 wieder de-glucuronidiert. Dadurch wird eine toxische Reaktion auf die Darmmukosa ausgeübt, sodass es zu einer Malabsorption kommt (Michael et al. 2004). Eine Phase III-Studie konnte zeigen, wie die Probiotikagabe zu einer deutlichen Abnahme von Diarröhöen unter einer Irinotecan-Therapie führt (Mego et al. 2015).

Für die Strahlenkolitis und eine dadurch bedingte Diarröhö liegen mehrere RCT und eine Metaanalyse für eine begleitende Probiotikagabe bei Bestrahlung vor. Dabei ist wichtig, dass die Probiotika gleich mit dem Beginn der Radiotherapie gegeben werden und nicht erst, wenn bereits eine Strahlenkolitis mit Diarröhö vorliegt (Delia et al. 2007; Giralt et al. 2008; Salminen et al. 1988). Eine große Studie verwendete ein probiotisches Kombinationsmittel (VSL#3; Kombination von vier *Lactobacillus*-Spezies und drei Bifidobakterien sowie *Streptococcus salivarius* ssp. *thermophilus*) und konnte damit über 20 % Reduktion an Diarröhöen bei Radio-Chemotherapie erreichen (Delia et al. 2007).

Für die orale Mukositis bei Radio-Chemotherapie von HNO-Tumoren zeigte *Lactobacillus brevis* CD2 in einer großen RCT-Studie mit 200 Patienten einen deutlichen Effekt auf die orale Mukositisrate (28 % vs. 7 %; Sharma et al. 2012).

Was die Sicherheit der probiotischen Therapien betrifft, so zeigen große systematische Reviews mit Bewertung von 622 Studien eine große Sicherheit bei der Anwendung dieser Therapien (Hempel et al. 2011).

23 Cannabinoide

Roman Huber

23.1 Historie mit Blick auf Integrative Medizin bzw. Onkologie

Cannabis, der Hanf, ist eine einjährige Pflanze, die ursprünglich aus Ostasien stammt. In China und Indien wurde sie schon in der Antike zu medizinischen Zwecken eingesetzt, so in der Ayurvedischen Medizin u.a. bei Schmerzen, Konvulsionen und Ängstlichkeit (Pisanti u. Bifulco 2019). In Europa wird sie etwa seit den Zeiten Galens (2. Jh. nach Chr.) medizinisch erwähnt, u.a. bei Entzündungen und Schmerzen. Bereits Galen kannte aber auch die Nebenwirkungen von Cannabis – wie Trägheit und Verwirrtheit. Während in Indien die Pflanze heilig war und der Konsum von Cannabis bis heute gesellschaftlich weit verbreitet und akzeptiert ist, wurde er im Westen in einer päpstlichen Bulle von 1484 als satanisch angesehen und verdammt (Frankhauser 2002). Trotzdem wurde Cannabis zumindest im medizinischen Kontext (u.a. gegen Krampfleiden, Schmerzen, Entzündungen) während des Mittelalters und der Renaissance eingesetzt (Pisanti u. Bifulco 2019).

23.2 Konzept und Wirkprinzip

Für medizinische Zwecke wird das Harz der weiblichen Hanfpflanze verwendet, das sich in deren Blättern, Blüten und Blütenständen befindet. Sie enthalten mehrere Hundert verschiedene Inhaltsstoffe, von denen die Cannabinoide für die medizinische Wirkung am wichtigsten sind. Daneben finden sich auch zahlreiche Triterpene und Terpenoide, deren Bedeutung im Zusammenspiel mit anderen Inhaltsstoffen noch wenig erforscht ist. Bei den Cannabinoiden sind die bekanntesten Delta-9 Tetrahydrocannabinol (THC), Cannabidiol (CBD) und Cannabitriol (CBT). Daneben gibt es zahlreiche weitere, natürliche und synthetische Cannabinoide. *Cannabis indica* und *Cannabis sativa* unterscheiden sich äußerlich und hinsichtlich ihrer Inhaltsstoffkomposition, aber auch innerhalb der Arten gibt es große Schwankungen. Man unterscheidet wie folgt:

- THC-dominant,
- CBD-dominant,
- CBD-THC ausgewogen,
- kaum Cannabinoide enthaltend.

Cannabinoide binden differenziell an Cannabinoidrezeptoren (CB-1, CB-2) im menschlichen Organismus, die physiologisch im Rahmen des endogenen Cannabinoidsystems an zahlreichen Regelungen beteiligt sind. THC bindet insbesondere an CB-1, der vorwiegend im Gehirn zu finden ist, CBD bindet vorwiegend an CB-2, der sich vorwiegend auf Zellen des Immunsystems befindet. Beide haben aber noch zahlreiche weitere Wirkungen auf das Endocannabinoid-System. THC ist für die berauschende Wirkung von Cannabis verantwortlich, hat muskelrelaxierende (Zulassung bei multipler Sklerose zur Verringerung der Spastik), appetitanregende und analgetische Effekte. CBD wirkt nicht psychoaktiv und hat leicht entzündungshemmende Wirkungen. Es wirkt zudem bei seltenen Epilepsieformen (Lennox-Syndrom, Dravet-Syndrom), zu deren Behandlung es als Fertigpräparat zugelassen ist (Epidyolex®).

Cannabisprodukte gibt es als Fertigpräparate (z. B. Sativex® Mundspray, Epidyolex®), als Rezepturen in Form von öligen Lösungen (z. B. Dronabinol = THC, THC bzw. CBD in verschiedenen Konzentrationen) oder als Cannabisblüten mit je nach Sorte unterschiedlichem THC- bzw. CBD-Gehalt, die zumeist über einen Vaporisator inhaliert werden. Eine regelmäßig aktualisierte Übersicht der Cannabissorten in Deutschland publiziert die Arbeitsgemeinschaft Cannabis als Medizin e. V. (www.arbeitsgemeinschaft-cannabis-medizin.de/ → Therapie).

23.3 Anwendungsbeobachtungen und Studien

CBD wird gegen zahlreiche Beschwerden vermarktet, eine gesicherte Wirksamkeit besteht allerdings außer gegen die genannten seltenen Epilepsieformen nicht. Erste Hinweise für Wirkungen, die auch für Tumorpatienten potenziell nützlich sein könnten, finden sich aus kontrollierten Studien, in denen CBD topisch bei der Behandlung der schmerhaften peripheren Neuropathie eingesetzt wurde (Xu et al. 2020), sowie aus einer Studie, in der die einmalige Gabe von 300 mg CBD oral Ängstlichkeit bei Parkinsonpatienten reduzierten konnte (de Faria et al 2020). Ein antitumoraler Effekt besteht wahrscheinlich nicht; ob sich Cannabinoide positiv auf die Lebensqualität von Tumorpatienten auswirken, ist unklar. Mit Ausnahme von Epidyolex® sind CBD-haltige Präparate als Nahrungsergänzungsmittel registriert, mit Konzentrationen von wenigen Prozent bis 100 %. Es ist als solches nicht durch die Krankenkassen erstattungsfähig und muss von den Patienten selbst bezahlt werden. Nebenwirkungen sind in den üblichen Dosierungen (bis 300 mg/ Tag) nicht zu erwarten.

THC-haltige Cannabispräparate können erhebliche Nebenwirkungen haben, insbesondere wenn die Dosierung nicht einschleichend erfolgt bzw. zu hoch ist. Benommenheit, Schläfrigkeit, Rausch- und Verwirrtheitszustände werden nicht selten berichtet und führen teilweise zum Abbruch der Behandlung. Die Dosierung sollte daher immer einschleichend erfolgen und entsprechend der Fachinformation bzw. nach Wirksamkeit und Verträglichkeit langsam gesteigert werden. Die Resorptionsgeschwindigkeit von Cannabispräparaten ist nach oraler Zufuhr von Patient zu Patient und in Abhängigkeit von der Ernährung sehr unterschiedlich, was die Aufrechterhaltung wirksamer Plasmakonzentrationen erschwert. Es kann mehr als sechs Stunden bis zum Wirkungseintritt dauern, die Resorption wird durch fetthaltige Nahrungsmittel beschleunigt. Aufgrund des deutlich schnelleren und zuverlässigen Wirkeintritts bevorzugen viele Patienten die inhalative

Anwendung. Zur inhalativen Anwendung gibt es bisher allerdings keine aussagekräftigen klinischen Studien bei Tumorpatienten.

THC-haltige Cannabispräparate müssen auf Betäubungsmittelrezept verschrieben werden. Patienten mit starken Schmerzen dürfen Cannabis für den Eigenbedarf züchten. CBD und THC sind *in vitro* Inhibitoren verschiedener CYP450-Enzyme, Rauch von Cannabis kann CYP-450-Enzyme induzieren (MacDonald u. Adams 2019). Insofern sind Interaktionen mit Medikamenten, die über CYP450-Enzyme metabolisiert werden, möglich und auch in ersten Fällen bei Tumorpatienten beschrieben (Parihar et al. 2020).

Beispielhafte Studien

- Am besten klinisch untersucht ist die Kombination von THC und CBD (zumeist in Form von Nabiximols, Sativex®). Johnson et al. (2010) untersuchten in einer 3-armigen Studie die Wirksamkeit von THC bzw. Nabiximols versus Placebo (1:1:1 randomisiert, alle als Mundspray appliziert) an 177 Patienten mit unter Opioidtherapie unbefriedigend behandeltem Tumorschmerz. Die Schmerz-Scores (Skala von 0–10) waren zu Beginn der Studie in den drei Gruppen vergleichbar (5,8/5,7/6,0) und reduzierten sich unter Placebo, Nabiximols und THC im Mittel über den Studienzeitraum von 14 Tagen um 0,7, 1,4 und 1,0 Punkte ($p = 0,024$ für Nabiximols versus Placebo, THC versus Placebo nicht signifikant). Die Zahl der Patienten, die eine mindestens 30 %ige Schmerzreduktion angab, war mit 43 % am höchsten in der Nabiximols-Gruppe (Placebo 21 %, THC 23 %, ITT-Population). In der Opioidtherapie und Häufigkeit der Behandlung von Durchbruchsschmerzen fand sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen. Die Sprays wurden von den Patienten selbst nach Wirksamkeit und Verträglichkeit innerhalb der ersten Woche aufdosiert, wobei die Dosis um maximal 50 % der Vortagesdosis gesteigert werden konnte.
- Auch in einer 4-armigen Studie (Placebo, drei verschiedene Dosen Nabiximols) an 360 Patienten mit unbefriedigend kontrollierten chronischen Tumorschmerzen zeigte sich eine signifikante Verringerung der mittleren Schmerzen gegenüber Placebo, wobei die Effekte in der niedrigen Dosisgruppe (1–4 Sprühstöße pro Tag) am besten war (Portenoy et al. 2012). Ein höherer Anteil an Patienten, die eine mindestens 30 % Besserung erfuhrten, fand sich in dieser Studie nicht. In einer Metaanalyse hatte die Add-on-Gabe von Cannabinoiden zur Opioidtherapie keinen signifikanten, über Placebo hinausgehenden Effekt (Boland et al. 2020).
- Gegen Chemotherapie bedingte Übelkeit und Erbrechen war Cannabis in mehreren Studien wirksam (Chow et al. 2020; Grimison et al. 2020). Grimison et al. untersuchten in einer aktuellen Studie die Wirksamkeit einer THC-CBD-Kombination (3 × tgl. jeweils 2,5 mg als Kapsel) 0–120 Stunden nach mittel- bis hoch-emetogener Chemotherapie bei 72 Patienten (per protocol Analyse) mit unzureichendem Ansprechen auf die Standardprophylaxe. Die Kontrolle bestand in Placebo in einem Cross-over-Design. Komplettes Ansprechen fand sich in 25 % unter der THC-CBD-Kombination und 14 % unter Placebo ($p = 0,041$). Allerdings berichtete ein Drittel der Patienten unter THC/CBD über Nebenwirkungen wie Sedierung oder Verwirrtheit. Chow et al. identifizierten in einem Review sieben RCT, die orale Cannabinoide gegenüber chemotherapiebedingter Übelkeit untersuchten. Bis auf eine Studie von 2007 waren alle

24 Dichloroacetat

Ralf-Dieter Hofheinz

24.1 Historie mit Blick auf Integrative Medizin bzw. Onkologie

Dichloroacetat (DCA) wird seit Jahrzehnten zur Behandlung seltener, angeborener Formen der Laktatazidose angewendet, insbesondere bei einem Pyruvat-Dehydrogenase-Komplex-Mangel (Stacpoole et al. 2008). In einer Veröffentlichung aus dem Jahr 2007 beschrieb die Arbeitsgruppe um Michelakis von der University of Alberta in Edmonton, Kanada, erstmals die Effektivität von DCA auf verschiedene etablierte Tumorzelllinien (Bonnet et al. 2007). Hauptergebnis dieser und folgender Arbeiten ist, dass DCA eine Stoffwechselverschiebung von der Glykolyse zur Glucoseoxidation bedingt und dadurch proapoptotische Veränderungen der Mitochondrien sowie eine Veränderung des Tumormikromilieus und in letzter Konsequenz den Zelltod induziert (Michelakis et al. 2008).

Diese Ergebnisse wurden rasch in der Laienpresse und im Internet propagiert und teils von mutmaßlich profitorientierten Gruppen aufgegriffen. Die zum damaligen Zeitpunkt nicht einzuschätzende, vermeintliche klinische Wirksamkeit gegen Tumorerkrankungen wurde auf Basis der Ergebnisse präklinischer Daten postuliert (www.spiegel.de/wissenschaft/mensch/krebs-bekaempfung-experten-warnten-vor-vermeintlichem-wundermittel-a-474893.html).

In den folgenden Jahren wurden von einigen unabhängig arbeitenden Forschergruppen sowohl präklinische als auch erste klinische Daten publiziert, die die initialen Versuche von Michelakis und Kollegen bestätigten und die Datenbasis erweiterten. So konnte zwischenzeitlich gezeigt werden, dass DCA *in vitro* mit verschiedenen Signalwegen interagiert, die Wirksamkeit einiger Zytostatika sowie der Radiotherapie verbessert und das Wachstum von verschiedenen Tumorzelllinien zu hemmen vermag.

In kleineren Dosisfindungsstudien wurde eine Dosierung für weitere Studien ermittelt, und in jüngerer Zeit sind erste Publikationen an kleineren Patientenkollektiven zur Wirksamkeit von DCA bei verschiedenen Tumoren erschienen.

Eine Fülle an Informationen findet sich auf der Webpage www.aboutdca.com.

24.2 Konzept und Wirkprinzip

Bei Dichloroacetat (DCA) handelt es sich um das Natriumsalz der Dichloressigsäure, eine Substanz, die u. a. als Lösungsmittel genutzt wird, aber auch in winzigen Mengen in der Umwelt vorkommt. Sie entsteht beispielsweise auch bei der Wasseraufbereitung mit Chlor. DCA liegt unter Normalbedingungen als weißes wasserlösliches Pulver vor.

Im Zusammenhang mit der Beschreibung der Wirkung von DCA wird gerne auf den Warburg-Effekt Bezug genommen. Otto Heinrich Warburg hatte in den 1920er Jahren beobachtet, dass Tumorzellen einen veränderten Glucosestoffwechsel aufwiesen und ihre Energie hauptsächlich durch aerobe Glykolyse (Milchsäuregärung) gewinnen, statt das Endprodukt der Glykolyse dem Citratzyklus in den Mitochondrien zuzuführen (Van der Heiden et al. 2009; Michelakis et al. 2010). Dieser Switch des Zellstoffwechsels von der mitochondrialen Glucoseoxidation zur cytosolbasierten aeroben Glykolyse verschafft einer malignen Zelle, wenn man so will, Überlebensvorteile. Diese exzessive Glykolyse und die damit einhergehende Laktatüberproduktion führt zu einer metabolischen Azidose des Tumormikromilieus.

Der Wirkmechanismus von DCA kann als Umkehrung des Warburg-Effekts verstanden werden und basiert vornehmlich auf einer Hemmung der Pyruvat-Dehydrogenase-Kinase (PDK; Michelakis et al. 2008). Dieser Komplex hemmt den Pyruvat-Dehydrogenase-Komplex (PDC) in den Mitochondrien, der eigentlich durch die Katalyse der mitochondrialen oxidativen Decarboxylierung von Pyruvat zu Acetyl-Coenzym A dessen Eintritt in den Citratzyklus befördert (Kankotia et al. 2014). DCA erhält durch die Hemmung der PDK den PDC in seiner aktiven Form, erleichtert die Glucoseoxidation in den Mitochondrien und kann zu proapoptotischen Veränderungen in den Tumorzellen führen. Die Arbeitsgruppe um Michelakis wies nach, dass die durch DCA in Tumorzellen induzierte Verschiebung von der Glykolyse zur Glucoseoxidation zu einem verringerten Membranpotenzial, einer Erhöhung reaktiver Sauerstoffspezies und zu einer Aktivierung bestimmter Kaliumkanäle führte und dadurch proapoptotisch wirkt (Bonnet et al. 2007). Darüber hinaus wird diskutiert, dass die infolge einer DCA-Gabe verminderte Laktatbildung das Tumormilieu dahingehend verändern könnte, dass eine bessere Immunität gegen den Tumor getriggert wird (Erhöhung der zytotoxischen T-Zellen, der dendritischen Zellen und der Makrophagenaktivität im weniger sauren Milieu).

24.3 Wissenschaftliche Grundlagen und Diskussion

Stand der Wissenschaft

Eine Medline-Suche am 31.05.2020 liefert mit den Stichworten „dichloracetate AND cancer“ 497 Ergebnisse. Mittlerweile sind eine Vielzahl an In-vitro-Daten zur Wirksamkeit von DCA in vitro bzw. zur Kombination von DCA mit Strahlen- oder Chemotherapie publiziert (Review: z. B. Tatarini et al. 2019). Bislang sind indes lediglich fünf prospektive klinische Studien veröffentlicht worden (s. u.).

Dass verschiedene Zelllinien eine unterschiedliche Suszeptibilität auf DCA aufweisen, haben z.B. Washington und Mitarbeiter (2012) nachgewiesen. Sie untersuchten dazu sechs Tumor- und drei nicht tumorale Zelllinien und behandelten sie über einen längeren Zeitraum mit steigenden Dosen DCA. Dabei fanden die Autoren, dass auch nicht tumoröse Zelllinien durch DCA abgetötet wurden, während einige Tumorzelllinien resistent auf die Behandlung mit DCA waren bzw. dass sich nur nach prolongierter Exposition in nennenswerter Weise ein Zelltod induzierten ließ.

Ein zweiter Aspekt der Zellkulturversuche befasst sich mit Kombinationsstudien unter der Vorstellung, dass DCA die Wirksamkeit von Zytostatika oder Radiotherapie verstärkt. Sanchez und Mitarbeiter (2013) untersuchten die Kombination von DCA mit Bortezomib in Myelom-Zelllinien und Mausmodellen. Sie zeigten eine Suppression der aeroben Glykolyse sowie eine Optimierung der Zellatmung durch geringe DCA-Dosen (5–10 mM). Dies ging einher mit einer Aktivierung des PDC. Höhere Dosen DCA (10–25 mM) induzierten Apoptose, unterdrückten die Zellproliferation und führten zu einem G0/1- sowie einem G2M-Zellzyklus-Arrest in Multiplen-Myelom-Zelllinien. Darüber hinaus wurde die Sensitivität auf Bortezomib erhöht. Die Kombinationsbehandlung von DCA und Bortezomib führte zu einer Verlängerung des Überlebens bei Myelom-Mäusen.

Garon und Mitarbeiter (2014) untersuchten die Wirksamkeit von DCA auf ein Panel von 54 Zelllinien nicht kleinzelliger Bronchialkarzinome (NSCLC), mit oder ohne Kombination mit Cisplatin oder Docetaxel, und zwar jeweils unter hypoxischen oder normoxischen Bedingungen. Die IC₅₀ für DCA lag unter normoxischen Bedingungen für alle Zelllinien > 2 mM. Eine Synergie mit Cisplatin wurde in einigen Zelllinien beobachtet, allerdings nur unter hypoxischen Bedingungen.

Die Durchbrechung einer Paclitaxel-Resistenz wurde von Sun und Mitarbeitern (2017) beschrieben.

Auch eine Verstärkung der Strahlensensitivität durch DCA wurde in einigen Arbeiten berichtet. In Zellmodellen von Glioblastomen, Plattenepithelkarzinomen des Ösophagus sowie bei Medulloblastom-Zelllinien ließ sich unter Behandlung mit DCA die Strahleneffektivität verbessern (Dong et al. 2016, Shen et al. 2015, Sun L et al. 2017).

Beispielhafte Studien

- Der großen Menge präklinischer Daten steht noch eine vergleichsweise schmale klinische Datenbasis von bislang lediglich 57 publizierten und in klinischen Studien behandelten Patienten gegenüber.
- Die Arbeitsgruppe um Michelakis rekrutierte im Rahmen einer Dosisfindungsstudie fünf Patienten mit Glioblastomen (Michelakis et al. 2011). Drei therapierefraktäre Patienten erhielten eine orale DCA-Monotherapie in ansteigender Dosierung (12,5–25 mg/kg, 2 ×/Tag). Zwei neu diagnostizierte Patienten wurden zusätzlich zu einer temozolomidbasierten Radiatio zusätzlich mit DCA behandelt. Aus der Gruppe der Patienten mit der Monotherapie wird von einer partiellen Remission berichtet. Insgesamt waren nach einem Follow-up von mindestens 15 Monaten vier Patienten stabil. Die empfohlene Dosierung – so die Autoren – betrug 6,25 mg/kg Körpergewicht, 2 ×/Tag. Mit dieser Dosierung wurden nach dreimonatiger Therapie Plasmaspiegel erreicht, die denen von Erwachsenen entsprachen, die aufgrund einer genetischen mitochondrialen Erkrankung DCA als Dauertherapie einnahmen.

25 Methadon

Ralf-Dieter Hofheinz

25.1 Historie mit Hinblick auf integrative Onkologie

Wohl kaum eine Substanz aus der integrativen Onkologie hat in den vergangenen Jahren eine derart emotionale Diskussion entfacht wie Methadon. Dabei ist interessant, dass es weniger Publikationen von Daten in renommierten Fachzeitschriften waren, die das Interesse an Methadon geweckt haben, sondern die Kommunikation in der Laienpresse und in den Medien. Schlüsselereignisse in diesem Diskurs waren drei Reportagen im Frühjahr und Sommer 2017 in „Plusminus“ sowie „Stern TV“. Die Berichterstattung wurde in großen Wochen- und Tageszeitungen aufgegriffen und führte zu einer Welle an Anfragen von Patienten und zu einer enormen Nachfrage bei behandelnden Onkologen. Inhalt dieser Medienberichte waren Fallberichte über einzelne Patienten. Eine Hauptstoßrichtung dieser Beiträge war darüber hinaus die Tatsache, dass die kostengünstige Substanz Methadon als vermeintlich gut wirksames „Antikrebsmittel“ von der forschenden pharmazeutischen Industrie als unrentable Substanz bewusst gemieden worden war. Im Einzelfall wurden diese Mutmaßungen im Kontext mit den finanziellen Beziehungen renommierter Wissenschaftler zur pharmazeutischen Industrie präsentiert, vermutlich um damit die Theorie einer „Allianz gegen Methadon“ zu stärken.

Onkologen wurde berichtet, dass auch Hausärzte und Schmerztherapeuten den Patienten das vermeintliche „Wundermittel“ Methadon rezeptierten – teilweise ohne Wissen der behandelnden Onkologen. Schließlich wurde im Deutschen Ärzteblatt über Einzelfälle berichtet, die durch das Absetzen von erwiesenermaßen wirksamen Anti-Tumortherapien oder durch Nebenwirkungen von Methadon zu Schaden kamen (Hübner et al. 2017). Die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie hat im April 2017 schließlich in einer Stellungnahme vor „unrealistischen Erwartungen und möglichen Gefahren“ gewarnt (Schuler u. Wörmann). Ein breiter medizinethischer Diskurs über den oben beschriebenen Präzedenzfall einer vermeintlichen „Wunderdroge“, die durch massenmediale Präsenz zu einem bundesweiten, teils sehr emotionalen Diskussionsthema zwischen Patienten, Angehörigen und den Dienstleistern im Gesundheitssystem wurde, steht noch aus. Eine sehr gute Übersicht über verschiedene medizinethische Aspekte dieses Themas findet sich bei Steger u. Schochow (Steger 2021).

25.2 Wirkprinzip

Das in den 1930er Jahren erstmals hergestellte Methadon wirkt als komplett synthetisch hergestelltes Opioid als reiner Agonist am μ -Opioidrezeptor. Methadon ist chiral, es liegt als Racemat von zwei Enantiomeren vor (linksdrehendes oder L(evo)-Methadon sowie rechtsdrehendes D(extro)-Methadon). Die analgetische Potenz beruht auf der Levomethadon Komponente, d.h., für eine äquianalgetische Potenz genügt die halbe Dosierung von Levomethadon im Vergleich mit dem racemischen D,L-Methadon.

Bekannt ist Methadon gemeinhin am ehesten durch seinen Einsatz in Heroin-Substitutionsprogrammen. Methadon hat indes auch in der Schmerztherapie, u.a. zur Behandlung neuropathischer Schmerzen, in den vergangenen Jahren eine größere Bedeutung erlangt. Des Weiteren wird Methadon im Rahmen der Opioidrotation genutzt.

Die Halbwertszeit von Methadon ist lang, sie beträgt etwa 24 Stunden mit inter- und intraindividuellen Schwankungen im Bereich zwischen zwölf Stunden und 2–3 Tagen. Der Abbau erfolgt vornehmlich in der Leber über Cytochrom P450 3A4, wodurch es durch andere Medikamente, die die Aktivität dieses Cytochroms reduzieren, zu Wirkungssteigerungen von Methadon kommen kann. Auf Arzneimittelinteraktionen ist insofern streng zu achten. Eine Erhöhung der Plasmakonzentration von Methadon kann aufgrund seiner starken Plasmaeiweißbindung auch durch die Einnahme von Medikamenten bedingt sein, die ebenfalls stark an Plasmaproteine binden. Wichtige Nebenwirkungen von Methadon – die oft durch zu rasche Dosistitration zu Therapiebeginn auftreten – sind:

- QT-Zeit-Verlängerung mit Herzrhythmusstörungen bis zu Torsades de pointes durch dosisabhängige Inhibition eines spannungsaktivierten Kaliumkanals in Herzmuskelzellen. Etwa 2 % der Patienten, die Methadon erhalten, entwickeln eine verlängerte QT-Zeit, davon wiederum etwa 2 % Torsades de pointes. Diese QT-Zeit-Verlängerung wird vornehmlich über Dextromethadon vermittelt, d.h. eine durch Gabe des Racemats bedingte verlängerte QT-Zeit kann durch Wechsel auf Levomethadon rückgängig gemacht werden.
- Atemdepression, Obstipation und Harnverhalt, Übelkeit und Erbrechen, Sedierung und Schlafstörungen, Ödeme, sexuelle Funktionsstörungen, Hyperhidrose.

Wichtige Einschränkungen im Einsatz gemäß Fachinformation sind: Hypokaliämie, angeborene oder erworbene QT-Zeit-Verlängerung, eingeschränkte Leber- und/oder Nierenfunktion.

25.3 Wissenschaftliche Grundlagen und Diskussion

Stand der Wissenschaft

Eine Suche nach „Methadone AND cancer NOT pain“ in pubmed am 24.05.2020 lieferte insgesamt 150 Ergebnisse. Bei der Durchsicht dieser Beiträge finden sich – je nach Zähweise – etwa zwölf Beiträge, in denen über eine potenzielle antitumorale Wirksamkeit von Methadon berichtet wird. Bis auf eine Arbeit (eine retrospektive Datenanalyse zur Therapie von Gliompatienten; Oken et al. 2017) handelt es sich um Zellkulturarbeiten, vornehmlich zu Gliomen (Brawanski et al. 2018; Latzer et al. 2018; Oppermann et al.

2019), Leukämien (Kua et al. 2019; Singh et al. 2011), Kopf-Hals-Tumoren (Landgraf et al. 2019), Melanom (Brüggen et al. 2018), urogenitalen Tumoren (Michalska et al. 2018), Lungenkarzinomen (Maneckjee et al. 1994) und Neuroblastomen (Perez-Alvarez et al. 2011). Von zehn Arbeiten beschreiben sechs eine Wirksamkeit von Methadon auf Zellkulturnebene (drei davon entstammen der Ulmer Arbeitsgruppe um Claudia Friesen; Friesen et al. 2008, 2013, 2014), und vier dieser Arbeiten berichten über ein negatives Ergebnis. Diese Heterogenität erklären z.B. Brüggen et al. (2018) mit einer ganz unterschiedlichen Suszeptibilität verschiedener Zelllinien auf Methadon-Exposition. Darüber hinaus wird in Kombination mit verschiedenen Chemotherapien eine ganz unterschiedliche Wirkverstärkung berichtet.

In einer ersten wegweisenden Publikation 2008 untersuchten Friesen und Mitarbeiter den Einfluss von racemischem Methadon auf Leukämie-Zelllinien (Friesen et al. 2008). Methadon inhibierte die Proliferation von Leukämie-Zelllinien und induzierte Apoptose durch Aktivierung von Apoptosepathways (u.a. über Caspase-9 und Caspase-3) und Herunterregulierung von Bcl-x(L). Ein weiterer wichtiger Befund dieser ersten Arbeit war, dass Methadon bei Doxorubicin- bzw. „multidrug“-resistenten Zelllinien über Caspasenaktivierung den Zelltod zu induzieren vermochte. Die Autoren stellten demnach die Hypothese auf, dass Methadon in der Lage war, Leukämiezellen abzutöten und eine Chemo- bzw. Apoptoseresistenz zu durchbrechen. In weiteren Arbeiten der Arbeitsgruppe wurde der Mechanismus dieser Effektivität durch die Aktivierung von Opioidrezeptoren durch die Herunterregulierung von cAMP erklärt (Friesen et al. 2013). In einer dritten Arbeit wurde schließlich nachgewiesen, dass Zelllinien von Glioblastomen – einem Tumor mit bekanntermaßen hoher Refraktärheit auf Radio- und Chemotherapie – mit Methadon in Apoptose gehen können (Friesen et al. 2014).

Wie erwähnt, sind mittlerweile mehrere Arbeiten zur Wirksamkeit von Methadon auf Zellebene veröffentlicht worden, die ein durchaus heterogenes Bild zeichnen. Die Synergie von Methadon mit Doxorubicin konnte in einer jüngst veröffentlichten Arbeit – allerdings in tierischen Tumorzelllinien – nicht nachvollzogen werden (Cueni et al. 2020). Auch die Verstärkung der Strahlen- oder Chemotherapie in vitro beim Glioblastom wurde von Oppermann et al. (2019) nicht bestätigt. Methadon zeigte als Monotherapie lediglich Effekte bei Verabreichung der Substanz in toxischen Konzentrationen. Brawanski et al. (2018) fanden keine Synergie von Methadon und Temozolomid in vitro und zeigten gleichfalls lediglich Methadon-Wirksamkeit in Konzentrationen, die jenseits der klinisch anwendbaren Dosierung lagen. In jüngster Zeit sind indes In-vitro-Arbeiten erschienen, die nahelegen, dass Methadon die Aktivität von 5-Aminolävulinsäure und photodynamischer Therapie (5-ALA/PDT) auf Glioblastom- und Plattenepithel-Zelllinien signifikant verstärken konnte (Shi et al. 2019). Methadon führte in diesen Experimenten zu einer Zunahme der Apotoserate und verstärkte den Effekt der Kombinationstherapie von 5-ALA/PDT auf den Zellzyklus-Arrest in der G0/G1-Phase signifikant.

26 Phytoestrogene

Dorothee Struck

26.1 Einleitung

Wir stehen bei Patientinnen, die eine antihormonelle Therapie – z. B. nach einem rezepторpositiven Mammakarzinom – durchlaufen, häufig vor einem Dilemma. Die Patientinnen, vor allem diejenigen, die noch vor oder in der Menopause sind, erleben oft heftige Wechseljahresbeschwerden aufgrund der verabreichten antihormonalen Therapie. Die Patientinnen beschreiben oft eine „Hassliebe“ zu den Präparaten. Zum einen wissen sie, dass die regelmäßige Einnahme ihre Chance auf Langzeitüberleben deutlich erhöht. Andererseits sind sie mit den Beschwerden, die die Blockade der körpereigenen Hormonrezeptoren mit einem SERM oder das massive Absenken der Estrogenproduktion durch Aromatasehemmer mit sich bringt, häufig sehr unglücklich und fragen sich, ob sie diese Therapie wirklich über mindestens fünf Jahre tolerieren können. Während es einige Wirkprinzipien gibt, die uns bei Zustand nach hormonpositivem Mammakarzinom nicht zur Verfügung stehen, da sie intrinsische hormonaktive Wirkungen aufweisen, gibt es andere Therapieoptionen, die risikolos den Patientinnen helfen können, ihre Lebensqualität zu verbessern.

26.2 Wissenschaftliche Grundlagen

„Phytoestrogene“ sind eine biochemisch inhomogene Gruppe von Substanzen, die an einen oder mehrere Estrogenrezeptor(en) binden können. Der Begriff ist irreführend, denn abgesehen von den Stilbenen, die z. B. im Sibirischen Rhabarber (*Rheum rhabaranticum*) gefunden werden, weisen sie keine Steroidstruktur vergleichbar mit menschlichen Steroidhormonen auf. Bei einigen Pflanzen sind die Wirkstoffe, die an die Estrogenrezeptoren binden, bekannt – beispielsweise die Isoflavone, etwa Genistein und Daidzein, die in Soja (*Glycine max*) oder Rotklee (*Trifolium pratense*) vorkommen, sowie das Polyphe-nol Resveratrol in Weintrauben (*Vitis vinifera*) oder Lignane, z. B. Enterolacton oder Entero-diol, z. B. im Leinsamen (*Linum usitatissimum*). Bei anderen Pflanzen, die häufig unter

dem Begriff „Phytoestrogene“ subsumiert werden, wird mittlerweile von einer selektiven Estrogenrezeptor-Modulator-Wirkung (SERM) ausgegangen, ohne dass die dafür hauptverantwortlichen Inhaltsstoffe bislang isoliert werden konnten. Dazu zählt die Traubensilberkerze (*Actaea racemosa*, alter botanischer Name *Cimicifuga racemosa*). Phytoestrogene finden sich auch in Gewürzen wie Bockshornklee (*Trigonella foenum-graecum*), Hopfen (*Humulus lupulus*), Salbei (*Salvia officinalis*), Hülsenfrüchten und Samen wie Kürbis (*Cucurbita pepo*).

Viele „Phytoestrogene“ wie Genistein haben eine deutlich schwächere Wirkung am Estrogenrezeptor als die körpereigenen Estrogene Estradiol oder Estron; von daher kann zum einen ein Estrogenmangel in einer postmenopausalen Hormonsituation nicht komplett durch pflanzliche, schwach wirkende Substanzen kompensiert werden. Zum anderen häufen sich zumindest in vitro Hinweise, dass niederpotent wirkende Stoffe, die an Estrogenrezeptoren andocken oder diese modulieren, einen antiproliferativen und möglicherweise protektiven Effekt haben, da sie durch die geringere intrinsische Wirkung einer Estrogendominanz entgegenstehen.

Im Tierversuch erkranken Mäuse, die in utero Sojaflavonoiden ausgesetzt waren, seltener bzw. später an Mammatumoren (Jin 2002). Der protektive Effekt gegenüber Mammakarzinomen von Sojkonsum in der Ernährung scheint während der Adoleszenz und Ausreifung der Brustdrüse zu entstehen, während und nach der Menopause scheint der Effekt geringer zu sein (Dong et al. 2011). Es ist allerdings verfrührt daraus zu schließen, dass die sehr inhomogene Gruppe der „Phytoestrogene“ bei hormonabhängigen Tumoren gefahrlos eingesetzt werden kann. Generell wird angenommen, dass Mengen, die in der traditionellen asiatischen Ernährung vorkommen, auch nach hormonrezeptorpositiven Karzinomerkrankungen sicher verzehrt werden können.

26.3 Wirkung und Anwendung bei hormonrezeptorpositivem Tumor

Selbst wenn wir mittlerweile Hinweise haben, dass einige Phytoestrogene protektiv wirken könnten und Studien die Traubensilberkerze zumindest bei den gut beforschten Spezialextrakten als sicher gelten lassen, haben wir immer noch das „Dr.-Google-Problem“. Unsere Patientinnen informieren sich heute gerne im Internet oder in Laienpublikationen, ohne die dortigen Informationen wirklich evaluieren zu können. Hat eine Patientin einen hormonrezeptorpositiven Tumor und bekommt von uns ein Präparat, das gemeinhin als „Phytoestrogen“ gilt, wird sie bei einem Rezidiv möglicherweise die Verordnung eines Estrogens dafür verantwortlich machen. Daher müssen wir hier auf andere Phytotherapeutika zurückgreifen, zumal die Studienlage anders als die Packungsbeilage aussieht. In der Packungsbeilage wird teilweise vor einer Einnahme bei hormonabhängigen Tumoren gewarnt.

26.3.1 Kontraindizierte Pflanzen/-präparate

Eindeutig kontraindiziert sind alle Pflanzen, die eine nachweislich estrogenartige Wirkung haben:

Isoflavone

Rotklee (*Trifolium pratense*) und Soja (*Glycine max*) enthalten Polyphenole mit estrogenartig wirkenden Substanzen wie den Isoflavonen (Genistein und Daidzein), die eine ähnliche, wenn auch deutlich geringere Wirkung aufweisen wie 17 β -Estradiol und sowohl an den Alpha- als auch an den Beta-Estrogenrezeptor binden können. Bereits in den 1990er Jahren gab es erste Studien, u. a. durch Prof. Ingrid Gerhard an der Universitätsklinik Heidelberg, dass der Konsum nativer Sojaprodukte (wie z. B. 200 ml Sojamilch pro Tag) die Häufigkeit und Intensität von Wechseljahresbeschwerden senken kann. Zum Einsatz kommen isoflavaniodhaltige Produkte nur bei Wechseljahresbeschwerden onkologischer Patientinnen, die keinen gynäkologischen Hintergrund haben. Erleidet eine Patientin frühe und starke menopausale Beschwerden, da ihre Eierstöcke bei der Behandlung eines Non-Hodgkin-Lymphoms radiogene Schäden erlitten, so ist ein Einsatz aber denkbar.

Stilbene

Sibirischer Rhabarber (*Rheum rhabarbarum*) und Bockshornklee (*Trigonella foenum-graecum*) sind Heilpflanzen, die in ihrer asiatischen Heimat seit Langem u. a. bei meno-pausalen Beschwerden verwendet werden. Sie enthalten im Gegensatz zu den synthetischen Stilbenen wie dem Diethylstilbestrol (DES), das in der Trans-Formation vorliegt, reine Cis-Strukturen. Diese gelten als nicht kanzerogen. Der Stilben-Skandal, bei dem in den 1970er Jahren schwangeren Diabetikerinnen DES verabreicht wurde, in der Hoffnung, die Zahl der Lebendgeburten zu erhöhen, verbesserte zwar nicht das perinatologische Outcome, die überlebenden Kinder der Frauen bekamen allerdings sehr häufig bereits in der Pubertät sonst selten auftretende Genitalkarzinome, z. B. der Vaginalwand. Da nie abschließend geklärt wurde, inwieweit Cis-Stilbene pflanzlicher Herkunft sicher sind, sollten sie vorsichtshalber auch nicht eingesetzt werden.

- **MERKE** Die sehr milden SERM des Leinsamens (Lignane) gelten als unbedenklich. Beim Verzehr als Nahrungsmittel kann es auch nicht zu einer akzidentellen Überdosierung kommen, wie etwa bei isolierten Flavonoidpräparaten aus Soja oder Rotklee, wenn die Patientinnen bei starken Beschwerden die Dosis erhöhen.

26.3.2 Phytotherapeutika ohne phytoestrogene Wirkung

Es sollten bevorzugt pflanzliche Präparate, die nicht über Hormonrezeptor-vermittelte Wirkungen arbeiten, eingesetzt werden, wenn die Patientinnen phytoestrogene Wirkstoffe vermeiden sollen (■ Tab. 26.1).

27 Integrative Onkologie in der Hausarztpraxis

Erich Freisleben

27.1 Hausarzt gestern und heute

27

Dem Hausarzt weist man heute einerseits die Funktion zu, als erste Anlaufstelle bei gesundheitlichen Problemen mithilfe seiner Basisdiagnostik diese zu gewichten und sie der zutreffenden Behandlungsebene zuzuordnen. Andererseits übernimmt er die Routinetätigkeiten wie Medikamentenverordnungen, Weiterleitungen zum Facharzt, Krankenhauseinweisungen, Krankschreibungen, Kurverordnungen und vieles mehr. Die wohnortnahe Versorgung gehunfähiger Patienten und die essenzielle sozialmedizinische und psychologische Betreuung gehören ebenfalls zu seinen Aufgaben.

Der Anspruch eines integrativ orientierten Hausarztes geht ein deutliches Stück darüber hinaus. Er wendet sich verstärkt biografischen, soziologischen und psychologischen Aspekten zu und bemüht sich, Krankheiten in solchem Kontext besser zu verstehen. Damit kann er ein begleitender Lebensberater zu Fragen zum individuellen Umgang mit Gesundheitsstörungen und deren Prophylaxe werden. Patientenwünsche nach komplementären und naturheilkundlichen Verfahren versucht er gerecht zu werden. Er steht mit diesem umfassenden Anspruch dem traditionellen Hausarztbild noch näher. Heute ist dazu noch zu erwarten, dass er den Einklang mit dem naturwissenschaftlichen Standard hält. Der Drahtseilakt zwischen einer noch eher traditionell-hippokratisch geprägten Medizin und der einer modernen wissenschaftlich-technologisch orientierten verlangt kreative Lösungen und eine besondere Verantwortung.

Der integrative Ansatz braucht somit Kompetenzen, die im ärztlichen Ausbildungskanon zu einem großen Teil nicht enthalten sind und erst durch Eigeninitiative erworben werden müssen (Doppelkompetenz der Facharztqualifikation in der Integrativen Medizin). Hier offenbart sich auch eine Diskrepanz zwischen dem, was landläufig als Schulmedizin bezeichnet wird und dem, was den Wünschen der Bevölkerung entspricht. Denn zahlreiche Untersuchungen haben gezeigt, dass das Verlangen nach „sanften“, naturheilkundlich-komplementären Behandlungsmethoden ungemein höher ist als es sich im Angebot des medizinischen Versorgungssystems widerspiegelt. Ebenso nehmen die Klagen zu, die Medizin gäbe der persönlich-menschlichen Zuwendung zu wenig Raum (Fehlen der 3. Säule der EbM, der Patientenpräferenz).

Tatsächlich vergrößert sich immer mehr die Distanz zwischen den Patientenvorstellungen und der Versorgungsrealität. Der allgegenwärtige Zeitmangel lässt nicht nur

Patientenerwartungen unberücksichtigt, sondern beeinträchtigt die medizinische Qualität überhaupt. Im Kern bleibt in der Medizin zunehmend die komplexe Verflechtung der somatischen Störungen mit den biografischen, seelisch-geistigen und sozialen Bezügen unberücksichtigt. Die Binnenanerkennung in der Medizin bzgl. des medizinischen Handelns fokussiert sich immer mehr auf den Prüfstein dessen, was als evidenzbasiert angesehen wird. Der Evidenzbegriff, von seinem wichtigsten Mentor David Sackett einst als Schnittmenge zwischen wissenschaftlicher Forschung, Erfahrungswissen und Patientenwünschen konzipiert, stützt sich in heutiger Realität ganz überwiegend auf Ergebnisse, die sich aus Studien und Expertenmeinungen zusammensetzen. Diese Definition von Evidenz kann bzgl. Medikamentenwirkungen durchaus zu brauchbaren Ergebnissen führen, vorausgesetzt, man hat die vielfältigen Verzerrungen durch kommerzielle Interessen eliminiert. Für die Erfassung der Komplexität von Krankheiten reicht er keinesfalls aus, sondern droht sogar das Blickfeld des Arztes in unzulässiger Weise einzusengen. Wenn ein hoher Anteil von ca. 80 % der Bevölkerung Naturheilverfahren befürwortet (DiGianni et al. 2002; Fasching et al. 2007; Greenlee et al. 2017; Helyer et al. 2006; Kienle et al. 2009) und sich eine starke persönlich-menschliche Zuwendung vom Arzt wünscht, muss die Frage erlaubt sein, inwieweit wir als Ärzte das Recht haben, diese Erwartungen zu ignorieren. Reicht es wirklich aus, dass man sich dabei auf eine Evidenz beruft, die diese Faktoren weitgehend unberücksichtigt lässt? Ja, ist der ärztliche Heilauftrag denn überhaupt zu erfüllen, wenn das Bedingungsgeflecht von Krankheiten nur auf die naturwissenschaftlich einfach zu objektivierenden Faktoren reduziert wird und die Erfahrungen zahlloser Krankengeschichten der vielen Tausend Hausärzte im Land unberücksichtigt bleiben (Matthes u. Schad 2019)?

Um den so wichtigen hausärztlichen Erfahrungsschatz zu heben und systematisch aufzubereiten, müssen die Instrumente erst noch geschaffen werden. Mein Beitrag zur Onkologie in der Hausarztpraxis möge so verstanden werden, dass es dabei nicht um geprüfte, fertige Konzepte im Sinne von Leitlinien gehen kann, sondern dass lediglich eine Öffnung des ärztlichen Blicks angeregt werden kann. Es handelt sich in erster Linie um den Erfahrungsbericht eines Hausarztes, der nach fünfjähriger internistischer Ausbildung in einem großen Versorgungskrankenhaus dreiunddreißig Jahre lang in seiner Praxis Patientengeschichten unter ganzheitlicher Betrachtung verfolgen durfte.

Meine Praxis liegt im Bezirk Wedding von Berlin. Das regionale Umfeld galt früher als Arbeiterviertel und ist auch heute noch eher von niedrigen und mittleren Einkommensgruppen geprägt. Neben der zunehmend alternden ortsständigen Bevölkerung lebt hier inzwischen ein hoher Anteil von Migranten und Studenten. Nicht wenige Patienten kommen jedoch aus entfernteren Stadtregionen ausdrücklich mit dem Wunsch, integrativ und naturheilkundlich mitbehandelt zu werden. Dies trifft in ganz besonderem Maße auf Menschen mit einer **Krebsdiagnose** zu. Das Bedürfnis nach einer erweiterten Betrachtung ihrer Krankheit ist aber bei den Patienten aus meinem „Kiez“ kaum weniger vorhanden als bei denen, die mich speziell deswegen aufsuchen. Letztere haben in der Regel jedoch infolge ihrer eigenen Beschäftigung mit dem Thema schon konkretere Wünsche oder Erwartungen. Selbst als große Versorgerpraxis mit zwei Ärzten und einem Weiterbildungsassistenten können wir aus Kapazitätsgründen dem Bedarf an dieser Art der Medizin schon lange nicht mehr gerecht werden, obwohl wir uns bemühen, gerade onkologische Patienten noch anzunehmen.

27.2 Der Schock: Ich habe Krebs!

Wurde die Diagnose im Krankenhaus oder von einem Facharzt gestellt, hat der betreffende Patient bereits Kenntnis und sich oft schon im Internet informiert. Andernfalls erfolgt die Erstinformation vom Hausarzt. In beiden Fällen befinden sich die Patienten in einer Art „Schockzustand“. Wurde die Krankheit extern entdeckt, ist zwar der erste Schrecken der Diagnosemitteilung schon überstanden. Nicht selten gerät der Patient aber im weiteren Verlauf in eine emotionale Starre, bedingt durch ein Wissen, das er selbst nicht einordnen kann. Die Antworten auf viele seiner Fragen stehen noch aus. Wenn jemand von mir zuerst informiert wird, nehme ich mir möglichst viel Zeit dafür. „Leider weisen meine Befunde darauf hin, dass Ihre Krankheit nicht mehr gutartig ist.“ Nach diesem Satz braucht der Patient zunächst den Raum, um auf diese Nachricht reagieren zu können. Stummer Schreck, Aufschrei oder Weinen – alles muss erst einmal heraus. Manchmal bestätigt sich mit der Information eine schon vorbestehende heimliche Sorge, manchmal kommt die Diagnose aber auch völlig unerwartet. Wenn die Krankheit vermutlich noch nicht zu weit fortgeschritten ist, mildert der Hinweis auf die guten Heilungschancen schon etwas die Verzweiflung.

Der Arzt muss jetzt eine schwierige Balance halten: Er muss ehrlich sein, denn das Vertrauen des Patienten darf nie enttäuscht werden; andererseits entfaltet eine pessimistische Sicht ein erhebliches Potenzial an negativer Suggestionswirkung, die wiederum den Krankheitsverlauf ungünstig beeinflussen kann. Damit kommt jedem Wort des Arztes eine große Bedeutung zu, im Guten wie im Schlechten!

Expertenwissen und statistische Betrachtungen, ob von Kollegen geäußert oder aus dem Internet herausgelesen, erwecken bei den Betroffenen fast immer negative Erwartungen. Denn dieser hört unbewusst mehr die schlimmen als die guten Botschaften. Somit kommt einer ehrlichen Information, die aber dennoch eine positive Mitteilung enthält, eine große Bedeutung zu. Im noch günstigen Krankheitsstadium können Sätze wie diese fallen: „Die Heilungschancen stehen bei Ihnen gut.“ „Sie sind Gottlob allgemein gesund und dies erleichtert Ihre Heilung.“ „Sie können auf die heutigen medizinischen Möglichkeiten vertrauen. Ich rechne damit, dass die Krankheit besiegt werden wird.“ Bei zweifelhafter Prognose würde ich eher sagen: „Auch wenn die Situation schwierig aussieht, ist es wichtig, dass jetzt das Beste für Sie getan wird, um all Ihre Chancen zu nutzen.“ „Ich habe schon manchmal erleben können, dass die Sache besser ausgegangen ist, als es zu Beginn den Anschein hatte.“ „Wir müssen jetzt alles in Bewegung setzen, um Sie zu stärken und alles vermeiden, was Sie belastet oder Ihnen nicht guttut.“

Im Falle des metastasierenden Krebses können Sätze fallen wie diese: „Auch wenn die Krankheit schon fortgeschritten ist, so sollten Sie die Flinte nicht ins Korn werfen. Ich habe schon erlebt, dass Menschen eine sehr lange Zeit ihrer Krankheit etwas entgegensezten konnten. Das Immunsystem kann es manchmal schaffen, mit dem Krebsgeschehen in einen Zustand des Kräftegleichgewichts zu kommen. Die Metastasierung bleibt dann eine sehr lange Zeit quasi stehen. In jedem Fall konzentrieren wir uns darauf, was Ihnen helfen und guttun könnte und versuchen, alles Schädigende zu vermeiden.“

In völlig aussichtslosen Fällen, die sich schon zeitnah auf den Tod zubewegen, biete ich dem Patienten an, mir zu sagen, was ihn am meisten beschäftige, Sorgen oder Ängste mache. Der Arzt ist nicht selten überrascht, wie sehr sich der Mensch in dieser Situation schon mit dem Ableben abgefunden hat. Aber oft quält er sich mit offen gebliebenen

28 Krebserkrankungen im Kindes- und Jugendalter

Tycho Jan Zuzak

28.1 Hintergrund

28.1.1 Kinder sind keine kleinen Erwachsenen

Kinder können nicht wie kleine Erwachsene behandelt werden, und die Therapien und Konzepte aus der Erwachsenenmedizin sind nicht einfach auf sie übertragbar. Sie unterscheiden sich nicht nur in der Größe, im Gewicht und in den Körperproportionen, sondern auch in den physiologischen Gegebenheiten mit unterschiedlichen Enzymaktivitäten, im Sozialverhalten und in der Compliance. So unterscheiden sich auch die Krebserkrankungen im Kindes- und Jugendalter deutlich von denen bei Erwachsenen. Viele bekannte onkologische Erkrankungen der Erwachsenen zeigen bei Kindern eine andere Häufigkeit, einen anderen Verlauf und eine andere Prognose. Zudem gibt es viele onkologische Erkrankungen in der Neugeborenzeit, die später – und somit in der Erwachsenenonkologie – nicht mehr vorkommen. Aus diesen Gründen kann bei krebskranken Kindern nicht einfach auf die etablierten Therapien aus der Erwachsenenonkologie zurückgegriffen werden. Eine weitere Schwierigkeit in der Kinderonkologie ist, dass viele onkologische Medikamente gar nicht für Kinder zugelassen sind. Die Arzneimittel sind zwar in zahlreichen Studien und Forschungsreihen auf die Krankheiten und Organismen der Erwachsenen geprüft, nicht aber bei Kindern getestet. So müssen in der pädiatrischen Onkologie und Hämatologie viele, nicht zugelassene Pharmaprodukte aus der Erwachsenenmedizin als sogenannter „Off-Label-Use“ angewendet werden.

28.1.2 Dreiecksbeziehung Arzt – Patient – Eltern

Die Behandlung von krebskranken Kindern stellt hohe psychosoziale Anforderungen an den Behandler – zum einen durch die Dreiecksbeziehung Arzt – Patient – Eltern, zum anderen aufgrund der Tatsache, dass die Krebserkrankung eines Kindes immer eine immense Belastungsprobe nicht nur für den Patienten selbst, sondern für die ganze Familie darstellt. So können sich unter Umständen die Bedürfnisse der Eltern von den Interessen des Patienten unterscheiden – ein Drahtseilakt für den Behandler, der die Compliance der Eltern gewinnen, aber das Kindswohl in den Mittelpunkt stellen muss. Je älter das Kind ist, desto eher spielt seine eigene Meinung eine Rolle. Während früher die Patienten erst ab 18 Jahren bei Therapieoptionen entscheiden durften, werden sie nun auch schon im Jugendalter in die Entscheidungen mit einbezogen – bis hin zur schriftlichen Einwilligung

zur jeweiligen Therapie. Im Alltag gelingt es meistens, einen Konsens zwischen Patient, Eltern und Behandler zu finden und Therapieentscheidungen gemeinsam zu fällen.

Bei Kleinkindern kommt es dagegen öfter zu einem Dissens zwischen Eltern und Behandler. Die Meinung der Eltern wird dabei geprägt von ihrem Weltbild, aber auch von ihren Erfahrungen mit eigenen, nicht onkologischen Erkrankungen und mit Verläufen von Verwandten mit – meist anderen – Krebskrankungen. Zudem spielen unbewusst auch andere Faktoren mit in Entscheidungsprozesse hinein, die das familiäre Umfeld betreffen und nichts mit der Situation des Kindes zu tun haben. So kommt es immer wieder vor, dass Eltern sich gegen eine Therapie aussprechen, obwohl die Prognose mit einer konventionellen Therapie signifikant verbessert würde. So steigt z.B. die Überlebenschance eines Kindes mit einer akuten lymphoblastischen Leukämie durch das Durchführen der konventionellen Therapie von etwa 5 % auf über 90 % (Rossig et al. 2013). Deshalb darf eine solche Therapie, auf der gesetzlichen Grundlage von § 8a und § 8b Sozialgesetzbuch, Achtes Buch (SGB VIII), einem nicht einwilligungsfähigen Kind nicht vorenthalten werden, selbst wenn die Eltern gegen die Therapie sind. Dies führt in seltenen Fällen bis hin zum Sorgerechtsentzug.

Um all diesen hohen Anforderungen gerecht werden zu können, sollen Kinder mit Krebskrankungen nur von spezialisierten Kinderärzten bzw. Kinderonkologen behandelt werden.

28.1.3 Krebs bei Kindern und Jugendlichen – Daten und Fakten

Krebs bei Kindern und Jugendlichen macht insgesamt nur 1 % aller Erkrankungen des Menschen aus, ist aber dennoch die häufigste tödliche Erkrankung und die zweithäufigste Todesursache bei europäischen Kindern nach dem 1. Lebensjahr (Deutsches Kinderkrebsregister 2019). In Europa wird jährlich bei 15 000 Kindern und Jugendlichen eine Krebskrankung diagnostiziert. Das jahresbezogene Auftreten von Krebskrankungen im Kindes- und Jugendalter ist seit 20 Jahren konstant: Es erkranken 2200 Kinder (< 18 Jahre) pro Jahr in Deutschland. Tumoren im Kindesalter unterscheiden sich grundlegend von denen des Erwachsenenalters. Viele kindliche Tumoren ähneln im Aufbau unreifen undifferenzierten Geweben, sodass sie auch als embryonale Tumoren bezeichnet werden. Vieles deutet darauf hin, dass bei der Entstehung von Krebs im Kindesalter eine gestörte Ausreifung – fehlgesteuerte Differenzierung – von Vorläuferzellen eine wichtige Rolle spielt.

Häufigkeit der Krebskrankungen

Die häufigsten Krebskrankungen dieser Altersgruppe sind Leukämien (30 %), Tumoren des zentralen Nervensystems (24 %) und Lymphome (15 %; Deutsches Kinderkrebsregister 2019; □ Tab. 28.1). Klassische Karzinome, wie sie in der Erwachsenenonkologie häufig vorkommen, machen nur 3,2 % der Krebskrankungen bei Kindern aus.

Entgegen gängiger Meinung spielt das Thema „Krebs bei Kindern“ nur eine untergeordnete Rolle auf der Agenda der medizinischen Fachwelt. Dies hängt zum einen mit der glücklicherweise relativ geringen Zahl von etwa 2200 Erkrankungsfällen pro Jahr in Deutschland zusammen, zum anderen aber auch mit den vielen erwähnten Unterschieden zur Erwachsenenonkologie (Deutsches Kinderkrebsregister 2019). Dies führt dazu, dass der Bereich für die Industrie nicht lukrativ ist und somit gerade nur das Nötigste in pädiatrische Studien investiert wird, damit ein Medikament in der Erwachsenenonkologie zugelassen wird.

■ **Tab. 28.1** Verteilung der onkologischen Erkrankungen im Kindesalter mit den häufigsten Vertretern in Klammern. Nach Deutsches Kinderkrebsregister 2019

Krebserkrankungen	Häufigkeit (%)
Leukämien (ALL, AML)	29,7
ZNS-Tumoren (Medulloblastome)	23,6
Lymphome (Non-Hodgkin-Lymphome)	15,3
Peripherie Nervenzelltumoren	5,5
Weichteilsarkome (Rhabdomyosarkome)	5,7
Nierentumoren (Wilms-Tumoren)	4,5
Knochentumoren (Osteosarkome, Ewing-Sarkome)	5,1
Andere (z. B. Keimzell- und Lebertumoren, Retinoblastome)	7,4

Konventionelle Therapie bei Kindern

In Deutschland gibt es etwa 60 spezialisierte kinderonkologische Kliniken. Darin werden über 90 % der an Krebs erkrankten Kinder in Deutschland behandelt. Da alle Kliniken Mitglieder der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH) sind, werden so über 90 % aller Betroffenen nach leitliniengerechter Diagnostik untersucht und nach einheitlichen Therapieprotokollen behandelt (Creutzig et al. 2005). Die klassischen Eckpfeiler der Therapie sind Chemotherapie, Operation und Bestrahlung. Neuerdings kommen sogenannte Immuntherapien mit Antikörpern hinzu, und die konventionelle Strahlentherapie wird immer öfter durch eine Strahlentherapie mit Protonen ersetzt. Die zumeist internationalen Therapieprotokolle werden regelmäßig dem aktuellen Stand der Wissenschaft angepasst, wobei jeweils ein Studienzentrum pro Erkrankung die wissenschaftlichen Daten für alle kinderonkologischen Zentren auswertet und die Leitlinien aktuell hält.

Prognose bei Kindern

1940 starben 90 % der Kinder mit Krebserkrankungen an ihrer Erkrankung. Nach und nach, aber hauptsächlich seit Mitte der 1970er Jahre, wurden Diagnostik und Tumortherapie so entscheidend verbessert, dass heute im Durchschnitt 82 % der Kinder geheilt werden können. Bei manchen Tumorarten (■ Tab. 28.2) besteht sogar eine Heilungschance von über 90 %, so bei akuter lymphoblastischer Leukämie, Morbus Hodgkin, Nephroblastom und anderen Kindertumoren (Deutsches Kinderkrebsregister 2019). Es gibt jedoch weiterhin gewisse, mittlerweile tumorgenetisch gut definierbare Hochrisikoerkrankungen, die mit einer schlechten Prognose einhergehen, wie z. B. bestimmte Neuroblastome Stadium IV oder Medulloblastome, die immer häufiger bei Therapiebeginn anhand der Tumorgenetik differenziert werden können (Brodeur 2003).

29 Onkologische Rehabilitation

Marlene Tschöch

29.1 Hintergrund

Rehabilitation heißt übersetzt Wiederherstellung, wobei die medizinische Rehabilitation die Wiederherstellung, Verbesserung oder Aufrechterhaltung von physischen und psychischen Funktionen und Leistungen umfasst, um die Partizipation am alltäglichen Leben zu ermöglichen. Die WHO definiert den Begriff wie folgt: „Rehabilitation umfasst alle Maßnahmen, die das Ziel haben, den Einfluss von Bedingungen, die zu Einschränkungen oder Benachteiligungen führen, abzuschwächen und die eingeschränkten und benachteiligten Personen zu befähigen, eine soziale Integration zu erreichen. Rehabilitation zielt nicht nur darauf ab, eingeschränkte oder benachteiligte Personen zu befähigen, sich ihrer Umwelt anzupassen, sondern auch darauf, in ihrer unmittelbaren Umgebung und die Gesellschaft einzutragen, um ihre soziale Integration zu erleichtern.“ (Delbrück u. Haupt 1996, nach United Nations 1994).

Von den unterschiedlichen Indikationen ist onkologische Rehabilitation eine junge Disziplin und hat sich erst in den vergangenen Jahren etabliert. In den letzten Jahrzehnten hat die Weiterentwicklung der Behandlungskonzepte onkologischer Erkrankungen zu höheren Heilungsraten und längeren Überlebenszeiten (Malvezzi et al. 2019) geführt; somit hat sich die onkologische Rehabilitation zu einem wichtigen Verfahren entwickelt, um den funktionellen physischen und psychischen Status, die Lebensqualität zu verbessern, Nebenwirkungen zu lindern und dadurch die (soziale) Partizipation der Patienten zu verbessern.

29.1.1 Ziele

Es wurden durch Heim (2008) und Bartsch (2009) fünf zentrale Ziele der onkologischen Rehabilitation definiert:

- Somatische Ziele: vorrangig physische Beschwerden und Funktionseinschränkungen lindern, z. B. Reduktion von Müdigkeit, Schmerzen, Inkontinenz, Dyspnoe; Verbesserung der Beweglichkeit und körperlichen Leistungsfähigkeit,
- Ziele im psychischen Bereich: Reduktion von Distress (Depressivität, Ängstlichkeit), Unterstützung der familiären Situation, Verbesserung von Coping und Resilienz,

- Ziele im sozialen Bereich: z. B. die berufliche Wiedereingliederung, Verbesserung/Aufrechterhaltung der Partizipation am sozialen und kulturellen Leben,
- Funktionsbezogene Ziele: bezogen auf Funktionseinschränkungen, ADLs (= Aktivitäten des täglichen Lebens),
- Edukative Ziele: Information zur Erkrankung und Therapie, Strategien und Techniken zur Bewältigung von Distress (Depressivität/Angst), Wissen zur Gesundheitsförderung (Lebensstil, Ernährung, Bewegung).

Im Bereich onkologischer Rehabilitation ist auch eine Abgrenzung zu den Disziplinen der Palliativmedizin und Supportivtherapie erforderlich. Hier ist besonders hervorzuheben, dass sich onkologische Rehabilitation die Eingliederung in den beruflichen Alltag und Reduktion des Pflegebedarfs als Ziel setzt. Delbrück (2003, 2006) und Bartsch (2009a, b) formulieren folgendermaßen:

- Partizipation am öffentlichen Leben (SGB IX),
- Verminderung der körperlichen, seelischen, sozialen, beruflichen Funktionsstörungen (ICF),
- Verzögerung der Pflegebedürftigkeit, Verhinderung von vorgezogenen Renten, Verhinderung der Sozialhilfe.

29.1.2 Rehabilitationsstruktur – Aufbau und Ablauf

Onkologische Rehabilitation ist in den europäischen Ländern unterschiedlich organisiert und verfügbar, sie ist nicht einheitlich definiert und organisiert. Im deutschsprachigen Raum (Deutschland, Österreich, Schweiz) wird stationäre und ambulante onkologische Rehabilitation angeboten. Die Antragsstellung erfolgt über das betreuende Krankenhaus/den betreuenden Facharzt bzw. während der Akutversorgung und wird vom jeweiligen Kostenträger (je Land anders organisiert – Sozialversicherung, Rentenversicherung, Pensionsversicherung) bearbeitet.

Die Dauer einer stationären onkologischen Rehabilitation liegt bei 3–6 Wochen, die einer ambulanten Rehabilitation bei 6–12 Wochen. Es werden auch teilstationäre Konzepte in Deutschland angeboten (der Patient verbleibt von morgens bis nachmittags im Zentrum, ist danach und am Wochenende wieder zu Hause). Es handelt sich um Interventionen verschiedener medizinischer Disziplinen, die im Rahmen der Rehabilitation zusammengeführt werden.

29.1.3 Indikationen und Voraussetzungen

Eine **Indikation** für eine onkologische Rehabilitation liegt bei Patienten mit (hämato)onkologische Erkrankungen nach oder zwischen tumorkausaler Therapie vor.

Die **Voraussetzungen**, die ein Patient erfüllen muss, sind je nach Setting zu beachten. Gleich ist allen Verfahren, dass Ziele definiert werden müssen, die in einem solchen Verfahren erreichbar sind. Das bedeutet, dass es wahrscheinlich sein sollte, durch die Bemühungen in der Rehabilitation tatsächlich zu einer Reduktion der Beeinträchtigungen bzw. Linderung der Beschwerden zu kommen und dadurch den Alltag sowie die Partizipation am alltäglichen Leben zu erleichtern. Bei Antritt der Rehabilitation sollten akut-medizinische Behandlungskonzepte (Strahlentherapie und/oder operative Therapie) abgeschlossen sein, wobei medikamentöse Tumortherapie (Immuntherapie, Chemotherapie, antihormonelle Therapien) keine absolute Kontraindikation darstellen, da sie über

einen längeren Zeitraum verabreicht werden und zunehmend auch Konzepte der Erhaltungstherapie etabliert werden (Gyimesi et al. 2016).

Um einen optimalen Rehabilitationserfolg erzielen und die Elemente der Rehabilitation an die individuelle Situation des Patienten anpassen zu können und vor allem z. B. auch die medizinische Trainingstherapie sicher gestalten zu können, werden zur Einschätzung der Tumorausbreitung und Tumoraktivität einige Angaben benötigt:

- Tumorklassifikation/Stadium (TNM-System),
- Histologie, Zytologie, Molekulargenetik,
- Umfang/Dauer, Art der Behandlung und Zielsetzung (palliativ/kurativ),
- Operationstechnik, Bestrahlungsart, -dauer und -region, Angaben über durchgeführte medikamentöse antineoplastische Therapien (Chemotherapie, Antikörper, Immuntherapie, antihormonelle Therapie, neue Medikamente),
- Nebenwirkungen oder Komplikationen der Therapie, des Verlaufs,
- Ansprechen auf Therapie und Therapieergebnisse.

29.2 Konzept und Wirkprinzip

Das Behandlungskonzept im Rahmen onkologischer integrativer Rehabilitation sieht einen holistischen Ansatz vor – d. h. den Menschen in seiner Gesamtheit zu betrachten und sein Umfeld zu erfassen. Anders formuliert bedeutet das, nicht nur biologische Faktoren in das Behandlungskonzept aufzunehmen, sondern auch psychosoziale Faktoren zu berücksichtigen. Es ist durch mehrere Studien belegt, dass nicht nur biologische Faktoren die Prognose von Tumorerkrankungen beeinflussen, sondern auch soziale (Armut und Bildung) und psychologische Faktoren (Distress, Depressivität; Hartung et al. 2017). Umso wichtiger ist es, integrative Therapiekonzepte zu etablieren. Auch geht man in dem biopsychosozialen Modell der funktionalen Gesundheit unter Berücksichtigung der Komponenten Körperfunktion und -struktur, Aktivität und Teilhabe (ICF) davon aus, dass eine Änderung in einer Komponente auch zu Änderungen der anderen Komponenten führt und somit die funktionale Gesundheit beeinträchtigt ist (Bundesarbeitsgemeinschaft für Rehabilitation 2015).

Die therapeutischen Möglichkeiten sind so vielfältig wie die einzelnen Disziplinen, die im Rahmen onkologischer Rehabilitation zum Einsatz kommen. Therapien und Beratungen werden von folgenden Berufsgruppen angeboten:

- Ärzte,
- diplomierte Pflegepersonal,
- Psychologen/Psychotherapeuten,
- Physiotherapeuten,
- Diätologen bzw. Ökotrophologen,
- Ergotherapeuten,
- Sozialarbeiter,
- Logopäden.

Dieser multiprofessionelle interdisziplinäre Ansatz ermöglicht es erst, den Patienten in seiner Gesamtheit zu betrachten, das Behandlungskonzept individuell anzupassen und ihn somit in der Zielerreichung optimal zu unterstützen.

30 Palliative und supportive Therapie

Philipp von Trott zu Solz

30.1 Historie mit Blick auf Integrative Medizin bzw. Onkologie

30

Palliativmedizin ist nach der WHO-Definition ein Ansatz zur Verbesserung der Lebensqualität der Patienten und ihrer Familien, die mit Problemen konfrontiert sind, die mit einer lebensbedrohlichen Erkrankung einhergehen, und zwar durch Vorbeugen und Linderen von Leiden, durch frühzeitiges Erkennen, Einschätzen und Behandeln von Schmerzen sowie anderen belastenden Beschwerden körperlicher, psychischer, sozialer und spiritueller Art. Es handelt sich um eine relativ junge Disziplin der modernen Medizin, die auf die Krankenschwester und spätere Ärztin Cicely Saunders zurückgeht. Mit der Eröffnung des St. Christopher's Hospice in London im Jahr 1967 begründete sie die moderne Hospizbewegung. Ihr „Total-Pain“-Konzept förderte die multidimensionale Betrachtung und Behandlung belastender Symptome. Die ursprüngliche Ausrichtung auf die Sterbegleitung von Krebspatienten wurde im Laufe der Jahrzehnte erweitert. Der Nutzen einer professionellen Palliativversorgung wurde auch für andere chronische und lebensverkürzende Krankheiten wie Herz- oder Niereninsuffizienz, HIV/AIDS, ALS und andere Erkrankungen nachgewiesen. In den letzten Jahren konnte durch randomisierte kontrollierte Studien auch ein Gesundheitsvorteil für Krebspatienten in deutlich früheren Krankheitsstadien gezeigt werden. Hier wurde verdeutlicht, dass bereits bei Erstdiagnose einer Tumorerkrankung eine hohe Symptomlast besteht, die sich nicht allein durch die Tumortherapie verbessern lässt. Der Bedarf an symptomlindernder oder palliativer Therapie ist somit schon bei Erstdiagnose hoch.

Durch den frühen Einsatz von Palliativmedizin zeigten sich eine verbesserte Überlebenszeit und Symptomkontrolle, weniger Angstzustände und Depressionen, weniger zwecklose Chemotherapie am Lebensende, eine verbesserte Zufriedenheit und Lebensqualität der Angehörigen sowie eine bessere Nutzung der im Gesundheitssystem angebotenen Ressourcen (Kaasa et al. 2018).

Die frühere Dichotomie vom Tumor und seinem Wirt wird verlassen zugunsten einer patientenorientierten, umfassenden Behandlung. Die Erfassung von PROMs (Patient reported Outcome Measurements) und die aktive Beteiligung des Patienten an Therapieentscheidungen führt nachweislich zu einer verbesserten körperlichen und geistigen Gesundheit sowie zu einer besseren Symptomkontrolle.

Die Hälfte der Symptome von Krebspatienten bleibt unentdeckt. Basch und Mitarbeiter konnten in einer Studie zeigen, dass die systematische Erfassung von PROMs und die multiprofessionelle palliativmedizinische Behandlung zu einer mittleren Überlebenszeit von 31 Monaten im Vergleich zur mittleren Überlebenszeit von 26 Monaten in der Gruppe konventionell behandelter onkologischer Patienten führt (Basch et al. 2017).

Verbessertes Krankheitsverständnis sowie innere Übereinstimmung mit dem Therapiekonzept führen zu besserer Therapieadhärenz. Somit können konventionelle Tumorthapien effektiver durchgeführt werden. Eine gute supportive Behandlung führt zur besseren Verträglichkeit von Krebstherapien.

Für die frühe Integration der Palliativmedizin in die onkologische Behandlung existieren verschiedene Begriffe, die schwer abgrenzbar sind und oft synonym gebraucht werden: z. B. supportiv, frühpalliativ oder integrierte onkologische Versorgung.

30.2 Konzept und Wirkprinzip

30.2.1 Supportiv

Während (früh)palliative Krebspatienten im Bereich CAM eher medikamentöse oder nutritive Therapien, wie Spurenelemente, Vitamine, Phytotherapeutika oder Diäten vorziehen, empfehlen professionelle Berater eher nicht medikamentöse Verfahren wie Yoga, Meditation, Aromatherapie, Akupunktur oder spirituelle Begleitung (Muecke et al. 2016).

Gleichermaßen herrscht bei Patienten häufig die Angst vor, den kurativen Weg zu verlassen, und damit auch die Furcht vor dem Begriff „palliativ“. Um diese Ängste bei Patienten, aber auch bei Ärzten zu überwinden, wurde im MD Anderson Cancer Center, Houston, Texas (USA) der Begriff „Palliative Care“ durch „Supportive Care“ ersetzt, das den Onkologen die Zuweisung erleichtert (Rhondali et al. 2013).

Neben der Tatsache, dass komplementäre Verfahren in der Palliativmedizin eher von jüngeren und gebildeten Patienten genutzt werden, leidet diese Patientengruppe auch eher unter psychologischem Stress. Gerade bei dieser Gruppe sollten daher die psychologischen Belastungen besonders adressiert und behandelt werden. Die kommunikativen Fähigkeiten, die hierfür nötig sind, stellen eine Kernkompetenz des Palliativteams dar.

Die Evidenz spricht tatsächlich eher für die genannten nicht medikamentösen Verfahren. Eine systematische Literaturanalyse zeigt, dass viele nicht medikamentöse CAM-Verfahren zu einer kurzzeitigen Symptomlinderung führen können (Zeng et al. 2018). Insbesondere hinsichtlich des Risikos von Neben- und Wechselwirkungen mit anderen allopathischen Medikamenten sind hier die nicht medikamentösen Verfahren im Allgemeinen sicherer.

Die Studien sind unterschiedlich, aber etwa 60 % der Krebspatienten nehmen zwei oder mehr Nahrungsergänzungsmittel zu sich. Eine gute Informationsquelle zur Nutzen-Risiko-Bewertung stellt das Memorial Sloan Kettering Cancer Center, New York zur Verfügung. „About Herbs“ ist online und als App verfügbar, gibt wissenschaftlich valide Informationen für Laien und Profis und bietet gegenüber den online verfügbaren europäischen Seiten cam-cancer.org und dem KOKON Netzwerk umfassendere Daten.

Das NCCIH (National Center for Complementary and Integrative Health) ist dem National Institute of Health der USA zugeordnet und bietet auf seiner Homepage ebenfalls gute Empfehlungen.

30.2.2 Palliativ

Die therapeutische Begleitung des krebskranken Menschen auf seinem Weg mit der Krankheit hat einen entscheidenden Einfluss auf die Gesundheit.

Seit jeher ist die Palliativmedizin eines der wenigen Felder in der Medizin, die komplementärmedizinische Verfahren und Therapien ganz selbstverständlich einsetzt. Der multidimensionale Ansatz in der Palliativmedizin benötigt unbedingt eine multiprofessionelle Behandlung. Daher ist der therapeutische Einsatz von z. B. Musiktherapie, Massage oder Kunsttherapie in der Palliativmedizin etabliert und wissenschaftlich belegt. Auch der Einsatz von pflegerischen Anwendungen aus der Anthroposophischen Medizin (z. B. Aurum/Lavendel-Herzsalbenlappen bei Unruhe/Schlaflosigkeit, Boragowickel bei Ödem, Aconitöleinreibung bei Schmerzen) zeigt regelmäßig Erfolge in der klinischen Beobachtung. Auch andere Verfahren der Komplementärmedizin können zur Symptomkontrolle eingesetzt werden – insbesondere die Akupunktur ist hier eine vielversprechende Ergänzung. Studien zeigen eine Linderung von Schmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Cancer-related Fatigue sowie eine verbesserte Lebensqualität (Kaptchuk 2002). Hier spielt die Einsparung von allopathischen Mitteln, die möglicherweise ein höheres Nebenwirkungsspektrum besitzen, eine entscheidende Rolle.

Die in der Anthroposophischen Medizin verankerte Vorstellung der Existenz mehrerer Wesensglieder sowie die Vorstellung einer steten Entwicklung des Menschen lässt sich besonders in der letzten Lebensphase gut darstellen.

Die Lebenskräfte ziehen sich allmählich zurück. Die Haut wird trocken, der Puls schwach und schneller, die Atmung flach und unregelmäßig. Die Stimme wird kraftloser und es entsteht ein Kältegefühl. Auch das Denken ist eingeschränkt. Das Interesse an der Umwelt (Zeitung, Fernsehen, Besuche von Bekannten) lässt nach und die logische Aufteilung der Welt in „innen/außen“ verschwimmt.

Gefühle, Empfindungen, Gedanken werden unzugänglicher für Außenstehende, scheinen jedoch im inneren Bewusstsein des Betroffenen einen großen Raum einzunehmen.

Beim Erwachen berichten Patienten über Visionen und Angst, sprechen über Unbekannte oder Bekannte, die bereits verstorben sind und erleben manchmal Nahtoderfahrungen.

Diese natürliche Entwicklung, die sich im Rückzug des Menschen von außen nach innen vollzieht, benötigt weniger schulmedizinische Medikation als menschliche Begleitung und Berührung (z. B. Fußmassage mit Rosenöl oder Kupfersalbe) und nicht medikamentöse Verfahren wie Musik- und Aromatherapie oder Einsatz von Salzkristalllampen zur Verbesserung der Orientierung. Aus der anthroposophischen Arzneimittellehre kommt vor oder während des Sterbeprozesses Aurum comp. oder Olibanum Amp. s.c. in Betracht.

31 Apothekenspezifisches

Hans Wilhelm

31.1 Beratung in der Apotheke

Apotheker beraten und informieren ihre Patienten und Kunden bei der Abgabe von Arzneimitteln. Sie geben Hinweise zur richtigen Einnahme und sind Ansprechpartner bei auftretenden Nebenwirkungen. Im Apothekenalltag werden Apotheker mit vielen arzneimittelbezogenen Problemen konfrontiert (ABP). Dies können Interaktionen, Unverträglichkeiten oder Schwierigkeiten bei der Anwendung sein, die es zu lösen gilt, um das angestrebte Therapieziel zu erreichen. Die Apothekenbetriebsordnung (ApBetrO) beschreibt die pharmazeutische Tätigkeit des Apothekers und verpflichtet ihn zur Beratung und Information seiner Patienten und Kunden (ApBetrO 2019). Aus den bestehenden gesetzlichen Vorschriften ergibt sich für die Apotheke somit der Auftrag, auch im schnell wachsenden Fachgebiet der komplementären Onkologie beratend tätig zu werden. Wie dies in der Praxis des Apothekenalltags erreicht werden kann und welche Weiter- und Fortbildungsmaßnahmen erforderlich sind, um der steigenden Anzahl onkologischer Patienten mit ihren Problemen und Bedürfnissen gerecht zu werden, sind drängende Fragen. Erkennt der Apotheker Sinn und Notwendigkeit eines Engagements, ändert er seine innere Einstellung und bleibt in seinem Denken offen für die bestehenden oder sich entwickelnden Therapieformen, erweitert dies seine Beratungskompetenz und verändert die Beziehung zu seinen Patienten oder Kunden.

31

31.1.1 Bedürfnisse und Wünsche von Patienten und Kunden

Die Beratung in der Präsenzapotheke wird zunehmend von Diskussionen um Kassenverträge, Lieferengpässe und bürokratische Hemmnisse geprägt. Viele Kunden reagieren mit Unverständnis, sind verunsichert oder verärgert, und es besteht die Gefahr eines negativen oder kritischen Bildes gegenüber der aktuellen Arzneimittelversorgung. Dies erschwert die tägliche Arbeit in der Apotheke, und es wird in der Beratung zunehmend schwieriger, den Wünschen und Bedürfnissen der Kunden, die sich unter dem Einfluss sozialer Medien verändern, gerecht zu werden. In der Vergangenheit erhielten Patienten fachliche Informationen zu ihrer Erkrankung vom Arzt oder Apotheker. Die Apotheke hat ihre Kunden überwiegend mit Patientenratgebern, Kundenflyern und Zeitungsanzeigen informiert. Die sozialen Medien haben die Kommunikation in unserer Gesellschaft und somit auch in der Apotheke grundlegend verändert. Patienten warten nicht mehr, bis

sie ihre Informationen zugetragen bekommen, sondern suchen sich ihre Informationen im Internet und kommen mit ihrem persönlichen, auf ihre Bedürfnisse ausgerichteten Informationspaket in die Apotheken. Die Zahl onkologischer Patienten, die die eingeleitete Behandlung des Arztes unterstützen oder etwas gegen die bereits eingetretenen oder zu befürchtenden Nebenwirkungen tun wollen, wird unter dem wachsenden Einfluss sozialer Medien weiter zunehmen.

Soziale Medien – eine Flut von Informationen

Informieren sich Patienten über ihre Erkrankung im Internet, stoßen sie auf eine Vielzahl von Empfehlungen zu komplementären Behandlungsmethoden. Zwischen Sinnvollem und Sinnlosem zu unterscheiden überfordert viele Patienten. Die Flut von Informationen, bestehende Unsicherheit und mangelnde Fachkenntnis werfen viele Fragen auf, und die Suche nach kompetenten Ansprechpartnern beginnt – meist erneut im Internet. Für die Apotheke ist die Darstellung ihrer Fachkompetenz in integrativer Onkologie in den sozialen Netzwerken bedeutend, damit der Patient die Apotheke vor Ort im Internet als den gesuchten kompetenten Ansprechpartner findet.

Unterschiedliche Informationsquellen

Das Internet bietet dem pharmazeutischen Personal und dem onkologischen Patienten Zugang zu unterschiedlichen Informationsquellen. Apotheker nutzen meist Fachinformationen aus passwortgeschützten Quellen und orientieren sich dabei an Leitlinien, in denen die Naturheilkunde und Komplementärmedizin nur vereinzelt integriert sind. „Komplementärmedizin in der Behandlung von onkologischen PatientInnen“ (S3-LL Komplementärmedizin 2021) gibt einen Überblick über wichtige Therapiemethoden und Verfahren und bietet dem pharmazeutischen Personal eine Grundlage für die Beratung in der Apotheke. Onkologische Patienten haben ebenfalls Zugang zu Leitlinien (Informationen für Patienten), informieren sich jedoch im Internet zusätzlich über komplementäre Maßnahmen. Suchen derart informierte onkologische Patienten Rat in der Apotheke und treffen dabei auf pharmazeutisches Personal, dem das Basiswissen in komplementärer Onkologie fehlt, ergibt sich ein Beratungsgespräch, das weder die Patienten noch das pharmazeutische Personal zufriedenstellen kann. Apotheker sollten jedoch, wie es die Bundesvereinigung Deutscher Apothekenverbände e. V. (ABDA) postuliert, Patienten in allen Arzneimittelfragen beraten. Ein von der ABDA veröffentlichtes Perspektivpapier (Perspektiven zur pharmazeutischen Versorgung in Deutschland – ABDA) beschreibt ebenfalls die zunehmende Ökonomisierung und Komplexität im Gesundheitswesen und den daraus resultierenden Wunsch der Patienten nach Orientierung, Unterstützung und persönlicher Zuwendung. Das Perspektivpapier sieht eine zentrale Aufgabe der Apotheke darin, diesen Bedürfnissen zu entsprechen (ABDA 2030, 2014).

Apotheker beraten grundsätzlich evidenzbasiert

Eine evidenzbasierte Beratung in der Apotheke berücksichtigt die wissenschaftliche Datenlage, die Erfahrung des Apothekers und die Wünsche und Bedürfnisse des Patienten. Patienten werden durch Informationen aus dem Internet und der Tatsache, dass in vielen Kliniken naturheilkundliche Therapien in der onkologischen Behandlung mit zum Einsatz kommen, bestärkt. Alternativmedizin wird bei vielen Patienten immer beliebter, das zeigen Umfragen (Kantar Medizin ist nach der Definition ein Ansatz zur Verbesserung der Lebensqualität von Patienten und ihren Familien, 2018). Hinzu kommt, dass viele Patien-

ten mit Homöopathie, anthroposophischen oder anderen naturheilkundlichen Therapiemethoden bei anderen Erkrankungen in der Vergangenheit positive Erfahrungen gemacht haben, und es besteht der Wunsch, mit diesen Methoden etwas zur Überwindung der aktuellen Erkrankung beizutragen. Es erfordert viel Fingerspitzengefühl, sich an Leitlinien zu orientieren und dabei gleichzeitig die Individualität des Patienten zu berücksichtigen. Es besteht die Gefahr einer zu belehrenden, dogmatischen Beratung, die die Wünsche und Fragen zu komplementären Maßnahmen unberücksichtigt lässt, sie belächelt oder die eigenen Erfahrungen des Patienten auf andere Weise infrage stellt.

Mut zur empathischen Beratung

In der Apotheke besteht bei einem Teil pharmazeutischer Mitarbeiter eine deutliche Zurückhaltung bei der Beratung onkologischer Patienten, und es besteht die Meinung, Empfehlungen in der Onkologie gehören allein in die Hände des behandelnden Arztes. Diese Zurückhaltung beruht meist auf fehlender Kompetenz im Bereich der Onkologie. Wer in komplementärer Onkologie situationsgerecht berät und Patienten mit Wissen und Empathie begegnet, wird mehrere Effekte gleichzeitig erzielen. Empathische situationsgerechte Beratung erzeugt sowohl beim Kunden als auch beim pharmazeutischen Personal ein positives Gefühl. Positive emotionale Gefühlseindrücke schaffen Vertrauen und Patienten werden zu Stammkunden der Apotheke. In einer empathischen Beratung bringt der Apotheker sein evidenzbasiertes und naturheilkundliches Fachwissen sowie seine eigene Erfahrung in das Beratungsgespräch ein. Dabei werden die Wünsche und Fragen des Patienten auf Augenhöhe ernst genommen – dem Patienten wird zugehört.

Betonung der Menschlichkeit in der Apotheke

Die reine Belieferung von Rezepten wird in Zukunft nicht mehr ausreichen, um sich als Apotheke vor Ort vom Internet und anderen Mitbewerbern abzuheben. Der Patient erwartet fachliche Kompetenz und will bei seinen Kaufentscheidungen miteinbezogen werden. Dazu ist eine dem Kunden zugewandte, aufrichtige Kommunikation notwendig. Ist die Intention der Apotheke nur von Gewinnstreben und Zusatzverkauf bestimmt, besteht die Gefahr, dass die Beziehung zum Kunden nachhaltig gestört wird. Aufrichtige Beratung bedeutet die Situation des Patienten zu verstehen, ihm zuzuhören, ihm auch abzuraten, ohne dabei seine Ängste und Schwächen gewinnstrebend auszunutzen. Es gilt die „Excellence in Menschlichkeit“ (Riegl 2014) auch in der Apotheke zu entdecken. Die so gewonnenen Sympathiewerte, die Zufriedenheit des Kunden, erzeugen auch beim Berater ein positives Gefühl und motivieren ihn in seinem weiteren beruflichen Engagement.

31.1.2 Profilierung durch Beratung

Onkologische Patienten mit Empathie und der Intention, sie in ihrer aktuellen Krankheitsphase beratend unterstützen zu wollen, hat weitreichende Auswirkungen auf die wirtschaftliche Situation der Apotheke. Es entstehen Wettbewerbsvorteile gegenüber dem Internet oder anderen Mitbewerbern. Das Umfeld des Patienten wird auf die Apotheke aufmerksam. Angehörige, Freunde oder Teilnehmer einer Selbsthilfegruppe erfahren von ihrer Kompetenz in der komplementären onkologischen Beratung. Eine mögliche Kooperation mit onkologischen Arztpraxen oder Kliniken wird den Bekanntheitsgrad der Apotheke steigern. Patienten erkennen auch, dass die Apotheke für den sich in verschiedenen Krankheitsphasen ändernden Bedarf ein breites Angebot bereithält – neben Arzneimit-

32 Spezialisierte ambulante Palliativversorgung

Achim Rieger

32.1 Historische Entwicklung der ambulanten Palliativversorgung in Deutschland

Der spezialisierten ambulanten Palliativversorgung (SAPV) liegen verschiedene Erfahrungen aus regionalen Modellprojekten zur ambulanten Versorgung terminal kranker Tumorpatienten zugrunde. Diese reichen bis in die 1980er Jahre zurück.

Zunächst hatte sich die ambulante Palliativversorgung auf sterbende Patienten mit Krebskrankungen konzentriert. Schon die Begründerin der modernen Palliativmedizin, Cicely Saunders, hatte resümiert, dass sie sich, wenn sie mehr Mut gehabt hätte, auch den Alten und Gebrechlichen und nicht nur den Tumorpatienten zugewandt hätte. Einer Situation, der wir uns in einer immer älter werdenden Gesellschaft zunehmend auch in der Palliativmedizin stellen müssen.

Neben der zu Beginn der 1990er Jahre wachsenden Zahl ambulant arbeitender niedergelassener Onkologen und der damit verbundenen Frage der ambulanten Versorgung sterbender Krebspatienten, hatte auch die AIDS-Epidemie seit den 1980er Jahren und den damit einhergehenden Gründungen von Hospizen und spezialisierten Pflegediensten die wachsende Notwendigkeit von palliativmedizinischen Versorgungsstrukturen deutlich gemacht.

Über 70 % der Patienten verbrachten ihr Lebensende in Krankenhäusern, wohingegen ein ebenso großer Anteil eine Versorgung im selbst gewählten Umfeld gewünscht hätte. Dies war der Anlass zur Gründung verschiedener Modellprojekte zur ambulanten Palliativversorgung. Beispielhaft sind hier zu nennen:

- SUPPORT (Südniedersächsisches Projekt zur Qualitätssicherung der palliativmedizinisch orientierten Versorgung von Patienten mit Tumorschmerz): 1996 gegründet, in Kooperation mit dem Zentrum Anästhesiologie, Rettungs- und Intensivmedizin der Georg-August-Universität Göttingen; Ensink et al. 2001),
- Tübinger Projekt: Häusliche Betreuung Schwerkranker, 1991 gegründet mit Unterstützung durch die Robert-Bosch-Stiftung und den Krebsverband Baden-Württemberg, spezialisierte Pflege und ärztlicher Konsiliardienst (Schlunk u. Staab 2002),

- Krebsschmerzinitiative Mecklenburg-Vorpommern: Palliative Care Team aus sogenannten Brückenschwestern und Brückenarzt, 1997 gegründet, Finanzierung durch das Bundesgesundheitsministerium (Diemer et al. 1998),
- Home Care Berlin e.V.: Ambulanter palliativmedizinischer Dienst aus Home Care Ärzten mit vorwiegender Anbindung an onkologische Schwerpunktpraxen und Pflegedienste mit palliativpflegerischer Expertise, 1994 gegründet, als Modellprojekt durch die Berliner Kassenärztliche Vereinigung und die Krankenkassen finanziert (Schindler et al. 2000).

Das Berliner Home Care Modell war in der Praxis letztlich so erfolgreich, dass es in die Regelversorgung übernommen werden konnte. Über viele Jahre wurde eine wachsende Zahl sterbender Tumorpatienten in der von ihnen gewählten Umgebung versorgt. Im Jahr 2001 lag die Zahl der dokumentierten Begleitungen bei über 1600 Patienten, mehr als 14 zumeist onkologische Praxen beteiligten sich an der ambulanten palliativmedizinischen Versorgung (Schindler et al. 2003).

Zeitgleich entwickelte sich, gefördert durch den Berliner Senat, ein immer dichteres Netz aus über die Stadt verteilten stationären Hospizen, ambulanten Hospizdiensten und palliativpflegerisch versierten Anbietern der häuslichen Krankenpflege. Schließlich konnten alle (Modell-)Projekte nachweisen, dass eine gute und von allen Seiten äußerst positiv bewertete Versorgung am Lebensende in der häuslichen Umgebung möglich war. Und zwar umso erfolgreicher, je differenzierter das Versorgungsangebot ausfiel: Die besten Ergebnisse erzielten Projekte, die ärztliche Palliativversorgung mit spezialisierter pflegerischer Begleitung und ambulanten Hospizdiensten kombinierten.

Da kaum noch stationäre Einweisungen am Lebensende erforderlich wurden, war auch ein erheblicher ökonomischer Effekt mit der ambulanten Palliativversorgung zu erreichen. Diese und die Ergebnisse aus mehreren weiteren Projekten mündeten schließlich im Jahr 2007 in die gesetzliche Regelung zur spezialisierten ambulanten Palliativversorgung (SAPV).

32

32.2 Aufgaben und Ziele der spezialisierten ambulanten Palliativversorgung

Die spezialisierte ambulante Palliativversorgung (SAPV) hat sich zum Ziel gesetzt, schwerstkranken und sterbenden Menschen die Möglichkeit zu geben, in dem von ihnen gewählten ambulanten Umfeld eine umfassende und hoch qualifizierte Begleitung am Lebensende zu erhalten. Im Zentrum steht die Lebensqualität und nicht primär die Lebensverlängerung. Zusammen mit ihren Zugehörigen bilden die Patienten eine *Unit of Care*.

Der größte Anteil der in der SAPV versorgten Menschen sind Patienten mit fortgeschrittenen terminalen Tumorerkrankungen. Aber auch Erkrankungen aus dem neurologischen Formenkreis, wie z. B. amyotrophe Lateralsklerose (ALS) oder terminale Parkinsonsyndrome kommen vor, ebenso wie COPD im Stadium IV nach GOLD, terminale Herz- und Niereninsuffizienz oder angeborene Erkrankungen wie Mukoviszidose oder Fehlbildungen des ZNS oder der inneren Organe mit kurzer Lebenserwartung. Die SAPV im Kinder- und Jugendalter bildet dabei eine eigenständige Organisationsstruktur aus.

Die Versorgung kann sowohl im häuslichen Umfeld als auch in stationären Hospizen bzw. Pflegeeinrichtungen erfolgen. Es ist ebenso möglich, im Verlauf der Behandlung zwischen diesen Orten zu wechseln oder bei Stabilisierung wieder von Einrichtungen der Primärversorgung (niedergelassene Ärzte, Krankenhäuser, Pflegedienste) weiter versorgt zu werden.

Die Begleitung der Patienten beschränkt sich dabei nicht ausschließlich auf medizinische Maßnahmen, sondern bezieht die Beratung und Begleitung der Angehörigen mit ein. Ebenso haben biografische und spirituelle Aspekte eine wichtige Bedeutung. Die Klärung von sozialmedizinischen Fragen, wie z. B. die Frage nach Anspruch auf einen Pfleegrad oder die Beratung zu Versorgungsstrukturen und weiteren Hilfsangeboten für die Erkrankten und deren privates Umfeld sind wichtige Gesprächsinhalte.

Eine umfassende, verschiedenste Aspekte der Konfrontation mit dem Lebensende einbeziehende Behandlung wird durch die Schaffung eines ambulanten palliativmedizinischen Netzwerks gewährleistet. Der multiprofessionelle, teamorientierte Behandlungs weg steht dabei im Zentrum. Dabei ist die Koordination der unterschiedlichen Leistungserbringer und die Einschätzung des individuellen Bedarfs eine wichtige Aufgabe der SAPV. Eine Überforderung der Patienten und ihrer Angehörigen durch ein Übermaß an Versorgung gilt es ebenso zu vermeiden wie eine Unterversorgung.

Neben der palliativärztlichen Behandlung, die eine hohe Fachkenntnis im Bereich der Symptomkontrolle, vor allem der Schmerztherapie, voraussetzt, sind die palliative Pflege, Physiotherapie, Sozialarbeit und ambulante Hospizdienste unverzichtbare Elemente einer guten SAPV. Das Netzwerk bezieht die Kooperation mit stationären Strukturen, insbesondere der stationären Palliativversorgung (Palliativstationen, stationäre palliativmedizinische Konsiliardienste), zu jeder Zeit mit ein. Das SAPV-Team berät Patienten und Angehörige zu Versorgungsalternativen, falls die häusliche Versorgung an ihre Grenzen gerät (meist durch Überforderung der Angehörigen). Stationäre Hospize können dann eine gute Lösung darstellen.

Ebenfalls dem SAPV-Netzwerk zugeordnet sind enge Kooperationen mit angegliederten Apotheken, Seelsorgern oder Sanitätshäusern, die eine rasche Versorgung mit benötigten Hilfsmitteln wie z. B. Pflegebetten, Toilettenstühlen oder Antidekubitusmatratzen sicherstellen.

Ein zentrales Versprechen der SAPV stellt die 24-stündige Erreichbarkeit der Teams dar. Wichtig ist hierbei, dass in Krisensituationen keine versorgungsfremden Institutionen, wie z. B. der kassenärztliche Notdienst oder Einrichtungen der Notfallversorgung (z. B. Notarzt, Feuerwehr) benachrichtigt werden müssen, denen die Situation vor Ort nur wenig bekannt ist und wenig Entscheidungsspielraum bleibt. Deren primäre Aufgabe stellt die Abwehr von lebensbedrohlichen Zuständen dar.

Aus eigener Erfahrung ist die Zuverlässigkeit in der Erreichbarkeit des SAPV-Teams ein entscheidender Faktor. Dieser trägt zur Verminderung von Angst und Überforderung im häuslichen Umfeld bei – zwei Aspekte, die oft entscheidend für das Gelingen der Versorgung zu Hause sind. Bei regelmäßigen Hausbesuchen wird jedes Mal nach gemeinsamen realistischen Behandlungszielen gesucht und Offenheit in der Kommunikation angeboten.

Eine ethische Entscheidungsfindung über den Fortgang der Behandlung wird gemeinsam mit dem Patienten und wenn gewünscht auch mit den Angehörigen angestrebt. Hierbei rücken vor allem die individuellen Wert- und Lebensvorstellungen der schwerkranken Menschen ins Zentrum der Betrachtung.

33 Lungenkarzinom

Christian Grah

33.1 Historie mit Blick auf Integrative Medizin bzw. Onkologie

Das Lungenkarzinom ist eine der häufigsten Tumorentitäten und trotz der Errungenschaften der modernen Onkologie der modernen Onkologie geprägt von einer sehr schlechten Prognose. Weniger als 20 % aller Betroffenen erreichen ein 5-Jahresüberleben (Jemal et al. 2010; S3-LL Lungenkarzinom 2018). Damit liegt für diese Patientengruppe die höchste Mortalität aller onkologischen Entitäten vor.

Zweifelsfrei ist es sehr beachtenswert, dass mithilfe „molekularer Paneldiagnostik“ und darauf aufbauend der spezifischen „zielgerichteten Therapie“ sowie mit der Stimulation einiger als „Checkpoints“ benannten immunspezifischen Krebsabwehrfunktionen ein Durchbruch in der tumorspezifischen Therapie gefeiert wird. Aber auch diese – bei einer kleinen Patientengruppe – sehr erfreuliche neueste pharmakotherapeutisch erreichbare Verlängerung der Überlebenszeit kann an der unbefriedigenden Tatsache nichts Grundsätzliches verbessern (Howlader et al. 2020). Die immensen Anstrengungen im Kampf um jeden statistisch gewonnenen Lebensmonat dürfen uns nicht darüber hinweg täuschen, dass gegenwärtig eine auch nur „befriedigende“ oder gar „sehr gute“ Therapie des Lungenkarzinoms in noch nicht absehbarerer Ferne liegt.

Das gegenwärtige medizinische Mainstream-Konzept der Medizin verlangt allein schon wegen dieses Tatbestandes nach Integration von weiteren, neuen und wirksameren Behandlungsmethoden.

Nicht weniger deutlich als bei der Überlebenszeit gilt dieser Ruf im Hinblick auf die krankheitsbedingte Symptomlast und damit die gesundheitsspezifische Lebensqualität (QoL). Lungenkarzinompatienten sind besonders betroffen, da die Symptomlast besonders hoch (Lilenbaum et al. 2008) und die gesundheitsspezifische QoL besonders beeinträchtigt ist (Chapple et al. 2004; LoConte et al. 2008; Marlow et al. 2010).

Die integrative Onkologie muss sich in ihren Zielen also fragen, welchen Beitrag sie für folgende Module der Standardtherapie liefern kann:

- Lokaltherapie des Lungenkarzinoms,
- onkologische Systemtherapie,
- Interventionen für patientenrelevante Endpunkte in allen kurativen und nicht kurativen Krankheitssituationen.

Historisch entwickelte sich die moderne Thoraxonkologie aus der Befähigung zur Lokaltherapie und damit aus einem regionalen Behandlungsziel in der Medizin heraus. Für die Thoraxchirurgie ist hier als ihr Vorreiter der englische Chirurg Hugh Morriston Davis zu nennen, der erstmals (1912) die Entfernung eines mit Lungenkrebs befallenen Lungenlap-pens durchführte (Dienemann et al. 2003). Bis heute entwickelten sich diese Techniken der Lokaltherapie beständig weiter – und kurative Behandlungsergebnisse werden bislang nur auf Basis dieses lokalen Therapieverständnisses erreicht, wenngleich sie inzwischen ab dem Stadium IB in multimodale Behandlungsansätze mit Systemtherapiekombinationen (adjuvante Behandlung) eingebettet durchgeführt werden. Dies wird empfohlen, obwohl nur ein kleiner Teil der Betroffenen davon profitiert. Anmerkung: Von der adjuvanten Chemotherapie profitieren beim NSCLC im UICC Stadium Ib–IIa nur ca. 10 % (4,1–15 %, HR 0,69–0,86) der Patienten (S3-LL Lungenkarzinom 2018; Pignon et al. 2006). Die operative Lokaltherapie ist inzwischen häufig mittels minimal invasiver Techniken, unter Hinzunahme von Schnellschnittanalysen, und im Zug des Fortschrittes der Anästhesie, der Intensivmedizin, des strukturierten präoperativen Risikomanagements und des postoperativen und infektiologischen Managements mit geringer Mortalität möglich (Party 2001). In den letzten Jahrzehnten wurden rekonstruktive Verfahren in das Portfolio der Thoraxchirurgie mit aufgenommen und sind heute in Situationen mit lokal begrenzter Tumormanifestation die Basis eines erfolgreichen Behandlungskonzepts. Allerdings ist bis heute die Resektion des Krebsleidens nur einer kleinen Gruppe von betroffenen Patienten (ca. 20 %) vorbehalten (S3-LL Lungenkarzinom 2018; Party 2001), die durch immer präzisere prätherapeutische Diagnostik, wie z. B. die Fertigung einer Positronen-Emissions-Tomografie mit Computertomografie (PET/CT), detektiert werden kann. Über diese Gruppe hinaus hat die Thoraxchirurgie aber auch in der limitierten Tumorausbreitung (UICC Stadium IIIA) als Teil von multimodalen Therapiekonzepten in potenziell kurativer und häufig palliativer Hinsicht Bedeutung. Wegen der funktionellen Limitation vieler Lungenkrebspatienten durch Einschränkungen der Lungenfunktion im Rahmen einer COPD (bei 60 % der Betroffenen), wegen der häufig vorliegenden Miterkrankung des Myokards oder der koronaren Durchblutung sind andere lokaltherapeutische Verfahren zusätzlich zur Thoraxchirurgie entwickelt worden. Hier ist insbesondere die Strahlentherapie zu nennen.

Die Grundlage der modernen Strahlentherapie ist die Entdeckung der Röntgenstrahlung durch C. Röntgen, sowie der natürlichen radioaktiven Elemente Radium und Polonium durch Marie und Pierre Curie zu Beginn des 20. Jahrhunderts. Im Verlauf des 20. Jahrhunderts werden die Dosierungsfrequenzen und Techniken verfeinert, z.B. durch Stereotaxie und Cyberknife-Technik. Zudem entwickeln sich für diese Therapie Differenzierungen zwischen kurativen und palliativen Indikationen (S3-LL Lungenkarzinom 2018).

Etwa 75 % aller neu diagnostizierten Patienten mit Lungenkarzinom befinden sich bereits bei Erstdiagnose in einem Stadium mit Organmetastasen (UICC Stadium IV), insbesondere in Leber, Knochen, Gehirn, Lungenfell oder in den zweiten Lungenflügel (S3-LL Lungenkarzinom 2018). Somit ist zu klären, wer in diesen Stadien von einer lokalen Therapie profitiert. Diese Diskussion hält bis heute noch an. Aktuell etabliert sich erneut die Indikation zur Lokaltherapie im Stadium IV beim oligometastasiertem Karzinom (Palma et al. 2019). Parallel zur Weiterentwicklung der Lokaltherapien besteht eine dynamische Entwicklung von immer differenzierter anzuwendenden pharmakologischen Systemtherapien. Lange Zeit galten in dieser Situation allein symptomlindernde Therapien als die beste mögliche Therapie für diese (größte) Patientengruppe. Die onkologischen, zytotoxischen Systemtherapien mit palliativer Intention haben mit Einführung der Chemo-

therapie erst ab den 1970er Jahren für das kleinzellige Lungenkarzinom (Platin und Etoposid) und seit den 1980er Jahren für das nicht-kleinzellige Lungenkarzinom (Platin und Taxane, sowie Derivate) an Bedeutung gewonnen. Das Konzept einer Systemtherapie war in dieser Entwicklung zunächst vollständig dominiert von einem zytoreduktiven Behandlungsansatz. Die entstandenen Messverfahren der gesundheitsspezifischen Lebensqualität (QoL; Karnofsky-Index seit 1949, EORTC QoL seit 1962, Kaasa et al. 1995) und eine moderate Verbesserung der mittleren Überlebenszeit (OS), nachgewiesen in randomisierten Studien (Schiller et al. 2002), führten zu einer Verlängerung des mittleren OS von ca. sechs auf zwölf Monaten, und wurden schließlich zum Behandlungsstandard.

Als Innovation der 2000er Jahre gelingt es den eingangs erwähnten neuen Behandlungsansatz in die Therapie zu integrieren: Die sogenannte zielgerichtete Krebstherapie (targeted therapy) nutzt gezielt wirkende Inhibitoren (insbesondere der Tyrosinkinase) um seltene, aber bedeutsame spezifische Mutationen im Tumorzellgenom, welche das Tumorzellwachstum selektiv aktiveren, zu hemmen (Reinmuth et al. 2017; Travis et al. 2011; Travis et al. 2015). Es konnte damit in Bezug auf ein negatives Image der Onkologie als Behandlung eine Kehrtwende eingeleitet werden: keine zytotoxischen unerwünschten Wirkungen, kein Haarausfall, keine Knochenmarkspression mit schweren Neutropenien und nachfolgenden Infektionen. Die Einschränkung dabei ist leider, dass die Blockade dieser Wachstumsaktivität nicht von Dauer ist, sondern das Tumorzellwachstum sich nach einigen Monaten durch Resistenzmutationen fortsetzt. Dies verweist auf das pathologische Grundelement der karzinogenen Kräfte im menschlichen Organismus: Tumorzellwachstum scheint mehr als eine lokale zelluläre Aktivität zu sein. Zum Einsatz kommt die molekular stratifizierte targeted therapy zudem auch leider nur für eine kleine Subgruppe (ca. 15 %), nämlich fast ausschließlich bei NSCLC-Patienten mit einer nicht plattenepithelialen (non-squamösen) Tumorhistologie. Vor allem Patienten mit einem Lungenkarzinom mit drüsigerem Ausgangspunkt (Adenokarzinom) und Nichtraucherinnen aus Asien gehören zu der Patientengruppe, bei der diese isolierten Tumorzellmutationen auftreten. Die Entdeckung von solchen Tumorzell-Wachstumsmustern und die Entwicklung entsprechender Wirkstoffe zu deren Blockade ist noch lange nicht abgeschlossen.

Die nächste entscheidende Innovation der Thoraxonkologie folgt in den 2010er Jahren: Es gelingt endlich ein Durchbruch für die immunonkologische Therapie (Reinmuth et al. 2017). Mit Inaktivierung der als „Checkpoints“ entdeckten „Zentren der Toleranzentwicklung“ der körpereigenen immunologischen Abwehr der tumorspezifischen Lymphozyten gegen Krebszellen wurden Substanzen entwickelt und zugelassen, die selektiv diese Checkpoints des Immunsystems für ihre tumorwachstumshemmende Aktivität aktivieren und damit Tumorrückbildung durch körpereigene Leistung des Immunsystems ermöglichen. Zunächst (2015) wurde dies nur für stark (> 50 %) PDL-1 exprimierendes Tumorgewebe zugelassen. PDL-1 ist ein Rezeptor der den programmierten Zelltod der Tumorzelle vermittelt bzw. unterbindet. Bald danach kam die Einführung der immunonkologischen Therapie auch bei PDL-1 exprimierenden Tumoren, die weniger als 50 % dieses Biomarkers aufwiesen. Diese Entwicklung setzte sich mit immer kleinerem Wirkeffekt für alle Gewebe subklassen durch. So kommt die immunonkologische Therapie inzwischen auch beim kleinzelligen Lungenkarzinom zum Einsatz (Horn et al. 2018; Reck et al. 2019).

Wie eingangs beschrieben, liegen für alle neuen Entwicklungen der Therapie mit Einbeziehung des beschriebenen Immunmanagements bislang erst wenige Überlebenszeitdaten für das Gesamtkollektiv der Patienten mit Lungenkarzinom vor (Howlader et al. 2020). Für Subgruppen jedoch konnte gezeigt werden, dass das OS durch diese Therapien

34 Kolorektales Karzinom

Friedemann Schad

34.1 Historie mit Blick auf Integrative Medizin bzw. Onkologie

Das kolorektale Karzinom (Darmkrebs; CRC = colorectal cancer) ist der häufigste bösartige Tumor in den Industrieländern und eine der Hauptursachen für krebsbedingte Morbidität und Mortalität. Im Jahr 2018 starben 862 000 Menschen weltweit daran (Siegel et al. 2020). In Deutschland werden im Jahr 2020 laut Schätzung der deutschen epidemiologischen Krebsregister und des Zentrums für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut 31 300 Männer und 24 100 Frauen an CRC erkranken. Bei Darmkrebs handelt es sich meistens um Adenokarzinome im Kolonrahmen, und zu einem Drittel befinden sich die Tumoren im Enddarm (Rektum). In der Bevölkerung der entwickelten Länder sind mit der Einführung der Darmkrebs-Vorsorgeuntersuchungen die Inzidenz und Sterblichkeit von Darmkrebs deutlich zurückgegangen (Siegel et al. 2020). Rauchen, Alkoholkonsum, Fettleibigkeit, chronisch entzündliche Darmerkrankungen und eine familiäre (genetische) Vorbelaßtung haben sich als Risikofaktoren für eine Erkrankung an Darmkrebs erwiesen (Ahmed 2020). 5–10 % aller CRC sind durch genetische Aberrationen bedingt, am häufigsten ist das hereditäre non-polypöse Kolonkarzinom (HNPCC; Bhattacharya et al. 2020).

Die Behandlung von Darmkrebs benötigt eine umfassende multidisziplinäre Zusammenarbeit. Seit 1999 wird von der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten e. V. (DGVS) in Zusammenarbeit mit der Deutschen Krebsgesellschaft eine „S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom“ veröffentlicht. Stadienabhängig hat die Resektion des Tumors in den frühen Stadien einen zentralen Stellenwert und wird durch neoadjuvante oder adjuvante Chemo- bzw. Radiochemotherapie ergänzt. Im metastasierten Stadium kommen zahlreiche Therapieregime, gestützt von molekular-pathologischer Stratifizierung als Kombinationsbehandlung von klassischer Chemotherapie mit Antikörpern bis hin zu Checkpoint-Inhibitoren zum Einsatz. Sofern eine Resektion von Metastasen möglich ist, wird diese ggf. nach neoadjuvanter Chemotherapie mit kurativer Intention angestrebt. Die verschiedenen Therapiestrategien sind heute in einem interdisziplinären Tumorboard zu beraten. Eine wissenschaftlich etablierte komplettäre oder integrative Komplexbehandlung des CRC gibt es derzeit nicht. Wie in vielen Bereichen der Onkologie ergeben sich aber zahlreiche Therapieergänzungen aus dem Gebiet der Integrativen Medizin (IM) bei der Behandlung von Patienten mit CRC. Diese werden im Folgenden dargelegt und bewertet.

Neben einer ausgewogenen und gesunden Ernährung erregen auch zunehmend pflanzliche Nahrungsergänzungsmittel und Phytochemikalien Aufmerksamkeit für die Prävention und die komplementäre Behandlung von Darmkrebs (Erläuterungen im Einzelnen s. u.). Die Verwendung von Mikroorganismen aufgrund ihrer immunstimulierenden Eigenschaften wird zur Vorbeugung und Behandlung von entzündlichen Krankheiten wie Colitis (ulcerosa), Mukositis und auch Darmkrebs gelegentlich empfohlen. Insbesondere Milchsäurebakterien, die Fолат und Riboflavin produzieren, könnten für Patienten, die an einer Vielzahl von Entzündungskrankheiten leiden, komplementärmedizinisch eingesetzt werden (LeBlanc et al. 2020). Vitaminproduzierende Milchsäurebakterien könnten entzündungshemmende Wirkungen haben. Die wichtigsten Antioxidantien (die Vitamine A, C, E, Betacarotin und Selen) haben möglicherweise positive Auswirkungen und können das Darmkrebsrisiko senken. Ein Mangel an Fолат und Vitamin B₁₂ ist mit einem erhöhten Darmkrebsrisiko verbunden (Masri et al. 2015). In □ Tab. 34.1 werden zwölf aktuell laufende, registrierte klinische Studien mit komplementären Methoden bei Patienten mit CRC gelistet.

34.2 Konzept und Wirkprinzip

34.2.1 Komplextherapien und multimodale Interventionen

Eine moderne, umfassende Versorgung von Krebspatienten beinhaltet neben pharmakologischen Therapien oder einer spezifischen palliativen Behandlung auch nicht pharmakologische Interventionen (NPI) sowie soziale, psychologische und spirituelle Unterstützung. Studien belegen, dass Krebspatienten allgemein von NPI profitieren (Ouwens et al. 2009), insbesondere wenn sie das Management ihrer Beschwerden und Nebenwirkungen wie Übelkeit, Schmerz, Fatigue, Depressionen etc. selbst in die Hand nehmen können (Jahn et al. 2010).

In einer Metaanalyse konnte gezeigt werden, dass supportive Therapien begleitend zur Chemotherapie sowohl das Überleben als auch die Lebensqualität von Darmkrebspatienten verbessern können (Ahmed et al. 2004). In einer Studie mit 52 CRC-Patienten wurde gezeigt, dass die Anwendung eines Self-Care-Programms die Intensität von Erbrechen und Übelkeit bei Darmkrebspatienten unter Chemotherapie wirksam dämpfen kann. In dieser Studie wurde ein multimodales Programm zur Selbsthilfe eingesetzt, darunter progressive Muskelentspannung, Musiktherapie und Ernährungssedukation (Karimi et al. 2017).

Musiktherapie ist eine nicht invasive Intervention, die auch die Angst der Patienten vor gastrointestinalen Eingriffen deutlich verringern kann. In einer Metaanalyse, in die auch Patienten mit CRC eingeschlossen waren, wurde gezeigt, dass Musik-Interventionen generell positive Auswirkungen auf Angst, Schmerz, Fatigue-Syndrom und Lebensqualität bei Krebspatienten haben (Bradt et al. 2016). Auch ein aktueller systematischer Review mit Metaanalyse ergab, dass die Musiktherapie zu einem breiten Spektrum von positiven Auswirkungen führen kann. Während der kurativen Behandlung waren die Ergebnisse im Hinblick auf Angstzustände, Depressionen und die Einnahme von Schmerzmitteln am vielversprechendsten, während in der palliativen Behandlung über Verbesserungen in Bezug auf Lebensqualität, spirituelles Wohlbefinden, Schmerzen und Stress berichtet wurde (Köhler et al. 2020). Dies hat eine weitere aktuelle Metaanalyse bestätigt, in der gezeigt wurde, dass sich Kunsttherapie positiv auf die Lebensqualität und Symptomatik wie Depressionen und Fatigue von Krebspatienten auswirkt (Jiang et al. 2020; ▶ Kap. 14).

35 Mammakarzinom

Daniela Paepke, Burkhard Matthes

35.1 Epidemiologie

Laut Robert Koch-Institut wurden für das Jahr 2020 510 000 Krebs-Neudiagnosen erwartet, davon knapp die Hälfte bei Frauen. Fast 40 % der Neuerkrankungen und 30 % der krebsbedingten Todesursachen entfallen auf gynäkologische Malignome. 30 % der Neuerkrankungen betreffen die Diagnose Mammakarzinom (RKI 2019).

In Deutschland ist Brustkrebs mit rund 69 000 Neuerkrankungen jährlich die mit Abstand häufigste Krebserkrankung der Frau, wobei über 17 000 Frauen jährlich daran sterben. Zusätzlich werden bei mehr als 6000 Frauen jährlich In-situ-Tumoren diagnostiziert.

Die Heilungsraten und die Überlebenszeit haben sich unter Intensivierung und Differenzierung der Therapie in den letzten Jahrzehnten verbessert. Die krebsspezifische 5-Jahres-Überlebensrate liegt in Deutschland bei 79 % (Katalinic 2018). Gleichzeitig aber steigt seit Jahren in Deutschland (Barnes et al. 2016) und international (Breast Cancer Incidence (Invasive) Statistics 2015; Ferlay et al. 2010) die Inzidenz.

Die Ursache dieses ungebrochenen Inzidenzanstiegs wird durch zahlreiche endogene und exogene Risikofaktoren erklärt:

- **genetisch** (ca. 5 % der Neuerkrankungen):
 - hohes Risiko: Keimbahnmutationen in den BRCA1-, BRCA2-, PALB2- oder TP53-Genen,
 - mittleres Risiko: Keimbahnmutationen in den Genen CHEK-2, BARD1, RAD51C/D oder anderen Genen,
 - anamnestisch familiäre Belastung,
 - vermehrtes Auftreten von Mamma- und/oder Ovarialkarzinom oder in der Familie (Deutsches Konsortium Familiärer Brust- und Eierstockkrebs 2020),
 - Ethnie (Shoemaker et al. 2018),
- **hormonell** (Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer 2012):
 - frühe Menarche,
 - frühe Thelarche (Goldberg et al. 2020),
 - späte Menopause,
 - späte oder keine Gravidität,

- fehlende oder kurze Stillzeit,
- Hormonersatztherapie (HRT) postmenopausal,
- **Adipositas** (Picon-Ruiz et al. 2017):
 - prä- und postmenopausale Gewichtszunahme,
 - Diabetes mellitus Typ II,
 - Nahrungsmittelzusammensetzung, z. B. fettreiche Ernährung,
 - geringe körperliche Aktivität,
- **toxisch:**
 - Strahlenexposition der Brust im Kindes-, Jugend- und frühen Erwachsenenalter (Moskowitz et al. 2014),
 - diagnostische Röntgenstrahlung als Mammografie (Heyes et al. 2009), Röntgen-Thorax (John et al. 2013) oder CT (Einstein 2007),
 - Tabakinhalation aktiv und passiv (Jones et al. 2017; Nyante et al. 2014),
 - hoher Alkoholkonsum (relatives Risiko 1,46 bei ≥ 45 g Alkohol/Tag),
 - endokrin aktive Substanzen (EDC, Endocrine disrupting Compounds; Gray et al. 2017),
 - Cadmium und andere Metalle (Åkesson et al. 2008; Adams et al. 2016; Byrne et al. 2013),
 - zahlreiche weitere chemische Substanzen (Gray et al. 2017),
- **zirkadiane Rhythmusstörungen:**
 - Schlafmangel (Wedret et al. 2019),
 - Nachschichtarbeit (Bonde et al. 2012; Costa et al. 2010; IARC o.J.; Papantoniou et al. 2016),
 - Exposition von Licht zur Nachtzeit (Fonken u. Nelson 2014; Stevens 2009),
- **kontralaterales Mammakarzinom** (Erstkarzinom),
- **hohe mammografische Brustdichte** (Pettersson et al. 2014),
- weitere Ursachen (Gray et al. 2017).

Während also etwa 5 % der Mammakarzinome durch hereditäre oder genetische Faktoren bedingt sind, schätzt der World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research (WCRF/AICR), dass über 40 % des postmenopausalen Brustkrebses durch eine Verringerung von Alkohol, übermäßigem Körpergewicht und Inaktivität verhindert werden könnten. Insofern ist die Bedeutung von integrativen Therapiekonzepten deutlich unterschätzt.

35.2 Einfluss des Lebensstils – Risikofaktoren

Seit vielen Jahren wird über den Einfluss des Lebensstils auf die Entstehung und den Verlauf von Krebserkrankungen berichtet. Wie bereits oben zitiert, führt die Organisation World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research (WCRF/AICR) über 40 %, eine Studie für Deutschland mehr als ein Drittel aller Krebserkrankungen (37 %) auf vermeidbare Risikofaktoren wie Übergewicht, körperliche Inaktivität, Rauchen und schlechte Ernährung zurück (Katalinic 2018).

35.2.1 Körperfettgewicht und Ernährung

Adipositas verschlechtert die Prognose von Mammakarzinopatientinnen (Hauner et al. 2011). In einer prospektiven Studie von Calle et al. (2003) zeigte sich mit steigendem BMI (Body-Mass-Index) eine signifikante Zunahme der Inzidenz und Mortalität (RR = 2,12) für das Mammakarzinom. Das Ausgangsgewicht sowie eine Gewichtszunahme nach der Diagnose eines Mammakarzinoms sind mit einem erhöhten Risiko vergesellschaftet, ein Rezidiv zu erleiden oder an der Krebskrankung zu versterben. Umgekehrt zeigen brustkrebskrankte Frauen mit normalem BMI ein signifikant längeres Gesamt- und krankheitsfreies Überleben (Kroenke et al. 2005). Patientinnen mit einem $\text{BMI} \geq 30 \text{ kg/m}^2$ weisen im Vergleich zu einem $\text{BMI} < 25 \text{ kg/m}^2$ ein signifikant (um 46 %) höheres Risiko für die Entwicklung einer Fernmetastasierung innerhalb der ersten zehn Jahre nach der Primärdiagnose auf, und sowohl die Chemotherapie als auch die anti-hormonelle Therapie scheinen weniger effektiv (Ewertz et al. 2010). Die AGO Mamma empfiehlt für die Brustkrebsprävention die Einhaltung eines normalen BMI ($18,5\text{--}25 \text{ kg/m}^2$) mit einem LoE (Level of Evidence) von 2a sowohl in der Prä- also auch in der Postmenopause.

Das Erreichen eines $\text{BMI} < 25 \text{ kg/m}^2$ sollte eher in der kurativen als in der palliativen Krankheitssituation angeregt werden, um der Tumorkachexie entgegenzuwirken. Dazu sind einerseits – abhängig vom Einzelfall – diätetische, andererseits auch bewegungstherapeutische Programme geeignet (► Kap. 35.2.4).

Eine integrative Therapie enthält immer auch diätetische und Bewegungsmaßnahmen, die formal eine Gewichtsnormalisierung zum Ziel haben, die aber auch eine qualitative Aufwertung der Nahrung anstreben sollten. Darüber hinaus wird angestrebt, die „Beweglichkeit“ in den physischen, seelischen und geistigen Dimensionen zu fördern. Für eine achtsame Nahrungsaufnahme ist neben der Frage des „Was“ auch die Frage des „Wie“ zu schulen; dabei spielen die Rhythmus der Mahlzeiten, der Vorbereitung und Zubereitung des Essens, das Kauen sowie die aufzunehmende Gesamtmenge eine Rolle.

In tagesklinischen onkologischen Schulungsprogrammen und rehabilitativen Therapiestandards sind solche Therapiemodule seit Langem verankert.

35.2.2 Alkoholkonsum

Alkohol erhöht nachweislich nicht nur das Krebsrisiko für Mammakarzinome, sondern auch für Pharynx-, Larynx-, Ösophagus-, Kolon- und Rektumkarzinome. Eine positive Korrelation mit linearer Zunahme der Mammakarzinom-Inzidenz zeigt sich in Abhängigkeit der konsumierten täglichen Alkoholmenge. Eine gepoolte Analyse verschiedener Kohortenstudien zeigte eine relative Risikoerhöhung (RR) von 1,09 bei 10 g und 1,41 bei 30–60 g Alkohol am Tag, unabhängig vom Menopausenstatus und der Art der zugeführten Alkoholika (Smith-Warner et al. 1998; Liu et al. 2015). Eine Metaanalyse von 111 Untersuchungen zeigte, dass pro 10 g Alkohol (das entspricht ca. 125 ml Wein oder 250 ml Bier) täglich das Brustkrebsrisiko um je 7,1 % (95 % CI 5,5–8,7 %; $p < 0,00001$) ansteigt (Hamajima u. Hirose 2002). Die AGO Mamma empfiehlt eine Reduktion des Alkoholkonsums (< 6 g/Tag) insbesondere für Patientinnen mit einem hormonrezeptorpositiven oder lobulärem Mammakarzinom. Wir empfehlen einen weitestgehenden Verzicht auf Alkohol.

36 Pankreaskarzinom

Friedemann Schad

36.1 Historie mit Blick auf Integrative Medizin bzw. Onkologie

Das Pankreaskarzinom (PC; Adenokarzinom des Pankreas, Bauchspeicheldrüsenkrebs) gehört zu den Tumorerkrankungen mit der höchsten krebsspezifischen Mortalität. Die multidisziplinäre Behandlung dieser Erkrankung erfolgt stadienorientiert und kombiniert Chirurgie, Chemo- und Radiotherapie, endoskopische Verfahren sowie supportive und palliative Behandlungsmethoden. Das PC ist mit einem Anteil von etwa 3 % aller Krebserkrankungen in Deutschland zwar eher selten, aber auch heute noch zu mehr als 95 % nicht heilbar. Die mediane Überlebenszeit von PC-Patienten in Europa beträgt weniger als fünf Monate, und das 5-Jahresgesamtüberleben über alle Stadien hinweg liegt unter 10 % (Carrato et al. 2015; Lambert et al. 2019).

Laut der derzeitigen Leitlinien zum PC (S3-Leitlinie Exokrines Pankreaskarzinom 2013) gibt es weder wirksame Früherkennungsmaßnahmen, auch nicht bei Risikopersonen, noch ist eine medikamentöse Prophylaxe zur Verminderung des Pankreaskarzinomrisikos derzeitig bekannt. In dem sehr seltenen Fall des vererbaren Pankreaskarzinoms sind jährliche CT-Untersuchungen als Früherkennung empfohlen. Bei zystischen Veränderungen der Pankreasgänge, den sogenannten intraduktalen pankreatischen muzinösen Neoplasien (IPMN), sind ebenfalls im Sinne einer Früherkennung regelmäßige endoskopische Ultraschallkontrollen (EUS) und ggf. eine Resektion des Pankreas indiziert (Lambert et al. 2019). Im Unterschied zu anderen Krebsarten, wie z. B. Darmkrebs, gibt es keine spezifischen Ernährungsempfehlungen zur Reduktion des PC-Risikos, es sind lediglich allgemeine Empfehlungen zu Lebensgewohnheiten formuliert. So sind Rauchen, Alkohol und Übergewicht als Risikofaktoren auch für das PC belegt. Insbesondere ist Adipositas signifikant mit einem erhöhten PC-Risiko assoziiert und eine Risikominimierung durch körperliche Bewegung wird angenommen (Patel et al. 2005). Tabakkonsum ist eindeutig mit einem erhöhten PC-Risiko verbunden, mittlerweile ist sogar ein Zusammenhang zwischen Passivrauchen und dem Risiko an einem PC zu erkranken, beschrieben (Villeneuve et al. 2004).

Die chirurgische Mortalität beträgt <5 % und sollte in High-Volume-Zentren <3 % sein (Yekebas et al. 2007). Ein Problem sind nach wie vor die Nebenwirkungen der onkologischen Therapeutika, die besonders bei vorliegenden Komorbiditäten oder bei älteren Patienten auftreten können und zum Therapieabbruch führen. Daher sind Therapie-

verfahren hilfreich, die Nebenwirkungen lindern oder eine Dosisreduktion der onkologischen Standardtherapien ermöglichen können. Zahlreiche Studien mit adjuvanten, neoadjuvanten und kombinierten Therapiestrategien wurden durchgeführt, um das Gesamtüberleben der Patienten zu verlängern (Lambert et al. 2019). Amerikanische und europäische Leitlinien sehen vor, dass für die Wahl der First- bzw. Second-Line-Therapien das Alter, der Performance-Status und vorliegende Komorbiditäten der Patienten berücksichtigt werden. Eine traditionelle oder spezifische komplementäre Therapie des PC ist bisher wissenschaftlich nicht etabliert.

36.2 Konzept und Wirkprinzip

36.2.1 Komplextherapien und multimodale Interventionen

Für eine gute Versorgung von Patienten mit PC sollte sowohl in der adjuvanten als auch in der palliativen Situation sowie in der Nachsorge die Behandlung von psychosozialen Belastungen und Schmerzen besonders berücksichtigt werden, damit ein verlängertes Überleben mit guter Lebensqualität ermöglicht wird. Patienten mit PC sind daher oft auf der Suche nach Therapien, die sie ergänzend zur konventionellen Krebsbehandlung anwenden können. Dabei können komplementäre Therapien die Verringerung von Nebenwirkungen und die Verbesserung der Lebensqualität unterstützen und das Gesamtüberleben positiv beeinflussen. Generell sind Krebspatienten mit körperlichen, psychischen, sozialen und spirituellen/religiösen Problemen konfrontiert. Integrative Verfahren wollen diese Vielschichtigkeit des betroffenen Menschen bewusst adressieren. Die sogenannte Patientenorientierung (3. Säule der EbM), die das Ziel hat, die Wünsche der Patienten und ihre individuellen Persönlichkeiten wahr- und ernstzunehmen und wo immer möglich aktiv in die Therapiefindung und Entscheidung einzubinden, ist dabei ein zentrales Anliegen der integrativen Onkologie (Matthes et al. 2019). Diese Ansätze finden sich in zahlreichen komplementären Konzepten wie der Mind-Body-Medizin (► Kap. 7), der ayurvedischen Medizin (► Kap. 6), der Traditionellen Chinesischen Medizin (TCM; ► Kap. 8), der klassischen Naturheilkunde und der Anthroposophischen Medizin (► Kap. 5).

Die frühen Stadien der Erkrankung verlaufen leider häufig symptomlos, weshalb bei der Mehrheit der Patienten bei Erstdiagnose bereits ein lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes Stadium vorliegt. Die fortgeschrittene oder metastasierte Erkrankung geht häufig mit einer hohen körperlichen Symptombelastung einher. Allgemeine Schwäche, Gewichtsverlust, Leistungsminderung, Schmerzen, Depressionen und angstbezogene Störungen können sich entwickeln und Patienten stark beeinträchtigen. Diese müssen in der Versorgung berücksichtigt werden. Von der Deutschen Krebshilfe wurde deshalb eine S3-Leitlinie zur psychoonkologischen Behandlung von Krebspatienten erstellt, die vorgibt, dass allen Menschen mit Krebserkrankungen, unabhängig vom Belastungsgrad, psychoonkologische Interventionen und Betreuung angeboten werden (S3-LL Psychoonkologie 2014). Unter Verwendung unterschiedlicher, interaktiver, aktivierender didaktischer Methoden – also multimodale Interventionen, die ein breites Spektrum von Themen wie z. B. Krankheitsinformation, Gesundheitsverhalten, Stressmanagement und Krankheitsbewältigung beinhalten – sollen die Krebspatienten psychoonkologische und psychosoziale Unterstützung erhalten. Solche Maßnahmen müssen sich an den individuellen Bedürfnissen der Patienten orientieren, um eine Verbesserung des psychischen Zustands zu bewirken (Goerling et al. 2010).

Da PC-Patienten oft eine schlechte Prognose haben, ist die frühzeitige Planung ihrer palliativen Versorgung wichtig. Eine gut durchdachte Integration von spezialisierter Palliativpflege in die onkologische Standardversorgung unter Berücksichtigung individueller Präferenzen für die Betreuung am Lebensende muss rechtzeitig geplant werden (Agarwal et al. 2017). Aufgabe der Palliativmedizin ist es, Beschwerden zu lindern, unnötige Belastungen durch Behandlungen zu vermeiden und den sterbenden Patienten auch spirituell zu begleiten. Eine systematische Analyse von publizierten Studien ergab, dass PC-Patienten eine verminderte Lebensqualität, insbesondere eine hohe psychische Belastung empfinden. Dies bekräftigt die Notwendigkeit der Integration von psychoonkologischen Fachkräften in das medizinische Team und die Anwendung eines Distress-Screenings bereits zu Beginn der Krebsbehandlung (Bauer et al. 2018). Spiritualität kann sowohl für Patienten als auch für Ärzte und Pflegende eine wichtige Ressource sein. Spirituelle Gespräche können die Zufriedenheit der Patienten mit der Pflege erhöhen und auch ihr Wohlbefinden verbessern. Inzwischen wird Spiritualität als wesentlicher Bestandteil einer qualitativ hochwertigen Versorgung anerkannt (Lee 2019). Auf der Grundlage wissenschaftlicher Erkenntnisse und unter Berücksichtigung klinischer Erfahrungen wurde von einem Expertenkonsortium ein Palliativbehandlungsprogramm „Living Well with Pancreatic Cancer“ entwickelt und beschrieben. Psychoedukation stellt in diesem Programm die erste unterstützende Maßnahme dar. Es folgen spezialisierte individuelle betreute Interventionen zum Ernährungsmanagement, Umgang mit Schmerzen und anderen Symptomen, Pflegemaßnahmen, für die Zukunft planen und für sich und seine Lieben sorgen (Tong et al 2019). Eine Übersicht über derzeitige registrierte klinische Studien zur ergänzenden, komplementären Behandlungen von Patienten mit Bauchspeicheldrüsenkrebs findet sich in □ Tab. 36.1.

36.2.2 Bewegung und Prehabilitation

Sport und Bewegung beeinflussen den Krankheitsverlauf in unterschiedlichsten Krankheitsphasen, auch während der primären onkologischen Behandlungen wie Strahlentherapie und Chemotherapie. Eine Auswertung von 100 Studien ergab, dass Bewegung eine wichtige Begleittherapie bei der Behandlung von Krebs ist. Im Vergleich zu Patienten, die kein oder kaum Sport trieben, hatten jene mit Bewegungstherapie ein geringeres relatives Risiko hinsichtlich Krebsmortalität und Rezidivrate sowie auch geringere Nebenwirkungen (Cormie et al. 2017).

In einer Studie mit operablen PC-Patienten und einem Home-based Bewegungsprogramm vor der Operation zeigte sich eine signifikante Verbesserung der körperlichen Aktivität, Rehabilitation und Lebensqualität (Ngo-Huang et al. 2019). Insbesondere kann nach Operation die Fatigue durch ein Home-based Bewegungsprogramm verbessert werden (Yeo et al. 2012). Auswirkungen einer Prehabilitation und Frühmobilisierung vor bzw. unmittelbar nach einer Pankreasoperation werden in einer randomisierten klinischen Studie (RCT) mit operierten PC-Patienten untersucht (□ Tab. 36.1, Nr. 1).

36.2.3 Hyperthermie

Als eine komplementäre Anwendung kann Hyperthermie die Bekämpfung von Tumoren unterstützen. Die Thermotherapie ist eine Technologie, die darauf abzielt, lokale Temperaturen von 39–44 °C im Tumor zu erreichen und so Tumorgewebe zu zerstören. In einer systematischen Übersichtsanalyse wurden 1293 Artikel untersucht und 14 der relevantesten Studien mit insgesamt 395 Pankreaskrebspatienten analysiert, die einen möglichen

37 Komplementärmedizin in den onkologischen Leitlinien der AWMF

Jost Langhorst

37.1 Prolog

Naturheilkunde und Komplementärmedizin haben eine lange und bedeutende Geschichte in der Gesundheitsversorgung in Deutschland. Als Fach im modernen Fächerkanon der Humanmedizin ist die Situation allerdings im internationalen Vergleich durch zwei relevante Nachteile gekennzeichnet: Im Gegensatz zu den USA, wo die Forschung im Bereich komplementärer Verfahren jährlich mit einen dreistelligen Millionenbetrag durch das National Institut of Health, den größten staatlich basierten Drittmittelgeber für Forschung, gefördert wird, und der Schweiz, wo es ordentliche Lehrstühle für Komplementärmedizin gibt, ist die Situation in Deutschland dadurch gekennzeichnet, dass der Bereich Naturheilkunde und Komplementärmedizin an den Universitäten ausschließlich durch Stiftungsprofessuren repräsentiert ist und es keine unabhängige Förderung für den Bereich durch BMBF oder DFG gibt. Im Rahmen der aktuellen Wissenschaftskultur stellt das Bestreben, die evidenzbasierte Komplementärmedizin in die Leitlinien zu integrieren, deshalb eine besondere Herausforderung dar. Besonders groß ist der Bedarf im Bereich der integrativen Onkologie.

„Integrative oncology is a patient-centered, evidence-informed field of cancer care that utilizes mind and body practices, natural products, and/or lifestyle modifications from different traditions alongside conventional cancer treatments. Integrative oncology aims to optimize health, quality of life, and clinical outcomes across the cancer care continuum and to empower people to prevent cancer and become active participants before, during, and beyond cancer treatment“ (Witt et al. 2017).

In Deutschland werden medizinische Leitlinien primär von den wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften und deren Dachgesellschaft, der Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF), entwickelt und verbreitet.

Die im Jahr 2011 gegründete und von Beginn an von der Rut- und Klaus-Bahlsen-Stiftung geförderte Arbeitsgruppe „Naturheilkunde und Komplementärmedizin in medizinischen Leitlinien“ verfolgt das Ziel, die Inhalte strukturiert in die medizinischen Leitlinien zu integrieren. Die Aufnahme der Gesellschaft für Phytotherapie (GPT) im Jahr 2013 und der Deutschen Gesellschaft für Naturheilkunde im Jahr 2018 in die AWMF sind als Meilensteine für die Leitlinienarbeit im Bereich Integrative Medizin, Naturheil-

kunde und Komplementärmedizin anzusehen. Durch die Entsendung eigener Leitlinienbeauftragter hat die Arbeit zentral an Seriosität und Einfluss gewonnen. Die Bestrebung, Naturheilkunde und Komplementärmedizin fester in der konventionellen medizinischen Versorgung in Deutschland zu etablieren, bekommt damit weiter Auftrieb. Wichtige aktuelle Beispiele der erfolgreichen Arbeit sind z. B. die S3-Leitlinie der AWMF für das „Mammakarzinom“, die S3-Leitlinie der AWMF für das „Magenkarzinom“ und die S3-Leitlinie der AWMF zu „komplementären Verfahren für onkologische Patientinnen und Patienten“.

37.2 Medizinische Leitlinien

Medizinische Leitlinien sind systematisch entwickelte Entscheidungshilfen für Ärzte zu medizinischen Themen. Sie haben den Zweck, die wissenschaftliche Evidenz und die vorhandene Erfahrung zu medizinischen Themen zusammenzufassen, gegensätzliche Standpunkte zu klären und das aktuelle Vorgehen der Wahl zu definieren. Medizinische Leitlinien existieren seit den 1990er Jahren. Obwohl bereits zuvor die Notwendigkeit deutlich geworden war, die neuen und erweiterten Erkenntnisse in die medizinische Versorgung einzubinden und zu standardisieren, beinhalteten die Empfehlungen bis dahin vor allem Expertenmeinungen. Das ständig wachsende Wissen führt dazu, dass sich Empfehlungen für oder gegen Therapieverfahren ändern können. Aus diesem Grund haben Leitlinien eine kurze „Lebensdauer“ von höchstens fünf Jahren und werden regelmäßig auf den neuesten Stand gebracht. Zur Erstellung einer evidenzbasierten Leitlinie kommen in Deutschland die Vertreter der entsprechenden medizinischen Bereiche und Fachgesellschaften zusammen, um gemeinsam die aktuell existierenden wissenschaftlichen Informationen zu sammeln und auszuwerten. Der Entstehungsprozess einer solchen Leitlinie nimmt oftmals mehrere Jahre in Anspruch.

Unterschieden wird zudem zwischen:

- S1-Leitlinien: Sie wurden von einer Expertengruppe im informellen Konsens erarbeitet.
- S2k-Leitlinien: Eine formale Konsensfindung fand statt.
- S2e-Leitlinien: Eine systematische Evidenzrecherche fand statt.
- S3-Leitlinien: Alle Phasen einer systematischen Entwicklung wurden durchlaufen (somit höchster Qualitätsgrad).

Methodik und Fragestellung bestimmen gemäß CONSORT-Konsens die Bewertung einer *Evidence-based-Medicine-(EbM-)Hierarchisierung*. Dieses ist die Grundlage der Bewertung komplementärmedizinischer Literatur. Generell ist das Paradigma der prospektiven randomisiert-kontrollierten Studie vor allem für pharmakologische Studien die Grundlage der Leitlinienarbeit. Einige komplementäre Therapieverfahren (sog. komplexe individuelle therapeutische Interventionen) beziehen sich allerdings unmittelbar auf das salutogenetische Potenzial des Patienten und bedürfen der nicht verblindeten Arzt-Patienten-Beziehung, da korrigierende Interaktionen durch Verblindung zwischen Arzt und Patient nicht möglich sind. Salutogene Therapieansätze sind meist durch Lern- und Regulationsprozesse gekennzeichnet, die als dialogisch charakterisiert werden können. Ein *Randomised-controlled-Trial-(RCT-)Studiendesign* ist daher nicht immer durchführbar, dies ist bei einer EbM-Hierachisierung zu berücksichtigen. Ferner zeichnen sich komplementär- und integrativmedizinische Verfahren häufig durch komplexe Verfah-

renzweisen aus, die durch einfache Wirknachweise eines Einzelfaktors nicht zu belegen sind, sondern systemisch erfasst werden müssen. Dazu sind Outcomestudien im Kohortenvergleich die geeignete Evaluationsmethode und in ihren Ergebnissen meist dem RCT gleichwertig.

Leitlinien sind zu einem wichtigen Bestandteil des Qualitätsmanagements im Gesundheitswesen geworden, auch wenn sie in erster Linie „nur“ Orientierungshilfen sind, von denen im Einzelfall abgewichen werden kann. Medizinische Leitlinien haben in den letzten Jahren zunehmend an Bedeutung für das öffentliche medizinische Interesse gewonnen, ihr Einfluss ist vielschichtig. Zum einen dienen sie den aktuell im Gesundheitssystem aktiven Ärztinnen und Ärzten als Orientierung. Bedeutend ist weiterhin der Einfluss auf die aktuelle Studenten- und somit die kommende Ärztegeneration, die sich häufig schon nicht mehr an Lehrbüchern, sondern an den aktuellen Leitlinien der AWMF im Internet orientieren. Deutsche Leitlinien richten sich dabei nicht nur an medizinische Experten; sie sind häufig in zwei Fassungen erhältlich, eine für Mediziner und eine kürzere Fassung für Patienten und Angehörige. Außerdem werden die Leitlinien häufig, wenn auch im juristischen Sinne nicht bindend, bei rechtlichen Auseinandersetzungen zur Beurteilung der empfohlenen Versorgung berücksichtigt und können damit relevant für die Berufsausübung werden. Nicht zuletzt werden die Leitlinien zunehmend bei Entscheidungen der Kostenübernahme durch die Krankenkassen und in inhaltlichen Auseinandersetzungen mit dem Medizinischen Dienst als Argumentationsgrundlage genutzt.

„Medizinische Leitlinien sind systematisch entwickelte Feststellungen, um die Entscheidungen von Ärzten, Angehörigen anderer Gesundheitsberufe und Patienten über angemessene Gesundheitsversorgung für spezifische klinische Umstände zu unterstützen“ (Lorenz 1999).

In Hinblick auf die Leitlinienarbeit lagen Naturheilkunde und Komplementärmedizin fast zwei Jahrzehnte lang im „Dornröschenschlaf“. Dieser Zustand wurde seit 2011 nachhaltig verändert.

37.3 Task Force – Arbeitsgruppe Naturheilkunde und Komplementärmedizin in medizinischen Leitlinien

Gefördert von der Rut- und Klaus-Bahlsen-Stiftung konstituierte sich im Jahr 2011 die Arbeitsgruppe „Naturheilkunde und Komplementärmedizin in medizinischen Leitlinien“ mit dem Arbeitsschwerpunkt, naturheilkundliche und komplementärmedizinische Verfahren in medizinische Leitlinien zu integrieren. Das Ziel dieser Arbeit ist die Kooperation und gemeinsame Erstellung fundierter und wissenschaftlich hochwertiger Leitlinien mit Vertretern der konventionellen Medizin. Die systematische Aufarbeitung wissenschaftlicher Studien aus dem Bereich der Naturheilkunde und Komplementärmedizin ist nicht zuletzt vor dem Hintergrund der kontinuierlich zunehmenden Inanspruchnahme von Naturheilkunde und komplementärmedizinischer Heilverfahren von zentraler Bedeutung.

Meilensteine der bisherigen Arbeit waren die Aufnahme der Gesellschaft für Phytotherapie (GPT) in die AWMF und Aufnahme der Deutschen Gesellschaft für Naturheilkunde in die AWMF. Hiermit konnte eine neue Ära in der Leitlinienarbeit der Task Force „Naturheilkunde und Komplementärmedizin in medizinischen Leitlinien“ eingeleitet werden. Durch Vertreter der beiden Fachgesellschaften konnten in enger Abstimmung