Was die Tumorentwicklung hemmt

Ernährung und Bewegung müssen im Gleichgewicht bleiben

Zusammenhänge zwischen Krebskrankheiten und der Ernährung sind unbestritten und in offenbar drei Bereichen wesentlich: Erstens in der Prävention. Zum Zweiten: Bei der Krebstherapie – was kann hier eine Änderung des Ernährungsverhaltens bewirken? Und zum Dritten in der Rezidivprophylaxe – denn selbst wenn man davon ausgeht, dass der Körper vom Tumor «geheilt» ist, besteht die Gefahr eines Rezidivs. Kann also das Aufflackern der Krankheit mit der richtigen Ernährung hinausgezögert oder verhindert werden? Die Fragen der SZE beantwortete Dr. med. Jann Arends, Oberarzt und Leiter der Ernährungsmedizin an der Klinik für Tumorbiologie in Freiburg im Breisgau.

Klinik für Tumorbiologie in Freiburg im Breisgau

SZE: Herr Dr. Arends, lassen Sie uns zunächst über die Krebspatienten sprechen. Welche Einflüsse hat der Tumor auf den Stoffwechsel des Körpers – übernimmt er ab einem gewissen Zeitpunkt «die Regie»?

Dr. med. Jann Arends: Nein, nicht der Tumor steuert den Stoffwechsel, sondern der Körper ändert von sich aus seinen Stoffwechsel, wenn er sich krank fühlt oder einen Defekt spürt, wie beispielsweise einen Tumor. Diese Stoffwechselveränderungen sind es, die der tumorbetroffene Mensch spürt und die letztlich zu Appetitlosigkeit und Gewichtsverlust führen. Es kommt dabei zu Verschiebungen der Körperressourcen. Das Volumen des Muskelgewebes wird geringer, Immunorgane bekommen mehr Masse, das heisst der Körper reagiert auf einen Tumor ähnlich wie auf einen Infekt. Er versucht den Krebs wie einen Infekt zu beseitigen. Das gelingt in der Regel nicht, der Tumor wächst weiter und kann letztlich nur durch medizinische Intervention, wie Chirurgie, Medikamente oder Bestrahlung, beseitigt werden.

Reagiert der Körper schon bei einer Tumorgrösse, die diagnostisch überhaupt noch nicht erfassbar ist?

Es gibt Ausnahmefälle, bei denen ein Tumor riesengross werden kann, ohne dass der Mensch darunter leidet. Andererseits gibt es Tumoren, die schon im Frühstadium, wenn sie kaum als Knötchen erfassbar sind, spürbare Veränderungen hervorrufen können. Sie können zum Beispiel Immunphänomene auslösen, indem sie die Immunabwehr zur Produktion von Antikörpern anregen, die dann unter anderem zu neurologischen Störungen, Schwindel oder Gehstörungen führen. In manchen Fällen sind die Auswirkungen des Tumors, ein Gewichtsverlust beispielsweise (über den sich manche zunächst sogar freuen mögen), erst nach zwei oder drei Monaten zuzuordnen, wenn man gezielt nach einer Krebserkrankung sucht.

Zum Interviewpartner:

Dr. med. Jann Arends ist Internist, mit den Schwerpunkten Stoffwechsel, Ernährung, Gastrointestinaltumoren.
1980–1983: Medizinische Universitätsklinik Göttingen
1983–1986: Diabeteszentrum Bad Lauterberg
1986–1989: Research Fellow, Washington University School of Medicine, St. Louis, USA
1989–1993: Medizinische Universitätsklinik Göttingen
seit 1993: Oberarzt und Leiter Ernährungsmedizin, Klinik für Tumorbiologie Freiburg

Arbeitsschwerpunkte:
Steuerung zentraler Stoffwechselprozesse, insbesondere Probleme des Proteinmetabolismus und das Phänomen der Tumorkachexie

Wie versorgen sich die Tumorzellen? Tritt der Tumor in Konkurrenz zu gesunden Körperzellen, indem er Nährstoffe, wie Spurenelemente, Vitamine oder anderes abzieht?

Selbst bei sehr grossen Tumoren ist dies eigentlich nicht der Fall, und in den allermeisten Fällen sind die Tumormasse und ihr Energiebedarf gegenüber den gesunden Geweben zu vernachlässigen. Andererseits sind Tumorzellen meist gegenüber den gesunden Zellen metabolisch privilegiert und können ihren Substratbedarf auch noch bei schlechter Versorgungslage besser aus der Blutzirkulation ziehen. Daneben gibt es seltene Extrembeispiele, in denen Tumoren aktiv einen Substratmangel verursachen. Dies sind meist sehr grosse Bindegewebstumoren, die zunächst lange Zeit bis zu Kilogramm-Grösse heranwachsen, ohne wesentliche Beschwerden zu machen, aber schliesslich schwere Unterzuckerungen auslösen können. Man glaubte lange Zeit, dass dies darauf beruht, dass solch grosse Tumoren dem Blut enorme Mengen an Glukose zur Energiegewinnung entziehen. Inzwischen weiss man jedoch, dass diese Tumoren insulinähnliche Substanzen (insulin-like growth factors, IGF) freisetzen, die zum Zuckerabstrom in die Muskulatur und dadurch zur Hypoglykämie führen. Die häufigste Situation ist jedoch, dass es zu Mangelerscheinungen kommt, weil der Tumor lokal und systemisch Entzündungsprozesse auslöst. Die wochen- und monatelang schwelende Entzündungssituation führt zu Appetitlosigkeit und gleichzeitig zu einem gesteigerten Energieumsatz und Substratverbrauch. So kommt es zur verminderten Nahrungsaufnahme und schliesslich zur Mangelernährung.

Es gab eine Zeit lang die Idee, den Tumor «auszuhungern», mit der Folge, dass der Patient ebenfalls in einen schlechten Allgemeinzustand geriet. Ist das sinnvoll?

Nein, denn ein direktes Aushungern des Tumors gelingt nur auf Kosten einer völligen Schwächung aller gesunden Organe. Die typischen Hungerkuren des Heilpraktikers Preuss, der zum «Aushungern» des Tumors wochenlange Kuren mit Gemüsesaft empfahl, sind deletär, denn kein Tumor stirbt während solch einer Kur, und nach Ende der Hungerphase ist es für den tumortragenden Körper fast unmöglich, verlorenes Körpergewicht zurückzugewinnen.

Andererseits gibt es seit längerem interessante Ideen, die darauf beruhen, Nährstoffe zu finden, die vom Tumorgewebe nur schlecht, von gesunden Zellen dagegen besser verstoffwechselt werden können. Man hat lange gezweifelt, ob es hier Fortschritte geben kann, inzwischen sehen wir jedoch, dass einige Fünkchen berechtigter Hoffnung in diesen Ideen stecken. In einem von Prof. Holm von der Uniklinik Mannheim veröffentlichten Artikel wird die Vermutung bestätigt, dass Tumoren deutlich besser Glukose als Fette verwerten. Sie verbrennen die gierig aus dem Blut aufgenommene Glukose anaerob und damit nur teilweise und geben die entstehende Milchsäure ans Blut zurück. Dies fordert vom Körper, die Milchsäure unter Energieaufwand wiederum in Zucker zurückzuwandeln, der erneut dem Tumorgewebe als Nährstoff dient. Insgesamt verschiebt sich so Energie vom Körper zum Tumor, man kann also sagen, «der Körper füttert den Tumor». Die Idee ist deshalb, dass man an dem Tumor, der ja bevorzugt Glukose verbraucht, durch eine fettreichere Nahrung ein bisschen Energie «vorbeischieben» könnte. Bisher existieren dazu allerdings keine gross angelegten klinischen Untersuchungen.

Gibt es andere Ansätze, die Nährstoffe im Körper umzudirigieren?

Hier sind zwei völlig unterschiedliche neue Konzepte zu sehen. Zum einen werden moderne Möglichkeiten entwickelt, den Tumor «auszuhungern», indem die Blut- und damit Nährstoffversorgung des Tumors behindert und wenn möglich sogar gekappt wird. Dies gelingt allerdings nicht allein durch Änderungen in der Nahrungsaufnahme, sondern vor allem durch den gezielten Einsatz biologischer Medikamente (siehe *Interview* mit Dr. Drevs). Zum anderen beginnen wir zu verstehen, wie die vom Tumor ausgelösten Entzündungsprozesse gesteuert und beeinflusst werden können. Von gezielten Eingriffen verspricht man sich eine Dämpfung der Entzündung und damit die Chance zum Erhalt und gegebenenfalls Wiederaufbau der Körperreserven.

Was können hier Omega-3-Fettsäuren leisten?

Hier kommt ein ausgesprochen interessanter und viel versprechender Ansatz ins Spiel. Die bei Tumorerkrankungen aktivierten Entzündungsprozesse

beruhen auf einem komplexen Netzwerk molekularer Entzündungsmediatoren. Einen wesentlichen Part spielt dabei die in Zellmembranen häufige Omega-6-Fettsäure Arachidonsäure, die zur Ankurbelung lokaler und systemischer Entzündungsprozesse, aber auch zum Tumorwachstum beiträgt. Ein Gegenspieler dieser Prozesse sind die Omega-3-Fettsäuren aus Meeresfischen, die auf Zellebene eher dämpfend und auf das Tumorwachstum wahrscheinlich bremsend wirken. Omega-3-Fettsäuren könnten damit nicht nur den Tumor direkt beeinflussen, sondern insbesondere über die Dämpfung des Inflammationsstoffwechsels den gesunden Geweben mehr Kraft und Erholung für die Regeneration bieten. Dies ist auch das Argument für Untersuchungen, die sich mit dem Einsatz von Omega-3-Fettsäuren (oder Fischölpräparaten) zur Verhinderung oder Behandlung der Kachexie beschäftigen (siehe *Seite 11* in diesem Heft).

Bei der Strahlen- und Chemotherapie bilden sich freie Radikale. Kann oder sollte man durch die Zufuhr bestimmter Antioxidanzien die gesunden Zellen davor schützen?

Es gibt zu diesem Thema weltweit drei verschiedene Gruppen und Meinungen:

Die einen halten diese Frage für irrelevant. Andere sagen, Chemo- und Strahlentherapie wirken nur über freie Radikale; aus diesem Grund dürfen keine Antioxidanzien gegeben werden, da dies die Therapie behindert. Diese Ansicht vertreten viele ausgewiesene Zentren in Europa und Amerika. Es gibt hierzu auch Extremmeinungen, dass der Patient beispielsweise während einer Strahlentherapie keine Orangen essen darf, weil die enthaltenen Antioxidanzien die Wirkung behindern würden. Und schliesslich gibt es die Meinung, mit der Nahrung aufgenommene Antioxidanzien seien gar nicht in der Lage, die gezielte Destruktion des Tumors durch eine Strahlentherapie zu verhindern. Dagegen könnten Antioxidantien Zellen in der Umgebung des Bestrahlungsfeldes schützen, dort, wo die Streustrahlung gesundes Gewebe trifft. Allerdings gibt es weder zu dieser noch zu der zuvor genannten These wirklich gute Daten. Noch weniger ist bekannt, ob Antioxidanzien die Wirkungen einer Chemotherapie beeinträchtigen oder eher deren unerwünschte Nebenwirkungen vermindern können. Wir selber sind in der Klinik für Tumorbiologie gerade dabei, ein eigenes Konzept zu diesen Fragen zu entwickeln und die vorhandene Literatur aufzuarbeiten. Es gibt zum Thema zwar viele Veröffentlichungen, die meisten sind jedoch nicht aussagekräftig genug. Erfreulicherweise nehmen die Arbeiten zu diesen Fragen aber zu, und es scheint auch einen Trend zu qualitativ höherwertigen Untersuchungen zu geben. Insgesamt wird das Problem oxidativer Belastungen bei einer Vielzahl klinischer Situationen immer häufiger erkannt, und es finden sich zunehmend Gruppen, die sich intensiv damit auseinander setzen.

Ist die Klinik für Tumorbiologie auch an solchen Arbeiten beteiligt?

Ja; wobei wir hier zwischen Strahlen- und Chemotherapie unterscheiden müssen: Bei der Strahlentherapie sind die im Tumorgewebe erzeugten freien Sauerstoffradikale das tumortötende Wirkprinzip. Bei den meisten Chemotherapiesubstanzen ist es dagegen sehr unsicher, inwieweit freie Radikale zum antitumoralen Wirkprinzip beitragen. Zwar werden durch die Sekundäref-

fekte der Mitosegifte freie Radikale produziert, das typische Tumorzellkilling funktioniert jedoch über eine Blockade der DNA und die nachfolgende Verhinderung der Zellteilung. Daraus liesse sich folgern, dass Antioxidanzien gerade bei einer Chemotherapie eher die unerwünschten Wirkungen an gesunden Geweben vermindern, nicht aber das Tumorzellkilling. In unserem Labor konnten wir in einem Zellexperiment genau dies zeigen: Es wurden Tumorzellen aus einem Mammakarzinom mit einem Zytostatikum behandelt und gleichzeitig die antioxidativen Vitamine E und C in verschiedenen Dosierungen zugegeben. Damit liess sich zwar die Freisetzung freier Radikale bremsen, die Chemotherapiewirkung auf das Tumorwachstum blieb aber unbeeinflusst.

Unter diesem Aspekt entwerfen wir gerade eine klinische Studie bei nichtoperablen Tumorpatienten, in der wir die Chemotherapie entweder mit oder ohne hochdosierte Antioxidanzien verabreichen wollen. Unser Ziel ist die Vermeidung von Therapienebenwirkungen; wir werden jedoch genau beobachten, ob die Antitumorwirkung unbeeinträchtigt bleibt.

Dr. med. Joachim Drevs, Oberarzt an der Klinik für Tumorbiologie (links) und Dr. med. Jann Arends, Oberarzt und Leiter Ernährungsmedizin an der Klinik für Tumorbiologie, Freiburg im Breisgau

Wie gehen Sie in der Klinik für Tumorbiologie mit der Ernährung von Krebspatienten um? Ist Malnutrition ein Thema?

Mangelernährung spielt für unsere Patienten eine sehr grosse Rolle, etwa drei Viertel unserer Patienten sind davon betroffen und haben meist deutlich an Gewicht verloren. Besonders betroffen sind Patienten mit Magen-Darm-Karzinomen und Bronchialtumoren. Ein Viertel unserer Patienten hat dagegen an Gewicht zugenommen, beispielsweise Frauen mit Brustkrebs, die in der Nachsorge Hormonpräparate bekommen haben. Aber die meisten haben eben abgenommen, teilweise dramatische 20 bis 30 Prozent ihres üblichen Gewichtes vor der Erkrankung. Wir sehen hier eine enge Beziehung zum Ausmass der begleitenden Entzündungsreaktionen sowie der Stoffwechselveränderungen – offensichtlich gibt es einige Tumore, die immer identische Stoffwechselveränderungen auslösen. Die Kachexie und ihre Behandlungsmöglichkeiten sind für alle, die sich damit beschäftigen, immer noch einer der schwierigsten Bereiche. Tumore sind ja häufig gar nicht gross, und doch geht es den Betroffenen sehr schlecht, da das begleitende Entzündungssyndrom chronisch aktiv bleibt. Wir und einige andere Gruppen versuchen, in der Therapie mehrere potenziell antikachektische Substanzen zu kombinieren, zum Beispiel Gestagene mit Omega-3-Fettsäuren und Antioxidanzien oder Cannabisprodukten.

Welche Ernährungsempfehlungen geben Sie den als «geheilt» entlassenen Patienten?

Ich und meine Mitarbeiter glauben, dass es weniger darum geht, eine Verbotsliste aufzustellen, sondern vielmehr darum, eine «Wunschliste» zu propagieren, also eine Art Positivliste der Nahrungsmittel aufzustellen. Es gibt keine verlässlichen Daten dazu, wie man sich im Detail ernähren muss, um Tumorrezidive zu verhindern. Wir können allerdings Rückschlüsse ziehen aus dem Wissen um eine gesunde Ernährung, die primär vor einer Tumorentstehung schützt. Hier sind sich alle Experten einig, dass eine abwechslungsreiche Kost mit reichlich Pflanzenprodukten die grösste Sicherheit vor malignen Erkrankungen bietet. Gilt das aber auch für die Situation nach einer Krebsheilung, das heisst kann eine Gemüse- und Obstkost auch vor dem Wiederauftreten der Tumorerkrankung schützen? Die bisher wichtigsten Daten zu dieser Frage wurden in den letzten zwei Jahren im renommierten «Journal of Clinical Oncology» publiziert. Danach haben beispielsweise Brustkrebspatientinnen mit starkem Übergewicht und besonders diejenigen, die nach der Therapie an Gewicht zunehmen, ein erhöhtes Rezidivrisiko. Es erscheint damit sinnvoll, vor einer Gewichtszunahme zu warnen. Bisher liegen allerdings keine Erfahrungen darüber vor, ob sich durch aktive Gewichtsreduktion tatsächlich Rezidive verhindern lassen.

Der Mechanismus, der hinter dieser unerwarteten Beziehung zwischen Gewicht und Tumorrezidiven stecken könnte, ist wahrscheinlich identisch mit den Faktoren, die primär eine Tumorentwicklung fördern. Es ist das in unseren westlichen Kulturen weit verbreitete Ungleichgewicht zwischen zu geringer Bewegung und zu hoher Nahrungszufuhr. Es resultieren erhöhte Blutzuckerspiegel und eine vermehrte Sekretion von Insulin und Wachstumsfaktoren. Diese Wuchsfaktoren fördern die Proliferation in vielen Geweben, vor allem aber auch von Tumorzellen. Das Missverhältnis zwischen körperlicher Bewegung und Nahrungszufuhr ist wohl deshalb ein wesentlicher Prädiktor für die Entstehung von Tumorrezidiven. Für uns heisst das, dass die Ernährung nicht isoliert gesehen werden kann, sondern, wie es schon Hippokrates lehrte, lediglich eine Komponente eines gesunden Lebensstils ist. Die tägliche körperliche Bewegung scheint ein ähnlich wichtiger Faktor für das gesunde Funktionieren unseres Organismus zu sein. Ein Blick auf die Menschheitsentstehung zeigt, dass unsere Vorfahren in ständiger Bewegung die Savanne durchstreiften und nicht wie wir heute durchgehend im Büro oder vor dem Fernseher gesessen haben. Auf Bewegung hat sich der Körper in vielen

Stoffwechselaspekten eingestellt. Wenn dieses Gleichgewicht aus der Balance gerät, kommt es zu hormonellen Veränderungen, wie zum Beispiel zum Anstieg von Wuchsfaktoren und sekundär zu verstärktem Zellwachstum. Über Jahre oder Jahrzehnte – in der Rezidivsituation sogar schon viel rascher – kann dieser stetige Proliferationsreiz die Entwicklung und das Wachstum von Tumoren oder Tumorrezidiven vorantreiben. Neben dieser Verknüpfung der Faktoren Ernährung und Bewegung spielen wahrscheinlich auch psychologische Faktoren eine Rolle im gleichen Konzert – so finden sich molekulare Verknüpfungspunkte zwischen dem Immun- und dem neuropsychologischen System. Viele Patienten denken ähnlich und fragen zum Stichwort Stress: Kann ich durch Glättung des Stressstoffwechsels, durch Gespräche und beruhigende Interaktionen den Körper schützen und stärken? Die Interaktionen sind komplex, und diese Erkenntnis bestärkt zunehmend diejenigen, die sich für ganzheitliche Aspekte in der Tumornachbehandlung und für ein facettenreiches Gesundheitstraining einsetzen.

Für die Situation der Rezidivprävention haben wir in den letzten Jahren in einem ersten Schritt ein Trainingsprogramm entwickelt, um Patienten von der üblichen westlichen Ernährung vermehrt auf pflanzliche Kost umzustellen und ihr Wissen darüber zu verbessern. Das ist uns erfreulich gut gelungen: Die Patienten haben nach dem zweiwöchigen Trainingsprogramm deutlich mehr Obst und Gemüse gegessen und behielten diese neuen Gewohnheiten zumindest über mehrere Monate bei. Nächste Schritte sind die Integration von Bewegungstraining und die Prüfung, ob diese Änderungen der Ernährungs- und Bewegungsgewohnheiten das Auftreten von Tumorrezidiven verzögern oder sogar verhindern können.

Aus Ihren Ausführungen lässt sich ableiten, dass eine an Früchten und Gemüsen reiche Ernährung, kombiniert mit regelmässiger Bewegung, die bestmögliche Prävention gegen Tumorkrankheiten ist. Können Sie das so bestätigen?

Nach allem, was wir heute wissen, ist das so vollkommen richtig. ■

Das Interview führte Dr. Klaus Duffner, Freiburg/Brsg., im Auftrag der SZE.

Neue Wege in der Krebstherapie:

Anti-Angiogenese: Blockiert die Versorgungspipelines des Tumors

Zu den vielversprechendsten therapeutischen Konzepten gehört die Blockade der Botenstoffe oder Rezeptoren (Anti-Angiogenese), die das Wachstum neuer Blutgefässe zur Nährstoffversorgung des Tumors begünstigen. Die Klinik für Tumorbiologie, Freiburg im Breisgau, hat sich – zusammen mit anderen Institutionen – an der Erforschung und Entwicklung solcher Therapieansätze beteiligt. Die SZE befragte Dr. med. Joachim Drevs, Oberarzt an der Klinik für Tumorbiologie und dort verantwortlich für Forschung und klinische Studien, zum Stand der Dinge.

SZE: Herr Dr. Drevs, was versteht man unter Anti-Angiogenese?

Dr. med. Joachim Drevs: Alle Therapien, die es bisher standardmässig gibt, Hormontherapie, Chemotherapie, Strahlentherapie und selbst die Chirurgie, zielen auf die Tumorzelle ab: Sie wollen die Tumorzelle direkt zerstören. Die Chemotherapie wird in hohen Dosierungen gegeben, um die Tumorzellen zu töten, die Hormontherapie geht an die Oberflächenrezeptoren oder an andere Strukturen auf der Tumoroberfläche, um sie entsprechend zu verändern, und die Strahlentherapie soll die Tumorzellen, die sich teilen, zerstören.

Die Anti-Angiogenese geht einen Umweg: Sie behandelt nicht die Tumorzellen, sondern die Gefässzellen des Tumors. Dies basiert auf der Überlegung, dass jeder Tumor nur bis zu einer gewissen Grösse von etwa 2–3 mm^2 ohne Gefässe wachsen kann. Solche winzigen Tumoren, die niemals relevant zu werden brauchen, kann jeder von uns bereits in sich tragen; zumindest Tumorzellen hat jeder in sich. Es sind Gen-Veränderungen notwendig, die es diesen Zellen überhaupt erlauben zu wachsen. Und dann können sie den nächsten Schritt vollziehen und bis zu 2 oder 3 mm^2 wachsen. Bis dahin ernähren sich die Tumorzellen durch Diffusion über das umliegende Gewebe mit Sauerstoff und Nährstoffen. Dann ist aber mit dieser Form der Ernährung aus physikalischen Gründen Schluss. Über diese Grösse hinaus benötigt der Krebs Anschluss an die Gefässe. Und diesen Anschluss und damit auch die Metastasenbildung will die Anti-Angiogenese verhindern.

Sind so kleine Tumoren überhaupt nachweisbar?

Nein, das Kleinste, was man mithilfe der Kernspintomografie schafft, sind mehrere Millimeter, also deutlich über diesen winzigen Tumoren. Man hat dann noch die PET-Untersuchung, eine indirekte Untersuchung, indem man die Stoffwechselaktivität über den Zucker nachweist, die so genannte FDG-PET, aber diese Tumoren sind ja nicht stoffwechselaktiv, jedenfalls nicht aktiver als das umliegende Gewebe, und leuchten dort deshalb auch nicht heraus. Das heisst, diese Tumore, die jeder in sich trägt, sind überhaupt nicht nachweisbar. Trotzdem gibt es viele Scharlatane, die behaupten, sie könnten das.

Wie erlangt der Tumor den notwendigen Gefässanschluss?

Bis 1970 hat man geglaubt, der Tumor wachse zu den Gefässen hin. Heute weiss man, dass dem nicht so ist. Der Tumor sendet Botenstoffe aus, die dann an die Gefässe andocken und diese anregen, wieder zu wachsen, was in einem erwachsenen Organismus eigentlich sehr ungewöhnlich ist. Dummerweise wachsen die Gefässe auch noch zielgerichtet, sozusagen als Versorgungspipelines, zum Tumor hin. Damit hat der Tumor den Gefässanschluss und dadurch auch die Möglichkeit, an Sauerstoff und Nährstoffe zu kommen, zu wachsen und zu metastasieren.

Welche Möglichkeiten zur Blockierung der Angiogenese existieren?

Die Molekularmedizin hat seit den Siebzigerjahren hier neue Forschungsmöglichkeiten und -richtungen aufgezeigt: Wir kennen heute die Botenstoffe, gegen die inzwischen Medikamente entwickelt wurden. Mit den Möglichkeiten, die wir heute haben, können wir den tumoreigenen Botenstoff mit einem Antikörper blockieren, sobald er vom Tumor freigesetzt wird. Es gibt aber auch Antikörper gegen den Rezeptor, also gegen die Andockstelle auf der Gefässzelle. Schliesslich gibt es sehr kleine Moleküle, die in der Lage sind, den Rezeptor in der Gefässzelle zu blockieren.

Ein Antikörper gegen den wichtigsten an der Angiogenese beteiligten Botenstoff VEGF («Vascular Endothelial Growth Faktor»), das so genannte Avastin, ist heute in Phase III und wurde in diesen Tagen in den USA zugelassen. Daher ist das allgemeine Interesse in den letzten Monaten auch so gestiegen. Dies ist die erste Untersuchung an einer relevanten Zahl von Menschen, die tatsächlich bewiesen hat, dass mit der Zugabe eines solchen Medikaments zu einer Chemotherapie das Leben signifikant verlängert werden kann. Damit ist auch der Beweis geführt, dass dies nicht nur ein theoretisches Konzept ist, welches schön in Tieren funktioniert, sondern tatsächlich dem Menschen etwas bringt. Trotz vieler neuer Entwicklungen in der Chemo- und Hormontherapie in den letzten 20 Jahren ist das ein bahnbrechender Erfolg. So etwas hat es seit vielen Jahren nicht gegeben.

Offenbar sind bereits weitere neue Substanzen in Sicht?

Ja, der Stoff, für den das jetzt gezeigt wurde, ist schon fast wieder ein altertümliches Modell. Wir haben inzwischen eine zweite Substanz, das PTK, das zusammen mit den Firmen Schering und Novartis hier in der Klinik entwickelt wurde. Der Ursprung dieser Substanz kommt aus Basel. Sie befindet sich momentan noch in Phase III und wird wohl nächstes Jahr zugelassen. Es handelt sich um kleine Moleküle, die den Rezeptor so blockieren, dass zwar der Botenstoff binden kann, die Botschaft jedoch nicht übermittelt wird. Es scheint so zu sein, dass bei diesem Tyrosin-Kinase-Hemmer der Mechanismus noch wirksamer ist und vor allem noch weniger Nebenwirkungen zeigt. Zudem sind diese kleinen Moleküle gut wasserlöslich und können als Tabletten genommen werden. Im Augenblick arbeiten wir an der dritten Generation, das sind noch effektivere und noch wirksamere Substanzen. Sie befinden sich noch in der Phase I. In der klinischen Entwicklung neuer Substanzen zur Angiogenese-Hemmung sind wir weltweit sicherlich mit führend.

Gibt es einen «optimalen Zeitpunkt» für die Anwendung solcher Substanzen?

Bei Brustkrebs gelten nach Operation und Behandlung 60 Prozent der Betroffenen als geheilt, aber man weiss, bei 40 Prozent kann der Krebs wiederkommen. Um dies vorbeugend zu verhindern, macht man Chemotherapie, Strahlentherapie und Hormontherapie. Diese neuen Medikamente sind da an der richtigen Stelle. Denn

Innenhof der Klinik für Tumorbiologie in Freiburg im Breisgau

wenn eine Zelle übrig geblieben ist, lässt sich damit verhindern, dass sie an den Gefässen andockt. Es heisst auch: Je früher, desto besser. Wir können nur das Neuandocken von Gefässen hemmen, denn Gefässe, die noch in Entwicklung sind, brauchen diesen Botenstoff noch. Hat der Tumor jedoch eine gewisse Grösse, besitzt er bereits viele Gefässe. Man sieht zwar eine gewisse Rückbildung des Tumors, diese ist aber nicht komplett. Gegenüber der Chemotherapie, bei der es ja auch zu Rückbildungen kommt, hat die neue Therapie den Vorteil, dass Rückbildungen viel länger anhalten, und zwar teilweise über viele Monate – ohne die Nebenwirkungen einer Chemotherapie. Allerdings wirkt sie nicht bei jedem Menschen, und wir sind dabei zu untersuchen, warum das so ist.

Für diese neuen Substanzen gelten leider dieselben Kriterien wie für die Entwicklung und Tests der Chemotherapien, obwohl sie ja eigentlich keine toxischen Substanzen sind und wir viel weniger Nebenwirkungen haben. Man sollte sie deshalb sinnvollerweise schon viel früher, also prophylaktisch, einsetzen dürfen. Allerdings arbeitet man da gegen dicke bürokratische Mauern, und es wird noch lange dauern, bis ein Umdenken einsetzt.

Durch welche Massnahmen lässt sich die Anti-Angiogenese unterstützen?

Grundsätzlich sollen Patienten, die in solchen Studien einbezogen sind, möglichst wenig zusätzliche Medikamente bekommen. Auch pflanzliche Stoffe, zum Beispiel Mistelextrakte, sollen nicht gegeben werden, da die Wechselwirkungen überhaupt nicht abzuschätzen sind. Vitamine sind zwar grundsätzlich erlaubt, aber auch hier muss man vorsichtig sein. Es gibt eine Studie, die gezeigt hat, dass Vitamin E ebenfalls gegen Gefässwachstum wirksam sein soll. Das ist ein erster Hinweis, dass es auch aus dem Bereich der Vitamine durchaus Einfluss auf die Gefässe geben könnte. Es gibt aber auch Medikamente, die uns schon lange begleiten und auf Gefässe wirksam sein können. In Amerika wurde in einer Studie gezeigt, dass die Menschen bei langjähriger Aspirin-Einnahme deutlich seltener Darmkrebs bekamen als andere. Heute weiss man, dass Aspirin ein spezielles Enzym blockiert, das zum Auswachsen der Blutgefässzellen in Richtung Tumor benötigt wird. Es werden heute auch Schmerzmedikamente wie COX-II-Hemmer eingesetzt, um die Angiogenese zu hemmen. Auch die altbekannte Chemotherapie wird zur Blutgefässhemmung eingesetzt. Bei der Chemotherapie muss man ja immer wieder Pausen einlegen, damit sich die Zellen erholen können. Auch die Gefässzellen erholen sich natürlich, und sie erholen sich sogar übermässig gut, wie man aus Tierversuchen weiss. Wir können die Chemotherapie aber auch anders einsetzen, nämlich nicht, um die Tumorzelle zu zerstören, sondern wir optimieren sie so weit, dass es nur zur Zerstörung der Gefässzellen kommt. Dafür brauchen wir geringste Dosierungen, winzige Prisen der Chemotherapie. Gefässzellen sind viel empfindlicher als Tumorzellen, die im direkten Vergleich in der Petrischale für manche Substanzen um das 100 000fache weniger empfindlich sind. Also lässt sich die Dosis deutlich reduzieren, was natürlich auch die Nebenwirkungen vermindert. Man gibt kleine Dosen, und diese dafür täglich. Zu dieser so genannten «metronomischen Chemotherapie» laufen ebenfalls viel versprechende Untersuchungen.

Ein weiteres neues Konzept wird von einer anderen Gruppe hier in der Klinik angewendet. Hier wird die Chemotherapie so verändert, dass sie sofort ans Albumin im Blut gebunden wird. In dieser gebundenen Form kann die Chemotherapie weder Wirkung noch Nebenwirkung entfalten. Tumorgefässe haben grosse Poren, und man weiss, dass Albumin sich durch diese Porenlöcher zwängt und sich so im Tumor anzureichern vermag. Viele Tumorpatienten haben deshalb nur wenig Albumin im Blut, da es im Tumor verschwindet. Im Tumor herrscht saures Milieu, und dies sorgt dafür, dass sich die Chemotherapie dort vom Trägermolekül Albumin ablösen wird. Das heisst, wir bekommen viel mehr Substanz direkt in den Tumor, erhalten damit eine verbesserte Wirksamkeit und schonen gleichzeitig das gesunde Gewebe. In Tierversuchen ist dieser Behandlungsansatz bereits bewiesen, am Menschen läuft der Versuch zur Zeit. ■

Das Interview führte Dr. Klaus Duffner, Freiburg/Brsg., im Auftrag der SZE.