

Der Merkurstab

Zeitschrift für Anthroposophische Medizin - Journal of Anthroposophic Medicine

Digitales Archiv

Autor(en)	Lars Galonska
Titel	Immun-Checkpoint-Inhibition in der Onkologie – Menschenkundliche Betrachtung und Ableitung für die Misteltherapie
Zeitschrift	Der Merkurstab. Zeitschrift für Anthroposophische Medizin
Publikationsjahr	2020
Jahrgang	73
Heftnummer	1
Heftname	1 Januar/Februar
Seiten	15 - 20
Artikel-ID	DMS-21181-DE
URL	https://www.anthromedics.org/DMS-21181-DE
DOI	https://doi.org/10.14271/DMS-21181-DE
Bibliografische Angabe	Galonska L. Immun-Checkpoint-Inhibition in der Onkologie – Menschenkundliche Betrachtung und Ableitung für die Misteltherapie. Der Merkurstab. Zeitschrift für Anthroposophische Medizin 2020;73(1):15-20. DOI: https://doi.org/10.14271/DMS-21181-DE

Dieser Artikel stammt aus dem Merkurstab-Archiv, das Veröffentlichungen seit 1946 umfasst. Insbesondere bei länger zurückliegenden Arbeiten ist der jeweilige medizinhistorische Kontext zu berücksichtigen.

Dieser Artikel ist urheberrechtlich geschützt und darf nicht ohne Genehmigung weiterverbreitet werden.

Gesellschaft Anthroposophischer Ärzte in Deutschland e.V.
Herzog-Heinrich-Straße 18
DE-80336 München

www.gaed.de
info@gaed.de



Anthromedics

Anthroposophic Medicine.
Development. Research. Evaluation.

www.anthromedics.org

Immun-Checkpoint-Inhibition in der Onkologie – Menschenkundliche Betrachtung und Ableitung für die Misteltherapie

LARS GALONSKA

Immun-Checkpoint-Inhibition in der Onkologie – Menschenkundliche Betrachtung und Ableitung für die Misteltherapie

■ Zusammenfassung

Die Einführung der Immun-Checkpoint-Inhibition hat die Vorgehensweise in der onkologischen Behandlung vieler Tumoren verändert. Sie hat auch die Integration des Immunsystems und der Tumormikroumgebung in die Behandlung vollzogen, als Ansatz einer ganzheitlicheren Therapie gegenüber der Chemotherapie. Aus anthroposophischer Sicht werden Stärken und Schwächen der Immuntherapie betrachtet. Aus diesen Überlegungen heraus werden Möglichkeiten diskutiert, wie die Anthroposophische Medizin Krebspatienten im Lichte der Immuntherapien unterstützen kann. Insbesondere werden der Einsatz der Mistelpräparate und mögliche Auswirkungen auf Wirkungen und Nebenwirkungen der Immuntherapie dargestellt, mit dem Ziel der Entwicklung einer integrativen Therapie der Krebserkrankungen.

■ Schlüsselwörter

Krebsheilkunde
Misteltherapie
Immuntherapie
Immun-Checkpoint-Inhibitoren
Tumor-Escape-Phänomen

Immune checkpoint inhibition in oncology – An anthroposophic approach and consequences for mistletoe therapy

■ Abstract

The use of immune checkpoint inhibition has changed oncological strategies in many cancers. It also established a new concept in oncological treatment integrating the immune system and the tumor microenvironment to a more holistic treatment approach compared to chemotherapy. Looking from an anthroposophic point of view reveals strengths and weaknesses of the immunotherapy approach. Taking these considerations into account possibilities are discussed how Anthroposophic Medicine can support cancer patients in the light of immunotherapy. Furthermore, the application of mistletoe therapy and its implications for effects and toxicity of immunotherapy will be pointed out with the aim to develop an integrative therapy of cancer.

■ Keywords

Oncology
Mistletoe therapy
Immunotherapy
Immune checkpoint inhibitors
Tumor escape phenomenon

Einführung

In der Onkologie und der Hämatologie wurde durch die Einführung der Immuntherapie ein Paradigmenwechsel eingeleitet. Während die ersten immunologisch eingesetzten Therapien wie Rituximab oder Bevacizumab noch Zielstrukturen des Tumors oder dessen unmittelbarer Umgebung aufwiesen, haben die zunehmend Verbreitung findenden Immun-Checkpoint-Inhibitoren wie Ipilimumab, Nivolumab, Pembrolizumab oder Atezolizumab die Überwindung des Tumor-Escape-Phänomens zum Ziel ihres Wirkens. Hierdurch wurde in der onkologischen Medizin ein ganz neues Therapiekonzept eröffnet. Zum einen wird hier eine Wirkung angestrebt, welche auf einer Wiederherstellung eines natürlichen Kontrollmechanismus des Körpers beruht, zum anderen wird die Eindimensionalität der Beziehung zwischen Therapie und Tumor in der konventionellen Schulmedizin erstmalig mehrdimensional, indem die Ebene des Immunsystems und der Tumormikroumgebung in die Therapie integriert wird.

Die Erweiterung des Wissens um das Verständnis dieser Mehrdimensionalität eröffnet nicht nur der Schulmedizin neue Aspekte und Ansätze. Es ist auch notwendig, diese Erkenntnis aus anthroposophischer, menschenkundlicher Sicht zu betrachten und die verfügbaren therapeutischen Möglichkeiten mit diesem Wissen zu verbinden.

Ziel dieses Beitrags soll sein, die Immuntherapien aus der anthroposophischen Perspektive zu beleuchten und einzuordnen, um eine begleitende, ganzheitliche Therapie im Sinne der uns anvertrauten Patienten zu leisten.

Wirkung der Immun-Checkpoint-Inhibitoren

Die Wirkung der sogenannten Immun-Checkpoint-Inhibitoren beruht letztlich in der Aufhebung des Tumor-Escape-Phänomens (für eine Übersicht siehe (1), außerdem (2, 3)). Mittels verschiedener Oberflächenmarker gelingt es Tumorzellen, die das Gewebe durchwandernden T-Helferzellen zu hemmen und ihnen somit zu signalisieren, dass kein Einsatz des Immunsystems an der Tumorkalisation notwendig ist. Antigenpräsentierende Zellen (Makrophagen, dendritische Zellen), welche auch antigenrelevante Moleküle der zerfallenden Tumorzellen an ihrer Zelloberfläche präsentieren, können durch den Tumor ebenfalls so beeinflusst werden, dass sie dem Immunsystem ein hemmendes Signal übermitteln. Für beide Mechanismen sind jeweils viele verschiedene Hemmpoteine zuständig, welche als Immun-Checkpoints bezeichnet werden. Aus der Vielzahl dieser Proteine werden aktuell vor allem das PD-1 (programmed cell death protein 1), PD-L1 (programmed death ligand 1) und CTLA-4 (cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4) therapeutisch so beeinflusst, dass der hemmende Einfluss des Tumors auf das Immunsystem unterbleibt (für eine kurze Übersicht siehe (4)).

Die Wirkung dieser Immun-Checkpoint-Inhibitoren hängt von vielen Faktoren ab. Neben der in den Tumor eingedrungenen Lymphozyten (TIL) beeinflusst die Stärke der PD-L1-Expression auf den Tumorzellen und

Lymphozyten diese Wirkung. Aber auch die Fremdartigkeit des Tumorgewebes im Vergleich zum übrigen Körpergewebe spielt wahrscheinlich eine Rolle. Diese Veränderung wird offenbar durch die Anzahl der in der Tumorzelle aufgetretenen Mutationen (tumor mutational burden) entscheidend beeinflusst (5, 6). Tumoren wie das maligne Melanom oder der Lungenkrebs weisen besonders viele Mutationen auf und zeigen ein besonders gutes Ansprechen auf eine entsprechende Therapie. In fast allen Studien zur Immun-Checkpoint-Inhibition bei Lungenkrebs konnte gezeigt werden, dass Raucher gegenüber Nichtrauchern stärker von einer solchen Therapie profitieren, da bei ersteren mutmaßlich eine höhere Mutationslast durch die Exposition mit Kanzerogenen im Tabakrauch vorliegt (7, 8). Das Vorliegen einer Mikrosatelliteninstabilität (MSI) in den Tumorzellen ist mit der Häufung von Mutationen in selbigen assoziiert (9, 10). In den USA wurde der Immun-Checkpoint-Inhibitor Nivolumab von der FDA (Food and Drug Administration) für alle Tumoren zugelassen, welche eine hohe Mikrosatelliteninstabilität (MSI-high) besitzen und damit potenziell viele Mutationen aufweisen, unabhängig von ihrem Ursprungsgewebe, ihrer Entität oder ihres Differenzierungsgrades.

Neuere Untersuchungen widmen sich aber auch den das Immunsystem beeinflussenden Faktoren (11). Exemplarisch hierfür sei das Mikrobiom des Darmes genannt (12). Seine Vielfältigkeit und auch das Vorhandensein bestimmter Bakterienspezies scheinen den Erfolg einer Immuntherapie wesentlich zu beeinflussen. Ob und wie sich dies in Zukunft in eine Therapiebegleitung übersetzen lassen wird, kann heute noch nicht abgesehen werden.

Nach dem Einsatz von Immun-Checkpoint-Inhibitoren beim Lungenkarzinom vor einer geplanten Resektion konnte vergleichend in der Biopsiestanze und dem Resektat das Ausmaß der Inflammation und die Infiltration durch verschiedene Lymphozyten in das Tumormikromilieu dokumentiert werden (13). Nach Verabreichung des PD-1-Inhibitors Nivolumab kam es bei 8 von 9 ausgewerteten Patienten zu einer massiven Infiltration von T4- und T8-positiven Zellen. Diese Infiltration erklärt die zu Beginn einer solchen Therapie gelegentlich radiografisch zu beobachtende Pseudoprogression. Hier nimmt das Tumolvolumen in den ersten Wochen durch die stattfindende Inflammation zu.

Die Wirksamkeit der Immun-Checkpoint-Inhibitoren zeigt sich auch in der Betrachtung der in den Studien veröffentlichten Kaplan-Meier-Kurven zum Gesamtüberleben. Hier kommt es bei nahezu allen untersuchten Tumorarten zu einer Plateaubildung bei ca. 20 % der Patienten (14), welche die metastasierte Krankheit offenbar langfristig überleben. Dieses Phänomen der „Langzeitüberlebenden“ hebt die Immun-Checkpoint-Inhibition gegenüber allen anderen konventionellen Krebstherapien hervor. Es erklärt außerdem das große wissenschaftliche und auch wirtschaftliche Interesse an der Weiterentwicklung dieser Therapien, welche als Dauertherapien bei Wirksamkeit eingesetzt werden.

Unerwünschte Wirkungen der Immuntherapien

Neben allergischen Reaktionen auf die Infusion der Eiweißstrukturen stehen die immunvermittelten Nebenwirkungen beim Einsatz der Immun-Checkpoint-Inhibitoren im Vordergrund (15).

Die Hemmung des Immunsystems, welche sich der Tumor im Tumor-Escape-Phänomen zunutze macht, ist in den nicht erkrankten Organen eine natürliche Funktion. Hierdurch wird wesentlich die Unterscheidung von fremd und eigen im Körper unterstützt. Aufgrund der Aufhebung dieser Funktion durch den Einsatz der hier beschriebenen Immuntherapien treten als unerwünschte Wirkungen vor allem Autoimmunphänomene auf. Diese können, unabhängig vom Sitz des Tumors, in nahezu sämtlichen Organen stattfinden. Besonders häufig sind endokrine Organe, die Lunge, die Leber und der Darmtrakt betroffen. Gefürchtet ist die Pneumonitis mit einer hohen Sterblichkeit. Der frühe und hochdosierte Einsatz von Kortison zur Immunsuppression ist die etablierte und häufig erfolgreiche Therapie. Interessanterweise scheint der Einsatz von Kortison während einer Immuntherapie den Erfolg selbiger aber nicht zu beeinträchtigen, während eine zu Beginn der Immuntherapie notwendige Kortisontherapie mit einem deutlich schlechteren Wirkverhalten verbunden ist (16).

Ursächlich für die autoimmunen Nebenwirkungen werden vier Mechanismen diskutiert (15). Zum einen die gesteigerte T-Zell-Wirkung und Interaktion mit Antigenen, welche auf Tumorgewebe und gesundem Gewebe exprimiert werden, zum anderen eine gesteigerte Freisetzung vorhandener Autoantikörper, gesteigerte Level von inflammatorischen Zytokinen sowie eine gesteigerte Komplementreaktion durch die Bindung von CTLA-4-Antikörpern auf gesundem Gewebe.

Im direkten Vergleich mit den Chemotherapien in den veröffentlichten Studien zeigen sich aber durchgehend eine bessere Verträglichkeit und eine bessere durchschnittliche Lebensqualität für die Immuntherapien. Unter den Immun-Checkpoint-Hemmern ist gegenwärtig die schlechtere Verträglichkeit für den vornehmlich im Lymphknoten wirksamen CTLA-4-Antikörper Ipilimumab beschrieben (15). Hierbei handelt es sich auch um das älteste Produkt auf dem Markt. Über die Ursachen der schlechteren Verträglichkeit kann derzeit nur spekuliert werden. Eine mögliche Erklärung hierfür ist der Ort der Wirksamkeit. Während die PD-1- und PD-L1-Antikörper direkt am betroffenen Organ binden und dort zu einer lokalen Immunreaktion führen, lösen die CTLA-4-Antikörper eine Immunreaktion im Lymphknoten aus, welche dann unter Zuhilfenahme der immunologischen Gedächtnisfunktion eine potenzierte Aktivierung des Immunsystems auslösen. Diese potenzierte Reaktion verläuft zunächst systemisch und erreicht dann erst das Effektororgan (17).

Menschenkundliche Betrachtung der Beziehung von Tumor und Immunsystem

In Wirkung und Nebenwirkung der Immun-Checkpoint-Inhibitoren zeigt sich die diffizile Beziehung zwi-

schen Immunsystem und Tumor. Welche Strukturen werden erkannt, welche verkannt? Von dieser Beziehung hängt letztlich das Verhalten des Tumors im Körper ab. Drei mögliche Verhalten werden beschrieben (18, 19):

- 1) Der Tumor wird durch das Immunsystem eliminiert.
- 2) Es stellt sich ein Gleichgewicht zwischen Tumorstadium und Tumorbekämpfung ein (Equilibrium).
- 3) Der Tumor entkommt dem Zugriff durch das Immunsystem (Tumor-Escape).

Für die Ausbildung dieser Beziehung ist die Ich-Organisation von zentraler Bedeutung. Fehlt die ordnende Funktion der Ich-Organisation oder ist diese zu schwach ausgeprägt, kann das „Erkennen“ der Tumorentstehung unterbleiben und ein Tumorstadium auftreten. Hierdurch kann auch der Astralleib seine strukturierende und formende Aufgabe nicht mehr wahrnehmen und so kommt es letztlich zu einer Dissoziation der oberen Wesensglieder vom physischen Leib und Ätherleib, welche in ihrer Eigendynamik dann überwiegen. Die mineralisch-verhärtenden physischen und die mit pflanzenartigen Wachstumsprozessen verbundenen ätherischen Kräfte stehen im Vordergrund (20, S. 540). Im Verlauf der Erkrankung entzieht sich der Tumor in diesem Sinne immer mehr der Kontrolle (d. h. Elimination oder Aufrechterhalten eines Equilibriums) durch das Immunsystem und es kommt zu einem Überwuchern des Organismus durch den Tumor (escape). Hierbei sind die Tumorzellen in der Lage, die den Tumor infiltrierenden Immunzellen, insbesondere Lymphozyten und dendritische Zellen, gezielt zu erkennen und zu hemmen.

Das fehlende oder schwache Eingreifen der oberen Wesensglieder führt auch zu einer strukturellen Änderung in der direkten Umgebung des Tumors. Dieses sogenannte Microenvironment stellt seine unterstützende und nährnde Funktion nun ganz in den Dienst des Tumorstadiums. Als ein Beispiel seien die mesenchymalen Stammzellen des Knochenmarks genannt, die die Hämatopoese ganz wesentlich unterstützen und für eine ausreichende Versorgung der blutbildenden (hämatopoetischen) Stammzellen sorgen. Im Zuge einer malignen Knochenmarkserkrankung (Leukämien und Myelodysplastische Syndrome) konnte eine genetische Alteration auch dieser mesenchymalen Stammzellen im Vergleich zu gesunden Probanden beobachtet werden (21), durch welche diese Stammzellen die Unterstützung der Blutbildung aufgeben und hierdurch den autonom wachsenden Leukämiezellen einen Wachstumsvorteil ermöglichen.

Die überschießenden ätherischen Kräfte im Tumor führen also zu einer Rekrutierung der ernährenden Funktion des physischen Leibes im Mikromilieu des Tumors. Ausdruck hierfür ist auch die gesteigerte Neoangiogenese, welche ebenfalls durch eine Rekrutierung von Vorläufer-Endothelzellen aus dem Knochenmark abläuft. Hier sprießen zahlreiche Gefäße in den Tumor ein, die bei mikroskopischer Betrachtung jedoch nicht von gleich hoher Qualität wie das übrige Kapillarsystem des Körpers sind. Auch hier wird die fehlende Formungskraft des Astralleibes sichtbar. Neben der überschießenden

Kraft des Ätherischen und der fehlenden Formkraft des Astralischen zeigt sich das schwache Eingreifen der Ich-Organisation in der unzureichenden oder sogar fehlenden Immunantwort auf das Tumorgeschehen.

Der dem Menschenleib zugrunde liegende „Bauplan“ der Ich-Organisation wird an dieser Stelle regelrecht infiltrativ verletzt, was charakteristischerweise mit einer Störung des Wärmeorganismus einhergeht (22). Gelingt es, das Wachstum des Tumors durch die Ich-Organisation zu begrenzen, kann sich das genannte Equilibrium wieder einstellen. Erlangt die Ich-Organisation wieder eine ausreichende Stärke und Kontrolle, so ist auch im Einzelfall die Elimination des Tumors durch die dann vorhandenen Selbstheilungskräfte möglich.

Menschenkundliche Betrachtung der Wirkungen der Immuntherapien

Während die Wirkung der Chemotherapie vor allem gegen die unkontrollierte Kraft des Ätherleibes gerichtet ist, erscheint die Wirkung der Immuntherapie komplexer. Die Überwindung des Escape-Phänomens spiegelt das punktuelle Wiedereingreifen der Ich-Organisation in die Überwachung der Gewebeintegrität wider. Das Erkennen der fehlerhaften Struktur im physischen Leib findet wieder statt und die formende Kraft des astralischen Leibes kann sich wieder entfalten. Es kommt zu einer Überwindung der im Tumorgeschehen beschriebenen geringen Fähigkeit des Immunsystems, aktiv zu einer Elimination zu führen.

Wie oben dargestellt, kommt es bei bis zu 20 % der Patienten zu einer langanhaltenden Rückbildung der Tumoren. Andererseits findet eine solche bei 80 % der behandelten Patienten nicht statt. Hier reicht diese punktuelle unterstützende Wirkung zur Wiederaufnahme der überwachenden Funktion in der Ich-Organisation offenbar nicht aus. Die Kombination aus Chemotherapie und Immuntherapie scheint zumindest beim Lungenkarzinom die Ansprechrate und Ansprechdauer noch zu steigern, ebenso die Kombination von CTLA-4- und PD-1/PD-L1-Antikörpern (23, 24).

In den durch die Immuntherapie auftretenden sogenannten immunvermittelten Nebenwirkungen, die sich letztlich wie Autoimmunphänomene in den unterschiedlichsten Organen manifestieren können, zeigt sich, dass die abbauenden Kräfte des Astralleibes vorhanden sind, die aufmerksam strukturierende Kontrolle durch die Ich-Organisation aber weiterhin nicht in ihrer ganzen Komplexität funktioniert. Vielmehr können die abbauenden astralischen Kräfte eine überschießende Wirkung entfalten und mit den vorhandenen, zuvor bereits wenig gerichteten Stoffwechselprozessen des ätherischen Leibes und des Stoffwechselsystems zu einer Autoinflammation führen. Das Erspüren und Wahrnehmen der Richtigkeit der im Stoffwechselprozess ablaufenden Entzündung gelingt hier nicht.

Die Wirkung der Immun-Checkpoint-Inhibitoren ist besonders dann vorhanden, wenn durch eine erhöhte Mutationslast im Tumor ein leichteres Erkennen durch das Immunsystem und damit durch die Ich-Organisa-

tion möglich ist, wenn also das Gewebe der Ich-Organisation stärker fremd geworden ist. Von der anderen Seite aus betrachtet kommt es zu einer immer stärkeren „Entfremdung“ des Tumorgewebes, auf das die Ich-Organisation ohne Zuhilfenahme der Medikation keinen Zugriff hat. Bildlich gesprochen entgehen der Tumor und damit auch die Integrität der Körpergewebe der Aufmerksamkeit des Ichs. Andererseits bildet der Tumor selbst eine gesteigerte „Aufmerksamkeit“ aus, welche das Immunsystem in seiner kontrollierenden Funktion erkennt und aktiv hemmt.

Die Immuntherapie ermöglicht es, diese Aufmerksamkeit prinzipiell wieder auf den Tumor zu richten. In den auftretenden immunvermittelten Nebenwirkungen drückt sich die prinzipielle Schwäche der Ich-Organisation aber wieder aus.

Anregungen für die ganzheitlich begleitende Therapie

In der Entwicklung der Immuntherapien offenbart sich ein zunehmendes Verständnis der Krebserkrankung als eines komplexen Prozesses, der eben nicht nur durch eine entartete Proliferation, sondern auch durch das Verhältnis des Tumorgewebes zum Mikromilieu des Tumorstromas und zum Immunsystem charakterisiert ist.

Begleitend zu einer Chemotherapie kommt es besonders darauf an, die geschwächte Vitalität zu stärken und damit zusammenhängende Nebenwirkungen zu vermindern, was für die Misteltherapie in mehreren Studien gezeigt werden konnte (25). Zudem konnte gezeigt werden, dass die Kombination der Misteltherapie mit der Chemotherapie zu einem verbesserten Überleben bei einigen Tumorerkrankungen, namentlich Pankreas- und Bronchialkarzinomen, führen kann (26, 27). Hier zeigt sich bereits, dass die Unterstützung der Ich-Organisation durch die Misteltherapie und damit das Ansprechen der eigenen Immunkräfte eine wesentliche Entwicklung in der Krebstherapie darstellt.

Die Immuntherapien bieten zudem die Chance für Krebspatienten, im Vergleich zu den alleinigen Chemotherapien eine Behandlung zu erhalten, die nicht mit einer umfangreichen Schwächung des physischen und ätherischen Leibes einhergehen. Die Misteltherapie kann aber gerade hier die stattgehabte Dissoziation der oberen von den unteren Wesensgliedern in der Tumorerkrankung überwinden und so das gezielte Eingreifen der Ich-Organisation in den Heilprozess und damit auch in die Wirksamkeit der Immuntherapie ermöglichen.

Die Misteltherapie im Kontext der Immuntherapie

Die modulierenden Effekte der Mistel auf das Immunsystem und die zytotoxischen Effekte sind in verschiedenen Untersuchungen belegt (28). Für diese Wirkung werden vor allem die in der Mistel enthaltenen Viscotoxine und Lektine verantwortlich gemacht, wenngleich eine Vielzahl anderer Substanzen (z. B. Zucker, Flavonoide, Phenole etc.) zusätzlich zu diesen Wirkungen beitragen werden (29).

Die direkte intratumorale Applikation insbesondere von Laubbaum-Mistelextrakt führt zu einer Inflamma-

tion des tumoralen und peritumoralen Gewebes (30). Im Zusammenhang mit Beobachtungen an den Geweben der immuntherapierten Tumoren werden Tumoren mit niedriger Anzahl tumorinfiltrierender Lymphozyten (TIL) „kalte“, solche mit einer hohen Anzahl TIL „heiße“ Tumoren genannt (31). Scheinbar besteht ein Zusammenhang zwischen „heißen“ Tumoren und einem guten Ansprechen auf die Immuntherapie. Hieraus ergibt sich zunächst ein hypothetischer Einfluss der Misteltherapie auf die antitumorale Wirkung der Immuntherapie bei intraläsionaler Applikation, der zukünftig prospektiv untersucht werden sollte. Auch die systemische Verabreichung von Mistelpräparaten führt mitunter zu einer inflammatorischen Reaktion, bis hin zur Fieberbildung.

Im Zusammenhang mit einer Immuntherapie ist neben der Tumorart und der Grundkonstitution des Patienten vor allem zu beachten, dass eine überschießende Immunreaktion zu immunvermittelten Nebenwirkungen führen kann. Die Kombination einer Immuntherapie mit einer Misteltherapie wirft daher die Frage auf, ob ein kombinierter Einsatz zu einem stärkeren immunologischen Geschehen führt, welches sich dann auch in einem gehäuftem Auftreten von immunologischen Nebenwirkungen ausdrückt. Erste Arbeiten zeigen, dass eine Kombination sinnvoll und möglich ist und sogar das Toxizitätsprofil günstig beeinflusst wird (32). Offenbar gelingt durch die Mistel eine Stärkung der Ich-Organisation, welche dem Immunsystem ermöglicht, den „Bauplan“ des Körpers wiederherzustellen, ohne autoinflammatorische Prozesse auszulösen. Ob die Kombination aber auch zu einem besseren und länger anhaltenden Ansprechen des Tumors führt, ist noch nicht abschließend geklärt.

Auch ungeklärt ist bislang, ob Nadel- und Laubbaummisteln hier unterschiedlich in die Prozesse eingreifen. Ein differenzierter Ansatz könnte sein, die Laubbaummistel anzuwenden, wenn gezielt die inflammatorischen Aspekte angesprochen werden sollen. Dies könnte vor allem bei den weniger immunogenen Tumoren mit niedriger Mutationslast (tumor mutational burden, TMB), wie dem Mammakarzinom oder den mit Nichtraucher assoziierten Lungenkarzinomen, eine möglicherweise sinnvolle Behandlung sein. Insbesondere bei der hoch dosierten Misteltherapie sollte eine engmaschige Überwachung auf immunvermittelte Nebenwirkungen erfolgen. Im Falle einer bereits überschießenden inflammatorischen Reaktion kann die abbauende Qualität des Astralleibes durch eine niedrig dosierte Nadelbaummistel ausgeglichen werden.

Im Hinblick auf die Dissoziation der Wesensglieder und das oftmals gestörte rhythmische System kann bei geschwächter Konstitution auch ein rhythmischer Wechsel von Laub- und Nadelbaummistel für einzelne Patienten eine wirkungsvolle Therapiemöglichkeit darstellen. Eine solche Komposition bleibt Gegenstand der zukünftigen Forschung.

Wünschenswert wäre sicher die Einleitung einer Misteltherapie vor Beginn einer Immuntherapie, um die regulativen Prozesse, insbesondere die Ich-Organisa-

tion, derart zu stärken, dass die einsetzenden Immundefekte gezielt das tumoröse Geschehen und nicht die gesunden Gewebe beeinflussen.

In jedem Fall sollte eine ganzheitliche Therapie die von der Mistel angesprochene Reintegration der Ich-Organisation und die Stärkung der Ich-Präsenz durch weitere therapeutische Maßnahmen wie die Kunsttherapie und die Heileurythmie unterstützt werden.

Zusammenfassung

Durch den zunehmenden Einsatz der Immuntherapien in der Onkologie haben sich die therapeutischen Ansätze wesentlich geändert. Diese Änderungen führen auch zu einer neuen Herausforderung in der anthroposophischen Therapie der mit Immuntherapie behandelten onkologischen Patienten.

Durch die vorliegende Arbeit sollten Anregungen gegeben werden, wie eine solche ganzheitliche Therapie im Schulterschluss mit der onkologischen Immuntherapie zukünftig gelingen kann. Insbesondere der Einsatz der verschiedenen Mistelpräparate sollte differenziert nach der Konstitution des Patienten, der Tumorart und der Wesensgliederkomposition erfolgen. Immunogene Effekte müssen besonders in den Verlaufsuntersuchungen berücksichtigt werden. Die Wirksamkeit dieser Therapieansätze und Kombinationen gilt es zukünftig weiter zu erforschen, wenn auch erste Studien die Möglichkeit einer Kombinationstherapie aufzeigen. Insbesondere der differenzierte Einsatz der Misteltherapie mit ihren Wirtsbäumen sollte in zukünftigen Arbeiten in den Fokus der Betrachtung gelangen.

Interessenkonflikte

Mit dem Inhalt des vorgelegten Artikels bestehen keine Interessenkonflikte. Darüber hinaus: Reise- und Kongressunterstützung: Celgene GmbH, Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, Hexal AG. Vortragshonorare: Chiesi GmbH, Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, Roche Deutschland Holding GmbH, Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA, Novartis Pharma GmbH.

Lars Galonska
Sektionsleiter Onkologie
Johanna Etienne Krankenhaus
Am Hasenberg 46
41462 Neuss
l.galonska@ak-neuss.de

Literatur

- 1 Debus M. Moderne Immuntherapien in der Onkologie. *Der Merkurstab* 2017;70(5):384–391. DOI: <https://doi.org/10.14271/DMS-20846-DE>.
- 2 Iwai Y, Ishida M, Tanaka Y, Okazaki T, Honjo T, Minato N. Involvement of PD-L1 on tumor cells in the escape from host immune system and tumor immunotherapy by PD-L1 blockade. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002; 99(19):12293–12297. DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.192461099>.
- 3 Mittal D, Gubin MM, Schreiber RD, Smyth MJ. New insights into cancer immunoeediting and its three component phases—elimination, equilibrium and escape. *Curr Opin Immunol* 2014;27:16–25. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.coi.2014.01.004>.
- 4 Kobold S, Krackhardt A, Schlösser H, Wolf D. Immunoncology: a brief overview. *Dtsch Med Wochenschr* 2018;143(14):1006–1013. DOI: <https://doi.org/10.1055/a-0623-9147>.
- 5 Yarchoan M, Hopkins A, Jaffee EM. Tumor mutational burden and response rate to PD-1 inhibition. *N Engl J Med* 2017;377(25):2500–2501. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJM1713444>.
- 6 Goodman AM, Kato S, Bazhenova L, et al. Tumor mutational burden as an independent predictor of response to immunotherapy in diverse cancers. *Mol Cancer Ther* 2017;16(11):2598–2608. DOI: <https://doi.org/10.1158/1535-7163.MCT-17-0386>.
- 7 Herbst RS, Baas P, Kim DW. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *Lancet* 2016;387(10027):1540–1550. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)01281-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)01281-7).
- 8 Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2015;373(17):1627–1639. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1507643>.
- 9 Yuza K, Nagahashi M, Watanabe S, Takabe K, Wakai T. Hypermutation and microsatellite instability in gastrointestinal cancers. *Oncotarget* 2017;8(67):112103–112115. DOI: <https://doi.org/10.18632/oncotarget.22783>.
- 10 Dudley JC, Lin MT, Le DT, Eshleman JR. Microsatellite instability as a biomarker for PD-1 blockade. *Clin Cancer Res* 2016;22(4):813–820. DOI: <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-15-1678>.
- 11 Dong ZY, Wu SP, Liao RQ, Huang SM, Wu YL. Potential biomarker for checkpoint blockade immunotherapy and treatment strategy. *Tumour Biol* 2016;37(4):4251–4261. DOI: <https://doi.org/10.1007/s13277-016-4812-9>.
- 12 Adachi K, Tamada K. Microbial biomarkers for immune checkpoint blockade therapy against cancer. *J Gastroenterol* 2018; 53(9):999–1005. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00535-018-1492-9>.
- 13 Forde PM, Chafft JE, Smith KN, et al. Neoadjuvant PD-1 blockade in resectable lung cancer. *N Engl J Med* 2018;378(21):1976–1986. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1716078>.
- 14 Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1-positive non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2016; 375(19):1823–1833. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1606774>.
- 15 Postow MA, Sidlow R, Hellmann MD. Immune-related adverse events associated with immune checkpoint blockade. *N Engl J Med* 2018;378(2):158–168. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMra1703481>.
- 16 Arbour KC, Mezquita L, Long N, et al. Deleterious effect of baseline steroids on efficacy of PD-(L)1 blockade in patients with NSCLC. *J Clin Oncol* 2018;36(15_suppl):9003–9003. DOI: https://doi.org/10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.9003.
- 17 Dyck L, Mills KHG. Immune checkpoints and their inhibition in cancer and infectious diseases. *Eur J Immunol* 2017;47(5):765–779. DOI: <https://doi.org/10.1002/eji.201646875>.
- 18 Orange M. Mistletoe for cancer patients. M.S. thesis. University of Birmingham; 2010.
- 19 Dunn GP, Old LJ, Schreiber RD. The three Es of cancer immunoeediting. *Annu Rev Immunol* 2004; 22:329–360. DOI: <https://doi.org/10.1146/annurev.immunol.22.012703.104803>.
- 20 Girke M. Innere Medizin: Grundlagen und therapeutische Konzepte der Anthroposophischen Medizin. 2. Aufl. Berlin: Salumed Verlag; 2012.
- 21 Geyh S, Oz S, Cadeddu RP, et al. Insufficient stromal support in MDS results from molecular and functional deficits of mesenchymal stromal cells. *Leukemia* 2013;27(9):1841–1851. DOI: <https://doi.org/10.1038/leu.2013.193>.
- 22 Debus M. Das Wesen der Krebserkrankung. *Der Merkurstab* 2009;62(4):292–299. DOI: <https://doi.org/10.14271/DMS-19460-DE>.
- 23 Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Combined nivolumab and ipilimumab or monotherapy in untreated melanoma. *N Engl J Med* 2015;373(1):23–34. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1504030>.
- 24 Langer CJ, Gadgeel SM, Borg-ahaei H, et al. Carboplatin and pemetrexed with or without pembrolizumab for advanced, non-squamous non-small-cell lung cancer: a randomised, phase 2 cohort of the open-label KEYNOTE-021 study. *Lancet Oncol* 2016;17(11):1497–1508. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(16\)30498-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30498-3).
- 25 Piao BK, Wang YX, Xie GR, Mansmann U, Matthes H, Beuth J, Lin HS. Impact of complementary mistletoe extract treatment on quality of life in breast, ovarian and non-small cell lung cancer patients. A prospective randomized controlled clinical trial. *Anticancer Res* 2004;24(1):303–309.
- 26 Schad F, Thronicke A, Steele ML, Merkle A, Matthes B, Grah C, Matthes H. Overall survival of stage IV non-small cell lung cancer patients treated with Viscum album L. in addition to chemotherapy, a real-world observational multicenter analysis. *PLOS ONE* 2018;13(8):e0203058. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0203058>.
- 27 Axtner J, Steele M, Kröz M, Spahn G, Matthes H, Schad F. Health services research of integrative oncology in palliative care of patients with advanced pancreatic cancer. *BMC Cancer* 2016;16:579. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12885-016-2594-5>.
- 28 Huber R, Gründemann C. Die Wirkung der Mistelsubstanz auf das Immunsystem und mögliche therapeutische Implikationen. *Der Merkurstab* 2018;71(4):265–268. DOI: <https://doi.org/10.14271/DMS-20964-DE>.
- 29 Sommer M. Mistel und Mistelwirtsbäume. In: *Vademecum Anthroposophische Arzneimittel*. Bd. 2. 4. Aufl. München: Verlag der Gesellschaft Anthroposophischer Ärzte in Deutschland; 2017: 899–927.
- 30 Simões-Wüst AP, Hunziker-Basler N, Zuzak T, et al. Das Mistelpräparat Iscucin® Crataegi – Option für die Instillationstherapie bei Harnblasenkarzinom. *Der Merkurstab* 2007;60(3):251–255. DOI: <https://doi.org/10.14271/DMS-19089-DE>.
- 31 Lança T, Silva-Santos B. The split nature of tumor-infiltrating leukocytes: Implications for cancer surveillance and immunotherapy. *Oncoimmunology* 2012; 1(5):717–725. DOI: <https://doi.org/10.4161/onci.20068>.
- 32 Thronicke A, Oei SL, Grah C, Matthes B, Schad F. Nivolumab-induced toxicity profile in patients with advanced or metastasized lung cancer treated with Viscum album L. extracts. *Proceedings of Deutscher Krebskongress* 2018;514.