

Komplementäre Therapie in der adjuvanten Situation

Einführung

Sicherheit / Safety

Management Toxizität

Chemotherapie

Strahlentherapie

Dermatologische Toxizität

Mukositis

Fatigue

**Workshop
Komplementärmedizin
25.03.2015
Warnemünde**

© Referent
Dr. Peter Holzhauer

Klinik Bad Trissl / IOZ München

Komplementäre Therapie / adjuvante Situation

Einführung

Sicherheit / Safety

Management Toxizität

Chemotherapie

Strahlentherapie

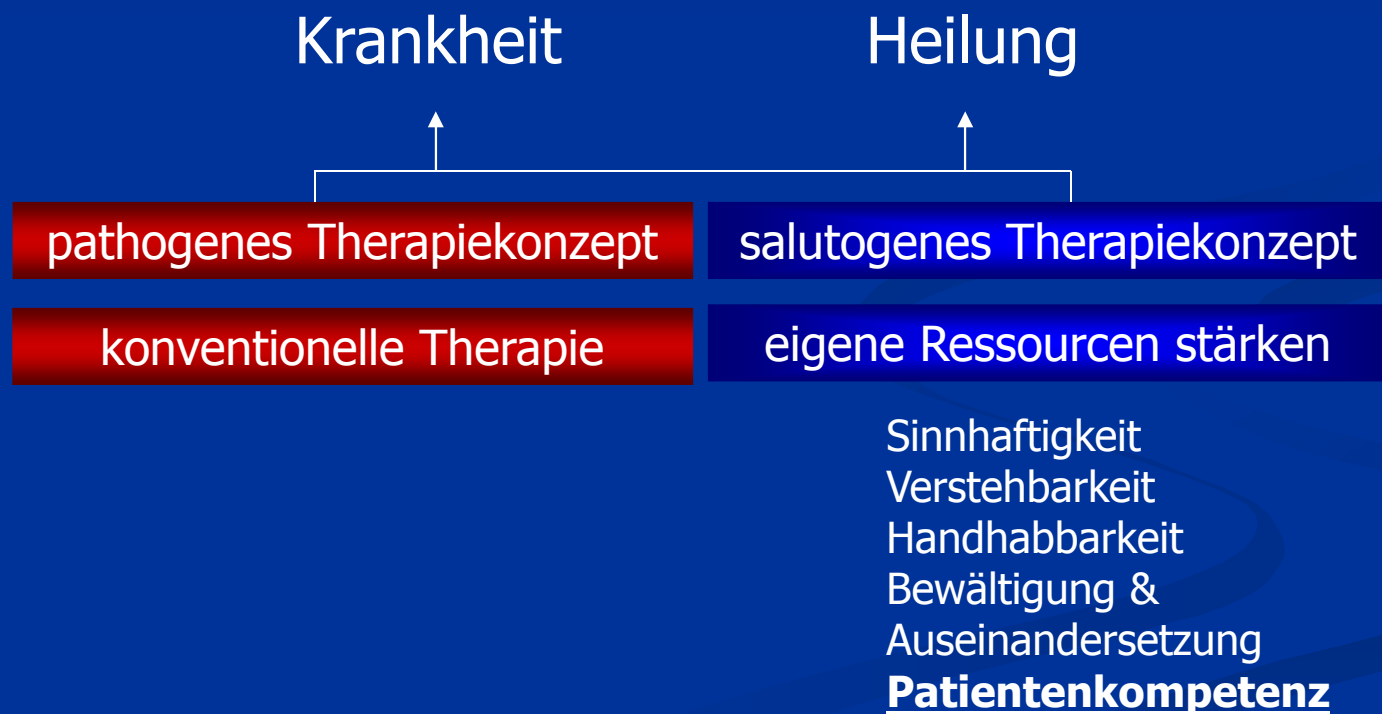
Dermatologische Toxizität

Mukositis

Fatigue

Gründe für die Inanspruchnahme komplementärer Behandlungsmaßnahmen durch Patienten

konzeptuell unterschiedliche Auffassung der Begriffe



Orientierung an Krankheitsphasen und Leitsymptomen

Diagnose	Immundefizit, Mangelernährung, Fatigue, Depression ...
Operation	Immundefizit, Mangelernährung
Radiatio	Fatigue, Schmerzen
CTX	Depression
	multiple Therapietoxizitäten ...
adjuvante Therapie	Immundefizit, Mangelernährung, Fatigue
	Depression, Toxizität ...
aktive Nachsorge	Immundefizit, Mangelernährung, Fatigue
	Depression, Toxizität ...
Rezidivtherapie	Immundefizit, Mangelernährung, Fatigue
	Depression, Schmerzen, Toxizität +++

Erwartungen an Komplementärmedizin

Zielvorstellungen aus verschiedenen Perspektiven

			Evidenz ?
Patienten	○ →	Behandlungsalternative	--
Ärzte / Patienten	○ →	Therapieoptimierung	+
Ärzte / Patienten	○ →	Nebenwirkungsmanagement	++
Patienten	○ →	Rezidivprophylaxe	--
Ärzte / Patienten	○ →	Immunrestoration	+ -
Ärzte / Patienten	○ →	Selbsthilfekonzzept-Compliance	+++
Ärzte / Patienten	○ →	Beratungskompetenz / Pluralität	++

Verbreitete komplementärmedizinischer Methoden im deutschsprachigen Raum

medikamentös



nicht medikamentös

Misteltherapie

Mikronährstoffe

Vitamine

Thymuspeptide

xenogene Peptide

Enzymtherapie

Phytotherapie

Selen

soziale Kompetenz

Empathie / Beratung

„Self-Empowerment“

Entscheidungsfindung

Ernährungstherapie

Bewegungstherapie

Kunsttherapie

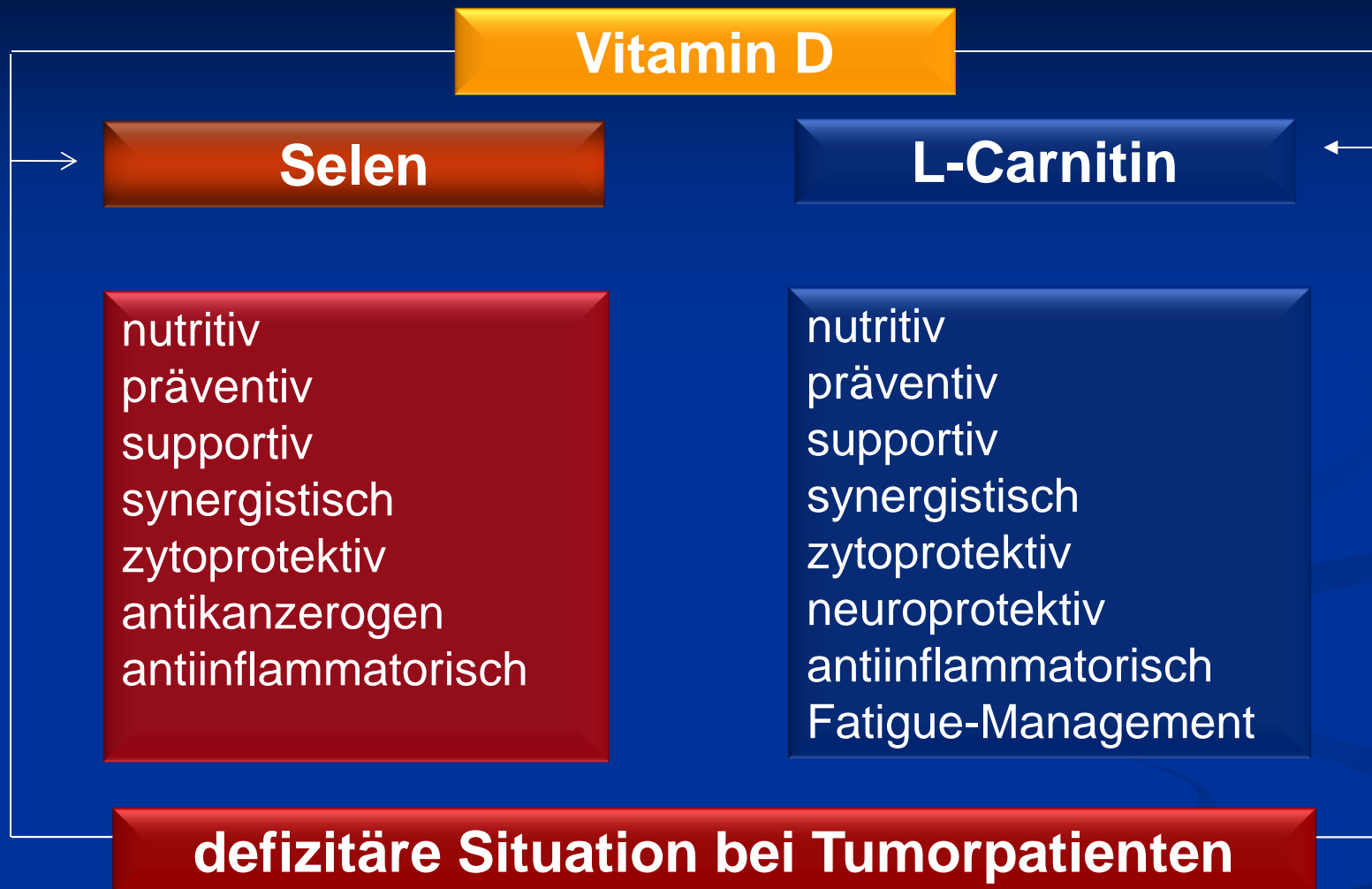
Psychoonkologie

Homöopathie*
Naturheilverfahren**

* Besondere Therapierichtung AMG

** Bestandteil Schulmedizin

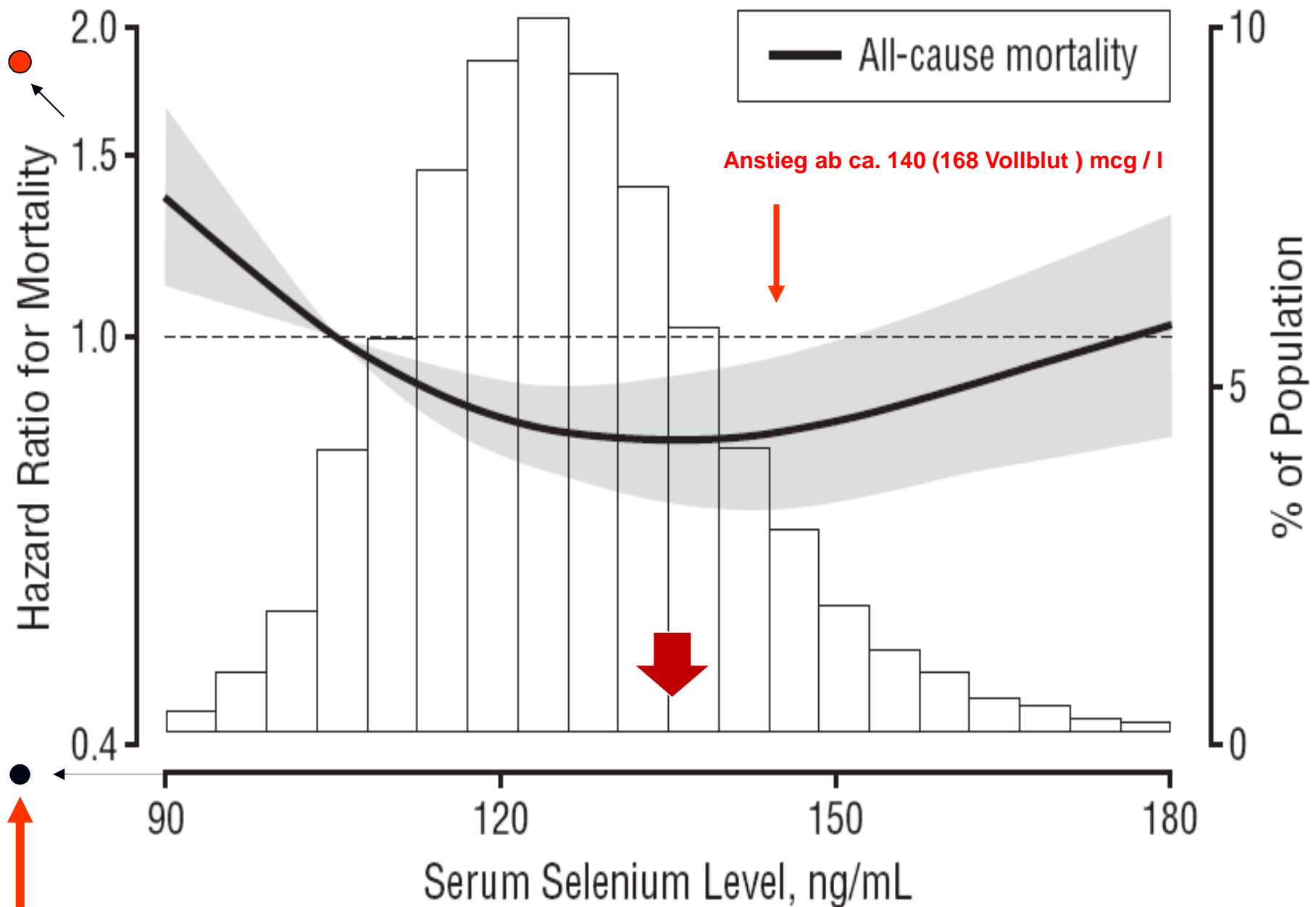
Was ist wichtig / was kann schädlich sein ?



Rayman MP; The importance of selenium to human health, Lancet 2000 Jul 15; 356(9225):233-41

Sachan DS, The serum carnitine status of cancer patients, J Am Coll Nutr. 1987 Apr;6(2):145-50

Selenspiegel und Mortalitätssenkung / NHANES III 2008



Referenzbereich 100 - 140 mcg / l Vollblut
 Mitt. Se-Werte D 70 - 80 mcg / l Serum

J. Bleys et al. Third National Health and Nutrition Examination Survey, NHANES III, Arch Intern Med, 2008; 168: 404-410

Komplementäre Therapie / adjuvante Situation

Einführung

Sicherheit / Safety

Management Toxizität

Chemotherapie

Strahlentherapie

Dermatologische Toxizität

Mukositis

Fatigue

Sicherheit / Arzneimittelinteraktionen

definierter Mikronährstoffe und medikamentöse
Tumorthherapie

Pharmakokinetische Wechselwirkungen

Bei den pharmakokinetischen Wechselwirkungen wird die Veränderung eines Arzneimittels im Körper betrachtet. Von Beginn der Einnahme an bis zu seiner Ausscheidung aus dem Körper unterliegt ein Arzneimittel pharmakokinetischen Wechselwirkungen.

Resorption

Verteilung

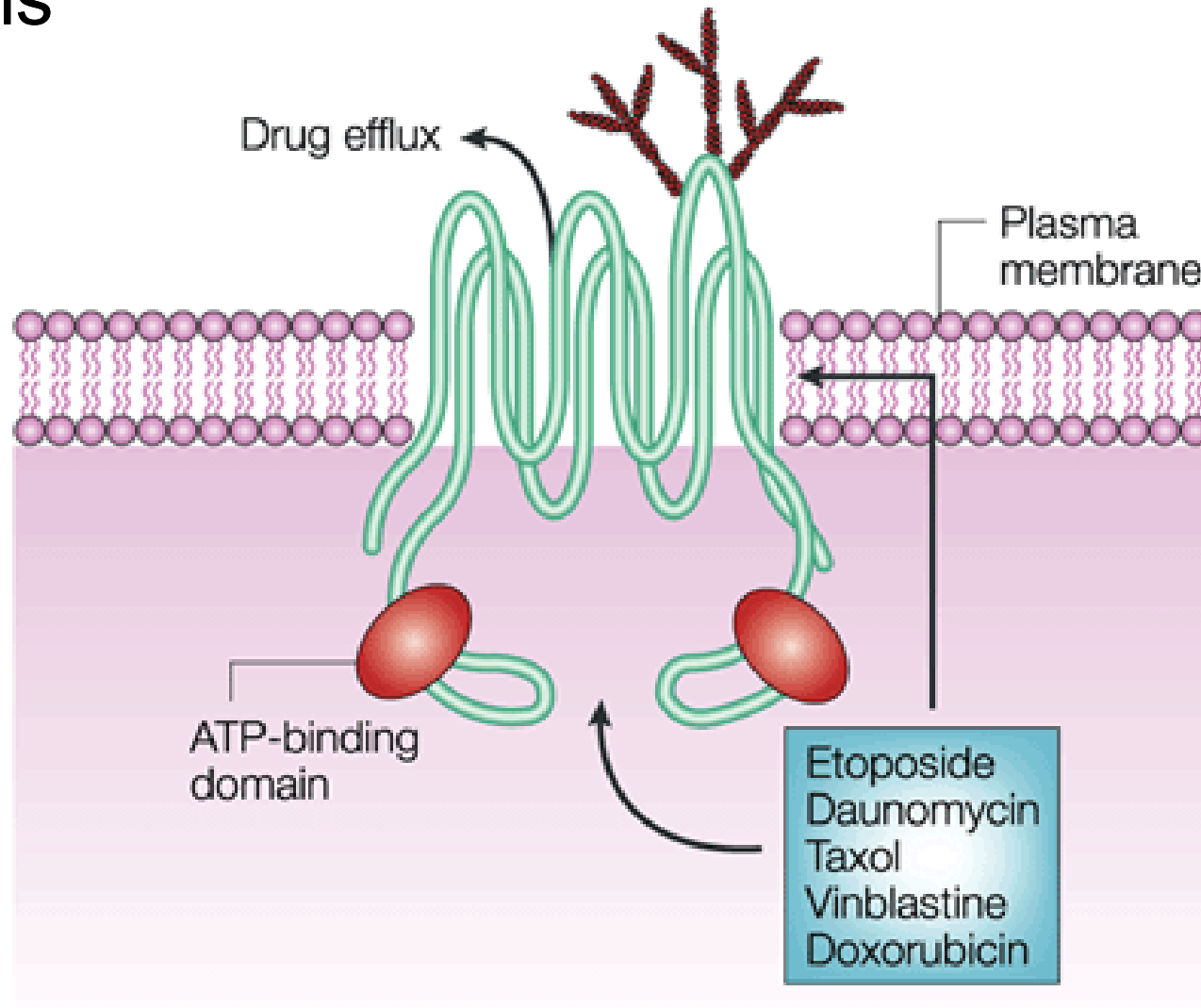
Metabolisierung / z.B. via Cytochrom-P-450-System

Elimination / Niere / Leber

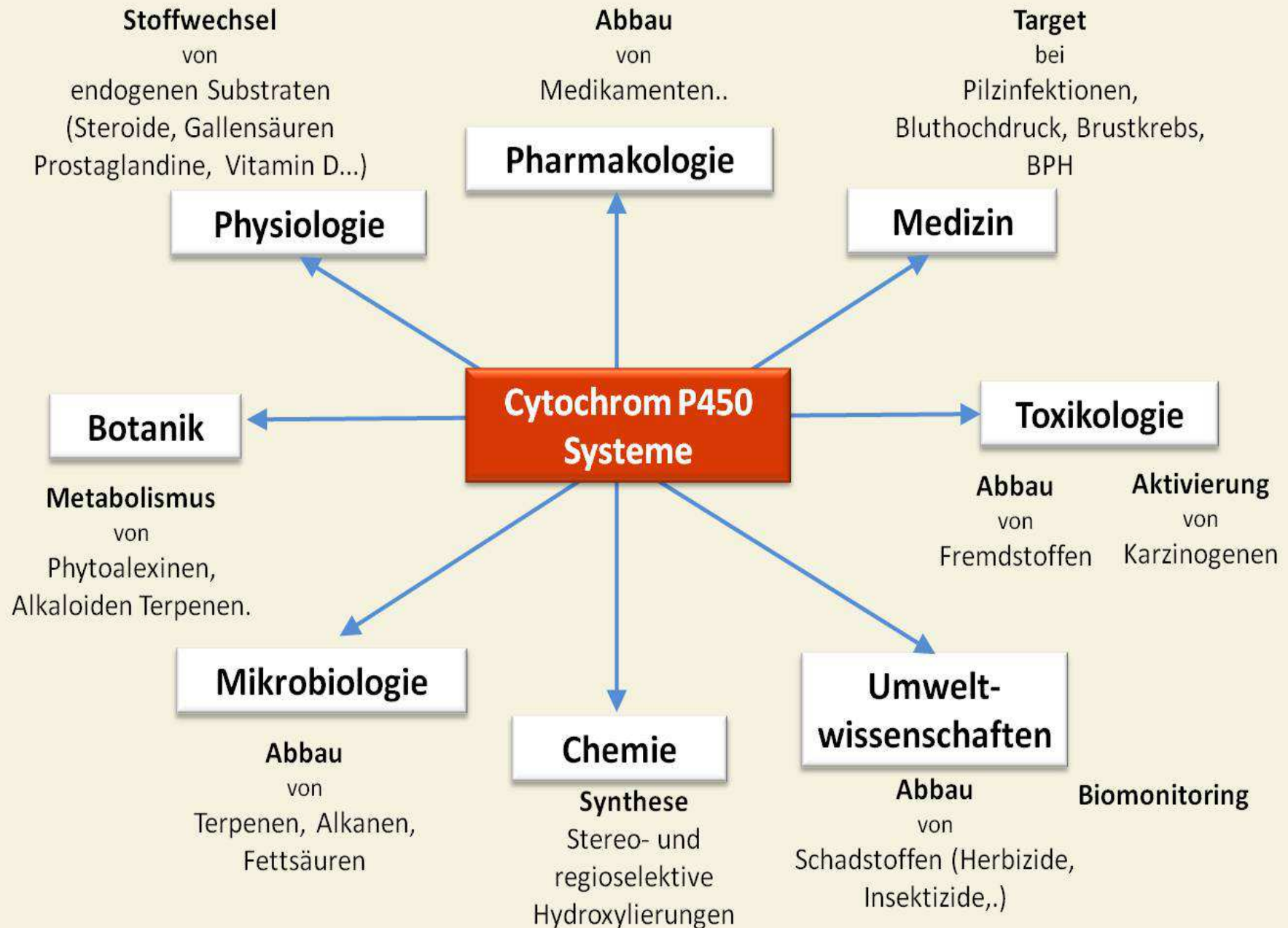
Transportproteine = p-Glycoprotein

Glutathion-S-Transferase

P-glycoprotein: multidrug-resistance and a superfamily of membrane-associated transport proteins



Quelle:
<http://flipper.diff.org/appaccount/items/2097>



Sicherheit / Arzneimittelinteraktionen

definierter Mikronährstoffe und medikamentöse
Tumorthherapie

Pharmakodynamische Wechselwirkungen

Pharmakodynamische Interaktionen treten auf, wenn zwei gleichzeitig gegebene Arzneistoffe an der Bindungsstelle eines Rezeptors oder eines anderen Targets konkurrieren. Oder wenn zwei Arzneistoffe mit identischem Wirkprofil additive Wirkungen (unerwünscht) entfalten.

Interaktion am Rezeptor = agonistisch oder antagonistisch
gleiche Wirkung aber unterschiedlicher Wirkmechanismus
Interaktionen verschiedener Wirkungen

Laxantien / Diuretika verursachen eine Hypokaliämie z.B. unter Glykosiden

Sicherheit / Arzneimittelinteraktionen

definierter Mikronährstoffe und medikamentöse
Tumorthherapie

Pharmazeutische Wechselwirkungen

Pharmazeutische Wechselwirkungen können z.B. bei Inkompatibilität zweier oder mehrerer Medikamente z.B. in einer Infusions-Trägerlösung auftreten

Beispiel

Infusion von Natriumselenit in einer Infusion mit Ascorbinsäure / Vitamin C = Reduktion von Natriumselenit

Antioxidanzien und Chemotherapie

oder wie wirken klassische Zytostatika?

Most of the other major classes of antineoplastic agents have well-established mechanisms of action **that are independent of free radical intermediates or free radical generation.**

These include the **antifolates** and **nucleoside and nucleotide analogues** that **impact DNA synthesis**, the **vinca alkaloids** and **taxanes** that interfere with **microtubule function**, the **epipodophyllotoxins** (etoposide, teniposide) that interfere with **topoisomerase II activity**, and the **camptothecins** (topotecan, irinotecan) that interfere with **topoisomerase I** activity.

Kenneth A. Conklin, Cancer Chemotherapy and Antioxidants

Free Radicals: The pros and Cons of Antioxidants, J Nutr. 134; 3201-3204, 2004

Antioxidanzien und Chemotherapie

oder wie wirken klassische Zytostatika?

Alkylanzien

Cyclophosphamid
Bendamustin
Platinsalze

DNA-Veränderungen:

Vernetzung DNA-Stränge, abnorme
Basenpaarung, Vernetzung von DNA-Strängen /
Crosslinks / Strangbrüche

Antimetabolite

Methotrexat
5-Fluorouracil
Gemcitabin
Pemetrexed ...

Störungen der DNA-Synthese:

“falsche DNA-Synthese-Bausteine”
Hemmung von Enzymen

Anthrazykline

Doxorubicin
Epirubicin
Idarubicin ...

Störung der DNA-Synthese:

Hauptmechanismus = Topoisomerase II
Inhibition, konsekutiv DNA-Strangbrüche

Antioxidanzien und Chemotherapie

oder wie wirken klassische Zytostatika?

Alkylanzien

Cyclophosphamid
Bendamustin
Platinsalze

DNA-Veränderungen:

Vernetzung DNA-Stränge, abnorme Basenpaarung, Vernetzung von DNA-Strängen / Crosslinks / Strangbrüche

Antimetabolite

Methotrexat
5-Fluorouracil
Gemcitabin
Pemetrexed ...

Störungen der DNA-Synthese:

“falsche DNA-Synthese-Bausteine”
Hemmung von Enzymen

Anthrazykline

Doxorubicin
Epirubicin
Idarubicin ...

Störung der DNA-Synthese:

Hauptmechanismus = Topoisomerase II
Inhibition, konsekutiv DNA-Strangbrüche

Antioxidanzien und Chemotherapie

oder wie wirken klassische Zytostatika?

Mitosehemmstoffe

Vincaalkaloide

Vinorelbin, Vindesin,

Taxane

Mitose-Gifte

Hemmung der Tubulin-Polymerisation

Antibiotika



Bleomycin

Mitomycin

Alkylierung / Quervernetzung DNA-Stränge
aber hier Wirkung via oxidativer Intermediate

Mitomycin = DNA crosslinks / vorher Reduktion!

Bleomycin = H²-Aktivierung / hydrogen abstraction

Topoisomerashemmer

Topotecan = TP I

Irinotecan = TP I

Etoposid = TP II

Zielstrukturen

Topoisomerase I und Topoisomerase II

[Kenneth A. Conklin](#), Cancer Chemotherapy and Antioxidants

Free Radicals: The pros and Cons of Antioxidants, J Nutr. 134; 3201-3204, 2004

Gröber, Holzhauser, Kisters, Besser durch die Krebstherapie, 1. Auflage 2014, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft

Wichtige Zytostatika – Interaktionen mit Naturstoffen

Wirkstoff	interagierender Wirkstoff	Effekt	Mechanismus/Ursache
Etoposid	Grapefruit (saft)	Etoposid ↓	CYP3A4 Inhibition
Cyclophosphamid	Grapefruit (saft)	Cyclophosphamid ↓	CYP3A4 Inhibition
Cyclophosphamid	Johanniskraut	Cyclophosphamid ↑	CYP3A4 Induktion
Irinotecan	Johanniskraut	Irinotecan ↓	CYP3A4 Induktion
Capecitabin	Johanniskraut	Capecitabin ↓	CYP2C9 Induktion
Bortezomib (Velcade®)	Grüner Tee	Bortezomib ↓	Reaktion Diol - Boronsäure
Bortezomib (Velcade®)	Vitamin C 1g/d	Bortezomib ↓	Interaktion mit Boronsäure
Bortezomib (Velcade®)	Johanniskraut	Bortezomib ↓	CYP3A4 Induktion
Imatinib (Glivec®)	Johanniskraut	Imatinib ↓	CYP3A4 Induktion
Imatinib (Glivec®)	Grapefruitsaft	Imatinib ↑	CYP3A4 Inhibition

... nur eine kleine Auswahl
 aus: Holzauer, Gröber, Checkliste Komplementäre Onkologie

Wechselwirkungen zwischen medikamentöser Tumorthherapie und Naturstoffen

Aronia = Apfelbeere



hoher Gehalt an Vitaminen und
Flavonoiden / in Russland und Polen
häufig als Heilpflanze verwendet

Aber:

Wechselwirkungen mit Medikamenten, z.B.
Zytostatika wie

YONDELIS® / Trabectedin

Wirkmechanismus

Enzym-Inhibition des für den Stoffwechsel beider Substanzen notwendigen Enzyms
= **CYP3A4** = **Induktion/Stimulation** = Wirkungsverlust = **Inhibition/Hemmung** =

Wirkungsverstärkung

[Strippoli S, BMC Complement Altern Med. 2013 Jul 30;13:199. doi: 10.1186/1472-6882-13-199, Herbal-drug interaction induced rhabdomyolysis in a liposarcoma patient receiving trabectedin.](#)

Magdalena Kedzierska et al.: Effects of the commercial extract of aronia on oxidative stress in blood platelets isolated from breast cancer patients after the surgery and various phases of the chemotherapy. In: Fitoterapia, Volume 83, Issue 2, 2012, S. 310-317.

Pharmakokinetische Wechselwirkungen

zwischen medikamentöser Tumorthherapie und Mikronährstoffen

Metabolisierung

Ifosfamid und L-Carnitin ↓

Metabolisierung via Pregnan X Rezeptor

Taxanen und Vitamin D ↓

Eliminierung

Platinsubstanzen und L- Carnitin ↓

Metabolisierung /Synthese und pharmakodynamisch = Konkurrenz an der Mitochondrienmembran

Doxorubicin und L-Carnitin ↓

Selen als Natriumselenit



Indikationen in der KOM

Supplementierung bei Mangel
Interventionell zur Strahlentherapie
Interventionell zur Chemotherapie



Stoffwechsel / Metabolisierung:

Einbau via Selenocystein in Selenoproteine
Ausscheidung über **Lunge** als **Methylselenol / Dimethylselenid**
Trimethyl-Selenium-Ion via Niere



„unerwünschte“ Interaktionen:

keine / eher Synergien via zytotoxische Metabolite

Vitamin D als C(h)olecalciferol

Indikationen in der KOM

Supplementierung bei Mangel

Stoffwechsel / Metabolisierung

körpereigene Synthese → Cholesterin → 7-Dehydro-Cholesterin → Haut + UVB
290-315 nm → Prävitamin D → + Körpertemperatur → Vitamin D=Colecalciferol
→ Transport i.d. Leber → Hydroxylierung → Calcidiol (25-OH-D) → Niere:
aktives Vitamin D-Hormon = 1,25-(OH)²-D = Calcitriol

Abbau: 24-Hydroxylase → calcitriolische Säure → Ausscheidung via Niere
Prävitamin D bei zu starker Sonneneinstrahlung → Lumisterol + Tachysterol

bekannte Interaktionen

Vitamin D-Mangel durch Interaktion von zahlreichen Medikamenten via Pregnan-X-
Rezeptor möglich (Taxane / AI / TAM ...)

L-Carnitin

Indikationen in der KOM

Supplementierung bei Mangel (Fatigue, iatrogen durch CTX, hereditär ...)
interventionell Prophylaxe und Therapie Fatigue-Syndrom
Kardioprotektion unter Therapie mit Anthrazyklinen
Neuroprotektion unter neurotoxischer Therapie

Stoffwechsel / Metabolisierung

körpereigene Synthese, benötigt Ko-Faktoren → Lysin / Methionin / Vitamin C
Vitamin B6 / Niacin + Eisen, Nahrung = Fleisch
Ausscheidung unverändert über die Niere = dort 90% Rückresorption

bekannte Interaktionen

keine bekannte Interaktion mit medikamentöser Tumorthherapie
L-Carnitin-Mangel durch **pharmakokinetische Interaktion** mit Ifosfamid und
Cisplatin und Doxorubicin

Coenzym Q 10 / Ubichinon 10

Funktion / Indikationen in der KOM

Elektronen/Protonen-Überträger in der Atmungskette

Supplementierung bei Mangel

Supplementierung unter Therapie mit Statinen

Kardioprotektion unter Therapie mit Anthrazyklinen

Stoffwechsel / Metabolisierung

Biosynthese ausgehend von der 4-Hydroxybenzoesäure in komplexen Schritten bis zum Ubichinon 10

„Verbrauch“ bei erhöhter oxidativer Belastung

bekannte Interaktionen

keine „negative“ Interaktion mit Anthrazyklinen, anderen Zytostatika oder Tyrosinkinase-Inhibitoren

Interaktion mit Annonengewächsen = Graviola / Stachelannone / Acetogenine hemmen die Atmungskette / Komplex I in den Mitochondrien

[Conklin KA, Integr Cancer Ther.](#) 2005 Jun;4(2):110-30.

Coenzyme q10 for prevention of anthracycline-induced cardiotoxicity.

Interaktionen MNS / medikamentöse Tumorthherapie

Pub med Suche:

antioxidants and chemotherapy / drug interactions

2013 – 2014 / 4 von 89 verwertbar

Greenlee H, Integr Cancer Ther. 2012 Sep;11(3):243-50. doi: 10.1177/1534735412439749. Epub 2012 Apr 26, Lack of effect of coenzyme q10 on doxorubicin cytotoxicity in breast cancer cell cultures.

Zusammenfassung:

kein negativer Effekt von Q 10 auf die Zytotoxizität von

Doxorubicin

Indikation war Kardioprotektion

Vitamin C enteral bis 2g

Indikationen in der KOM

Substitution von Mängeln (selten), Mangel durch Medikamenten-Interaktionen
Unterstützung Immunsystem / Eisenstoffwechsel ...
Besserung der Wundheilung

Stoffwechsel / Metabolisierung

Unveränderte Ausscheidung als Ascorbat über die Niere / Abbau wie bei Kohlehydraten in $4 \text{ H}_2\text{O}$ und 6 CO_2

CAVE: bei Anamnese von Nierensteinen:

Calcium-Oxalat-Steine = Vorsicht Ascorbinsäure / evtl. Alkalisierung Urin
Alternative = Natriumascorbat

Bekannte „negative Interaktionen

Inhibition der Wirkung von Bortezomib durch direkte Interaktion mit Bortezomib

Sicherheit von MnSt/KOM begleitend zur medikamentösen Tumorthherapie

Vitamin C parenteral 15-100 g i.v.

Indikationen in der KOM

Angestrebte selektiv auf Tumorzellen zytotoxische Therapie = parenteral Hochdosis-Gabe = selektiv zytotoxischer Effekt durch H₂O₂-Peroxide
bei Ziel - Plasma Level ≥ 350 mg/dL (>20 mM)
Kein negativer Einfluss auf CTX / 2 Studien mit GEMCITABIN bei Pankreaskarzinom und

Stoffwechsel / Metabolisierung

Unveränderte Ausscheidung als Ascorbat über die Niere / Abbau wie bei Kohlehydraten in $4 \text{ H}_2\text{O}$ und 6 Co^2

Bekannte „negative Interaktionen

Inhibition der Wirkung von Bortezomib durch direkte Interaktion mit Bortezomib

Vitamin C parenteral 15-100 g i.v.

Literatur:

[Ma Y](#), [Sci Transl Med](#). 2014 Feb 5;6(222):222ra18. doi: 10.1126/scitranslmed.3007154, High-dose parenteral ascorbate enhanced chemosensitivity of ovarian cancer and reduced toxicity of chemotherapy.

[Espey MG](#), Pharmacologic ascorbate synergizes with gemcitabine in preclinical models of pancreatic cancer. [Free Radic Biol Med](#). 2011 Jun 1;50(11):1610-9. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2011.03.007. Epub 2011 Mar 12.

[J. L. Welsh](#), Pharmacological Ascorbate with Gemcitabine for the Control of Metastatic and Node-Positive Pancreatic Cancer (PACMAN): Results from a Phase I Clinical Trial, [Cancer Chemother Pharmacol](#). 2013 Mar; 71(3): 765–775. Published online 2013 Feb 5. doi: [10.1007/s00280-013-2070-8](#)

[Hoffer LJ](#), Phase I clinical trial of i.v. ascorbic acid in advanced malignancy, [Ann Oncol](#). 2008 Nov;19(11):1969-74. doi: 10.1093/annonc/mdn377. Epub 2008 Jun 9

Bilanzierte Mnst - Mischungen

Indikationen in der KOM

Supplementierung bei Mangel
Mangelernährung / erhöhtem Bedarf

Stoffwechsel / Metabolisierung

Unterschiedlich, je nach MnSt

Bekannte „negative“ Interaktionen

Vitamin C inhibiert direkt die Wirkung von Bortezomib

[Harvey RD, Leukemia.](#) 2009 Nov;23(11):1939-40. doi: 10.1038/leu.2009.128.

Commentary on Perrone et al.: vitamin C: not for breakfast anymore ... if you have myeloma.

[Block KI, Int J Cancer.](#) 2008 Sep 15;123(6):1227-39. doi: 10.1002/ijc.23754, Impact of antioxidant supplementation on chemotherapeutic toxicity: a systematic review of the evidence from randomized controlled trials.

[Conklin AC et al.,](#) Free Radicals The Pros and Cons of Antioxidants, Cancer Chemotherapy and Antioxidants, J Nutr. 134; 3201-3204, 2004

Curcumin

Indikationen in der KOM

Chemopräventive Effekte, anti-inflammatorische Effekte = Inhibition
NF-kappaB, Cyclooxygenase II / Lipoxygenase

Synergie mit VCR / 5FU / Paclitaxel

Antagonist der Wirkung von grünem Tee (EGCG)

Interaktionspotential

Induktion der Glutathion-Transferase = evtl. chemopräventiv

Inhibition von **CYP 1A1** und **CYP 3A4** !

Antagonist von EGCG (Epigallocatechin-3-Gallat) im grünen Tee

Artemisin / Beifuß

Indikationen in der KOM

Artemisin = Malariamittel = Radikalbildung in eisenhaltigen Plasmodien

Zytotoxische Anwendung / antiangiogenetische / proapoptotische / pro-oxidative Effekte

Interaktionspotential:

...haben Artemisinine ein gewisses Potenzial zur Induktion von CYP2C19 und wahrscheinlich auch von CYP3A4. Es ist möglich, dass die Induktion von Iso-Enzymen die therapeutische Wirksamkeit von Arzneimitteln beeinflusst, die hauptsächlich über diese Enzyme metabolisiert werden.

Fachinformation Novartis für RIAMET Tbl. (Artemether = Artemisin-Analogon)

Hübner, J, Komplementäre Onkologie, Schattauer Verlag 2008

Quercetin

Indikationen in der KOM

Pflanzenstoff / Flavonoid mit antioxidativen und antiinflammatorischen Eigenschaften, aber auch prooxidative Eigenschaften
(Äpfel, Weintrauben, Zwiebeln, Brokkoli ...)

Interaktionspotential

Synergie mit Cisplatin / Busulfan / Topotecan. Hemmung der Topoisomerase I und Hemmung Expression von P-Glycoprotein (Multi-Drug-Resistance ---)

Heilpilze

Indikationen in der KOM

erwünschte Immunstimulation durch die verschiedenen

Polysaccharide:

NK-Zellen, dendritische Zellen, Makrophagen, T-Lymphozyten und Stammzellen im KM +++ / TCM und japanische Medizin

bekannte Interaktionen

keine negativen Interaktionen mit zahlreichen untersuchten Zytostatika eher Synergie, auch mit Strahlentherapie, **aber** ältere Studien ohne modernes design, **CAVE: Schwermetallbelastungen möglich, wenn HP aus Asien stammen**

[Masuda Y](#), [Int Immunopharmacol](#). 2009 May;9(5):620-6. doi: 10.1016/j.intimp.2009.02.005. Epub 2009 Feb 26. Maitake beta-glucan enhances therapeutic effect and reduces myelosuppression and nephrotoxicity of cisplatin in mice.

Take Home Message

Sorgfältige Medikamenten-Anamnese

Auch / besonders für Naturstoffe / Vitalstoffe etc.

Bei Unsicherheit bezüglich Interaktionspotential
Datenbanken verwenden:

DRUG DIGEST (Express Script Inc (ESI)., St. Louis MO, USA)

A.D.A.M. Drugchecker (Maryland MD, USA)

ABDA-Interaktionen (DIMDI, Köln)

Der Arzneimittelbrief (Artikelsuche "Wechselwirkungen")

Komplementäre Therapie / adjuvante Situation

Einführung

Sicherheit / Safety

Management Toxizität

Chemotherapie / Synergien / Interaktionen

Strahlentherapie

Dermatologische Toxizität

Mukositis

Fatigue

Selen

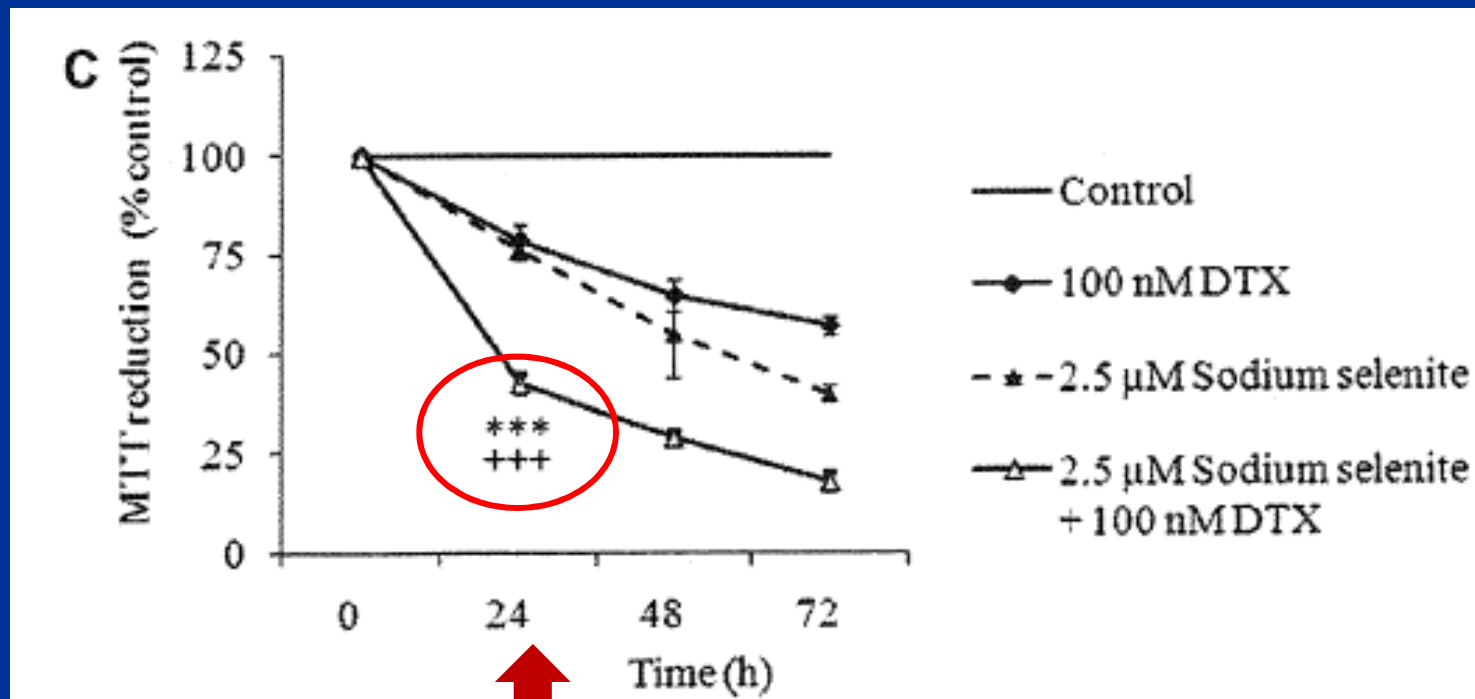
Zytotoxizität von Selen gegen Krebszellen

Selenverbindungen induzieren programmierten Zelltod

Compound	Cellular effect and signaling molecules involved	Modes of cell death
Selenite	Superoxide generation, DNA double strand break, Nuclear fragmentation, S-phase arrest Bax,↑ Cyt C release,↑ AIF,↑ SMAC/DIABLO,↑ P53,⊕ p21,⊕ AKT,⊕ JNK1/2,⊕ p38 MAPK,⊕ p27 ^{Kip1} ,↓ p21 ^{Cip1} ,↓	Apoptosis and/or Autophagy
GS-Se-SG	Glutathionylation of membrane protein, DNA fragmentation ERK1 and 2,⊕ JNK,⊕ p38 MAPK,⊕ Induction of FasL	Apoptosis
MSA	DNA fragmentation, ER-stress, G ₁ -phase arrest PARP1 cleavage, Cleavage of Caspase - 3, 8, 9 and 12 ERK1 and 2,⊕ AKT,⊕	Apoptosis
Se-cystine	S-phase arrest, DNA fragmentation, ER-stress Cyclin A, D1 and D3,↓ CDK4 and 6,↓ p27 ^{Kip1} ,↓ p21 ^{Cip1} ,↓ P53,↓ Caspase activation, PARP1 cleavage, BIM,↑ BIP,↑ CHOP,↑ ERK,⊕ JNK,⊕ p38 MAPK,⊕	Apoptosis Paraptosis
SeMSC	AKT,⊕ VEGF-A,↓ HIF-1α,↓ eIF2α,⊕ Caspase 3 and 12 activation, PARP1 cleavage, BCL-2,↓	Apoptosis

Freitas et al. - induction of apoptosis

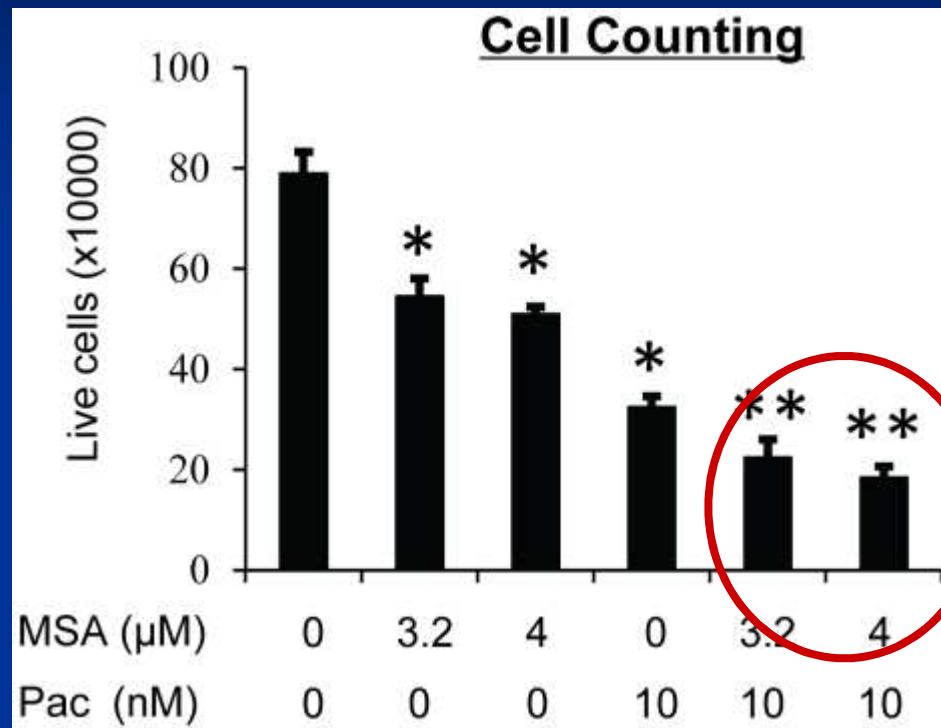
Induktion Apoptose durch Kombination
Docetaxel und Natriumselenit



Docetaxel + Natriumselenit

Synergistic effects of Se and Paclitaxel

in triple negative breast cancer cells



Methylseleninic acid enhances paclitaxel efficacy for the treatment of [triple-negative breast cancer](#).

Qi Y, Fu X, Xiong Z, Zhang H, Hill SM, Rowan BG, Dong Y.

Source

Departments of Structural and Cellular Biology, Tulane Cancer Center, Tulane University School of Medicine, New Orleans, Louisiana, United States of America

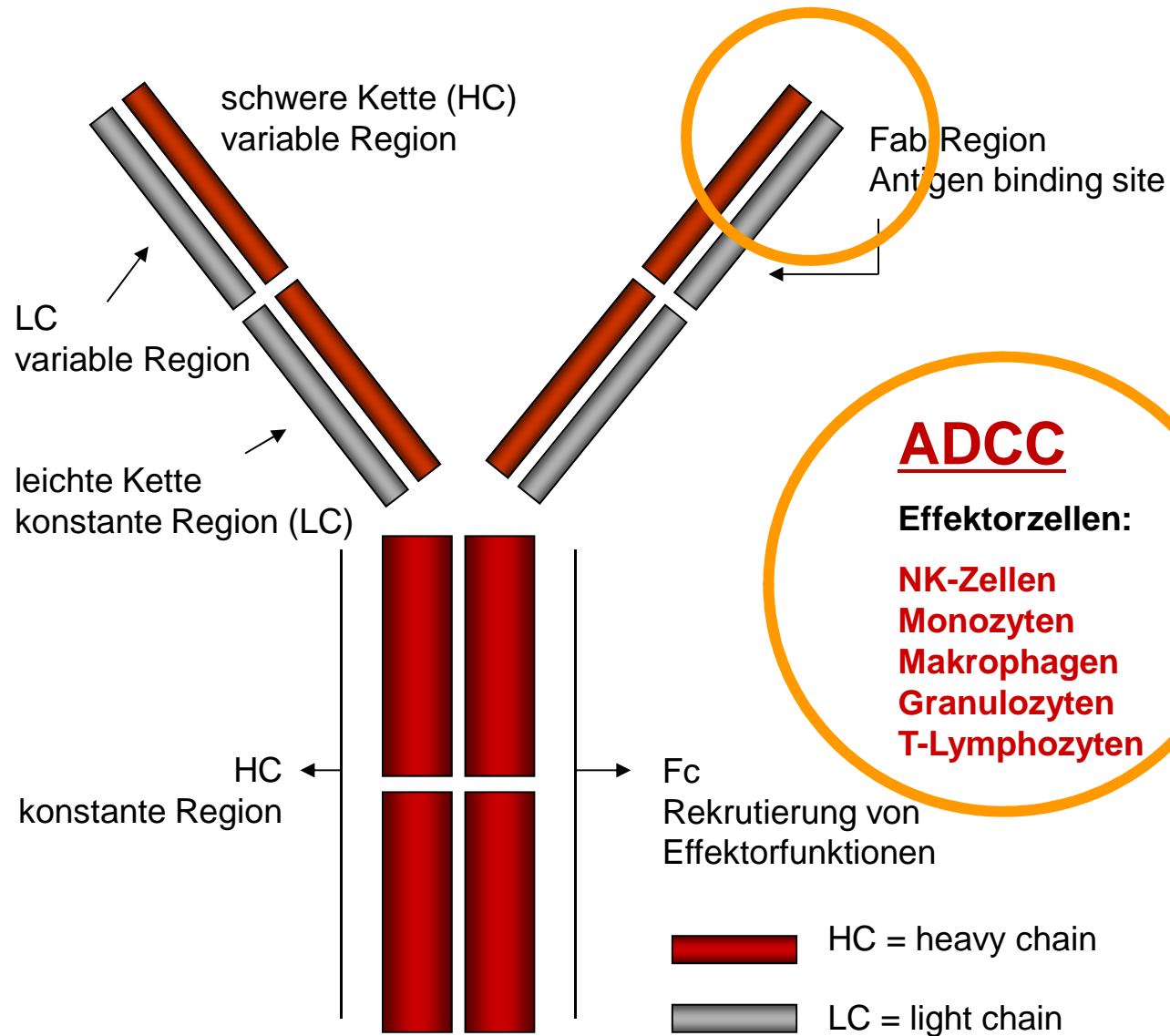
Synergie Vitamin D und Selen während Immuntherapie / Beispiel Trastuzumab / Rituximab

ADCC

antikörperabhängige
zellvermittelte
Zytotoxizität.

NK – Zellen
Granulozyten
Monozyten / Makrophagen
T-Lymphozyten

Struktur von Antikörpern (z.B. Herceptin / Trastuzumab)



Vitamin D Status und Therapie-Effizienz

Pub med Suche:

Vitamin D und Arzneimittel- Interaktionen / Effektivität

Bittenring J, 25-OH-Vitamin-D Deficiency Impairs Rituximab-Mediated Cellular Cytotoxicity and Is Associated With An Inferior Outcome Of Elderly DLBCL Patients Treated With Rituximab, Blood(ASH Annual Meeting Abstracts) 2013 122: Abstract 1819

Subgruppenanalyse der RICOVER 60 Studie:

RICOVER-60-Patienten der R-CHOP-Gruppen mit Vitamin-D-Mangel (definiert als Serumspiegel ≤ 8 ng/ml) hatten ein ereignisfreies **3-Jahres-Überleben von nur 59%** verglichen mit **79%** bei Patienten mit Vitamin-D-Serumspiegeln von >8 ng/ml; das 3-Jahres-Gesamtüberleben war **70% bzw. 82%**.

Selen und Aktivität von Effektorzellen



Selen

[J Biol Chem.](#) 2008 Jul 18;283(29):20181-5. doi: 10.1074/jbc.M802559200. Epub 2008 May 16. Selenoproteins mediate T cell immunity through an antioxidant mechanism. [Shrimali RK](#)¹

T – Lymphozyten – Funktion via T - Zellrezeptor

Selen

[Enqvist M](#)¹, [J Immunol.](#) 2011 Oct 1;187(7):3546-54. doi: 10.4049/jimmunol.1100610. Epub 2011 Sep 2, Selenite induces posttranscriptional blockade of HLA-E expression and sensitizes tumor cells to CD94/NKG2A-positive NK cells.

NK – Zell - Funktion

Selen

[Proc Nutr Soc.](#) 2010 Aug;69(3):300-10. doi: 10.1017/S002966511000176X. Epub 2010 Jun 25. Role of selenium-containing proteins in T-cell and macrophage function. [Carlson BA](#)¹

Makrophagen / Granulozyten

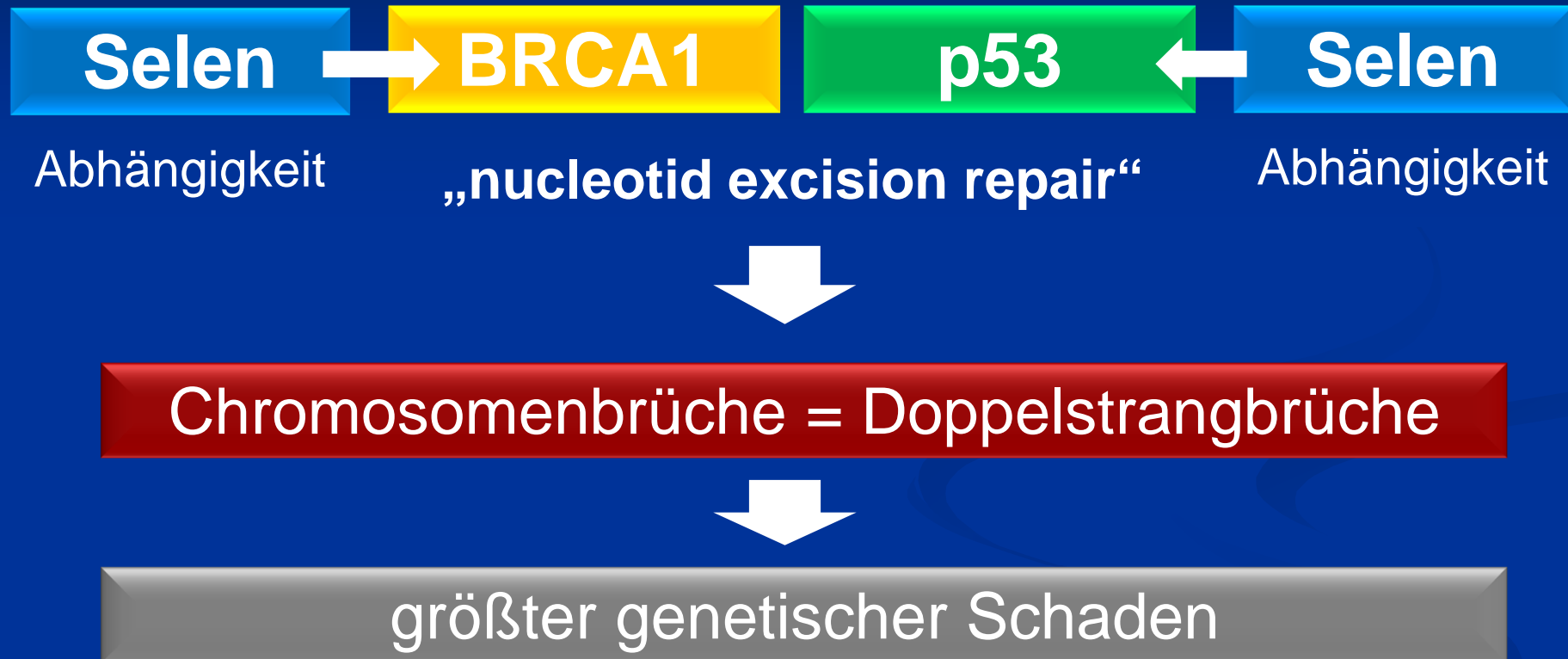
Mikronährstoffe

Synergien

DNA-Reparatur

Selen

Selen und Reparatur der Erbsubstanz (DNA)



Fischer, JL, Chemotherapeutic selectivity conferred by selenium: a role for p53 dependent DNA repair, Molecular Cancer Therapeutics 6, 355-361, 2007:

BRCA1: erhöhte Rate induzierter Chromosomenbrüche Normalisierung durch Seleneinnahme

BRCA 1 mutiert

Verwandte ohne BRCA 1

0,63 per cell

0,39 per cell

range 0,42-0,81

Selensubstitution mit Natriumselenit 276 µg/d 3 Mon.

Selenspiegel **56,7** +/- 12,7

90,2 +/- 17,6 ng/ml

p 0,0001

0,40 per cell

0,39 per cell

range 0,27-0,60

Kowalska E, Increased rates of chromosome breakage in BRCA1 carriers are normalized by oral selenium supplementation, Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2005;14:1302-1306

Komplementäre Therapie / adjuvante Situation

Einführung

Sicherheit / Safety

Management Toxizität

Chemotherapie

Strahlentherapie

Dermatologische Toxizität

Mukositis

Fatigue

Selenmetaboliten und Oxidationsstufen

Selen	+/- 0
Natriumselenit 	+ IV
Natriumselenat	+ VI
Natriumselenid	- II
Hydrogenselenid	- II
Selenige Säure	+ IV
Selensäure	+ VI
Selenocystein	- II
Selenomethionin	- II
Selenodiglutathion	+/- 0
Selenmethylselenocystein	- II
Dimethylselenid	- II
Trimethylselenonium	- II

Selenspiegel unter Strahlentherapie bei Patientinnen mit Brustkrebs (n=209)

Selenspiegel (S) vor RT

mean all pts. = 86,4 µg/L

Selenspiegel (S) nach RT

mean all pts. = 47,8 µg/L
p=0,001

13,9% (n=29) = Werte
Normalbereich (75-120µg/L)

85,6% (n=179) = Werte
unter 75 µg/L
(100 µg/L unterer Wert in D !)

62,7% (n=131)

kritische Werte unter 40 µg/L !

Natriumselenit bei gynäkologischen Tumoren und Strahlentherapie

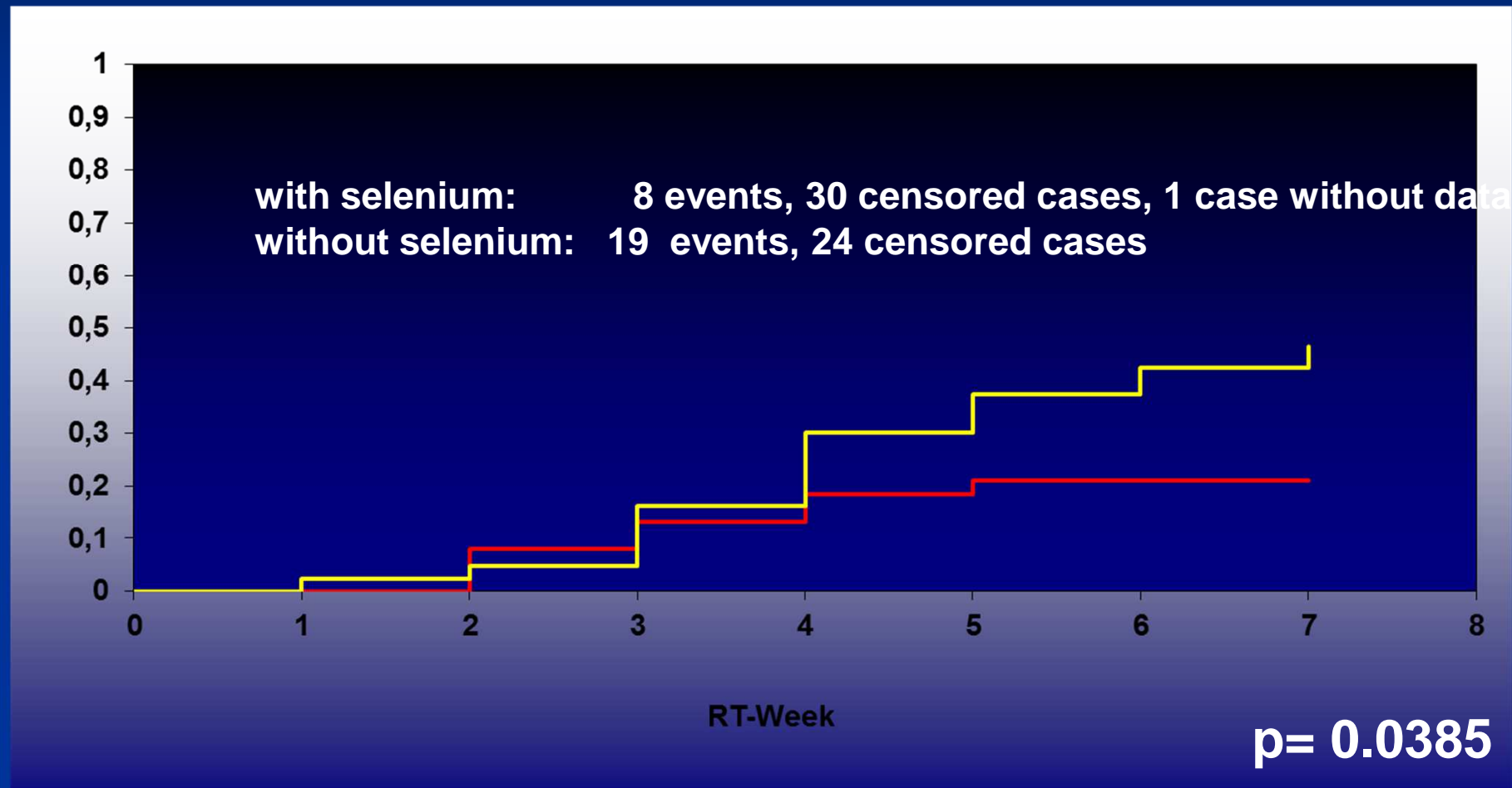
Selenwerte VB / Normbereich: 100-160 µg/l

	mit Selen	ohne Selen	p-Wert
vor RT	64,2 µg/l (39,6-86,6)	61,6 µg/l (36,9-83,6)	0,437
50% der RT-Dosis	91,0 µg/l (55,3-168,5)	63,5 µg/l (32,4-108,2)	0,0001
RT-Ende	91,9 µg/l (59,9-144,9)	60,5 µg/l (36,9-91,6)	0,0001

R. Muecke et al., phase-III study comparing selenium supplementation with observation in gynecologic radiation oncology (ASCO Abstract 2008)

Sodium Selenite in Gynecologic Radiation Oncology-Update 10/2007

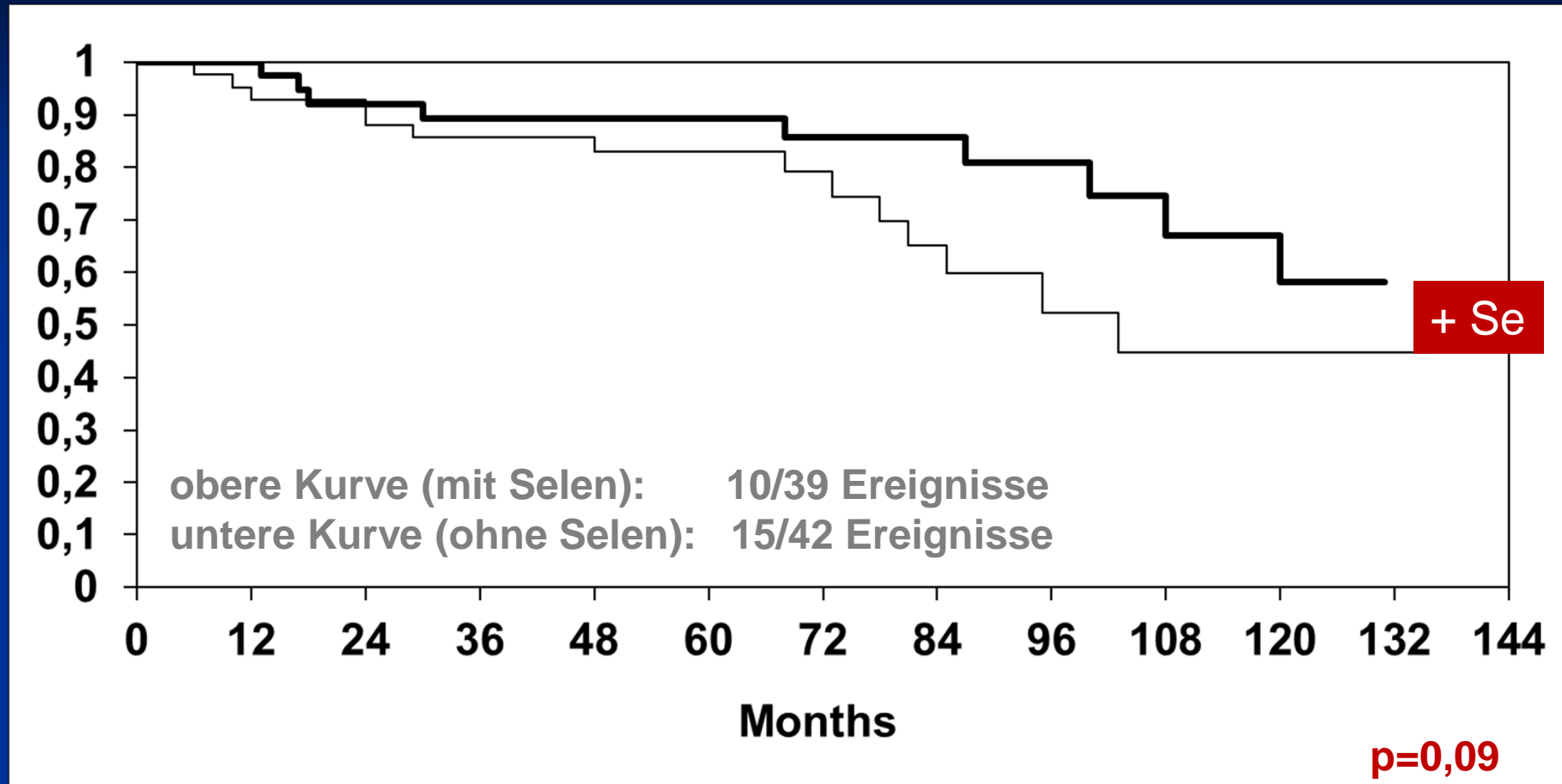
Incidence of at least diarrhea CTC 2



R. Muecke et al., phase-III study comparing selenium supplementation with observation in gynecologic radiation oncology (ASCO Abstract 2008)

Natriumselenit bei gynäkologischen Tumoren

Gesamtüberleben - Medianes Follow up 70 Monate (6-136)



LONG-TERM SURVIVAL FOLLOWING SUPPLEMENTATION OF SODIUM SELENITE DURING ADJUVANT RADIOTHERAPY (RT) IN PATIENTS WITH GYNECOLOGICAL CANCER

Ralph Muecke¹, O. Micke², L. Schomburg³, M. Glatzel⁴, D. Baaske⁵, R. Berndt-Skorka⁶, F.J. Prott⁷, B. Reichl⁸, G. Kundt⁹, K. Kisters¹⁰, U. Schaefer¹, I.A. Adamietz¹¹, H. Eich¹², J. Buentzel¹³

Conference: MASCC/ISOO 2012 International Symposium (Multinational Association of Supportive Care in Cancer) · Abstract: A-445-0022-00075

Molekulargenetische Aspekte zur Selektivität von Selen in Kombination mit DNA schädigenden Zytostatika und/oder Radiotherapie



Fischer, JL, Chemotherapeutic selectivity conferred by selenium: a role for p53 dependent DNA repair, Molecular Cancer Therapeutics 6, 355-361, January 2007:

Fazit der Autoren:

in klinischen Studien nachgewiesene selektive Wirkungen von **Selen** und **Selenmetaboliten** auf:

„target tissue“ /
Tumorzellen

+/-70% mutierter p53
Phänotyp

„ non-target tissue“

nicht mutierter p53 Wildtyp

Molekularbiologische Aspekte zur Selektivität von Selen in Kombination mit DNA schädigenden Zytostatika und/oder Radiotherapie



Fischer, JL, Chemotherapeutic selectivity conferred by selenium: a role for p53 dependent DNA repair, Molecular Cancer Therapeutics 6, 355-361, January 2007:

„Selenium selectivity protects genetically normal cells from DNA damaging agents“.

Mechanismus:

selektive Modulation des „nucleotid excision repair“ (NER) abhängig von intaktem p53 ausreichender Aktivität von Selenoproteinen (Thioredoxin-Reduktase)

FAZIT: Selenstatus / Supplementierung ?

- ➔ der Selen Spiegel im Vollblut
Optimum: **130 – 150 µg/L**
- ➔ der Selen Spiegel im Serum
Optimum: **um 122 µg/L**
- ➔ keine Supplementierung bei normalen oder hochnormalen Werten
- ➔ Selenoprotein P = guter Indikator für Selenstatus / bald kommerziell verfügbar?

Komplementäre Therapie / adjuvante Situation

Einführung

Sicherheit / Safety

Management Toxizität

Chemotherapie

Strahlentherapie

Dermatologische Toxizität

Mukositis

Fatigue

Chemotherapie induzierte Mukositis bei Brustkrebs

Inzidenz / Häufigkeit

40-50% konventionelle Dosierung
70% Hochdosis - Protokolle

Klinik / Beschwerden

Rötungen Schleimhaut
Ulzerationen / Schmerzen
Nahrungsaufnahme erschwert
Schweregrade ➡

NCI CTC – Kriterien orale Mukositis

Mukositis Grad I

Geringes Wundsein, Erytheme
oder schmerzlose Erosionen

Mukositis Grad II

Mäßig schmerzhafte Erytheme
Ödeme oder Erosionen, feste
Nahrung möglich

Mukositis Grad III

stark schmerzhafte Erytheme
Ödeme oder Ulzera, flüssige
Nahrung möglich

Mukositis Grad IV

Enterale oder pareneterale
Ernährung nötig

Komplementäre Therapie der Mukositis

Mundspülungen mit „Grape Seed Extract – Lösung“

OPC = Oligomere Proanthocyanidine aus Traubenkernen

Effekt in der Studie:

57 Patientinnen
Standardchemotherapie

Erwartete Mukositis III:

40 – 50 %

mit OPC Mundspülung

22,8 % Mukositis II


10,6 % Mukositis I

66,7 % kein Befund

Wirkungsweise

Anti-inflammatorisch
Entzündungshemmend

TNF alpha
Interleukin 8
Interleukin β 1
Lipidperoxidation



lokal pro-inflammatorisch
lokale VEGF Expression



Komplementäre Therapie der Mukositis mit OPC Mundspül-Lösung

It's all About Science

Abstract accepted for
Poster Presentation June 27th
2015
Kopenhagen



Holzhauser et al., Prophylaxe der Chemotherapie assoziierten oralen Mukositis mit einer Mundspül-Lösung aus Traubenkernextrakt (OPC) bei Patientinnen mit Mammakarzinom während Chemotherapie, DZO 01/2015

Das Hand-Fuß-Syndroms = PPE unter CTX



Schmerzhafte Rötung und Schwellungen der Handinnenflächen und/oder der Fußsohlen

Auch Mißempfindungen wie Kribbeln und Taubheit

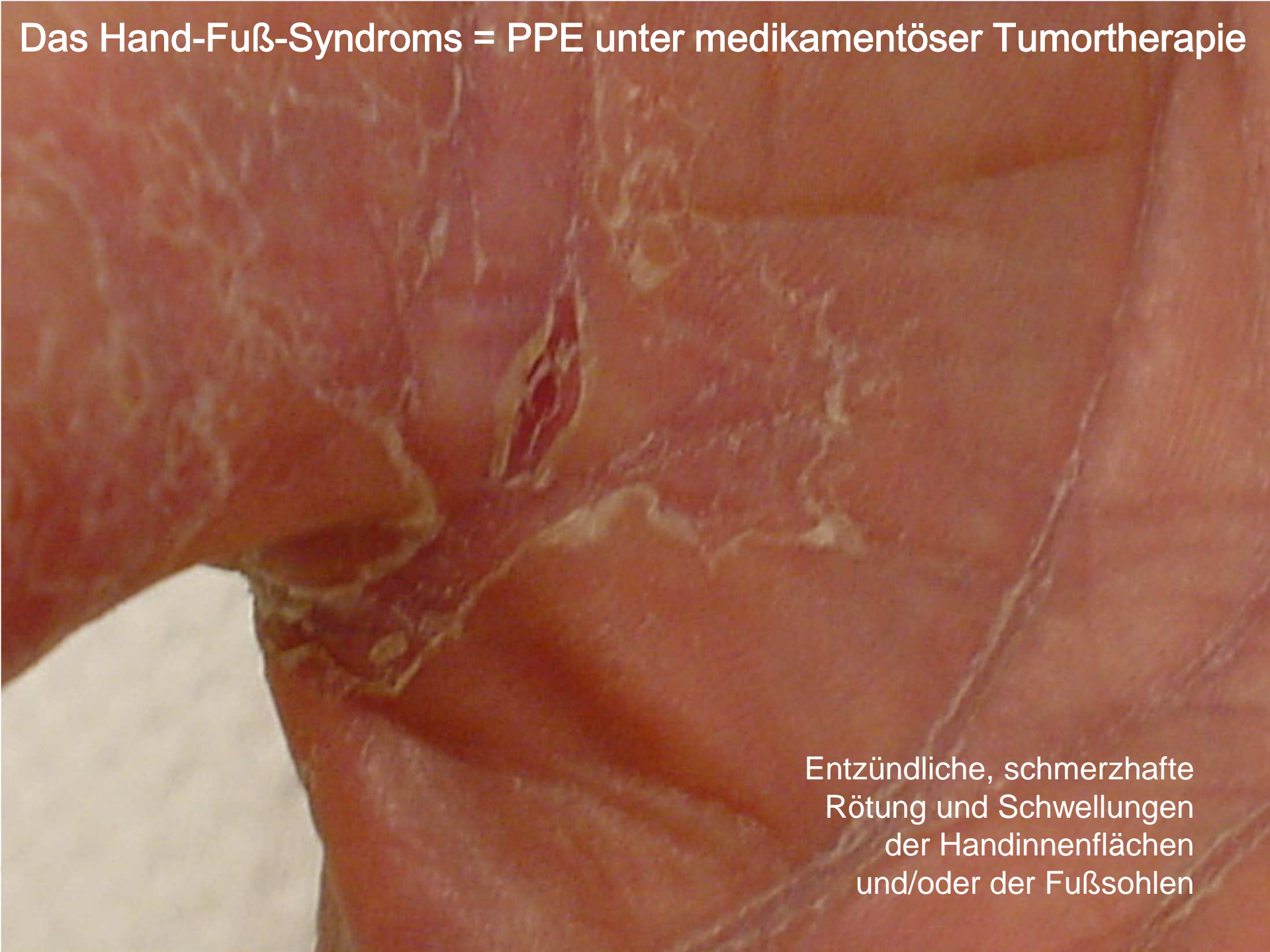
PPE
plantopalmare
Erythrodyästhesie

Grad I – III

Auftreten möglich bei
Chemotherapie mit:

5-FU
Capecitabin
pegyliertes liposomales
Doxorubicin u.a.

Das Hand-Fuß-Syndroms = PPE unter medikamentöser Tumortherapie



Entzündliche, schmerzhafte
Rötung und Schwellungen
der Handinnenflächen
und/oder der Fußsohlen

Hanföl bei Hand-Fuß-Syndrom

Caryophyllen = Cannabinoid-Rezeptor-Modulator

mehrfach ungesättigte Fettsäuren

alpha-Linolensäure

gamma-Linolensäure

N-6-Fettsäuren : n-3-Fettsäuren = 3 : 1

in der heutigen Nahrung oft 10 : 1

hoher Gehalt an Tocopherolen

ausgeprägte antioxidative Wirkung

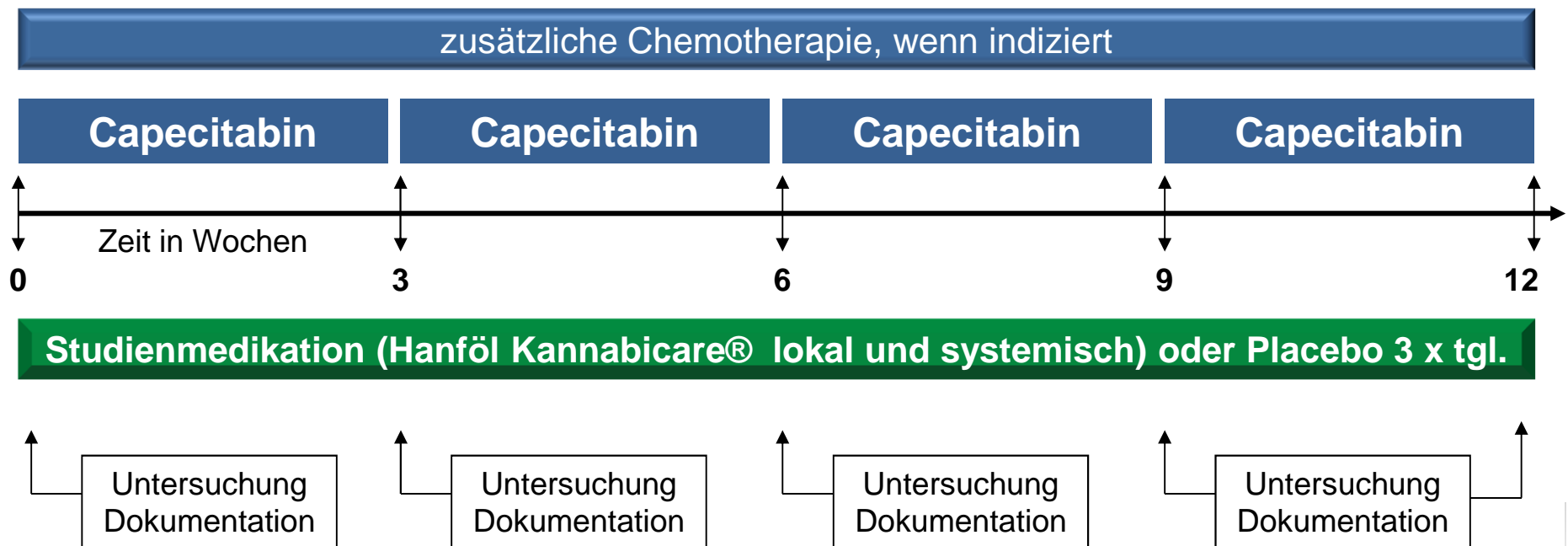
Evaluierung Hanföl - ein Beitrag zur evidenzbasierten Komplementärmedizin:

HIPOCAT - Studie

Hempseed Oil in the Prevention of Capecitabine Induced Hand-Foot-Syndrom

multizentrisch, randomisiert, doppelblind, plazebokontrolliert

Leitung: Frau Prof. Dr. med. Marion Kiechle



OPC-Extrakt

Indikationen / topische Applikation

Hand-Fuß-Syndrom (PPE)

orale Mukositis

Extrakt aus Traubenkernen / Grape Seed Proanthocyanidin

**lokale / topische Anwendung / Bäder + Mundspülungen
fördert die Wundheilung +++**

**Proanthocyanidin (GSPE) = Antioxidanz
entfaltet „milde“ pro-oxidative Wirkung in der Wunde !**

Tenascin +++ Marker für Wundheilung

VEGF +++ Wachstumsfaktor für kapillare Gefäße

[Khanna S](#), Free Radic Biol Med. 2002 Oct 15;33(8):1089-96. _

Dermal wound healing properties of redox-active grape seed proanthocyanidins.

[Khanna S](#), Free Radic Biol Med. 2001 Jul 1;31(1):38-42.

Upregulation of oxidant-induced VEGF expression in cultured keratinocytes by a grape seed proanthocyanidin extract.

Komplementäre Therapie / adjuvante Situation

Einführung
Sicherheit / Safety
Management Toxizität
Chemotherapie
Strahlentherapie
Dermatologische Toxizität
Mukositis
Fatigue

im nächsten Vortrag
14:00 h

