

# Komplementärmedizin in der gynäkologischen Onkologie

**Qualitätszirkel  
Onkologisches  
Zentrum am  
DONAUISAR Klinikum**

---

**Landhotel Hutter  
Plattling**

**18:15 bis 19:00 h**

Dr. Peter Holzhauer  
Klinik Bad Trissl / Oberaudorf  
Praxis IOZ München, Nussbaumstrasse

Quelle: Christian Fréderik Carl Holm 1840 München / Sendlinger Tor



# **Klinik Bad Trissl Onkologische Fachklinik Oberaudorf**

## **Akutbereich und Rehabilitation**

© Dr. Peter Holzhauser, Klinik Bad Trissl, Oberaudorf / IOZ München

# Komplementärmedizin

Rationale

Patientenkompetenz

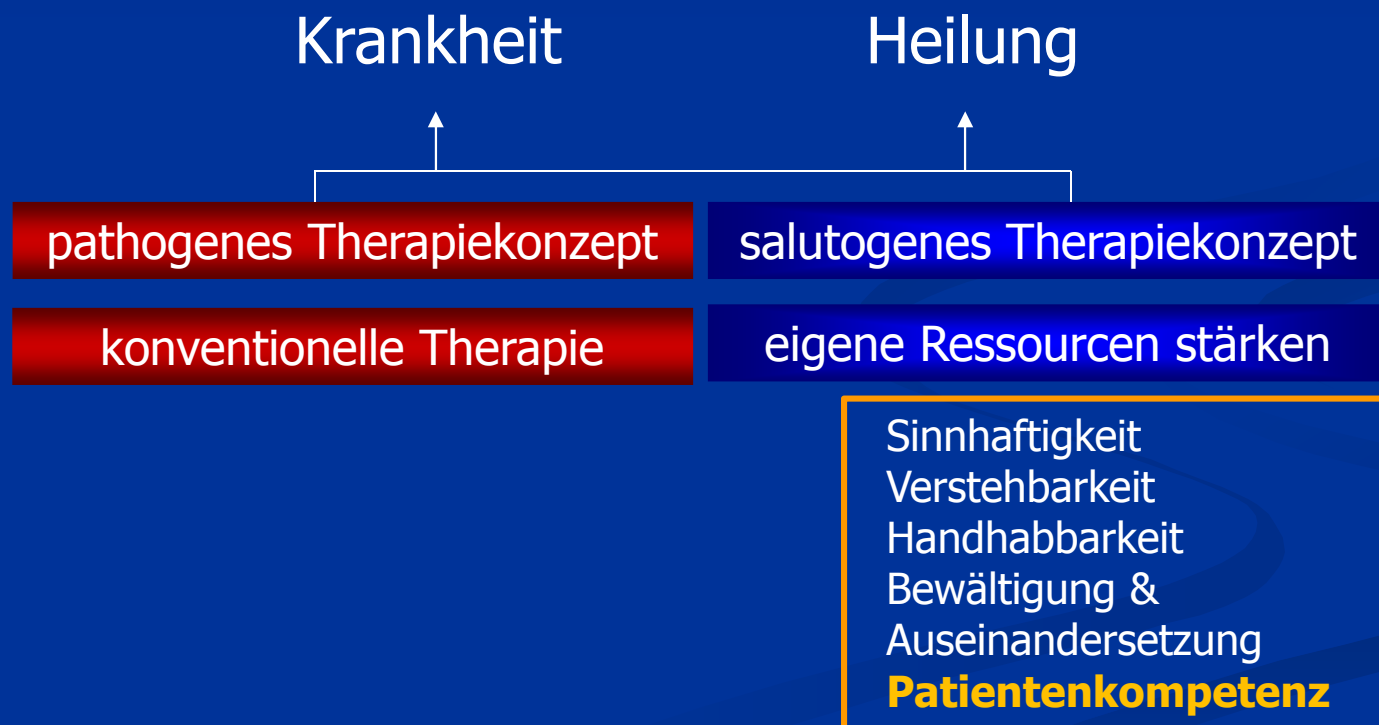
Interaktionen

Synergien

Nebenwirkungsmanagement

# Gründe für die Inanspruchnahme komplementärer Behandlungsmaßnahmen durch Patienten

konzeptuell unterschiedliche Auffassung der Begriffe



# Erwartungen an Komplementärmedizin

## Zielvorstellungen aus verschiedenen Perspektiven

Evidenz ?

Patienten	○ →	Behandlungsalternative	--
Ärzte / Patienten	○ →	Therapieoptimierung	+
Ärzte / Patienten	○ →	Nebenwirkungsmanagement	++
Patienten	○ →	Rezidivprophylaxe	--
Ärzte / Patienten	○ →	Immunrestauration	+ -
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

Selbstwirksamkeit

Entscheidungsfindung

Ernährungstherapie

Bewegungstherapie

Kunsttherapie

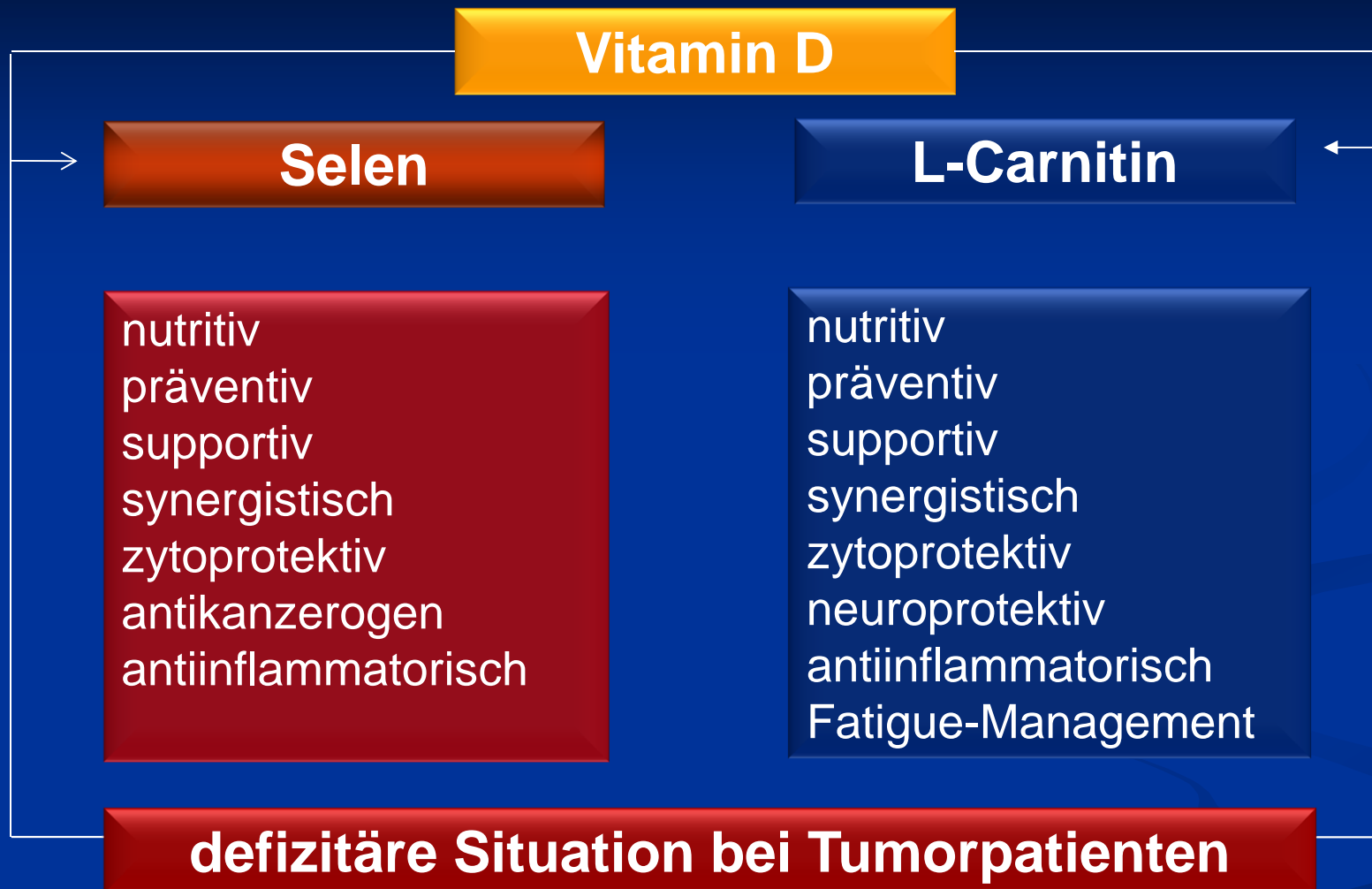
Psychoonkologie

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

# Einsatz Mikronährstoffe

## Rationale



# Ursachen für Mikronährstoff – Defizite bei Tumorpatienten/innen

## Mangelernährung bei Krebs

Mangelernährung oft schon bei Diagnosestellung

## Makronährstoffmangel = Mikronährstoffmangel

Geringe Speicherkapazität z. B. wasserlöslicher Vitamine

## Appetitlosigkeit / Übelkeit / Erbrechen / Durchfall

Vermehrte Ausscheidung von kritischen Mikronährstoffen

## Wechselwirkungen mit Chemotherapeutika

Interaktionen / Störung der Biosynthese = L-Carnitin

## Erhöhter Bedarf bei hohem Verbrauch = Selen

# Beispiel Mikronährstoffe Naturstoffe Sicherheit / Interaktionen

# 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

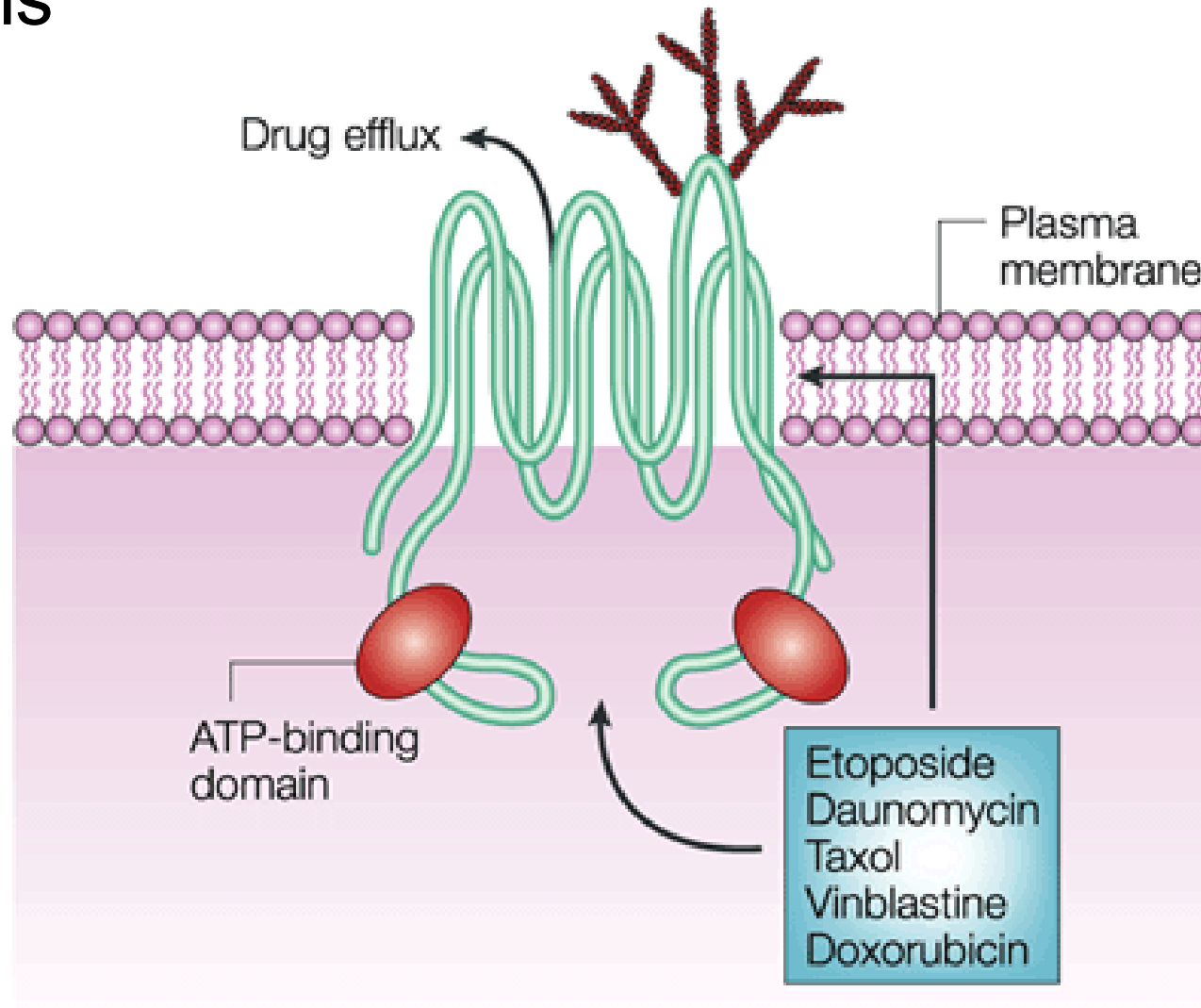
Metabolisierung / z.B. via Cytochrom-P-450-System

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?

### 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 = H<sup>2</sup>-Aktivierung / hydrogen abstraction

## Topoisomerasehemmer

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 Tumortherapie und Naturstoffe

## Aronia = Apfelbeere / CYP3A4 Inhibition



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** - Mechanismus wie bei Johanniskraut = **Induktion/Stimulation** = Wirkungsverlust und Grapefruitsaft = **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.

**... aber auch**

## Wechselwirkungen zwischen medikamentöser Tumorthherapie und Mikronährstoffen

**Ifosfamid und L-Carnitin**



**Taxanen und Vitamin D**



**Platinsubstanzen und L- Carnitin**




**Doxorubicin und L-Carnitin**



# pregnan X Rezeptor / Vitamin D

Kernrezeptor / Aktivierung durch endogene und exogene Stoffe  
DNA-Bindedomäne interagiert mit u.a. mit **CYP3A4**

Substrate des PXR sind u.a. **Taxane / Tamoxifen**

- Eingriff in den Vitamin D-Stoffwechsel 
- **Vitamin D Mangel mit entsprechenden Folgen**
- Erhöhte Haut / Schleimhaut - Toxizität während Chemotherapie mit Taxanen und konsekutivem Vitamin D-Mangel

Gröber U, Holick MF, Kisters K, Vitamin D and Drugs. MMP, 10:2011

J Kliewer SA. The nuclear pregnane X receptor regulates xenobiotic detoxification. Nutr. 2003 Jul;133 (7 Suppl), S. 2444–2447

# Empfehlungen zu Vitamin D

Monitoring Vitamin D-Status unter jeder **Langzeitmedikation**

**Zielbereich = Vitamin D (25-OH) zwischen 40 - 60 µg/L**

**GYN Onkologie: Fokus Patientinnen unter Taxanen oder Tamoxifen**



Liganden des PXR – erhöhtes Risiko **Vitamin D-Mangel**

**Dosierungen adaptiert an Ausgangswert Vitamin D (25-OH)**

2000 bis 4000 IE Vitamin D (Colecalciferol) / Tag oder  
20.000 IE 1 x pro Woche

**schnelle Aufsättigung bei Werten unter 20 µg/L**

<u>1. Woche</u>	<b>20.000 IE Colecalciferol tgl.</b>
<u>2. Woche</u>	<b>20.000 IE Colecalciferol 2 x 1 Kps. <u>pro Woche</u></b>
<u>3. Woche</u>	<b>20.000 IE Colecalciferol 1 x 1 Kps. <u>Erhaltung</u></b>

**Toxizität erst bei Vitamin D(25-OH) über 150 µg/L**

# Mikronährstoffe

Synergien  
Optimierung

---

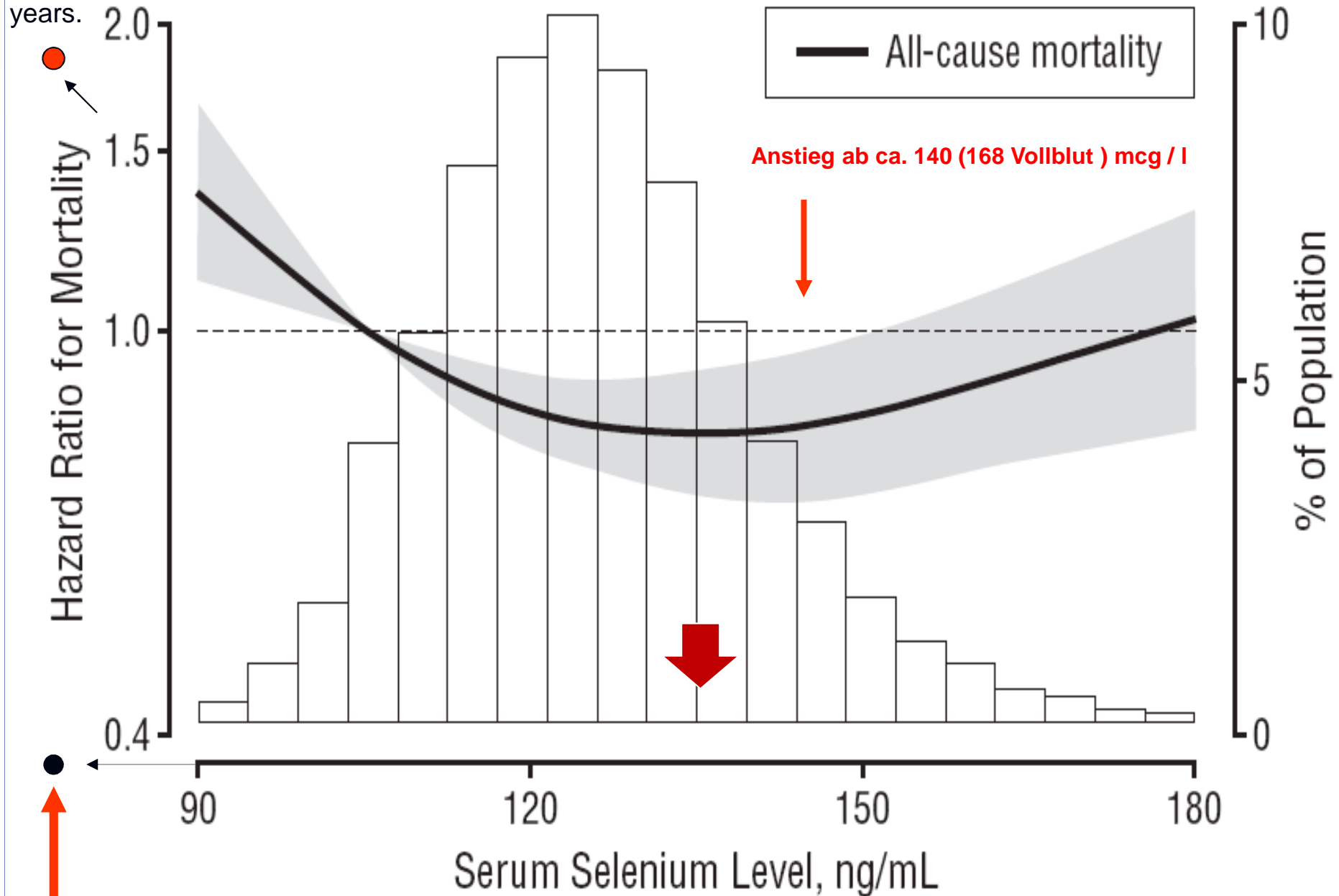
## Selen

## 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



Serum selenium levels were measured in 13,887 adult participants in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. Study participants were recruited from 1988 to 1994 and followed up for mortality for up to 12 years.



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

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

# Synergie

Selen und Immuntherapie / Beispiel Trastuzumab  
(Herceptin®)

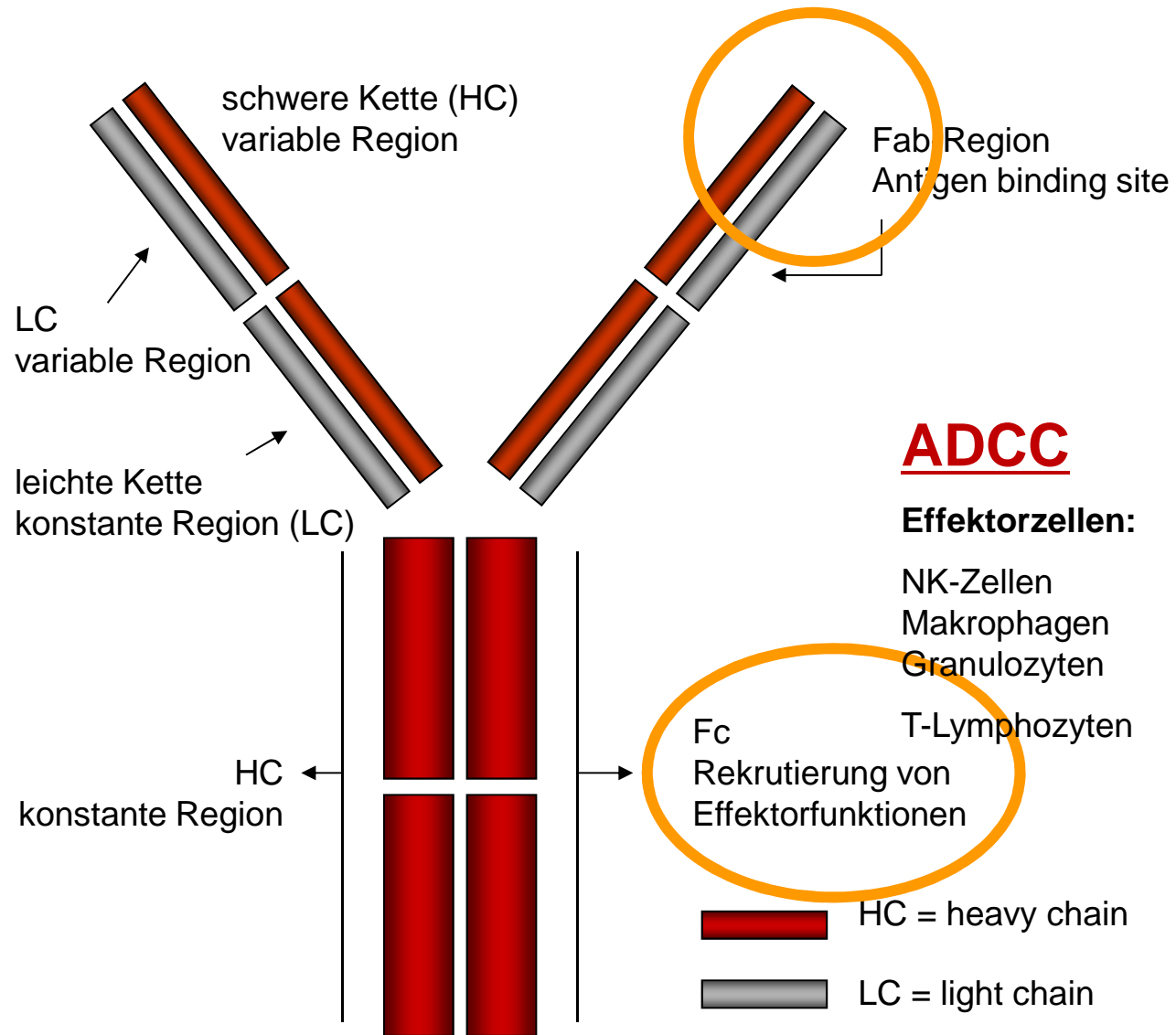
## ADCC

**antikörperabhängige**  
zellvermittelte  
Zytotoxizität.

---

NK – Zellen  
T-Lymphozyten  
Makrophagen

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



# 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](#)<sup>1</sup>

## T – Lymphozyten – Funktion via T - Zellrezeptor

## Selen

[Enqvist M](#)<sup>1</sup>, [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](#)<sup>1</sup>

## Makrophagen / Granulozyten

(Foto: flickr/Pierre Wolfer)

# Mikronährstoffe

## Relevanz für GYN Praxis

Mamma-Ca-Patientin  
erhält Trastuzumab  
adjuvant oder palliativ

Defizite Mikronährstoffe berücksichtigen

Selen / Vitamin D (25-OH)

Defizite substituieren  
Synergien nutzen

# Komplementärmedizin

## Nebenwirkungsmanagement

### Leit (d) - Symptome

Zytoprotektion / Strahlentherapie

Neuropathie

Mukositis / Chemotherapie

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

### Selenspiegel (S) vor RT

mean all pts. = 86,4 µg/L

Zielbereich = 130 – 155 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

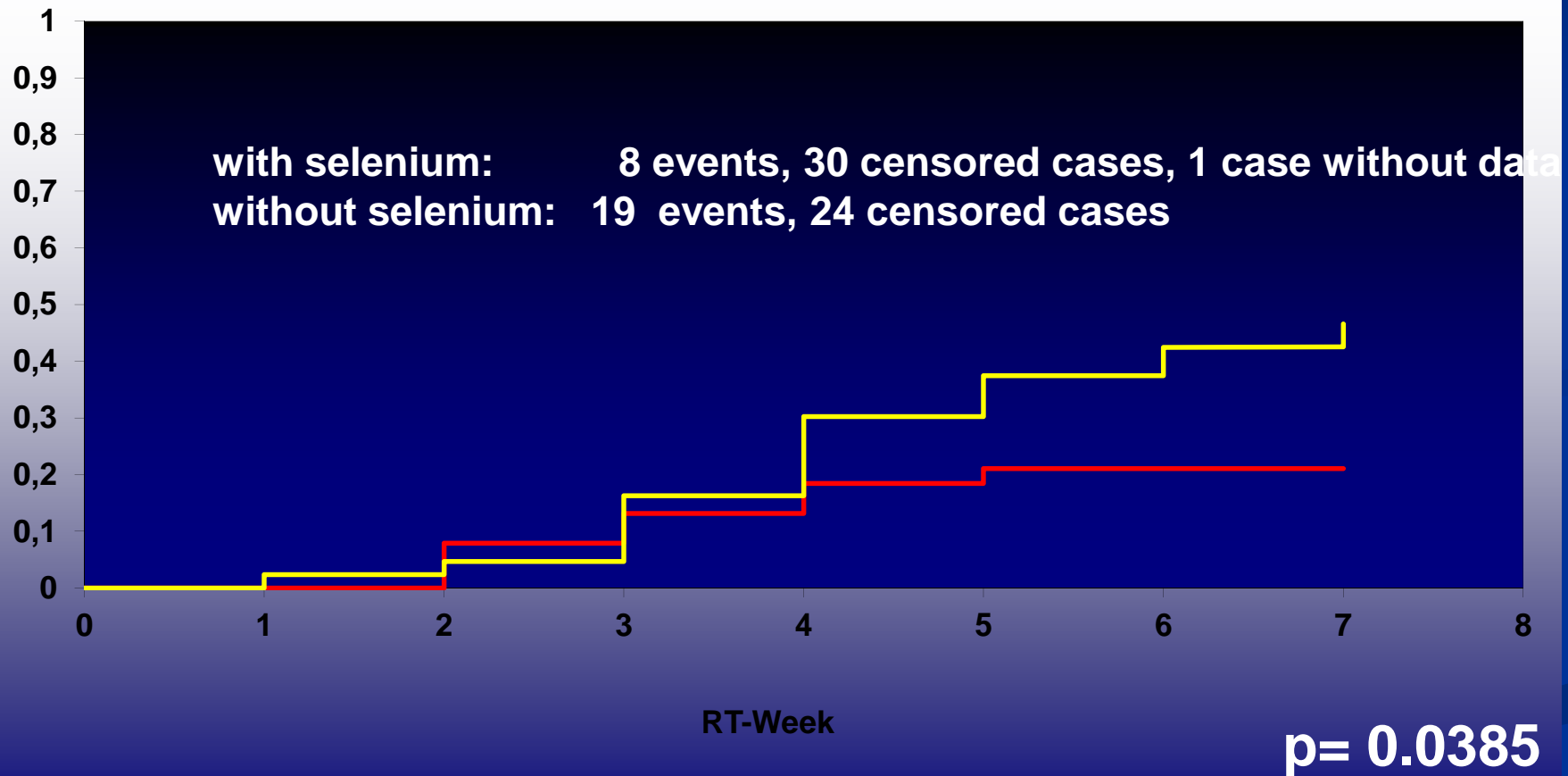
	mit Selen	ohne Selen	p-Wert
vor RT	64,2 µg/l (39,6-86,6)	61,6 µg/l (36,9-83,6)	0,437
50% der RT-Dosis	91,0 µg/l (55,3-168,5)	63,5 µg/l (32,4-108,2)	0,0001
RT-Ende	91,9 µg/l (59,9-144,9)	60,5 µg/l (36,9-91,6)	0,0001

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

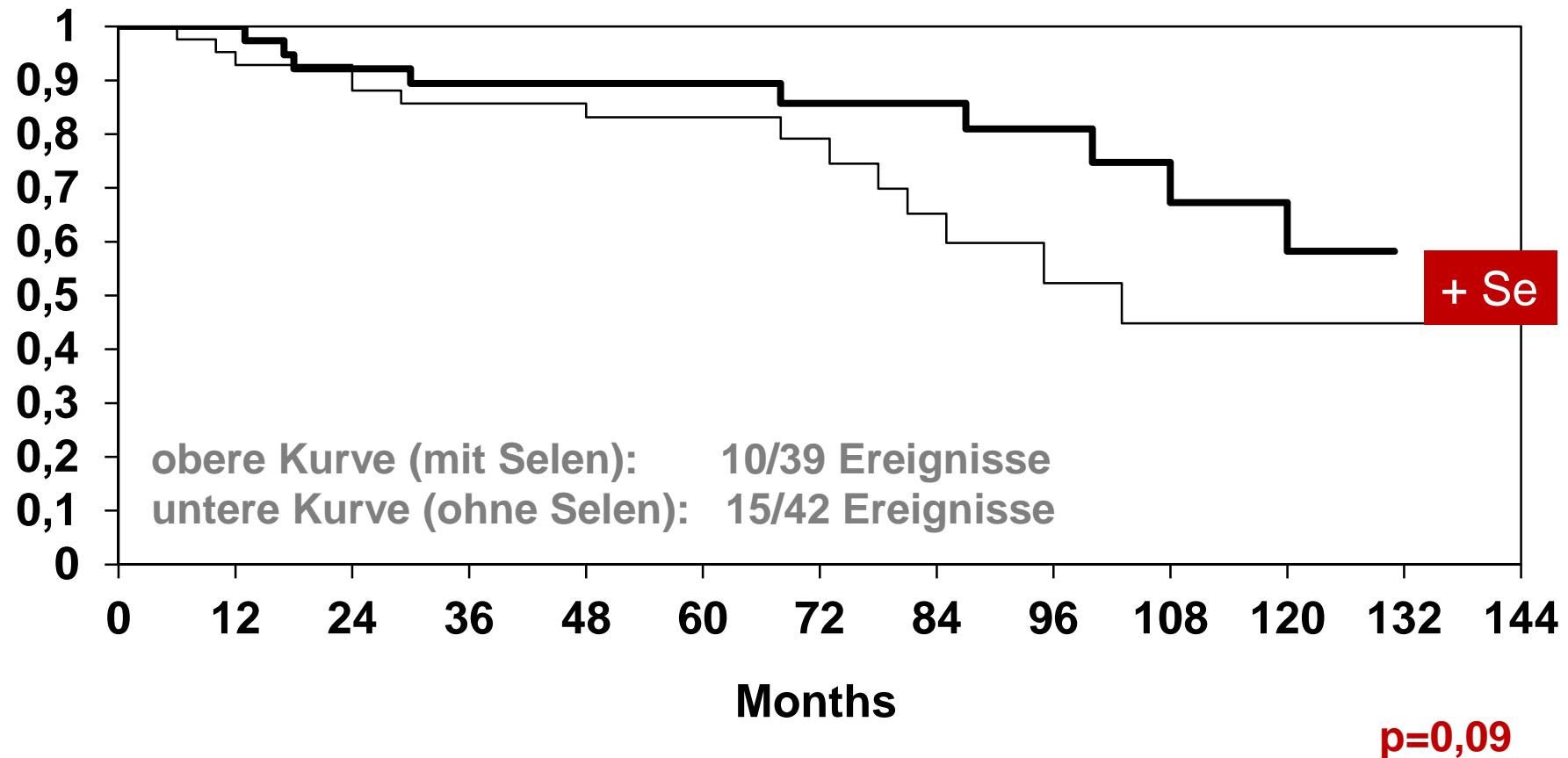
## Incidence of at least diarrhea CTC 2



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)



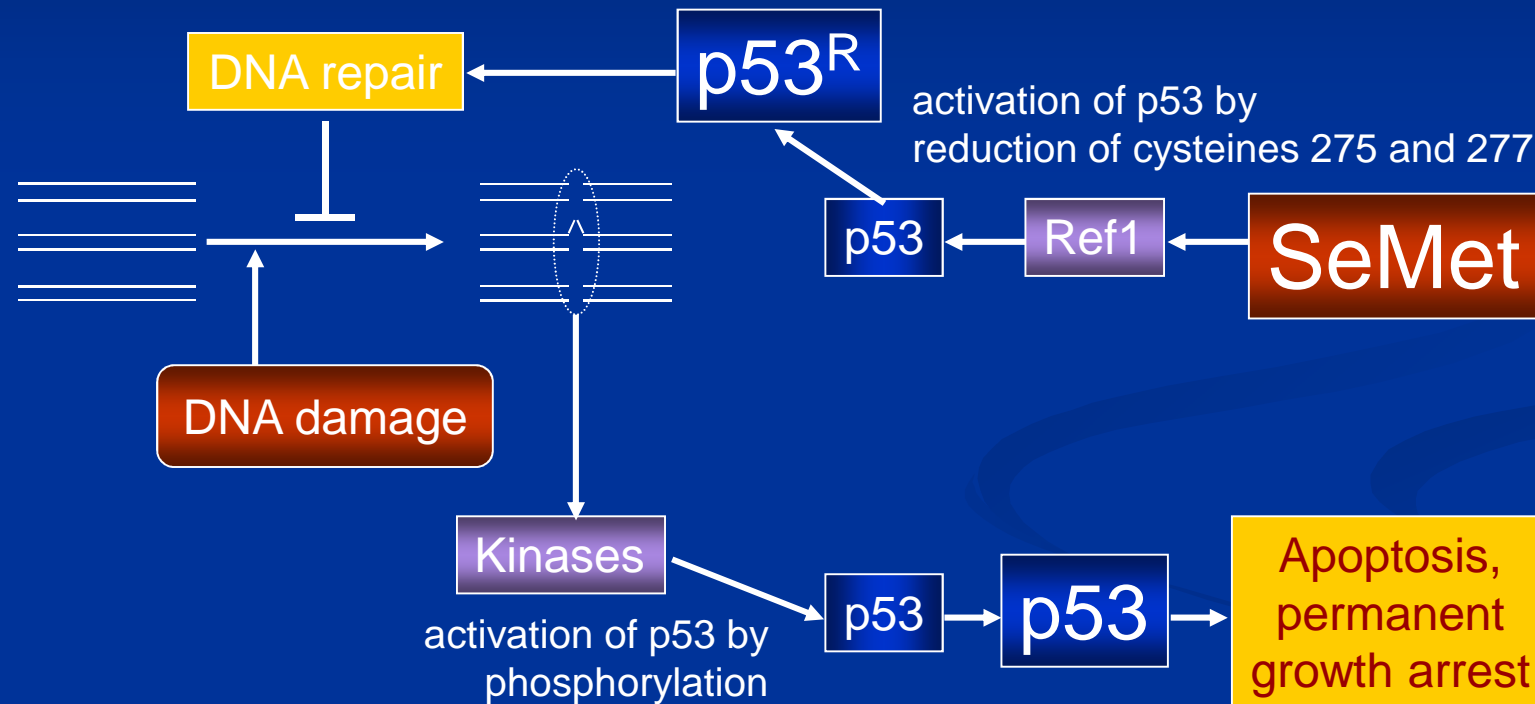
LONG-TERM SURVIVAL FOLLOWING SUPPLEMENTATION OF SODIUM SELENITE DURING ADJUVANT RADIOTHERAPY (RT) IN PATIENTS WITH GYNECOLOGICAL CANCER

Ralph Muecke<sup>1</sup>, O. Micke<sup>2</sup>, L. Schomburg<sup>3</sup>, M. Glatzel<sup>4</sup>, D. Baaske<sup>5</sup>, R. Berndt-Skorka<sup>6</sup>, F.J. Prott<sup>7</sup>, B. Reichl<sup>8</sup>, G. Kundt<sup>9</sup>, K. Kisters<sup>10</sup>, U. Schaefer<sup>1</sup>, I.A. Adamietz<sup>11</sup>, H. Eich<sup>12</sup>, J. Buentzel<sup>13</sup>

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

# DNA – Reparatur unter Mitwirkung von Selen

## Aktivierung von p53



# 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)

## Selenstatus / Supplementierung ?

- ➔ der Selen Spiegel im Vollblut  
Optimum: **130 – 150 µg/L**
- ➔ Unterer Normbereich nach BfArM  
100 µg/L (Start Funktion Selenoproteine)
- ➔ keine Supplementierung bei normalen oder hochnormalen Werten
- ➔ Selenoprotein P = guter Indikator für Selenstatus / bald kommerziell verfügbar?

# NEUROTOXIZITÄT

durch medikamentöse Tumorthherapie

Missempfindungen  
Gefühlsstörungen  
Tiefensensibilität  
Schmerzen

# Neuroprotektiva aus dem Bereich Mikronährstoffe

Vitamin E

Verminderung klinischer und neurophysiologischer Parameter

Glutamin

signifikante Minderung peripherer Neuropathie



Glutathion

neuroprotektive Effekte bei 1500 mg/m<sup>2</sup> 15´ vor Cisplatin



L-Carnitin

Anstieg Nerve Growth Factor – potentestes Neuroprotektivum



alpha-Liponsäure

neuroprotektive Wirkung in Analogie zur diabetischen PNP

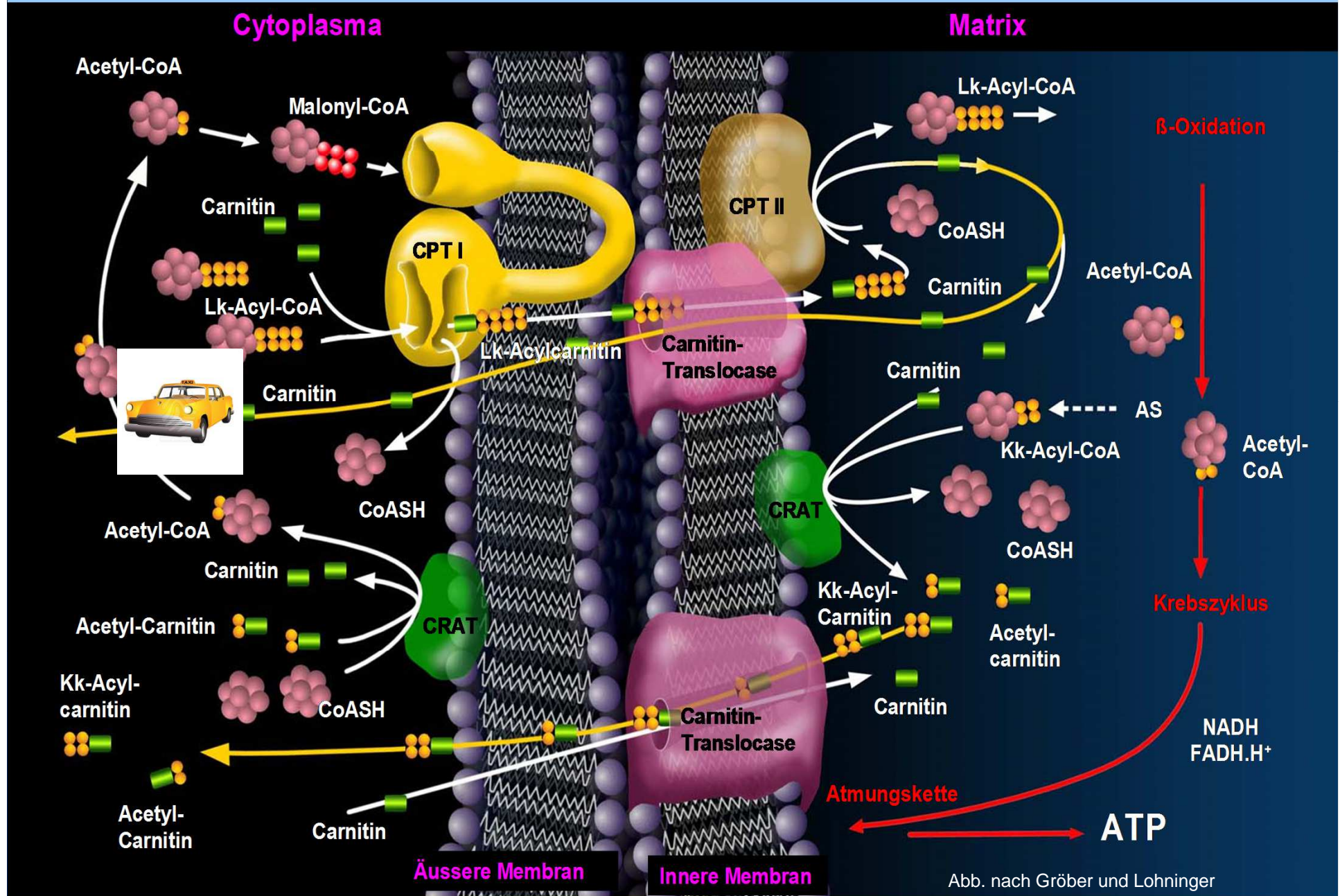
Ca<sup>++</sup>/Mg<sup>++</sup>

neuroprotektive Wirkung bei Gabe vor und nach Oxaliplatin

Gamelin E, Gamelin L, Bossi L, Quasthoff S., Clinical aspects and molecular basis of oxaliplatin neurotoxicity: Current management and development of preventive measures, Semin Oncol 2002;29:21-33. PM:12422305

Visovsky C et al.; Putting evidence into practice: evidence-based interventions for chemotherapy-induced peripheral neuropathy, 2007, Vol 11, No 6

# Carnitin-Carrier-System der Mitochondrien





## Neuroprotektion mit L-Carnitin ?

negativ

positiv

innovativ

Hershman DL, JCO 2013

CIPN schlechter mit L-Carnitin nach 24 Wochen /  
nicht nach 12 Wochen = sehr später Effekt, 3g/d, n=409

**Diskrepante Datenlage**

Yuanjue S, JCO 2012

51 % CIPN besser versus 21% gleich oder 28 % schlechter  
8 Wochen 3 g/d / Performance + / Fatigue +++, n=326

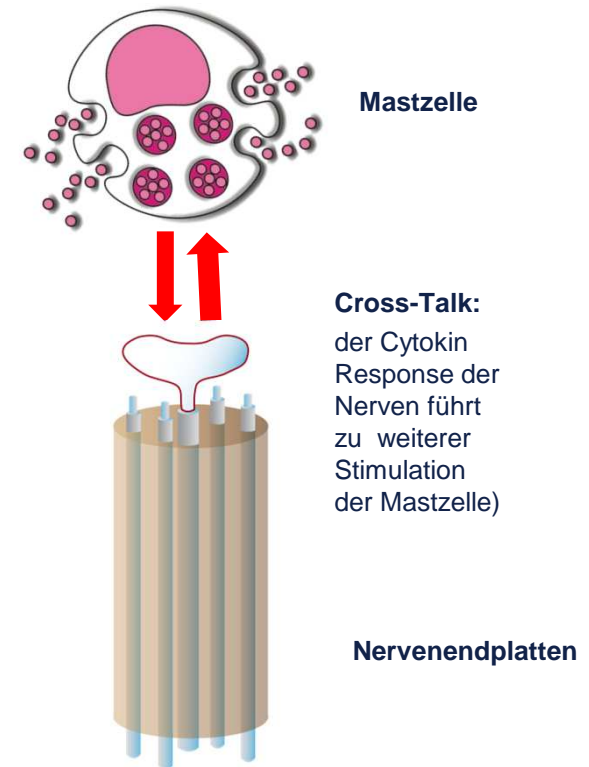
Khasabova IA, JNEUROSCI 2012

Präklinische Untersuchung = schmerzhafte Neurotoxizität  
durch Cisplatin reduziert durch Anandamide = endogenes  
Cannabinoid am Cannabinoid-Rezeptor cb1 = Agonist

# Die Mastzelle als ein wesentlicher Vermittler der Nebenwirkungen

Da die Mastzellen vermehrt in der Nachbarschaft von Nervenzellen liegen, wirkt sich das auch auf das Schmerzempfinden aus.

Doch gerade bei **schwerwiegenden Eingriffen** wie Chemo-, Immun-, Hormontherapie oder Bestrahlungen **werden die Mastzellen massiv stimuliert** und kommen so aus dem Gleichgewicht.



# Cannabinoid – Rezeptor – Modulatoren Adelmidrol und PEA

## Cannabinoid-Rezeptor 1 (CB 1)

in Nervenzellen

Agonist = endogene Cannabinoide

PEA-Palmitoylethanolamid oder

Analogon = **Adelmidrol**

## Cannabinoid-Rezeptor 2 (CB 2)

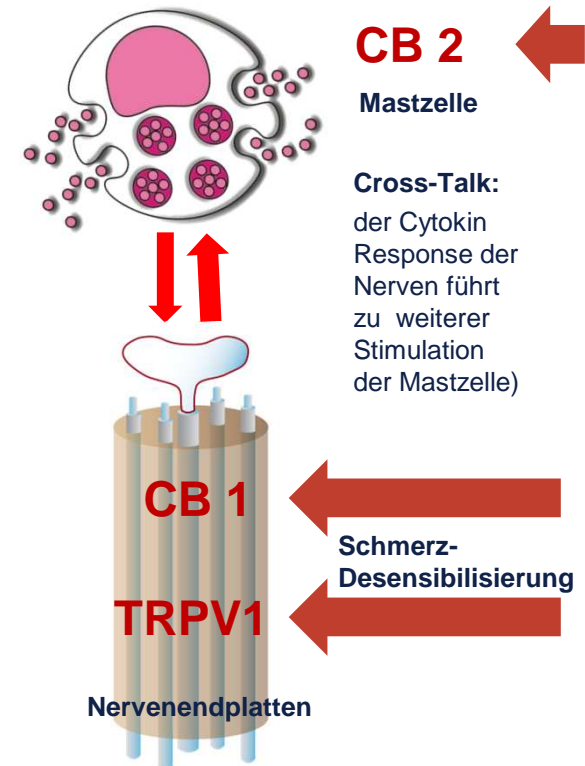
in Immunzellen / Mastzellen

Hemmung Mastzell-Degranulation durch  
endogene Cannabinoide = PEA / Adelmidrol

## Vanilloid-Rezeptor = TRPV 1

an freien Nervenendigungen / Nozirezeptoren

Desensibilisierung durch endogene Cannabinoide



# Orale Mukositis / Chemotherapie

## **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 % aus Studien  
mit OPC Mundspülung**

**22,8 % Mukositis II**  
**10,6 % Mukositis I**  
**66,7 % kein Befund**

### Wirkungsweise

Anti-inflammatorisch  
Entzündungshemmend

TNF alpha  
Interleukin 8  
Interleukin  $\beta$ 1  
Lipidperoxidation



lokal pro-inflammatorisch  
lokale VEGF Expression





**Vielen Dank!**

**Bei Fragen**

**Klinik Bad Trissl**

**[peter.holzhauser@klinik-bad-trissl.de](mailto:peter.holzhauser@klinik-bad-trissl.de)**

**IOZ München, Nussbaumstrasse 12**

**[info@ioz-muenche.de](mailto:info@ioz-muenche.de)**

**Vortrag auf [www.ioz-muenchen.de](http://www.ioz-muenchen.de)**

© Dr. Peter Holzhauser, Klinik Bad Trissl, Oberaudorf / IOZ München