

Was ist sicher? Was sollte man vermeiden

Wechselwirkungen
komplementär-medizinischer
Medikamente / Naturstoffe
mit
medikamentöser Tumortherapie

Christian Frederik Carl Holm 1840 Sendlinger Tor

8. Patientinnentag Komplementärmedizin

Samstag, 25. 04.2015

14:30 bis 15:15 h

**Klinikum rechts der
Isar**

Hörsaal A

© Referent
Dr. Peter Holzhauer

Klinik Bad Trissl / IOZ München

Gründe für die Inanspruchnahme komplementärer Behandlungsmaßnahmen durch Patienten

konzeptuell unterschiedliche Auffassung der Begriffe

Krankheit

Heilung



Sinnhaftigkeit
Verstehbarkeit
Handhabbarkeit
Bewältigung &
Auseinandersetzung
Patientenkompetenz

Verbreitete komplementärmedizinischer Methoden im deutschsprachigen Raum

medikamentös

Misteltherapie

Mikronährstoffe

Vitamine

Thymuspeptide

xenogene Peptide

Enzymtherapie

Phytotherapie

Selen

Homöopathie*
Naturheilverfahren**

nicht medikamentös

soziale Kompetenz

Empathie / Beratung

„Self-Empowerment“

Entscheidungsfindung

Ernährungstherapie

Bewegungstherapie

Kunsttherapie

Psychoonkologie

* Besondere Therapierichtung AMG

** Bestandteil Schulmedizin

Was ist wichtig / was kann schädlich sein ?

Vitamin D

Selen

L-Carnitin

nutritiv
präventiv
supportiv
synergistisch
zytoprotektiv
antikanzerogen
antiinflammatorisch

nutritiv
präventiv
supportiv
synergistisch
zytoprotektiv
neuroprotektiv
antiinflammatorisch
Fatigue-Management

defizitäre Situation bei Tumorpatienten

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

Was sind kritische Mikronährstoffe ?

Folsäure

Vitamin K

Vitamin C

Selen

Vitamin D

Zink

B -Vitamine

L-Carnitin

Vitamine B 1

Magnesium

Vitamine B 12

Vitamin D

Speicherkapazität ↓ Verbrauch ↑ geringe Aufnahme ↓

Ursachen für Mikronährstoff - Defizite

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



**Orientierungsprobleme ?
Sicherheit der Anwendung?**

Der Arzt als
NAVIGATORE
ist hier gefragt !

Sicherheit / Arzneimittelinteraktionen

komplementärer Medikation und medikamentöse
Tumorthherapie

Pharmakokinetische Wechselwirkungen

Veränderung eines Arzneimittels
von der Aufnahme bis zur Ausscheidung:

Resorption

Verteilung

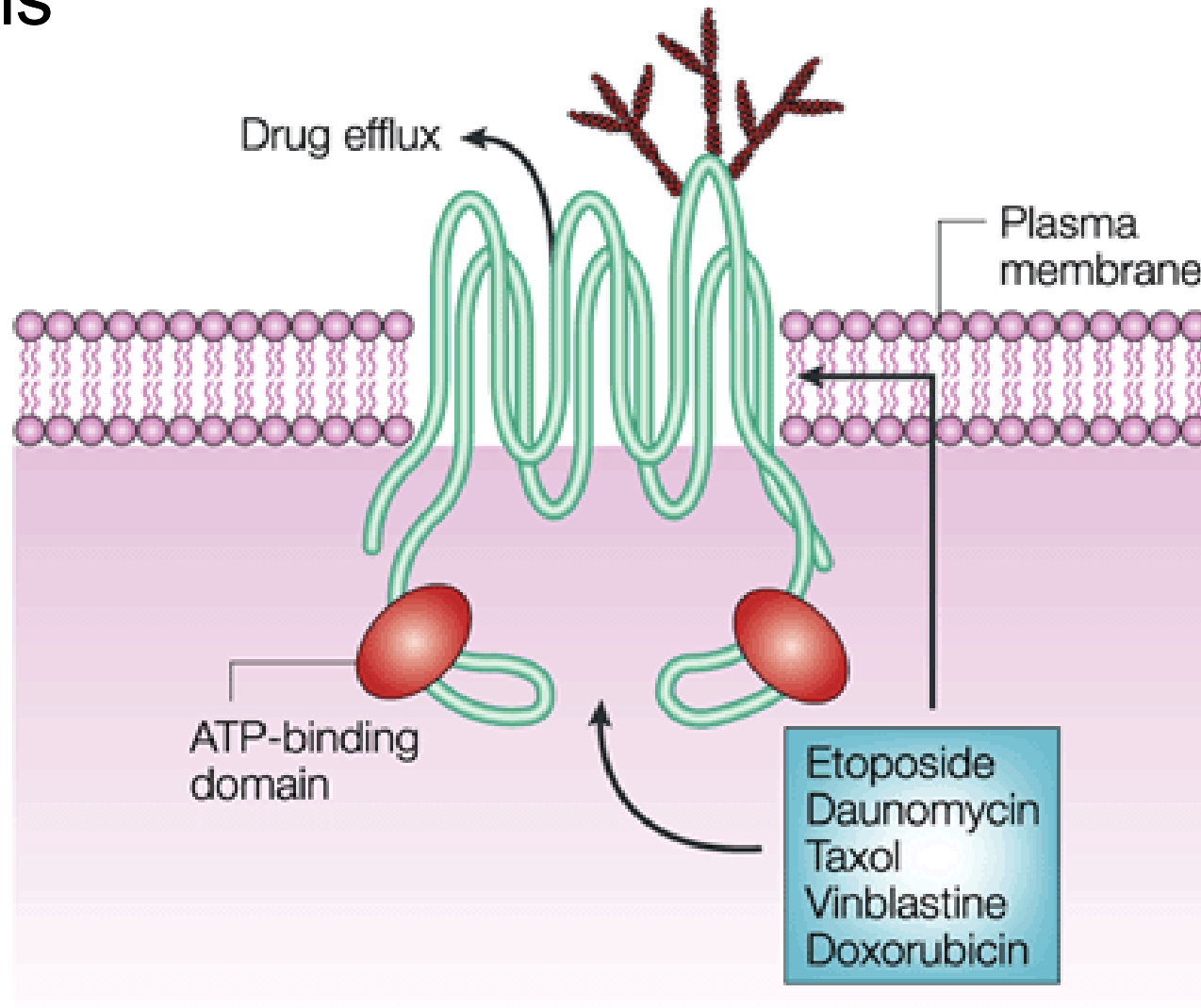
Metabolisierung / z.B. via Cytochrom-P-450-System

Elimination / Niere / Leber

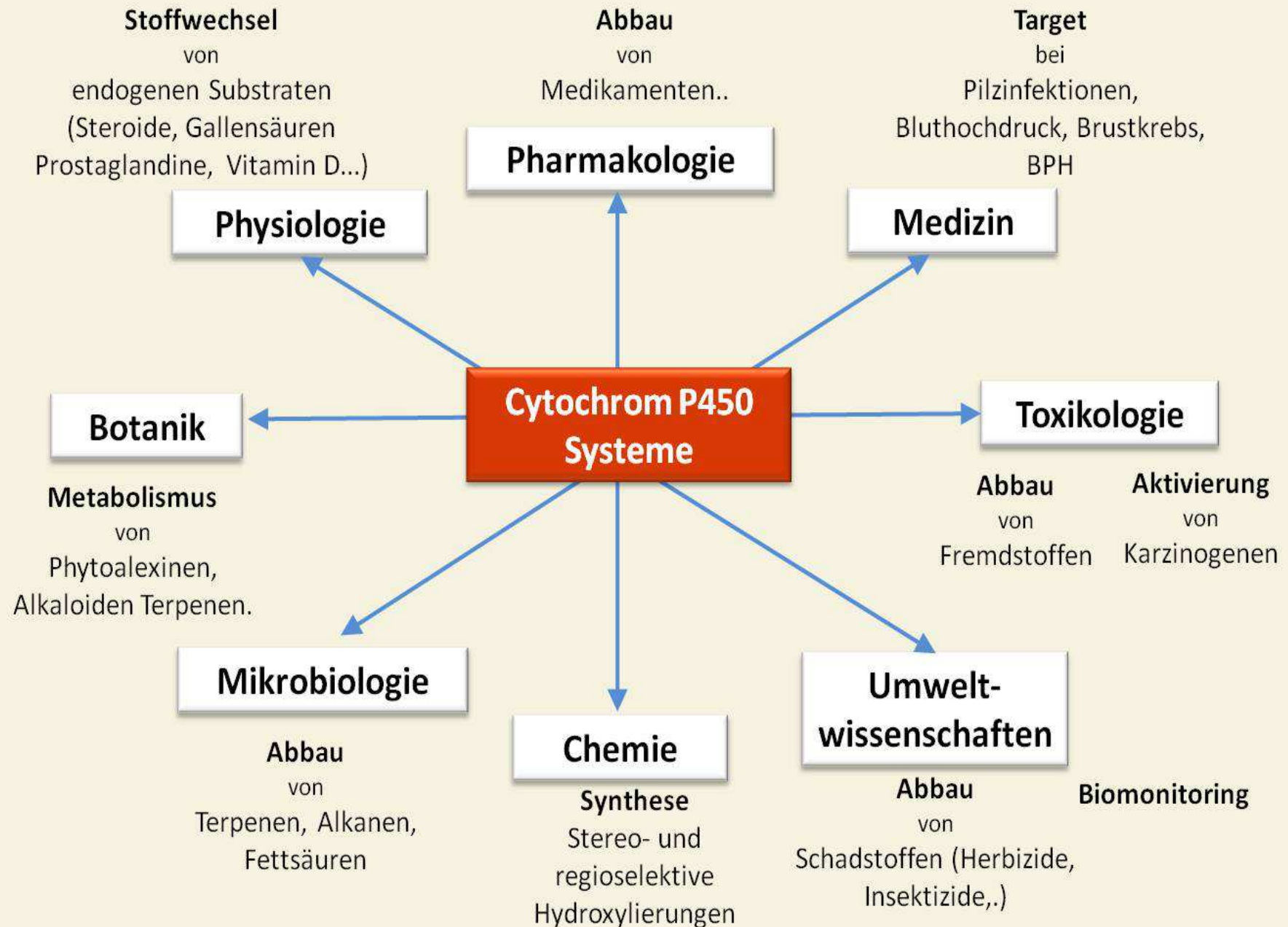
Transportproteine = p-Glycoprotein

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

komplementärer Medikation und medikamentöse
Tumorthherapie

Pharmakodynamische Wechselwirkungen

... wenn zwei gleichzeitig gegebene Arzneistoffe an der Bindungsstelle eines Rezeptors oder eines anderen Ziels konkurrieren.

Wenn zwei Arzneistoffe mit identischem Wirkprofil additive Wirkungen (unerwünscht) entfalten.

Beispiel:

Interaktionen verschiedener Wirkungen

Laxantien / Diuretika verursachen eine Hypokaliämie = zu wenig Kalium

Sicherheit / Arzneimittelinteraktionen

komplementärer Medikation 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.

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

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 ↓

Komplementäre Medikamente / Naturstoffe

Sicherheit / Arzneimittel-Interaktionen

Selen
Vitamin D
L-Carnitin
Coenzym Q 10
Vitamin C / enteral + i.v.
MnSt-Mischpräparate

Curcumin
Quercitin
Artemisin
Apfelbeere
Heilpilze
Mistel

Sicherheit von MnSt/KOM begleitend zur medikamentösen Tumorthherapie

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

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

Sicherheit von MnSt/KOM
begleitend zur medikamentösen Tumorthherapie

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 ...)

Sicherheit von MnSt/KOM begleitend zur medikamentösen Tumorthherapie

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

Sicherheit von MnSt/KOM
begleitend zur medikamentösen Tumorthherapie

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.

Sicherheit von MnSt/KOM
begleitend zur medikamentösen Tumorthherapie

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

Sicherheit von MnSt/KOM
begleitend zur medikamentösen Tumortherapie

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](#)

Sicherheit von MnSt/KOM
begleitend zur medikamentösen Tumorthherapie

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

Sicherheit von MnSt/KOM
begleitend zur medikamentösen Tumortherapie

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

Sicherheit von MnSt/KOM
begleitend zur medikamentösen Tumorthherapie

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

Sicherheit von MnSt/KOM
begleitend zur medikamentösen Tumorthherapie

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 (evtl. Minderung einer Multi-Drug-Resistance ---)

Sicherheit von MnSt/KOM
begleitend zur medikamentösen Tumorthherapie

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.

Cochrane Collaboration zur Aspekten der Misteltherapie 2007

Überlebenszeit:

Benefit in 6 von 13 Studien - Datenlage nicht ausreichend

Lebensqualität:

Benefit in 14 von 16 Studien - 2 methodisch hochwertig
Evidenz für Wirksamkeit, v.a. bei Mammakarzinom



Arzneimittelsicherheit:

12 von 12 Studien zeigen **gute Verträglichkeit** , keine
Stimulation von Tumorzellen / kein Tumor-Enhancement

Indikation:

keine generelle Empfehlung, sondern individuelle
Indikationsstellung durch den Arzt

Die Misteltherapie

in der onkologischen Behandlungsstrategie

Interaktionen Misteltherapie und Standardtherapie

TABLE 4: Incidences of adverse drug reactions experienced during mistletoe therapy with concurrent conventional therapies.

Conventional therapies	Included in analysis*	Number of patients		ADR during therapy crossover	Incidence (%)
		Mistletoe and conventional therapy crossover			
Chemotherapy	832	415		10	2.41
Targeted therapies	226	120		1	0.83
Hormone therapy	185	113		1	0.88
Bisphosphates	42	20		0	0.00
Radiation therapy	543	207		5	2.42
Surgery	1371	270		3	1.11

*Only patients that had both start and end dates for mistletoe extract therapy and the appropriate conventional therapy were included in each analysis. ADR: adverse drug reaction.

Take Home Message

KOM-Medikation unbedingt mit Arzt besprechen

besonders für Naturstoffe / Vitalstoffe etc.

Bei Unsicherheit bezüglich Interaktionspotential
können Datenbanken helfen:

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")

Vortrag als PDF auf www.ioz-muenchen.de