

Komplementärmedizin in der Onkologie

04. März 2015

Brustzentrum am Klinikum
der Universität München
Großhadern

18:00 bis 18:30 h

Informationsnachmittag
Leben mit Brustkrebs

Was gibt es Neues?
Was kann ich tun?

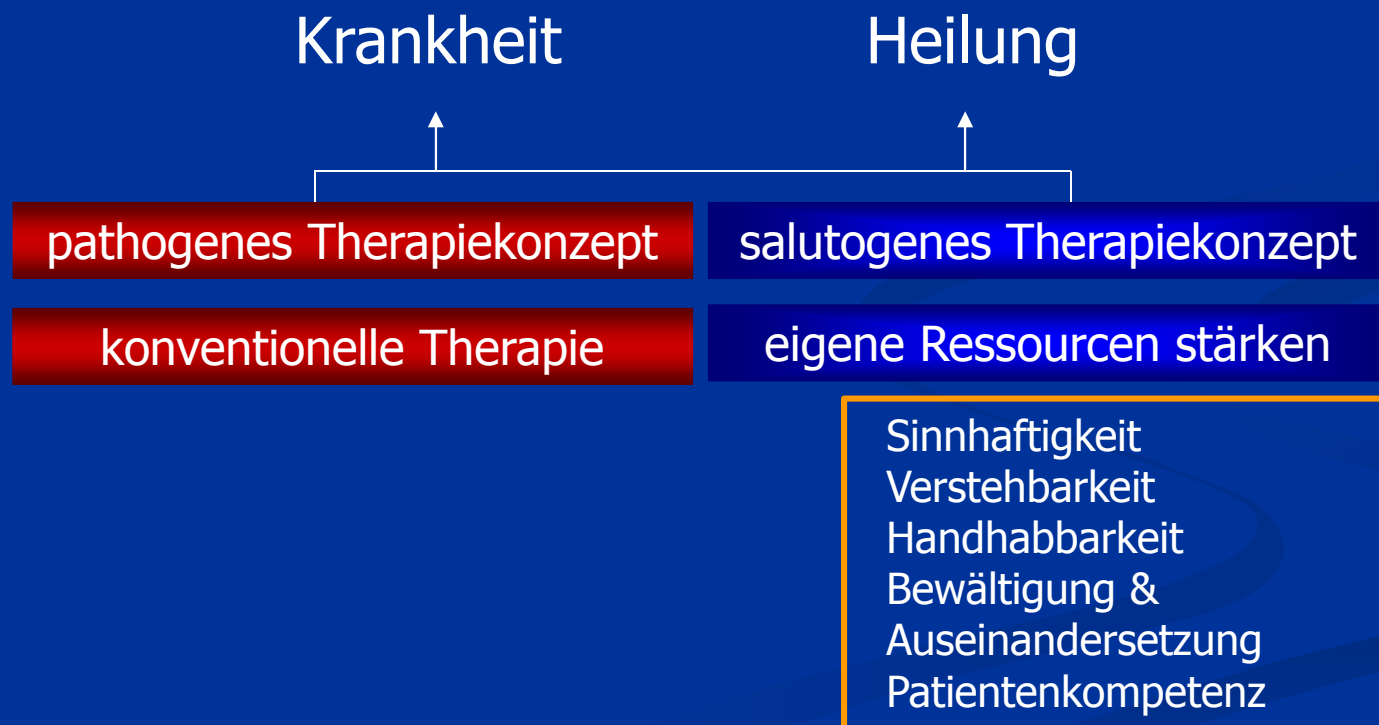
Rationale
Patientenkompetenz
Interaktionen
Synergien
Nebenwirkungsmanagement

Quelle: Christian Fréderik Carl Holm 1840 Sendlinger Tor

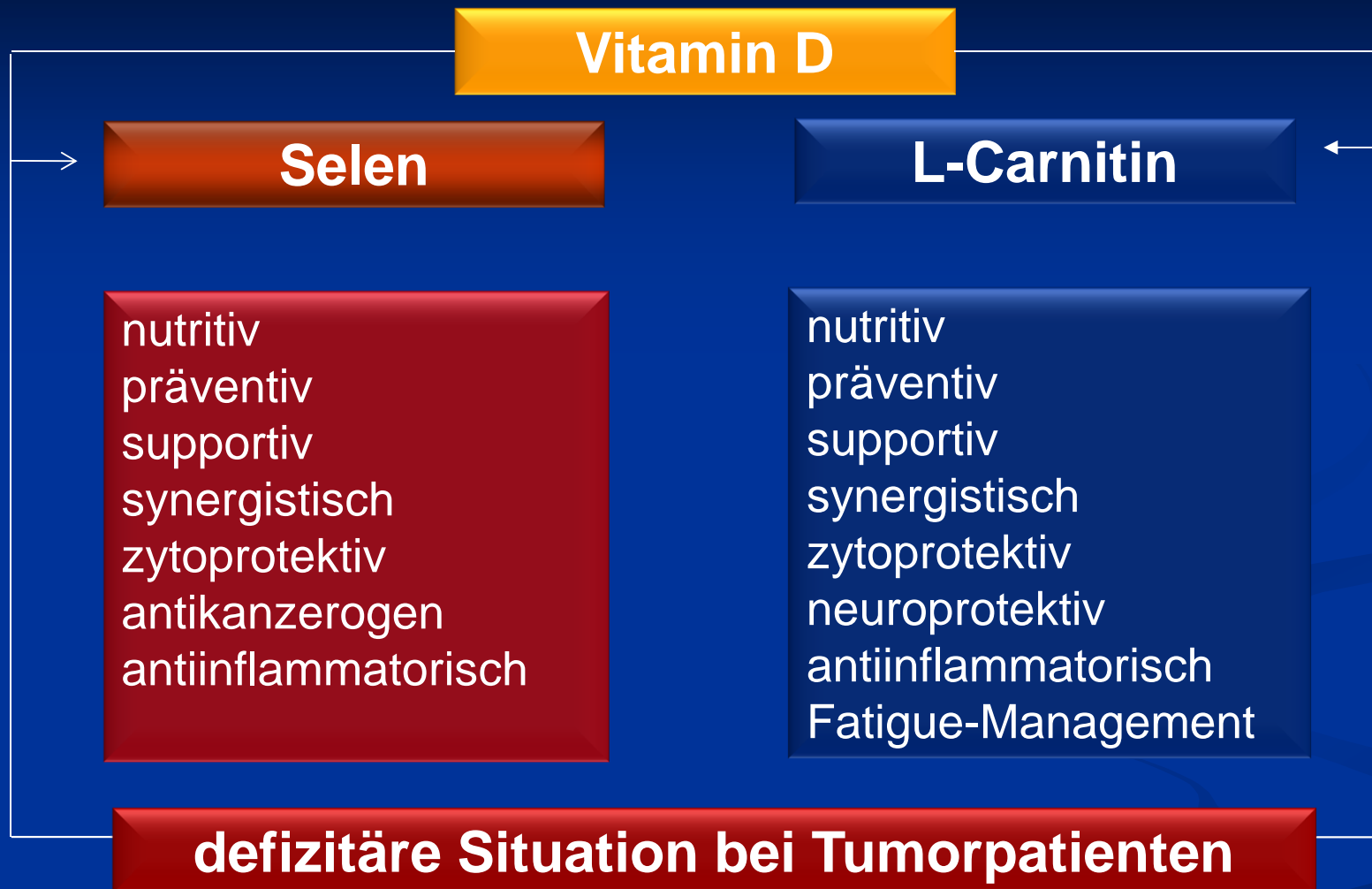
© Dr. Peter Holzhauer
Klinik Bad Trissl / Oberaudorf
Praxis IOZ München, Nussbaumstrasse

Gründe für die Inanspruchnahme komplementärer Behandlungsmaßnahmen durch Patienten

konzeptuell unterschiedliche Auffassung der Begriffe



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

Was sind kritische Mikronährstoffe ?



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

Beispiel Mikronährstoffe Naturstoffe Interaktionen

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



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



Mikronährstoffe

Synergien
Optimierung

Selen

Synergie Selen und Immuntherapie Beispiel Trastuzumab (Herceptin)

ADCC

antikörperabhängige

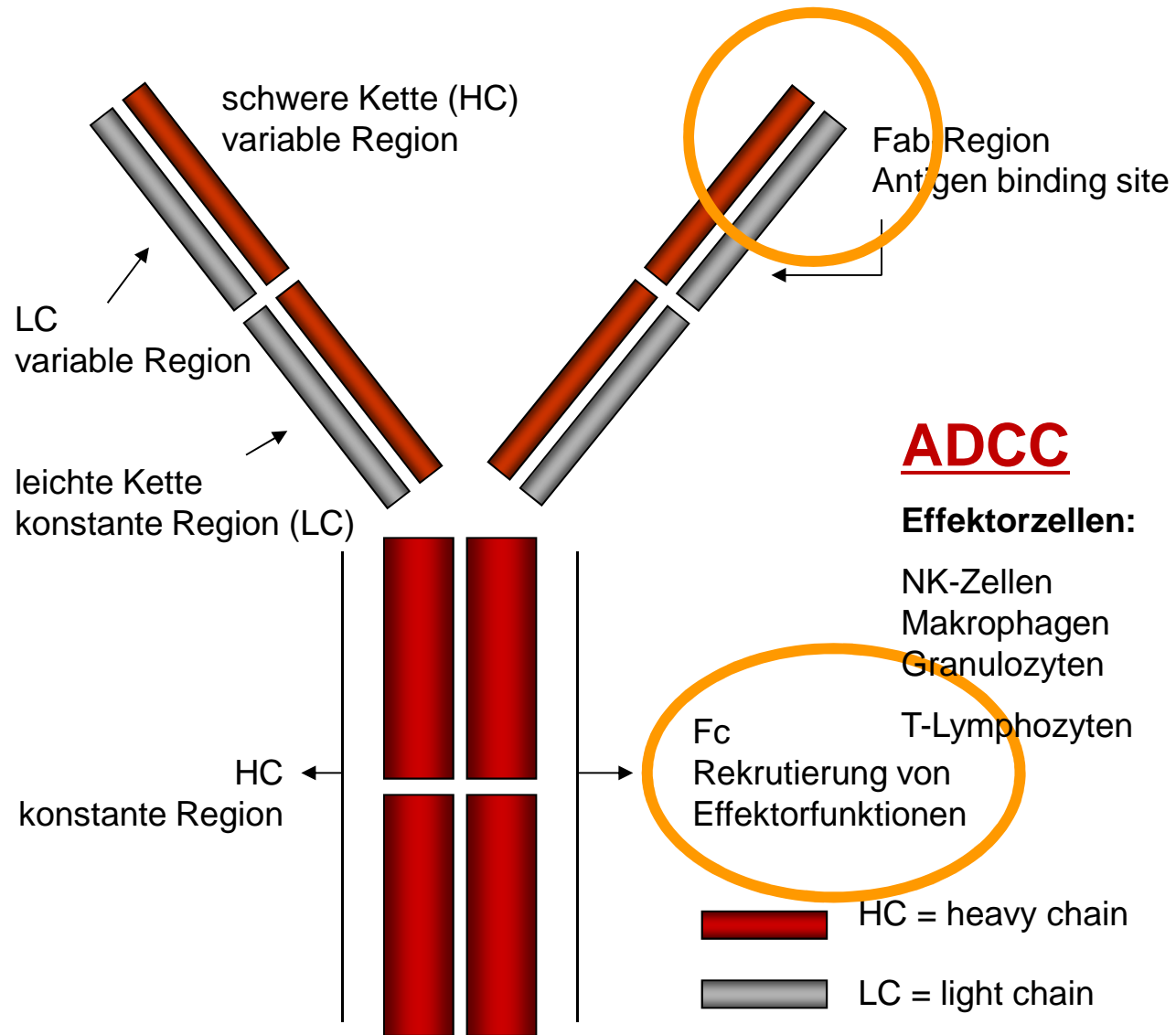
zellvermittelte
Zytotoxizität.

NK – Zellen

T-Lymphozyten

Makrophagen

Struktur von Antikörpern (z.B. Rituximab / 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](#)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

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

Komplementärmedizin

Nebenwirkungsmanagement

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 !

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

Natriumselenit bei gynäkologischen Tumoren und Strahlentherapie

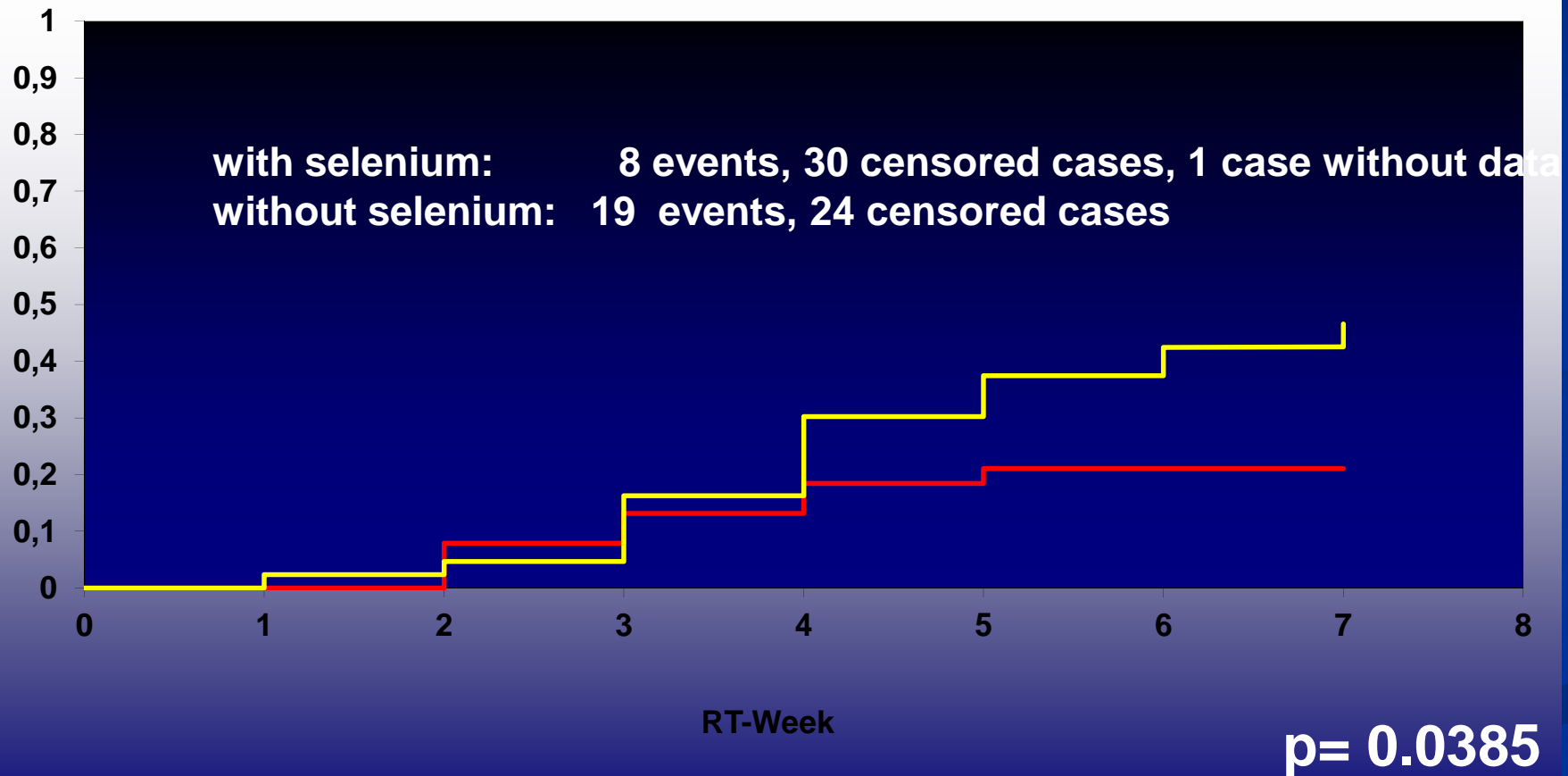
Selenwerte VB / Normbereich: 100-160 µg/l

	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

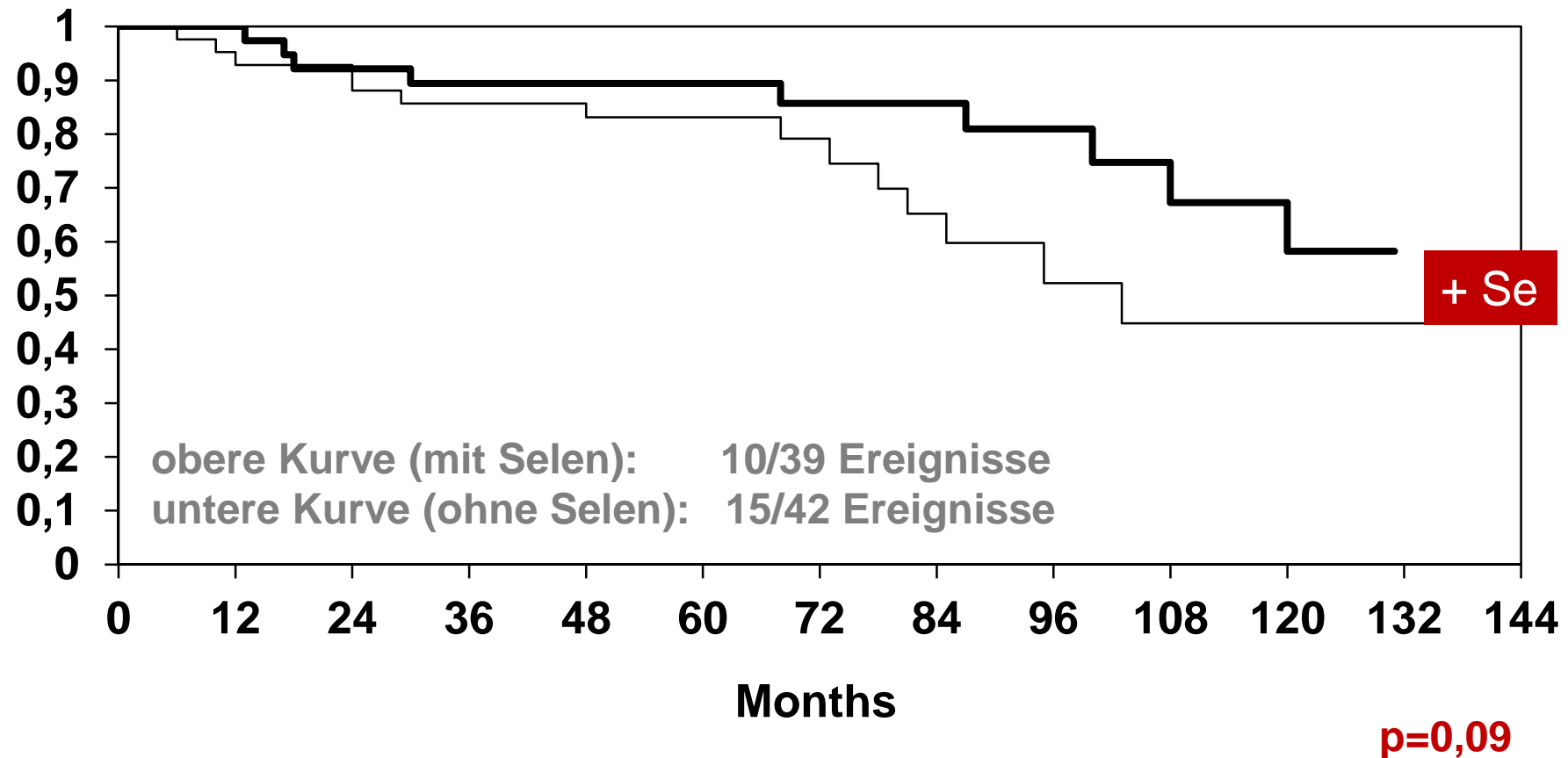
Incidence of at least diarrhea CTC 2



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

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?

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/m² 15´ vor Cisplatin



L-Carnitin

Anstieg Nerve Growth Factor – potentestes Neuroprotektivum



alpha-Liponsäure

neuroprotektive Wirkung in Analogie zur diabetischen PNP

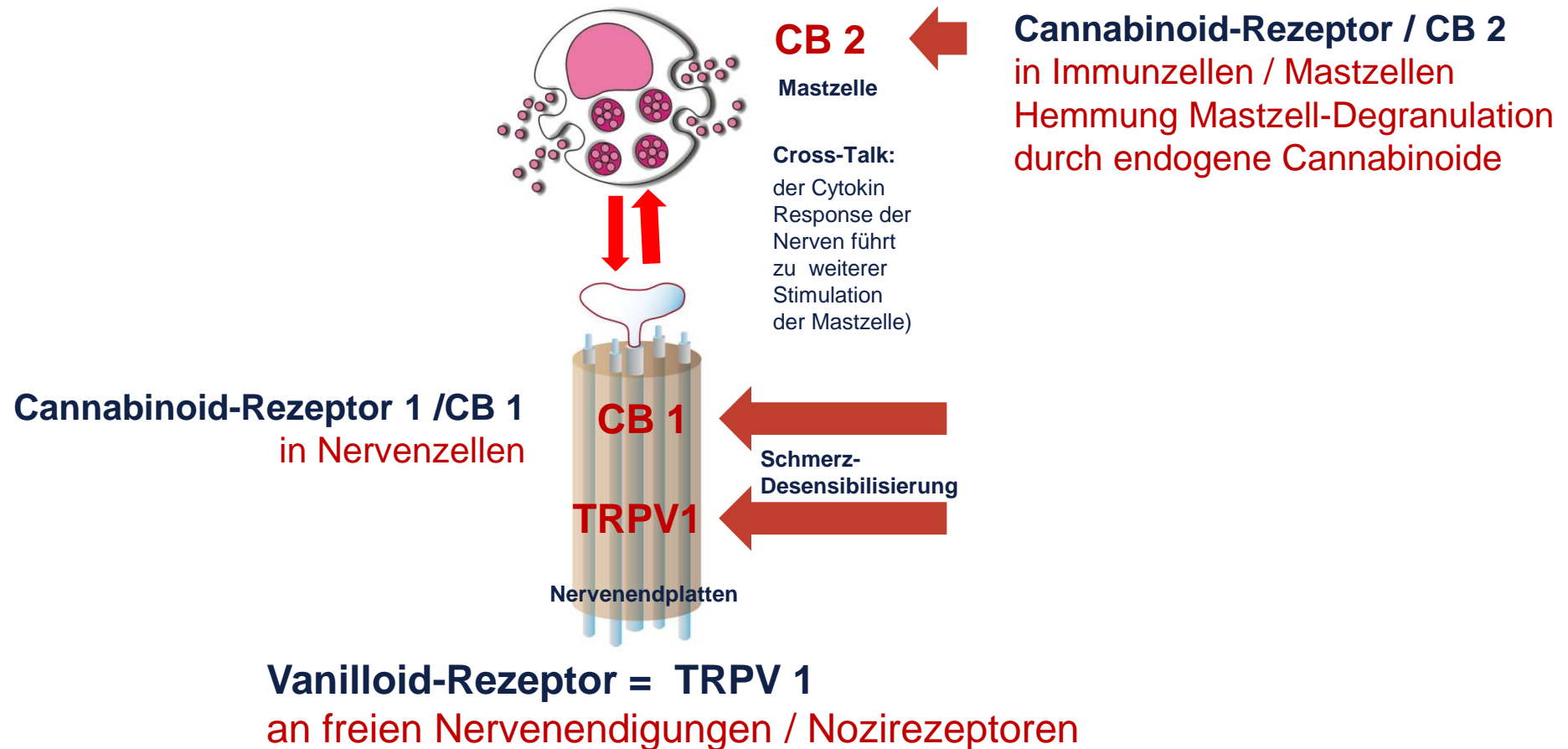
Ca⁺⁺/Mg⁺⁺

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

Cannabinoid-Rezeptor-Modulatoren



Nebenwirkungsprofile / Toxizitäten

während onkologische Standardtherapie

Gastrointestinale
Toxizität



Mukositis

Hand-Fuß
Syndrom

während
Medikamentöser
Tumorthherapie

Organtoxizität

Neuropathien

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 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 parenterale
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



Das Hand-Fuß-Syndroms = PPE unter CTX



Schmerzhafte Rötung und Schwellungen der Handinnenflächen und/oder der Fußsohlen

Auch Mißempfindungen wie Kribbeln und Taubheit

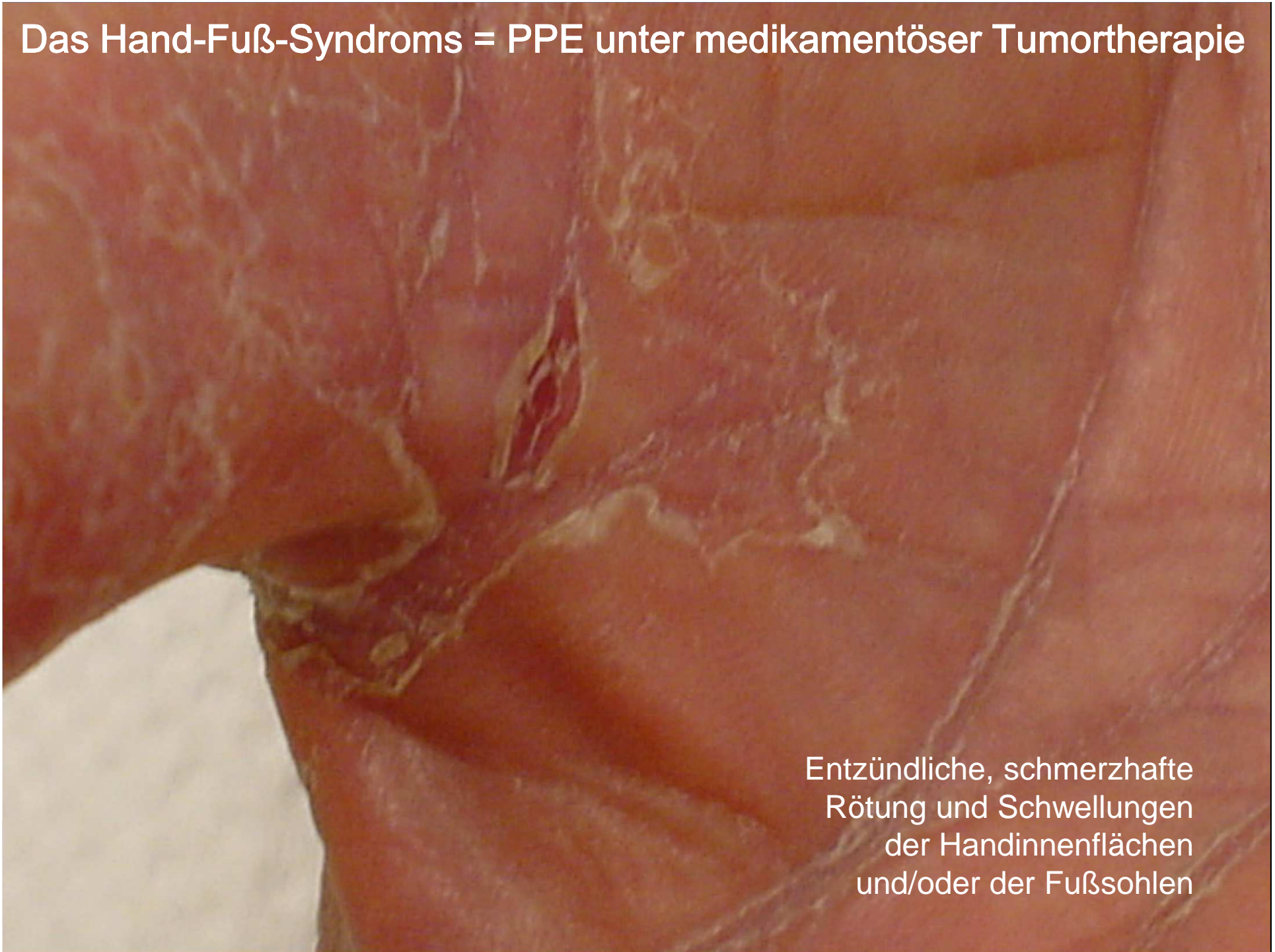
PPE
plantopalmare
Erythrodyästhesie

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

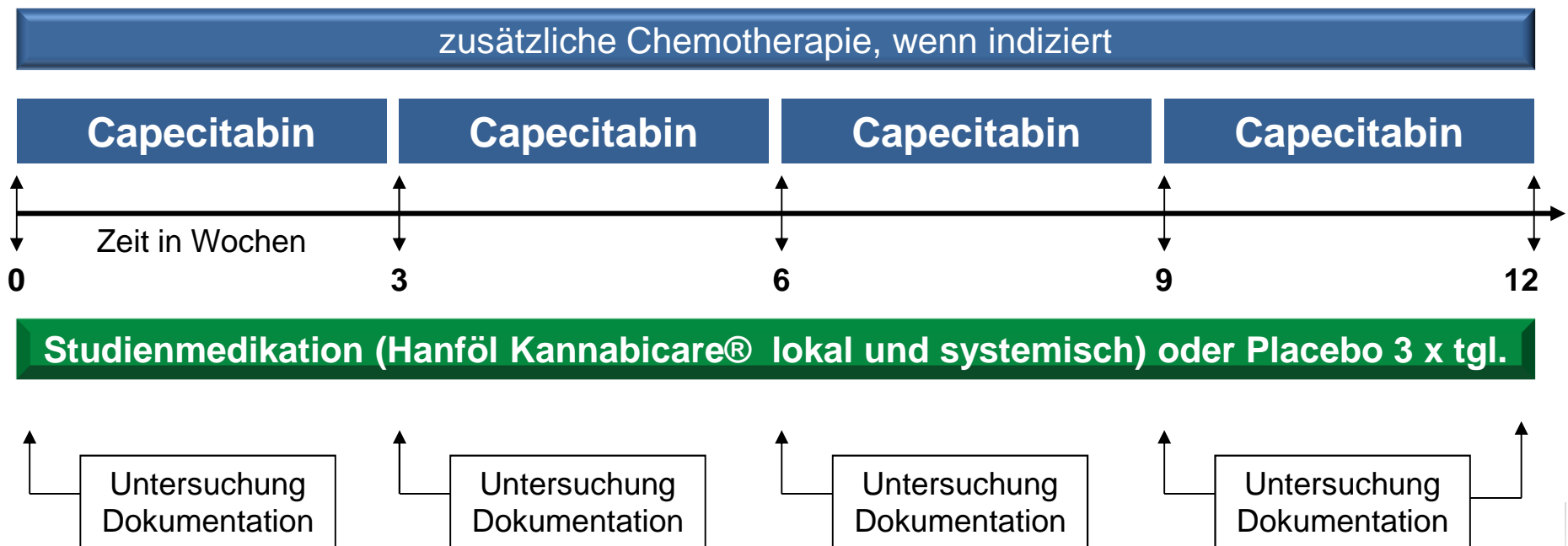
Evaluierung Hanföl - ein Beitrag zur evidenzbasierten Komplementärmedizin:

HIPOCAT - Studie

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

multizentrisch, randomisiert, doppelblind, plazebokontrolliert

Leitung: Frau Prof. Dr. med. Marion Kiechle





Vielen Dank

Bei Fragen

Klinik Bad Trissl

peter.holzhauser@klinik-bad-trissl.de

IOZ München, Nussbaumstrasse 12

info@ioz-muenchen.de

www.ioz-muenchen.de

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