

Komplementäre Therapien in der Onkologie

Indikationen und Fallstricke in der supportiven Therapie

Viele Tumorpatienten suchen nach sanften und unterstützenden Therapien. Sie wollen damit ihre Heilungschancen verbessern, Nebenwirkungen der Chemotherapie abschwächen und selber etwas zu der immer komplexer werdenden onkologischen Therapie beitragen. Diesen Wunsch sollten wir ernst nehmen und als Angebot zur Kooperation und guter Compliance verstehen. Die Behandlungen sollten aber unbedingt in der Hand des Onkologen liegen.

JUTTA HÜBNER



Jutta
Hübner

Im Auge zu behalten ist, dass das Spektrum dessen, was Patienten auf ihrer Suche nach unterstützenden Krebsbehandlungen finden, sehr breit ist. Die Therapieansätze reichen von der klassischen Naturheilkunde über Phytotherapie, Ethnomedizin, von spirituellen und esoterischen Angeboten bis hin zum Einsatz von durch technische Geräte geprägten Methoden.

Grundsätzliches zur Komplementärmedizin in der Onkologie

Komplementäre Methoden unterscheiden sich von der sogenannten Schulmedizin durch den fehlenden oder noch unzureichenden Wirksamkeitsnachweis. Substantielle Aussagen über Wirksam- und Einsetzbarkeit können wir nur beim Vorliegen klinischer Studien machen. Präklinische Daten können darüber hinaus hilfreich sein zur Hypothesenbildung und in der Abschätzung, ob eine Substanz oder Methode aussichtsreich für die weitere Entwicklung ist oder aber, ob sie schädliche Wirkungen haben könnte. Grundsätzlich müssen wir die mögliche antitumorale Wirkung von supportiven Ansätzen unterscheiden. Dabei sollten wir uns über die Fallstricke, Interaktionen und Nebenwirkungen im Klaren sein.

Spätestens seit der Veröffentlichung über die Interaktionen von Johanniskraut und Irinotecan ist man sich in der Onkologie bewusst geworden, dass die parallele Anwendung von Substanzen über Interaktionen zu Problemen führen kann. Der Metabolismus über das Cytochrom-P-450-System ist nur ein Beispiel, das wir in der üblichen supportiven Therapie beachten sollten (vgl. *Abbildung*). Direkte Interaktionen an Rezeptoren oder die Wechselwirkungen an den zellulären Targets der modernen zielgerichteten Therapien sind grösstenteils unerforscht.

Im Folgenden wird die Datenlage zur Evidenz der Therapien in der Komplementären Onkologie bei häufigen Indikationen der supportiven Therapie beschrieben.

Übelkeit und Erbrechen

Eine grosse Zahl von Studien hat die Akupunktur bei Übelkeit unter Tumorthérapien geprüft (meistverwendeter Akupunkturpunkt: P6). Allerdings erfüllen viele Untersuchungen nicht die Kriterien einer modernen wissenschaftlichen Studie. Eine Cochrane-Analyse zur Thematik (1) fand elf Studien mit insgesamt 1247 Patienten zum Thema mit folgenden Resultaten:

Neue Fachrichtung in Frankfurt/Main: Komplementäre Onkologie

Das Klinikum der J.W.-Goethe-Universität in Frankfurt/Main baut als erstes Onkologisches Spitzenzentrum in Deutschland den Bereich «Komplementäre Onkologie» aus.

Schulmedizinische und natürliche Therapieformen werden in der Komplementären Onkologie am «Universitären Centrum für Tumorerkrankungen» (UCT) zusammengeführt. Am UCT arbeiten alle Krebspezialisten eng zusammen, es wurde von der Deutschen Krebshilfe als «Onkologisches Spitzenzentrum» ausgezeichnet.

Niedergelassene Ärzte und Patienten können sich ab sofort in einer neu gegründeten Beratungsstelle über Therapien aus der Naturheilkunde informieren. Die wissenschaftliche Erforschung natürlicher Behandlungsmethoden soll ebenso vorangetrieben werden.

Ricarda Wessinghage

Internet: www.uct-frankfurt.de

Quelle: Pressemitteilung des UTC Frankfurt, 17. März 2010

Insgesamt kommt es unter der Akupunktur zu einer Reduktion von akutem Erbrechen, nicht jedoch zu einer Verminderung von akuter oder verzögerter Übelkeit im Vergleich zur Kontrollgruppe.

Durch Akupressur kann eine Verminderung der akuten Übelkeit, nicht jedoch des akuten Erbrechens oder der verzögerten Symptome erreicht werden. Elektrostimulation zeigt keine Effekte.

Studienlage zu Ingwer

Ingwer wurde aktuell in zwei Studien geprüft. Eine plazebokontrollierte Doppelblindstudie mit 644 Patienten, bisher erst als Abstract veröffentlicht (2), untersuchte Ingwer in Dosierungen von 0,5, 1,0 und 1,5 g vor einer antiemetischen Therapie mit einem 5-HT3-Rezeptor-Antagonisten. In allen drei Ingwerarmen ergab sich eine signifikante Verminderung der Übelkeit (p = 0,003).

In einer weiteren Studie, einer randomisierten, doppelblinden, plazebokontrollierten Phase-II-Studie (3), erhielten 162 Patienten mit Übelkeit oder Erbrechen in mindestens einem vorangegangenen Zyklus eine Therapie mit einem 5-HT3-Rezeptorantagonisten und/oder Aprepitant. Randomisiert erhielten sie zusätzlich Ingwer in zwei Dosierungen respektive Placebo über drei Tage. Dabei ergab sich jedoch kein signifikanter Unterschied bei der Symptomlinderung in allen Gruppen, wobei Patienten unter der Ingwerkombination tendenziell schlechtere Werte hatten. Allerdings litten die Patienten der Ingwergruppen signifikant weniger unter Fatigue. Ob die deutlichen Unterschiede in den beiden Studien – neben einem zu vermutenden Antagonismus mit Aprepitant – auf den unterschiedlichen Zeitpunkt der Ingwereinnahme zurückzuführen sind, darüber kann derzeit nur spekuliert werden.

Hitzewallungen

In mehreren Studien wurde die Wirksamkeit einer Akupunktur bei Tumorpatientinnen unter Östrogensuppression untersucht. Die Arbeiten sprechen für eine marginale Wirksamkeit. In einer Studie (4) wurde ein Anstieg des Östradiolspiegels nachgewiesen, sodass die Frage der Sicherheit dieser Methode bei Patientinnen mit hormonabhängigen Tumoren gestellt werden muss.

Phytotherapeutika und Nahrungsergänzungsmittel im Einsatz mit onkologischen Therapeutika: gemeinsame Targets

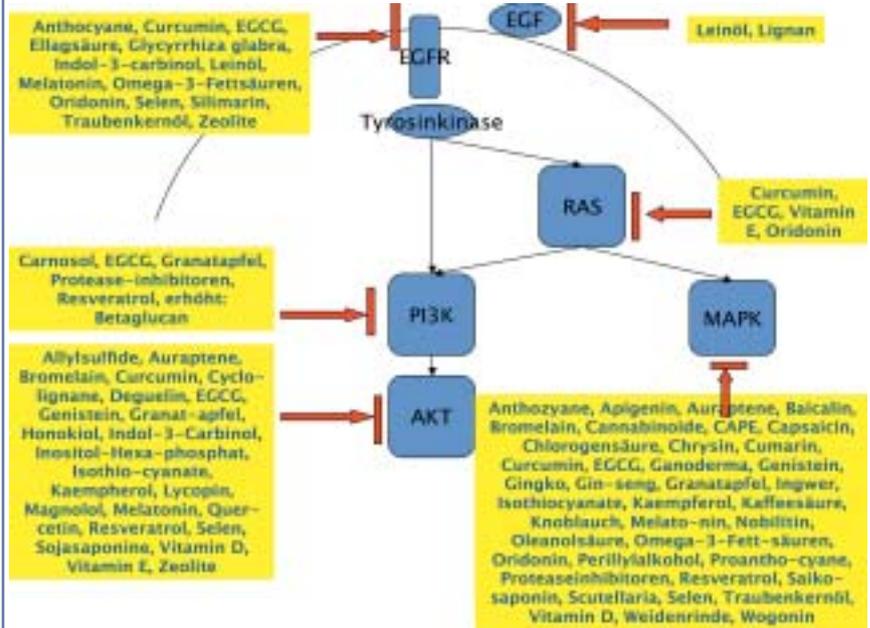


Abbildung: Die Targets der Komplementären Onkologie (rote Markierungen) sind die gleichen wie die der konventionellen Therapeutika – welche Interaktionen hieraus entstehen können, ist noch unbekannt.

Tabelle:

Beispiel: Metabolismus über das Cytochrom-P-450-System

Der Metabolismus über das Cytochrom-P-450-System ist ein Beispiel für Interaktionen (Induktion und Inhibition) von Phytotherapeutika und Nahrungsergänzungsmitteln mit antitumoralen Therapien.

Interaktionen mit Chemo- und zielgerichteten Therapien:

A Phytotherapeutika und Nahrungsergänzungsmittel

- ▲ **Inhibition:** Allicin, Baldrian, Berberin (Gelbwurzel), Boswellia, Capsaicin, Cimetidin, Curcumin, EGCG, Echinacin, Flavonoide, Flor essence, Gammalinolensäure, Genistein, Ginkgo, Ginseng, Grapefruitsaft, Kamille, Kava-Kava, Silymarin, Naringin, PC-SPES, Quercetin (kurzfristig), Tangeritin, Traubenkernöl, Uncaria tormentosa
- ▲ **Induktion:** Carotin, Echinacin, Glycyrrhiza glabra, Ginkgo, Ginseng, Grapefruitsaft, Ingwer, Johanniskraut, Kava-Kava, Knoblauch, Lakritze, Quercetin (langfristig), Retinol, Rutin, Vitamin C (Männer), Vitamin E

Die Substrate (antitumorale Substanzen): Bexaroten, Bortezomib, Busulfan, Ciclosporin, Cisplatin, Cyclophosphamid, Cytarabin, Dasatinib, Docetaxel, Doxorubicin, Erlotinib, Etoposid, Exemestan, Fulvestrant, Gefitinib, Ifosfamid, Imatinib, Irinotecan, Medroxy-Progesteronacetat, Paclitaxel, Sorafenib, Sunitinib, Tacrolimus, Tamoxifen, Tagretin, Tenoposid, Tipifanin, Topotecan, Vinblastin, Vincristin.

B synthetische Begleitmedikation bei Krebspatienten

- ▲ **Inhibition:** Amiodaron, Amprenaver, Aprepitant, Ciclosporin, Cimetidin, Ciprofloxazin, Clarithromycin, Delaviridin, Desogestrel, Dihydrabazin, Diltiazem, Doxycyclin, Efavirenz, Ethinylestradiol, Erythromycin, Fluconazol, Fluoxetin, Fluvoxamin, HIV-Protease-Inhibitoren, Indinavir, Isoniazid, Itraconazol, Ketoconazol, Lopinavir, Makrolide (ausser Azithromycin), Methylprednisolon, Micanazol, Nefazodon, Nelfinavir, Nifedipin, Nitrendipin, Paroxetin, Posaconazol, Quetiapin, Quinepristin/Dalfopristin, Reboxetin, Reglisse, Ritonavir, Roxitromycin, Saquinavir, Sertralin, Triazolantimykotika, Valproinsäure, Venlafaxin, Verapamil, Vigabantrin, Voriconazol.

Studienlage zu Cimicifuga

Aus der Phytotherapie stammt die Behandlung mit *Traubensilberkerze* (*Cimicifuga*), welche lange Zeit als phytoöstrogenhaltige Pflanze galt. Insgesamt sind die Ergebnisse zur Rezeptorwirkung derzeit als widersprüchlich zu bewerten. Am ehesten sprechen sie für einen SERM-artigen Wirkmechanismus. Experimentelle Daten weisen *keine* Wachstumsstimulation von hormonabhängigen Mammakarzinomen nach, einige Daten sprechen sogar für eine Wachstumshemmung. Anwendungsbeobachtungen mit grösseren Patientinnenzahlen sprechen *gegen* eine Erhöhung des Ersterkrankungs- oder Rezidivrisikos bezüglich Mammakarzinom. Insgesamt scheint das Tumorrisiko vermindert zu sein.

Neuere Untersuchungen belegen einen partiellen Agonismus von Cimicifuga am Serotoninrezeptor. Postuliert wird, dass dieser Mechanismus die positiven Wirkungen auf die Hitzewallungen erklärt. Eine Studie (5) untersuchte 136 Brustkrebspatientinnen im Alter von 35 bis 52 Jahren, welche randomisiert über zwölf Monate Cimicifuga gleichzeitig mit Tamoxifen erhielten: Die Frauen unter der Kombinationstherapie hatten deutlich weniger Hitzewallungen als die Patientinnen unter alleiniger Tamoxifengabe.

In einem Review aus 32 Arbeiten (6) kommen die Autoren zu dem Schluss, dass offene, nicht vergleichende und offene, randomisierte, kontrollierte Studien den Effekt von Cimicifuga belegen. Dagegen sind die Ergebnisse randomisierter, plazebokontrollierter Doppelblindstudien widersprüchlich.

Da menopausale Beschwerden einer der Hauptfaktoren für den Abbruch einer antihormonellen Therapie sind und viele Patientinnen den Einsatz von Psychopharmaka nicht wünschen, ist – unter sorgfältiger Abwägung – der Einsatz von Cimicifuga eine mögliche Therapieoption. Der Erfolg sollte im individuellen Fall überprüft werden. Bei fehlender Wirksamkeit sollten der Patientin weitere Behandlungsmöglichkeiten angeboten werden.

Fatigue

Fatigue stellt eines der wesentlichen Probleme in der modernen Onkologie dar; dabei sind die derzeitigen Therapiemög-

lichkeiten eingeschränkt. Zwei Optionen stammen aus der komplementären Onkologie und wurden in ersten Studien überprüft. Die Ergebnisse zum Einsatz von Ingwer als Option auch bei Fatigue wurden oben genannt.

In einer plazebokontrollierten Pilotstudie (7) wurde *amerikanischer Ginseng* (*Panax quinquefolius*) zur Therapie der karzinomassoziierten Fatigue eingesetzt. 282 Patienten wurden mit unterschiedlichen Dosierungen behandelt. Es traten nicht mehr Nebenwirkungen als unter Plazebo auf. In Dosierungen von 1000 bis 2000 mg/Tag wurde eine Verbesserung auf dem «Brief-Fatigue-Inventury» (BFI) gezeigt.

Nicht jede Supportivgabe nützt

Wie wichtig es ist, neben der unmittelbaren supportiven Wirkung auch auf den Effekt auf den Endpunkt Überleben zu achten, zeigt das Beispiel *Glutamin*. In zahlreichen Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass Glutamin unterschiedliche Nebenwirkungen von Chemo- und Strahlentherapie lindert. Bedenken bestehen allerdings gegen den Einsatz, denn Glutamin kann *in vitro* zu einem verstärkten Wachstum der Tumorzellen führen. In einer randomisierten, doppelblind kontrollierten Studie erhielten Patienten (8) mit autologer Stammzelltransplantation prophylaktisch parenteral Glutamin (0,5 g/kg) oder eine standardmässige parenterale Ernährung. *Das Überleben in der Glutamingruppe war schlechter!* (Disease-free-survival, DFS: $p = 0,04$ und Event-free-survival, EFS: $p = 0,01$).

In einer Metaanalyse zum Glutamineinsatz in der Stammzelltransplantation schlussfolgern Crowther et al. (9), dass vielleicht ein Trend zu weniger Nebenwirkungen besteht und dass das Risiko für eine Graft-versus-host-disease (GVHD) reduziert wird (RR = 0,42, 95%-KI 0,21–0,85) – andererseits aber, dass das Rückfallrisiko unter Glutamin erhöht wird (RR = 2,91, 95%-KI 1,34–6,29).

Sehr kritisch:

Nahrungsergänzungsmittel

Die Frage nach dem Einsatz von *Nahrungsergänzungsmitteln* während einer Chemo- oder Strahlentherapie wird häufig gestellt. Obwohl vielfach versucht

wurde, Überlebensraten von Tumorpatienten durch den Einsatz zu verbessern, gelang dies bisher nicht, tendenziell im Gegenteil.

Die meisten Daten, die als Pro-Argumente für einen Einsatz gesehen werden, stammen nicht aus der klinischen Forschung, sondern aus Untersuchungen zur Prävention. Ausser bei klaren Mangelzuständen, insbesondere bei *Vitamin-D-Mangel* bei Osteoporoserisiko, gibt es derzeit keine gesicherte Indikation für den supportiven Einsatz.

Die Gabe von Antioxidanzien während einer laufenden Therapie ist wegen der Gefährdung des Therapieerfolges nicht empfehlenswert. Für α -Tocopherol wurde bei Kopf-Hals-Tumoren ein negativer Einfluss gezeigt (10). Bei einem medianen Follow-up von 52 Monaten waren die Rate von sekundären Tumoren und die Rezidivrate während der Zeit der Supplementation erhöht!

Es gibt eine Reihe von Hinweisen, dass Mikronährstoffe die Tumorprogression fördern können. Vitamin C und andere Antioxidanzien finden sich in hohen Konzentrationen in Tumorgewebe, auch bei Patienten, die im Serum oder Vollblut niedrige Konzentrationen aufweisen. Hierdurch kommt es zur vermehrten Enzymaktivität und zur Resistenz von Tumorzellen.

Auch nach Abschluss der Therapie gibt es *keine Indikation* für die Einnahme von Nahrungsergänzungsmitteln (ausser bei nachgewiesenem Mangelzustand). Das Risiko scheint sich zu erhöhen: Bei Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren und kompletter Remission bewirkte die Gabe von Vitamin A eine (wenn auch nicht signifikant) erhöhte Rezidivrate (11).

Ausnahme Selen?

Intensiv wird diskutiert, ob die Gabe von *Selen* eine Ausnahme darstellt. Zwei Studien (12, 13) zur Senkung der Nebenwirkungen einer Strahlentherapie bei Patientinnen mit Bestrahlung im Beckenbereich respektive bei Patienten mit Bestrahlung im Kopf-Hals-Bereich reduzierten die Nebenwirkungen der Radiotherapie, und zwar ohne dass die Therapieeffektivität sich verschlechterte. Allerdings waren beide Studien zu klein, um Signifikanz zu erreichen.

Fazit

Methoden und Substanzen der Naturheilkunde und der komplementären Onkologie in der supportiven Anwendung wirken und interagieren mit den eigentlichen antitumoralen Therapien. Sie unterliegen den gleichen biologischen, chemischen und physikalischen Gesetzen wie die sogenannte Schulmedizin sowie den Kriterien der evidenzbasierten Medizin.

Das Potenzial der Naturheilkunde könnte im Nebenwirkungsmanagement liegen. Die komplementäre Therapie ist als Teil der wissenschaftlichen Medizin zu sehen; ein besonderes Augenmerk muss den Interaktionen (Synergie und Antagonismus) gelten. Bei einer Anwendung im Rahmen eines wissenschaftlichen onkologischen Gesamtkonzeptes bieten komplementäre Ansätze die Chance, dem Patienten Eigenverantwortung zu geben, seine Compliance zu erhöhen und damit die Arzt-Patienten-Beziehung zu verbessern. Dies darf jedoch nicht auf Kosten der Patientensicherheit geschehen.

Eine verbesserte Ausbildung der Onkologen in der Komplementären Onkologie ebenso wie die Einrichtung von Beratungsstellen für Patienten und auch für Hausärzte sind dringend erforderlich. ▲

Dr. med. Jutta Hübner

Leiterin Palliativmedizin, supportive und komplementäre Onkologie
 Universitäres Centrum für Tumorerkrankungen (UCT)
 J. W.-Goethe-Universität Frankfurt
 Theodor-Stern-Kai 7
 D-60590 Frankfurt
 E-Mail: Jutta.Huebner@kgu.de

Merkmale

- ▲ **Komplementäre Therapie** wird in der Onkologie von vielen Patienten genutzt – häufig in Eigenregie und ohne Abstimmung mit dem Onkologen.
- ▲ **Dadurch können Nebenwirkungen** und Wechselwirkungen zu unerwarteten Symptomen und Wirkungsschwächungen führen.
- ▲ **Aus diesem Grund** gehört die Komplementäre Onkologie in die Hand des Onkologen oder sollte in enger Kooperation von Hausarzt und Onkologen angewendet werden.

Quellen:

1. Ezzo J, Streitberger K, Schneider A.: *Cochrane systematic reviews examine P6 acupuncture-point stimulation for nausea and vomiting.* J Altern Complement Med. 2006 Jun; 12(5): 489–95.
2. Ryan JL.: *Ginger for chemotherapy-related nausea in cancer patients: a URCC CCOP randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial of 644 cancer patients.* ASCO Annual Meeting 2009. J Clin Oncol 2009; 27: 15s (suppl; abstr 9511).
3. Zick SM, et al.: *Phase II trial of encapsulated ginger as a treatment for chemotherapy-induced nausea and vomiting.* Support Care Cancer 2009; 17(5): 563–72.
4. Xia XH, et al.: *Multicenter randomized controlled clinical trials about treatment of perimenopausal syndrome with electroacupuncture of sanyinjiao (SP 6).* Zhen Ci Yan Jiu 2008; 33 (4): 262–66.
5. Hernandez-Munoz G. et al.: *Cimicifuga racemosa for the treatment of hot flushes in women surviving breast cancer.* Maturitas 2003; 44 Suppl 1: S59–S65.

6. Kanadys WM et al.: *Efficacy and safety of Black cohosh (Actaea/Cimicifuga racemosa) in the treatment of vasomotor symptoms – review of clinical trials.* Ginekol Pol 2008; 79 (4): 287–96.

7. Barton, DL et al.: *Pilot study of Panax quinquefolius (American ginseng) to improve cancer-related fatigue: a randomized, double-blind, dose-finding evaluation: NCCTG trial N03CA.* Support Care Cancer 2010; 18 (2): 179–87.

8. Sykorova, A et al.: *A randomized, double blind comparative study of prophylactic parenteral nutritional support with or without glutamine in autologous stem cell transplantation for hematological malignancies – three years' follow-up.* Neoplasma 23005; 52 (6): 476–82.

9. Crowther M, Avenell A, Culligan DJ: *Systematic review and meta-analyses of studies of glutamine supplementation in haematopoietic stem cell transplantation.* Bone Marrow Transplant 2009; 44 (7): 413–25.

10. Bairati I et al.: *A randomized trial of antioxidant vitamins to prevent second primary cancers in head and neck cancer patients.* J Natl Cancer Inst 2005; 97: 481–88.

11. Jyothirmayi R et al.: *Efficacy of vitamin A in the prevention of loco-regional recurrence and second primaries in head and neck cancer.* Eur J Cancer B Oral Oncol, 1996 Nov, 32 B(6): 373–6.

12. Büntzel J, Micke O, Glatzel M, et al.: *Evaluation of the effect of selenium on radiation-induced toxicities in head neck cancer.* J Clin Oncol 2009; 27 (No 15 S): abstr. e20698.

13. Mücke R, Schomburg L, Glatzel M, et al.: *Multicenter, phase III trial comparing selenium supplementation with observation in gynecologic radiation oncology.* Int J Radiation Oncology Biol Phys 2010 (in press).