

Chancen und Risiken der komplementären und alternativen Medizin bei Tumorpatienten (Hans-Peter Lipp, Tübingen)

In den letzten Jahren wird immer deutlicher, dass dem Einsatz der komplementären und alternativen Medizin bei der Behandlung von Tumorpatienten eine zunehmend größere Beachtung zu schenken ist. Man schätzt, dass über 30% der Tumorpatienten (Schwankungsbreite: <10% bis >60%) weltweit therapeutische Möglichkeiten der komplementären und alternativen Medizin (CAM-Produkte) nutzen [1-5]. In den vorgestellten Ergebnissen von Kao & Devine, die 50 Prostatakarzinompatienten befragten, wurde deutlich, dass 37% der Patienten trotz gleichzeitiger Strahlentherapie CAM-Produkte einnahmen, während die behandelnden Ärzte davon ausgingen, dass nur etwa 4% ihre Patienten entsprechende Produkte verwendeten. Am häufigsten wurden von den Patienten Produkte mit erhöhtem Sojaprotein, Vitamin E, Selen, dem Carotinoid Lycopin und pflanzliche Teedrogen eingenommen [3]. Allerdings macht Tabelle 1 deutlich, dass das Spektrum der CAM-Produkte außerordentlich breit gefächert ist [6].

Nicht unberücksichtigt bleiben darf die Tatsache, dass die CAM-Produkte bis heute nicht als integraler Bestandteil der konventionellen Therapie aufgefasst werden dürfen, so lange nicht der klinische Beweis der Wirksamkeit und Verträglichkeit erbracht wurde. Kann dieser Beweis erbracht werden, wie z.B. die Anwendung der Akupunktur zur Schmerzkontrolle oder bei bestimmten Formen des chemotherapie-induzierten Erbrechens, so findet dessen Einsatz zunehmend Anerkennung. Wie allerdings die nachfolgenden Beispiele des PC-SPEs und hochdosierter Vitamine zeigen, kann ein unkontrollierter Einsatz von CAM-Produkten auch erhebliche Gefahren für den Patienten mit sich bringen [7].

PC-SPEs wurde vor wenigen Jahren als Phytotherapie bei Patienten mit Prostatakarzinom angeboten (PC-Spes: PC (prostate cancer); spes [lat.]: Hoffnung). Die in diesem Zusammenhang verwendeten Extrakte enthielten *Dendratherma morifolium*, *Ganoderma lucidum*, *Glycyrrhiza uralensis*, *Isatis indigotica*, *Panax pseudo-ginseng*, *Rhodosia rubescens*, *Scutellaria baicalensis* und *Serenoa repens* [8]. Phase I/II-Studien mit einer geringen Patientenzahl ließen den Schluss zu, dass mit PC-SPEs eine signifikante Senkung des Tumormarkers PSA (prostate-spezifisches Antigen) möglich ist, unabhängig davon, ob es sich um ein androgen-abhängiges oder –unabhängiges Tumorstadium handelte. Besondere Aufmerksamkeit erhielt PC-SPEs durch die Arbeit von Small et al., die in der renommierten Zeitschrift *Journal of Clinical Oncology* erschien. In ihrer offenen Studie konnten sie die vielversprechenden Ergebnisse aus vorangegangenen Arbeiten bestätigen [9]. Allerdings erfuhr das Produkt einen jähen Absturz, als bekannt wurde, dass mehrere Chargen dieses Produkts mit nachweislich beachtlichen Mengen an chemischen Wirkstoffen kontaminiert war. Im wesentlichen handelte es sich hierbei um das orale Antikoagulans Warfarin (341-560 µg/g), das chemische Estrogen Diethylstilbestrol (DES) (107-159 µg/g), das nicht-steroidale Antirheumatikum Indomethacin (1,07-13,19 mg/g) und das Benzodiazepin Alprazolam. Nach dem Bekanntwerden dieser Resultate wurden Zweifel laut, ob die beobachtete Wirksamkeit bei Prostatakarzinompatienten nicht auf den Verunreinigungen beruhte, da die enthaltenen Mengen sehr wohl nachhaltige pharmakologische Effekte erklären konnten. So gab es berechtigte Hinweise, dass das vereinzelte Auftreten von teilweise schweren Blutungen unter PC-SPEs mit dem Gehalt an Warfarin und Indomethacin in Verbindung gebracht werden konnte, während das vereinzelte Auftreten thromboembolischer Komplikationen wiederum mit dem Gehalt an DES in Einklang zu bringen war [10]. Bedauerlich ist in diesem Zusammenhang, dass kurz nach der Marktrücknahme von PC-SPEs durch die Firma BotanicLabs neue Produkte im Internet angeboten wurden, die mit den Namen PC-Calm, PC-Plus oder PC-Care offensichtlich das aufgetretene Vakuum wieder besetzen wollen, ohne dass irgendwelche näheren Informationen zur Zusammensetzung, geschweige denn zur Wirksamkeit oder Verträglichkeit bekannt wären [11].

Es ist deshalb zu fordern, dass neben Studien zur klinischen Wirksamkeit und Verträglichkeit auch eine Qualitätssicherung für CAM-Produkte etabliert wird, die den Verbraucher vor unkalkulierbaren Gefahren insbesondere durch kritische Verunreinigungen schützt. Es soll in diesem Zusammenhang nicht unerwähnt bleiben, dass immer wieder Berichte auftauchen, in denen von schwersten Komplikationen durch Verunreinigungen berichtet wird. So wurden beispielsweise in Phytopharmaka „zur Blutreinigung“ pharmakologisch wirksame Mengen an *Digitalis lanata* gefunden, die bei einigen Patienten zur Herzglykosidvergiftung führten [16]. Ein anderes bekanntes Beispiel ist das Auftreten von Urothelkarzinomen bei Frauen, die zur Abnahme des Körpergewichts eine chinesische Teedrogenmischung einnahmen, die anstelle des deklarierten Inhalts *Stephania tetrandra* die

nephrotoxische Teedroge *Aristolochia fanghi* enthielten, die offensichtlich über eine Verwechslung in das Endprodukt gelangt war [13].

Wäre die Qualitätssicherung bei der Herstellung von CAM-Produkten tatsächlich gewährleistet, so müsste der sichere Einsatz dieser Produkte ebenso kritisch hinterfragt werden. Ein aktuelles Beispiel ist die Diskussion über den sicheren Einsatz sogenannter Phytoestrogene insbesondere auf der Basis von Soja-Produkten:

Schon lange wird angenommen, dass die relativ geringe Inzidenz an Brustkrebs unter Japanerinnen oder das insgesamt geringere Risiko für schwere Verlaufsformen an Prostatakarzinom unter Japanern mit der natürlichen Aufnahme von Sojaprodukten über die Nahrung korrelieren könnte. Schon wurde daraus abgeleitet, dass es ratsam wäre, die hierfür verantwortlich gemachten Inhaltsstoffe, die Isoflavone (z.B. Genistein) zu isolieren, aufzukonzentrieren und in Tablettenform einer breiten Öffentlichkeit zugänglich zu machen [14].

Allerdings geben Glazier & Bowman in ihrer Übersichtsarbeit zum Einsatz von Phytoestrogenen zu bedenken, dass alle Studien zum Thema Krebsprävention mit viel zu geringen Probandenzahlen durchgeführt worden sind, um daraus nachhaltige Schlüsse ableiten zu können [14]. Vielmehr zeigen sie auf, dass es auch ein erhöhtes Risiko für Tumoren durch den unkritischen Einsatz von Sojaprodukten geben könnte, da erste Hinweise aus einer kleinen epidemiologischen Untersuchung in Singapur darauf hindeuten, dass es einen Unterschied macht, ob diese Produkte in der Prämenopause oder in der Postmenopause gegeben werden. In der prämenopausalen Phase könnten die Phytoestrogene mit ihrer konstitutiven schwachen estrogenen Wirkung als partielle Antagonisten in „estrogenreichem Milieu“ wirken und somit – zumindest in gewisser Weise – tumorpräventiv wirksam werden, während in der Postmenopause ihre estrogenen Wirkung in „estrogen-armem Milieu“ ein Tumorwachstum sogar begünstigen könnte. Die pharmakologische Bedeutung der Phytoestrogene wurde auch dahingehend diskutiert, dass etwa 70-80% der Frauen in den USA in der Menopause an Hitzewallungen leiden, während aus Singapur und Japan Inzidenzen von nur etwa 10-14% bekannt sind. Daraus wurde geschlossen, dass die Einnahme von Phytoestrogenen zumindest in der Kontrolle von Hitzewallungen in der Menopause zu empfehlen wären. „...Wissen wir allerdings wirklich, ob die Japanerinnen tatsächlich eine geringere Inzidenz aufweisen...“, fragt Susan R. Davis vor kurzem in ihrem Editorial, „...vielleicht gehen sie einfach seltener zum Arzt, um ihre Probleme in der Menopause zu erörtern...“ [15]. Eine Studie mit definiertem Isoflavon-Gehalt aus rotem Klee konnte weder mit 40 mg noch mit 160 mg pro Tag eine gegenüber Placebo signifikante Senkung der Hitzewallungen bewirken. Auch in der Untersuchung von Quella et al. bei Mammakarzinompatientinnen, die aufgrund ihrer Tamoxifentherapie über starke Hitzewallungen klagten (z.B. mehr als 14mal pro Woche in einer Schwere, die eine therapeutische Intervention notwendig werden ließ) erwiesen sich die eingesetzten Phytoestrogene (150 mg/Tag) als nicht besser gegenüber Placebo. Die Studie selbst wurde im Cross-Over-Design durchgeführt [16]. Ähnliche Beobachtungen wurden auch für den Einsatz von Traubensilberkerze-Extrakten (*Cimicifuga racemosa*, engl. black cohosh) gemacht [17].

Nicht von der Hand zu weisen sind in diesem Zusammenhang verschiedene in vitro Studienergebnisse, die den Schluss zulassen, dass Phytoestrogene wie Genistein oder Diadzein in der Lage sind, die antiestrogene Wirkung von Tamoxifen teilweise wieder aufheben beziehungsweise das Wachstum estrogenrezeptor-positiver Tumorzellen stimulieren können [18]. Vielleicht wird deshalb bei diesen Patientinnen in Zukunft noch mehr der Einsatz von chemischen Wirkstoffen, wie z.B. Venlafaxin, zu erwägen sein, da dieser Noradrenalin-Serotonin-Wiederaufnahmehemmer in einer Dosierung von 75 mg pro Tag zu einer signifikanten Verbesserung der genannten Symptomatik gegenüber Placebo führt, ohne dass von irgendwelche estrogenen Effekte auszugehen ist [15].

Weiger et al. kommen in ihren aktuellen Empfehlungen zum Einsatz von CAM-Produkten (Tabelle 2) zu dem Schluss, dass der Einsatz von Phytoestrogen grundsätzlich sowohl bei Patientinnen mit Endometriumkarzinom als auch bei Brustkrebspatientinnen mit estrogenrezeptor-positivem Status oder mit gleichzeitiger Tamoxifentherapie unterbleiben soll. Hingegen könnte der Einsatz von Sojaprodukten mit deklariertem Phytoestrogengehalt bei Prostatakarzinompatienten durchaus sinnvoll sein [7].

Beim Einsatz von Johanniskraut (*Hypericum perforatum*, engl.: St. John's wort) ist zu beachten, dass das Phytopharmakon nachweisbar zu einer beachtlichen Induktion des Cytochrom P450 3A4 (Cyp3A4) führen kann. Tatsächlich wurde vor kurzem gezeigt, dass durch den gleichzeitigen Einsatz von Johanniskrautextrakten und CPT-11 (Irinotecan) die Wirkspiegel des aktiven Metaboliten SN-38 signifikant geringer waren als bei den Patienten mit einer Begleitmedikation bestehend aus Placebo. Da sich unter den Zytostatika mehrere Cyp3A4-Substrate befinden, wie z.B. die Taxane, die Vinca-Alkaloide oder Ifosamid, wird von einer gleichzeitigen Anwendung dieses Phytopharmakons während einer Chemotherapie abgeraten [7,19]. Auch andere Phytopharmaka, wie z.B. *Ginkgo biloba* oder

Panax ginseng stehen im Verdacht, die Pharmakokinetik anderer Wirkstoffe nachhaltig beeinflussen zu können [19].

Immer wieder wird in der Laienpresse der vorteilhafte und sichere Einsatz von Antioxidantien – auch in relativ hohen Dosen – hervorgehoben. Vermutet wird, dass insbesondere die Vitamine A, C und E einem oxidativen Stress in gesunden Zellen entgegenwirken können und somit generell tumorpräventiv wirken. Unterschlagen werden in diesem Zusammenhang allerdings oft bekannte Studienergebnisse, die darauf hindeuten, dass Personen mit einem gesteigerten Risiko für ein Bronchialkarzinom unter höher dosiertem Vitamin A sogar eine leicht erhöhte Inzidenz an Tumoren aufwiesen. Darüber hinaus wurde ein leicht erhöhtes Risiko für das Auftreten klinisch manifester Karzinome bei Patienten mit dahin latentem Prostatakarzinom beobachtet, wenn vermehrt Vitamin A in höheren Dosen aufgenommen wurde. Es ist deshalb nach der bisherigen Datenlage nicht einsichtig, weshalb die durchschnittlich empfohlene Tagesdosis an Vitamin A überschritten werden sollte, da keine Studienergebnisse auf einen wirksamen Schutz vor Tumoren hinweisen, vielmehr aber von gewissen Risiken ausgehen (Tabelle 2) [7].

Da von höheren als den täglich empfohlenen Mengen an Vitamin C gerinnungshemmende Effekte bekannt sind, ist bei Tumorpatienten, die sich einer Operation unterziehen oder die thrombozytopen sind, der Einsatz von hochdosierten Vitamin C Präparaten kontraindiziert (Tabelle 2). Keine randomisierten, kontrollierten Studien lassen derzeit den Schluss zu, dass hochdosiertes Vitamin C tumorpräventiv wirkt.

Bei höher dosiertem Vitamin E (z.B. 3fach höhere Dosen als die generell täglich empfohlenen) wurde zumindest bei Patienten mit latentem Prostatakarzinom ein gewisser vorteilhafter Effekt auf die Vermeidung der Tumorprogression abgeleitet, so dass die Einnahme dieses Vitamins zumindest bei Prostatakarzinompatienten akzeptiert werden kann. Dies gilt allerdings nicht bei Patienten mit Thrombozytopenie oder vor Operationen, da auch höhere Dosen an Vitamin E mit gerinnungshemmenden Effekten in Verbindung gebracht wurden [7].

Mit Spannung wurden in den letzten Jahren die Studien zum Einsatz von Haifischknorpelextrakten verfolgt. Ausgehend von nachweisbaren antiangiogenetischen Effekten in vitro konnten tatsächlich aus entsprechenden Extrakten Wirkstoffe mit Metalloproteinase-hemmenden Eigenschaften nachgewiesen werden. Dass der Haifisch als Quelle für Knorpelextrakte den Vorzug fand, hängt u.a. mit der Tatsache zusammen, dass 6% seines gesamten Körpergewichts aus Knorpel besteht, während bei Rindern nur etwa 1% als Knorpel zur Verfügung steht. Die Firma Aeterna Laboratories in Quebec, Kanada, arbeitet seit geraumer Zeit an einem speziell aufgereinigten, definierten Extrakt (Neovastat), der als wässrige Suspension oral eingenommen werden kann. Hingegen sind andere, z.B. über Internet kommerziell verfügbar Haifischknorpelextrakte nicht vergleichsweise definiert und wahrscheinlich auch gar nicht wirksam. Beim Neovastat wurden 95% der inaktiven Moleküle aus den Knorpelextrakten entfernt, so dass die biologisch relevanten Moleküle in entsprechend hohen Konzentrationen vorliegen. Inzwischen befindet sich dieses Präparat in der fortgeschrittenen klinischen Prüfungsphase (Phase III). Seine Verträglichkeit ist gut, erste Ergebnisse zur Wirksamkeit sind ermutigend [6,20].

Zusammenfassung

In der Laienpresse, im Internet, in Film, Funk und Fernsehen wird zunehmend häufiger über Produkte der komplementären oder alternativen Medizin (CAM-Produkten) berichtet. Damit wird nicht nur dem Wunsch des einzelnen, selbst an der Vermeidung oder Eindämmung einer Erkrankung aktiv gestaltend einwirken zu können, entgegengekommen, sondern oft auch suggeriert, dass es bereits eine stattliche Anzahl von Behandlungserfolgen gäbe, die in Konkurrenz zur klassischen Medizin stehen und deshalb keine breite Akzeptanz bei den behandelnden Ärzten finden würden [21].

Es ist allerdings nicht einzusehen, weshalb für solche Produkte nicht dieselben Hürden der klinischen Prüfung erforderlich sind wie für Neuentwicklungen auf dem Gebiet der klassischen Medizin. In den USA wurde inzwischen das NCCAM (National Center for Complementary and Alternative Medicine) gegründet, dessen Aufgaben u.a. darin bestehen, Forschungsprojekte mit CAM-Produkten voranzutreiben und international zu koordinieren (Tabelle 3), aber auch möglichst ausgewogen in der breiten Öffentlichkeit über Chancen und Risiken dieser Produkte zu informieren [6].

Der Einsatz des definierten Haifischknorpelextrakts Neovastat zeigt, dass selbst natürliche Produkte in die fortgeschrittene Prüfungsphase gelangen und eine Zulassung erhalten können. Allerdings zeigten die Untersuchungen, wie wichtig es ist, dass diese Extrakte aufgereinigt und standardisiert werden müssen, um eine nachweisbare klinische Wirksamkeit zu erreichen. Handelsübliche Trockenextrakte,

wie sie über das Internet bezogen werden können, sind im Sinne der Qualitätssicherung und Effektivität deshalb äußerst kritisch zu bewerten und abzulehnen, solange keine weitergehenden Informationen hierzu vorliegen. Besondere Negativbeispiele wie PC-SPES machen uns deutlich, wie gefährlich wiederum die Verbreitung nicht genau definierter Produkte sein kann.

Etwas kritisch muss derzeit gesehen werden, dass viele Patienten möglicherweise ihren Arzt während der Behandlung gar nicht über den Einsatz von CAM-Produkten informieren. Am Beispiel der Phytoestrogene, Johanniskraut oder von hochdosiertem Vitamin C und A wird deutlich, dass hier auch erhebliche Risiken für den Patienten bestehen.

Aus diesem Grund muss im interdisziplinären Team offen über Chancen und Risiken mit CAM-Produkten gesprochen werden, um für alle Beteiligten ein zufriedenstellendes Ergebnis erreichen zu können. Gleichzeitig wird die Notwendigkeit einer therapiebegleitenden pharmazeutischen Betreuung onkologischer Patienten für den Bereich der komplementären und alternativen Medizin deutlich.

Tabelle 1: Bekannte Produkte der komplementären und alternativen Medizin (CAM-Produkte), die zur Krebsprävention, -behandlung und palliativen Therapie teilweise erhebliche Verbreitung finden (Auswahl)

714X, Aloe vera, Antioxidantien-Gemische (teilweise mit hoch-dosiertem Vitamin A, C und E, Coenzym Q10), chinesische Teedrogen, DiBella-Multitherapie, Ginseng, Grüner Tee, Hydrazinsulfat, Johanniskraut, Knoblauchextrakte, Knorpelextrakte aus Haifischen und Rindern, Melatonin, Metabolische Therapie nach Gonzalez, Mistelpräparate, Multienzym-Präparate, Saft der Noni-Frucht, Orthomolekulare Medizin (hochdosierte Vitamine, Mineralien, Hormone), Selen, Thymusextrakte, Uncaria tomentosa.

Tabelle 2: Zusammenfassung zum Einsatz der komplementären oder alternativen Medizin bei Tumorpatienten (mod. nach [7])

| Therapeutische Option | Empfehlung zum Einsatz oder zur Vermeidung |
|--------------------------------------|---|
| Antioxidantien | Vermeidung bei gleichzeitiger Strahlen- und Chemotherapie |
| Phytoestrogene (z.B. auf Soja-Basis) | Vermeidung bei Patientinnen mit Endometriumkarzinom oder Mammakarzinom (insbesondere im Falle von estrogenrezeptor-positiven Tumoren oder begleitender Tamoxifentherapie); Einsatz möglicherweise sinnvoll bei Patienten mit Prostatakarzinom |
| Johanniskraut | Aufgrund potentieller Cytochrom P450 3A4-induzierender Eigenschaften kein Einsatz bei gleichzeitiger Chemotherapie |
| Vitamin A | Von einer Überschreitung der empfohlenen, täglichen Aufnahme ist abzuraten. |
| Vitamin C | Von einer Überschreitung der empfohlenen, täglichen Aufnahme ist abzuraten. |
| Vitamin E | Möglicherweise sind höhere Dosen sinnvoll zur Prävention der Progression eines latenten Prostatakarzinoms; kein Einsatz bei manifester Thrombozytopenie oder vor chirurgischen Eingriffen |
| Haifischknorpelextrakte | Handelsübliche Präparate sind nicht ausreichend standardisiert. Neovastat befindet sich noch in der klinischen Prüfungsphase |

Tabelle 3: Auswahl aktueller Projekte des NCCAM (National Center for Complementary and Alternative Medicine) zur Förderung des Wissens über den klinischen Einsatz von CAM-Produkten (mod. nach [6])

| Beispiel | Tumorentität | Prüfungsphase (Patientenzahl) | Art der Studie | Untersuchter Endpunkt |
|--|--------------------------|-------------------------------|---------------------------|----------------------------|
| Haifischknorpelextrakt plus CTX/Strahlentherapie | Inoperables NSCLC IIIa-b | III (n=756) | RCT, placebo-kontrolliert | Überleben, Verträglichkeit |

| | | | | |
|--|-----------------------------|---------------|--------------------------|--|
| Enzymtherapie nach Gonzalez | Pankreas-karzinom II-IV | III (n=72-90) | Nicht randomisiert | Überleben, Lebensqualität |
| Soja-Isoflavone (200 mg/Tag) | Prostata-karzinom | II (n=60) | Cross-over RCT + Placebo | PSA, SHBG, Isoflavonspiegel, Lebensqualität |
| Massagen (50-min pro Woche, über 6 Wochen) | Verschiedene solide Tumoren | II (n=60) | RCT | Fatigue-Syndrom, Lebensqualität, psychosoziale Bedeutung |

Abkürzungen (Tab.3): CTX (Chemotherapie), NSCLC (nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom), RCT (randomisierte kontrollierte Studie), PSA (Prostata-spezifisches Antigen), SHBG (Geschlechtshormon-bindendes Globulin)