

Komplementärmedizin in der Gynäkologischen Onkologie

Im Rahmen des 5. BNGO Hauptstadtkongresses am 9. und 10. Juni in Berlin fand ein gemeinsames Symposium des BNGO* und der NATUM** zum Stellenwert der Komplementärtherapie in der gynäkologischen Onkologie statt. Die Komplementärmedizin ist heute fester Bestandteil der Behandlung von onkologischen Patienten. Auch wenn es zum Teil noch viel „Wildwuchs“ gibt, kann für viele Methoden die Evidenz inzwischen als ausreichend angesehen werden. Auf dem Symposium diskutierten Experten und Auditorium ihre Erfahrungen mit komplementärmedizinischen Maßnahmen bei Patientinnen mit gynäkologischen Erkrankungen.

Nebenwirkungen lindern und Lebensqualität verbessern

Die Komplementärtherapie kann heute neben Operation, Medikamenten und Strahlentherapie als vierte Säule der onkologischen Therapie angesehen werden, so der niedergelassene Facharzt für Frauenheilkunde, Dr. Steffen Wagner aus Saarbrücken.

Als Beispiel für eine inzwischen gut durch Studien belegt Therapie nannte der Frauenarzt die Misteltherapie, die bereits seit 2.000 Jahren in verschiedenen Indikationen eingesetzt werde. Bei der Beurteilung der Wirkmechanismen sei man heute längst nicht mehr auf die z.T. etwas merkwürdig anmutenden Vorstellungen des Begründers der anthroposophischen Medizin, Rudolf Steiner, angewiesen. Als wirksame Hauptbestandteile der weißbeerigen europäischen Mistel wurden Lectin 1 und Viscosceptid A3 identifiziert, für die zahlreiche immunmodulatorische Wirkungen sowie die Freisetzung von beta-Endorphin nachgewiesen wurden. Als weitere Wirkmechanismen nannte der Experte DNA-Stabilisierung, Antiangiogenese und die Förderung von Tumorzellnekrosen.

Mistel zur Reduktion Therapiebedingter Nebenwirkungen

Eingesetzt wird die Misteltherapie vor allem zur Verbesserung der Lebensqualität von Tumorpatienten und zur besseren Verträglichkeit der Chemotherapie. In einer Metaanalyse von 2011 zeigten 22 von 26 eingeschlossenen, prospektiv

randomisierten klinischen Studien mit insgesamt über 3.000 onkologischen Patienten eine deutlich Verbesserung der Lebensqualität – insbesondere in den Bereichen Coping, Fatigue, Erschöpfung und Schlaf. In der aktuellen Leitlinie der Arbeitsgemeinschaft Onkologie (AGO) der DGGG** werden Mistellektine (*Viscum album*) zur Reduktion Therapiebedingter Nebenwirkungen bedingt empfohlen (1a – B – +/-).

Keine Förderung des Tumorwachstums

Negative Effekte der Misteltherapie – insbesondere eine Stimulation des Tumorwachstums – müssten nach den Ergebnissen präklinischer und klinischer Studien nicht befürchtet werden, sagte Dr. Wagner. Das Gleiche gelte für Interaktionen mit Zytostatika und Trastuzumab [2]. Einer Therapie auch während einer laufenden Chemotherapie stehe somit nichts im Weg – auch hier konnte die Lebensqualität von Mammakarzinom-Patientinnen deutlich verbessert werden [3]. Kontraindikationen sind neben allergischen Reaktionen auf Mistel-extrakte hochfieberhafte entzündliche Erkrankungen, akute Hyperthyreose mit Tachykardien, chronisch granulomatöse Erkrankungen wie Sarkoidose, floride Autoimmunerkrankungen und eine immunsuppressive Therapie.

Ausgleich eines Selenmangels macht Bestrahlung verträglicher

Eine weitere wichtige Option in der onkologischen Komplementärtherapie

ist die Selen-Substitution. Rationale ist die Beobachtung, dass ein Selenmangel mit einer höheren Tumorzinzidenz und einem schlechteren Outcome von Krebspatienten assoziiert ist. In einer Studie mit 81 Patientinnen mit Zervix- oder Uteruskarzinom und Selenmangel wurde gezeigt, dass sich durch die Substitution von Selen während der postoperativen Strahlentherapie die Rate an Radiotherapie-induzierter Diarrhoe deutlich reduzieren lässt [4]. Auch wenn die Studie dafür nicht ausreichend gepowert war, zeichnete sich zudem eine bessere Überlebensrate ab, was zumindest dagegen spricht, dass die Selentherapie die Wirksamkeit der onkologischen Therapie einschränkt, sagte Dr. Wagner. Er empfahl niedrige Selenrespeicher schon vor Beginn der Therapie aufzufüllen und während und bis zu 3 Monate nach der Chemo- oder Strahlentherapie Selen zu substituieren. Auch bei der Behandlung von bestrahlungsbedingten Lymphödemen habe sich die Selen-Gabe bewährt.

Krebspatienten profitieren von begleitender Enzym-Therapie

Die Komplementärtherapie bietet zahlreiche Möglichkeiten, Nebenwirkungen der Chemotherapie und zielgerichteten Therapie entgegenzuwirken, wie Dr. Bernhard Ost, niedergelassener Gynäkologe in Düsseldorf und 1. Vorsitzender des NATUM e.V.** in der DGGG***, darstellte.

Ein Beispiel sei die Gabe von Enzymen, wobei sich hier das aus der Ananas gewonnene Proteinase-Gemisch

Bromelain durch eine besonders gute Resorption nach oraler Gabe auszeichne. Einfach viel Ananas zu essen bringe nicht den gleichen Effekt wie das Enzym-Präparat, da die Hauptenzyme im Strunk und nicht im Fruchtfleisch zu finden sind, betonte der Experte. Die Enzyme interagieren mit dem Enzym-Netzwerk und führen über die Bindung an α 2-Makroglobulin zur verstärkten Clearance von Zytokinen wie TGF- β , das in Tumorgewebe überexprimiert ist und zur vermehrten Fibrose-Bildung und Stimulation des Tumorgewebes beiträgt. Nach einer Bestrahlung befinden sich immer erhöhte TGF- β -Spiegel im Gewebe. Eine additive Enzym-Therapie senke die TGF- β -Spiegel und mildert so die akuten Nebenwirkungen einer Strahlentherapie wie Mukositis und Hautreaktionen [5]. Durch die Spaltung von Fibrin und Immunkomplexen durch die Proteasen werden aber auch die Abwehrstrategien der Tumorzellen bekämpft und durch die Spaltung von Adhäsionsmolekülen wird die Wanderung von Krebszellen in das Gewebe und damit die Metastasenbildung behindert. Somit haben Enzym-Präparate auch das Potenzial, das Tumorwachstum und die Metastasenbildung zu begrenzen, meinte Dr. Ost.

Colostrum zur Stärkung des Immunsystems

Als weiteres Beispiel für die unterstützende Komplementärtherapie nannte der Gynäkologe die Gabe von Colostrum. Dabei handele es sich um die sogenannte Vormilch, die alle Säugetiere in den ersten 5 Tagen nach der Geburt vor der eigentlichen Muttermilch produzieren. Diese Vormilch sei ein hochpotenter Immuncocktail für den Start ins Leben. Sie enthält zahlreichen Vitamine, Mineralien und Spurenelemente sowie eine Vielzahl immunstimulierender Faktoren. In der Onkologie werde das in den ersten 2 bis 3 Tagen postpartal gebildete Colostrum vor allem zur Stärkung des Immunsystems eingesetzt.

Cannabinoid mindert Haut- und Schleimhautprobleme

Haut- und Schleimhautprobleme als Nebenwirkungen der Chemo- oder Strahlentherapie können die

Lebensqualität von onkologischen Patienten erheblich beeinträchtigen. Auch hier biete die Komplementärmedizin neue Behandlungsansätze, berichtete der Gynäkologe. Wesentlicher Vermittler dieser Nebenwirkungen sind aktivierte Mastzellen mit massiver Histaminausschüttung. Das am Ort der Entzündung ständig gebildete Endocannabinoid Palmitoylethanolamin (PEA) ist maßgeblich daran beteiligt, diese übermäßige Mastzellaktivierung in Schach zu halten. Sehr stark geschädigtes Gewebe ist nicht mehr in der Lage, PEA zu synthetisieren – die Entzündung uferf aus. Die Zuführung von Adelmidrol – ein synthetisches Aliamid mit der gleichen Wirkung wie PEA – konnte in einer Studie mit Mammakarzinom-Patienten die Symptome einer Vulvovaginitis unter antihormoneller Therapie deutlich verringern, bei 70% der 30 Patientinnen waren sie völlig verschwunden [6].

Bei Gelenkbeschwerden unter Aromatasehemmern an Vitamin D denken

Nebenwirkungen der antihormonellen Therapie waren auch das Thema von Prof. Dr. Harald Meden, niedergelassener Gynäkologe aus Zürich. Immer mehr Frauen erhalten aufgrund der steigenden Inzidenz des Mammakarzinoms und der Ausweitung des Therapiezeitraums eine antihormonelle Therapie. Eine der möglichen Nebenwirkungen insbesondere von Aromatasehemmern sind Muskel- und Gelenkbeschwerden, die als „Aromatase-Inhibitor-assoziiertes Arthralgiesyndrom“ (AIA) heute als eigenständige Krankheitsentität verstanden wird. 32-50% der Frauen brechen die Therapie mit Aromatasehemmern wegen dieses Syndroms innerhalb von 3 Jahren vorzeitig ab, was ihre Prognose verschlechtert.

Ein Prädiktor für das AIA ist ein häufig bei Krebspatienten zu findender Vitamin-D-Mangel, sagte Prof. Meden. Schon vor Beginn der Aromatasehemmer-Therapie sollte daher 25-Hydroxy-Vitamin D im Blut bestimmt werden und bei einer Hypovitaminose Vitamin D substituiert werden. Das Gleiche gelte für Patientinnen, die unter einer laufenden Therapie mit Aromatasehemmern ein AIA entwickeln [7].

Mit Sport, Omega-3-Fettsäuren und Enzymen Arthralgien entgegenwirken

Eine weitere Möglichkeit, den Gelenkbeschwerden zu begegnen, ist vermehrte Bewegung. In der HOPE-Studie (Hormones & Physical Exercise) wurde bei Mammakarzinom-Patientinnen gezeigt, dass sich durch Sport (2x in der Woche Kraftübungen und 2,5 Stunden pro Woche Ausdauersport) über 12 Monate die Beschwerden im Vergleich zu einer inaktiven Gruppe deutlich lindern lassen [8].

Auch Omega-3-Fettsäuren wurden in einer Studie mit Mammakarzinom-Patientinnen gegen das AIA eingesetzt. Hier war das etwas überraschende Ergebnis, dass sich der Schmerz durch die Gabe von Omega-3-Fettsäuren (3 g/d) substanzial (> 50%) und anhaltend lindern lässt – aber ebenso in der Vergleichsgruppe, die Sojabohnenöl erhalten hat, berichtete der Gynäkologe [9]. Erste klinische Erfahrungen deuten darauf hin, dass auch Bromelain die Gelenkbeschwerden unter Aromatasehemmern lindern kann.

Komplementärmedizin hat auch in der Nachsorge einen großen Stellenwert

Auch in der Nachsorge von Patientinnen mit gynäkologischen Tumoren spiele die Komplementärtherapie eine wichtige Rolle, erklärte Dr. Reinhold Georgieff, niedergelassene Gynäkologin aus Leipzig. Zur Stärkung des Immunsystems und damit zur Rezidiv-Prophylaxe könnten Mistelpräparate, Heilpilze, Colostrum, Selen und Vitamin D eingesetzt werden. Heilpilze hätten gegenüber der Mistel den Vorteil, dass sie oral eingenommen werden könnten. Für eine Immunstimulation ist vor allem *Agaricus brasiliensis* – der sogenannte Mandelpilz – geeignet, es können aber auch Mischungen verschiedener Pilze zusammengestellt werden. Dr. Georgieff empfahl auf biozertifizierte Präparate aus Pulver und Extrakte aus Deutschland zurückzugreifen, da hier keine Belastungen durch Umweltgifte zu erwarten sind.

Sport und gesunde Ernährung beste Rezidiv-Prophylaxe

Eine von den Patientinnen häufig angefragte „Krebsdiät“, mit der sich Rezidive verhindern lassen, gebe es so nicht. Die beste Empfehlung zur Prophylaxe sei eine Kombination aus viel Bewegung (30 min Sport pro Tag) in Kombination mit einem reichlichen Verzehr von Obst und Gemüse (5 Portionen pro Tag). Bei diesem gesunden Lebensstil waren bei Patientinnen mit Mammakarzinom in einer Studie nach 5 Jahren nur halb so viele Todesfälle zu verzeichnen wie bei körperlich inaktiven Frauen mit geringem Obst/Gemüseverzehr [10]. Außerdem empfahl die Frauenärztin, Vitamin-D- und Selen-Spiegel auch in der Nachsorge zu bestimmen und Defizite ggf. auszugleichen.

Für einige Pflanzenprodukte wie Grüntee oder Curcumin sind in vitro verschiedene Wirkmechanismen gezeigt worden, die dem Tumorwachstum entgegenwirken. Wundermittel zur Rezidiv-Prophylaxe seien diese Präparate aber nicht, meinte die Referentin.

Phytotherapeutika und Homöopathika gegen Nachwirkungen der Therapie

Auch zur Linderung von Nachwirkungen der Chemo- und Strahlentherapie könne die Komplementärtherapie einiges beitragen, sagte die Gynäkologin.

Als Beispiele nannte sie L-Carnitin, alpha-Liponsäure und Coenzym 10 beim Fatigue-Syndrom, homöopathische Präparate bei eingeschränkter Libido, Baldrian, Melisse und Lavendelöl bei Schlafstörungen, Probiotika bei Darmstörungen oder Rosenwurz bei stressbedingten Störungen. Auch die Gabe von speziell für Krebspatienten zusammengestellten Multivitaminprodukten könne sinnvoll sind.

Maria Weiss

5. BNGO-Hauptstadtkongress; Workshop „Stellenwert der Komplementärmedizin in der Onkologie“, 10.06.2017, Berlin

* *Berufsverband Niedergelassener Gynäkologischer Onkologen in Deutschland e.V.*
 ** *Naturheilkunde, Akupunktur, Umwelt- und Komplementärmedizin e.V.*
 *** *Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe*

1. Kienle GS et al. Influence of *Viscum album* L (European Mistletoe) Extracts of Quality of Life in Cancer Patients. A Systematic of Controlled Clinical Trials. *Integr Cancer Ther* (2010);9:147-157.
2. Weissenstein U et al. Interaction of a standardized mistletoe (*Viscum album*) preparation with antitumor effects of Trastuzumab in vitro. *BMC Complementary and Alternative Medicine* (2016);16:271, doi: 10.1186/s12906-016-1246-2.

3. Tröger W et al. Additional Therapy with a Mistletoe Product during Adjuvant chemotherapy of Breast Cancer Patients Improves Quality of Life: An Open Randomized Clinical Pilot Trial; *Evid Based Complement Alternat Med.* (2014); 2014:43051; doi: 10.1155/2014/430518.
4. Mücke R et al. Multicenter, phase 3 trial comparing selenium supplementation with observation in gynecologic radiation oncology. *Int J Radiation Oncol* (2010);78: 828-835.
5. Gujral MS et al. Efficacy of Hydrolytic Enzymes in Preventing Radiation Therapy-Induced Side Effects in Patients With Head and Neck Cancers; *Cancer Chemother Pharmacol* (2001);47 (Suppl); S23-S28.
6. Capasso I et al. Uso di Adelmidrol in donne operate di ca. mammario ed in trattamento con ormonoterapia affette da vulvovaginite: studio clinic, in press.
7. Singer O et al. Hypovitaminosis D Is a Predictor of Aromatase Inhibitor Musculoskeletal Symptoms Breast J (2014); 20(2):174-179.
8. Arem H et al. Exercise adherence in a randomized trial of exercise on aromatase inhibitor arthralgias in breast cancer survivors: the Hormones and Physical Exercise (HOPE) study. *J Cancer Surviv* (2016);10(4):654-62.
9. Hershman DL et al. Randomized Multicenter Placebo-Controlled Trial of Omega-3 Fatty Acids for the Control of Aromatase Inhibitor-Induced Musculoskeletal Pain: SWOG S0927. *J Clin Oncol* (2015); 33 (17):1910-17.
10. Pierce JP et al. Greater survival after breast cancer in physically active women with high vegetable-fruit intake regardless of obesity. *JCO* (2007);17: 2345-51.

Gemeinsame Stellungnahme von BNGO und NATUM zu Methadon bei Tumorpatienten

Dr. med. Steffen Wagner (Saarbrücken), PD Dr.med. Christian Kurbacher (Bonn), Dr. med. Georg Heinrich (Fürstenwalde).

Nach zahlreichen Medienberichten über die antitumorale Wirksamkeit von Methadon beobachten v.a. die niedergelassenen onkologisch tätigen Ärzte eine intensive Nachfrage seitens der Patienten. Zur Standortbestimmung haben der BNGO und die NATUM im Folgenden eine gemeinsame Stellungnahme verfasst:

Methadon ist ein vollsynthetisch hergestelltes Opioid, bestehend aus L-Methadon und D-Methadon (Racemat). Es wird vor allem in höheren

Dosen vorwiegend in der Substitutionsbehandlung eingesetzt und hat einen Stellenwert in der Schmerztherapie von Tumorpatienten [1].

Die Anwendung von Methadon in der onkologischen Schmerztherapie ist praktikabel, wirksam und kostengünstig (rezeptierbar über BTM-Rezept,

Kosten ca. 6-10 Euro/Monat). Nebenwirkungen wie Nausea und Obstipation sind meist nur anfänglich vorhanden und behandelbar [2]. Zu beachten ist eine mögliche Kumulation von Methadon aufgrund der relativ langen HWZ (22-25 h) und eine seltene arrhythmogene Potenz bei – in der Schmerztherapie unüblichen – sehr hohen Dosen (QT-Verlängerung [3]).

In den letzten Jahren wurden aus der Arbeitsgruppe um Frau Dr. rer. nat. Claudia Friesen (Chemikerin am Rechtsmedizinischen Institut der Universität Ulm) präklinische Arbeiten zu einer onkologischen Wirksamkeit bei verschiedenen Organentitäten, v.a. Gliomen [4] und Leukämien [5], aber auch anderen Tumorzellkulturen (z.B. Ovarial- und Mammakarzinome, vor Publikation lt. pers. Mitteilung) beschrieben.

Die o.g. Arbeitsgruppe konnte einen möglichen Opioidrezeptor-vermittelten, tumoriziden Wirkmechanismus beschreiben: Zum einen über die Exkretion von Zytostatika aus der Tumorzelle (Escape-Phänomen) und zum anderen über einen direkten Apoptose-induzierenden Signalweg. Im Gegensatz zu anderen Opioiden scheint eine Downregulation des μ -Rezeptors durch einen spezifischen Effekt des R-Methadons gehemmt zu werden [4].

Zeitgleich wurden vom Palliativmediziner Dr. Hans-Jörg Hilscher (Iserlohn) jahrelange positive Erfahrungen mit Methadon in der Schmerztherapie von onkologischen Palliativpatienten mit auffallend positiven onkologischen

Verläufen öffentlich gemacht, insbesondere beim Vorliegen seröser Ergüsse und gleichzeitiger „metronomischer“ zytostatischer Therapie [2].

Außer Fallberichten wurden bislang keine nach den üblichen Kriterien verwertbaren klinischen Studiendaten zur onkologischen Wirksamkeit erhoben. Nach langjährigen Bemühungen von Frau Dr. Friesen ist nun eine erste klinische Studie bei Gliom-Patienten geplant (Stand Juli 2017).

Die DGHO veröffentlichte vor Kurzem eine kritische Stellungnahme [6]. Darin wird vor der unkritischen „Off-Label“-Anwendung gewarnt. Unter anderem werden die Ergebnisse einer Registerstudie genannt [7], die ein erhöhtes Mortalitätsrisiko unter Methadon vs. Morphin zeigen konnte (insgesamt 36.000 Patienten).

Der Vollständigkeit halber soll erwähnt werden, dass in die o.g. Studie ausschließlich die Daten nichtonkologischer Patienten Eingang fanden.

Eine (in der DGHO-Stellungnahme nicht erwähnte) noch größere Registerstudie [8] mit der gleichen Fragestellung kam 2011 zu gegenteiligen Ergebnissen und konnte eine niedrigere Mortalitätsrate unter Methadon gegenüber Morphin nachweisen (insgesamt 110.000 Patienten).

In dieser Studie zeigte eine Teilauswertung der onkologischen (ausschließlich nichtmetastasierten) Patienten ein längeres Überleben.

Zusammenfassende Beurteilung

Nach der derzeitigen Datenlage kann Methadon eine leitliniengerechte onkologische Therapie auf keinen Fall ersetzen.

Es existieren erste Hinweise auf zusätzliche onkologische Effekte von Methadon bei simultaner zytostatischer Tumortherapie, die bei der schmerztherapeutischen Substanzwahl bei onkologischen Palliativpatienten berücksichtigt werden können. Es ist jedoch zu beachten, dass es bislang keinerlei kontrollierte klinische Studien gibt, die eine Tumorhemmende Wirkung von racemischem Methadon belegen.

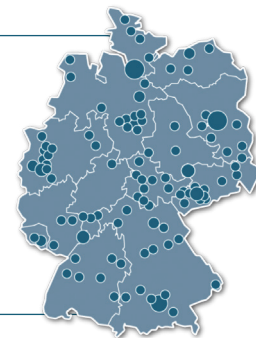
BNGO (Berufsverband Niedergelassener Gynäkologischer Onkologen in Deutschland e.V., Vorsitzender: Dr. med. Jörg Schilling, Berlin)

NATUM (Arbeitsgemeinschaft für Naturheilkunde, Akupunktur, Umwelt- und Komplementärmedizin in der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe, DGGG e.V., 1. Vorsitzender: Dr. med. Bernd Ost, Düsseldorf)

585

BNGO e.V.

Geschäftsstelle
Friedenstraße 58
15366 Neuenhagen
Tel.: (03342) 42 68 9 – 70
Fax: (03342) 42 68 9 – 80
E-Mail: info@bngo.de
Internet: www.bngo.de



1. Porta-Sales J et al. Efficacy and Safety of Methadone as a Second-Line Opioid for Cancer Pain in an Outpatient Clinic: A Prospective Open-Label Study. *The Oncologist* 2016;21:1-9.
2. Hilscher H, Lux EA. Methadon – neben analgetischen auch antineoplastische Eigenschaften? *Schmerzmedizin* 2016; 32 (1).
3. Reddy S et al. The Effect of Oral Methadone on the QTc Interval in Advanced Cancer Patients: A Prospective Pilot Study. *Journal of Palliative Medicine* Volume 13, Number

- 1, 2010 a Mary Ann Liebert, Inc. DOI: 10.1089=jpm.2009.0184.
4. Onken J et al. Safety and Tolerance of D,L-Methadone in Combination with Chemotherapy in Patients with Glioma. *Anticancer Research* 37: 1227-1236 (2017) doi:10.21873/anticancerres.11438.
5. Friesen C, Roscher M, Hormann I et al. Cell death sensitization of leukemia cells by opioid receptor activation. *Oncotarget* 2013; 4: 677-690.
6. <https://www.dgho.de/informationen/stellungnahmen/gute-aerztliche-praxis/>

- DGHO_Stellungnahme_Methadon%2020170426_.pdf.
7. Ray WA, Chung KT, Cooper WO et al. Out-of-hospital mortality among patients receiving methadone for noncancer pain. *JAMA Intern Med* 175: 420-427, 2015. DOI: 10.1001/ja-maininternmed.2014.6294.
8. Krebs EE et al. Comparative mortality among Department of Veterans Affairs patients prescribed methadone or long-acting morphine for chronic pain. *Pain* 2011, doi:10.1016/j.pain.2011.03.023.