

# 10. Kronacher Onkologiegespräche

---

Wechselwirkungen  
und Synergien  
bei integrativen  
Therapiekonzepten



# Sicherheit / Arzneimittelinteraktionen

## Pharmakokinetische Wechselwirkungen

Bei den **pharmakokinetischen** Wechselwirkungen wird die Veränderung eines Arzneimittels im Körper betrachtet. Von Beginn der Einnahme an bis zu seiner Ausscheidung aus dem Körper unterliegt ein Arzneimittel **pharmakokinetischen** Wechselwirkungen.

Resorption

Verteilung

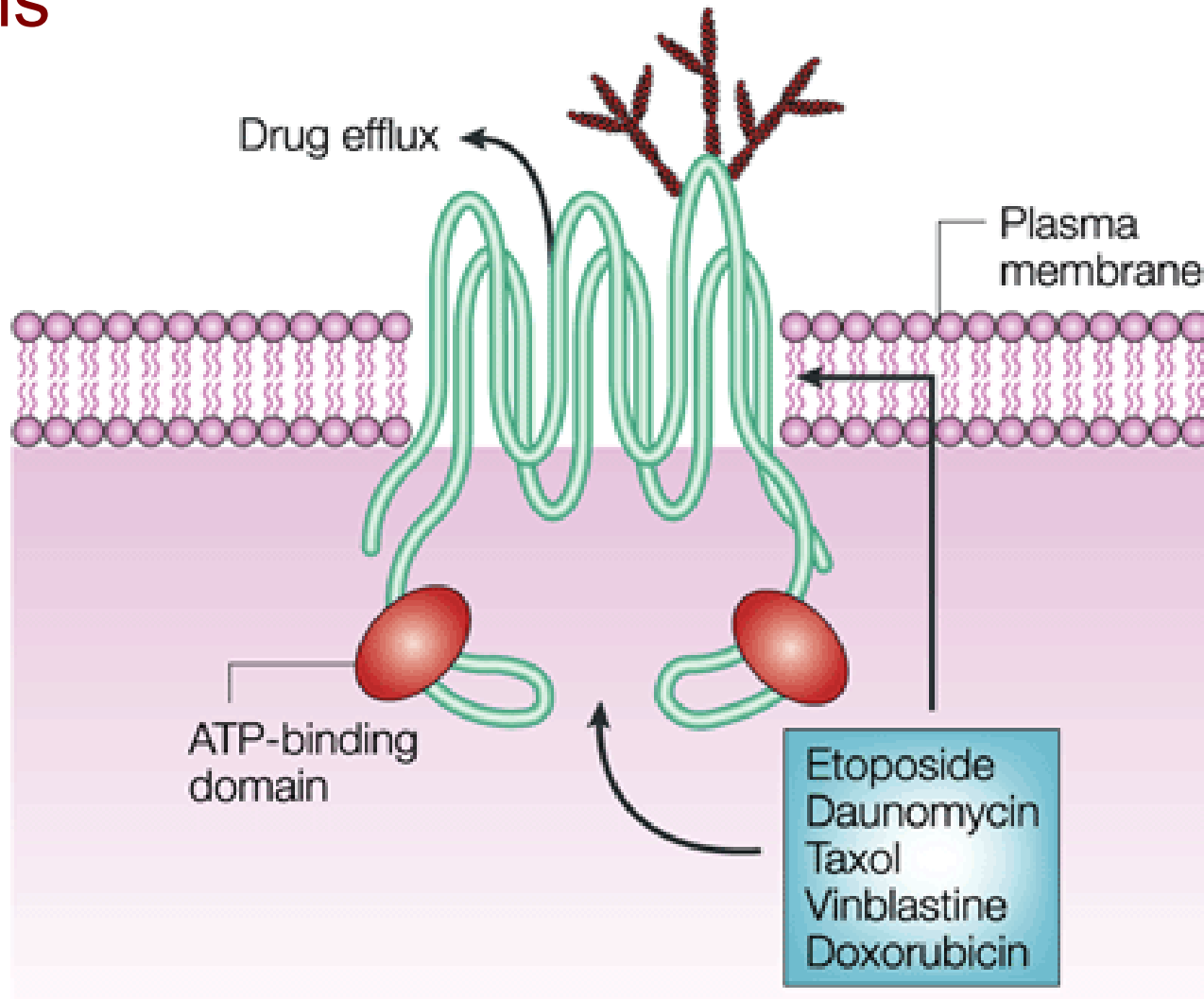
Metabolisierung / z.B. via Cytochrom-P-450-System

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

## Pharmakodynamische Wechselwirkungen

**Pharmakodynamische Interaktionen** treten auf, wenn zwei gleichzeitig gegebene Arzneistoffe an der Bindungsstelle eines Rezeptors oder eines anderen Targets konkurrieren. Oder wenn zwei Arzneistoffe mit identischem Wirkprofil additive Wirkungen (unerwünscht) entfalten.

**Interaktion am Rezeptor  
agonistisch oder antagonistisch**

**gleiche Wirkung aber unterschiedlicher  
Wirkmechanismus**

Laxantien / Diuretika können eine Hypokaliämie verursachen  
**unerwünschte additive Wirkung**

# Sicherheit / Arzneimittelinteraktionen

## 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**

# Interaktionen von Antioxidanzien und Chemotherapie / ein Mythos?

... oder wie funktionieren klassische Zytostatika

Die meisten Hauptklassen antineoplastischer Wirkstoffe verfügen über gut etablierte Wirkmechanismen, die unabhängig von Zwischenprodukten freier Radikale oder der Entstehung freier Radikale sind.

Die Entstehung freier Radikale ist eine **Nebenwirkung = Adverse Effect** und nicht der Hauptwirkungsmechanismus

# Antioxidanzien und Chemotherapie?

... wie funktionieren klassische Zytostatika

## Alkylierende Substanzen

Cyclophosphamid  
Bendamustin  
Platinsalze

## Antimetabolite

Methotrexat  
5-Fluorouracil  
Gemcitabin  
Pemetrexed

## Anthrazykline

**Doxorubicin**  
Epirubicin  
Idarubicin  
PLD

## DNA Veränderungen

abnormale Basenpaarung,  
Vernetzung von DNA-Strängen  
DNA-Strangbrüche

## Störung der DNA Synthese

Falsche Bausteine der DNA Synthese  
Blockierung von Enzymen

## Störung der DNA Synthese

Hauptmechanismus Topoisomerase II  
Hemmung  
konsekutive Doppelstrangbrüche  
Apoptose-Induktion via FAS

Found 1 result for *doxorubicin and selenium cooperatively induce fas signaling*

Save

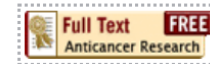
Email

Send to

Display options

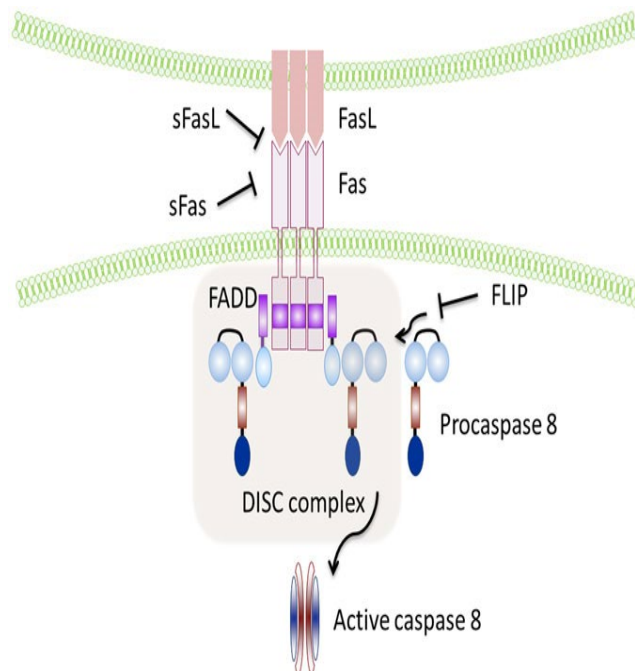
> [Anticancer Res.](#) 2007 Sep-Oct;27(5A):3075-82.

FULL TEXT LINKS



# Doxorubicin and selenium cooperatively induce fas signaling in the absence of Fas/Fas ligand interaction

Song Li <sup>1</sup>, Yunfei Zhou, Yan Dong, Clement Ip



## Nomenklatur Apoptose - Kaskade

**Fas** FAS Rezeptor oder APO 1 oder CD 95

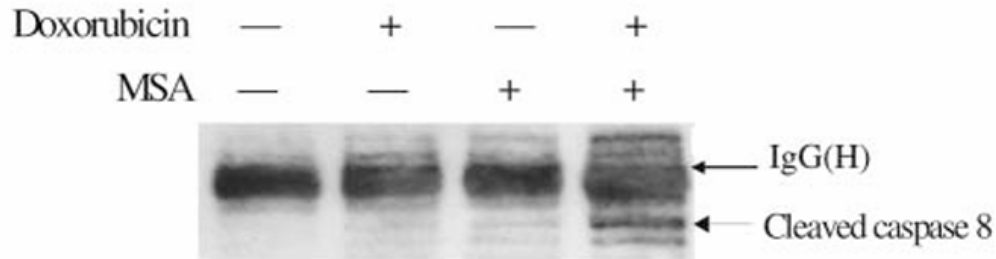
**FasL** Fas-Ligand = Zytokin, bindet an FAS

**FADD** Fas associated death domain

**DISC** death inducing signaling complex

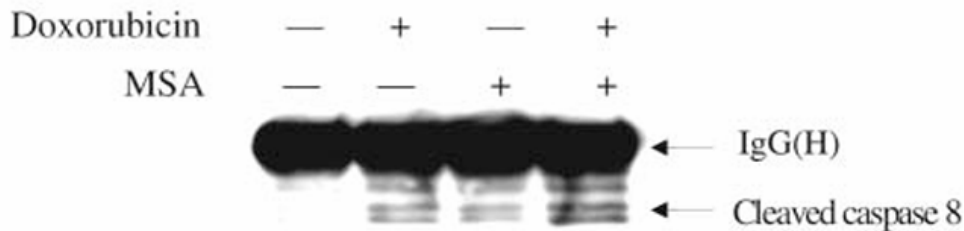


**A**



Immunoprecipitation: Fas  
Western blot: caspase-8

**B**



Immunoprecipitation: FADD  
Western blot: caspase-8

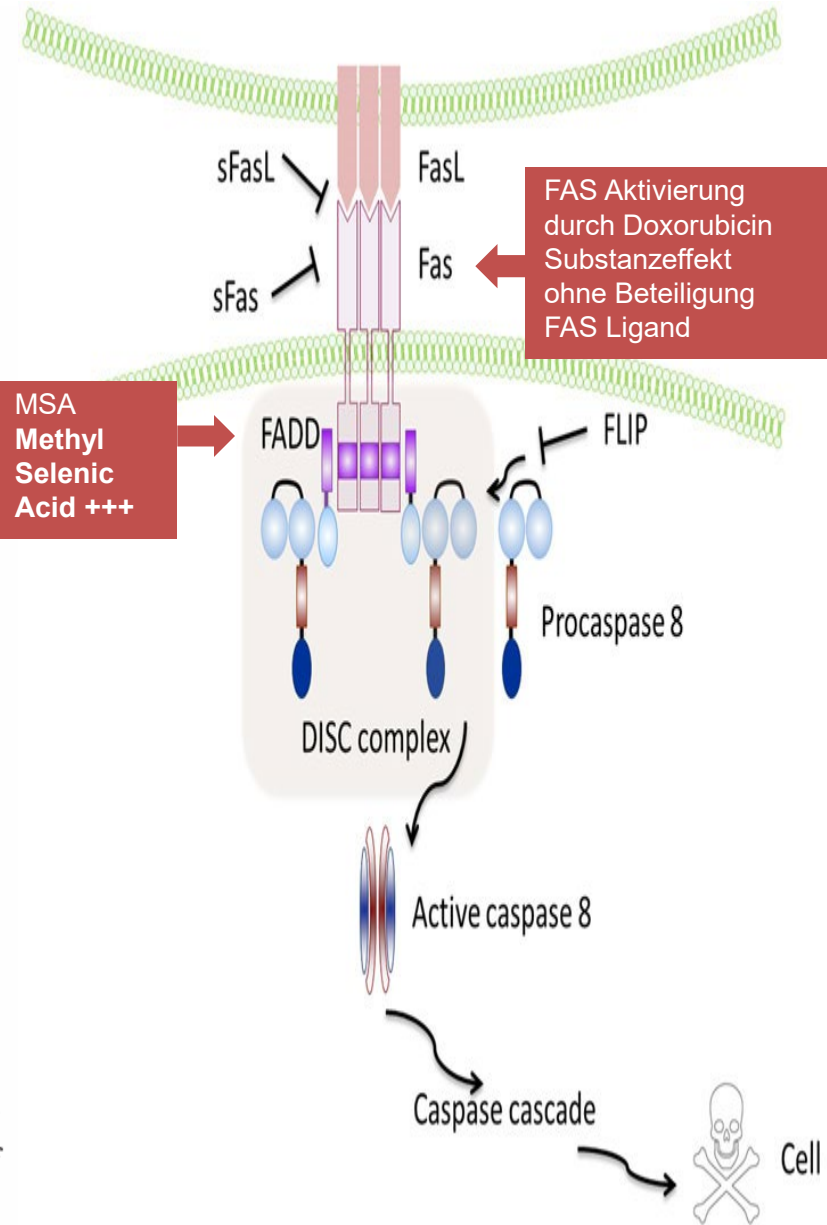


Figure 6. A) Western blot analysis of cleaved caspase-8 in Fas immunoprecipitate of doxorubicin/MSA-treated cells. B) Western blot analysis of cleaved caspase-8 in FADD immunoprecipitate of doxorubicin/MSA-treated cells.

# Antioxidanzien und Chemotherapie?

... wie funktionieren klassische Zytostatika

## Mitosehemmer

Vincaalkaloide  
Vinorelbin, Vindesin,  
Taxane

## Topoisomerase

### Inhibitoren

Topotecan = TP I  
Irinotecan = TP I  
Etoposide = TP II

## Antibiotika

Bleomycin  
Mitomycin C

## Mitose Hemmung

Inhibition der Tubulin Polymerisation

## Zielstrukturen

Inhibition Topoisomerase I  
und Topoisomerase II

Alkylierung / cross-linking von DNA Strängen  
durch **Oxidative Intermediate !**

Mitomycin = DNA Vernetzung  
vorher Reduktion

Bleomycin = H<sup>2</sup>-Aktivation  
hydrogen Abstraktion

# Antioxidanzien und Chemotherapie?

... wie funktionieren klassische Zytostatika

## Pub med Search

**antioxidants and chemotherapy / drug interactions**

2013 – 2014 / 4 von 89 verwertbar

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 of the evidence from randomized controlled trials.

Meta-analysis, 33 of 965 papers usable  
24 out of 33 = **reduzierte Toxizität, kein Verlust der Effektivität der onkologischen Therapie**

# Antioxidants und Chemotherapy – ein Dogma?

## **PRO / VITALITY Study**

Feng Wang et al. Clin Cancer Research, 2022 Oct 3;28(19):4232-4239.  
doi: 10.1158/1078-0432.CCR-22-0655.

**A Randomized, Open-Label, Multicenter, Phase 3 Study of High-Dose Vitamin C Plus FOLFOX ± Bevacizumab versus FOLFOX6 ± Bevacizumab in Unresectable Untreated Metastatic Colorectal Cancer (VITALITY Study)**

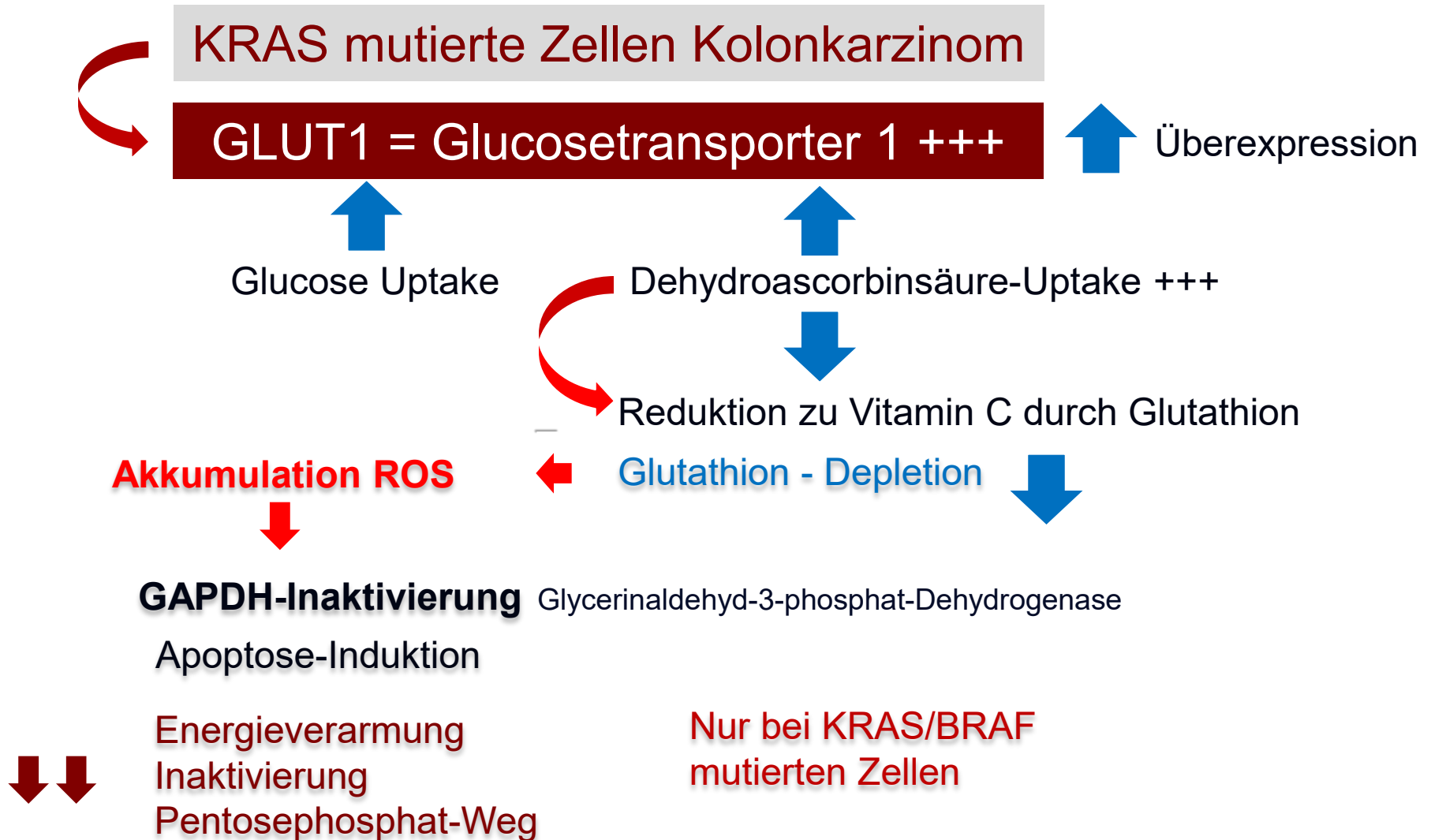
**Schlussfolgerungen: Hochdosiertes Vitamin C plus Chemotherapie zeigte bei Patienten mit mCRC als Erstlinienbehandlung kein überlegenes PFS im Vergleich zur Chemotherapie, kann aber bei Patienten mit mCRC mit RAS-Mutation von Vorteil sein:**

**In vorgegebenen Subgruppenanalysen hatten Patienten mit RAS-Mutation ein **signifikant längeres PFS** (medianes PFS, 9,2 vs. 7,8 Monate; HR, 0,67; 95 % KI, 0,50-0,91; P = 0,01) mit Vitamin C als nur mit Chemotherapie / **Vitamin C = 1,5 g / kg d1-3 / 3h****

# Antioxidanzien und Chemotherapie

## PRO / VITALITY Study

Wie funktioniert die Synergie mit Vitamin C



# Important cytostatic drugs - interactions with natural products

Active agent	interacting agent	Effect	Mechanism / Cause
Etoposide	Grapefruit	Etoposide ↓	CYP3A4 Inhibition
Cyclophosphamide	Grapefruit	Cyclophosphamide ↓	CYP3A4 Inhibition
Cyclophosphamide	Saint John's wort	Cyclophosphamide ↑	CYP3A4 Induction
Irinotecan	Saint John's wort	Irinotecan ↓	CYP3A4 Induction
Capecitabine	Saint John's wort	Capecitabine ↓	CYP2C9 Induction
Bortezomib (Velcade®)	Green Tea	Bortezomib ↓	Reaktion Diol - Boronsäure
Bortezomib (Velcade®)	Vitamin C 1g/d	Bortezomib ↓	Interaktion mit Boronsäure
Bortezomib (Velcade®)	Saint John's wort	Bortezomib ↓	CYP3A4 Incuktion
Imatinib (Glivec®)	Saint John's wort	Imatinib ↓	CYP3A4 Induction
Imatinib (Glivec®)	Grapefruit	Imatinib ↑	CYP3A4 Inhibition

# Wechselwirkungen zwischen medikamentöser Tumorthherapie und Mikronährstoffen

**Ifosfamid und L-Carnitin**

**Taxanen und Vitamin D**

**Platinsubstanzen und L- Carnitin**

**Doxorubicin und L-Carnitin**



# pregnan X Rezeptor = PXR

Kernrezeptor / Aktivierung durch endogene und exogene Stoffe  
DNA-Bindedomäne interagiert u.a. mit **CYP3A4**

Substrate des PXR sind u.a. **Taxane / Tamoxifen / AI**

Eingriff in den Vitamin D-Stoffwechsel

Vitamin D Mangel mit entsprechenden Folgen

Erhöhte Haut / Schleimhaut - Toxizität  
während Chemotherapie mit Taxanen und  
konsekutivem Vitamin D-Mangel



# Wechselwirkungen zwischen medikamentöser Tumorthherapie und Mikronährstoffen

**EGF-Rezeptorblockade durch anti-EGFR-MAB**



**Magnesiummangel**  
auch Hypokaliämie / Hypocalcämie

## Mechanismus

Mg<sup>++</sup> Rückresorption in der Niere via Ionenkanal TRPM6

**EGF-Rezeptoren auch in der Niere vorhanden**

EGFR-Blockade = verminderte Expression TRPM6

**Magnesiumverlust / Mg-Wasting**

Relevanz = verkürzte Überlebenszeit

# 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**  
Ausscheidung über die Niere als **Trimethyl-Selenium-Ion**

## unerwünschte Interaktionen

eher Synergien via zytotoxische Metabolite  
pharmazeutische Arzneimittelinteraktion mit **Vitamin C**

# 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)<sup>2</sup>-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 ...)

# Aronia / Apfelbeere

## Indikationen in der KOM

Stärkung des Immunsystems

Gabe bei Infekten

kommt aus der osteuropäischen Heilkunde

## Stoffwechsel / Metabolisierung

**CYP 3A4 Inhibition**

## unerwünschte Interaktionen

resultiert in verlangsamtem Abbau

von z.B. **Trabectedin / Yondelis**

mit klinischer Relevanz = fast tödliche Rhabdomyolyse als Kasuistik publiziert

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.

# Wechselwirkungen zwischen medikamentöser Tumortherapie und Naturstoffe

## Aronia = Apfelbeere / CYP3A4 Inhibition



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.

# Artemisin / Beifuß

## Indikationen in der KOM

**Artemisin** = Malariamittel = Radikalbildung in eisenhaltigen Plasmodien

Zytotoxische Anwendung / antiangiogenetische / proapoptotische / pro-oxidative Effekte

## Interaktionspotential:

unklares 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

# 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 der Expression von P-Glycoprotein (Multi-Drug-Resistance ---)

# 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**



# 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** ! **CAVE bei Tamoxifen**

**Antagonist von EGCG** ( Epigallocatechin-3-Gallat) im grünen Tee

**CYP 3A4 und CYP 2D6 und UGT = UDP =**

**Glucuronyltransferasen Inhibition**

Cancers. 2019 Mar; 11(3): 403.

22. doi: 10.3390/cancers11030403

## **Impact of Curcumin (with or without Piperine) on the Pharmacokinetics of Tamoxifen**

**KG Hussarts et al.**

### **Conclusions**

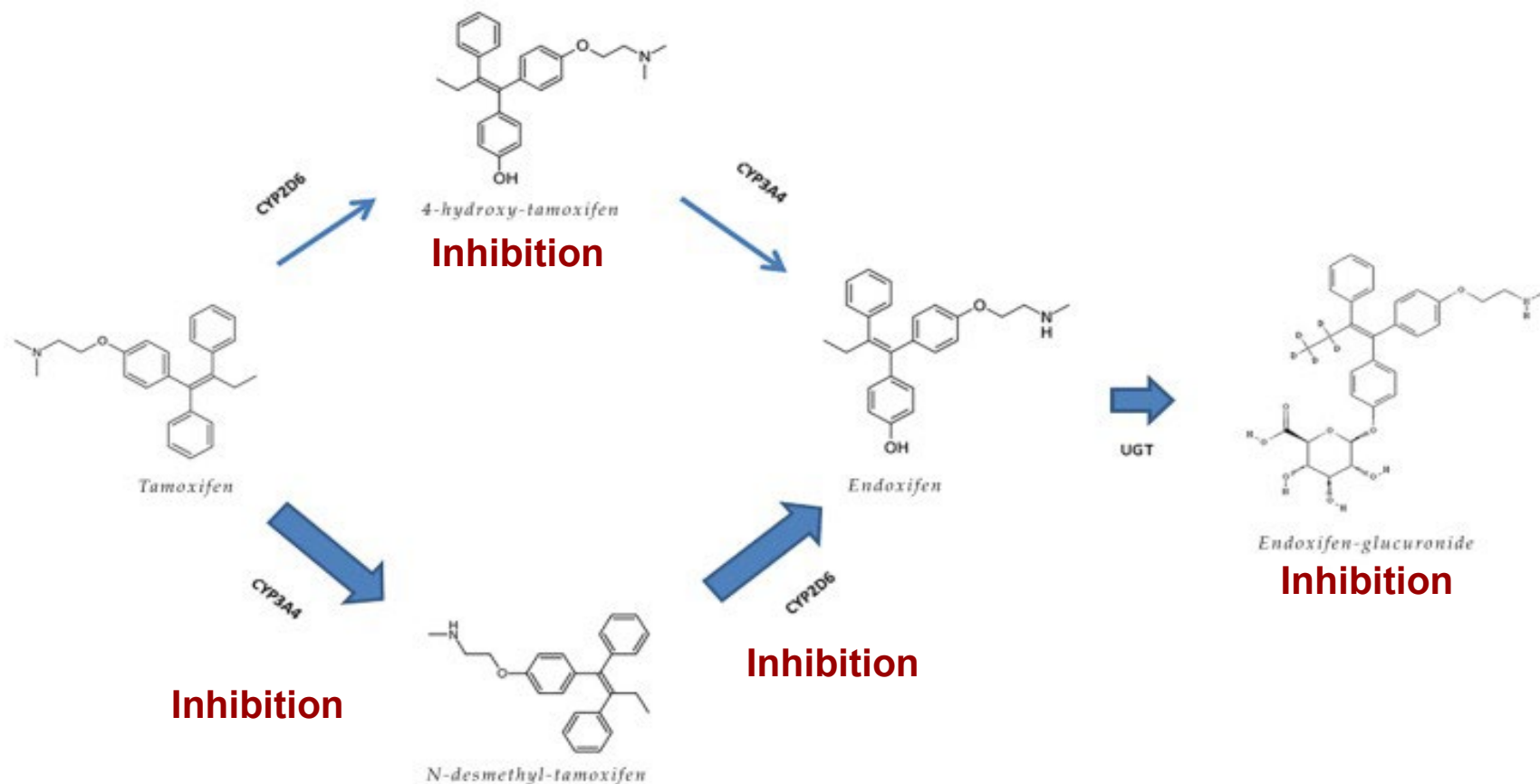
This was the first study that investigated the influence of **curcumin** (with and without piperine) on **tamoxifen pharmacokinetics**. The use of curcumin (with and without piperine) **significantly decreased tamoxifen and endoxifen pharmacokinetics**, especially in EM patients.

Patients may be deprived from optimal tamoxifen treatment, and endoxifen plasma levels **may even drop below the threshold for treatment efficacy**. Therefore, patients should be advised to stop curcumin use during tamoxifen treatment, or treatment efficacy of tamoxifen should be adequately monitored.

Cancers (Basel). 2019 Mar; 11(3): 403.  
22. doi: 10.3390/cancers11030403

## Impact of Curcumin (with or without Piperine) on the Pharmacokinetics of Tamoxifen

KG Hussarts et al.



## 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

[BMC Complement Altern Med.](#) 2019; 19: 23.

Published online 2019 Jan 18. doi: [10.1186/s12906-019-2439-2](https://doi.org/10.1186/s12906-019-2439-2),  
[U. Weissenstein](#) et al.

## **Absence of herb-drug interactions of mistletoe with the tamoxifen metabolite (E/Z)-endoxifen and cytochrome P450 3A4/5 and 2D6 in vitro**

... Especially in Europe, breast cancer patients use herbal products containing mistletoe (*Viscum album* L.). The oldest and one of the most prescribed conventional drugs for the treatment of estrogen receptor positive breast cancer is tamoxifen. Aside from positive clinical experience with the combination of tamoxifen and mistletoe, little is known about possible herb-drug interactions (HDIs) between the two products. In the present in vitro study, we investigated the effect of standardized commercial mistletoe preparations on the activity of endoxifen, the major active metabolite of tamoxifen.

### Conclusion

The in vitro results suggest **that mistletoe preparations can be used in combination with tamoxifen without the risk of HDIs.**

# 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

# 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  $6 \text{ Co}^2$

### **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

# 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 **H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-Peroxide**  
bei Ziel - Plasma Level  $\geq 350$  mg/dL ( $>20$  mM)  
Kein negativer Einfluss auf CTX / 3 Studien mit GEMCITABIN bei Pankreaskarzinom und 1 Studie aktuell mit FOLFOX + BEV = OS ++ KRAS Mutation

## Stoffwechsel / Metabolisierung

Unveränderte Ausscheidung als Ascorbat über die Niere / Abbau wie bei Kohlehydraten in  $4 \text{ H}_2\text{O}$  und  $6 \text{ Co}^2$

## Bekannte „negative Interaktionen

Inhibition der Wirkung von Bortezomib durch direkte Interaktion mit Bortezomib



# New tricks for old ponies



Vielen Dank für das  
Interesse am Thema  
Selen in der Onkologie

"I think you should be more explicit here in  
step two."