

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

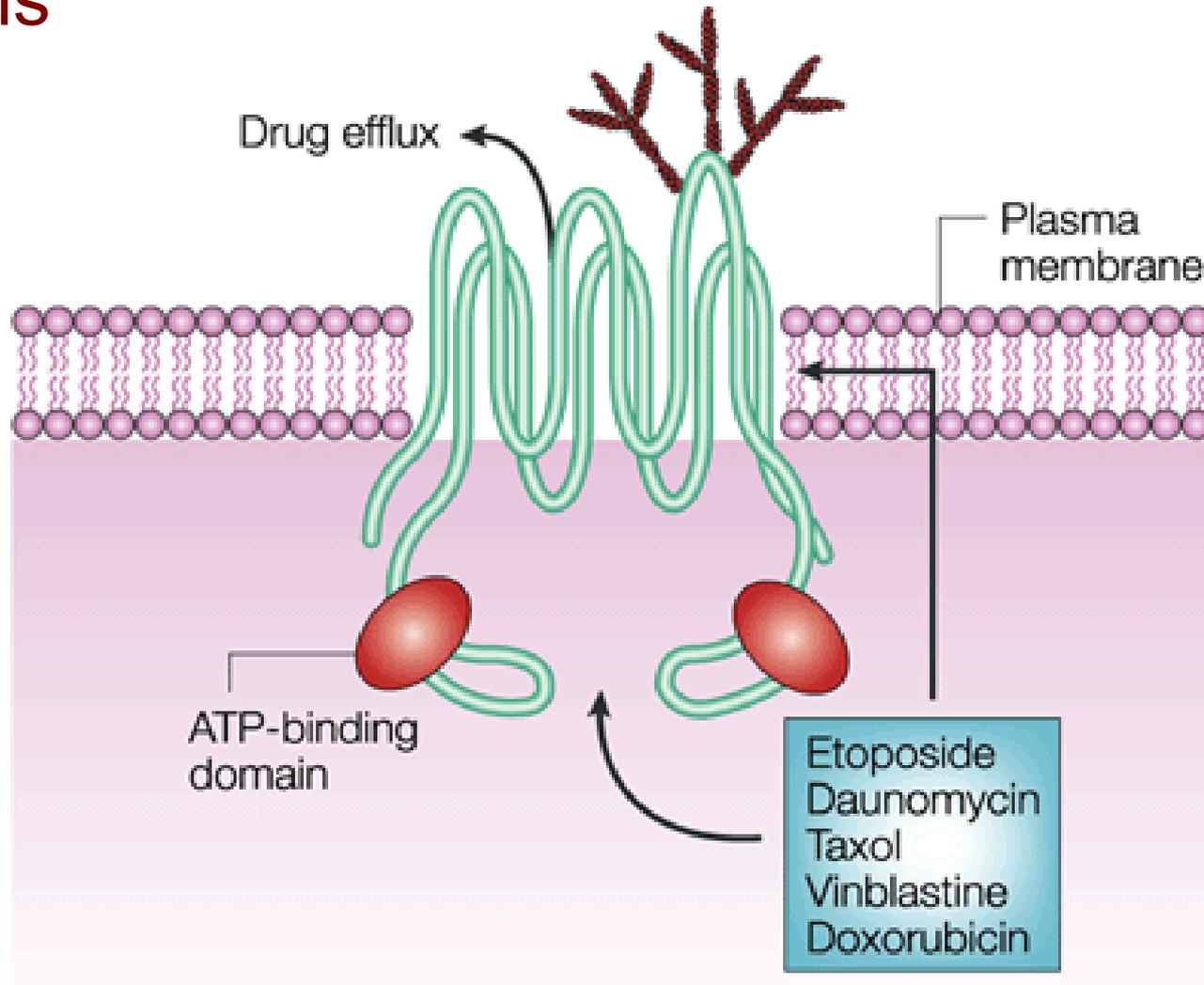
Metabolisierung / z.B. via Cytochrom-P-450-System

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

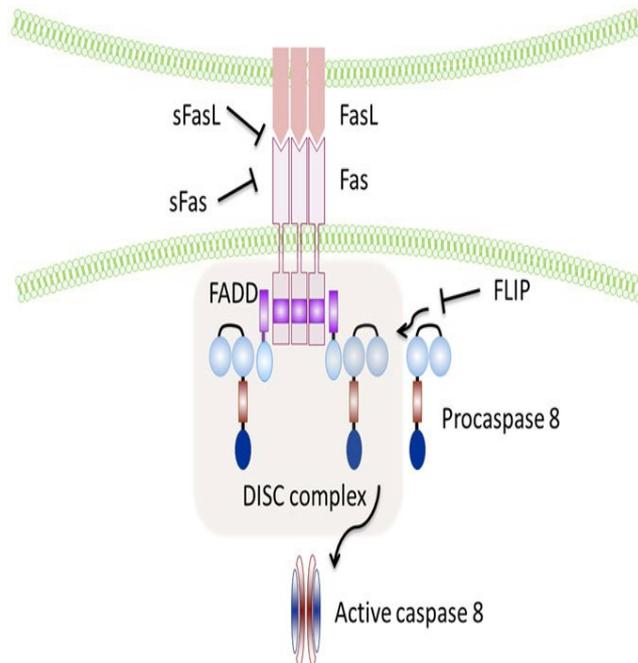
> [Anticancer Res.](#) 2007 Sep-Oct;27(5A):3075-82.

FULL TEXT LINKS



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

Song Li ¹, Yunfei Zhou, Yan Dong, Clement Ip



Nomenklatur Apoptose - Kaskade

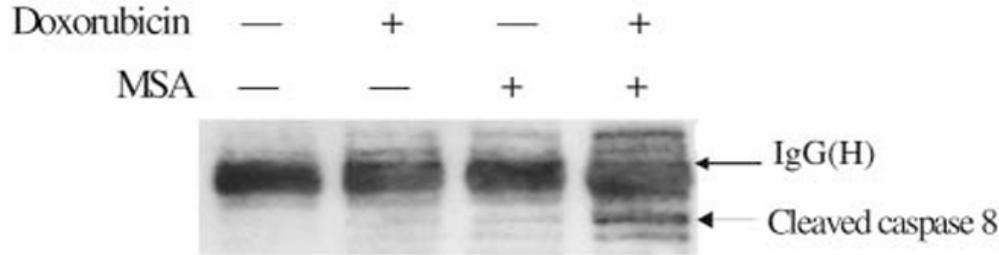
Fas FAS Rezeptor oder APO 1 oder CD 95

FasL Fas-Ligand = Zytokin, bindet an FAS

FADD Fas associated death domain

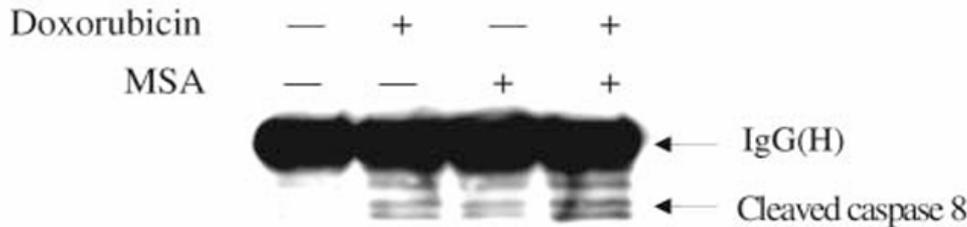
DISC death inducing signaling complex

A



Immunoprecipitation: Fas
Western blot: caspase-8

B



Immunoprecipitation: FADD
Western blot: caspase-8

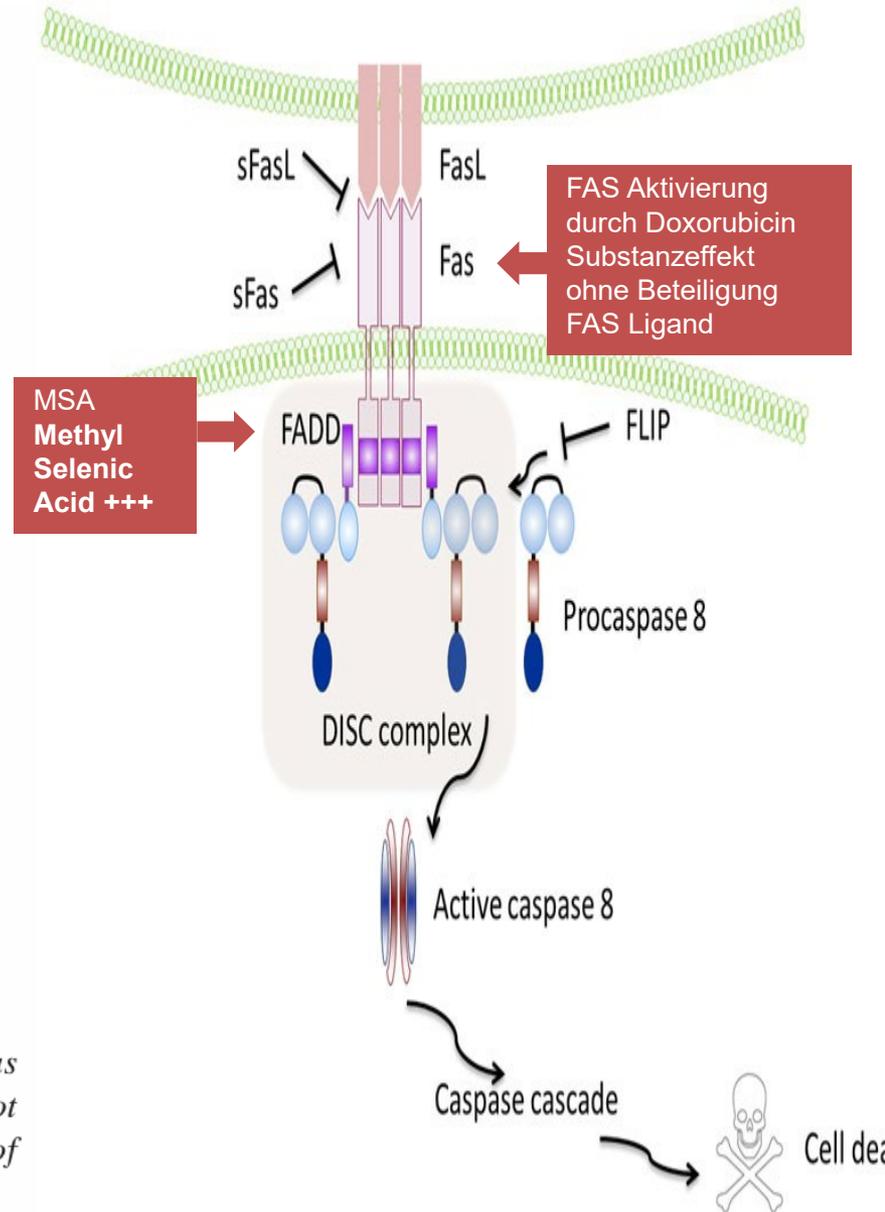


Figure 6. A) Western blot analysis of cleaved caspase-8 in Fas immunoprecipitate of doxorubicin/MSA-treated cells. B) Western blot analysis of cleaved caspase-8 in FADD immunoprecipitate of doxorubicin/MSA-treated cells.

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 = H²-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)

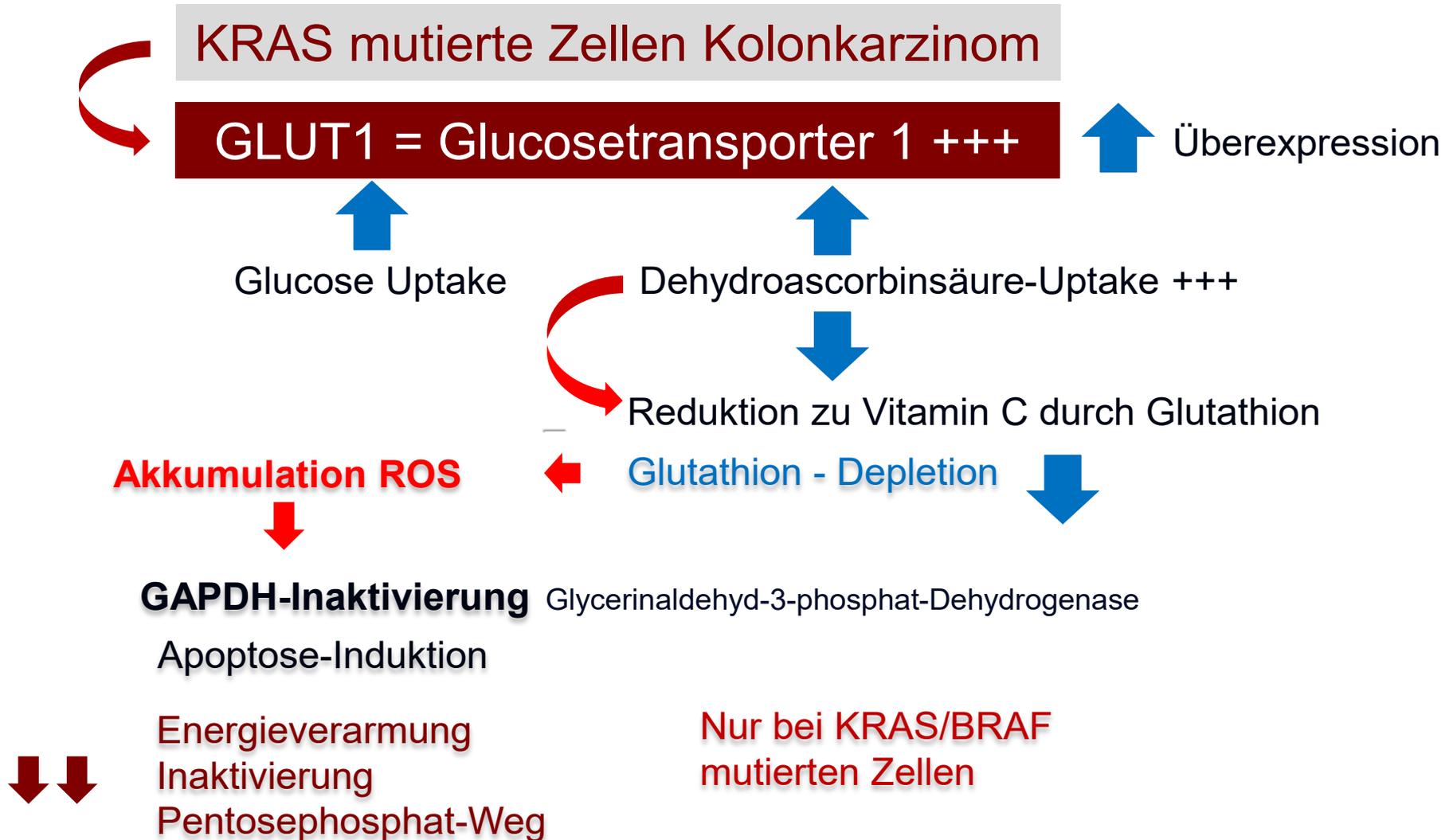
Schlussfolgerungen: Hochdosiertes Vitamin C plus Chemotherapie zeigte bei Patienten mit mCRC als Erstlinienbehandlung kein überlegenes PFS im Vergleich zur Chemotherapie, kann aber bei Patienten mit mCRC mit RAS-Mutation von Vorteil sein:

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⁺⁺ 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)²-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 / proapoptische / 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

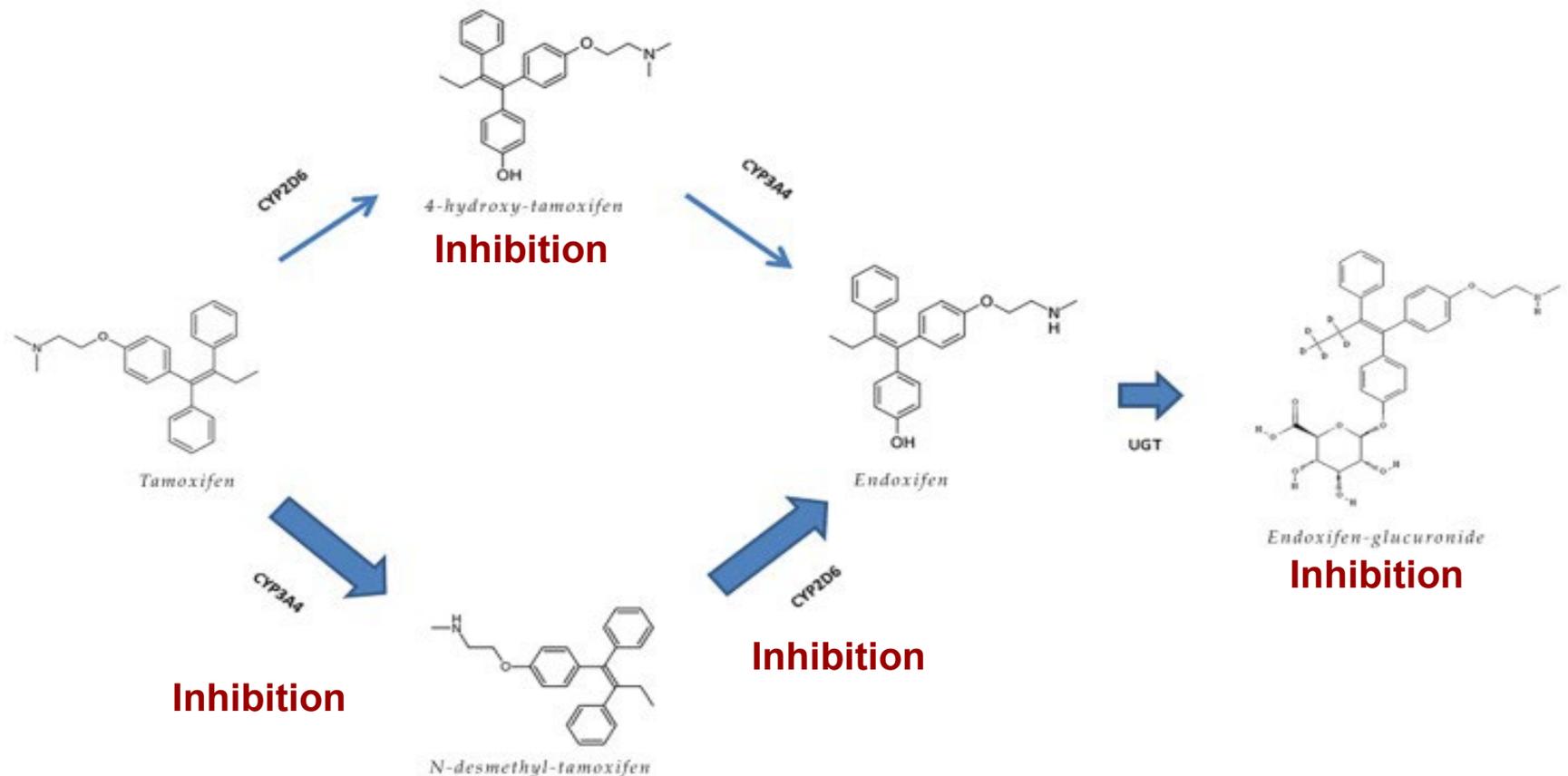
This was the first study that investigated the influence of **curcumin** (with and without piperine) on **tamoxifen pharmacokinetics**. The use of curcumin (with and without piperine) **significantly decreased tamoxifen and endoxifen pharmacokinetics**, especially in EM patients.

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 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 **H₂O₂-Peroxide**
bei Ziel - Plasma Level ≥ 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 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."