

Karsten Münstedt¹, Matthias Kalder², ¹Justus-Liebig-Universität Gießen, Fachbereich Medizin, Frauenklinik, Gießen, ²Philipps-Universität Marburg, Fachbereich Medizin, Frauenklinik, Marburg.

17. März 2011

Welche Maßnahmen unterstützen sinnvoll antihormonelle Therapien und welche sollten besser vermieden werden?

Hormontherapien stellen einen wichtigen Teil der Krebstherapie dar, allerdings führen sie zu unerwünschten Wirkungen wie Hitzewallungen und Osteoporose. Oftmals versuchen Patienten mit Hilfe von komplementären und alternativen Methoden (KAM) diese Beschwerden zu lindern. Zunächst ist es wichtig zu wissen, dass das Auftreten von Beschwerden wie Hitzewallungen die Wirksamkeit einer Behandlung anzeigt. Dieser Umstand sollte mit den Patienten kommuniziert werden, so dass diese möglicherweise die Beschwerden besser akzeptieren. Im Verhältnis zu der hohen Prävalenz von KAM im Bereich der Onkologie gibt es wenige Studien zu möglichen Interaktionen zwischen KAM und Hormontherapie. Diese meist in-vitro Studien spiegeln auch nicht unbedingt die klinische Situation wider. Entsprechend sollten Patienten dahingehend beraten werden, dass sie, wenn überhaupt, komplementäre und alternative Methoden anwenden, die nicht mit der konventionellen Medizin interferieren. Möglichkeiten diesbezüglich sind Akupunktur gegen Hitzewallungen oder die Supplementation von Kalzium und Vitamin D gegen Osteoporose. Aufgrund des Patientenwunsches nach ergänzenden Behandlungen und der Tatsache, dass sich aus Studien Hinweise ergeben, dass einige komplementäre Methoden die Hormontherapie verbessern, erscheinen Studien in diesem Bereich dringend notwendig.

In der Therapie verschiedener Tumoren kommen adjuvant oder im metastatischen Setting Hormontherapien zum Einsatz [1]. Die im Rahmen dieser Therapie verwendeten Medikamente sind:

- Gonadotropin-Releasing-Hormon-(GNRH)-Analoga
- Antiöstrogene (Tamoxifen, Torimifen)
- Gestagene (Medroxyprogesteronacetat, Megestrolacetat)
- Aromatasehemmer (Aromataseinhibitoren – Letrozol, Anastrozol; Aromataseinaktivatoren – Fulvestrant, Exemestan).

Als Voraussetzung für die Therapie mit Tamoxifen, GNRH-Analoga und Aromatasehemmern wird der Nachweis von Steroidhormonrezeptoren und die Wirkung über den Östrogenrezeptor gesehen, doch GNRH-Analoga haben auch direkt wachstumshemmende Einflüsse [2]. Die Gestagene Medroxyprogesteronacetat und Megestrolacetat wirken im Wesentlichen über den Androgenrezeptor [3]. Die Wirkungen sind aber nicht immer spezifisch, denn die genannten

Substanzen beeinflussen auch andere Stoffwechselwege, z.B. den Kortikoidstoffwechsel. Über diese „Nebenwirkungswege“ und aber auch Stoffwechselwege, die über den Östrogenrezeptor reguliert werden und die in Folge der Rezeptorblockade ausfallen, kommt es zu den unerwünschten Wirkungen der Hormontherapie. Wesentliche unerwünschte Wirkungen sind dabei für die verschiedenen Präparate:

- GNRH-Analoga – Wechseljahresbeschwerden (Hitzewallungen, Schweißausbrüche) und Osteoporose
- Antiöstrogene – Hitzewallungen, Zyklusveränderungen, Kopfschmerzen, Sehstörungen, Haarausfall
- Hoch-Dosis-Gestagene – gesteigerter Appetit, deutliche Gewichtszunahme, Hypertonus, Ödeme, Cushing-Syndrom, gesteigertes Schwitzen, Müdigkeit, Muskelkrämpfe, Thrombosen
- Aromatasehemmer – Hitzewallungen, trockene Schleimhäute, Knochen- und Gelenkbeschwerden.

Patienten, denen diese Medikamente im Rahmen der Tumorerkrankung empfohlen wurden, leiden mehr oder weniger unter den oben genannten Nebenwirkungen. Von komplementärmedizinischer Seite werden verschiedene Möglichkeiten der Behandlung angeboten, doch in diesem Zusammenhang stellen sich die Fragen danach, ob diese Methoden effektiv sind, sowie ob und inwieweit diese Methoden die Wirksamkeit der endokrinen Therapie beeinträchtigen.

Wichtig erscheint es, darauf hinzuweisen, dass gerade die klassischen unerwünschten Wirkungen bei der Antihormontherapie, wie z.B. das Auftreten von Wechseljahresbeschwerden ein typisches Zeichen für den gelungenen therapeutischen Hormonentzug darstellen und somit als ein Ansprechen der Therapie zu verstehen sind. In einer Studie lag die Rezidivrate bei Frauen mit Brustkrebs mit Hitzewallungen bei 12,9% im Vergleich zu 21% bei Frauen ohne Hitzewallungen. Durch diesen Nachweis stellte sich das Auftreten von Hitzewallungen als härtester Prädiktor des Brustkrebs-spezifischen Überlebens dar [4]. Wenn also die unerwünschte Wirkung „Hitzewallungen“ und möglicherweise auch die anderen Symptome und Beschwerden Ausdruck einer effektiven Behandlung sind, erscheint es wichtig, diesen Umstand auch den Patientinnen mitzuteilen. Dieser Aspekt der Aufklärung könnte entscheidend dazu beitragen, dass Patientinnen die unerwünschten Wirkungen besser akzeptieren können, anstatt durch additive Medikation deren Wirkung gar zu beeinträchtigen.

Im Folgenden werden zwei wichtige Beschwerden herausgegriffen und die therapeutischen komplementärmedizinischen Möglichkeiten vorgestellt und diskutiert.

Wechseljahresbeschwerden (Hitzewallungen, Schweißausbrüche)

Zur Therapie von Wechseljahresbeschwerden bei gesunden Frauen wird eine Vielzahl von Möglichkeiten angeboten, unter anderem Extrakte der Trauben-Silberkerze (*Actaea racemosa*, *Cimicifuga racemosa*) mit östrogenartigen Wirkungen, Nachtkerzenöl mit Omega-6-Fettsäuren, Sojaprodukte, Rotklee, Vitamin E, Akupunktur und Medikamente aus dem Bereich der Traditionellen chinesischen Medizin [5]. Doch es stellt sich die Frage, inwieweit manche dieser Interventionen nicht auch die Wirksamkeit einer antihormonellen Therapie kompromittieren würden. Aktuell beschäftigte sich eine Cochrane-Analyse mit dieser Fragestellung. Dabei wurden bekanntermaßen nur randomisierte, kontrollierte Studien berücksichtigt. Die Analyse ergab, dass

Clonidin, selektive Serotonin-Reuptakehemmer, Serotonin-Noradrenalin-Reuptakehemmer, Gabapentin und Entspannungstherapie einen geringen bis moderaten Effekt im Hinblick auf die Reduktion von Hitzewallungen haben [6]. Homöopathie, Vitamin E, Magnetfeldtherapie und Akupunktur wurden in dieser Analyse als nicht wirksam beurteilt [6]. Vitamin E (800 IU/d) wurde in einer früheren Analyse allerdings positiv bewertet, da sich die Zahl der Hitzewallungen im Schnitt um eine Hitzewallung täglich reduzierte [7]. Auch zeigt eine aktuelle Studie, dass Akupunktur im direkten Vergleich zu Serotonin-Noradrenalin-Reuptakehemmern (Venlafaxin) keinesfalls unterlegen ist, jedoch im Hinblick auf das Nebenwirkungsprofil deutlich günstiger ist [8].

Das vordringliche Ziel besteht darin, die Compliance der Patientin durch Aufklärung, motivierende Begleitung und Linderung der Beschwerden zu unterstützen. Hierzu eignen sich Entspannungstherapie, Akupunktur oder Vitamin E Applikation, welche nacheinander und additiv probatorisch zum Einsatz kommen können, bevor die sicherlich nebenwirkungsreicheren konventionellen Methoden Anwendung finden sollten.

Osteoporose

Eine Hormontherapie kann mit Osteoporose, Osteopenie und Knochenbrüchen einhergehen. Bisphosphonate stellen die derzeit beste Vorbeugungs- und Behandlungsmöglichkeit in dieser Situation dar. Eine Behandlung mit dem Rank-Ligand-Inhibitor Denosumab ist für diese Indikationen auch als sinnvoll zu erachten. In der täglichen Beratung von Patientinnen zeigt sich, dass auch hier Methoden der komplementären und alternativen Medizin häufig zur Anwendung kommen. Für Nicht-Tumorpatienten konnte man zeigen, dass am häufigsten Multivitamine, Akupunktur, Tai Chi und Yoga angewendet werden [9]. Doch für alle diese Methoden liegen kaum Daten vor, die eine Wirksamkeit belegen würden. Yoga scheint unter diesen Methoden allerdings eine sinnvolle Alternative zu sein [10]. Von größter Bedeutung jedoch ist es, dass alle Maßnahmen unterbleiben, die zu einem verstärkten Knochenverlust führen, d.h., Patienten muss geraten werden, sich regelmäßig körperlich zu betätigen und auf das Rauchen und exzessiven Alkoholgenuss zu verzichten [11]. Im Hinblick auf die so genannten sanften Methoden ist die diätetische Zufuhr und Supplementation von Kalzium und Vitamin D wohl geeignet, die Knochendichte zu erhalten [12]. Zumindest bei Frauen wirken sich beide Maßnahmen nicht negativ auf das onkologische Krankheitsgeschehen aus. Bei prämenopausalen Frauen konnte sogar gezeigt werden, dass eine hohe Kalziumzufuhr mit einer geringeren Brustkrebsinzidenz verknüpft ist. Vitamin D hat sich als protektiv gegen 17 verschiedene Arten von Malignomen herausgestellt [13]. Hingegen sollte bei Männern eine Kalzium-Supplementation streng indiziert werden, da in mehreren Studien in solchen Fällen eine höhere Prostatakarzinominzidenz festgestellt wurde [14]. Auf Sport als therapeutische Option sollte hingewiesen werden, die eine Osteoporoseprophylaxe möglicherweise ergänzt und sich positiv auf das Wohlbefinden (Fatigue) und das Rezidivgeschehen auswirkt [15, 16].

Substanzen, die die Wirkung von Hormontherapien möglicherweise beeinflussen

Eine medikamentöse Hormontherapie kann auf vielfältige Art und Weise in ihrem Ergebnis beeinflusst werden, sodass die Effektivität der Behandlung kompromittiert wird oder sogar schädliche Wirkungen eintreten. Dabei beeinträchtigen eine höhere Elimination der Wirksubstanz, die geringere Aktivierung der Wirkstoffe, antagonistische Interferenzen und die

Aktivierung des zellulären Efflux in Tumorzellen die Wirksamkeit der Therapie, während eine geringere Elimination und die vermehrte Aktivierung von Vorstufen der Hormone zu einer erhöhten Toxizität führen können [17]. Insbesondere Methoden der Komplementärmedizin können den Medikamentenstoffwechsel beeinflussen, der darüber hinaus auch von der Genetik der behandelten Person abhängt [18]. Für die meisten der Methoden existieren keine oder nur wenige Informationen über die Beeinflussung des Stoffwechsels. Beispielsweise konnten bei einer aktuellen Medline-Abfrage (November 2010) mit den Stichworten tamoxifen und mistletoe keine Einträge gefunden werden. Aufgrund der individuell unterschiedlichen Verstoffwechslung der Medikamente und den häufigen Vielstoffgemischen in der Komplementärmedizin sind die Auswirkungen einer komplementärmedizinischen Therapie nicht absehbar. Die wenigen bislang vorliegenden Erkenntnisse sollen im Folgenden vorgestellt werden.

Substanzen, die die Wirkung von Hormontherapien möglicherweise verbessern

In-vitro Daten zeigen, dass die Wirksamkeiten von Tamoxifen und Selen bei Brustkrebs- und Endometriumkarzinomzellen synergistisch wirken und dass Selen eine Tamoxifen-Resistenz überwinden kann [19, 20]. Vergleichbare Befunde gibt es auch für grünen Tee, wobei hier noch gezeigt werden konnte, dass grüner Tee bei Östrogenrezeptor-negativen Zellen zu einer erneuten Rezeptorexpression führt und damit gegenüber Tamoxifen sensibilisiert [21, 22]. Doch die Frage, ob und inwieweit sich diese Befunde auf die Klinik übertragen lassen, bleibt offen. Zu möglichen Wechselwirkungen von Mikronährstoffen mit Tamoxifen liegt eine Studie vor. Diese untersuchte den Effekt von 100 mg Coenzym Q10, 10 mg Riboflavin und 50 mg Niacin in Kombination mit Tamoxifen auf die Tumormarker CEA und CA153 bei Brustkrebspatientinnen und berichtete keine negativen Effekte [23]. Allerdings ist die Methodik dieser Analyse nicht schlüssig. Hier scheint nur ein Kollektiv von Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom beobachtet worden zu sein und die Tumormarkerverläufe unter verschiedenen Modalitäten wurden miteinander verglichen. In diesem Zusammenhang sei erwähnt, dass Vitamin A keinen positiven Effekt auf die Wirksamkeit von Tamoxifen zu haben scheint, denn eine Präventionsstudie bei Frauen mit einem Karzinom im Frühstadium, intraepithelialer Neoplasie oder hohem Brustkrebsrisiko fand keinen positiven Effekt der Tamoxifen/Vitamin A-Kombination [24].

Substanzen, die die Wirkung von Hormontherapien möglicherweise beeinträchtigen

Substanzen mit östrogenartiger Wirkung, z.B. Sojaflavonoide (Genistein), haben in in-vitro und in-vivo experimentellen Ansätzen gezeigt, dass sie die Wirkungen von Antiöstrogenen oder Aromatasehemmern zumindest teilweise hemmen können [25]. Diese Befunde haben dazu geführt, dass Patientinnen mit Brustkrebs von einer Soja-haltigen Diät abgeraten wird, zumal sich die Vermutung, dass Soja-flavonoide Hitzewallungen lindern könnten, nicht bestätigt hat [26]. Eine aktuelle Nachbeobachtungsstudie zeigt jedoch, dass Brustkrebspatientinnen unter einer Sojadiät bessere Überlebenschancen haben [27]. Des Weiteren können die erwähnten Extrakte der Trauben-Silberkerze (*Actaea racemosa*, *Cimicifuga racemosa*), der Keuschlammfrüchte (*Agnus castus*), Omega-3-Fettsäuren, Knoblauch, Ginseng, Rosenwurz, Ginko, Echinacin und Baldrian die Wirksamkeit von Tamoxifen oder Aromatasehemmern beeinflussen [28]. Doch die Analyse zu Soja zeigt, dass sich in-vitro Daten nicht unbedingt auf die Situation in-vivo übertragen lassen. Insofern lassen sich die Befürchtungen nicht durch klinische Daten substantiieren. Bedenkt man, dass die genannten Substanzen neben der mehr oder weniger

direkten Beeinflussung der Hormonwirkung auch den CYP2D6-medierte Stoffwechsel beeinflussen, erscheinen klinische Untersuchungen notwendig [29].

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass Interaktionen von komplementärmedizinischen Methoden und Nahrungsmitteln mit einer Hormontherapie höchst unzureichend erforscht sind. Im Hinblick auf die Prävalenz der Anwendung komplementärer Methoden und im Sinne der Patientensicherheit, zum Beispiel in Ländern, in denen Soja einen wichtigen Nahrungsbestandteil darstellt, erscheinen zukünftige Studien zu diesem Thema zwingend notwendig. Unabhängig von pharmakologischen Interventionen erscheint es sinnvoll, dass unter Berücksichtigung der Inzidenz von Zweitumoren ein Body-Mass-Index im Normbereich angestrebt wird, auch wenn Studien bislang keinen Einfluss des erhöhten Körpergewichts auf die Wirksamkeit der Hormontherapie gezeigt haben, obwohl im Fettgewebe Östrogene produziert werden [30].

0 Prof. Dr. med. Karsten Münstedt

Frauenklinik
Klinikstrasse 32
35392 Gießen

Tel.: 0641 99 45200

Email: Karsten.muenstedt@gyn.med.uni-giessen.de

Abstract

Karsten Münstedt¹, Matthias Kalder², ¹Justus-Liebig-Universität Gießen, Fachbereich Medizin, Frauenklinik, Gießen, ²Philipps-Universität Marburg, Fachbereich Medizin, Frauenklinik, Marburg.

Hormonal therapies may be important parts of an anti-cancer treatment, however, they may be associated with some side effects like hot flushes and osteoporosis. Often patients try to reduce these symptoms or improve prognosis using medications from the field of complementary and alternative medicine. First, it may be worthwhile to note that symptoms like hot flushes indicate efficacy of the treatment. This should be communicated to the patients and hopefully the prospect of receiving an effective medication may help them to better tolerate the symptoms. In relation to the high prevalence of CAM in the field of oncology there is too little research regarding possible drug interactions with hormonal therapy. There are examples that data from in vitro studies do not reflect the clinical situation. Thus patients who want to treat side effects using methods from complementary medicine should be advised to select methods, which are unlikely to interfere with the medication, like acupuncture for hot flushes or supplementation of calcium and vitamin D for osteoporosis. Since there are findings, which suggest that complementary methods could improve hormonal therapies, studies in this field are highly recommended.

Keywords: CAM, complementary medicine, hormone, drug interactions

Literatur

1. Jordan VC, Brodie AM. Development and evolution of therapies targeted to the estrogen receptor for the treatment and prevention of breast cancer. *Steroids* 2007; 72: 7-25.
2. Chamson-Reig A, Sorianello EM, Catalano PN, et al. Gonadotropin-releasing hormone signaling pathways in an experimental ovarian tumor. *Endocrinology* 2003; 144: 2957-66.
3. Poulin R, Baker D, Poirier D, et al. Multiple actions of synthetic 'progestins' on the growth of ZR-75-1 human breast cancer cells: an in vitro model for the simultaneous assay of androgen, progestin, estrogen, and glucocorticoid agonistic and antagonistic activities of steroids. *Breast Cancer Res Treat* 1991; 17: 197-210.
4. Mortimer JE, Flatt SW, Parker BA, et al. WHEL Study Group. Tamoxifen, hot flashes and recurrence in breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2008; 108: 421-6.
5. Kronenberg F, Fugh-Berman A. Complementary and alternative medicine for menopausal symptoms: a review of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med* 2002; 137: 805-13.
6. Rada G, Capurro D, Pantoja T, et al. Non-hormonal interventions for hot flashes in women with a history of breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010 Sep 8;(9):CD004923.
7. Greenlee H, Hershman DL, Jacobson JS. Use of antioxidant supplements during breast cancer treatment: a comprehensive review. *Breast Cancer Res Treat* 2009; 115: 437-452.
8. Walker EM, Rodriguez AI, Kohn B, et al. Acupuncture versus venlafaxine for the management of vasomotor symptoms in patients with hormone receptor-positive breast cancer: a randomized controlled trial. *J Clin Oncol* 2010; 28: 634-40
9. Mak JC, Faux S. Complementary and alternative medicine use by osteoporotic patients in Australia (CAMEO-A): a prospective study. *J Altern Complement Med* 2010; 16: 579-84.
10. Tüzün S, Aktas I, Akarirmak U, et al. Yoga might be an alternative training for the quality of life and balance in postmenopausal osteoporosis. *Eur J Phys Rehabil Med* 2010; 46: 69-72.
11. Cosman F. The prevention and treatment of osteoporosis: a review. *Med Gen Med*. 2005 May 11;7(2):73. Saad F, Adachi JD, Brown JP, et al. Cancer treatment-induced bone loss in breast and prostate cancer. *J Clin Oncol*. 2008; 26: 5465-76.
12. Moyad MA. Complementary therapies for reducing the risk of osteoporosis in patients receiving luteinizing hormone-releasing hormone treatment/orchiectomy for prostate cancer: a review and assessment of the need for more research. *Urology* 2002; 59(4 Suppl 1):34-40.
13. Grant WB, Garland CF, Gorham ED: An estimate of cancer mortality rate reductions in Europe and the US with 1,000 IU of oral vitamin D per day. *Recent Results Cancer Res* 2007; 174: 225-234.
14. Giovannucci E, Liu Y, Stampfer MJ, et al. A prospective study of calcium intake and incident and fatal prostate cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006; 15: 203-10.
15. Labourey JL. Physical activity in the management of cancer-related fatigue induced by oncological treatments. *Ann Readapt Med Phys* 2007; 50: 445-54
16. Spence RR, Heesch KC, Brown WJ. Exercise and cancer rehabilitation: a systematic review. *Cancer Treat Rev* 2010; 36: 185-94.
17. Seely D, Oneschuk D. Interactions of natural health products with biomedical cancer treatments. *Curr Oncol* 2008; 15 Suppl 2:s109.es81-10.es86.
18. Robert J, Morvan VL, Smith D, et al. Predicting drug response and toxicity based on gene polymorphisms. *Crit Rev Oncol Hematol* 2005; 54: 171-96.
19. Li Z, Carrier L, Rowan BG. Methylseleninic acid synergizes with tamoxifen to induce caspase-mediated apoptosis in breast cancer cells. *Mol Cancer Ther* 2008; 7: 3056-63.
20. Shah YM, Al-Dhaheri M, Dong Y, et al. Selenium disrupts estrogen receptor (alpha) signaling and potentiates tamoxifen antagonism in endometrial cancer cells and tamoxifen-resistant breast

cancer cells. *Mol Cancer Ther* 2005; 4: 1239-49.

21. Sartippour MR, Pietras R, Marquez-Garban DC, et al. The combination of green tea and tamoxifen is effective against breast cancer. *Carcinogenesis* 2006; 27: 2424-33.
22. Li Y, Yuan YY, Meeran SM, et al. Synergistic epigenetic reactivation of estrogen receptor-alpha (ERalpha) by combined green tea polyphenol and histone deacetylase inhibitor in ERalpha-negative breast cancer cells. *Mol Cancer* 2010; 9: 274.
23. Premkumar VG, Yuvaraj S, Vijayasarathy K, et al. Effect of coenzyme Q10, riboflavin and niacin on serum CEA and CA 15-3 levels in breast cancer patients undergoing tamoxifen therapy. *Biol Pharm Bull* 2007; 30: 367-70.
24. Decensi A, Robertson C, Guerrieri-Gonzaga A, et al. Randomized double-blind 2x2 trial of low-dose tamoxifen and fenretinide for breast cancer prevention in high-risk premenopausal women. *J Clin Oncol* 2009; 27: 3749-56.
25. Ju YH, Doerge DR, Woodling KA, et al. Dietary genistein negates the inhibitory effect of letrozole on the growth of aromatase-expressing estrogen-dependent human breast cancer cells (MCF-7Ca) in vivo. *Carcinogenesis* 2008; 29: 2162-8.
26. Quella SK, Loprinzi CL, Barton DL, et al. Evaluation of soy phytoestrogens for the treatment of hot flashes in breast cancer survivors: A North Central Cancer Treatment Group Trial. *J Clin Oncol* 2000; 18: 1068-74.
27. Shu XO, Zheng Y, Cai H, et al. Soy food intake and breast cancer survival. *JAMA* 2009; 302: 2437-43.
28. Malekzadeh F, Rose C, Ingvar C, et al. [Natural remedies and hormone preparations--potential risk for breast cancer patients. A study surveys the use of agents which possibly counteract with the treatment] *Lakartidningen* 2005; 102: 3226-8, 3230-1.
29. Gurley BJ, Swain A, Hubbard MA, et al. Clinical assessment of CYP2D6-mediated herb-drug interactions in humans: effects of milk thistle, black cohosh, goldenseal, kava kava, St. John's wort, and Echinacea. *Mol Nutr Food Res* 2008; 52: 755-63.
30. Dignam JJ, Wieand K, Johnson KA, et al. Obesity, tamoxifen use, and outcomes in women with estrogen receptor-positive early-stage breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95: 1467-76.

Quelle: