

Deutsche Übersetzung aus: In Vivo (2010) im Druck

Verbesserte Verträglichkeit der Antihormontherapie bei Brustkrebspatientinnen durch komplementärmedizinische Behandlung

Uhlenbruck¹, G., van Leendert², R., Schneider³, B. und Beuth⁴, J.

¹ Institut für Immunbiologie, Universität zu Köln;

² Medical Data Research (MDR)-CRO, Düsseldorf;

³ Institut für Biometrie, Medizinische Hochschule Hannover;

⁴ Institut zur wissenschaftlichen Evaluation naturheilkundlicher Verfahren
an der Universität zu Köln, Joseph-Stelzmann-Str. 9, 50931 Köln.

Eine klinische Untersuchung wurde durchgeführt, um den Nutzen der Komplementärmedizin bei Brustkrebspatientinnen zu untersuchen, die sich einer Antihormontherapie unterzogen.

Die Patientinnen (n=129) wurden entsprechend der aktuellen Leitlinie behandelt und erhielten für 8 Wochen komplementär zur (Anti)Hormontherapie (HT) eine Spezialkombination aus Natrium-Selenit, proteolytischen Enzymen (Bromelain und Papain) und *Lens culinaris*-Lektinzubereitung. In Prüfbögen wurde die Selbstbeurteilung von Nebenwirkungen der Antihormontherapie (u. a. Gelenksbeschwerden, Schleimhauttrockenheit; primäre Untersuchungsziele) anhand einer Punkteskala (Score) von 1 (keine Nebenwirkungen/optimale Verträglichkeit) bis 6 (übermäßige Nebenwirkungen /äußerst schlechte Verträglichkeit) dokumentiert. Die Evaluation der Beschwerden erfolgte vor sowie nach 4- und 8-wöchiger komplementärer Begleittherapie zur HT.

Die Ausprägung der primären Nebenwirkungen (Mittelwert des Scores)

Gelenksbeschwerden besserten sich von 4.2 (vor Therapie) auf 3.2 (nach 4-wöchiger Therapie) zu 2.7 (nach 8-wöchiger Therapie). Schleimhauttrockenheit besserte sich von 3.7 (vor Therapie) auf 2.9 (nach 4-wöchiger Therapie) zu 2.6 (nach 8-wöchiger Therapie). Die Minderung beider Nebenwirkungen der HT war statistisch signifikant ($p < 0.001$ nach 4 Wochen bzw. $p < 0.0001$ nach 8 Wochen). Diese Untersuchung deutet auf Vorteile einer indikationsabhängigen komplementärmedizinischen Behandlung bei Brustkrebspatientinnen hin, wie z.B. Verringerung von Nebenwirkungen der HT.

Schlüsselwörter:

Brustkrebs; Antihormontherapie; Komplementärmedizin (Equizym®MCA); Nebenwirkungen; Verträglichkeit.

Brustkrebs ist weltweit die häufigste Ursache von Krebstodesfällen bei Frauen. Insgesamt steigt die Häufigkeit von Brustkrebs mit dem Alter; dabei kommt es während des vierten Lebensjahrzehnts zu einem schnellen Anstieg, der danach zwar anhält, aber langsamer wird (1,2). Krebserkrankungen erfordern diagnostische und therapeutische Maßnahmen, die auf Qualität, Unbedenklichkeit und Wirksamkeit geprüft sind. Grundlage der Bewertung sind klinische Studien der Evidenzgrade I oder II (randomisierte kontrollierte Studien/RCT oder epidemiologische Kohortenstudien) in Übereinstimmung mit Empfehlungen des Centre for Evidence-Based Medicine, Universität Oxford, Vereinigtes Königreich (3). Diesen Anforderungen entsprechend haben sich Operation, Chemo-(CT), Strahlen-(ST) und Hormontherapie (HT) als Goldstandard in der Behandlung von Brustkrebskrankungen herauskristallisiert. Diese Therapieformen haben sich in kontrollierten Studien, abhängig von Tumorart und Tumorstadium, als tumordestruktiv und kurativ erwiesen (4).

Die evidenzbasierte Behandlung des Brustkrebses folgt den Empfehlungen internationaler Expertengremien. Sie werden während der Kongresse in St. Gallen und San Antonio regelmäßig aktualisiert und umfassen indikationsabhängig Operation, CT, ST und HT (5,6).

Die Komplementärmedizin wird weltweit von Patientinnen nachgefragt. Insbesondere junge Frauen, gebildete und der höheren sozioökonomischen Klasse angehörende Patientinnen zeigen Interesse

an Methoden, die die Standardbehandlung optimieren und die Lebensqualität bewahren können (7,8).

Die Amerikanische Krebsgesellschaft definiert Komplementärmedizin als Maßnahmen, die begleitend mit einer medizinischen Standardbehandlung durchgeführt werden (9). Wenn komplementäre Behandlungsmaßnahmen indikationsbezogen durchgeführt werden, können sie zur Reduktion von Nebenwirkungen der Standardtherapien sowie zur Verbesserung von Lebensqualität beitragen (7,8,9). Einige komplementärmedizinische Behandlungsverfahren sind bisher wissenschaftlich überprüft worden, wie z.B. Ernährung, Sport, Psychoonkologie (10). Definierte komplementärmedizinische Medikationen wie z.B. Natrium-Selenit und proteolytische Enzyme zeigten in EBM-Level I und II Studien Vorteile, wie z.B. Reduktion von unerwünschten Nebenwirkungen der CT und ST und Verbesserung der Lebensqualität (11,12,13), während andere, z.B. *Lens culinaris* Lektin traditionelle Naturheilmittel sind, die Schleimhautoberflächen stabilisieren (14).

Diese klinische Untersuchung wurde durchgeführt, um die Wertigkeit einer komplementärmedizinischen Behandlung mit Natrium-Selenit, proteolytischen Enzymen und einer speziellen *Lens culinaris* Lektinzubereitung zur Minderung von Nebenwirkungen (Gelenksbeschwerden, Schleimhauttrockenheit) der HT bei Brustkrebspatientinnen zu untersuchen.

Patientinnen und Methoden

Patientinnen.

Patientinnen mit histologisch gesichertem Brustkrebs (n=129), die sich einer HT in Anlehnung an die aktuelle Leitlinie unterzogen, wurden in diese klinische Untersuchung aufgenommen. Alle Patientinnen litten anamnestisch unter therapiebedingten Gelenkbeschwerden und Schleimhauttrockenheit (= primäre Zielkriterien).

Komplementärmedizinische Behandlung.

Die Patientinnen erhielten komplementär zur Antihormontherapie, Tabletten (Equizym® MCA, PZN 6640019, MK Pharma), die definierte Mengen Natrium-Selenit (300 µg/Tag), proteolytische Enzyme (Bromelain 2000 FIP Einheiten/Tag und Papain 2000 FIP Einheiten/Tag) und *Lens culinaris* Lektinzubereitung (20 mg/Tag) enthielten.

Es wurden Prüfbögen verwendet, um die selbst beurteilte Wirksamkeit der komplementärmedizinischen Behandlung zu dokumentieren. Sie wurden konzipiert in Anlehnung an validierte EORTC Fragebögen und sollten indikationsbezogene Parameter bezüglich Nebenwirkungen der HT (z. B. Schleimhauttrockenheit, Gelenkbeschwerden) evaluieren. Die Patientinnen wurden routinemäßig vor Beginn sowie 4 und 8 Wochen nach Anwendung der komplementärmedizinischen Therapie befragt. Die Intensität der Beschwerden wurde anhand einer Punktbewertung auf einer Skala von 1 (geringste Intensität; keine Beschwerden) bis 6 (größte Intensität; sehr starke Beschwerden) quantifiziert. Angaben von Zwischenwerten waren möglich und wurden durch Addition von 0.5 zum kleineren Zwischenwert kodiert. Es wurden Mittelwerte der Scores für Verträglichkeit bzw. Symptome der adjuvanten HT berechnet, um den Stellenwert dieser komplementärmedizinischen Behandlung zu untersuchen.

Die Unterschiede der Mittelwerte der Scores zwischen definierten Untersuchungszeiträumen (vor Beginn sowie nach 4- und 8-wöchiger komplementärmedizinischer Behandlung) wurden mit dem verbundenen t-Test überprüft.

| | Hormonrezeptorblocker | | Aromatasehemmer | | Gesamt | |
|--------------------|-----------------------|-------|-----------------|-------|--------|--------|
| | Anzahl | % | Anzahl | % | Anzahl | % |
| keine GnRH Analoga | 57 | 80,3% | 56 | 96,6% | 113 | 87,6% |
| GnRH Analoga | 14 | 19,7% | 2 | 3,4% | 16 | 12,4% |
| Gesamt | 71 | 55,0% | 58 | 45,0% | 129 | 100,0% |

Tabelle 1: Antihormonelle Therapien

Ergebnisse

Insgesamt wurden 129 evaluierbare Brustkrebspatientinnen in diese klinische Untersuchung aufgenommen. Das mittlere Alter der Patientinnen betrug 50.5 Jahre, die Häufigkeiten antihormoneller Therapeutika sowie UICC Stadien sind in Tabellen 1 und 2 aufgeführt. Alle Patientinnen litten zu Beginn der Untersuchung unter Nebenwirkungen der Antihormontherapie (Gelenkbeschwerden, trockene Schleimhäute).

Die Ausprägung der Nebenwirkungen unter HT vor und nach komplementärmedizinischer Verabreichung von Natrium-Selenit, proteolytischen Enzymen und einer *Lens culinaris* Lektinzubereitung wurde mittels Selbstbeurteilung durch die Patientinnen untersucht. Abbildung 1 dokumentiert, dass die Ausprägung von Gelenkbeschwerden (4.2) und Schleimhauttrockenheit (3.7) sich unter komplementärmedizinischer Behandlung nach 4 Wochen (Gelenkbeschwerden: 3.2; Schleimhauttrockenheit: 2.9) sowie nach

| UICC Stadium | Anzahl | | % | |
|--------------|--------|--------|--------|---|
| | Anzahl | % | Anzahl | % |
| Stadium 0 | 3 | 2,3% | | |
| Stadium I | 43 | 33,3% | | |
| Stadium IIA | 39 | 30,2% | | |
| Stadium IIB | 25 | 19,4% | | |
| Stadium IIIA | 12 | 9,3% | | |
| Stadium IIIB | 3 | 2,3% | | |
| Stadium IV | 4 | 3,1% | | |
| Gesamt | 129 | 100,0% | | |

Tabelle 2. UICC Stadien

8 Wochen (Gelenkbeschwerden: 2.7; Schleimhauttrockenheit: 2.6) statistisch signifikant ($p < 0.001/0.0001$) bessert. Bezüglich Schleimhauttrockenheit milderte sich die Symptomatik hauptsächlich und statistisch signifikant an Augen und Vagina (Abbildung 1).

Therapiebedürftige unerwünschte Nebenwirkungen der komplementärmedizinischen Verabreichung der Tabletten mit Natrium-Selenit, proteolytische Enzyme und einer *Lens culinaris* Lektinzubereitung, wurden in dieser klinischen Untersuchung nicht festgestellt, obwohl eine Reihe relevanter Symptome routinemäßig überprüft wurde. Diese Daten bestätigen kontrollierte Studien zur Unbedenklichkeit von Natrium-Selenit und proteolytischen Enzymen.

Diskussion

Die Komplementärmedizin wird unter Onkologen gegenwärtig kontrovers diskutiert, da der erforderliche wissenschaftliche Nachweis der Unbedenklichkeit und der Wirksamkeit bei der Mehrzahl der therapeutischen Maßnahmen bisher nicht erbracht worden ist (15). In den vergangenen Jahren wurden sowohl die Grundlagenforschung als auch die klinische Untersuchung bestimmter komplementärmedizinischer therapeutischer Konzepte in der Onkologie intensiviert, um diese Verfahren in die evidenzbasierte Medizin integrieren zu können (7,8,10).

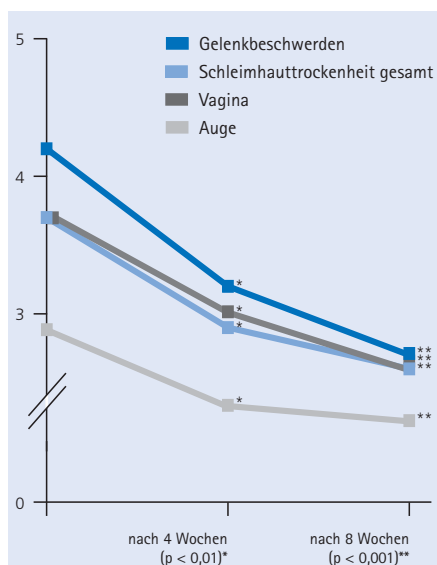


Abbildung 1: Wirksamkeit eines speziellen Selen-Enzym-Lektinmischungs bei Brustkrebspatientinnen unter HT. Dargestellt sind die Mittelwerte der Scores zu definierten Untersuchungszeiträumen (vor Beginn sowie nach 4- und 8-wöchiger komplementärmedizinischer Behandlung), die mittels t-Test auf statistische Signifikanz überprüft wurden.

Definitionsgemäß können wissenschaftlich fundierte Therapieformen der Komplementärmedizin die gut untersuchten konventionellen tumordestruktiven Therapieformen wie Operation, CT, ST bzw. HT nicht ersetzen. Komplementärmedizinische Maßnahmen in der Onkologie, die als Zusatz zur tumordestruktiven Standardbehandlung empfohlen werden, erheben den Anspruch, diese Therapie optimieren zu können. Umfangreiches Datenmaterial aus wissenschaftlich fundierten klinischen Studien belegt, dass bestimmte komplementärmedizinische Verfahren für die Patientinnen von Vorteil sind (7,8,10).

Die Komplementärmedizin sollte in erster Linie als Optimierung der gegenwärtigen Standardbehandlungsverfahren in der Onkologie betrachtet werden. Sie ist unbedingt von der „Alternativmedizin“ zu unterscheiden, die postuliert, dass sie einen Ersatz für evidenzbasierte, erprobte Standardtherapien darstellt. Auch wenn die Komplementärmedizin und die Alternativmedizin mit der beliebten Abkürzung „CAM“ (= Complementary and Alternative Medicine) zusammengefasst werden, sind sie in Bezug auf ihre Ziele

grundverschieden. Da nahezu alle alternativen Verfahren schlecht dokumentiert sind, könnte die Gleichsetzung der beiden Begriffe auch zu einer unangebrachten Ablehnung der Komplementärmedizin führen. Dass komplementärmedizinische Empfehlungen in Bezug auf ausgewogene Ernährung, körperliche Aktivität, psychoonkologische Betreuung sowie bestimmte Naturstoffkombinationen, wie z.B. proteolytische Enzyme oder bestimmte Spurenelemente und Vitamine die Standardbehandlung optimieren können, wurde in klinischen Studien nachgewiesen, die eine Verbesserung der Lebensqualität zeigten (10).

Diese klinische Untersuchung wurde durchgeführt, um eine innovative komplementärmedizinische Medikation zu untersuchen, die aus Natrium-Selenit, proteolytischen Enzymen und einer *Lens culinaris* Lektinzubereitung zusammengesetzt ist. Während die klinische Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Natrium-Selenit und proteolytischen Enzymen in kontrollierten Studien nachgewiesen wurde (10,12,13), wurde *Lens culinaris* Lektin den Tabletten wegen seiner stabilisierenden Wirkungen auf

Schleimhäute hinzugefügt (14). Das wissenschaftliche Rationale dieser komplementärmedizinischen Behandlung lautet: Verbesserung der Verträglichkeit von Antihormontherapien durch Verringerung definierter unerwünschter Nebenwirkungen (Schleimhauttrockenheit, Gelenksbeschwerden). Diese Untersuchung zeigte, dass die komplementäre Verabreichung von Natrium-Selenit, proteolytischen Enzymen und die *Lens culinaris* Lektinzubereitung die Verträglichkeit der HT bei Brustkrebspatientinnen signifikant verbessert. Die Verbesserung der Verträglichkeit war Folge signifikant verminderter unerwünschter Nebenwirkungen der Antihormontherapie, wie z.B. Gelenksbeschwerden und Schleimhauttrockenheit ($p < 0.001$ nach 4-wöchiger Gabe bzw. $p < 0.0001$ nach 8-wöchiger Gabe). Da die Verträglichkeit der Antihormontherapie über deren optimale Verabreichung entscheidet, könnte die komplementärmedizinische Unterstützung mit Natrium-Selenit, proteolytischen Enzymen und dieser *Lens culinaris* Lektinzubereitung (Equizym® MCA) die Chancen für eine kurative Therapie dieser Erkrankung verbessern. ■

Literatur

1. Kreienberg R, Jonat W, Volm T, Moebus V, Alt D: Management des Mammakarzinoms. Springer Verlag, Hamburg, 2006.
2. Kaelin CM: Living through breast cancer. Mc Graw Hill, New York, 2005.
3. Sackett DL, Rosenberg WMC, Gray JAM et al.: Evidence-based medicine: what it is and what it isn't. Br Med J 312: 71-72, 1996.
4. de Vita VT, Hellman S, Rosenberg SA: Cancer. Principles and practices of oncology. Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, 6th edition, 2001.
5. Harbeck N, Jakesz R: St. Gallen 2007: Breast cancer treatment consensus results. Breast Cancer 2: 130-134, 2007.
6. 29th Annual San Antonio breast cancer symposium 2006: Breast Cancer Res and Treatment 103: 115-124, 2006.
7. Beuth J, Moss RW: Complementary oncology. Adjunctive methods in treatment of cancer. Thieme NY, 2005.
8. Unger C, Weis J: Unkonventionelle und supportive Therapiestrategien. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart, 2006.
9. American Cancer Society: Guidelines for using complementary and alternative medicine. 2008, www.cancer.org
10. Beuth J: Evidence-based complementary oncology. Innovative strategies to optimise standard therapy strategies. Anticancer Res 5:1667-1671,2010.
11. Beuth J: Proteolytic enzyme therapy in evidence-based oncology: Fact or fiction? Int Cancer Ther 4: 311-316,2008.
12. Muecke R, Schomburg L, Buentzel J, Groeber U, Holzhauser P and Micke O: Komplementärer Seleneinsatz in der Onkologie. Onkologie 16:181-186,2010.
13. Bruns F, Buentzel J, Muecke R et al.: Selenium in the treatment of head and neck lymphedema. Med Print Pract 13: 185-190, 2004.
14. Vecchi M, Torgano G, de Franchis S: Evince of altered structural and secretory glycoconjugates in the jejunal mucosa of patients with gluten sensitive enteropathy and subtotal villus atrophy. Gut 30: 804-810, 1989.
15. Muenstedt K: Ratgeber unkonventionelle Krebstherapien. ecomed Verlag, Landsberg, 2005.