

Frauenklinik und Poliklinik der Technische Universität München,
Klinikum rechts der Isar

**Der Einsatz biologisch-basierter komplementärmedizinischer
Medikamente (BB-CAM) unter Systemtherapie in der
gynäkologischen Onkologie:**

Auswertung eines Patientenfragebogens und Ergebnisse der
Interaktionsanalysen zwischen Systemtherapeutika und BB-CAM

Loisa Drozdoff

Vollständiger Abdruck von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen Grades eines
Doktors der Medizin (Dr. med.)
genehmigten Dissertation.

Vorsitzender:
Prof. Dr. Jürgen Schlegel

Prüfende/-r der Dissertation
1. Prof. Dr. Marion B. Kiechle
2. apl. Prof. Dr. Dieter Melchart

Die Dissertation wurde am 07.01.2020 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 13.05.2020 angenommen.

Vorbemerkung

Es wurde die Form der publikationsbasierten Promotion (gemäß TUM Promotionsordnung §6) gewählt, und erfüllt die nachfolgenden Kriterien:

1. Einleitungs- und Methodenteil. Ein themenübergreifender Diskussionsteil mit Reflexion zur bestehenden Literatur.
2. Kumulative Einbindung von mindestens zwei akzeptierten Erstautorenveröffentlichungen (full paper in einem englischsprachigen, international verbreiteten Publikationsorgan, peer reviewed)
3. Die eingebundenen Veröffentlichungen müssen federführend vom Doktoranden abgefasst sein.
4. Eingebunden muss sein: je eine einseitige Zusammenfassung der jeweiligen Veröffentlichungen unter Hervorhebung der individuellen Leistungsbeiträge des Kandidaten.
5. Einbindung von ausgewählten Originalveröffentlichungen nur mit einem separaten schriftlichen „Erlaubnisschreiben des jeweiligen Verlags“. Alle anderen Originalveröffentlichungen werden unter Nennung der bibliografischen Angaben aufgelistet. In den Exemplaren für die Mitglieder der Prüfungskommission sind alle Originalveröffentlichungen separat dazu abzugeben.

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	I
Publikationsverzeichnis	II
1 Einleitung	3
2 Theoretischer Hintergrund	5
2.1 Komplementärmedizin	5
2.2 Anwendung komplementärmedizinischer Medikamente	8
2.3 Mammakarzinom	9
2.4 Weitere gynäkologische Malignitäten.....	10
2.5 Zielsetzung der Arbeit	12
3 Material und Methoden.....	13
3.1 Publikation 1: Nutzung von BB-CAMs bei simultaner antineoplastischer Systemtherapie in der Gynäkologischen Onkologie	13
3.2 Publikation 2: Potenzielle Interaktionen zwischen BB-CAMs und systemischer Krebstherapie in der Gynäkologischen Onkologie	16
4 Ergebnisse	17
4.1 Publikation 1: Nutzung von BB-CAMs bei simultaner antineoplastischer Systemtherapie in der Gynäkologischen Onkologie	17
4.2 Publikation 2: Potenzielle Interaktionen zwischen BB-CAMs und systemischer Krebstherapie in der Gynäkologischen Onkologie	19
5 Diskussion	21
6 Zusammenfassung	35
6.1 Publikation 1	35
6.2 Publikation 2	37
Literaturverzeichnis	39
Danksagung	46
Originalarbeiten	47

Abkürzungsverzeichnis

BB-CAM	Engl.: Biologically-based complementary and alternative medicine
Ca	Carcinom
CAM	Engl.: Complementary and alternative medicine
CDC	Engl.: CAM-drug combination
CDI	Engl.: CAM-drug interaction
CYP450	Cytochrom P450 Enzym
CYP3A4	Cytochrom P450 3A4 Enzym
CYP2A6	Cytochrom P450 2A6 Enzym
CYP2C9	Cytochrom P450 2C9 Enzym
CYP2D6	Cytochrom P450 2D6 Enzym
HDI	Engl.: Herb-drug interaction
KI	Konfidenzintervall
M	Mittelwert
MeSH	Medical subject heading
MSKCC	Memorial Sloan Kettering Cancer Center
NCCIH	National Center for Complementary and Integrative Health
Pk	Pharmakokinetisch
SD	Standardabweichung
SIO	Society for Integrative Oncology
SJW	Engl.: St John´s Wort; Dt.: Johanneskraut
SPSS	Statistical Software Package for the Social Science
TCM	Traditionelle Chinesische Medizin
TUM	Technische Univerisät München
WHO	World Health Organization
ZIGG	Zentrum für integrative Gynäkologie und Geburtshilfe

Publikationsverzeichnis

Teilergebnisse aus dieser Arbeit wurden durch die Autorin oder die Mentorin der Arbeit in folgenden Beiträgen vorab veröffentlicht:

Publikationen

- **Publikation 1**

Titel: Use of biologically-based complementary medicine in breast and gynecological cancer patients during systemic therapy

Autor(en): Loisa Drozdoff, Evelyn Klein, Marion Kiechle, Daniela Paepke

Name des Journals: BMC Complementary and Alternative Medicine

Erscheinungsdetails: 2018 Sep 24;18(1):259

DOI: 10.1186/s12906-018-2325-3

Pubmed ID: 30249217

- **Publikation 2**

Titel: Potential Interactions of Biologically-Based Complementary Medicine in Gynecological Oncology

Autor(en): Loisa Drozdoff, Evelyn Klein, Matthias Kalder, Christine Brambs, Marion Kiechle, Daniela Paepke

Name des Journals: Integrative Cancer Therapies

Erscheinungsdetails: 2019 May 03; 18:1534735419846392

DOI: 10.1177/1534735419846392

Pubmed ID: 31046491

Kongressbeiträge

- Drozdoff L, Klein E, Gantner L, Kiechle M, Paepke D: Use of complementary therapies in breast and gynaecological cancer patients during systemic therapy. (Poster) 20th International Meeting of the European Society of Gynaecological Oncology (ESGO), Wien 2017
- Drozdoff L, Klein E, Kiechle M, Paepke D: Potential interactions of biologically-based complementary and alternative medicines in breast and gynecological cancer patients during systemic therapy. (Poster) 33. Deutscher Krebskongress, Berlin 2018
- Drozdoff L, Klein E, Kiechle M, Paepke D: Komplementärmedizin unter Systemtherapie in der gynäkologischen Onkologie. (Poster) 92. Kongress der Bayerische Gesellschaft für Geburtshilfe und Frauenheilkunde e.V., München 2018

1 Einleitung

„Medicus curat, natura sanat.“ - Der Arzt behandelt, die Natur heilt.

Hippokrates von Kos (460 bis etwa 377 v. Chr.), griechischer Arzt

Quelle: Bezug: Corpus Hippocraticum: Epidemien 6,5,1

Die Heilkraft der Natur ist jeher ein Teil der Medizin. Hippokrates meint dabei auch die natürliche Heilkraft, die im Inneren jedes Menschen steckt. Diese Selbstheilungskräfte sind ein fundamentaler Bestandteil der alten traditionellen Heilungskonzepte und auch in Naturheilverfahren der modernen Welt gegenwärtig. Traditionelle Behandlungsmethoden der Naturheilkunde haben in allen besiedelten Räumen der Welt über Jahrtausende Menschen am Leben erhalten und erstaunlich effektiv behandelt. In den letzten Jahrhunderten schritt die Modernisierung der Medizin rasant voran und es konnten außergewöhnliche Möglichkeiten für Diagnostik und Therapie von Krankheiten entwickelt werden. Auch in der Onkologie konnten exzeptionelle Fortschritte gemacht werden. Eine klassische Krebstherapie basiert heutzutage auf tumorderstruktiven Maßnahmen, wie vor allem Operationen, Bestrahlungen und Chemo-/Systemtherapie. Viele dieser effektiven aber oft aggressiven Behandlungskonzepte sind jedoch mit erheblichen Nebenwirkungen behaftet. Therapiebedingt wird die Lebensqualität, die bei den Krebspatienten ohnehin oft eingeschränkt ist, weiter reduziert. Eine Partnerschaft der heutigen konventionellen Schulmedizin und traditioneller Heilungskonzepte kann dabei unterstützen diese Lebensqualität zu verbessern und somit auch die Selbstheilungskräfte der Patienten zu aktivieren. Die Inanspruchnahme von komplementärer und alternativer Medizin (Engl.: Complementary and Alternative Medicine, CAM) hat vor allem in den letzten zwei Jahrzehnten stark zugenommen (Eisenberg, Davis et al. 1998, Zollman and Vickers 1999, McFarland, Bigelow et al. 2002, Gavin and Boon 2005, Xue, Zhang et al. 2007, Horneber, Bueschel et al. 2012). Vorangegangene Studien zeigen, dass gerade unter Patienten mit Krebserkrankungen CAM immer populärer wird (Molassiotis, Fernandez-Ortega et al. 2005, Horneber, Bueschel et al. 2012). Die Frauenklinik und Poliklinik der Technische Universität München etablierte nach Erkennen des wachsenden Interesses der Patientinnen an CAM 2013 das Zentrum für integrative Gynäkologie und Geburtshilfe (ZIGG). Gynäkologen, Onkologen und geschultes Krankenpflegepersonal arbeiten zusammen in einem interdisziplinären Team, um den Patientinnen die bestmögliche ganzheitliche Therapie

zukommen zu lassen. Spezielle Weiterbildungen in phytotherapeutischen, anthroposophischen und homöopathischen Therapiekonzepten bilden die Grundlage für solch eine integrative Sprechstunde.

Im Kontrast zu den steigenden Nutzungszahlen steht die Kontroverse über die Wirksamkeit und die Wirkmechanismen von Komplementärmedizin. Qualitative Informationen zu diesen Themen sind noch immer rar. Es gilt zu klären, ob sich die Patientinnen in die potenzielle Gefahr von Interaktionen der Komplementärmedizin mit ihrer konventionellen Krebsbehandlung begeben und welche Folgen diese Interaktionen haben könnten.

Diese Arbeit soll eine detaillierte Untersuchung der Nutzung einer Untergruppe von CAM darstellen und genannte mögliche Wechselwirkungen analysieren. Es soll ein Beitrag dazu geleistet werden, ein ganzheitliches Therapiesetting für eine zeitgemäße moderne Onkologie zu kreieren.

In der vorliegenden Arbeit wird sprachlich nur die männliche oder die weibliche Form eines Wortes verwendet. So ist beispielsweise von Patienten und Ärzten die Rede, wenn ein heterosexuelles Personenkollektiv gemeint ist. Selbstverständlich waren unter den „Ärzten“ und „Patienten“ auch Ärztinnen und Patientinnen. Sie sind in der männlichen Form eingeschlossen. Von Patientinnen, Ärztinnen oder Therapeutinnen wird geredet, wenn es sich um eine fast ausschließlich (ca. 99 %) weibliche Personengruppe handelt. Dies soll keine Form von Diskriminierung darstellen, sondern aus Gründen der Lesbarkeit soll auf Doppelnennungen verzichtet werden.

2 Theoretischer Hintergrund

2.1 Komplementärmedizin

Im deutschsprachigen Raum werden Begriffe wie Komplementärmedizin, Naturheilverfahren, Naturheilkunde und Alternativmedizin gewöhnlich synonymisiert verwendet. Zusammenfassend lässt sich trotz Uneinigkeiten unter den Wissenschaftlern auf diesem Gebiet sagen, dass Komplementärmedizin verschiedene medizinische Denkschulen und Therapiekonzepte beinhaltet, die nicht zum Repertoire der konventionellen Medizin zählen; von unterschiedlichen Theorien, Philosophien und Erfahrungen abgeleitet sind und dem Gesundheitserhalt und der Therapie dienen (WHO 2000, NCCIH 2015). Dabei findet Ott et al. eine Beschreibung der spezifischen Begriffe rund um CAM (Ott and Lynch 2002). Eine Behandlung wird hierbei als *konventionell* bezeichnet, wenn jene von der breiten medizinischen Gemeinschaft sowohl akzeptiert als auch praktiziert wird; als *komplementär*, wenn sie zusätzlich zur konventionellen Therapie angewandt wird und als *alternativ*, wenn die Behandlung anstelle einer konventionellen erfolgt. Die Vereinigung von komplementären und konventionellen Behandlungsformen bezeichnet man als *integrative* Therapie. Auch die Society for Integrative Oncology (SIO) verfasst eine umfassende Definition (Witt, Balneaves et al. 2017). Integrative Onkologie stellt dabei eine multidisziplinäre patientenfokussierte Behandlungsweise dar, bei der versucht wird Gesundheit, Lebensqualität und klinische Outcomes der Patienten zu optimieren und die Patienten aktiv in die Krebsbehandlung und auch darüber hinaus mit einzubeziehen. In dieser Beschreibung findet sich der Verweis auf die Integration des Patienten in die Behandlung und im Anbetracht dieser Selbstwirksamkeit auch eine Aktivierung der Selbstheilungskräfte des Patienten. Eine weitere umfassende und von vielen Autoren anerkannte Erklärung verfasste auch das „National Center for Complementary and Integrative Health“ (NCCIH), Teil des amerikanischen „National Institute of Health“ und die höchste Instanz der amerikanischen Komplementärmedizin (NCCIH 2015). Das NCCIH beschreibt die Einteilung von CAM in drei Untergruppen:

- *Naturprodukte*: (auch bekannt als Engl.: biologically-based complementary and alternative medicine, BB-CAM) Darunter versteht man unter anderem Nahrungsergänzungsmittel, z.B. Kräuter, Vitamine, Mineralien und Probiotika.
- *Mind-Body-Praktiken*: Diese Untergruppe beinhaltet verschiedene Techniken, die Geist und Körper des zu Behandelnden als ganzheitliches System sehen und als

dieses stärken. Dazu gehören Yoga, Meditation, Chiropraktik und Osteopathie, Massagetherapie und viele weitere.

- *Weitere komplementärmedizinische Ansätze:* Therapieformen, die keine der beiden Gruppen direkt zugeordnet werden können, dazu gehören beispielsweise ayurvedische und homöopathische Therapie, als auch Traditionell Chinesische Medizin.

Zu den in Deutschland am häufigsten verwendeten komplementärmedizinischen Verfahren gehören Klassische Naturheilverfahren, welche die fünf Therapiesäulen Phytotherapie, Hydrotherapie, Ernährungstherapie, Bewegungstherapie und Ordnungstherapie beinhalten. Weitere an Beliebtheit zunehmende Naturverfahren sind Homöopathie, Traditionelle Chinesische Medizin (TCM, einschließlich Akupunktur), Manuelle Therapie, Anthroposophische Medizin und Neuraltherapie. In der vorliegenden Arbeit wird hauptsächlich auf substanzgebundene komplementärmedizinische Medikamente, die natürlichen Ursprungs sind, der Fokus gelegt. Im Hinblick auf die Missverständnisse der Begrifflichkeiten im weiten Rahmen von CAM in der Wissenschaft wird in dieser Arbeit die genaue Bezeichnung von BB-CAM aufgenommen und fortgeführt.

Die Diskrepanz über den Begriff CAM birgt einige Probleme mit sich. In seiner systematischen Überprüfung hebt Posadzki et al. hervor, wie schwierig es durch die Mehrdeutigkeit des Begriffs ist, zuverlässige Daten zur Prävalenz von CAM zu erhalten (Posadzki, Watson et al. 2013). Manche Veröffentlichungen beinhalten dabei nur pflanzliche Nahrungsergänzung, wohingegen andere spezielle Naturprodukte und einzelne Techniken der Mind-Body-Praktiken beinhalten. Zusätzlich sind aber auch teilweise nicht repräsentative Stichproben und weitere methodische Einschränkungen Grund für die schwierige Datenlage. Dabei variieren die Prävalenzen von unter 10 % bis über 80 % (Eardley, Bishop et al. 2012, Linde, Alscher et al. 2014). Molassiotis A. et al. zeigte mit einer europäischen Umfrage 2005 eine CAM-Nutzung von 36 % unter Krebspatienten (Molassiotis, Fernandez-Ortega et al. 2005). Weiteren Veröffentlichungen ist zu entnehmen, dass die Nutzung von CAM bei Krebspatienten um ein Vielfaches höher sein kann. Dabei variieren die Prävalenzdaten von 50-70 % in Deutschland, 45-49 % in Österreich und bis zu 95 % in den USA (Rausch, Winegardner et al. 2011, Horneber, Bueschel et al. 2012, Huebner, Prott et al. 2014, Wilkinson and Stevens 2014, Smith, Clavarino et al. 2016). Einen weiteren Anstieg der Prävalenz von CAM ist in den Daten von Brustkrebspatientinnen sichtbar, welche eine Nutzung von bis zu 90 % zeigen (Jacobson and Verret 2001).

Die Nutzung verschiedener Techniken innerhalb von CAM wird durch geografische und kulturelle Faktoren bestimmt. In der Türkei zeigte sich bei einer Umfrage von Krebspatienten, dass Beten als häufigste angewendete Technik genannt wurde, gefolgt von Vitaminen und Mineralien (Can, Demir et al. 2012). In Ländern der westlichen Welt, wie der USA oder Australien, sind BB-CAMs führend unter den komplementärmedizinischen Methoden (Eisenberg, Davis et al. 1998, McFarland, Bigelow et al. 2002, Xue, Zhang et al. 2007). Auch in deutschen Umfragen zeigte sich, dass BB-CAMs am häufigsten von Krebspatienten genutzt werden (Kalder, Muller et al. 2016, Wortmann, Bremer et al. 2016).

Viele der vorangegangenen veröffentlichten Studien konnten ein typisches Profil von CAM Nutzern herausarbeiten. Frauen sind unter den Anwendern weitaus häufiger als Männer und onkologische Patientinnen stellen die Patientenpopulation mit der höchsten CAM-Prävalenz dar. Weiter ins Detail gehend weisen dementsprechend Brustkrebspatientinnen die häufigste Nutzung von CAM auf. Jene Patientinnen sind zumeist jünger und haben einen höheren Bildungsstandard, sowie ein höheres Einkommen als Nicht-CAM-Anwenderinnen (Eschiti 2007, Huebner, Prott et al. 2014, Wilkinson and Stevens 2014, Fremd, Hack et al. 2017, Judson, Abdallah et al. 2017).

Immer mehr komplementärmedizinischen Behandlungskonzepte wurden nunmehr wissenschaftlich untersucht. Im Hinblick auf die zahlreichen Studien zur Wirksamkeit von CAM lässt sich beobachten, dass vor allem Mind-Body-Praktiken vielfach untersucht und mit positiven Ergebnissen versehen sind. Gerade Akupunktur, Yoga und Meditation zeigen positive Auswirkungen auf die Lebensqualität und den psychischen Zustand der Patientinnen und vor allem auf das „Cancer-related fatigue syndrome“ (CRFS), ein Erschöpfungszustand, der auch langfristig bis nach der Heilung eintreten kann (Ling, Lui et al. 2014, Bower, Crosswell et al. 2015).

Die Studienlage und somit die wissenschaftliche Meinung zu BB-CAM ist dagegen noch immer ambivalent. Einen guten Überblick über die Evidenz von BB-CAM gibt der Artikel von J. Beuth aus dem Jahr 2009 (Beuth 2009). Er subsumiert umfassend die Studienlage und resümiert die positiven Auswirkungen von Selen, Multimineral-Supplementen und Mistel einerseits durch die immunabwehrstärkende Komponente und andererseits auch aufgrund des Synergismus der BB-CAMs mit einigen antineoplastischen konventionellen Medikamenten. Eine aktuellere Publikation von Ben-Arye et al. aus dem Jahr 2018 stützt die zuvor genannten positiven Ergebnissen (Ben-Arye, Samuels et al. 2018).

Weitergehend sind aus dem Artikel folgende Auswirkungen verschiedener BB-CAMs zu entnehmen:

- ↑ Antineoplastischer zytotoxischer/apoptotischer Effekt Curcumin, Mistel, Ingwer, Gingko, Ginseng
- ↓ Chemoresistenz/↑ Chemosensibilität Curcumin, Mistel, Ingwer, Gingko
- ↓ Zytotoxischer Effekt der Chemotherapie Curcumin (Vinblastin), Gingko (Paclitaxel)

Die Einnahme von BB-CAM sollte aber kritisch hinterfragt und nicht ohne therapeutische Indikation verwendet werden. Gleichwohl die Nutzungszahlen von CAM steigen, bestehen berechnete Zweifel an der Wirksamkeit, den Wirkmechanismen und der Sicherheit. Vor allem die BB-CAMs sind im Blickfeld der Kritiker, denn über Interaktionen ist wenig bekannt und die aktuelle Datenlage noch eher von ausbaufähiger Qualität. Ähnlich der Prävalenz von CAM in der Onkologie, so ist auch die Zahl der Patienten mit potentiellen Interaktionen zwischen CAM und konventioneller Krebstherapie (Engl.: CAM-drug-interactions, CDIs) sehr variabel. Sie differiert zwischen 27 und 90 % (McCune, Hatfield et al. 2004, Alsanad, Howard et al. 2016, Ramos-Esquivel, Viquez-Jaikel et al. 2017, Firkins, Eisfeld et al. 2018). Hierbei spielen vor allem Kräuter eine wichtige Rolle. Potentielle Interaktionen zwischen Kräutern und konventioneller Therapie (Engl.: herb-drug-interactions, HDIs) sind in der aktuellen Literatur am häufigsten beschrieben. Gute klinische Evidenzen zu relevanten Interaktionspotentialen fehlen jedoch in der aktuellen Literatur.

2.2 Anwendung komplementärmedizinischer Medikamente

Das Ziel der Nutzung komplementärmedizinischer Therapien besteht in verschiedenen Behandlungsabsichten. Einige Substanzen sollen im Sinne der Krebsprävention karzinomprotektiv wirken, wohingegen andere in potenziellen Mangelzuständen als Mikronährstofftherapie supportiv substituiert werden. Diese Substitution ist in erheblichem Maße auch ein Teil der Ernährungsmedizin, die Mikronährstoffe wie Vitamine, Mineralstoffe und Spurenelemente beinhaltet. Eine weitere Gruppe von komplementärmedizinischen Substanzen dient der Behandlung von krankheits- oder therapiekorrelierten Beschwerden, wie Übelkeit, Fatigue, Schlafstörungen und vielen weiteren. Es existieren un-

terschiedliche Behandlungsprinzipien mit verschiedenen zugrundeliegenden Philosophien. Allen gemein ist das Ziel einer Verbesserung der Lebensqualität des Patienten. In den letzten Jahren gelangte die Komplementärmedizin in der Onkologie immer stärker in den Fokus der internationalen Forschung. Ungeachtet zahlreicher subventionierter Versuche und systematischen Überblicken, die veröffentlicht wurden, haben sich aus diesen nur bedingt Behandlungsrichtlinien für CAM ergeben (Deng, Frenkel et al. 2009, Greenlee, Balneaves et al. 2014, Greenlee, DuPont-Reyes et al. 2017).

2.3 Mammakarzinom

Das Mammakarzinom ist der häufigste maligne Tumor bei Frauen. Die Lebenszeitwahrscheinlichkeit, an einem Mammakarzinom zu erkranken, liegt in Deutschland bei Frauen bei ca. 12,9 % (Rhiem and Schmutzler 2015). Das bedeutet, dass fast jede 8. Frau in den folgenden Dekaden an Brustkrebs erkranken wird. In Deutschland ist das Mammakarzinom mit einem Anteil von 32 % aller Krebsneuerkrankungen die häufigste Krebserkrankung bei Frauen. Männer erkranken deutlich seltener an Brustkrebs. Die generellen Erkrankungszahlen haben sich seit 1970 verdoppelt, während die Mortalität eher rückläufig ist (Alexander Katalinic and Bartel 2006). Insgesamt schätzt man in Deutschland etwa 17.460 brustkrebsbedingte Todesfälle pro Jahr und in den Vereinigten Staaten etwa 40.200. Trotz der hohen Todeszahlen überleben erkrankte Frauen in Deutschland in 86-90 % die ersten fünf Jahre nach Krebsdiagnose. Die diagnostischen und therapeutischen Möglichkeiten werden immer weiter ausgebaut und Risikofaktoren für die Erkrankung werden akribisch beobachtet. Das Alter spielt unter anderem eine relevante Rolle, wobei das mittlere Erkrankungsalter bei 64 Jahren liegt (Zentrum für Krebsregisterdaten 2017). Aber auch genetische Dispositionen, hormonelle Faktoren und andere Lebensstilstandards sind führende Risikofaktoren für das Mammakarzinom.

Brustkrebs stellt eine heterogene Tumorerkrankung dar. Die Tumore unterscheiden sich in Verlauf, Prognose und dem Ansprechen auf Therapien. Histologisch differenziert man in verschiedene Typen, welche sich auch in ihrer malignen Potenz voneinander unterscheiden. Ein Mammakarzinom wird durch seinen Differenzierungsgrad und der TNM-Klassifikation beschrieben. Prognosefaktoren sind zusätzlich der Hormonrezeptor- und HER2-Status. Obligat zu erfassende prognostische und prädiktive Faktoren sind zusammenfassend das Alter der Patientin, Menopausenstatus, TNM-Status und Tumormorphologie (Lakhani, Ellis et al. 2012).

Die Therapie wurde durch die Einführung von zertifizierten Brustzentren weithin vereinheitlicht und verbessert. Die gemeinsame Leitlinie der Stufe S3 der Deutschen Krebsgesellschaft und der medizinischen Fachgesellschaften ist die Orientierung zur Behandlung von Brustkrebs (Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe and Krebsgesellschaft 2012)

Dabei stehen für die Therapie unterschiedliche Möglichkeiten zur Verfügung. Eine neoadjuvante (primäre) Therapie bedeutet die Behandlung mittels Chemotherapie oder anti-hormonelle Therapie schon vor der chirurgischen Entfernung des Tumors. Weiterhin kann Brustkrebs operativ mit einer brusterhaltenden Therapie (BET), Mastektomie oder anderen speziellen chirurgischen Maßnahmen therapiert werden. Nach der operativen Behandlung ist zumeist eine adjuvante Bestrahlung (Zentrum für Krebsregisterdaten 2014) und/oder medikamentöse Therapie angedacht. Medikamentös kann dabei auf Therapien mit Zytostatika (Chemotherapie), Hormonen und Antihormonen, Antikörpern und Immunmodulatoren, sowie anderen Targets zurückgegriffen werden. Die Auswahl der Therapiemedikamente ist dabei von verschiedenen individuellen Indikatoren der Patientinnen abhängig. Per definitionem bezeichnet ein fernmetastasiertes Mammakarzinom immer einen palliativen Erkrankungsstatus, auch wenn die Patientinnen mit einer solchen Diagnose noch Jahrzehnte überleben können. Realistisches Ziel bei der Behandlung von Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom ist eine Remission mit Symptomlinderung und eine Verlängerung der progressionsfreien Zeit unter Erhaltungstherapie. Die generelle Nachsorge der behandelten Brustkrebspatientinnen dauert in der Regel fünf Jahre und dient der frühzeitigen Diagnose von lokoregionären Rezidiven oder eines Zweitkarzinoms mit der Chance einer erneuten kurativen Behandlung. Weitere Ziele sind die Erkennung und Behandlung von Nebenwirkungen der Therapie und die Fortsetzung der psychosozialen Unterstützung und Beratung.

2.4 Weitere gynäkologische Malignitäten

Zu weiteren gynäkologischen Malignitäten werden in diesem Rahmen Tumorerkrankungen des weiblichen Sexual- und Fortpflanzungstraktes, außer der Brust, zusammengefasst. Dabei sind vor allem die Eierstöcke (Ovarien), die Eileiter (Tubae Uterinae) und die Gebärmutter (Uterus) von Malignitäten betroffen.

Der vierthäufigste bösartige Tumor bei Frauen ist das Zervixkarzinom (Gebärmutterhalskrebs). Jährlich erkranken in Deutschland über 4.700 Frauen neu, etwa 1500 sterben daran. 69% der Patientinnen überleben die ersten 5 Jahre nach ihrer Diagnose. Früherkennungsuntersuchungen konnten die Inzidenz in Europa verringern, wobei die Diagnose von Krebsvorstufen aktuell eine steigende Tendenz zeigt. Die häufigste Ursache für ein Zervixkarzinom ist eine Infektion mit bestimmten Typen des humanen Papillomvirus (HPV). Bei Diagnose eines Frühstadiums ist die vollständige Entfernung der Veränderung durch eine Konisation ausreichend. Die Therapie des manifesten Zervixkarzinoms erfolgt in Abhängigkeit von der FIGO-Klassifikation entweder operativ oder per kombinierter Radiotherapie mit simultaner Chemotherapie. (Zentrum für Krebsregisterdaten 2014)

Das Endometriumkarzinom ist eine Krebserkrankung der Gebärmutter Schleimhaut und deutschlandweit das zweithäufigste geschlechtsspezifische Karzinom der Frau. Die Häufigkeit liegt in den westlichen Ländern etwa bei dem Doppelten des Zervixkarzinoms. Als Risikofaktor nimmt man an, dass langjährig erhöhte Östrogen-Konzentrationen die Tumorentstehung fördern, z. B. Frauen mit Zyklusstörungen, später Menopause oder Hormonersatztherapie. Im Frühstadium (FIGO I) ist eine Behandlung mittels Hysterektomie mit Adnektomie (Entfernung des Uterus und der Tubae Uterinae) ausreichend, während in fortgeschrittenen FIGO-Stadien eine erweiterte Therapie, evtl. in Kombination mit einer Radiatio und Gestagentherapie, zum Einsatz kommt. Eine adjuvante Chemotherapie befindet sich aktuell noch in Studien. Die Prognose ist aufgrund der meist frühzeitigen Entdeckung des Karzinoms gut. (Zentrum für Krebsregisterdaten 2014)

Das Ovarialkarzinom ist das dritthäufigste Genitalmalignom, das (außer bei genetischer Prädisposition) eine Krebserkrankung älterer Frauen darstellt. Die Inzidenz des Ovarialkarzinoms ist in den letzten 20 Jahren deutlich gesunken, wohingegen die Mortalitätsraten sich auf einem etwa konstanten Niveau bewegen. Ovarialkarzinome werden wegen fehlender Frühsymptome häufig erst spät diagnostiziert, was in der Regel mit einer schlechten Gesamtprognose einhergeht. Die 5-Jahres-Überlebensrate (über alle Erkrankten gemittelt) liegt somit nur bei 30–40 %. In der Therapie des Ovarialkarzinoms hat die radikale, operative Tumorentfernung den größten Stellenwert. Sie wird meist ergänzt durch eine adjuvante Chemotherapie. Im fortgeschrittenen Krankheitsstadium steht seit Dezember 2011 zudem eine Antikörpertherapie zur Verfügung. (Zentrum für Krebsregisterdaten 2014)

2.5 Zielsetzung der Arbeit

Diese Arbeit besteht grundsätzlich aus zwei einander aufbauenden Teilen.

Vorerst soll eine Studie untersuchen, in wie weit Patientinnen mit Brust- bzw. anderen gynäkologische Tumorentitäten BB-CAM anwenden und ob sich BB-CAM-Nutzerinnen bezüglich betreffender Grundcharakteristika von Nicht-Anwenderinnen unterscheiden. Es soll eine detaillierte Erfassung des Spektrums von BB-CAM stattfinden und zusätzlich herausgefunden werden, wie viele und welche Patientinnengruppe das Angebot von ZIGG nutzt. Dabei soll auch ein Augenmerk auf einen möglichen Trend in der Nutzung gelegt werden. Im zweiten Teil der vorliegenden Arbeit sollen die erhobenen Daten über Therapien der BB-CAMs auf individuelle Interaktionsprofile mit der konventionellen Krebstherapie untersucht werden.

Alles in allem ist das Ziel dieser Arbeit ein Bild über die spezielle Nutzung von BB-CAM unter Systemtherapie in einem gynäkologischen Krebszentrum in Deutschland zu beschreiben und zusätzlich die Sicherheit jener Nutzung in Kombination mit konventionellen Therapiemaßnahmen individuell zu analysieren. Somit sollen prädiktive Faktoren ermittelt werden können, die den Zugang und die Behandlung von Krebspatienten mit Komplementärmedizin verbessern könnten. Behandelndem medizinischem Personal soll dabei bessere Evidenz zu BB-CAM bereitgestellt werden und somit auf das Bedürfnis vieler Patienten nach Aufklärung über CAM besser eingegangen werden. Diese Arbeit soll dazu beitragen Komplementärmedizin mit geeigneten Richt-/Leitlinien in eine moderne Onkologie zu integrieren.

3 Material und Methoden

3.1 Publikation 1: Nutzung von BB-CAMs bei simultaner antineoplastischer Systemtherapie in der Gynäkologischen Onkologie

Studiendesign

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine deskriptive Querschnittsstudie. Die Datenerhebung erfolgte mittels eines Fragebogens über die Inanspruchnahme von biologisch-basierter Komplementärmedizin. Die Studie kombiniert Methoden der qualitativen und der quantitativen Forschung.

Patientenauswahl und Fragebogen

Es wurden in dieser Studie alle Patientinnen, die antineoplastischen Systemtherapie in der Gynäkoonkologischen Tagesklinik der Frauenklinik und Poliklinik der Technischen Universität München des Klinikums rechts der Isar zwischen Oktober und Dezember 2014, sowie Februar und Mai 2017 erhalten haben, befragt. Das Fragebogendesign erfolgte nach ausführlicher Literaturrecherche unter Einbeziehung von Studien über Fragebogenentwicklung sowie über Komplementärmedizin bei onkologischen und insbesondere bei Brustkrebspatientinnen. Der Fragebogen wurde von mehreren Ärztinnen und Wissenschaftlerinnen aus dem Gebiet der CAM-Forschung begutachtet und vor dem erweiterten Einsatz mittels 10 ausgewählter Krebspatientinnen pilotgetestet. Diese Pilotierung sollte vor allem die Handhabbarkeit und Verständlichkeit des Fragebogens sicherstellen. Es resultierte ein Fragebogen mit 8 offenen Fragen, der an die Krebspatientinnen in der genannten Tagesklinik ausgehändigt wurde. In diesem Fragebogen wurden die Teilnehmerinnen gebeten ihre gesamte konventionelle Co-Medikation und Komplementärmedikation zu dokumentieren. Die Studienteilnahme wurde auf Patientinnen beschränkt, welche zum Studienzeitpunkt systemische Krebstherapie erhielten, älter als 18 Jahre alt waren, die deutsche bzw. englische Sprache beherrschten und sich physisch als auch psychisch in der Lage fühlten den Fragebogen auszufüllen.

Einnahme von Vitamin D3 und Calcium wurde in dieser Studie nicht berücksichtigt, da die Verschreibung dieser Substanzen bei Bedarf und Mangel gehäuft in der Tagesklinik erfolgt. Patientinnen wurden als BB-CAM-Nutzer eingeteilt, sobald die Einnahme einer

BB-CAM Methode erfolgte. Die Durchführung der Studie mittels der vollendeten Version des Fragebogens wurde vom Ethikkomitee der TUM mit der Projektnummer 412/14 genehmigt. Eine englische Version des Fragebogens wurde dem Artikel zusätzlich angehängt.

Zur Berechnung der Teilnehmeranzahl, die zur Einschätzung der BB-CAM Prävalenz benötigt würde, gingen wir von einem Konfidenzintervall von 95 % und einem Konfidenzniveau von 5 % aus. Weiterhin nahmen wir aufgrund von vorangegangenen Patientinnenzahlen an, dass schätzungsweise 720 Patientinnen in zwei 3-monatigen Intervallen in der Gynäkoonkologischen Tagesklinik konsultiert würden. Unter Berücksichtigung dieser Daten und einer BB-CAM Prävalenzschätzung von 50 %, wurde eine Teilnehmerzahl von 245 ermittelt. Mit einer vermuteten Rückgaberate des Fragebogens von 60 % mussten also mindestens 408 Patientinnen den Fragebogen vollständig ausfüllen.

Datenerhebung

Die Befragung fand in den Zeitintervallen von Oktober bis Dezember 2014, sowie Februar bis Mai 2017 in der Gynäkoonkologischen Tagesklinik der Frauenklinik und Poliklinik der TUM statt. Alle Patientinnen wurden persönlich angesprochen, über die Studie aufgeklärt und des Datenschutzes versichert. Komplementärmedizin wurde dabei als Oberbegriff für Verfahren, die zusätzlich zur „normalen“ Therapie im Krankenhaus angewandt und auch als naturheilkundliche Verfahren bezeichnet wird, erklärt. Die Patientinnen wurden darauf hingewiesen, dass die Teilnahme freiwillig und nicht anonymisiert ist, da die Krebsdiagnose als auch vollständige medizinische Krankheitsgeschichte von der Doktorandin mittels Akteneinsicht nachevaluiert würde. Durch die Akteneinsicht wurden tumorbezogene Daten (Datum der Erstdiagnose, TNM-Stadium), Therapiesituation (Therapielinie), bisherige Krebstherapien (operativ, systemisch), Teilnahme an ZIGG, anderweitige Studienteilnahme und in Arztbriefen vermerkte komplementärmedizinische Verfahren erfasst. Die weitere Verarbeitung der Daten geschah pseudo-anonymisiert. Die Doktorandin stand den Teilnehmerinnen im Jahr 2017 für Verständnisfragen bzw. Nachfragen beim Ausfüllen zur Verfügung. Bei Patientinnen, die eine Teilnahme ablehnten, wurden die Ablehnungsgründe dokumentiert. Alle vollständig ausgefüllten Fragebögen, wurden in die Auswertung miteinbezogen.

Statistische Auswertung

Die Aufbereitung und Auswertung der Daten erfolgte mittels Microsoft Excel 2016 und dem Statistik-Programm IBM® SPSS® Statistics für Windows, Version 22 (IBM Corp., Armonk, N.Y., USA). Da es sich hier um eine Untersuchung der Inanspruchnahme von komplementärmedizinischen Verfahren handelt, wurden deskriptive und hypothesenprüfende Analysen vorgenommen. Wann immer es sich anbot, wurde der Frage nachgegangen, ob sich Patientinnen, die BB-CAM in Anspruch nahmen, von solchen unterschieden, die keine BB-CAM Verfahren nutzten. Die im Folgenden beschriebenen Tests wurden zur Analyse der Daten verwendet. P-Werte $< 0,05$ gelten als signifikant.

Im ersten Teil der Untersuchung kam für die Analyse der Grundcharakteristika des Patientenkollektivs und der BB-CAM Nutzung das Verfahren der deskriptiven Statistik zur Anwendung. Diese Methodik ermöglichte einerseits die Beurteilung der Gesamtpopulation der Patientinnen der Gynäkoonkologischen Tagesklinik, als auch die Beurteilung der BB-CAM Anwenderinnen, gegenüber derer Patientinnen, welche kein BB-CAM nutzten. Es wurden hier Deskriptionen mit Berechnung von Häufigkeiten, Mittelwerten und Standardabweichungen durchgeführt.

Neben der deskriptiven Statistik ist in dieser Arbeit die Beziehung zwischen den einzelnen erhobenen Variablen von besonderem Interesse. Der t-Test bei unabhängigen Stichproben dient dem Vergleich der Mittelwerte zweier voneinander unabhängiger Fallgruppen. Dieser Test setzt eine Normalverteilung und Varianzhomogenität voraus. In dieser Studie wurde beispielsweise das Alter von BB-CAM-Anwenderinnen versus Nicht-BB-CAM-Anwenderinnen mittels des t-Test untersucht. Die Unterschiede der Mittelwerte der Stichproben werden auf ihre statistische Signifikanz hin untersucht.

Der Chi²-Test dient zum Auffinden von Zusammenhängen zwischen kategorialen Variablen. Zudem kann eine Aussage darüber getroffen werden, ob und mit welcher Wahrscheinlichkeit diese Zusammenhänge nur in der vorhandenen Stichprobe oder in der Grundgesamtheit existieren. Einige zu untersuchende Variablen sind komplementär und somit kann nur ein p-Wert für die Fallgruppe angegeben werden. In dieser Studie ist dies beispielsweise bei den Therapielinien der Fall, da eine Patientin sich nur in einem Therapiestadium befinden kann.

Aufgrund des Verdachts einer Wahrscheinlichkeitsbeziehung zwischen den im Fragebogen analysierten Merkmalen und der Nutzung von BB-CAM, wurde auch eine binär lo-

gistische Regression durchgeführt. Diese multivariable Analyse­methode soll dazu dienen, eine Vorhersage der Eintrittswahrscheinlichkeit der Ausprägung einer abhängigen Variable, hier der Nutzung von BB-CAM, zu treffen. Es wird unterstellt, dass der Eintritt dieser Ausprägung nicht zufällig, sondern abhängig von einigen unabhängigen Variablen stattfindet.

3.2 Publikation 2: Potenzielle Interaktionen zwischen BB-CAMs und systemischer Krebstherapie in der Gynäkologischen Onkologie

Diese Beurteilung erfolgte auf der Basis der Daten des zuvor beschriebenen Fragebogens. Die Interaktionsanalyse war bestehend aus drei Teilen. Vorerst wurden die individuellen CDCs mittels der Interaktionsdatenbank von Lexicomp® geprüfte (UpToDate 2017). Folgend wurde die elektronische Datenbank des Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) (Memorial Sloan Kettering Cancer Center 2017) und jene des NCCIH (Health 2018) auf Wechselwirkungspotenzialen von Kräutern und systemischer Krebstherapie untersucht. Abschließend wurde eine systematische Recherche von drei elektronischen Datenbanken (PubMed, MEDLINE und Cochrane Library on Wiley InterScience) durchgeführt. Dabei wurden die wissenschaftlichen und englischen Namen der angewendeten BB-CAMs verwendet, um medizinische Schlagwörter (Medical subject heading, MeSH) für die Recherche zu nutzen. Zur spezifischeren Ermittlung geeigneter Daten wurden die Suchbegriffe mit den Schlagwörtern *herb-drug interactions*, *supplement interactions*, *adverse events* und *oncology* vervollständigt. Es wurden keine zeitlichen oder sprachlichen Beschränkungen der Datensuche gemacht. Einige Daten wurden zusätzlich aufgrund von Recherche der Literaturverzeichnisse einiger Publikationen hinzugefügt. Eingeschlossen wurden Daten, welche über konventionelle Krebstherapie speziell für Brustkrebs oder andere gynäkologische Malignitäten berichteten oder welche Interaktionen durch generelle Metabolisierungsvorgänge analysierten. Die Recherche erfolgte im Zeitraum von September bis November 2017. Weitere Details zur Datensuche, wie z.B. Suchkonstruktionen sind dem Appendix zu entnehmen

4 Ergebnisse

4.1 Publikation 1: Nutzung von BB-CAMs bei simultaner antineoplastischer Systemtherapie in der Gynäkologischen Onkologie

“Use of biologically-based complementary medicine in breast and gynecological cancer patients during systemic therapy”

Rücklauf und Datenqualität

Es wurden in den beiden Zeitintervallen insgesamt 717 Patientinnen in der Gynäkoonkologischen Tagesklinik der TUM behandelt. Einige Patientinnen konnten den Fragebogen auf Grund von Verständnisproblemen nicht ausfüllen. Als weitere Gründe für die Ablehnung der Studienteilnahme wurden vor allem mangelndes Interesse, Unwohlsein und sonstige Gründe genannt. Von den insgesamt 717 Patientinnen nahmen 448 (62,5%) an der Studie teil. Zu beobachten ist, dass die Rücklaufquote des Fragebogens 2014 bei 37,3% (137/367) lag und 2017 bei 88,9% (311/350). Dieser Differenz könnte die unterschiedliche Vergabe der Fragebögen zu Grunde liegen: 2014 wurden die Fragebögen vom behandelnden Arzt an die Patientinnen verteilt und die Patientinnen füllten diese vollkommen selbstständig aus. 2017 wurden die Fragebögen durch die Doktorandin an die Patientinnen verteilt und jene war bei Rückfragen vor Ort direkt helfend anwesend. In der Regel wurde der Fragebogen selbstständig ausgefüllt. In wenigen Fällen wurde von der Begleitung (meist Familienangehöriger oder Dolmetscher) unterstützend mitgewirkt.

Grundcharakteristika des Patientenkollektivs

Unter Betrachtung demografischer Gesichtspunkte betrug das mittlere Alter der Teilnehmerinnen $62,2 \pm 12,4$ Jahre. Mit einer Ausnahme waren alle Teilnehmerinnen Frauen.

Im Hinblick auf krankheits- und therapiebezogenen Charakteristika litt ein Großteil von 362 Patientinnen (80,8%) an Brustkrebs. Von den Teilnehmerinnen befand sich mehr als ein Drittel (171/448; 38,2%) im Frühstadium ihrer Erkrankung; die Majorität (61,8%) jedoch war in einem fortgeschrittenem (metastasiert bzw. rezidiert) Krankheitsstadium. Die Erkrankungsstadien sind unabhängig von der Tumorentität. Therapeutisch war festzustellen, dass 62,1% (n=278) der Teilnehmerinnen Chemotherapie, 43,8% (n=196) An-

tikörpertherapie, 33,5% (n=150) endokrine Behandlung und 28,8% (n=129) Bisphosphonate erhielten. Eine Kombination mit mehreren verschiedenen Therapeutika war möglich.

Grundcharakteristika der BB-CAM-Nutzung

Von den insgesamt 448 Studienteilnehmerinnen gab die Mehrzahl von 74,1% (n=332) an BB-CAM unter Systemtherapie zu nutzen. Zu den am häufigsten genutzten komplementärmedizinischen Methoden zählten Vitamine und Mineralien (72,3%; n=240), medizinische Tees (46,7%; n=155), Homöopathie (34,0%; n=113), Phytotherapie (30,1%; n=100), und Mistel (25,3%; n=84). Die Verteilung der Anwendung der verschiedenen BB-CAMs ist in Abbildung 1 (Fig. 1) ersichtlich. Verschiedene Kombinationen von mehreren BB-CAM sind auch hier möglich.

Zur Untersuchung von Prädiktoren für bzw. gegen die BB-CAM Nutzung wurde zunächst auf univariable Analyseverfahren zurückgegriffen. Es konnte festgestellt werden, dass das Alter der Studienteilnehmerinnen einen Einfluss auf die BB-CAM Anwendung hat. Dabei nutzten Patientinnen, die jünger oder gleich 60 Jahre alt waren signifikant häufiger BB-CAM als Teilnehmerinnen älter als 60 Jahre (79,8% vs. 69,9%; p=0,017). Patienten- und krankheitsbezogene Charakteristika sind in Tabelle 1 (Table 1) unter Gegenüberstellung von Nutzern und Nicht-Nutzern mit univariabler Analyse dargestellt.

Weiterhin konnte beobachtet werden, dass 79,1% der Patientinnen, welche Chemotherapie erhielten, signifikant häufiger BB-CAM Anwenderinnen waren (79,1% vs. 65,9%; p=0,002). In dieser Patientinnengruppe wurde speziell Mistel als komplementärmedizinische Behandlungsmethode häufiger (24,8%) genutzt als unter Patientinnen mit anderer Systemtherapie. Im Gegensatz dazu waren BB-CAM Anwenderinnen unter Patientinnen mit endokriner Therapie oder Behandlung mit Bisphosphonaten signifikant seltener anzufinden (Endokrin: 66,7% vs. 77,9%; p= 0,011; Bisphosphonate: 67,4% vs. 76,8 %; p= 0,041). Gleiche Resultate zeigte speziell die Behandlung mit Mistel: Patientinnen unter Hormontherapie bzw. Bisphosphonaten zeigten eine seltenere Nutzung als Patientinnen mit anderer Systemtherapie (Endokrin: 8,7% vs. 23,8%; p<0,001; Bisphosphonate: 10,9% vs. 21,9%; p=0,006) und Chemotherapiepatientinnen wendeten signifikant häufiger Mistel an (24,8% vs. 8,8%; p<0,001). Eine Übersicht über die therapiebedingten Eigenschaften der Studienteilnehmerinnen eingeteilt in Nutzerinnen und Nicht-Nutzerinnen mit zusätzlicher univariabler Analyse gibt Tabelle 2 (Table 2).

Um herauszufinden, ob ein Zusammenhang zwischen den unabhängigen Variablen Alter bzw. den verschiedenen Therapiecharakteristika und der abhängigen Variable der BB-CAM Nutzung besteht, wurde ein binär logistisches Regressionsmodell zu Rate gezogen. Das Ergebnis dieser multivariaten Analyse ist in Tabelle 3 (Table 3) ersichtlich. Wie auch schon aus der univariablen Analyse zu vermuten war, nutzten Patientinnen, welche älter als 60 Jahre waren, signifikant seltener BB-CAM als jüngere Patientinnen (95% KI: 0,39-0,97; $p=0,038$). Zusätzlich ist die Chance, dass Patientinnen in einer metastasierten Erstlinien Therapie BB-CAM anwenden 0,39-fach geringer als Patientinnen der neoadjuvanten Referenzgruppe (95% KI: 0.15-0.94).

Der Mittelwert der von den Patientinnen eingenommenen konventionellen Ko-Medikation neben der Systemtherapie beträgt $2,43 \pm 2,3$ Medikamente. Dabei war nur ein sehr geringer Unterschied zwischen den BB-CAM Anwenderinnen und Nicht-Anwenderinnen festzustellen (2,51 vs. 2,55). Zusätzlich zeigten die Untersuchungen, dass sich 24,7% der Patientinnen ($n=82$), welche BB-CAM nutzten, zeitgleich im Rahmen einer anderen Studie befanden (auch Medikamentenstudien).

Beim Vergleich der zwei Studienperioden (2014 vs. 2017) war nur ein geringer Unterschied in der Prävalenz von BB-CAM festzustellen (71,5% vs. 75,2%; $p=0,409$). Ein zu beobachtender Trend ist aber in der Nutzung des ZIGG erkennbar. Insgesamt nutzten 104 Teilnehmerinnen die Beratung zu Komplementärmedizin. 2014 begaben sich 18,2% der Teilnehmerinnen ($n=25$) und 2017 25,7% ($n=80$) in die Konsultation zu Komplementärmedizin im ZIGG.

4.2 Publikation 2: Potenzielle Interaktionen zwischen BB-CAMs und systemischer Krebstherapie in der Gynäkologischen Onkologie

„Potential Interactions of Biologically-Based Complementary Medicine in Gynecological Oncology”

Nach erster Datenanalyse wurden die genutzten BB-CAMs zur besseren Übersicht in 15 am häufigsten verwendete Therapien abstrahiert: Mistel, Mariendistel, Johanneskraut (SJW), Panax Ginseng, Ginkgo biloba, Echinacea purpurea, Kurkuma, Trauben-Silberkerze, Baldrian, Antioxidantien (Vitamin A, C und E), Mineralien (Selenium, Zink, Magnesium), TCM Kräuter und Pilze, Grüner Tee, Ingwertee. Behandlungsmethoden der

TCM wurden nach Prüfung der vorhandenen Daten aus der Interaktionsuntersuchung exkludiert, da detaillierte Informationen zu Dosierung und Inhalt spezieller TCM Mittel fehlten.

Tabelle 2 (Table 2) gibt eine detaillierte Datenübersicht der vorhandenen Kombinationen von antineoplastischer konventioneller Systemtherapie und eingenommenen BB-CAMs.

Die Interaktionsanalyse der individuellen Kombinationen von BB-CAMs und konventioneller Systemtherapie mittels der Datenbank von Lexicomp® ergab keine Wechselwirkungen. Nach der Untersuchung der Kräuter-Datenbank des MSKCC und des NCCIH, sowie nach der systematischen Recherche der drei elektronischen Datenbanken von PubMed, MEDLINE und Cochrane Library konnte festgestellt werden, dass Wechselwirkungen zwischen BB-CAMs und konventioneller Medizin Großteils auf pharmakokinetischen (pk) Ursachen gründen. Tabelle 3 (Table 3) gibt einen Überblick über die korrelierende Pharmakokinetik von BB-CAMs und konventioneller Systemtherapie ((Gurley, Gardner et al. 2005, Gurley, Swain et al. 2008, Goey, Meijerman et al. 2013, Goey, Mooiman et al. 2013, Zeller, Muenstedt et al. 2013, Wanwimolruk, Phopin et al. 2014, Wanwimolruk and Prachayasittikul 2014, Sprouse and van Breemen 2016, Bahramsoltani, Rahimi et al. 2017, Ramanathan and Penzak 2017, Ramos-Esquivel, Viquez-Jaikel et al. 2017, Schink and Dehus 2017).

Dieser Untersuchung folgend war festzustellen, dass sich 81 Patientinnen unter Verdacht befanden potenzielle CDIs zu haben (81/448; 18,1%) und eine Patientin eine potenziell klinisch relevante CDI zu sich nahm. Abbildung 1 (Fig. 1) zeigt die Verteilung der potenziellen pharmakokinetischen (pk) Interaktionen auf die einzelnen BB-CAMs durch Metabolisierung über CYP3A4.

Die erkannte potenziell klinisch relevante Interaktion fundiert auf der Kombination von Cyclophosphamid und Echinacea und einer Metabolisierung beider Therapeutika mit CYP3A4. Die restlichen 81 Patientinnen befanden sich unter Verdacht auf potenzielle CDIs, da keine klinischen Evidenzen zu den CDCs die Wechselwirkungen bestätigen konnten, welche präklinische Studien vermuten lassen hatten. Die unterschiedlichen Recherchequellen ergaben verschiedene potenzielle Wechselwirkungen der einzelnen individuellen CDCs (Table 4).

5 Diskussion

Übertragbarkeit der Studie

Bei der vorliegenden Untersuchung handelt es sich um eine einmalige Querschnittsbefragung, die als eine Momentaufnahme der aktuellen Patientensituation gesehen werden kann. Eine Stärke der Studie ist die Aufteilung der Patientinnen in ihre Therapielinien, denn dadurch kann ein zeitlicher Verlauf möglicherweise durch die Befragung von Patientinnen in verschiedener Therapiestadien ermöglicht werden. Beispielsweise nutzten manche Patientinnen zum Zeitpunkt der Erstdiagnose BB-CAM und taten es nach Überwinden der ersten Ängste bzw. Symptome nicht mehr oder andersherum: Sie taten es nach dem Überwinden vermehrt, um einer erneuten Erkrankung vorzubeugen. Obwohl die Studie nur eine Momentaufnahme darstellt, kann so möglicherweise gewährleistet werden, dass durch die Befragung aller Patientinnen kein verzerrtes Bild aufgrund dieser einmaligen Befragung entsteht. Interessant wäre es in diesem Zusammenhang gewesen zu detektieren, wieso die Patientinnen BB-CAM absetzten bzw. erst später damit begonnen.

Eine weitere Beschränkung liegt in der Methodik selbst. Eine Erinnerungsverzerrung ist aufgrund der Datenerhebung durch das Ausfüllen des Fragebogens durch die Patientinnen nicht auszuschließen. Um diesem Fehler bei der detaillierten Erfassung der Krankheitsgeschichte aus dem Weg zu gehen, erfolgte die Befragung nicht anonymisiert. Die Einsicht in die Patientenakten ermöglichte eine verlässlichere und detaillierte Erhebung spezieller Patientendaten.

Keine der Patientinnen hatte einen großen Mehraufwand durch die Studienteilnahme. Die Patientinnen wurden im Warteraum vor ihrem Termin in der Gynäkoonkologischen Tagesklinik eingeladen, an der Studie teilzunehmen und den Fragebogen auszufüllen. Die Patientinnen reagierten in der Regel positiv auf die Einladung zur Studienteilnahme. Die Doktorandin war 2017 für Rückfragen stets erreichbar. Dies wurde gerade bei der Differenzierung unterschiedlicher komplementärmedizinischer Behandlungsmethoden öfter in Anspruch genommen. Ansonsten war der Fragebogen leicht verständlich und zügig bearbeitbar. Die Durchführung der Befragung in diesem Rahmen erschien als die geeignete Methode, da so einer Selektion der Patientinnen aufgrund von Mehraufwand und fehlender Motivation vorgebeugt werden konnte.

Das Freilassen bzw. Nicht-Beantworten einer Frage wurde durch die Formulierung des Fragebogens mit offenen Fragen als Nicht-Nutzung bewertet und den Teilnehmerinnen auch so kommuniziert. Das Fehlen von Angaben war somit nicht vorhanden.

Ein Unterschied in der Betreuung der Patientinnen vor Ort beim Ausfüllen der Fragebögen in den verschiedenen Studienperioden (2014 vs. 2017) ist zu nennen und könnte möglicherweise auf die Rücklaufquote und die dementsprechende Prävalenz eingewirkt haben. 2017 fand eine bessere Betreuung beim Ausfüllen der Fragebögen statt. Vermehrt wurden so auch die Patientinnen, welche kein BB-CAM nutzten, motiviert den Fragebogen auszufüllen, da Sie besser über das Studiendesign und den Hintergrund einer Querschnittstudie aufgeklärt worden waren. Die Rücklaufquote betrug 2014 nur 37,3% und es ist davon auszugehen, dass viele der nicht ausgefüllten Fragebögen von Nicht-BB-CAM-Anwenderinnen kommen könnten. Kritisch betrachtet ist auf Grund der Ablehnungsgründe, wie z.B. mangelndes Interesse, möglicherweise auch in den Daten von 2017 damit zu rechnen, dass trotz vermehrter Patientenaufklärung über das Studiendesign der Großteil der nicht ausgefüllten Fragebögen von Nicht-Anwenderinnen gewesen sein könnten. Wenn man davon ausgeht, dass der Großteil der nicht ausgefüllten Fragebögen (38,5%) von Nicht-BB-CAM-Anwenderinnen wäre, würde dies die Gesamtprävalenz von BB-CAM sehr erniedrigen.

Dass durch die Möglichkeit zu Rückfragen bei der Doktorandin die Beantwortung der Fragen in relevantem Maße beeinflusst worden sein könnte, erscheint unwahrscheinlich. Insgesamt ist davon auszugehen, dass die befragten Patientinnen weitgehend repräsentativ für die Klientel der Gynäkoonkologischen Tagesklinik der TUM waren.

Die Ergebnisse dieser Studie sind jedoch nur mit Einschränkungen auf weitere Gynäkoonkologische Tageskliniken übertragbar. Möglicherweise interferiert die Möglichkeit zur Konsultation über Komplementärmedizin im ZIGG der Frauenklinik und Poliklinik der TUM mit der Anwendungshäufigkeit von BB-CAM. Die Annahme liegt nahe, dass die Prävalenz von BB-CAM in anderen Gynäkoonkologischen Tageskliniken ohne Anschluss an eine Beratungsstelle über Komplementärmedizin niedriger ausfällt.

Zu berücksichtigen ist weiterhin, dass bei dieser Untersuchung Patientinnen einer onkologischen Tagesklinik befragt wurden. Die klinische Realität zeigt, dass Krebspatienten mit zunehmendem Alter aufgrund der steigenden Komorbidität und ihrer niedrigeren Lebenserwartung häufiger nicht mehr tumorspezifisch bzw. in onkologischen Einrichtungen

behandelt werden. Diese unterdurchschnittliche Repräsentation alter Patienten in Befragungen wie dieser Studie führt zu einer Verschiebung des mittleren Alters nach unten. Das mittlere Alter der Teilnehmerinnen dieser Studie liegt mit 62 Jahren unter dem zu erwartenden mittleren Erkrankungsalter gynäkologischen Tumorentitäten. Wie schon im theoretischen Teil beschrieben beträgt das mittlere Erkrankungsalter für Brustkrebs ca. 64 Jahren (Krebsforschungszentrums 2017) und für Ovarialkrebs ca. 69 Jahre (Zentrum für Krebsregisterdaten 2014). Diese beiden Tumorentitäten decken den Großteil der Studienteilnehmerinnen ab und zeigen, dass die Klientel der Gynäkoonkologischen Tagesklinik der TUM generell jünger ist, als die Gesamtzahl der Patientinnen mit gynäkologischen Krebserkrankungen. Als zusätzliche Information ist in diesem Zusammenhang zu nennen, dass in vorangegangenen Studien jüngere Krebspatienten häufiger CAM nutzen, als ältere Patienten (Huebner, Muenstedt et al. 2014, Wilkinson and Stevens 2014, Fremd, Hack et al. 2017).

Unter Betrachtung all dieser Annahmen ist davon auszugehen, dass die Prävalenz für die Nutzung von BB-CAM in dieser Studie weitaus höher ausfällt, als in anderen Gynäkoonkologischen Tageskliniken, onkologischen Kliniken und vor allem als unter allen Patienten mit gynäkologischen Krebserkrankungen.

Eine wichtige Ergänzung in der Betrachtung dieser Studienergebnisse ist der Fakt, dass gynäkologische Krebspatientinnen, welche nur alternativmedizinisch behandelte wurden, nicht in diese Studie mit einbezogen wurden. Eine prinzipielle Schwäche liegt hierbei in dem divergenten Verständnis des Begriffs der Alternativmedizin. Alternativmedizinisch behandelte Patienten erhalten per definitionem keinerlei konventionelle Therapie. Die vorliegende Arbeit befasst sich nur mit biologisch-basierter Komplementärmedizin unter systemischer Krebstherapie, was eine Kombination von konventioneller und unkonventioneller/naturheilkundlicher Medizin voraussetzt. Alle Patienten, die sich erst gar keiner schulmedizinischen Behandlung unterzogen, waren somit aus dieser Untersuchung automatisch ausgeschlossen.

Anwendung von Komplementärmedizin

Mit einer Prävalenz von 74,1% der Patientinnen nutzen die Teilnehmerinnen dieser Studie überdurchschnittlich häufig BB-CAM. Zur Bewertung der vorliegende Studie muss beim Vergleich mit bestehenden Publikationen auf potenzielle Fehlerquellen geachtet werden: Vorerst muss auf die Patientenklientel geachtet werden, da gynäkoonkologische Patientinnen (inkl. Brustkrebs) generell zu einer häufigeren Anwendung von CAM neigen als Patienten anderer Tumorentitäten (Berretta, Della Pepa et al. 2017, Lopez, McQuade et al. 2017). Weiterhin sollten Studien am besten aus dem gleichen Land zum Vergleich herangezogen werden, denn schon innerhalb Europas unterscheidet sich die Prävalenz immens (Horneber, Bueschel et al. 2012, Akpunar, Bebis et al. 2015). Zuletzt ist auf Grund des divergenten Verständnisses des Begriffes CAM darauf zu achten, dass zum Vergleich genutzte Studien sich mit der gleichen Klasse von komplementärmedizinischen Behandlungsmethoden befassen. In Deutschland ähnlich durchgeführte und angelegte Studien in der Gynäkoonkologie berichten über CAM Nutzerraten von 48-77 % (Fasching, Thiel et al. 2007, Zeller, Muenstedt et al. 2013, Huebner, Muenstedt et al. 2014, Fremd, Hack et al. 2017). In diesen Studien wurden jedoch teilweise auch Body-Mind-Praktiken inkludiert, was zu einer Verschiebung der Prävalenz nach oben geführt haben könnte. In der Arbeit von Zeller et al. aus dem Jahr 2013 wird der Begriff „*substance-bound CAM*“ verwendet (Zeller, Muenstedt et al. 2013). Hierbei ist davon auszugehen, dass es sich dabei um die auch in dieser Studie verwendete Klasse von BB-CAMs handelt. Dieser Teil der Untersuchung von Zeller et al. ist unter allen gefundenen Veröffentlichungen zum Thema CAM als einziges zum Vergleich der vorliegenden Studie heranziehbar. Jener Teil der Publikation berichtet von einer Anwendungshäufigkeit der „*substance-bound CAM*“ von 48 % der gynäkoonkologische Patientinnen in Deutschland. Bei Vernachlässigung der vorher genannten potenziellen Fehlerquellen und Betrachtung älterer Studien aus anderen Ländern ist die BB-CAM Nutzungsrate in diesem Werk nichtsdestotrotz deutlich erhöht. Verschiedene vorangegangene Studien berichten der in dieser Arbeit entdeckten hohen Prävalenz folgend von einem positiven Trend in der Nutzung von Komplementärmedizin in den letzten Dekaden. Eine Studie aus dem Jahr 1994 (Downer, Cody et al. 1994) berichtet eine Nutzungsrate von CAM bei gynäkologischen Krebspatientinnen im Vereinigten Königreich (UK) von ca. 16 %, wobei eine vergleichbare Studie aus dem Jahr 2006 eine Prävalenz von 40 % in Europa zeigte (Molassiotis, Scott et al. 2006). Weiterhin deckte die Arbeitsgruppe um Horneber et al. einen Anstieg

der Prävalenz von CAM bei Brustkrebspatientinnen von 25 % in den 1970ern auf bis zu 50 % im Jahr 2000 auf (Horneber, Bueschel et al. 2012). International betrachtet wird berichtet, dass in Australien ca. 84 % der gynäkologischen Krebspatienten CAM nutzen und in China ca. 80 % (Lee, Hlubocky et al. 2008, Mak, Mak et al. 2009). Bei diesen Prävalenzen ist der Einschluss der Anwendung von Body-Mind-Praktiken zu beachten. Unter Betrachtung aktueller und vorangegangener, als auch internationaler Studien bleibt die Annahme bestehend, dass die untersuchte BB-CAM Prävalenz der vorliegenden Arbeit über dem durchschnittlichen Niveau liegt. Der berichtete positive Trend in der Nutzung von CAM in der letzten Zeit konnte durch diese Studie nicht bestätigt werden. Die gewählten Studienperioden lagen ca. 2,5 Jahre auseinander und es ist davon auszugehen, dass dieser Abstand zu gering war, um eine Tendenz festzustellen oder dass keine steigende Prävalenz vorhanden war.

Bei der Nutzung der unterschiedlichen Methoden im weiten Sinne der biologisch basierten komplementärmedizinischen Therapeutika waren die untersuchten Ergebnisse übereinstimmend mit publizierten Resultaten. Wie im deutschen Kulturkreis üblich waren Vitamine und Mineralien mit 72% die am häufigsten genutzte BB-CAM. Vergleichbare Werte wurden auch in anderen Veröffentlichungen aus Deutschland gefunden (Fasching, Thiel et al. 2007, Huebner, Muenstedt et al. 2014). In europäischen Publikationen wird von einer Anwendung in der Häufigkeit absteigend von Kräutern, medizinischen Tees, Homöopathie und dann erst Vitaminen und Mineralien berichtet (Molassiotis, Browall et al. 2006). Die Frequenz der Anwendung von medizinischen Tees in der vorliegenden Arbeit mit 46,7 % reiht sich dementsprechend in die Ergebnisse vorangegangener europäischer Studien ein. In deutschen Studien sind medizinische Tees nicht als eigene Gruppe aufgeführt. Nur für Deutschland können diese Daten deshalb nicht im wissenschaftlichen Kontext betrachtet werden. Die Realität aber zeigt, wie häufig und gebräuchlich die Nutzung von medizinischen Tees, wie Ingwer- bzw. Grüner Tee auch in Deutschland ist. Den Häufigkeitszahlen absteigend folgen in dieser Studie die Anwendung von Homöopathie mit 34%, Phytotherapie (inkl. Kräutern) mit 30% und Mistel mit 25,3% der BB-CAM-Anwenderinnen. Dies entspricht anderen Studienergebnissen aus Deutschland (Huebner, Muenstedt et al. 2014). Nicht überraschend ist vor allem die hohe Prävalenz von Homöopathie. Auch eine Umfrage von 2008 zeigte, dass sich Homöopathie mit einer Nutzungsrate von 27,3% der CAM Nutzer in der deutschen Normalbevölkerung großer Beliebtheit erfreut (Bucker, Groenewold et al. 2008).

Die Verteilung der Behandlungsmethoden in dieser Untersuchung kann auch ein Hinweis auf den Zweck sein, zu welchem die Patientinnen Großteils BB-CAM nutzen. Vitamine, Mineralien und medizinische Tees sollen das Immunsystem stärken und dem Menschen helfen selbst gegen die Malignität ankämpfen zu können, d.h. die Selbstheilungskräfte aktivieren/stärken. Es wird eher unterstützend auf den eigenen Körper eingewirkt, als auf den Krebs selbst einzuwirken. Nebenwirkungen der antineoplastischen Therapie sollen gemindert und eine höhere Lebensqualität angestrebt werden. Obwohl es interessant gewesen wäre auch die Beweggründe und Wünsche der Patientinnen zur Nutzung von BB-CAM in dieser Arbeit zu erfragen, lässt doch auch die Anwendung selbst ein gewisses Muster erahnen. Studien, welche genau diese Beweggründe erfragt haben, kamen zu einem ähnlichen Ergebnis (Molassiotis, Scott et al. 2006, Huebner, Muenstedt et al. 2014, Loquai, Dechent et al. 2017).

Bei der Untersuchung zu Prädiktoren für die Anwendung von CAM unter Krebspatienten fanden verschiedenen voneinander unabhängige Studien heraus, dass die typische CAM nutzende Person weiblich, jünger und einem höheren Bildungsniveau, sowie Einkommen als Nicht-CAM-Nutzerinnen zuzuteilen ist und an Brustkrebs leidet (Eschiti 2007, Huebner, Prott et al. 2014, Wilkinson and Stevens 2014, Fremd, Hack et al. 2017, Judson, Abdallah et al. 2017). Die vorliegende Arbeit kann diese Ergebnisse zum Teil unterstützen. Im Hinblick auf soziodemografische Faktoren lässt sich bestätigen, dass Patientinnen, welche jünger oder gleich 60 Jahre alt waren häufiger BB-CAM anwendeten als die Nicht-BB-CAM-Nutzerinnen. Die Altersgrenze von 60 Jahren wurde dabei gewählt, um Patientinnen jünger als das durchschnittliche Alter der Teilnehmerinnen von älteren Teilnehmerinnen differenziert zu betrachten. In Bezug auf krankheitsbedingte Prädiktoren zur Nutzung von BB-CAM lässt sich in dieser Studie kein Unterschied zwischen den Malignitäten feststellen. Eine Differenz in der BB-CAM Prävalenz zwischen Brustkrebs- und anderen gynäkologischen Krebspatientinnen konnte auch in der publizierten Schrift von Fasching et al. nicht signifikant herausgefunden werden (Fasching, Thiel et al. 2007). Eine andere US-amerikanische Veröffentlichung berichtet zusätzlich zu diesen Ergebnissen von einer häufigeren CAM Nutzung von Patientinnen mit Ovarialkrebs (Swisher, Cohn et al. 2002). Hierbei ist aber zu beachten, dass die amerikanische Studie Brustkrebspatientinnen aus der Studie ausschließt und sich nur mit gynäkologischen Malignitäten

auseinandersetzt. Aus diesem Grund ist davon auszugehen, dass es keinen Zusammenhang innerhalb der Gynäkoonkologie zwischen Patientinnen mit Brustkrebs oder anderen gynäkologischen Tumorentitäten und der Anwendung von BB-CAM gibt.

Im Fokus auf therapiespezifische Charakteristika geht eine kürzlich publizierte Studie davon aus, dass eine fortgeschrittene Therapielinie bei einer metastasierten Brustkrebserkrankung mit einer häufigeren Nutzung von CAM assoziiert ist (Fremd, Hack et al. 2017). Zusätzlich berichtet eine andere Studien, dass ein metastasierter Erkrankungsstatus mit einer häufigeren Nutzung von CAM korreliert (Fasching, Thiel et al. 2007). Diese Ergebnisse konnten in der vorliegenden Studie nicht nur nicht bestätigt werden, sondern es resultierte auch eine konträre Vermutung: In dem bivariaten Regressionsmodell zeigten Patientinnen in einem metastasierten Brustkrebsstadium unter Erstlinientherapie eine seltenere Nutzung als Patientinnen in einer neoadjuvanten Brustkrebstherapie. Ein Erklärungsansatz geht aus den Daten von Fremd et al. hervor: In seiner Studie wurde auch das Interesse an CAM fernab von der eigentlichen Nutzung analysiert. Dabei wurde beschrieben, dass Patientinnen, welche zum Zeitpunkt der Diagnose schon Metastasen hatten, signifikant weniger Interesse an der Nutzung von CAM hatten, als nicht primär metastasierte Patientinnen. Und weitergehend war erkennbar, dass die CAM Prävalenz primär metastasierter Patientinnen 11 % geringer war als bei Patientinnen ohne Metastasen in der Erstdiagnose (Fremd, Hack et al. 2017). Wenn man bei den Daten der vorliegenden Arbeit davon ausgeht, dass viele der Brustkrebspatientinnen in metastasierter Erstlinientherapie primär metastasiert waren, scheint es im Hinblick auf die Ergebnisse der vorangegangenen Publikation passend, dass diese Patientinnengruppe weniger häufig BB-CAM anwendete, als Patientinnen der neoadjuvanten Therapielinie. Eine Steigerung der BB-CAM Prävalenz mit fortgeschrittenen Therapielinie konnte in der vorliegenden Studie nicht bestätigt werden. Zu erklären wäre dieses Phänomen durch die Unzufriedenheit der Patientinnen mit der schulmedizinischen Behandlung und einer Hinwendung zu unkonventionellen Methoden. Patientinnen höherklassiger metastasierter Therapielinien vollziehen einige Wechsel ihrer antineoplastischen Schulmedizin. Das „Versagen“ der Medikation einer Therapielinie ist für Patientinnen oft ein herber Rückschlag und bedarf viel Zureden seitens der behandelnden Ärzte für oder gegen weitere konventionelle Therapie. Komplementärmedizinische Betreuung bedeutet für Erkrankte dann eine weitere Therapieoption und somit einen weiteren Hoffnungsschimmer. Die Hypothese, dass Unzufriedenheit mit konventioneller Therapie Patienten dazu bewegt CAM zu nutzen wurde

schon in einigen Arbeiten untersucht. Diese Arbeiten kamen jedoch zu dem Schluss, dass die Anwendung von CAM nicht mit Unzufriedenheit gegenüber der konventionellen Therapie assoziiert sei, sondern eher mit den gesundheits- und lebensbezogenen Überzeugungen der Patientinnen (Gerber, Scholz et al. 2006, Lengacher, Bennett et al. 2006).

Entgegen der weiteren nachvollziehbaren Hypothese, dass multimorbide Patientinnen mit einer ganzen Reihe von Ko-Medikation keine Lust hätten noch weitere Tabletten/Kapseln oder Tropfen zu nehmen, konnte keine signifikante Differenz in der Anzahl der Ko-Medikation von BB-CAM-Nutzerinnen bzw. Nicht-Nutzerinnen festgestellt werden. In wissenschaftlichen Publikationen lassen sich dazu keine Daten finden.

Positiv zu bewerten ist die steigende Partizipation in der komplementärmedizinischen Sprechstunde des ZIGG. Eine professionelle Beratung kann einer falschen oder gar gefährlichen CAM Nutzung vorbeugen und mit dem Klischee aufräumen unkonventionelle Therapie würde nur von Heilpraktikern oder gar ungebildeten Quacksalbern verordnet. Die offene Kommunikation über CAM zwischen Patienten und medizinischem Personal ist der Schlüssel zu einer adäquaten CAM Anwendung. In Korrespondenz mit der Nutzung des ZIGG berichten auch andere Studien, dass sich ca. 20% der Brustkrebspatientinnen von medizinischem Personal zu CAM beraten lassen (Molassiotis, Browall et al. 2006, Molassiotis, Scott et al. 2006). Die Studie von Fasching et al. berichtet sogar von 40% der CAM-Nutzerinnen, die sagen, dass der behandelnde Arzt ihnen CAM empfohlen hat (Fasching, Thiel et al. 2007). Es ist zu vermuten, dass dieser Prozentsatz ähnlich dem in der vorliegenden Studie wäre. Neben den 18% bzw. 25% der CAM-Nutzerinnen, welche im ZIGG beraten wurden, ist davon auszugehen, dass noch ein ähnlich hoher Prozentsatz der Patientinnen eine Empfehlung zur CAM Nutzung von anderen behandelnden Ärzten, wie z.B. Onkologen, Gynäkologen oder Hausärzten, erhalten hat. Zusätzlich zu diesen Beratungen von professioneller Seite berichtet aber ein Großteil der Nutzerinnen in anderen Studien auch von informellen Informationsquellen, wie dem Internet oder Familie bzw. Bekannte (Molassiotis, Browall et al. 2006, Molassiotis, Scott et al. 2006, Fasching, Thiel et al. 2007). Die vorliegende Studie hat die Informationsquellen der CAM-Anwenderinnen nicht detektiert. Hierbei wäre es gerade für den zweiten Teil der Studie interessant gewesen zu untersuchen, welche Quellen Patientinnen genutzt haben, die sich in der Situation einer potenziellen CDI befanden. Viele BB-CAMs sind rezeptfrei in der Apotheke oder Drogerie erhältlich. Die Untersuchung, welche Rolle Apotheker bei der Verbreitung komplementärmedizinischer Heilmethoden spielen, wäre in zukünftigen

Studien von Bedeutung. Im Kontrast zu der verbreiteten Nutzung von CAM, stellte Eisenberg et al. fest, dass 70% der Patienten nicht mit ihrem behandelnden Arzt über ihre CAM Nutzung sprachen (Eisenberg, Davis et al. 1998). Im Hinblick darauf berichteten auch in andere Studien 70% der Patientinnen, dass ihr Arzt sich nicht genug Zeit für eine suffiziente CAM Beratung nahm (Huebner, Muenstedt et al. 2014). Diese Zahlen sind ein Ausdruck für die mangelnde bis fehlende Kommunikation über CAM. Als häufigste Gründe für das Ausbleiben eines Gesprächs über Komplementärmedizin nennen Patienten in einer Veröffentlichung von Furlow et al. die Tatsache, nicht nach der Inanspruchnahme von CAM gefragt worden zu sein sowie die Unsicherheit der Patienten, ob sie tatsächlich von CAM profitierten (Furlow, Patel et al. 2008). Weitere Gründe sind Unwohlsein der Patienten vor dem Gespräch mit dem Arzt aus Angst vor Zurückweisung oder negativer Beurteilung (Humpel and Jones 2006). Zusätzlich kann natürlich auch mangelndes Interesse und Wissen über die Möglichkeiten zur Therapie Ursache für eine mangelnde Kommunikation über CAM sein. Seitens der Ärzte zeigte eine in Deutschland durchgeführte Studie, dass nur 50% der praktizierenden Onkologen Interesse an CAM hätten und sogar 77% der praktizierenden onkologischen beurteilten ihr Wissen über CAM als ungenügend (Trimborn, Senf et al. 2013). Aus diesen Zahlen gehen klar die Ursachen der mangelnden Konversation über CAM hervor: Ein Teil der Ärzte hat kein Interesse oder legt keine Präferenz darauf Patienten abseits der Schulmedizin zu behandeln. Die Gründe dazu wurden noch nicht wissenschaftlich zusammengetragen. Dies wäre für zukünftige Studien interessant, um möglicherweise daran zu arbeiten und eine bessere Kommunikation und Patientenversorgung zu gewährleisten. Zu vermuten ist, dass gerade dieses Desinteresse seitens der Ärzte zu der Angst vor Verurteilung und Zurückweisung der Patienten führt. Weiterhin sprechen Ärzte komplementärmedizinische Behandlungen ungern an, da sie sich nicht ausreichend informiert oder ausgebildet fühlen, um die unkonventionellen Heilmethoden mit gutem Gewissen zu empfehlen. CAM rückt vermehrt in den Fokus der Öffentlichkeit, doch in der medizinischen Ausbildung stellt es nur einen geringen bis zu vernachlässigbaren Anteil dar. Auch wenn CAM heutzutage einen winzigen Anteil im Medizinstudium darstellt, sollten auch Ärzte älterer Generationen zunehmend über unkonventionelle Heilmethoden aufgeklärt und ausgebildet werden. Dies könnte einen Lösungsansatz für das Kommunikationsproblem darstellen und Patienten möglicherweise vor ungeeigneter Nutzung von CAM schützen.

Die Entscheidung zur Anwendung von CAM ist ein eigener, aktiver Entschluss, in dem individuelle Überzeugungen über Gesundheit und Krankheit zum Ausdruck kommen. Daher spielen die empfundene Unterstützung oder Ablehnung beispielsweise durch Ärzte eine wichtige Rolle für die Patientinnen.

Auch wenn in dieser Studie nicht spezifisch untersucht ist die Zufriedenheit und Wirksamkeit von CAM ein fundamentales Thema, welches auch im Rahmen dieser Arbeit angesprochen werden soll. Die meisten vorangegangenen Studien nennen im Zusammenhang mit der Zufriedenheit von CAM allgemeine Effekte, beispielsweise mit einem durch CAM verbesserten Wohlbefinden (Patterson, Neuhouser et al. 2002, Salmenpera 2002). In einer Untersuchung von Salmenpera et al. beschrieben 90% der Patientinnen positive Effekte auf ihr psychisches Coping und ihre allgemeine Gesundheit; bei Patterson et al. findet sich ein subjektiv verbessertes Allgemeinbefinden bei nahezu allen Patientinnen (Patterson, Neuhouser et al. 2002, Salmenpera 2002). Zur Wirksamkeit von BB-CAMs gegenüber krebs-/therapiebedingten Symptomen und Nebenwirkungen, sowie gegenüber der Lebensqualität der Patientinnen, verfasste Leggett et. al eine Metaanalyse (Leggett, Koczwara et al. 2015). Das Ergebnis dieser Zusammenfassung der aktuellen Studienlage war eher ernüchternd im Hinblick auf die Effektivität von BB-CAMs. Dies ist jedoch vor allem der Limitierung geschuldet, dass ein Großteil der Studien methodisch von schlechter Qualität ist. Die zusammengefassten Studien der Metaanalyse zeigten nichtsdestotrotz eine Tendenz, dass Therapien mit Kräutern für die Brustkrebspatientinnen einen positiven Effekt in den jeweils untersuchten Variablen, wie psychisches Wohlbefinden, Fatigue, Hitzewallungen und allgemeine Lebensqualität gegenüber der konventionellen Therapie bzw. gegenüber dem Auslassen einer Therapie hatte. Auch in anderen Metaanalysen zu dem Thema der Wirksamkeit von BB-CAMs wird auf die methodische Minderwertigkeit vieler Studien hingewiesen (Ernst, Schmidt et al. 2006, Gerber, Scholz et al. 2006). Hierbei ist auch wieder auf die spezielle Suche passender zu vergleichender Publikationen zu achten. Studien, welche vor allem Body-Mind-Praktiken inkludieren, haben oft bessere Evidenzen und positive Ergebnisse im Zusammenhang mit ihrer Effektivität. Arbeiten über BB-CAM sind noch wenig präsentiert und wie beschrieben von geringer methodischer Qualität. Zukünftige Forschung sollte unter Berücksichtigung der verbreiteten Nutzung von BB-CAM intensiviert an der Erarbeitung von hochwertigen klinischen Studien arbeiten, um eine sichere und adäquate Anwendung von BB-CAM zu gewährleisten.

Einschätzung des Interaktionspotentials

In einer komplementärmedizinischen Behandlung mit BB-CAM spielt die Einnahme von Kräutern eine wichtige Rolle. Gleichzeitig ist dieser Teil der unkonventionellen Therapie der Teil, welcher das größte Potenzial durch Interaktionen in sich birgt Schaden anzurichten bzw. eine Unterversorgung mit schulmedizinischen antineoplastischen Medikamenten zu verursachen. Durch literarische Recherche konnte in der vorliegenden Arbeit herausgefunden werden, dass nur eine geringe Anzahl an Publikationen existiert, die sich mit dem Thema der Interaktionen zwischen Komplementärmedizin und spezieller antineoplastischer Systemtherapie befassen. Arbeiten, welche sich mit der speziellen Analyse von Interaktionspotenzialen von individuellen Medikationsprofilen der Patienten unter Systemtherapie beschäftigen, sind noch geringer. Aus der Recherche resultierten 8 passende Publikationen (McCune, Hatfield et al. 2004, Werneke, Earl et al. 2004, Engdal, Klepp et al. 2009, Zeller, Muenstedt et al. 2013, Alsanad, Howard et al. 2016, Loquai, Schmidtman et al. 2017, Ramos-Esquivel, Viquez-Jaikel et al. 2017). Dabei ist wichtig zu erwähnen, dass die Arbeit von Zeller et. al nahezu kongruent in Methodik und Patientenklientel mit der vorliegenden Studie ist (Zeller, Muenstedt et al. 2013). Weiterhin ist bei den aus der Recherche resultierenden Publikationen zu beachten, dass in den Arbeiten von Werneke et al. und Alsanad et al. auch Interaktionen von BB-CAMs mit Ko-medikamenten, wie z.B. Antihypertensiva, in das Untersuchungsergebnis miteinbezogen wurden (Werneke, Earl et al. 2004, Alsanad, Howard et al. 2016). Trotz der geringen Anzahl und der Ähnlichkeit zeigen die vorausgegangenen Studien eine immense Differenz in der Rate der untersuchten CDIs. Hierbei differiert die Anzahl der klinisch relevanten CDIs von 12% bis zu 90% der BB-CAM nutzenden Patienten. Aus der Interaktionsanalyse zwischen BB-CAM und Systemtherapie in der vorliegenden Arbeit resultierte eine Rate von 24,4% (n=81; 81/332) der BB-CAM nutzenden Patientinnen und ein prozentualer Anteil aller Teilnehmerinnen von 18,1% (n=81; 81/448), welche sich unter Verdacht auf potenziell klinisch relevante CDIs befanden. Nur eine Patientin konnte erkannt werden sich unter potenziell klinisch relevanter CDI zu befinden. Diese potenzielle Interaktion war einer selbst-medizierten Kombination von Echinacea und Cyclophosphamid geschuldet. Selbst diese potentiell klinisch relevante CDI wurde in einer systematischen Prüfung von Gurley et al. als unwahrscheinlich eingeschätzt (Gurley, Fifer et al. 2012). Wichtig zu nennen ist zusätzlich, dass keine der Patientinnen in dieser Studie von einem negativen

Effekt ihrer komplementärmedizinischen Behandlung und der antineoplastischen Systemtherapie berichtete. Im Hinblick auf die aktuelle wissenschaftliche Studienlage ist unsere Rate an CDIs gering. Der Grund dieser Divergenz liegt dabei in der Interpretation der vorhandenen Publikationen über die Effektivität und Sicherheit von BB-CAM. Im Vergleich zu unserer Studie beurteilten einige vorangegangene Arbeiten, wie jene von Ramos-Esquivel et al., Loquai et al., Zeller et al. und Werneke et al. Interaktionen als klinisch vorhanden, obwohl vorhandene Studien zu den jeweiligen CDCs die Wechselwirkungen von BB-CAM mit konventioneller Systemtherapie nicht verifizieren konnten (Werneke, Earl et al. 2004, Zeller, Muenstedt et al. 2013, Loquai, Schmidtman et al. 2017, Ramos-Esquivel, Viquez-Jaikel et al. 2017). Die vorhandenen Publikationen über die Wirkweisen und Effekte von spezifischen BB-CAMs wurden aufgrund ihres niedrigen Niveaus nicht für die Beurteilung der CDIs in den anderen Studien zu Rate gezogen. Für die vorliegende Arbeit entschied man sich jedoch die vorhandene klinische Evidenz niedrigen Niveaus zu berücksichtigen und Interaktionen, welche durch präklinische Studien bewiesen aber durch klinische Untersuchungen nicht verifiziert werden konnten, unter der Klassifikation „Unter Verdacht auf potenziell klinisch relevante CDIs“ zusammenzufassen. Wechselwirkungen, welche auf präklinischen und klinischen Daten basierten, wurden konsequenterweise als „potenziell klinisch relevante CDIs“ klassifiziert. Auch die Veröffentlichungen von Alsanad et al., McCune et al. und Engdal et al. beschäftigen sich ausgiebig mit der Frage, welche der entdeckten CDIs wirklich nach aktuellem Stand der Forschung klinisch relevant sind (McCune, Hatfield et al. 2004, Engdal, Klepp et al. 2009, Alsanad, Howard et al. 2016). Eine klare allgemein hin anerkannte Antwort wurde auf diese Frage noch nicht verfasst. Fakt ist aber, dass nicht jede präklinisch entdeckte Interaktion auch klinische Relevanz hat. Ein Beispiel dafür ist die Untersuchung von Baldrian auf pk CDIs: Präklinische Daten zeigten mildes Interaktionspotenzial (Strandell, Neil et al. 2004); klinische Studien widerlegten jedoch den pharmakokinetischen Effekt von Baldrian (Gurley, Gardner et al. 2005). Diese Tatsache macht eine Interaktionsevaluation ohne Berücksichtigung der vorhandenen klinischen Daten unsachgemäß. Das Problem, dass klinische Studien oft daran scheitern präklinisch entdeckte CDIs zu verifizieren wurde in der Publikation von Sprouse und Breemen et al. diskutiert (Sprouse and van Breemen 2016). Sie kamen zu dem Schluss, dass eine strengere präklinische Testung von BB-CAMs zu einer besseren Auswahl an zu untersuchenden BB-CAMs in klinischen Studien führen könnte. Weiterhin müssten unterschiedliche genutzte

Experimente zur pharmakokinetischen Untersuchung auf Interaktionen systematisch und im Zusammenhang mit physiologisch-basierten Modellen durchgeführt werden.

Die grundlegende Problematik der differentiellen Anzahl an CDIs in den vorangegangenen Studien lässt sich zusammenfassend durch eine unterschiedliche Interpretation bzw. Bedeutung der vorhandenen präklinischen und klinischen Evidenzen erklären. Eine Lösung dieses Problems ist nur durch zukünftige hochqualitative und anerkannte Forschung auf dem Gebiet der Komplementärmedizin zu erreichen. Es sollte aber nicht erwartet werden, dass einige wenige Studien das kompensieren könnten, wofür in der schulmedizinischen Forschung viele Jahre und große Mengen an Geld gebraucht wurden. Die Evaluation der Komplementärmedizin kann also nur schrittweise und das auch nur bei angemessener Bereitstellung von Mitteln erfolgen.

Einen weiteren Mangel der veröffentlichten Studien ist die dürftige Detektion detaillierter Daten über die BB-CAM Nutzung der befragten Patienten.

Konventionelle Medikamente müssen sich einer strikten Wirkungs- und Sicherheitsprüfung unterziehen, für unkonventionelle Behandlungsmethoden ist die Prüfung wie schon vorher angesprochen eher bescheiden. Deshalb ist es gerade für Studien wie diese wichtig möglichst viele Details über die eingenommenen BB-CAMs zu sammeln. Naturprodukte sind selten normiert oder nur bestehend aus dem reinen natürlichen Material. Das gleiche Naturprodukt kann von verschiedenen Herstellern unterschiedliche Komponenten beinhalten. Dies wiederum kann zu einer divergenten Wirkung des Produkts führen. Weiterhin ist es dringend nötig bei einer Interaktionsanalyse auch die jeweilige Dosis zu beachten. Gerade dieses wichtige Detail mangelt vorangegangenen Studien. Im Verlauf dieser Arbeit war festzustellen, dass die befragten Patientinnen BB-CAM in empfohlener Dosis oder noch geringer in homöopathischer Dosierung zu sich nahmen. Beispielsweise wurde Mistel mit einer Dosierung von 0,1 mg bis 1 mg einmalig pro Woche eingenommen. Für diese Dosierung sind in der Literatur keine Wechselwirkungen beschrieben (Weissenstein, Kunz et al. 2014, Schink and Dehus 2017). Zusätzlich kann bei einer homöopathischen Potenz von D6 das ursprüngliche Extrakt nicht mehr in der Medikationslösung nachgewiesen werden. Ein Effekt im Sinne von Wechselwirkungen mit konventioneller Therapie ist deshalb äußerst unwahrscheinlich. Eine korrekte Interaktionsanalyse ist resümierend nur mit Informationen über Hersteller, Dosierung und Frequenz der konsumierten BB-CAM durchführbar.

Um einer ganzheitlichen evidenz-basierten Onkologie gerecht zu werden, braucht es dringend mehr verlässliche präklinische und klinische Forschung auf der basierend Leit-/Richtlinien die Grundlage zur Versorgung von Patienten mit Komplementärmedizin sind. Diese Studie registrierte wichtige Informationen wie Dosis und Frequenz der Einnahme von BB-CAM und evaluierte die CDIs anhand aller gefundenen und zur Verfügung stehenden präklinischen und klinischen Daten, um ein möglichst allumfassendes Bild darzustellen.

6 Zusammenfassung

6.1 Publikation 1

Titel: „Use of biologically-based complementary medicine in breast and gynecological cancer patients during systemic therapy“

Loisa Drozdoff, Dr. Evelyn Klein, Prof. Dr. Marion Kiechle, Dr. Daniela Paepke

Department of Gynecology and Obstetrics, Klinikum rechts der Isar, Technical University of Munich, Munich, Germany

Hintergrund: Gynäkoonkologische Patientinnen ersuchen zunehmend ganzheitliche naturmedizinische Behandlungsmethoden wie Kräuter, Vitamine und Mineralien und andere Nahrungsergänzungsmitteln, auch bekannt als biologisch-basierte Komplementärmedizin (BB-CAM). Die Nutzung dieser komplementärmedizinischen Methoden soll in dieser Studie analysiert werden.

Methodik: Alle Patientinnen (n=717), welche von September 2014 bis Dezember 2014 und Februar 2017 bis Mai 2017 systemische Krebstherapie in der Gynäkoonkologischen Tagesklinik der Frauenklinik der Technischen Universität München erhielten, wurden eingeladen an einer Umfrage über ihre aktuelle Medikation inklusive BB-CAM teilzunehmen. Weitere Informationen über den Krankheitsverlauf und die Therapie wurden dem Fragebogen durch professionelle Dateneinsicht hinzugefügt. Es wurden deskriptive und hypothesenprüfende Analysen vorgenommen. Zur statistischen Auswertung wurden der t-Test bei unabhängigen Stichproben, der Chi²-Test und eine bivariate Regression verwendet. Alle Analysen wurden mit dem Statistik Programm IBM® SPSS® Statistics für Windows, Version 24 (IBM Corp., Armonk, N.Y., USA) und in Kooperation mit Institut für Medizinische Statistik und Epidemiologie der TUM durchgeführt.

Ergebnisse: 74,1% (n=332) der 448 Teilnehmerinnen gaben an BB-CAM unter antineoplastischer Systemtherapie zu nutzen. Vitamine und Mineralien (72,3%), medizinische Tees (46,7%), Phytotherapie (30,1%) und Mistel (25,3%) waren dabei die beliebtesten Heilmittel. Die Datenanalyse ergab, dass Patientinnen unter Chemotherapie (p= 0,002) und jene jünger als oder exakt 60 Jahre (p=0,017) signifikant häufiger BB-CAM nutzen. Eine signifikant seltenere Anwendung von BB-CAM konnte bei Patientinnen unter Hormontherapie (66,7 vs. 77,9% p= 0,011) oder mit Bisphosphonaten (67,4 vs. 76,8% p=

0,041) beobachtet werden. Die bivariate Regression bestätigte das Ergebnis, dass Patientinnen älter als 60 Jahre signifikant seltener BB-CAM nutzten, als die jüngeren Patientinnen (95% KI: 0,39-0,97; $p=0,038$). Weiterhin ist zu erkennen, dass Brustkrebspatientinnen in einer metastasierten Erstlinien Therapie BB-CAM 0,39-fach geringer nutzen als Patientinnen der neoadjuvanten Referenzgruppe (95% KI: 0.15-0.94). Ein positiver Trend ist in der Häufigkeit der Patientinnen, welche sich im ZIGG über Komplementärmedizin beraten lassen zu erkennen. Dabei nutzten im Jahr 2014 18,2% der Patientinnen ($n=25$) und im Jahr 2017 schon 25,7% ($n=80$) die Beratungsstelle des ZIGG.

Zusammenfassung: Unsere Studie bestätigt die weit verbreitete Nutzung von BB-CAM unter Systemtherapie in der gynäkologischen Onkologie. Einige Charakteristika, welche in vorangegangenen Studien als mit BB-CAM assoziiert beschrieben wurden wie z.B. jüngeres Alter, konnten in der vorliegenden Arbeit bestätigt werden. Mit BB-CAM in Zusammenhang stehende Therapieeigenschaften konnten hingegen nicht verifiziert werden. Aufgrund des gängigen Konsums von biologisch-basierter Komplementärmedizin, ist eine offene Kommunikation in der klinischen Routine und die Schulung des medizinischen Personals von großer Bedeutung. Um einer modernen und patientenorientierten Onkologie gerecht zu werden, wurde in der Frauenklinik der TUM das Zentrum für integrative Gynäkologie und Geburtshilfe (ZIGG) implementiert.

Eigenanteil: Beteiligung der Doktorandin ca. 85%

- Datenerfassung/-auswertung
- Ergebnisinterpretation
- Manuskriptentwurf
- Manuskriptrevision

6.2 Publikation 2

Titel: *“Potential Interactions of Biologically-Based Complementary Medicine in Gynecological Oncology”*

Loisa Drozdoff¹, Dr. Evelyn Klein¹, Prof. Dr. Matthias Kalder², PD. Dr. Christine Brambs¹, Prof. Dr. Marion Kiechle¹, Dr. Daniela Paepke¹

¹ Department of Gynecology and Obstetrics, Klinikum rechts der Isar, Technical University of Munich, Munich, Germany

² Department of Gynecology and Obstetrics, Philipps-University Marburg, Marburg, Germany

Hintergrund: Diese Studie beinhaltet eine Interaktionsanalyse zwischen biologisch-basierter komplementärer und alternativer Medizin (BB-CAM) und konventioneller antineoplastischer Systemtherapie bei Patientinnen mit Brustkrebs und/oder anderen gynäkologischen Tumorentitäten. Es soll ein Beitrag zur aktuellen Literatur für einen sicheren klinischen Einsatz von BB-CAMs geleistet werden.

Methodik: Die Ergebnisse einer Umfrage über die gesamte aktuelle Medikation inkl. BB-CAMs zu der alle Patientinnen, welche von September 2014 bis Dezember 2014 und Februar 2017 bis Mai 2017 systemische Krebstherapie in der Gynäkoonkologischen Tagesklinik der Frauenklinik der Technischen Universität München (TUM) erhielten, eingeladen waren, wurde als Datenbasis genutzt. Im Rahmen der individuellen Interaktionsanalyse zwischen BB-CAM und konventioneller Krebstherapie (CAM-drug-interactions, CDIs) wurde vorerst das in anderen Publikationen häufig verwendete digitale Interaktionssystem von Lexicomp®-Interact genutzt. Erweitert wurde die Analyse durch die Recherche in den Informationsseiten des Memorial Sloan Kettering Cancer Center und des National Center for Complementary and Integrative Health. Final wurden die digitalen Datenbanken PubMed, MEDLINE und Cochrane Library von Wiley InterScience systematisch nach weiteren Informationen über CDIs untersucht.

Ergebnisse: Bei der Untersuchung mittels der Interaktionsdatenbank Lexicomp® konnten keine CDIs erfasst werden. In der systematischen Recherche der weiteren digitalen Datenbanken konnten 82 Patientinnen (82/448, 18,3% aller Studienteilnehmerinnen) entdeckt werden, welche möglicherweise Interaktionen aufgrund ihrer CDCs haben. Unter diesen 82 Patientinnen wurde nur eine Patientin mit einer potenziell klinisch relevanten

CDI evaluiert. Diese CDI fundierte auf einer selbst-medizierten Kombination von Echinacea und Cyclophosphamid. Aber auch diese klinisch potentiell relevante CDI wird in bestehenden Studien als klinisch unwahrscheinlich eingestuft. Die restlichen 81 Patientinnen wurden als „unter Verdacht auf CDIs“ erfasst, da diese Interaktionen in klinischen Studien noch nicht verifiziert werden konnten. Die entdeckten CDIs sind pharmakokinetischen Ursprungs und basieren auf Wechselwirkungen durch Metabolisierung mit Cytochrom P450 Enzymen.

Zusammenfassung: Diese Studie zeigt eine vergleichbar sehr niedrige Rate an klinisch relevanten Interaktionen zwischen BB-CAM und antineoplastischer Systemtherapie. Um eine kritische und ordnungsgemäße Interaktionsanalyse zu gewährleisten ist die Kommunikation über CAM zwischen Patienten und medizinischem Personal unverzichtbar. Weiterhin braucht es für die Analyse weitere zukünftige Forschung, um dem heutigen Anspruch an eine allumfassende evidenz-basierte Medizin gerecht zu werden. Aktuelle Daten zu diesem Thema sollten auch bei minderer Qualität nicht übergangen werden. Eine moderne ganzheitliche Onkologie sollte jeglichen Substanzgebrauch kritisch hinterfragen, jedoch auch dem Wunsch der Patienten nach natürlichen Ergänzungen der konventionellen Therapie nachkommen.

Eigenanteil: Beteiligung der Doktorandin ca. 90%

- Datenerfassung/-auswertung
- Ergebnisinterpretation
- Manuskriptentwurf
- Manuskriptrevision

Literaturverzeichnis

Akpunar, D., H. Bebis and T. Yavan (2015). "Use of Complementary and Alternative Medicine in Patients with Gynecologic Cancer: a Systematic Review." Asian Pac J Cancer Prev **16**(17): 7847-7852.

Alexander Katalinic and C. Bartel (2006). Epidemiologie Mammakarzinom, Universität Lübeck.

Alsanad, S. M., R. L. Howard and E. M. Williamson (2016). "An assessment of the impact of herb-drug combinations used by cancer patients." BMC Complement Altern Med **16**(1): 393.

Bahramsoltani, R., R. Rahimi and M. H. Farzaei (2017). "Pharmacokinetic interactions of curcuminoids with conventional drugs: A review." J Ethnopharmacol **209**: 1-12.

Ben-Arye, E., N. Samuels and O. Lavie (2018). "Integrative Medicine for Female Patients with Gynecologic Cancer." J Altern Complement Med **24**(9-10): 881-889.

Berretta, M., C. Della Pepa, P. Tralongo, A. Fulvi, F. Martellotta, A. Lleshi, G. Nasti, R. Fisichella, C. Romano, C. De Divitiis, R. Taibi, F. Fiorica, R. Di Francia, A. Di Mari, L. Del Pup, A. Crispo, P. De Paoli, A. Santorelli, V. Quagliariello, R. V. Iaffaioli, U. Tirelli and G. Facchini (2017). "Use of Complementary and Alternative Medicine (CAM) in cancer patients: An Italian multicenter survey." Oncotarget **8**(15): 24401-24414.

Beuth, J. (2009). "Evidence-Based Complementary Medicine in Breast Cancer Therapy." Breast Care (Basel) **4**(1): 8-12.

Bower, J. E., A. D. Crosswell, A. L. Stanton, C. M. Crespi, D. Winston, J. Arevalo, J. Ma, S. W. Cole and P. A. Ganz (2015). "Mindfulness meditation for younger breast cancer survivors: a randomized controlled trial." Cancer **121**(8): 1231-1240.

Bucker, B., M. Groenewold, Y. Schoefer and T. Schafer (2008). "The use of complementary alternative medicine (CAM) in 1 001 German adults: results of a population-based telephone survey." Gesundheitswesen **70**(8-9): e29-36.

Can, G., M. Demir and A. Aydinler (2012). "Complementary and alternative therapies used by Turkish breast cancer patients undergoing chemotherapy." Breast Care (Basel) **7**(6): 471-475.

Deng, G. E., M. Frenkel, L. Cohen, B. R. Cassileth, D. I. Abrams, J. L. Capodice, K. S. Courneya, T. Dryden, S. Hanser, N. Kumar, D. Labriola, D. W. Wardell and S. Sagar (2009). "Evidence-based clinical practice guidelines for integrative oncology: complementary therapies and botanicals." J Soc Integr Oncol **7**(3): 85-120.

Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe and D. Krebsgesellschaft. (2012). "S3-Leitlinie Mammakarzinom der Dt. Krebsgesellschaft." from http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-045OL_k_S3__Brustkrebs_Mammakarzinom_Diagnostik_Therapie_Nachsorge_2012-07-abgelaufen.pdf.

Downer, S. M., M. M. Cody, P. McCluskey, P. D. Wilson, S. J. Arnott, T. A. Lister and M. L. Slevin (1994). "Pursuit and practice of complementary therapies by cancer patients receiving conventional treatment." Bmj **309**(6947): 86-89.

Eardley, S., F. L. Bishop, P. Prescott, F. Cardini, B. Brinkhaus, K. Santos-Rey, J. Vas, K. von Ammon, G. Hegyi, S. Dragan, B. Uehleke, V. Fonnebo and G. Lewith (2012). "A systematic literature review of complementary and alternative medicine prevalence in EU." Forsch Komplementmed **19 Suppl 2**: 18-28.

Eisenberg, D. M., R. B. Davis, S. L. Ettner, S. Appel, S. Wilkey, M. Van Rompay and R. C. Kessler (1998). "Trends in alternative medicine use in the United States, 1990-1997: results of a follow-up national survey." Jama **280**(18): 1569-1575.

Engdal, S., O. Klepp and O. G. Nilsen (2009). "Identification and exploration of herb-drug combinations used by cancer patients." Integr Cancer Ther **8**(1): 29-36.

Ernst, E., K. Schmidt and M. Baum (2006). "Complementary/Alternative therapies for the treatment of breast cancer. A systematic review of randomized clinical trials and a critique of current terminology." Breast J **12**(6): 526-530.

Eschiti, V. S. (2007). "Lesson from comparison of CAM use by women with female-specific cancers to others: it's time to focus on interaction risks with CAM therapies." Integr Cancer Ther **6**(4): 313-344.

Fasching, P. A., F. Thiel, K. Nicolaisen-Murmann, C. Rauh, J. Engel, M. P. Lux, M. W. Beckmann and M. R. Bani (2007). "Association of complementary methods with quality of life and life satisfaction in patients with gynecologic and breast malignancies." Support Care Cancer **15**(11): 1277-1284.

Firkins, R., H. Eisfeld, C. Keinki, J. Buentzel, A. Hochhaus, T. Schmidt and J. Huebner (2018). "The use of complementary and alternative medicine by patients in routine care and the risk of interactions." J Cancer Res Clin Oncol **144**(3): 551-557.

Fremd, C., C. C. Hack, A. Schneeweiss, G. Rauch, D. Wallwiener, S. Y. Brucker, F. A. Taran, A. Hartkopf, F. Overkamp, H. Tesch, T. Fehm, P. Hadji, W. Janni, D. Luftner, M. P. Lux, V. Muller, J. Ettl, E. Belleville, C. Sohn, F. Schuetz, M. M. Beckmann, P. A. Fasching and M. Wallwiener (2017). "Use of complementary and integrative medicine among German breast cancer patients: predictors and implications for patient care within the PRAEGNANT study network." Arch Gynecol Obstet **295**(5): 1239-1245.

Furlow, M. L., D. A. Patel, A. Sen and J. R. Liu (2008). "Physician and patient attitudes towards complementary and alternative medicine in obstetrics and gynecology." BMC Complement Altern Med **8**: 35.

Gavin, J. A. and H. Boon (2005). "CAM in Canada: places, practices, research." Complement Ther Clin Pract **11**(1): 21-27.

Gerber, B., C. Scholz, T. Reimer, V. Briese and W. Janni (2006). "Complementary and alternative therapeutic approaches in patients with early breast cancer: a systematic review." Breast Cancer Res Treat **95**(3): 199-209.

- Goey, A. K., I. Meijerman, H. Rosing, J. A. Burgers, M. Mergui-Roelvink, M. Keessen, S. Marchetti, J. H. Beijnen and J. H. Schellens (2013). "The effect of Echinacea purpurea on the pharmacokinetics of docetaxel." Br J Clin Pharmacol **76**(3): 467-474.
- Goey, A. K., K. D. Mooiman, J. H. Beijnen, J. H. Schellens and I. Meijerman (2013). "Relevance of in vitro and clinical data for predicting CYP3A4-mediated herb-drug interactions in cancer patients." Cancer Treat Rev **39**(7): 773-783.
- Greenlee, H., L. G. Balneaves, L. E. Carlson, M. Cohen, G. Deng, D. Hershman, M. Mumber, J. Perlmutter, D. Seely, A. Sen, S. M. Zick and D. Tripathy (2014). "Clinical practice guidelines on the use of integrative therapies as supportive care in patients treated for breast cancer." J Natl Cancer Inst Monogr **2014**(50): 346-358.
- Greenlee, H., M. J. DuPont-Reyes, L. G. Balneaves, L. E. Carlson, M. R. Cohen, G. Deng, J. A. Johnson, M. Mumber, D. Seely, S. M. Zick, L. M. Boyce and D. Tripathy (2017). "Clinical practice guidelines on the evidence-based use of integrative therapies during and after breast cancer treatment." CA Cancer J Clin **67**(3): 194-232.
- Gurley, B. J., E. K. Fifer and Z. Gardner (2012). "Pharmacokinetic herb-drug interactions (part 2): drug interactions involving popular botanical dietary supplements and their clinical relevance." Planta Med **78**(13): 1490-1514.
- Gurley, B. J., S. F. Gardner, M. A. Hubbard, D. K. Williams, W. B. Gentry, I. A. Khan and A. Shah (2005). "In vivo effects of goldenseal, kava kava, black cohosh, and valerian on human cytochrome P450 1A2, 2D6, 2E1, and 3A4/5 phenotypes." Clin Pharmacol Ther **77**(5): 415-426.
- Gurley, B. J., A. Swain, M. A. Hubbard, D. K. Williams, G. Barone, F. Hartsfield, Y. Tong, D. J. Carrier, S. Cheboyina and S. K. Battu (2008). "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 **52**(7): 755-763.
- Health, N. C. f. C. a. I. (2018, 26.03.2018). "Herb-Drug Interactions: What the Science Says." Retrieved 21.06.2018, from <https://nccih.nih.gov/health/providers/digest/herb-drug-science#heading1>.
- Horneber, M., G. Bueschel, G. Dennert, D. Less, E. Ritter and M. Zwahlen (2012). "How many cancer patients use complementary and alternative medicine: a systematic review and metaanalysis." Integr Cancer Ther **11**(3): 187-203.
- Huebner, J., K. Muenstedt, F. J. Prott, C. Stoll, O. Micke, J. Buentzel, R. Muecke and B. Senf (2014). "Online survey of patients with breast cancer on complementary and alternative medicine." Breast Care (Basel) **9**(1): 60-63.
- Huebner, J., F. J. Prott, O. Micke, R. Muecke, B. Senf, G. Dennert, K. Muenstedt and Prio (2014). "Online survey of cancer patients on complementary and alternative medicine." Oncol Res Treat **37**(6): 304-308.
- Humpel, N. and S. C. Jones (2006). "Gaining insight into the what, why and where of complementary and alternative medicine use by cancer patients and survivors." Eur J Cancer Care (Engl) **15**(4): 362-368.

- Jacobson, J. S. and W. J. Verret (2001). "Complementary and alternative therapy for breast cancer: the evidence so far." Cancer Pract **9**(6): 307-310.
- Judson, P. L., R. Abdallah, Y. Xiong, J. Ebbert and J. M. Lancaster (2017). "Complementary and Alternative Medicine Use in Individuals Presenting for Care at a Comprehensive Cancer Center." Integr Cancer Ther **16**(1): 96-103.
- Kalder, M., T. Muller, D. Fischer, A. Muller, W. Bader, M. W. Beckmann, C. Brucker, C. C. Hack, V. Hanf, A. Hasenburg, A. Hein, S. Jud, M. Kiechle, E. Klein, D. Paepke, A. Rotmann, F. Schutz, G. Dobos, P. Voiss and S. Kummel (2016). "A Review of Integrative Medicine in Gynaecological Oncology." Geburtshilfe Frauenheilkd **76**(2): 150-155.
- Krebsforschungszentrums, K. d. D. (2017, 04.10.2017). "Brustkrebs." from <https://www.krebsinformationsdienst.de/tumorarten/brustkrebs/brustkrebsrisiken-uebersicht.php>.
- Lakhani, S. R., I. O. Ellis, S. J. Schnitt, P. H. Tan and M. J. van der Vijver (2012). WHO Classification of Tumours of the Breast. Lyon, International Agency for Research on Cancer.
- Lee, R. T., F. J. Hlubocky, J. J. Hu, R. S. Stafford and C. K. Daugherty (2008). "An international pilot study of oncology physicians' opinions and practices on Complementary and Alternative Medicine (CAM)." Integr Cancer Ther **7**(2): 70-75.
- Leggett, S., B. Koczwara and M. Miller (2015). "The impact of complementary and alternative medicines on cancer symptoms, treatment side effects, quality of life, and survival in women with breast cancer--a systematic review." Nutr Cancer **67**(3): 373-391.
- Lengacher, C. A., M. P. Bennett, K. E. Kip, L. Gonzalez, P. Jacobsen and C. E. Cox (2006). "Relief of symptoms, side effects, and psychological distress through use of complementary and alternative medicine in women with breast cancer." Oncol Nurs Forum **33**(1): 97-104.
- Linde, K., A. Alscher, C. Friedrichs, S. Joos and A. Schneider (2014). "[The use of complementary and alternative therapies in Germany - a systematic review of nationwide surveys]." Forsch Komplementmed **21**(2): 111-118.
- Ling, W. M., L. Y. Lui, W. K. So and K. Chan (2014). "Effects of acupuncture and acupressure on cancer-related fatigue: a systematic review." Oncol Nurs Forum **41**(6): 581-592.
- Lopez, G., J. McQuade, L. Cohen, J. T. Williams, A. R. Spelman, B. Fellman, Y. Li, E. Bruera and R. T. Lee (2017). "Integrative Oncology Physician Consultations at a Comprehensive Cancer Center: Analysis of Demographic, Clinical and Patient Reported Outcomes." J Cancer **8**(3): 395-402.
- Loquai, C., D. Dechent, M. Garzarolli, M. Kaatz, K. C. Kaehler, P. Kurschat, F. Meiss, O. Micke, R. Muecke, K. Muenstedt, A. Stein, D. Nashan, C. Stoll, I. Schmidtman and J. Huebner (2017). "Use of complementary and alternative medicine: A multicenter cross-sectional study in 1089 melanoma patients." Eur J Cancer **71**: 70-79.

- Loquai, C., I. Schmidtman, M. Garzarolli, M. Kaatz, K. C. Kahler, P. Kurschat, F. Meiss, O. Micke, R. Muecke, K. Muenstedt, D. Nashan, A. Stein, C. Stoll, D. Dechent and J. Huebner (2017). "Interactions from complementary and alternative medicine in patients with melanoma." Melanoma Res **27**(3): 238-242.
- Mak, J. C., L. Y. Mak, Q. Shen and S. Faux (2009). "Perceptions and attitudes of rehabilitation medicine physicians on complementary and alternative medicine in Australia." Intern Med J **39**(3): 164-169.
- McCune, J. S., A. J. Hatfield, A. A. Blackburn, P. O. Leith, R. B. Livingston and G. K. Ellis (2004). "Potential of chemotherapy-herb interactions in adult cancer patients." Support Care Cancer **12**(6): 454-462.
- McFarland, B., D. Bigelow, B. Zani, J. Newsom and M. Kaplan (2002). "Complementary and alternative medicine use in Canada and the United States." Am J Public Health **92**(10): 1616-1618.
- Memorial Sloan Kettering Cancer Center, M. (2017). "Search About Herbs." Retrieved 08.11.2017, from <https://www.mskcc.org/cancer-care/diagnosis-treatment/symptom-management/integrative-medicine/herbs/search>.
- Molassiotis, A., M. Browall, L. Milovics, V. Panteli, E. Patiraki and P. Fernandez-Ortega (2006). "Complementary and alternative medicine use in patients with gynecological cancers in Europe." Int J Gynecol Cancer **16 Suppl 1**: 219-224.
- Molassiotis, A., P. Fernandez-Ortega, D. Pud, G. Ozden, J. A. Scott, V. Panteli, A. Margulies, M. Browall, M. Magri, S. Selvekerova, E. Madsen, L. Milovics, I. Bruyns, G. Gudmundsdottir, S. Hummerston, A. M. Ahmad, N. Platin, N. Kearney and E. Patiraki (2005). "Use of complementary and alternative medicine in cancer patients: a European survey." Ann Oncol **16**(4): 655-663.
- Molassiotis, A., J. A. Scott, N. Kearney, D. Pud, M. Magri, S. Selvekerova, I. Bruyns, P. Fernandez-Ortega, V. Panteli, A. Margulies, G. Gudmundsdottir, L. Milovics, G. Ozden, N. Platin and E. Patiraki (2006). "Complementary and alternative medicine use in breast cancer patients in Europe." Support Care Cancer **14**(3): 260-267.
- NCCIH. (2015). "Complementary, Alternative, or Integrative Health: What do these terms mean? ." Retrieved June, 22, 2017, from <https://nccih.nih.gov/health/integrative-health>.
- Ott, M. J. and M. Lynch (2002). "Integrating complementary and conventional symptom management in a cancer center." Oncol Nurs Forum **29**(1): 25-27.
- Patterson, R. E., M. L. Neuhouser, M. M. Hedderson, S. M. Schwartz, L. J. Standish, D. J. Bowen and L. M. Marshall (2002). "Types of alternative medicine used by patients with breast, colon, or prostate cancer: predictors, motives, and costs." J Altern Complement Med **8**(4): 477-485.
- Posadzki, P., L. K. Watson, A. Alotaibi and E. Ernst (2013). "Prevalence of use of complementary and alternative medicine (CAM) by patients/consumers in the UK: systematic review of surveys." Clin Med (Lond) **13**(2): 126-131.

- Ramanathan, M. R. and S. R. Penzak (2017). "Pharmacokinetic Drug Interactions with *Panax ginseng*." *Eur J Drug Metab Pharmacokinet* **42**(4): 545-557.
- Ramos-Esquivel, A., A. Viquez-Jaikel and C. Fernandez (2017). "Potential Drug-Drug and Herb-Drug Interactions in Patients With Cancer: A Prospective Study of Medication Surveillance." *J Oncol Pract* **13**(7): e613-e622.
- Rausch, S. M., F. Winegardner, K. M. Kruk, V. Phatak, D. L. Wahner-Roedler, B. Bauer and A. Vincent (2011). "Complementary and alternative medicine: use and disclosure in radiation oncology community practice." *Support Care Cancer* **19**(4): 521-529.
- Rhiem, K. and R. Schmutzler (2015). *Onkologe*, Springer Berlin Heidelberg.
- Salmenpera, L. (2002). "The use of complementary therapies among breast and prostate cancer patients in Finland." *Eur J Cancer Care (Engl)* **11**(1): 44-50.
- Schink, M. and O. Dehus (2017). "Effects of mistletoe products on pharmacokinetic drug turnover by inhibition and induction of cytochrome P450 activities." *BMC Complement Altern Med* **17**(1): 521.
- Smith, P. J., A. M. Clavarino, J. E. Long, C. M. Anstey and K. J. Steadman (2016). "Complementary and alternative medicine use by patients receiving curative-intent chemotherapy." *Asia Pac J Clin Oncol* **12**(3): 265-274.
- Sprouse, A. A. and R. B. van Breemen (2016). "Pharmacokinetic Interactions between Drugs and Botanical Dietary Supplements." *Drug Metab Dispos* **44**(2): 162-171.
- Strandell, J., A. Neil and G. Carlin (2004). "An approach to the in vitro evaluation of potential for cytochrome P450 enzyme inhibition from herbals and other natural remedies." *Phytomedicine* **11**(2-3): 98-104.
- Swisher, E. M., D. E. Cohn, B. A. Goff, J. Parham, T. J. Herzog, J. S. Rader and D. G. Mutch (2002). "Use of complementary and alternative medicine among women with gynecologic cancers." *Gynecol Oncol* **84**(3): 363-367.
- Trimborn, A., B. Senf, K. Muenstedt, J. Buentzel, O. Micke, R. Muecke, F. J. Prott, S. Wicker and J. Huebner (2013). "Attitude of employees of a university clinic to complementary and alternative medicine in oncology." *Ann Oncol* **24**(10): 2641-2645.
- UpToDate. (2017). "Lexicomp® Drug Interactions." Retrieved 07.12., 2017, from https://www.uptodate.com/drug-interactions/?source=responsive_home#di-druglist.
- Wanwimolruk, S., K. Phopin and V. Prachayasittikul (2014). "Cytochrome P450 enzyme mediated herbal drug interactions (Part 2)." *Excli j* **13**: 869-896.
- Wanwimolruk, S. and V. Prachayasittikul (2014). "Cytochrome P450 enzyme mediated herbal drug interactions (Part 1)." *Excli j* **13**: 347-391.
- Weissenstein, U., M. Kunz, K. Urech and S. Baumgartner (2014). "Interaction of standardized mistletoe (*Viscum album*) extracts with chemotherapeutic drugs regarding cytostatic and cytotoxic effects in vitro." *BMC Complement Altern Med* **14**: 6.

Werneke, U., J. Earl, C. Seydel, O. Horn, P. Crichton and D. Fannon (2004). "Potential health risks of complementary alternative medicines in cancer patients." Br J Cancer **90**(2): 408-413.

WHO (2000). General Guidelines for Methodologies on Research and Evaluation of Traditional Medicine.

Wilkinson, J. M. and M. J. Stevens (2014). "Use of complementary and alternative medical therapies (CAM) by patients attending a regional comprehensive cancer care centre." J Complement Integr Med **11**(2): 139-145.

Witt, C. M., L. G. Balneaves, M. J. Cardoso, L. Cohen, H. Greenlee, P. Johnstone, O. Kucuk, J. Mailman and J. J. Mao (2017). "A Comprehensive Definition for Integrative Oncology." J Natl Cancer Inst Monogr **2017**(52).

Wortmann, J. K., A. Bremer, H. T. Eich, H. P. Wortmann, A. Schuster, J. Fuhner, J. Buntzel, R. Muecke, F. J. Prott and J. Huebner (2016). "Use of complementary and alternative medicine by patients with cancer: a cross-sectional study at different points of cancer care." Med Oncol **33**(7): 78.

Xue, C. C., A. L. Zhang, V. Lin, C. Da Costa and D. F. Story (2007). "Complementary and alternative medicine use in Australia: a national population-based survey." J Altern Complement Med **13**(6): 643-650.

Zeller, T., K. Muenstedt, C. Stoll, J. Schweder, B. Senf, E. Ruckhaeberle, S. Becker, H. Serve and J. Huebner (2013). "Potential interactions of complementary and alternative medicine with cancer therapy in outpatients with gynecological cancer in a comprehensive cancer center." J Cancer Res Clin Oncol **139**(3): 357-365.

Zentrum für Krebsregisterdaten, R. K. I. (2014). Retrieved 08.02.2018.

Zentrum für Krebsregisterdaten, R. K. I. (2017). "Brustkrebs (Mammakarzinom)." from https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Brustkrebs/brustkrebs_node.html.

Zollman, C. and A. Vickers (1999). "ABC of complementary medicine. Users and practitioners of complementary medicine." Bmj **319**(7213): 836-838.

Danksagung

Am Ende möchte ich mich noch bei einigen sehr wichtigen Personen bedanken, die mich auf diesem Weg unterstützt haben.

Ein besonderes Dankeschön gilt meiner Mentorin Frau Dr. Daniela Paepke für dieses spannende Thema und für ihre engagierte Art mit mir jederzeit hilfsbereit in Kontakt gestanden zu haben. In diesem Zusammenhang auch ein herzliches Dankeschön an Frau Dr. Evelyn Klein, die mir bei den Veröffentlichungen eine große Hilfe war.

Weiterhin bedanke ich mich auch recht herzlich bei dem Pflege- und Fachpersonal der Tagesklinik der Frauenklinik des Klinikums rechts der Isar. Durch ihre liebenswerte Unterstützung haben sie mir die Durchführung der Umfrage sehr erleichtert.

Ein Dank gilt auch meinem Freund, der mich Tag für Tag begleitet und ertragen hat.

Nicht zuletzt gebührt ein herzliches Dankeschön meiner Familie und besonders meinem Vater, der mir nicht nur mein Studium ermöglicht, sondern mir zusätzlich immer, auch in der Ferne, beherzt zur Seite gestanden hat. In diesem Sinne: "Ich geh' mit dir durch dick und dünn, aber nicht durch dick und doof!"

Ich danke euch von Herzen.

Originalarbeiten

RESEARCH ARTICLE

Open Access



Use of biologically-based complementary medicine in breast and gynecological cancer patients during systemic therapy

Loisa Drozdoff, Evelyn Klein, Marion Kiechle and Daniela Paepke* 

Abstract

Background: Biologically-based complementary medicines (BB-CAM) including herbs and nutritional supplements are frequently taken by breast- and gynecological cancer patients undergoing systemic therapy. The aim of this study was to analyze the use of these natural CAM methods under systemic therapy.

Methods: From September 2014 to December 2014 and February 2017 to May 2017 all patients ($n=717$) undergoing systemic therapy at the day care unit, Department of Gynecology and Obstetrics, Technical University Munich, Germany, with breast- and/or gynecological cancer were included in this survey. The self-administered 8-item questionnaire was developed to obtain information on complementary medication intake during systemic therapy.

Results: Among 448 respondents 74.1% reported to use complementary medication simultaneous to their systemic therapy. The most frequently applied methods during therapy were vitamins and minerals supplements (72.3%), medicinal teas (46.7%), phytotherapy (30.1%), and mistletoe (25.3%). The analysis showed that various patients-, disease- and therapy characteristics like receiving chemotherapy ($p=0.002$), and younger age (younger than 60 years; $p=0.017$) are significantly associated with BB-CAM use.

Conclusions: Our data suggest that female cancer patients undergoing systemic therapy frequently use BB-CAM medicine. Therefore, it is indispensable to implement counseling and evidence-based complementary treatments into clinical routine of cancer centers. A counseling service for integrative medicine concepts and an outpatient program (ZIGG) was therefore implemented in our cancer center in 2013. Further research on the CAM intake of cancer patients is needed in order to verify drug interactions and implement specific guidelines for integrative medication concepts.

Background

Herbal medicine, nutritional supplements, acupuncture and many more therapies, also known as complementary and alternative medicines (CAM), have become increasingly popular and a common self-medication tool [1–5].

Furthermore, several studies have shown a great prevalence of CAM therapies in cancer patients [1–17]. The interpretation and identification of reliable data on the prevalence of complementary therapy methods is still difficult, as a consensus on the definition and terminology of CAM is still missing. [18] Ott et al. define *conventional* treatments as accepted and practiced by the mainstream medical community, *complementary* therapies as used in

addition to conventional treatments, and *alternative* treatments as being used instead of conventional treatments. The best of conventional and complementary therapies are combined in integrated treatments [19].

But not only the diversity of the terminology of CAM is problematic when interpreting current literature, also the heterogeneity of considered therapies or medications makes data analysis challenging. Complementary therapy methods include a wide range of approaches and products, with some authors including only herbal medications, while others also include dietary supplements and mind-body practices. This is one reason for the enormous variability of CAM use in literature among cancer patients. This is the reason why we chose the specialized term of BB-CAM.

The prevalence of cancer patients using CAM differs from 50 to 70% in Germany, 45–49% in Australia, and

* Correspondence: Daniela.Paepke@mri.tum.de

Department of Gynecology and Obstetrics, University Hospital rechts der Isar, Technical University Munich, Ismaninger Str. 22, 81675 Munich, Germany



up to 95% in the USA [7, 9, 15–17]. A European survey conducted by Molassiotis A. et al., demonstrated that the use of CAM in cancer patients in the EU is approximately 36%. Interestingly, the percentage can be up to 90% in subgroups of cancer patients [11]. Looking at characteristics for CAM users, the data shows that female sex, young age, higher educational level and a non-metastatic disease is more often associated with CAM use [20, 21]. In summary, terminology, definition and also the therapy phase is relevant for a systematic analysis of complementary health approaches in cancer patients.

The National Center for Complementary and Integrative Health (NCCIH) classified CAM treatments into two subgroups: natural products (biologically-based complementary and alternative medicine, BB-CAM), which includes dietary supplements, e.g. herbs, vitamins, minerals and probiotics, or mind and body practices, e.g. yoga, acupuncture, relaxing techniques, meditation and others. Some complementary methods such as homeopathy, Ayurveda medicine or traditional Chinese medicine do not fit into either of these two complementary health approaches [22].

The aim of the present study was to systematically analyze the use of biologically-based complementary medication (BB-CAM), such as herbs, dietary supplements and homeopathy in breast and gynecological cancer patients during systemic therapy. Here, we aimed to assess detailed information about a subgroup of BB-CAM and a special patients' cohort to increase missing evidence about this elaborate topic of CAM.

Methods

A cross-sectional descriptive survey was used to collect data about BB-CAM treatments with a questionnaire based on the categorical classification of different BB-CAM methods. The questionnaire was designed after research of actual data on BB-CAM and in consideration of studies and publications on questionnaire design as well as on CAM especially in gynecological oncology. The result was a self-administered 8-item questionnaire. We added the survey as an Additional file 1. Initially, the questionnaire was examined by professional physicians and researchers. Afterwards, it was pre-tested in a pilot project involving 10 selected cancer patients to prove comprehensibility, in particular understanding of specific terms like globules or homoeopathic potencies. It was known that some of the selected patients were users and some non-users of BB-CAM. Finally, we designed a revised 8-item questionnaire which was approved by the Ethics Committee of the Technical University of Munich (TUM) with the project number 412/14.

We calculated the number of participants that was needed to estimate the prevalence of BB-CAM with a 95% confidence interval and a confidence level of 5.0%. The sample size calculation was based on an estimated

annual population of approximately 720 patients attending the chemotherapy unit within two different 3-month-periods. On the basis of these considerations and an expected 50% prevalence of BB-CAM use, we extrapolated that 245 participants are required. With an expected response rate of 60% we had to include at least 408 patients to take part in our survey. From September 2014 to December 2014, and again from February 2017 to May 2017, the questionnaire was handed out to all patients undergoing systemic therapy at the day care unit of the Department of Gynecology and Obstetrics, University Hospital rechts der Isar, Technical University of Munich (TUM), Munich, Germany. Two different survey periods were chosen in order to identify differences in the prevalence of BB-CAM during these two periods, as CAM therapies in general have become more popular. Additionally, two different time points of questioning were chosen to account for a potential increase of attendance of our ZIGG, which is rather unique for our Interdisciplinary Breast and Gynecological Cancer Center since its implementation in 2013.

Participation was voluntary and non-anonymous. Patients were eligible if they received any anticancer treatment at present, were older than 18 years, spoke German, and were physically and mentally able to complete the questionnaire.

The patients recorded conventional co-medications and complementary medications. Routinely prescribed supportive medication, such as vitamin D or calcium supplements were excluded from the analysis. Patients' cancer diagnosis and complete medical history including former and current cancer therapy was documented by the treating physician. Patients were classified as BB-CAM users if they used at least one complementary treatment at present.

Data analysis

Descriptive statistics such as mean, standard deviation, median, absolute and relative frequencies were used to describe the distribution of the socio demographic and illness or treatment related characteristics of patients. Hypothesis testing on differences between BB-CAM users and non-users was performed with two-sample *t* tests and chi-square tests. The relation of patients' age and therapy characteristics to BB-CAM use was analyzed by multivariable logistic regression. Only completely filled-out questionnaires were analyzed. All analyses were conducted with IBM® SPSS® Statistics for Windows, Version 24 (IBM Corp., Armonk, N.Y., USA). Statistical analysis was done in cooperation with the Institute of Medical Informatics, Statistics and Epidemiology, TU Munich.

Results

Four hundred forty-eight (62.5%) of 717 patients participated and completed the survey. After analyzing different time periods separately, we noticed just negligible

differences and decided to collect the data and perform calculation of all patients collectively.

With respect to demographics, the cohorts mean age was 62.2 ± 12.4 years. With the exception of one man, all patients were women.

The vast majority of the 362 patients (80.8%) suffered from breast cancer as the primary cancer site.

More than one-third of the patients (171/448; 38.2%) had an early stage cancer and the majority (61.8%) a metastatic and/or recurrent disease, independent of their cancer type. Table 1 shows the distribution of the survey participants' age and disease characteristics.

62.1% ($n = 278$) of responding patients received CTX, whereas 43.8% ($n = 196$) of the patients were treated with antibodies, 33.5% ($n = 150$) hormone therapy, and 28.8% ($n = 129$) received treatment with bisphosphonates. Various combinations of more than one systemic therapy per patient were possible. The medians of co-medication of users and non-users were nearly similar (2.55 (non-user) vs. 2.51 (user)). The therapy related characteristics of the patients are presented in Table 2.

With respect to prevalence and predictors of BB-CAM use, the majority (74.1%; $n = 332$) of the population surveyed declared that they were currently using BB-CAM during systemic cancer therapy. As far as the different treatment types are concerned, it showed that vitamins and mineral supplements (72.3%; $n = 240$), medicinal teas (46.7%; $n = 155$), homeopathy (34.0%; $n = 113$), phytotherapy

(30.1%; $n = 100$), and mistletoe (25.3%; $n = 84$) were frequently used. These findings comparing the use of different treatments are illustrated in Fig. 1.

The category "Other" (13.6%; $n = 45$) included special nutritional supplements in particular. Various combinations of more than one BB-CAM method per patient were also possible.

When evaluating the patients' variables associated with BB-CAM use by applying univariable analysis, we noticed that 79.1% of the patients who were receiving chemotherapy used BB-CAM significantly more often (79,1 vs. 65,9%; $p = 0,002$). In this patient group especially mistletoe was used (24,8 vs. 8,8%; $p = < 0,001$). In contrast, patients receiving endocrine therapy and/or bisphosphonates as a systemic therapy applied significantly fewer complementary methods (endocrine: 66,7 vs. 77,9% $p = 0,011$; bisphosphonates: 67,4 vs. 76,8% $p = 0,041$). Similar results of less intake are seen when comparing the use of mistletoe treatments with endocrine or bisphosphonate medication (8.7% and 10.9%, respectively). Furthermore, significant differences become evident upon analyzing the patients' age. Here, patients in the age group below or equal to 60 years (79.8 vs. 69.9%; $p = 0.017$) use BB-CAM significant more often than patients older than 60 years.

By analyzing patients' age and therapy characteristics by applying multivariable logistic regression we found that patients older than 60 years had 0.61 lower odds than patients below or equal to 60 years

Table 1 Selected patients- and disease characteristics of the total study cohort with univariable analyses of BB-CAM use

CHARACTERISTICS	ALL PATIENTS		BB-CAM		Non-user		p^1	
	Total Count	% of all patients	User Count	% of Total	Count	% of Total		
	448	100%	332	74.1%	116	25.9%		
<i>Patients</i>								
Age in years (mean \pm SD)		62.2 \pm 12.4		61.5 \pm 12.5		64.1 \pm 12.1	0.378	
	≤ 60 yrs.	193	43.1%	154	79.8%	39	20.2%	0.017
	> 60 yrs.	255	56.9%	77	30.2%	178	69.8%	
<i>Disease</i>								
Breast-Ca	Early Stage	147	32.8%	114	77.6%	33	22.4%	0.168
	Advanced	201	44.9%	141	70.1%	60	29.9%	
	Recurrence	13	2.9%	9	69.2%	4	30.8%	
Ovarian-Ca	FIGO I-III	23	5.1%	21	91.3%	2	8.7%	0.066
	FIGO IV	15	3.3%	9	60.0%	6	40.0%	
	Recurrence	37	8.3%	30	81.1%	7	18.9%	
Other Gyn-Ca		12	2.7%	8	66.7%	4	33.3%	
Disease state	Early Stage	171	38.2%	135	78.9%	36	21.1%	0.066
	Advanced+ Recurrence	277	61.8%	197	71.1%	80	28.9%	

¹ p values are not adjusted for multiplicity and have to be interpreted to be exploratory

Table 2 Selected therapy characteristics of the total study cohort with univariable analyses of BB-CAM use

CHARACTERISTICS	ALL PATIENTS		BB-CAM				<i>p</i> ¹	
	Total Count	% of all patients	User		Non-user			
			Count	% of Total	Count	% of Total		
	448	100%	332	74.1%	116	25.9%		
Therapy line							0.053	
Breast-Ca	Neoadjuvant	70	15.6%	58	82.9%	12	17.1%	
	Adjuvant	89	19.9%	64	71.9%	25	28.1%	
	Metastasis 1 st -line	78	17.4%	45	57.7%	33	42.3%	
	Metastasis 2 nd -line	50	11.2%	37	74.0%	13	26.0%	
	Metastasis 3 rd -line	20	4.5%	17	85.0%	3	15.0%	
	Metastasis ≥4 th -line	53	11.8%	42	79.2%	11	20.8%	
	Recurrence 1 st -line	8	1.8%	6	75.0%	2	25.0%	
Recurrence ≥ 2 nd -line	5	1.1%	3	60.0%	2	40.0%		
Ovarian-Ca	Neoadjuvant	1	0.2%	1	100.0%	0	0.0%	
	Adjuvant	37	8.3%	29	78.4%	8	21.6%	
	Recurrent	37	8.3%	30	81.1%	7	18.9%	
Therapy								
Immune modulation	2	0.4%	2	100.0%	0	0.0%	0.402	
Chemotherapy	278	62.1%	220	79.1%	58	20.9%	0.002	
Antibodies	196	43.8%	143	73.0%	53	27.0%	0.625	
Endocrine	150	33.5%	100	66.7%	50	33.3%	0.011	
Bisphosphonates	129	28.8%	87	67.4%	42	32.6%	0.041	

¹*p* values are not adjusted for multiplicity and have to be interpreted to be exploratory

(95% CI: 0.39–0.97; *p* = 0.038) and breast cancer patients in metastatic first-line therapy had 0.39 times lower odds than the reference (95% CI: 0.15–0.94). Logistic regression thus suggests that BB-CAM use is significantly unlikely in these patient groups (Table 3). When comparing survey years (2014 vs. 2017), only a negligible difference was seen in the prevalence of BB-CAM use (71.5 vs. 75.2%; *p* = 0.409).

More importantly, there were 82 patients who used BB-CAM (82/332; 24.6%) as they had been

participating in a further study design. It is also noteworthy that 23.4% (*n* = 105/448) of the patients surveyed and 31.3% (*n* = 104/332) of the BB-CAM users used the opportunity of consultation for CAM usage in our clinic (ZIGG). A notable increase was seen in the attendance of ZIGG within the survey time. In 2014, 25 patients (18.2%) took part in the integrative medicine counseling service of our clinic. After 3 years, i.e. in 2017, this number increased to 80 patients (25.7%). Despite the increased ZIGG attendance (7.5%) of our patients during the

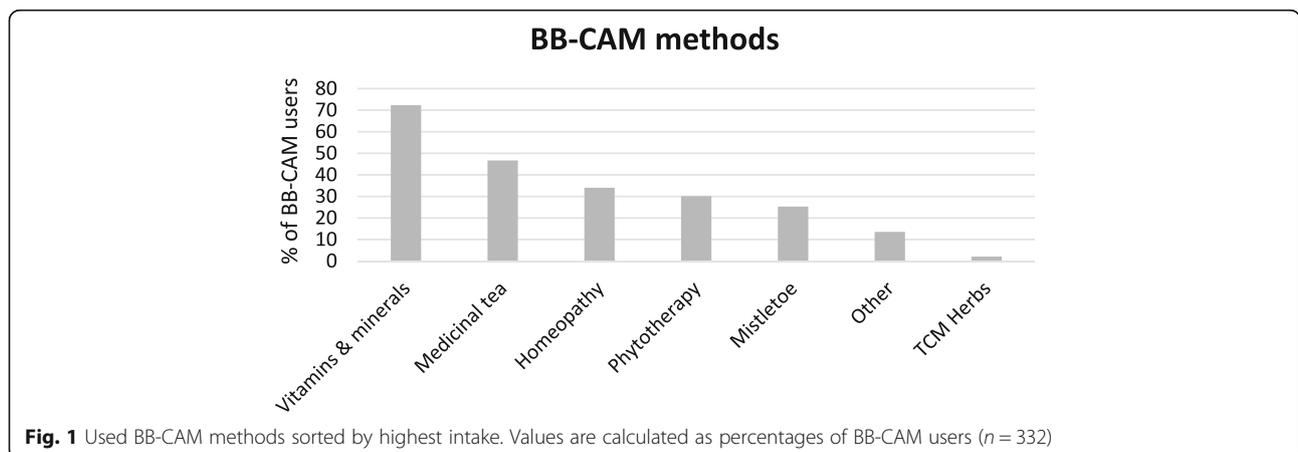


Fig. 1 Used BB-CAM methods sorted by highest intake. Values are calculated as percentages of BB-CAM users (*n* = 332)

Table 3 Bivariate logistic regression model with odds of use of BB-CAM, adjusted for selected patients' characteristics

CHARACTERISTICS		BB-CAM USE			p
		Odds ratio	95% CI		
			Lower	Upper	
<i>Age (years)</i>					
≤60 yrs.		1.00 (Reference)			
>60 yrs.		.612	.385	.972	.038
<i>Therapy</i>					
Bisphosphonates	No medication	1.00 (Reference)			
	Medication	.975	.532	1.787	.934
Antibodies	No medication	1.00 (Reference)			
	Medication	.875	.503	1.521	.635
Endocrine	No medication	1.00 (Reference)			
	Medication	1.018	.547	1.895	.955
Chemotherapy	No medication	1.00 (Reference)			
	Medication	1.576	.879	2.824	.126
<i>Therapy line</i>					
Breast-Ca	Neoadjuvant	1.00 (Reference)			
	Adjuvant	.766	.316	1.857	
	Metastasis 1 st -line	.394	.159	.973	
	Metastasis 2 nd -line	.823	.302	2.242	
	Metastasis 3 rd -line	1.649	.384	7.073	
	Metastasis ≥4 th -line	.948	.355	2.530	
	Recurrence 1 st -line	.892	.149	5.320	
	Recurrence ≥2 nd -line	.372	.054	2.544	
	Ovarian-Ca	Adjuvant	1.072	.371	3.099
	Recurrent	1.035	.363	2.955	

two survey periods, the prevalence of BB-CAM usage in the two surveyed cohorts had not changed remarkable.

Discussion

In addition to the growing evidence for the widespread use of CAM, our data suggest a frequent use of biologically based complementary medicine during systemic therapy among patients with breast and gynecological cancer. In our survey population three-quarters (74.1%) of the responding patients reported an ongoing use of BB-CAM. In view of the literature, this is an overall high number. CAM use may have increased in recent years. A study from 1994 [6] suggested that CAM use in gynecological cancer patients in the UK was around 16%, whereas another previous study from 2006 reported a prevalence of 40% among comparable cancer patients in Europe [13]. The group of Horneber et al.

also found an increase in the prevalence of CAM use from an estimated 25% in the 1970s to about 50% in the year 2000 among patients with breast cancer [7]. This information is important for clinicians as it emphasizes that their patients frequently use CAM.

Many studies have tried to characterize a typical profile of a CAM user according to sociodemographic or disease-related data. Young female patients with a higher education suffering from breast cancer are often associated with a frequent use of CAM [8, 17, 20, 21, 23]. However, other studies failed to reveal any significant correlations between gender, cancer diagnosis, age and educational level [9, 12, 24]. Accordingly, our data suggest that CAM use is more popular among patients younger than 60 years.

Furthermore, we investigated that patients in the therapy setting of a first-line metastatic breast cancer

therapy were undergoing less BB-CAM treatments than other patients. Nonetheless, our data also show that breast cancer patients in a neoadjuvant therapy setting (82.9% BB-CAM users), or patients in a metastasis third-line therapy (85.0% BB-CAM users), take BB-CAM more commonly than patients during other therapy lines. Divergent data exist concerning the association of therapy lines with CAM use. A study in 2015 reported that receiving adjuvant chemotherapy is associated with frequent CAM use [25], while Fremd et al. showed that patients in further therapy lines of metastatic breast cancer demonstrated increased CAM user rates [20]. Consequently, we could not support or falsify any of the published reports in total. The present study proposes that metastatic breast cancer patients are less willing to use BB-CAM while they are receiving first-line therapy (57.7% of the patients using BB-CAM) compared to patients during advanced therapy lines. This fact may support the observed correlation of Fremd et al. who reported higher rates of CAM user in further metastatic therapy lines.

The by far most commonly used CAM therapies are biologically-based complementary treatments. Wilkinson et al. reported vitamin/mineral supplement as the most frequently used therapy, followed by herbs, chiropractic and massage therapy [17]; in contrast, praying followed by BB-CAM were most often used in a German Comprehensive Cancer Centre [20]. Our findings confirm earlier studies reported in the literature documenting the regular use of BB-CAM [13, 17, 26, 27]. This frequent use is of some concern, as a number of herbs might interact with conventional drugs or produce a variable degree of toxicity. There is an urgent need to evaluate the effects of commonly used remedies and assess their toxicity profile. With our data serving as background, it is important to take into consideration that cancer patients expect the oncologist to be the medical provider of advice and treatment in the context of CAM [28]. In contrast, only 50% of practicing oncologists state to be interested in CAM and 77% rate their level of skills as insufficient [29]. According to recent data, 70% of the patients reported that their oncologist did not take time to discuss CAM treatment options [8]. The information of using BB-CAM is also really important for professionals, especially during an ongoing study design. We could not find any data about this variable in past researches. However, our data confirm that 24.7% of the BB-CAM users had been concomitantly participating in a further study design. This can lead to distortions of the study results and further mistakes in the future treatment of patients. Previous studies showed that information about CAM most frequently came from informal and uncontrolled sources like friends/family and media [30]. In our study cohort almost one third (31.6%) of the

BB-CAM users took part a specific counseling program (ZIGG) and therefore were advised professionally.

The integrative consultation program was established at our University Hospital rechts der Isar in 2013 for gynecologic and obstetric patients to create a reliable therapy setting between CAM and conventional drugs. Gynecologists, oncologists and trained nurses work together in an interdisciplinary team to achieve the best comprehensive care for patients. Special skills in phytotherapy, homeopathy, anthroposophical medicine and other CAM treatments contribute to the indispensable know-how of professionals working in such an integrative center. The routine anamnesis should be completed by explicit questions about the use of CAM methods. Good communication skills and an open discussion about CAM issues are the key to protect patients from an inappropriate, unhelpful or even dangerous use of CAM.

One of the study's limitations is that we did not collect more data on patients' sociodemographic aspects and their motivations for using BB-CAM. Studies suggest that patients are looking for different benefits from CAM, for example, to improve the immune system, reduce side effects, and not miss an opportunity for well-being [26, 27]. It would be interesting for future research to analyze patients' choice of CAM treatment and the contributing factors. Another limitation lies in the study cohort itself. Due to the fact that a structured integrative consultations program exists at the clinic, more patients are becoming aware of integrative therapies and are possibly more likely to use BB-CAMs. Furthermore, we cannot exclude recall bias, because BB-CAM intake was based on self-report.

Conclusion

In comparison to other studies, usage of BB-CAM concomitant with systemic therapy in our department is considered to be common. Although there is a positive trend in using the opportunity of CAM counseling, there are still many patients using BB-CAM without any professional expertise at all. Further research on the safety and efficiency of CAM has to be established to base professional counseling on an extensive evidence of CAM. An implementation of standard operating procedures for CAM counseling in cancer centers and the adjustment of postgraduate medical education will be beneficial for patient management and likely to increase patient satisfaction.

Additional file

Additional file 1: Questionnaire. This additional file contains the delivered survey for the patients of our chemotherapy unit. It includes an explanation of the survey for the patients, the questionnaire and an extra

paper for additional information for the professional insight in the patients' file. (PDF 500 kb)

Acknowledgments

We would like to thank all patients who participated in the survey.

Funding

This work was supported by the German Research Foundation (DFG) and the Technical University of Munich (TUM) in the framework of the Open Access Publishing Program.

Availability of data and materials

Supporting data and material of this study are stored by the corresponding author at the Department of Gynecology and Obstetrics, University Hospital Klinikum rechts der Isar, Technical University of Munich and are available upon request: please contact the corresponding author.

Authors' contributions

DP conceived of the presented idea, developed the theoretical formalism and designed the study. LD carried out the study, performed the computations and wrote the manuscript with support from EK and DP. MK supervised the project. All authors discussed the results and contributed to the final manuscript. All authors read and approved the final manuscript.

Ethics approval and consent to participate

Informed consent was obtained from all participants by completion of the questionnaire, how described in the Additional file 1 in the explanation of the survey for the patients. The questionnaire was approved by the Ethics Committee of the Technical University of Munich (TUM) with project number 412/14.

Consent for publication

Not applicable.

Competing interests

The authors declare that they have no competing interest.

Publisher's Note

Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Received: 24 January 2018 Accepted: 13 September 2018

Published online: 24 September 2018

References

- Eisenberg DM, Davis RB, Ettner SL, Appel S, Wilkey S, Van Rompay M, Kessler RC. Trends in alternative medicine use in the United States, 1990-1997: results of a follow-up national survey. *Jama*. 1998;280(18):1569-75.
- Gavin JA, Boon H. CAM in Canada: places, practices, research. *Complement Ther Clin Pract*. 2005;11(1):21-7.
- McFarland B, Bigelow D, Zani B, Newsom J, Kaplan M. Complementary and alternative medicine use in Canada and the United States. *Am J Public Health*. 2002;92(10):1616-8.
- Xue CC, Zhang AL, Lin V, Da Costa C, Story DF. Complementary and alternative medicine use in Australia: a national population-based survey. *J Altern Complement Med*. 2007;13(6):643-50.
- Zollman C, Vickers A. ABC of complementary medicine. Users and practitioners of complementary medicine. *BMJ*. 1999;319(7213):836-8.
- Downer SM, Cody MM, McCluskey P, Wilson PD, Arnott SJ, Lister TA, Slevin ML. Pursuit and practice of complementary therapies by cancer patients receiving conventional treatment. *BMJ*. 1994;309(6947):86-9.
- Horneber M, Bueschel G, Dennert G, Less D, Ritter E, Zwahlen M. How many cancer patients use complementary and alternative medicine: a systematic review and metaanalysis. *Integr Cancer Ther*. 2012;11(3):187-203.
- Huebner J, Muenstedt K, Prott FJ, Stoll C, Micke O, Buentzel J, Muecke R, Senf B. Online survey of patients with breast cancer on complementary and alternative medicine. *Breast Care (Basel)*. 2014;9(1):60-3.
- Huebner J, Prott FJ, Micke O, Muecke R, Senf B, Dennert G, Muenstedt K. Online survey of cancer patients on complementary and alternative medicine. *Oncol Res Treat*. 2014;37(6):304-8.
- Jacobson JS, Verret WJ. Complementary and alternative therapy for breast cancer: the evidence so far. *Cancer Pract*. 2001;9(6):307-10.
- Molassiotis A, Fernandez-Ortega P, Pud D, Ozden G, Scott JA, Panteli V, Margulies A, Browall M, Magri M, Selvekerova S, et al. Use of complementary and alternative medicine in cancer patients: a European survey. *Ann Oncol*. 2005;16(4):655-63.
- Molassiotis A, Ozden G, Platin N, Scott JA, Pud D, Fernandez-Ortega P, Milovics L, Panteli V, Gudmundsdottir G, Browall M, et al. Complementary and alternative medicine use in patients with head and neck cancers in Europe. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2006;15(1):19-24.
- Molassiotis A, Scott JA, Kearney N, Pud D, Magri M, Selvekerova S, Bruyns I, Fernandez-Ortega P, Panteli V, Margulies A, et al. Complementary and alternative medicine use in breast cancer patients in Europe. *Support Care Cancer*. 2006;14(3):260-7.
- Navo MA, Phan J, Vaughan C, Palmer JL, Michaud L, Jones KL, Bodurka DC, Basen-Engquist K, Hortobagyi GN, Kavanagh JJ, et al. An assessment of the utilization of complementary and alternative medication in women with gynecologic or breast malignancies. *J Clin Oncol*. 2004;22(4):671-7.
- Rausch SM, Winegardner F, Kruk KM, Phatak V, Wahner-Roedler DL, Bauer B, Vincent A. Complementary and alternative medicine: use and disclosure in radiation oncology community practice. *Support Care Cancer*. 2011;19(4):521-9.
- Smith PJ, Clavirino AM, Long JE, Anstey CM, Steadman KJ. Complementary and alternative medicine use by patients receiving curative-intent chemotherapy. *Asia Pac J Clin Oncol*. 2016;12(3):265-74.
- Wilkinson JM, Stevens MJ. Use of complementary and alternative medical therapies (CAM) by patients attending a regional comprehensive cancer care Centre. *J Complement Integr Med*. 2014;11(2):139-45.
- Posadzki P, Watson LK, Alotaibi A, Ernst E. Prevalence of use of complementary and alternative medicine (CAM) by patients/consumers in the UK: systematic review of surveys. *Clin Med (Lond)*. 2013;13(2):126-31.
- Ott MJ. Complementary and alternative therapies in cancer symptom management. *Cancer Pract*. 2002;10(3):162-6.
- Fremd C, Hack CC, Schneeweiss A, Rauch G, Wallwiener D, Brucker SY, Taran FA, Hartkopf A, Overkamp F, Tesch H, et al. Use of complementary and integrative medicine among German breast cancer patients: predictors and implications for patient care within the PRAEGNANT study network. *Arch Gynecol Obstet*. 2017;295(5):1239-45.
- Judson PL, Abdallah R, Xiong Y, Ebbert J, Lancaster JM. Complementary and alternative medicine use in individuals presenting for Care at a Comprehensive Cancer Center. *Integr Cancer Ther*. 2017;16(1):96-103.
- Complementary, Alternative, or Integrative Health: What do these terms mean? [<https://nccih.nih.gov/health/integrative-health>].
- Eschiti VS. Lesson from comparison of CAM use by women with female-specific cancers to others: it's time to focus on interaction risks with CAM therapies. *Integr Cancer Ther*. 2007;6(4):313-44.
- Zhang Y, Leach MJ, Hall H, Sundberg T, Ward L, Sibbritt D, Adams J. Differences between male and female consumers of complementary and alternative medicine in a national US population: a secondary analysis of 2012 NIHNS data. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2015;2015:413173.
- Strizich G, Gammon MD, Jacobson JS, Wall M, Abrahamson P, Bradshaw PT, Terry MB, Teitelbaum S, Neugut AI, Greenlee H. Latent class analysis suggests four distinct classes of complementary medicine users among women with breast cancer. *BMC Complement Altern Med*. 2015;15:411.
- Kessel KA, Lettner S, Kessel C, Bier H, Biedermann T, Friess H, Herrschbach P, Gschwend JE, Meyer B, Peschel C, et al. Use of complementary and alternative medicine (CAM) as part of the oncological treatment: survey about Patients' attitude towards CAM in a university-based oncology Center in Germany. *PLoS One*. 2016;11(11):e0165801.
- Lettner S, Kessel KA, Combs SE. Complementary and alternative medicine in radiation oncology : survey of patients' attitudes. *Strahlenther Onkol*. 2017;193(5):419-25.
- Munstedt K, Vogt T, Rabanus ME, Hubner J. Wishes and beliefs of cancer patients regarding counseling on integrative medicine. *Breast Care (Basel)*. 2014;9(6):416-20.
- Trimborn A, Senf B, Muenstedt K, Buentzel J, Micke O, Muecke R, Prott FJ, Wicker S, Huebner J. Attitude of employees of a university clinic to complementary and alternative medicine in oncology. *Ann Oncol*. 2013;24(10):2641-5.
- Shen J, Andersen R, Albert PS, Wenger N, Gaspy J, Cole M, Shekelle P. Use of complementary/alternative therapies by women with advanced-stage breast cancer. *BMC Complement Altern Med*. 2002;2:8.

Potential Interactions of Biologically Based Complementary Medicine in Gynecological Oncology

Integrative Cancer Therapies
Volume 18: 1–10
© The Author(s) 2019
Article reuse guidelines:
sagepub.com/journals-permissions
DOI: 10.1177/1534735419846392
journals.sagepub.com/home/ict


Loisa Drozdoff¹ , Evelyn Klein¹, Matthias Kalder²,
Christine Brambs², Marion Kiechle¹, and Daniela Paepke¹

Abstract

Objective. The aim of this study was to assess the potential risks of interactions between biologically based complementary and alternative medication (BB-CAM) and conventional drugs during systemic therapy in breast and gynecological cancer patients by analyzing the actual CAM-drug combinations from individual patients' records. **Methods.** From September 2014 to December 2014 and from February 2017 to May 2017, all patients (n = 717) undergoing systemic therapy at the Gynecologic Oncology Day Care Unit in the Gynecology and Obstetrics Department of the Technical University of Munich, Germany, were asked to participate in a questionnaire about all their medications. To assess the potential risk of CAM-drug interactions (CDIs), we initially utilized the Lexicomp drug interaction database. This assessment was then expanded with a systematic search of other digital databases, such as the National Center for Complementary and Integrative Health, Memorial Sloan Kettering Cancer Center, PubMed, and MEDLINE as well as the Cochrane Library. **Results.** Among 448 respondents, 74.1% reported using BB-CAM simultaneously with their systemic therapy. The assessment showed 1 patient with a potentially clinically relevant CDI, where the interaction was based on a self-medicated combination of Echinacea and cyclophosphamide. Furthermore, 81 patients (18.1%) were thought to have interactions because of a combination of BB-CAMs and cytochrome P450 3A4-metabolized anticancer drugs. **Conclusions.** Our data demonstrated high overall use of BB-CAMs by cancer patients undergoing systemic therapy. The analyses showed only 1 clinically relevant CDI.

Keywords

complementary and alternative medicine, CAM, herb-drug interaction, supplement-drug interaction, chemotherapy, oncology, cancer

Submitted November 26, 2018; revised March 24, 2019; accepted April 2, 2019

Introduction

Patients frequently turn to complementary and alternative medicine (CAM), and especially in the past decades, biologically based complementary medication (BB-CAM) has become increasingly popular as a common self-medication tool.^{1–5} A European survey revealed a CAM user rate of about 36% among cancer patients.⁶ Looking at CAM user characteristics, the data show that female gender, young age, higher educational level, and nonmetastatic disease are more often associated with CAM use.^{7,8} Accordingly, Navo et al⁹ analyzed the use of complementary medication in breast and gynecological cancer patients, and they found that 48% of the patients used some kind of CAM treatment—for example, herbs and megavitamins/minerals. Research suggests that there are various reasons why cancer patients opt for health approaches outside the sphere of

conventional medical care. Some patients use CAM to mitigate disease- or treatment-related symptoms or improve quality of life, whereas others hope for an additional effect on antineoplastic treatment, cancer-preventive properties, or proimmune activity, and some want more control over and responsibility for their own care.^{8,10–12}

There are, however, several reasons why some patients do not take CAM: missing communication about CAM, poor

¹Technical University of Munich, Klinikum rechts der Isar, Munich, Germany

²Philipps-University Marburg, Marburg, Germany

Corresponding Author:

Loisa Drozdoff, Department of Gynecology and Obstetrics, Technical University of Munich, School of Medicine, Klinikum rechts der Isar, Ismaninger Str 22, Munich, 81675, Germany.
Email: loisa.drozdoff@tum.de



clinical evidence of adverse effects on cancer therapy, probable side effects, and the risk of interactions between CAM and conventional medication (CAM-drug interactions [CDIs]). Nonetheless, the overall number of CAM users is high, especially among cancer patients.^{1,7,8,13}

The International Society for Integrative Oncology (SIO) released guidelines in 2009 recommending that CAM use should be evaluated prior to starting cancer treatment to assess the appropriateness of continued use during treatment.¹⁴ Therefore, various websites have emerged in the past decade to evaluate the risk of CDIs. To rate available websites, McDermott et al¹⁵ conducted a pilot study, which advised health care practitioners to use more than 1 website to assess the potential efficacy and safety of CAM.¹⁵ Former studies investigating CDIs reported a large difference in the number of interactions. The many different CDI assessment methods could be one reason. For instance, McCune et al¹⁶ reported that 27% of the patients were at risk of clinically significant CDIs¹⁶; Zeller et al¹⁷ suggested that the number was one-third of all participants¹⁷; and Ramos-Esquivel et al¹⁸ found that a full 90% of the participants were at risk. Prior research proposes a high rate of potential CDIs among cancer patients and, thus, an omnipresent risk of negative effects from CAM use. Health care professionals should not fail to effectively advise their patients regarding CAM use. Therefore, the aim of this study was to assess potential BB-CAM–drug interactions during systemic therapy among breast and gynecological cancer patients.

Methods

Patient Characteristics and Survey

We obtained detailed information about the individual use of BB-CAM through a cross-sectional descriptive survey. From September 2014 to December 2014 and from February 2017 to May 2017, a self-administered 8-item questionnaire was handed out to all patients undergoing systemic therapy at the chemotherapy unit of the Department of Gynecology and Obstetrics, Technical University of Munich, Klinikum rechts der Isar, Munich, Germany (n = 717). More details about the creation and the process of the survey can be found in a former study, which dealt with a different scientific issue.¹⁹ The survey is given in Supplementary File 1. Conventional comedications and complementary medications were recorded by the patients. Participation in the study was voluntary. By filling out the questionnaire, the patients gave their consent to the survey and collection of personal data. Two separate time frames (2014 and 2017) were chosen to detect possible trends in use and characteristics of BB-CAM use. Routinely prescribed supportive medication, such as vitamin D or calcium supplements, were excluded from the analysis. Patients' cancer diagnosis and complete medical history, including former and

current cancer therapy, were documented by the treating physician.

A total of 448 patients were included in this study. Patients' age as well as disease- and therapy-related characteristics are listed in Table 1. With the exception of 1 man, all patients were women. Various combinations of more than 1 systemic cancer therapy per patient were possible.

Assessment of Potential BB-CAM–Drug Interactions

The combinations of BB-CAM and systemic cancer therapy was first assessed via the computerized interaction database system Lexi-Interact in Lexicomp.²⁰ In the Lexicomp database, 1 separate monograph has been introduced for each herb-drug interaction, which classifies them based on their risk rating, severity, and documentation reliability rating. It is a publicly accessible international database, which is well known to health professionals and also gives a brief presentation of the published data. The Lexi-Interact system provides information about the risk of Drug-Drug and Drug-CAM interactions, and pharmacokinetic and pharmacodynamic effects and mechanisms of interactions. The software identified and classified interactions according to their clinical relevance into the following categories: A, no known interaction; B, no action needed; C, monitor therapy; D, consider therapy modification; and X, avoid combination. The results were expanded through the present data storage of National Center for Complementary and Integrative Health (NCCIH),²¹ PubMed, MEDLINE, Cochrane Library, and Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC).²² The scientific and English common names of the identified herbs were used to carry out a Medical subject heading (MeSH) search in the 3 electronic databases (PubMed, MEDLINE, and Cochrane Library on Wiley InterScience). Search terms were also constructed using the following keywords: herb-drug interactions, supplement interactions, adverse events, oncology. No restrictions on language or time of publication were declared. Additional references were also sought through hand searching the bibliographies of relevant articles. All studies that reported CDIs with breast-/gynecology-specific conventional systemic therapy were included. Studies reporting the general influences of BB-CAM on the pharmacological processes of conventional anticancer drugs were also included. Abstracts of reviews and original reports were studied, and those that met the inclusion criteria were evaluated by the authors. The research was done in the time period from September to November 2017. For details of the research refer to Supplementary File 2.

Additionally, the databases developed by the NCCIH and MSKCC to check for potential interactions with herbal supplements were screened. Every individual patient profile was assessed to determine the need of an

Table 1. Selected Patient, Illness, and Therapy Characteristics of the Study Cohort.

Characteristics	All Patients	
	Total Number, 448	Percentage of All Patients (n = 448), 100%
Age in years (mean ± SD)	62.2 ± 12.4	
Disease		
Breast cancer	361	80.6%
Early stage	147	32.8%
Advanced	201	44.9%
Recurrence	13	2.9%
Ovarian cancer	75	16.7%
FIGO I-3	23	5.1%
FIGO4	15	3.3%
Recurrence	37	8.3%
Other gynecological cancer	12	2.7%
Therapy line		
Breast cancer		
Neoadjuvant	70	15.6%
Adjuvant	89	19.9%
Metastasis first line	78	17.4%
Metastasis second line	50	11.2%
Metastasis third line	20	4.5%
Metastasis ≥ fourth line	53	11.8%
Recurrence first line	8	1.8%
Recurrence ≥ second line	5	1.1%
Ovarian cancer		
Neoadjuvant	1	0.2%
Adjuvant	37	8.3%
Recurrent	37	8.3%

intervention depending on the severity of the potential interaction discovered.

Data Analysis

Descriptive statistics such as mean, SD, median, and absolute and relative frequencies were used to describe the distribution of potential CDIs as well as the patients' sociodemographic and disease- or treatment-related characteristics. Only completely filled-out questionnaires were analyzed. All analyses were conducted with IBM SPSS Statistics for Windows, Version 24 (IBM Corp, Armonk, NY). Statistical analysis was performed in cooperation with the Institute of Medical Informatics, Statistics and Epidemiology of the Technical University of Munich.

Results

Patient Characteristics

A total of 448 patients completed the questionnaire and were included in this study. The majority of the respondents (74.1%, n = 332) declared current BB-CAM use concomitant with systemic cancer therapy. Vitamin and mineral supplements (72.3%, n = 240), medicinal teas

(46.7%, n = 155), homeopathy (34.0%, n = 113), phytotherapy (30.1%, n = 100), and mistletoe (25.3%, n = 85) were frequently used. A total of 45.8% (n = 205) of the participants used various combinations of more than 1 BB-CAM method. An overview of the participants' systemic cancer therapy and their BB-CAM use is shown in Table 2. For reasons of better comprehension, systemic anticancer therapies are summarized into different classes, without displaying interaction profiles, in Table 2. Interactions assessment was done with respect to every specific herb-drug combination.

After separate analysis of the different time periods, no significant difference between the 2 time periods was detected. Especially the prevalence and use of specific BB-CAMs was compared (2014 vs 2017), and merely a slight difference in the prevalence of BB-CAM use was seen (71.5% vs 75.2%, $P = 0.409$).

Potential CDIs

After the first evaluation of the scientific literature, we decided to categorize the enormous number of different BB-CAMs patients were using. The 15 most common BB-CAMs reported that seem to play an important role in

Table 2. Patients' Conventional/Antineoplastic Systemic Therapy and BB-CAM Used.

Conventional therapy	Total	Number of Patients Using BB-CAM															
		Mistletoe	Milk Thistle	St. John's Wort	Gin-seng	Ginkgo	Echinacea	Turmeric	Black cohosh	Valerian	Antioxidants	Minerals	Homeopathy	Green Tea	Ginger Tea		
Chemotherapy	278																
Anthracycline	67	17	1	0	1	2	1	7	0	2	10	21	25	9	13		
Alkylating agent	46	14	1	0	1	2	1	6	0	2	8	14	20	5	12		
Antimetabolite	35	3	0	0	0	0	0	0	0	1	5	5	3	0	1		
Platinum derivative	51	12	3	0	0	0	0	1	0	1	13	17	16	5	6		
Taxane	108	27	3	0	0	1	0	5	0	2	25	33	32	14	17		
Vinca alkaloid	7	3	1	0	0	0	0	0	0	0	3	3	3	0	1		
Halichondrin B analog	9	5	2	0	0	0	0	3	0	0	2	4	6	3	3		
Other	9	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	4	0	3	3		
Target therapy	196																
Anti-HER2	92	20	2	0	0	3	0	2	0	3	21	35	27	15	11		
Angiogenesis inhibitor	69	10	3	1	0	0	0	3	0	4	13	20	20	5	6		
CDK4/6 inhibitor	35	5	2	0	1	0	2	2	0	1	12	10	7	4	6		
Immune modulator	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0		
Others	67	13	3	1	1	1	0	1	1	1	12	18	16	7	5		
Endocrine	150																
Aromatase inhibitor	105	8	2	1	0	0	1	3	0	7	28	41	20	17	8		
Antiestrogen	51	7	2	2	1	0	1	1	1	0	6	13	8	4	4		
Bisphosphonates	129	15	2	2	0	0	1	5	0	5	24	38	26	16	12		

Table 3. Selected Pharmacokinetically Involved Substrates With Interactions Between Anticancer Drugs and Herbs.

Pharmacokinetically Involved Substrates	Anticancer Drug	Herb	
		Induction	Suppression
Cytochrome P450 (CYP) enzymes	CYP2A6	Cyclophosphamide	Ginseng ^a
	CYP2C9	Cyclophosphamide	Ginseng, ^a ginkgo, ^a milk thistle, ^a Echinacea ^a
	CYP2D6	Tamoxifen, doxorubicin	Black cohosh, ^a ginseng, ^a valerian, ^a ginkgo ^a
	CYP3A4	Cyclophosphamide, vinorelbine, paclitaxel, docetaxel, tamoxifen, anastrozole, doxorubicin	Echinacea, ^b black cohosh, ^a ginkgo, ^a ginseng, ^a green tea, ^a milk thistle, ^a mistletoe, ^a turmeric, ^a valerian ^a
Drug transporter	P-glycoprotein	Docetaxel, doxorubicin, paclitaxel, topotecan, tamoxifen, epirubicin	St John's wort ^b Milk thistle, ^a turmeric ^a

^aPreclinical interaction, no effect in clinical trials.

^bPreclinical and clinical interactions.

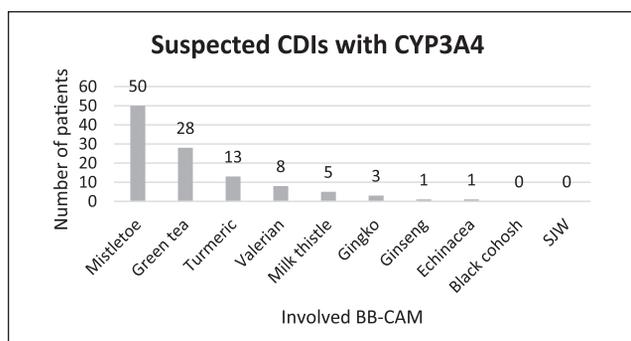


Figure 1. Distribution of CDIs with CYP3A4 sorted by highest number of patients with potential CDI.

Abbreviations: BB-CAM, biologically based complementary and alternative medication; CDI, CAM-drug interactions; SJW, St John's wort.

CDIs were the following: mistletoe, milk thistle, St John's wort (SJW), Panax ginseng, Ginkgo biloba, Echinaceae purpurea, turmeric, black cohosh, valerian, antioxidants (vitamins A, C, and E), minerals (selenium, zinc, magnesium), homoeopathy, green tea, and ginger tea. TCM methods were excluded from the interaction assessment because detailed information about the TCM method used was missing.

Analyzing individual CAM-drug combinations with the Lexicomp interaction database system did not reveal any harmful CDIs. Further research of the current literature showed that the main cause of CDIs is an increased risk for potential pharmacokinetic interactions. Table 3 illustrates potential pharmacokinetic interactions between anticancer drugs and herbs.^{17,18,23-32}

In 82 patients (82/448, 18.3%), those CDIs were evaluated on a pharmacokinetic basis that were suspected to have interactions with the metabolism of cytochrome P450 (CYP) enzymes and most frequently of CYP3A4 (Figure 1).

In consequence, this means that 54% (82/153) of the patients using herbs as a complementary medication are

suspected to have CDIs. Here, the term *suspected CDIs* includes interactions that are predicted to cause effects based only on in vitro studies that have not been confirmed or have been refuted in human clinical trials.

The present analysis showed that 1 patient seemed to be in danger of a potential clinically relevant interaction of Echinacea and cyclophosphamide caused by a metabolism with CYP3A4. The other 81 patients were evaluated as "suspected CDIs" because interactions could not be verified in clinical trials. The interaction assessment within the mentioned sources could not detect any CDI with minerals and/or antioxidants.³³ Table 4 describe the interaction ratings in separate BB-CAM groups via the different assessment levels (Lexi-Interact, MSKCC, NCCIH, PubMed/MEDLINE/Cochrane Library) and clinical relevance through analysis of the medical record of the user.

Findings of the interaction assessment did not result in the necessity of treatment with respect to the CDIs. Not a single patient reported a remarkable negative effect of BB-CAM use.

Discussion

The findings show a frequent and ongoing reported use of BB-CAM during systemic cancer therapy in patients with breast and gynecological cancer (74.1%). In all, 81 (18.1%) participants showed characteristics that led to a classification of "suspected CDIs." Only 1 patient seemed to be in danger of a potential clinically relevant interaction.

According to the literature, this is an overall high number of BB-CAM use.^{10,11,17,34} Herbs are the most popular form of BB-CAM with the greatest potential to cause harm and undertreatment as a result of interactions with conventional anticancer drugs (herb-drug interactions). To our knowledge, only a few reports have studied CDIs specifically. Furthermore, hardly any data have been published reporting a number of patients in danger of interactions

Table 4. Interaction Rating of Specific BB-CAMs via the Different Assessment Levels and Clinical Relevance.

BB-CAM Method	Interactions via				
	User	Suspected CDI		Potential Clinical CDI	Clinically Relevant CDI
	By Questionnaire	Lexi-Interact	MSKCC/NCCIH	NCCIH/PubMed/MEDLINE/Cochrane Library	Medical Record of User
	No. of Patients (Percentage of BB-CAM Users, n = 332)	No. of Patients	No. of Patients (Percentage of Method Users)	No. of Patients	No. of Patients
Interaction rating of mistletoe via the different assessment levels and clinical relevance					
Mistletoe	85 (25.6%)	0	50 (58.8%)	0	0
Interaction rating of Phytotherapy via the different assessment levels and clinical relevance					
Milk thistle	13 (3.9%)	0	5 (38.5%)	0	0
St John's wort	4 (1.2%)	0	0	0	0
Ginseng	2 (0.6%)	0	1 (50.0%)	0	0
Gingko	5 (1.5%)	0	3 (60.0%)	0	0
Echinacea	3 (0.9%)	0	1 (33.3%)	1	0
Turmeric	25 (7.5%)	0	13 (52.0%)	0	0
Black cohosh	1 (0.3%)	0	0	0	0
Valerian	15 (4.5%)	0	8 (53.3%)	0	0
Interaction rating of medical teas via the different assessment levels and clinical relevance					
Green tea	58 (17.5%)	0	28 (48.3%)	0	0
Ginger tea	59 (17.8%)	0	0	0	0

caused by BB-CAMs that are based on the analysis of individual medication data.^{17,18,35} One systematic research study published by Zeller et al¹⁷ showed a similar design compared with the present study but with a different result for the number of CDIs. Zeller et al reported that “three quarters of users of substance-bound CAM are at risk of interactions.”^{17(p. 360)} Previous studies have shown enormous differences in the number of interactions between CAM and anticancer treatment. The number of patients with potential CDIs ranges from 27% up to 90% of the participants.¹⁶⁻¹⁸

The CDI assessment of this study examined the actual combinations taken by each patient. Furthermore, 81 patients (18.1%) were classified as having “suspected CDIs” because the interactions of a combination of BB-CAMs and CYP3A4-metabolized anticancer drugs were found in preclinical studies but not verified with clinical data. For the patients using BB-CAM substances, this number was 24.4%, and only 1 patient was in potential danger of a clinically relevant CDI. These numbers are independent of the received systemic cancer therapy. None of the patients reported any negative side effects of their combination of BB-CAM and systemic cancer therapy. In comparison to this study, prior research reported a high rate of clinically significant CDIs because they assumed an interaction even with low-level evidence that reported no clinically significant effect. Additionally, it can be assumed that existing clinical evidence that reported this missing clinically significant effect—for example, the study by

Schink and Dehus²⁸ about the effect of mistletoe on CYP450—was overlooked and was, therefore, not included in previous studies on the topic of CDIs. In consequence, these publications registered a greatly higher rate of CDIs.^{17,18,35}

In the assessment of this study, all interactions found seemed to be caused by pharmacokinetic factors. Most potential pharmacokinetic interactions are generated by changes in the functionality or expression of CYP enzymes. Potential pharmacokinetic CDIs can include inhibition or induction of CYP450 enzymes, drug transporters like P-glycoprotein, and other enzymes or proteins. Of these enzymes, CYP3A4 is the most important CYP enzyme because approximately 70% of all drugs are substrates for it. BB-CAMs seem to have various influences on the metabolism of conventional drugs. This may lead to subtherapeutic drug levels in the body as well as to prolonged activity and even toxicity of a drug.²³

Preclinical studies are essential to determine possible CDIs, but clinical trials have to prove whether these results are of clinical relevance to human health or not. For instance, preclinical data followed by clinical studies verified the danger of the well-documented pharmacokinetic interaction between SJW and drugs metabolized by CYP3A4.³⁶ However, clinical trials often seem to fail to confirm preclinical approved CDIs.²³ Of the 15 selected BB-CAMs in the present study, clinical data exist for various BB-CAM methods,^{23-25,27,29,31,32} but clinical data predicting CDIs have only been documented for Echinacea and SJW.^{37,38} There are

various reasons for the discrepancies between preclinical and clinical trials. Sprouse and van Breemen²³ provided a critical overview of the laboratory standards for testing the safety of BB-CAMs.²³ These results should be recognized and implemented to provide the required clinical evidence. Taking into account these difficulties with critical data collection and reliable interaction assessment, only 1 of the 82 identified potential CDIs in the present study seemed to be of clinical significance.

This potential clinically significant CDI is the result of a combination of self-medicated Echinacea and cyclophosphamide in a recurrence first-line therapy setting. The patient used *Echinacea purpurea* twice a day for a total daily dose of 1600 mg.

A recent review of the majority of preclinical studies on the pharmacokinetic effect of Echinacea concluded that it exhibits at least mild to moderate inhibition of CYP3A4 in most of the model systems tested.³⁹ This conclusion is strengthened by a recent animal study, in which standardized Echinacea extracts reduced rat CYP3A mRNA.⁴⁰ These results were proven in very few prospective clinical studies in humans. Even the few clinical studies reported, in particular, contradictory results. In summary, the clinical examinations suggest that Echinacea may have mild inductive effects on human CYP3A4 in vivo.^{37,41,42} An induction of CYP3A4 could have a wide range of effects on anticancer treatment. In this specific case, the induction of CYP3A4 can increase the metabolism of the prodrug cyclophosphamide, even if CYP2B6 is more important for activation of cyclophosphamide. Thus, Echinacea, as an inducer of CYP3A4, may cause an increased level of active cyclophosphamide up to a toxic effect. Furthermore, the function of CYP3A4 lies mostly in the detoxification of cyclophosphamide. So Echinacea also increases the detoxification and, therefore, lowers the toxic effect of cyclophosphamide, which can lead at worst to a reduced plasma concentration and a decrease of the important antineoplastic effect. The recommended daily dose varies between manufacturers and for different administration forms. In previous clinical studies, a mild to moderate inductive effect of Echinacea with an intake of a total of 1600 mg/d for 8 to 28 days has been reported.⁴³ But according to Gurley et al,⁴⁴ even this effect might be unlikely. In the systematic review of 2012, they reported that “any clinically important drug interactions with Echinacea seem remote.”⁴⁴

The majority of the “suspected CDIs” were caused by an interaction of mistletoe and anticancer therapy. The publications found were mostly in a preclinical setting.^{28,45,46} Collectively, former studies reported no or minor induction and inhibition on CYP3A4 of mistletoe in preclinical studies. All mentioned studies agree on the thesis that a clinically significant effect of mistletoe on CYP3A4 seems unlikely.

Although this study detected just a few patients with potential suspected CDIs because of the use of valerian, ginseng, ginkgo, and green tea, Sprouse and van Breemen²³ reported impressively the problem of actual data on herb-drug-interactions, or as Gurley et al⁴⁴ said, “in vitro predictions and in vivo realities.” (p. 1484) The majority of these BB-CAMs had been predicted to cause CDIs using preclinical assays, but clinical testing showed no effect. The large variability in the quality of reporting clinical data may be produced by the combination of the lack of standardization of herbal products, coupled with variable experimental design across laboratories.²³ Nevertheless, completely missing clinical data are a fundamental problem for an adequate interaction assessment, but missing clinical effect in existing publications should not be overlooked.

Within the scope of a correct assessment of the safety of CAM, there is furthermore an urgent need for critical and detailed data collection. CDI evaluation seems to be challenging because of the large number of components in one herb that may interact differently in various conditions, and herbal medicine is not subject to the same quality control as prescription drugs.³¹ Thus, the content of the active ingredients may vary among manufacturers or product batches and could have different effects on the human body. Additionally, it is of great importance to register the detailed dosage of the BB-CAM taken. Previous studies showed a lack of information regarding patients' complementary medication. BB-CAM users in the present study largely took BB-CAMs in the recommended or lower doses, including homeopathic dosages. At a homeopathic dosage of D6, the dilution contains no molecules from the primary extract and, thus, no interactions are detectable. For instance, the used dosage of mistletoe in our study varied from 0.1 to 1 mg 1 to 3 times a week. No CDIs were seen at this dose.⁴⁵ To reveal CDIs in a clinical setting, correct collection of the dosage and frequency of BB-CAM medication is indispensable. Compared with other substances, a higher dosage is more likely to cause interactions. Therefore, interactions regarding BB-CAMs and systemic oncological therapy have been analyzed. Interactions between BB-CAMs and concomitant medications, for example, hypertensive medication, were not analyzed and will be the object of further research.

It is urgent to determine detailed information about the patients' use of BB-CAM, including data on manufacturer, dosage, and frequency. The critical and practical assessment of CDIs is only feasible when there are clinically implemented standards for herbal medicine. In contrast to former CDI assessments, our study registered the dosage and frequency of BB-CAM. Moreover, we analyzed patients' complementary medication in view of preclinical and clinical data and, thus, revealed patients in potential

danger of clinically relevant interactions of BB-CAM use concomitantly with systemic cancer therapy.

In spite of the widespread use of CAM, communication about CAM treatment is still missing between patients and health care providers.³⁵ However, it is essential to follow the SIO guideline about open discussions about CAM issues and critical CDI assessments to provide a consistent holistic therapy setting for cancer patients. To protect patients from inappropriate and even dangerous use of CAM, the integrative consultation program was established at our University Hospital Klinikum rechts der Isar in 2013 for gynecological and obstetric patients (ZIGG). Gynecologists, oncologists, and trained nurses²² work in an interdisciplinary team to provide the optimal comprehensive care for patients. Special skills in phytotherapy, homeopathy, anthroposophical medicine and other CAM treatments contribute to the indispensable know-how of professionals working in such an integrative center.

These study results should be interpreted keeping in mind some limitations. First, we cannot exclude recall bias, because BB-CAM intake was based on self-report. Another limitation lies in the study cohort itself. Because a structured, integrative consultation program exists at the outpatient clinic, more patients are aware of integrative therapies and hence are possibly more likely to use BB-CAM. It would be interesting to know how the patients were influenced, on one hand, just because of the existence of a consultation service for CAM and, on the other hand, how the consultation service changed their behavior and compliance on CAM use. Further studies regarding these interesting questions are ongoing and part of future research in our clinic. Furthermore, much more available information is needed besides the actual cited databases to fill the gap of missing clinical evidence about the safety of BB-CAM in gynecological oncology.

Conclusion

Our data demonstrated high overall use of BB-CAM by cancer patients undergoing systemic therapy. In comparison to other studies, potential interactions between BB-CAM and systemic cancer therapy were mostly unlikely and classified as “suspected CDI.” Only 1 patient was detected to be in danger of a potential clinically meaningful CDI.

Although the potential for drug-drug interactions must be investigated for all new drugs before being approved, CDIs remain underexplored. The increasing popularity of CAM, and especially BB-CAM, worldwide makes this issue particularly urgent.

Authors' Note

All procedures performed in studies involving human participants were in accordance with the ethical standards of the institutional

and/or national research committee and with the 1964 Helsinki declaration and its later amendments or comparable ethical standards. The final version of the questionnaire was approved by the Ethics Committee of the Technical University of Munich (TUM) with project number 412/14.

Participation in the study was voluntary. By filling out the questionnaire, the patients gave their consent to the survey and collection of personal data.

The author warrants that the work has not been published before in any form, that the work is not being concurrently submitted to and is not under consideration by another publisher, that the persons listed above are listed in the proper order, and that no author entitled to credit has been omitted. The article does not include information about an individual person.

Supporting data and material of this study are stored by the corresponding author at the Department of Gynecology and Obstetrics, University Hospital Klinikum rechts der Isar, Technical University of Munich and are available on request: please contact the corresponding author.

DP conceived of the presented idea, developed the theoretical formalism, and designed the study. LD carried out the study and the systematic research, performed the computations, and wrote the article with support from EK, M Kalder, and DP. M Kiechle and CB supervised the project. All authors discussed the results and contributed to the final article.

Acknowledgments

We would like to thank all patients who participated in the survey.

Declaration of Conflicting Interests

The author(s) declared no potential conflicts of interest with respect to the research, authorship, and/or publication of this article.

Funding

The author(s) disclosed receipt of the following financial support for the research, authorship, and/or publication of this article: This work was supported by the German Research Foundation (DFG) and the Technical University of Munich (TUM) in the framework of the Open Access Publishing Program.

Supplemental Material

Supplemental material for this article is available online.

ORCID iD

Loisa Drozdoff  <https://orcid.org/0000-0002-7006-7572>.

References

1. Eisenberg DM, Davis RB, Ettner SL, et al. Trends in alternative medicine use in the United States, 1990-1997: results of a follow-up national survey. *JAMA*. 1998;280:1569-1575.
2. Gavin JA, Boon H. CAM in Canada: places, practices, research. *Complement Ther Clin Pract*. 2005;11:21-27.
3. McFarland B, Bigelow D, Zani B, Newsom J, Kaplan M. Complementary and alternative medicine use in Canada and the United States. *Am J Public Health*. 2002;92:1616-1618.

4. Xue CC, Zhang AL, Lin V, Da Costa C, Story DF. Complementary and alternative medicine use in Australia: a national population-based survey. *J Altern Complement Med.* 2007;13:643-650.
5. Zollman C, Vickers A. ABC of complementary medicine: users and practitioners of complementary medicine. *BMJ.* 1999;319:836-838.
6. Molassiotis A, Fernandez-Ortega P, Pud D, et al. Use of complementary and alternative medicine in cancer patients: a European survey. *Ann Oncol.* 2005;16:655-663.
7. Fremd C, Hack CC, Schneeweiss A, et al. Use of complementary and integrative medicine among German breast cancer patients: predictors and implications for patient care within the PRAEGNANT study network. *Arch Gynecol Obstet.* 2017;295:1239-1245.
8. Judson PL, Abdallah R, Xiong Y, Ebbert J, Lancaster JM. Complementary and alternative medicine use in individuals presenting for care at a comprehensive cancer center. *Integr Cancer Ther.* 2017;16:96-103.
9. Navo MA, Phan J, Vaughan C, et al. An assessment of the utilization of complementary and alternative medication in women with gynecologic or breast malignancies. *J Clin Oncol.* 2004;22:671-677.
10. Molassiotis A, Scott JA, Kearney N, et al. Complementary and alternative medicine use in breast cancer patients in Europe. *Support Care Cancer.* 2006;14:260-267.
11. Molassiotis A, Browall M, Milovics L, Panteli V, Patiraki E, Fernandez-Ortega P. Complementary and alternative medicine use in patients with gynecological cancers in Europe. *Int J Gynecol Cancer.* 2006;16(suppl 1):219-224.
12. Lettner S, Kessel KA, Combs SE. Complementary and alternative medicine in radiation oncology: survey of patients' attitudes. *Strahlenther Onkol.* 2017;193:419-425.
13. Posadzki P, Watson LK, Alotaibi A, Ernst E. Prevalence of use of complementary and alternative medicine (CAM) by patients/consumers in the UK: systematic review of surveys. *Clin Med (Lond).* 2013;13:126-131.
14. Deng GE, Frenkel M, Cohen L, et al. Evidence-based clinical practice guidelines for integrative oncology: complementary therapies and botanicals. *J Soc Integr Oncol.* 2009;7:85-120.
15. McDermott CL, Hsieh AA, Sweet ES, Tippens KM, McCune JS. A pilot study of website information regarding aromatase inhibitors: dietary supplement interactions. *J Altern Complement Med.* 2011;17:1043-1049.
16. McCune JS, Hatfield AJ, Blackburn AA, Leith PO, Livingston RB, Ellis GK. Potential of chemotherapy-herb interactions in adult cancer patients. *Support Care Cancer.* 2004;12:454-462.
17. Zeller T, Muenstedt K, Stoll C, et al. Potential interactions of complementary and alternative medicine with cancer therapy in outpatients with gynecological cancer in a comprehensive cancer center. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2013;139:357-365.
18. Ramos-Esquivel A, Viquez-Jaikel A, Fernandez C. Potential drug-drug and herb-drug interactions in patients with cancer: a prospective study of medication surveillance. *J Oncol Pract.* 2017;13:e613-e622.
19. Drozdoﬀ L, Klein E, Kiechle M, Paepke D. Use of biologically-based complementary medicine in breast and gynecological cancer patients during systemic therapy. *BMC Complement Altern Med.* 2018;18:259.
20. UpToDate. Lexicomp® drug interactions. https://www.uptodate.com/drug-interactions/?source=responsive_home#di-druglist. Accessed December 7, 2017.
21. National Center for Complementary and Integrative Health. Herb-drug interactions: what the science says. <https://nccih.nih.gov/health/providers/digest/herb-drug-science#heading1>. Accessed June 21, 2018.
22. Memorial Sloan Kettering Cancer Center. Search about herbs. <https://www.mskcc.org/cancer-care/diagnosis-treatment/symptom-management/integrative-medicine/herbs/search>. April 11, 2019.
23. Sprouse AA, van Breemen RB. Pharmacokinetic interactions between drugs and botanical dietary supplements. *Drug Metab Dispos.* 2016;44:162-171.
24. Bahramsoltani R, Rahimi R, Farzaei MH. Pharmacokinetic interactions of curcuminoids with conventional drugs: a review. *J Ethnopharmacol.* 2017;209:1-12.
25. Gurley BJ, Gardner SF, Hubbard MA, et al. In vivo effects of goldenseal, kava kava, black cohosh, and valerian on human cytochrome P450 1A2, 2D6, 2E1, and 3A4/5 phenotypes. *Clin Pharmacol Ther.* 2005;77:415-426.
26. Ramanathan MR, Penzak SR. Pharmacokinetic drug interactions with *Panax ginseng*. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet.* 2017;42:545-557.
27. Goey AK, Mooiman KD, Beijnen JH, Schellens JH, Meijerman I. Relevance of in vitro and clinical data for predicting CYP3A4-mediated herb-drug interactions in cancer patients. *Cancer Treat Rev.* 2013;39:773-783.
28. Schink M, Dehus O. Effects of mistletoe products on pharmacokinetic drug turnover by inhibition and induction of cytochrome P450 activities. *BMC Complement Altern Med.* 2017;17:521.
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;52:755-763.
30. Goey AK, Meijerman I, Rosing H, et al. The effect of *Echinacea purpurea* on the pharmacokinetics of docetaxel. *Br J Clin Pharmacol.* 2013;76:467-474.
31. Wanwimolruk S, Prachayasittikul V. Cytochrome P450 enzyme mediated herbal drug interactions (part 1). *EXCLI J.* 2014;13:347-391.
32. Wanwimolruk S, Phopin K, Prachayasittikul V. Cytochrome P450 enzyme mediated herbal drug interactions (part 2). *EXCLI J.* 2014;13:869-896.
33. Yasueda A, Urushima H, Ito T. Efficacy and interaction of antioxidant supplements as adjuvant therapy in cancer treatment: a systematic review. *Integr Cancer Ther.* 2016;15:17-39.
34. Yildirim Y, Tinar S, Yorgun S, et al. The use of complementary and alternative medicine (CAM) therapies by Turkish women with gynecological cancer. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2006;27:81-85.
35. Alsanad SM, Howard RL, Williamson EM. An assessment of the impact of herb-drug combinations used by cancer patients. *BMC Complement Altern Med.* 2016;16:393.

36. Tirona RG, Bailey DG. Herbal product-drug interactions mediated by induction. *Br J Clin Pharmacol*. 2006;61:677-681.
37. Gorski JC, Huang SM, Pinto A, et al. The effect of Echinacea (*Echinacea purpurea* root) on cytochrome P450 activity in vivo. *Clin Pharmacol Ther*. 2004;75:89-100.
38. Whitten DL, Myers SP, Hawrelak JA, Wohlmut H. The effect of St John's wort extracts on CYP3A: a systematic review of prospective clinical trials. *Br J Clin Pharmacol*. 2006;62:512-526.
39. Toselli F, Matthias A, Gillam EM. Echinacea metabolism and drug interactions: the case for standardization of a complementary medicine. *Life Sci*. 2009;85:97-106.
40. Mrozikiewicz PM, Bogacz A, Karasiewicz M, et al. The effect of standardized *Echinacea purpurea* extract on rat cytochrome P450 expression level. *Phytomedicine*. 2010;17:830-833.
41. Gurley BJ, Gardner SF, Hubbard MA, et al. In vivo assessment of botanical supplementation on human cytochrome P450 phenotypes: *Citrus aurantium*, *Echinacea purpurea*, milk thistle, and saw palmetto. *Clin Pharmacol Ther*. 2004;76:428-440.
42. Penzak SR, Robertson SM, Hunt JD, et al. *Echinacea purpurea* significantly induces cytochrome P450 3A activity but does not alter lopinavir-ritonavir exposure in healthy subjects. *Pharmacotherapy*. 2010;30:797-805.
43. Haefeli WE, Carls A. Drug interactions with phytotherapeutics in oncology. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2014;10:359-377.
44. Gurley BJ, Fifer EK, Gardner Z. Pharmacokinetic herb-drug interactions (part 2): drug interactions involving popular botanical dietary supplements and their clinical relevance. *Planta Med*. 2012;78:1490-1514.
45. Thronicke A, Steele ML, Grah C, Matthes B, Schad F. Clinical safety of combined therapy of immune checkpoint inhibitors and *Viscum album* L. therapy in patients with advanced or metastatic cancer. *BMC Complement Altern Med*. 2017;17:534.
46. Weissenstein U, Kunz M, Urech K, Baumgartner S. Interaction of standardized mistletoe (*Viscum album*) extracts with chemotherapeutic drugs regarding cytostatic and cytotoxic effects in vitro. *BMC Complement Altern Med*. 2014;14:6.
47. Gurley BJ. Pharmacokinetic herb-drug interactions (part 1): origins, mechanisms, and the impact of botanical dietary supplements. *Planta medica*. 2012; 78(13):1478-1489.