

See discussions, stats, and author profiles for this publication at: <https://www.researchgate.net/publication/334153913>

Antioxidantien und Selen gehören nicht in einen Topf – Bewertung der Supplementierung während Chemo- oder Strahlentherapie bei Brustkrebs

Antioxidants and selenium should not be lum...

Article in *Strahlentherapie und Onkologie* · July 2019

DOI: 10.1007/s00066-019-01486-x

CITATIONS

0

READS

11

3 authors, including:



Marc Piroth

Helios University Hospital Wuppertal, Germany

156 PUBLICATIONS 2,391 CITATIONS

[SEE PROFILE](#)



Oliver Micke

Franziskus Hospital Bielefeld

534 PUBLICATIONS 4,528 CITATIONS

[SEE PROFILE](#)

Some of the authors of this publication are also working on these related projects:



Nutrition in ENT cancer [View project](#)



International Dupuytren Data Bank [View project](#)



Antioxidantien und Selen gehören nicht in einen Topf – Bewertung der Supplementierung während Chemo- oder Strahlentherapie bei Brustkrebs

Marc D. Piroth¹ · Ralph Mücke² · Oliver Micke³

© Springer-Verlag GmbH Germany, part of Springer Nature 2019

Ziel der Arbeit Abschätzung des Risikos einer Verringerung der Wirksamkeit einer Brustkrebstherapie durch Einnahme von Antioxidanzien bei postmenopausalen Frauen unter Chemotherapie und Strahlentherapie.

Patientinnen und Methoden Daten von 2223 postmenopausalen Brustkrebspatientinnen aus der populationsbasierten MARIE-Studie (Mamma Carcinoma Risk Factor Investigating Study, Details in [1]) wurden inkludiert. Die Patientinnen wurden befragt im Rahmen des Studieneinschlusses 2002–2005, danach erneut im Jahr 2009. Das Follow-up erstreckte sich bis 30.06.2015. Die Abschätzung der Hazard-Ratio (HR) und der korrespondierenden Konfidenzintervalle erfolgte mittels Cox-Regressionsanalyse.

Ergebnisse Eine Supplementierung erfolgte vor bzw. nach Diagnose bei 36% bzw. 45% der Frauen. Insgesamt 240 Todesfälle (134 brustkrebsbedingt) sowie 200 Brustkrebsrezidive wurden gesehen nach einem medianen Follow-up von 6 Jahren (ab Befragungszeitpunkt 2009).

In einem Subgruppenvergleich von 1542 Patientinnen, die keine *Antioxidanzien* während Chemo- und/oder Strahlentherapie eingenommen haben vs. 167 Patienten, die während der Therapie Antioxidanzien einnahmen zeigten sich

mehr Ereignisse zuungunsten der parallelen Antioxidanzien. Bezüglich der Gesamtmortalität, brustkrebspezifischer Mortalität und rezidivfreiem Überleben wurden 170 vs. 24, 94 vs. 16 und 252 vs. 39 Ereignisse gesehen. Nach Adjustierung multipler Kovariaten bzgl. möglicher beeinflussender Faktoren (tumor- und patientenspezifische Faktoren) zeigte sich, dass die Einnahme von Antioxidanzien parallel zu einer Chemotherapie oder Strahlentherapie mit einer Verschlechterung der Gesamtmortalität (HR 1,64; $p=0,04$) und der Rezidivfreiheit (HR 1,84; $p=0,002$) assoziiert war. Hinsichtlich der brustkrebspezifischen Mortalität zeigte sich ebenfalls eine Verschlechterung (HR 1,8; $p=0,06$) für eine parallele Supplementierung mit Antioxidanzien, wenn gleich nicht signifikant.

Schlussfolgerung der Autoren Eine Supplementierung von Brustkrebspatientinnen mit antioxidativen Substanzen während einer Chemotherapie oder Strahlentherapie war assoziiert mit einer verschlechterten Prognose bei postmenopausalen Frauen. Eine *Overall*-Assoziation zwischen Supplementierung nach erhaltener Diagnose und Prognose bei postmenopausalen Brustkrebspatientinnen wurde nicht nachgewiesen. Während einer brustkrebspezifischen Therapie sollten Antioxidanzien daher potenziell mit Vorsicht verwendet werden.

Originalpublikation Jung AY, Cai X, Thoene K et al (2019) Antioxidant supplementation and breast cancer prognosis in postmenopausal women undergoing chemotherapy and radiation therapy. *Am J Clin Nutr*, Jan; 109(1): 69–78

✉ Prof. Dr. med. Marc D. Piroth
Marc.Piroth@helios-gesundheit.de

¹ Klinik für Strahlentherapie und Radio-Onkologie, Helios Universitätsklinikum Wuppertal, Universität Witten/Herdecke, Wuppertal, Deutschland

² Strahlentherapie RheinMainNahe, Bad Kreuznach, Deutschland

³ Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie, Franziskus Hospital Bielefeld, Bielefeld, Deutschland

Kommentar

Die Arbeit von Jung et al. [2] ist durchaus bedeutsam, da sie ein auch für die Radioonkologie immer relevanter werdendes Thema fokussiert, nämlich die zunehmende Nutzung von komplementären Maßnahmen, oft auch Eigennutzung durch Tumorpatienten ohne Wissen des behandelnden Arztes. Dies sind gerade in Deutschland in erster Linie Mikronährstoffe, wie Vitamine, Mineralien und Spurenelemente [3].

Es ist aber dennoch eine kritische Betrachtung der Studie von Jung et al. angebracht, die aus unserer Sicht die Aussagekraft deutlich relativiert.

In der Arbeit werden als „Antioxidanzien“ verschiedene Substanzen, wie Vitamin A, C, E, Zink, Selen, „pflanzliche Präparate“ und allgemein „Multivitamine“ subsummiert, die sich chemisch bzw. hinsichtlich der biologischen Wirkungsmechanismen im Organismus doch erheblich unterscheiden. Die o.g. Substanzen zu subsummieren und pauschal den „Antioxidanzien“ zuzurechnen, ist wissenschaftlich nicht haltbar und teilweise auch unrichtig, wie z. B. bei Zink und Selen. Eine entsprechende Empfehlung kann daher nicht abgeleitet werden.

Ein entscheidender Kritikpunkt in der Arbeit von Jung et al. ist diesbezüglich die nicht den aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnissen entsprechende Einordnung von Selen bei den Antioxidanzien. Selen ist ein essenzielles Spurenelement und selbst kein reines Antioxidans. Neben seiner antioxidativen Kapazität als Co-Faktor der Glutathionperoxidase und Thioredoxinreduktasen können Krebsprävention und Zytoprotektion auch durch eine selektive Aktivierung von Wildtyp p53 in gesunden Zellen mit konsekutivem Anstieg der DNA-Reparatur unterstützt werden. Ebenfalls ist Selen in der Lage, eine überschießende Aktivität des inflammatorischen Transkriptionsfaktors NFκB zu minimieren und damit einer Reduktion der Produktion und Freisetzung inflammatorischer Zytokine im Sinne einer Zytoprotektion zu bewirken [4].

Weiterhin wäre in der Arbeit von Jung et al. aus unserer Sicht vor allem eine Subanalyse nach Einzelsubstanzen notwendig gewesen, wie es in vergleichbaren Publikationen geschehen ist. Diese konnte jedoch nicht durchgeführt werden aufgrund der kleinen Fallzahl, wie die Autoren selbst konstatieren. Ebenso kritisch ist festzuhalten, dass keinerlei Dosierungen, genauen Zeiträume oder Einnahmebesonderheiten angegeben sind.

Nechuta et al. fanden im Rahmen einer prospektiven Kohortenstudie (SBCSS 2010), bei der 4877 Frauen eingeschlossen wurden, positive Effekte bezüglich der Prognose bei Mammakarzinom für Patientinnen mit Chemotherapie und keine negativen Effekte für Patientinnen mit Strahlentherapie, wenn Vitamin E, Vitamin C oder Multivitamine substituiert wurden [5]. Eine der wenigen sehr differenzierten Analysen zur Wirkung begleitender Substanzen bei Brustkrebspatientinnen wurde von Greenlee et al. durchgeführt [6]. Hier zeigte sich auf Basis der Daten der LACE-Studie ($N=2264$) ein signifikant prognostisch positiver Effekt für Vitamin C und E und kein prognostisch negativer Effekt, wenn Selen substituiert wurde. Entsprechend konnten auch Mücke et al. im Rahmen einer prospektiv-randomisierten Studie zeigen, dass bei Selenmangel eine Selen-substitution im Rahmen einer Beckenbestrahlung bei gynäkologischen Tumoren zu einer signifikanten Verringerung

der Toxizität, aber nicht zu einer prognostischen Kompromittierung der Therapieergebnisse führte [7–9]. Auch andere Arbeiten, die den Selen Einsatz simultan zur Strahlentherapie differenzierter betrachten zeigten, dass Selen radioprotektive Effekte haben kann, ohne die onkologische Effizienz zu kompromittieren [10]. Greenlee et al. konnten allerdings auch zeigen, dass eine häufige Einnahme von Karotinoiden zu einer signifikanten Verschlechterung hinsichtlich der Gesamt- und brustkrebspezifischen Mortalität führte (HR 1,63 und 1,93; [6]).

Fazit

Richtig ist natürlich, dass Antioxidanzien prinzipiell onkologische Therapien, insbesondere eine Strahlentherapie, kompromittieren können, wenngleich die Datenlage hierzu durchaus lückenhaft ist.

Die hier kommentierte Arbeit ist in diesem Kontext bedeutsam und zeigt auf, dass eine Supplementierung von Patienten mit Antioxidanzien immer kritisch geprüft werden muss. Leider ist die Betrachtung der Substanzen nicht differenziert genug, um für den onkologisch Tätigen wirklich hilfreich zu sein.

Die Arbeit kann insbesondere nicht herangezogen werden, um die Effizienz von Vitamin C und E sowie Selen im Rahmen einer Radio- und oder Chemotherapie bei Patientinnen mit Mammakarzinom zu bewerten und Empfehlungen für oder gegen eine Nutzung zu geben.

Letztlich handelt es sich nur um eine Beobachtungsstudie mit allen bzgl. der Methodik inhärenten Schwächen und Ungenauigkeiten. Zu fordern bleiben natürlich kontrollierte, klinische Studien, um höhere Evidenzlevel erreichen zu können [11].

Anzumerken ist aus unserer Sicht noch grundsätzlich, dass Megadosierungen von Mikronährstoffen und Multipräparate vermieden werden sollten und im Bedarfsfall eine gründliche Aufklärung der Patienten über Vor- und Nachteile sowie Limitierungen zu erfolgen hat. Optimal wäre eine Supplementierung von Mikronährstoffen nach vorheriger Laboranalyse, wenn Mangelsituationen vorliegen.

Marc Piroth, Wuppertal

Ralph Mücke, Bad Kreuznach

Oliver Micke, Bielefeld

Interessenkonflikt M.D. Piroth, R. Mücke und O. Micke geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

1. Flesch-Janys D, Slanger T, Mutschelknauss E et al (2008) Risk of different histological types of postmenopausal breast cancer by

- type and regimen of menopausal hormone therapy. *Int J Cancer* 123(4):933–941
2. Jung AY, Cai X, Thoene K et al (2019) Antioxidant supplementation and breast cancer prognosis in postmenopausal women undergoing chemotherapy and radiation therapy. *Am J Clin Nutr* 109(1):69–78
 3. Micke O, Bruns F, Glatzel M, Schönekaes K, Micke P, Mücke R, Büntzel J (2009) Predictive factors for the use of complementary and alternative medicine (CAM) in radiation oncology. *Eur J Integr Med* 1(1):19–25
 4. Mücke R, Schomburg L, Büntzel J, Gröber U, Holzhauer P, Micke O (2010) Komplementärer Seleneinsatz in der Onkologie. *Onkologie* 16(2):181–186
 5. Nechuta S, Lu W, Chen Z et al (2011) Vitamin supplement use during breast cancer treatment and survival: A prospective cohort study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 20(2):262–271
 6. Greenlee H, Kwan ML, Kushi LH et al (2012) Antioxidant supplement use after breast cancer diagnosis and mortality in the life after cancer epidemiology (LACE) cohort. *Cancer* 118(8):2048–2058
 7. Muecke R, Micke O, Schomburg L et al (2014) Multicenter, phase III trial comparing selenium supplementation with observation in gynecologic radiation oncology: Follow-up analysis of the survival data 6 years after cessation of randomization. *Integr Cancer Ther* 13(6):463–467
 8. Muecke R, Micke O, Schomburg L et al (2013) Impact of treatment planning target volumen (PTV) size on radiation induced diarrhoea following selenium supplementation in gynecologic radiation oncology—A subgroup analysis of a multicenter, phase III trial. *Radiat Oncol* 8:72
 9. Muecke R, Schomburg L, Glatzel M et al (2010) Multicenter, phase 3 trial comparing selenium supplementation with observation in gynecologic radiation oncology. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 78(3):828–835
 10. Puspitasari IM, Abdulah R, Yamazaki C et al (2014) Updates on clinical studies of selenium supplementation in radiotherapy. *Radiat Oncol* 9:125
 11. Hübner J, Münstedt K, Mücke R, Micke O (2013) Is there level I evidence for complementary and alternative medicine (CAM) in oncology? An analysis of Cochrane Reviews. *Trace Elem Electrolytes* 30(1):29–34