

Komplementärmedizin bei Tumorerkrankungen

Vortragsreihe Brustkrebs und gynäkologische Tumorerkrankungen

**07. Oktober 2014
Frauenklinik LMU
Campus Innenstadt
Hörsaal Maistrasse**

17:00 bis 18:30 h

Dr. Peter Holzhauer
Klinik Bad Trissl / Oberaudorf
Praxis IOZ München, Nussbaumstrasse

Komplementärmedizin

Rationale

Patientenkompetenz

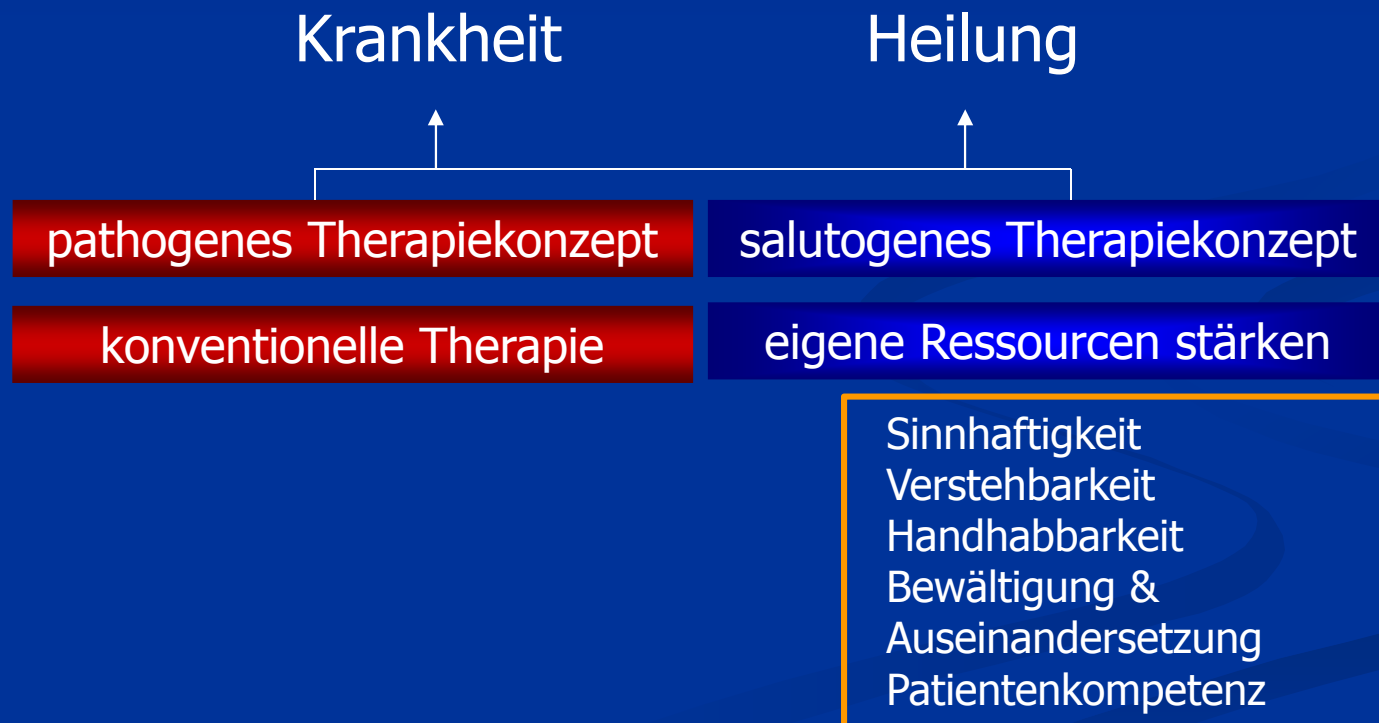
Interaktionen

Synergien

Nebenwirkungsmanagement

Gründe für die Inanspruchnahme komplementärer Behandlungsmaßnahmen durch Patienten

konzeptuell unterschiedliche Auffassung der Begriffe



Ein Konzept der Selbsthilfe, Aktion, Verantwortung und Teilnahme
aus Sicht der Patienten/innen

Patientenkompetenz

- sich den Herausforderungen der Erkrankung zu stellen
- Sich auf eigene und fremde Ressourcen zur Krankheitsbewältigung zu besinnen
- Diese Ressourcen zu nutzen
- Dabei auch persönliche Bedürfnisse zu nutzen
- Eigene Zielvorstellungen zu verfolgen
- Autonomie zu wahren

Patientenkompetenz und „Empowerment-Support“ geben
einen neuen (Lebens) Rahmen

Empowerment Support

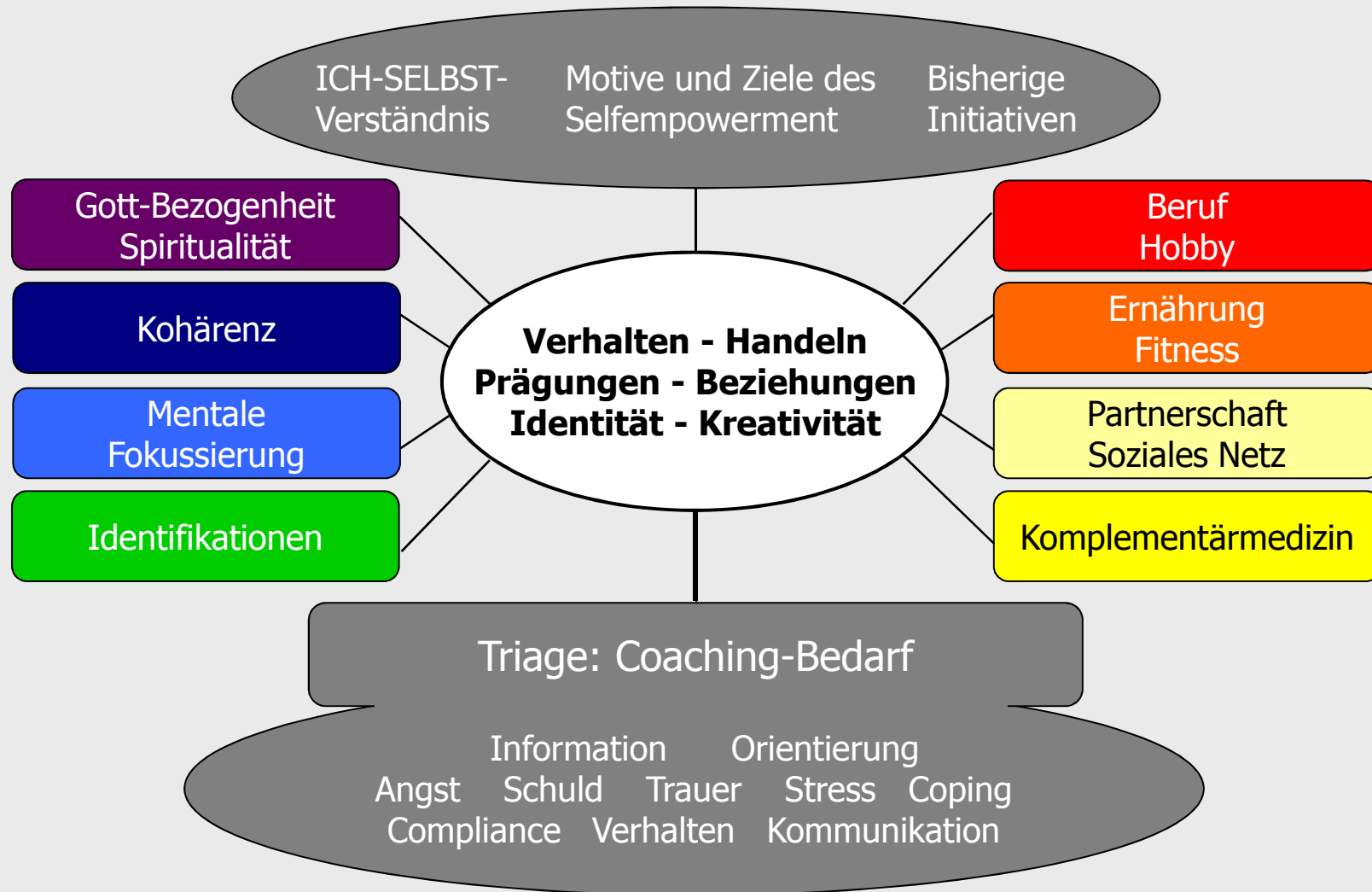


IBIB = Individualisierte Basis-Intervention bei
Mammakarzinom

Training in der Klinik Bad Trissl / Brustzentrum Zürich

„Scouting“ / einmaliges Beratungsgespräch zur
Vermittlung von Orientierung und
Ressourcenbewusstsein

Kompetenzberatung: Wichtigste Themen



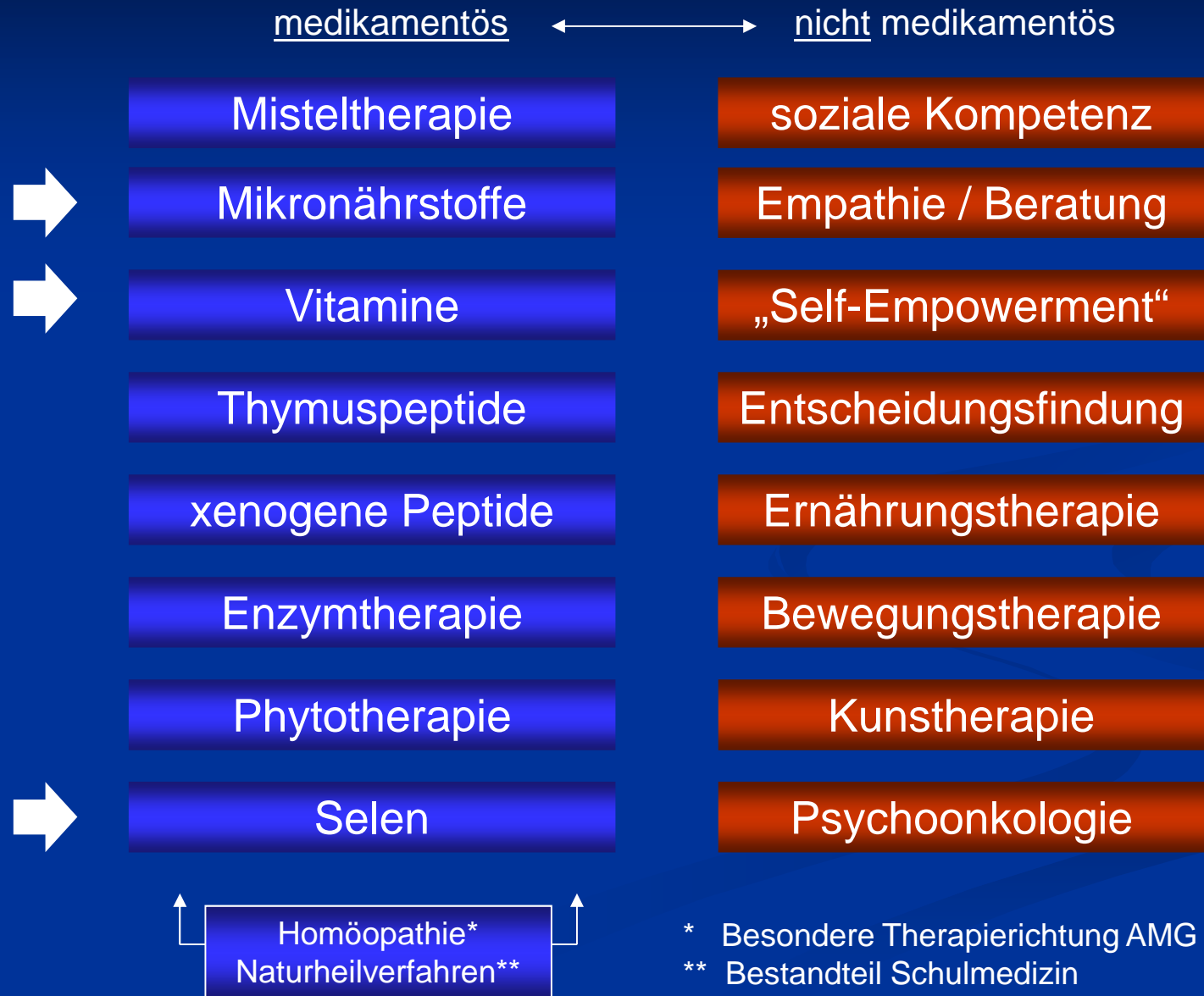
Erwartungen an Komplementärmedizin

Zielvorstellungen aus verschiedenen Perspektiven

Evidenz ?

Patienten	○ →	Behandlungsalternative	--
Ärzte / Patienten	○ →	Therapieoptimierung	+
Ärzte / Patienten	○ →	Nebenwirkungsmanagement	++
Patienten	○ →	Rezidivprophylaxe	--
Ärzte / Patienten	○ →	Immunrestauration	+ -
Ärzte / Patienten	○ →	Selbsthilfekonzzept-Compliance	+++
Ärzte / Patienten	○ →	Beratungskompetenz / Pluralität	++

Verbreitete komplementärmedizinischer Methoden im deutschsprachigen Raum

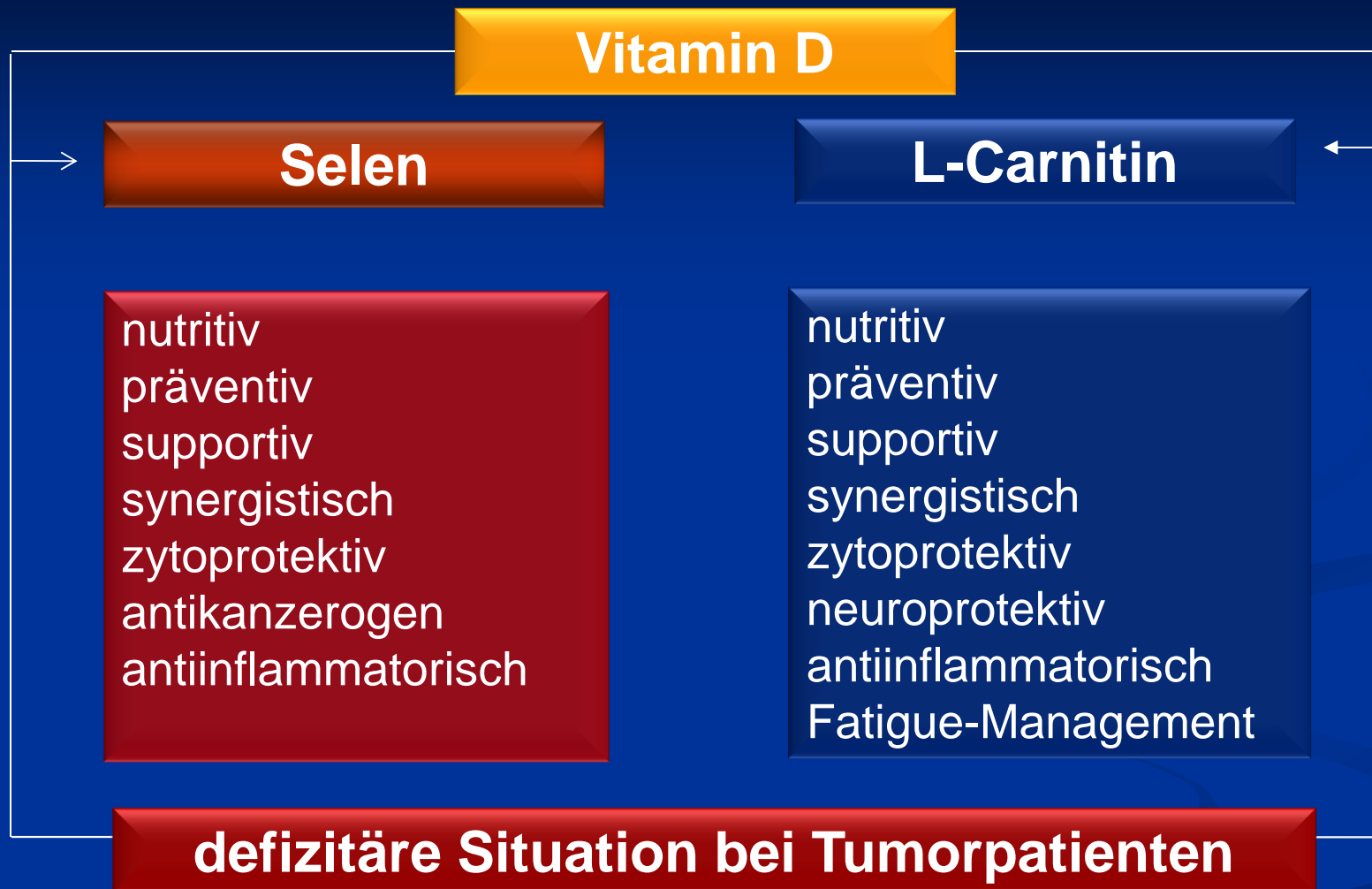


Anpassung an Krankheitsphasen und Leitsymptome

... das richtige Timing

Diagnose	Immundefizit, Mangelernährung, Fatigue, Depression ...
Operation	Immundefizit, Mangelernährung
Radiatio	Fatigue, Schmerzen
CTX	Depression
	multiple Therapietoxizitäten ...
adjuvante Therapie	Immundefizit, Mangelernährung, Fatigue
	Depression, Toxizität ...
aktive Nachsorge	Immundefizit, Mangelernährung, Fatigue
	Depression, Toxizität ...
Rezidiv-therapie	Immundefizit, Mangelernährung, Fatigue
	Depression, Schmerzen, Toxizität +++

Was ist wichtig / was kann schädlich sein ?



Rayman MP; The importance of selenium to human health, Lancet 2000 Jul 15; 356(9225):233-41

Sachan DS, The serum carnitine status of cancer patients, J Am Coll Nutr. 1987 Apr;6(2):145-50

Beispiel Mikronährstoffe

Rationale

(Foto: flickr/Pierre Wolfer)

Mikronährstoffe

**Biological Response Modifiers
„Stellschrauben“ biologischer Abläufe**

**Metabolic Response Modifiers
„Stellschrauben“ des Stoffwechsels**

Was sind kritische Mikronährstoffe ?

Folsäure

Vitamin K

Vitamin C

Selen



Vitamin D

Zink

B -Vitamine

L-Carnitin



Vitamine B 1

Magnesium

Vitamine B 12

Vitamin D



Speicherkapazität ↓ Verbrauch ↑ geringe Aufnahme ↓

Ursachen für Mikronährstoff - Defizite

Mangelernährung bei Krebs

Mangelernährung oft schon bei Diagnosestellung

Makronährstoffmangel = Mikronährstoffmangel

Geringe Speicherkapazität z. B. wasserlöslicher Vitamine

Appetitlosigkeit / Übelkeit / Erbrechen / Durchfall

Vermehrte Ausscheidung von kritischen Mikronährstoffen

Wechselwirkungen mit Chemotherapeutika

Interaktionen / Störung der Biosynthese = L-Carnitin

Erhöhter Bedarf bei hohem Verbrauch = Selen

Beispiel Mikronährstoffe Naturstoffe Interaktionen

Wichtige Zytostatika – Interaktionen mit Naturstoffen

Wirkstoff	interagierender Wirkstoff	Effekt	Mechanismus/Ursache
Etoposid	Grapefruit (saft)	Etoposid ↓	CYP3A4 Inhibition
Cyclophosphamid	Grapefruit (saft)	Cyclophosphamid ↓	CYP3A4 Inhibition
Cyclophosphamid	Johanniskraut	Cyclophosphamid ↑	CYP3A4 Induktion
Irinotecan	Johanniskraut	Irinotecan ↓	CYP3A4 Induktion
Capecitabin	Johanniskraut	Capecitabin ↓	CYP2C9 Induktion
Bortezomib (Velcade®)	Grüner Tee	Bortezomib ↓	Reaktion Diol - Boronsäure
Bortezomib (Velcade®)	Vitamin C 1g/d	Bortezomib ↓	Interaktion mit Boronsäure
Bortezomib (Velcade®)	Johanniskraut	Bortezomib ↓	CYP3A4 Induktion
Imatinib (Glivec®)	Johanniskraut	Imatinib ↓	CYP3A4 Induktion
Imatinib (Glivec®)	Grapefruitsaft	Imatinib ↑	CYP3A4 Inhibition

... nur eine kleine Auswahl
 aus: Holzauer, Gröber, Checkliste Komplementäre Onkologie

Wechselwirkungen zwischen medikamentöser Tumortherapie und Naturstoffe

Aronia = Apfelbeere



hoher Gehalt an Vitaminen und Flavonoiden / in Russland und Polen häufig als Heilpflanze verwendet

Aber:

Wechselwirkungen mit Medikamenten, z.B. Zytostatika wie

YONDELIS® / Trabectedin

Wirkmechanismus

Enzym-Inhibition des für den Stoffwechsel beider Substanzen notwendigen Enzyms = **CYP3A4** - Mechanismus wie bei Johanniskraut = **Induktion/Stimulation** = Wirkungsverlust und Grapefruitsaft = **Inhibition/Hemmung** = Wirkungsverstärkung

[Strippoli S, BMC Complement Altern Med. 2013 Jul 30;13:199. doi: 10.1186/1472-6882-13-199, Herbal-drug interaction induced rhabdomyolysis in a liposarcoma patient receiving trabectedin.](#)

Magdalena Kedzierska et al.: Effects of the commercial extract of aronia on oxidative stress in blood platelets isolated from breast cancer patients after the surgery and various phases of the chemotherapy. In: Fitoterapia, Volume 83, Issue 2, 2012, S. 310-317.

... aber auch

Wechselwirkungen zwischen medikamentöser Tumorthherapie und Mikronährstoffen

Ifosfamid und L-Carnitin



Taxanen und Vitamin D



Platinsubstanzen und L- Carnitin




Doxorubicin und L-Carnitin



pregnan X Rezeptor = PXR

Kernrezeptor / Aktivierung durch endogene und exogene Stoffe
DNA-Bindedomäne interagiert mit u.a. mit **CYP3A4**

Substrate des PXR sind u.a. **Taxane / Tamoxifen**

- Eingriff in den Vitamin D-Stoffwechsel 
- **Vitamin D Mangel mit entsprechenden Folgen**
- Erhöhte Haut / Schleimhaut - Toxizität während Chemotherapie mit Taxanen und konsekutivem Vitamin D-Mangel

* Gröber U, Holick MF, Kisters K, Vitamin D and Drugs. MMP, 10:2011

J Kliewer SA. The nuclear pregnane X receptor regulates xenobiotic detoxification. Nutr. 2003 Jul;133 (7 Suppl), S. 2444–2447

Empfehlungen zu Vitamin D

Monitoring Vitamin D-Status unter jeder **Langzeitmedikation**

Zielbereich = **Vitamin D (25-OH)** mindestens zwischen **40-60 µg/L**

GYN Onkologie: Fokus Patientinnen unter **Taxanen** oder **Tamoxifen**



Liganden des **PXR** – erhöhtes Risiko **Vitamin D-Mangel**

Dosierungen adaptiert an Ausgangswert Vitamin D (25-OH)

2000 bis 4000 IE Vitamin D (Colecalciferol) / Tag oder
20.000 IE 1 x pro Woche

schnelle Aufsättigung bei Werten unter 20 µg/L

<u>1. Woche</u>	20.000 IE Colecalciferol tgl.
<u>2. Woche</u>	20.000 IE Colecalciferol 2 x 1 Kps. <u>pro Woche</u>
<u>3. Woche</u>	20.000 IE Colecalciferol 1 x 1 Kps. <u>Erhaltung</u>

Toxizität erst bei Vitamin D(25-OH) über **150 µg/L**

Mikronährstoffe

Synergien
Optimierung

Selen

Synergie Selen und Immuntherapie Beispiel Trastuzumab (Herceptin)

ADCC

antikörperabhängige

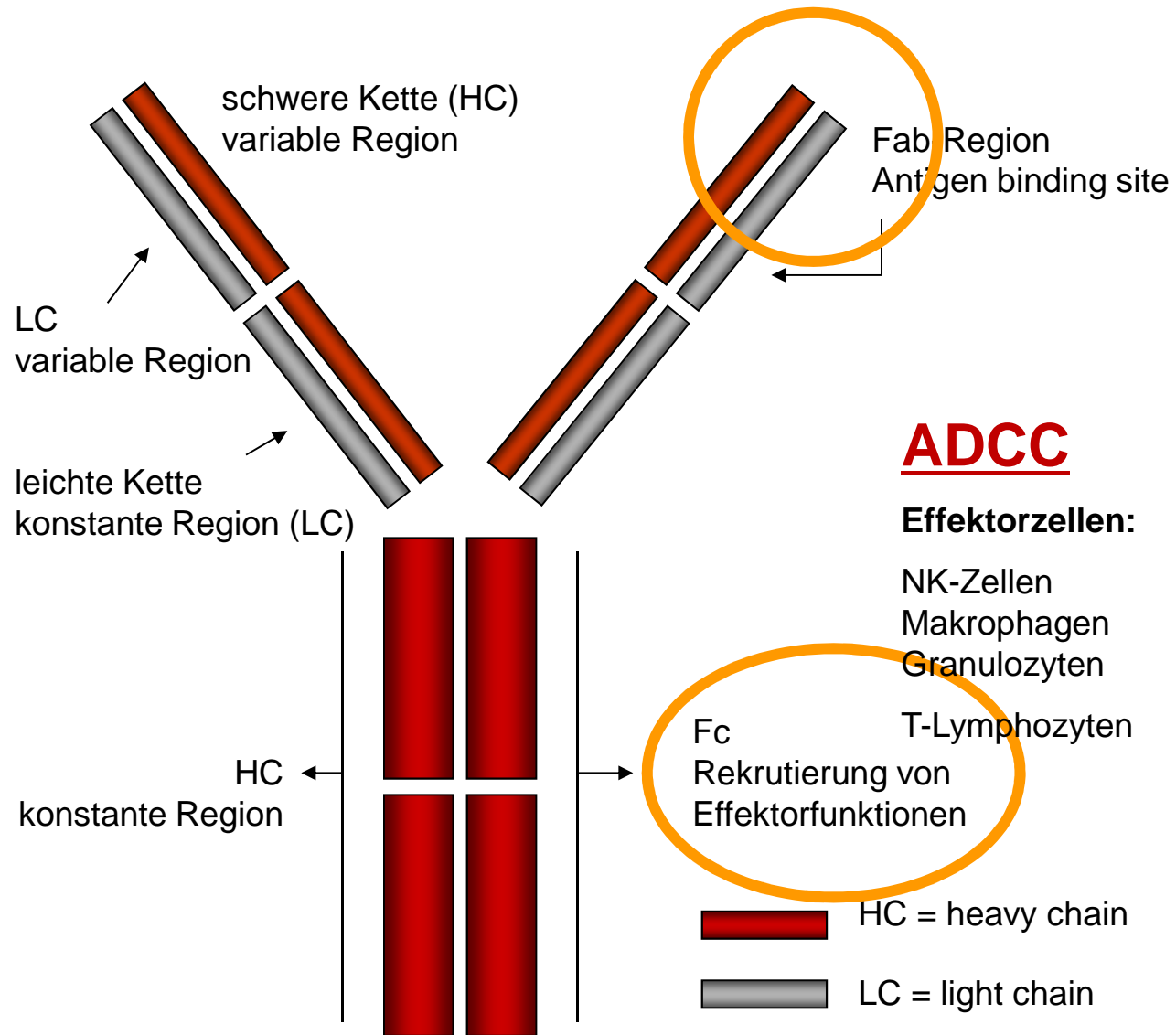
zellvermittelte
Zytotoxizität.

NK – Zellen

T-Lymphozyten

Makrophagen

Struktur von Antikörpern (z.B. Herceptin / Trastuzumab)



Selen und Aktivität von Effektorzellen



Selen

[J Biol Chem.](#) 2008 Jul 18;283(29):20181-5. doi: 10.1074/jbc.M802559200. Epub 2008 May 16. Selenoproteins mediate T cell immunity through an antioxidant mechanism. [Shrimali RK](#)¹

T – Lymphozyten – Funktion via T - Zellrezeptor

Selen

[Enqvist M](#)¹, [J Immunol.](#) 2011 Oct 1;187(7):3546-54. doi: 10.4049/jimmunol.1100610. Epub 2011 Sep 2, Selenite induces posttranscriptional blockade of HLA-E expression and sensitizes tumor cells to CD94/NKG2A-positive NK cells.

NK – Zell - Funktion

Selen

[Proc Nutr Soc.](#) 2010 Aug;69(3):300-10. doi: 10.1017/S002966511000176X. Epub 2010 Jun 25. Role of selenium-containing proteins in T-cell and macrophage function. [Carlson BA](#)¹

Makrophagen / Granulozyten

Vitamin D Status und Therapie-Effizienz

Pub med Suche:

Vitamin D und Arzneimittel- Interaktionen / Effektivität

Bittenring J, 25-OH-Vitamin-D Deficiency Impairs Rituximab-Mediated Cellular Cytotoxicity and Is Associated With An Inferior Outcome Of Elderly DLBCL Patients Treated With Rituximab, Blood(ASH Annual Meeting Abstracts) 2013 122: Abstract 1819

Subgruppenanalyse der RICOVER 60 Studie:

RICOVER-60-Patienten der R-CHOP-Gruppen mit Vitamin-D-Mangel (definiert als Serumspiegel ≤ 8 ng/ml) hatten ein ereignisfreies **3-Jahres-Überleben von nur 59%** verglichen mit **79%** bei Patienten mit Vitamin-D-Serumspiegeln von >8 ng/ml; das 3-Jahres-Gesamtüberleben war **70% bzw. 82%**.

Resumée Einsatz von MNS bei Brustkrebs

MNS-Supplemente

keine sichere Evidenz für Effektivität OS / Rezidivrate
unterschiedliche/widersprüchliche Studienergebnisse
möglicherweise sinnvoll bei defizitärer Versorgung

Vitamin D

in mehreren Metaanalysen Evidenz für Effektivität bei
Supplementierung eines Mangels (OS / Inzidenz/Rezidivrate)
effektives Nebenwirkungsmanagement bei CTX und
endokriner Therapie

steigert ADCC bei Gabe von Trastuzumab (?) / Rituximab

Bittenbring et al. Abstract #1819 ASH 2013, #8569 ASCO 2013, P307 EHA 2013, #103 ICML 2013

Selen

Substitution eines Mangels ist sinnvoll

geringe klinische Datenlage durch prospektive Studien

bei Defizit Substitution eines Mangels sinnvoll

(Foto: flickr/Pierre Wolfer)

Mikronährstoffe

Relevanz für GYN Praxis

Mamma-Ca-Patientin
erhält Trastuzumab
adjuvant oder palliativ

Defizite Mikronährstoffe berücksichtigen
Selen / Vitamin D (25-OH) / L-Carnitin

Defizite substituieren
Synergien nutzen

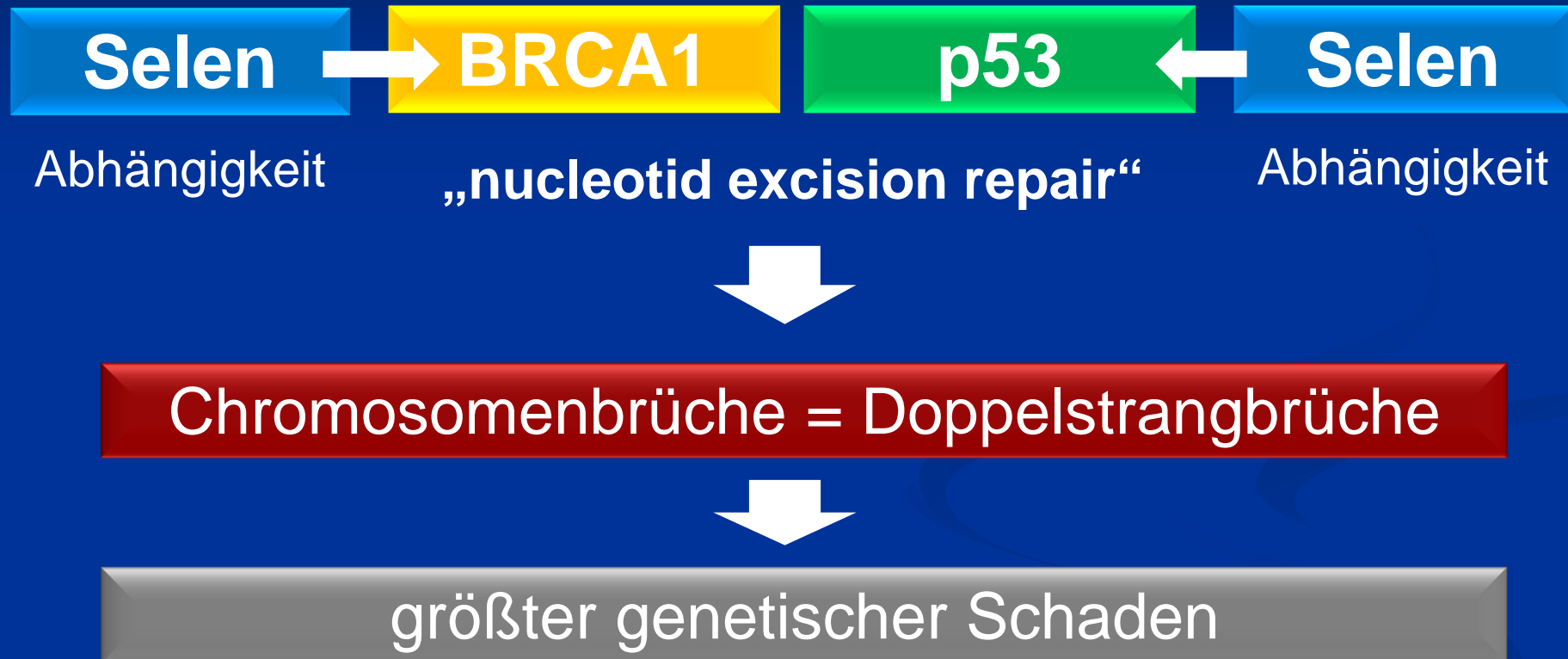
Mikronährstoffe

Synergien

DNA-Reparatur

Selen

Selen und Reparatur der Erbsubstanz (DNA)



Fischer, JL, Chemotherapeutic selectivity conferred by selenium: a role for p53 dependent DNA repair, Molecular Cancer Therapeutics 6, 355-361, 2007:

BRCA1: erhöhte Rate induzierter Chromosomenbrüche Normalisierung durch Seleneinnahme

BRCA 1 mutiert

Verwandte ohne BRCA 1

0,63 per cell

0,39 per cell

range 0,42-0,81

Selensubstitution mit Natriumselenit 276 µg/d 3 Mon.

Selenspiegel **56,7** +/- 12,7

90,2 +/- 17,6 ng/ml

p 0,0001

0,40 per cell

0,39 per cell

range 0,27-0,60

Kowalska E, Increased rates of chromosome breakage in BRCA1 carriers are normalized by oral selenium supplementation, Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2005;14:1302-1306

(Foto: flickr/Pierre Wolfer)

Mikronährstoffe

Relevanz für GYN Praxis

Mamma-Ca-Patientin
oder (noch) nicht erkrankte Angehörige
mit **BRCA 1 Mutation**
adjuvant oder palliativ

Defizite Mikronährstoffe berücksichtigen
Selen / Vitamin D (25-OH) / L-Carnitin

Defizite substituieren
Synergien nutzen



**Komplementärmedizin
Misteltherapie
in einem supportiven Konzept**

Misteltherapie



Mistel **M**ystik **M**ythos **F**akten

Zwei Arten der Misteltherapie

Anthroposophische Misteltherapie – seit etwa 1926

- › z.B. Iscador, Helixor, Abnova Viscum
- › gemäß anthroposophischer Therapierichtung
- › Zusatz von Metallsalzen
- › unterschiedliche Wirtsbäume
- › schwankende Dosierungen

Lektinnormierte Misteltherapie – seit etwa 1990

- › z.B. Eurixor seit 1990 und Lektinol seit 1997
- › gemäß Qualitätsrichtlinien der Phytotherapie
- › ohne Zusätze
- › nur ein Wirtsbaum = Pappel
- › konstante Dosierung / Normierung vereinfacht Studien →

Misteltherapie



Mistel Mystik Mythos Fakten

Retrolektive Kohortenstudie mit Eurixor
Kompensation von Nebenwirkungen unter Chemotherapie
adjuvantes Therapiesetting

N = 689 Patientinnen mit Mammakarzinom

Ergebnisse

Evidenzniveau 2

- Besserung therapiebezogener / krankheitsbezogener Symptome
Nausea, Appetitlosigkeit

Müdigkeit

Depression

Gedächtnis = „chemobrain“

Reizbarkeit



Fatigue !

Schuhmacher et al., Dtsch Z. Onkol. 34: 106-114 (2002)

Misteltherapie



Mistel Mystik Mythos Fakten

Randomisierte, plazebo-kontrollierte, doppelblinde
Multizenter-Studie mit lektinoptimiertem Mistelextrakt
n = 272 Patienten

In der Verumgruppe mit 2 x wöchentlicher Mistelapplikation
über 15 Wochen, begleitend zu CMF adjuvantes setting / Mamma-Ca

verbesserte Lebensqualität / GLQ-8 + Spitzer uniscale

- **Müdigkeit / Fatigue**
- Appetit, Übelkeit, Erbrechen
- Allgemeines Krankheitsgefühl

verbesserte Immunparameter

- NK-Zell-Aktivität
- Aktivierte T-Lymphocyten CD 25+



Misteltherapie – als supportive Maßnahme ?

Amit S. et al.; A Critical Review of Complementary Therapies for Cancer-Related Fatigue, Integr Cancer Ther 2007; 6; 8

DOI:10.1177/1534735406298143

<http://ict.sagepub.com/cgi/content/abstract/6/1/8>

→ **Review zur Frage** *Complementary therapies for cancer-related fatigue ?*

Suche nach verwertbaren Studien :

→ PubMed / EMBASE / CINAHL / PsycINFO / SPORTDiscus

acupuncture

aromatherapie

atp-infusions

energy conservation

healing touch

hypnosis

lectin standardized mistletoe

levocarnitine

massage

mindfulness-based stress reduction

polarity therapy

relaxation

sleep promotion

support group

Tibetian yoga

Nur 5 CAM-Interventionen wurden als effektiv und für eine weitere Evaluation geeignet bewertet !

Cochrane Collaboration zur Aspekten der Misteltherapie 2007

- **Überlebenszeit:**
Benefit in 6 von 13 Studien - Datenlage nicht ausreichend
- **Lebensqualität:**
Benefit in 14 von 16 Studien - 2 methodisch hochwertig
Evidenz für Wirksamkeit, v.a. bei Mammakarzinom
- **Arzneimittelsicherheit:**
12 von 12 Studien zeigen gute Verträglichkeit
- **Indikation:**
keine generelle Empfehlung, sondern Indikationsstellung
durch Arzt

Komplementärmedizin

Nebenwirkungsmanagement

Nebenwirkungsprofile / Toxizitäten onkologischer Therapien



Gastrointestinale
Toxizität

Strahlentherapie

Dermatologische
Toxizität

Organtoxizität

Neuropathien

Fatigue

Vaskuläre
Angiotoxizität

Selenmetaboliten und Oxidationsstufen

Selen	+/- 0
Natriumselenit 	+ IV
Natriumselenat	+ VI
Natriumselenid	- II
Hydrogenselenid	- II
Selenige Säure	+ IV
Selensäure	+ VI
Selenocystein	- II
Selenomethionin	- II
Selenodiglutathion	+/- 0
Selenmethylselenocystein	- II
Dimethylselenid	- II
Trimethylselenonium	- II

Selenspiegel unter Strahlentherapie bei Patientinnen mit Brustkrebs (n=209)

Selenspiegel (S) vor RT

mean all pts. = 86,4 $\mu\text{g/L}$

Selenspiegel (S) nach RT

mean all pts. = 47,8 $\mu\text{g/L}$
 $p=0,001$

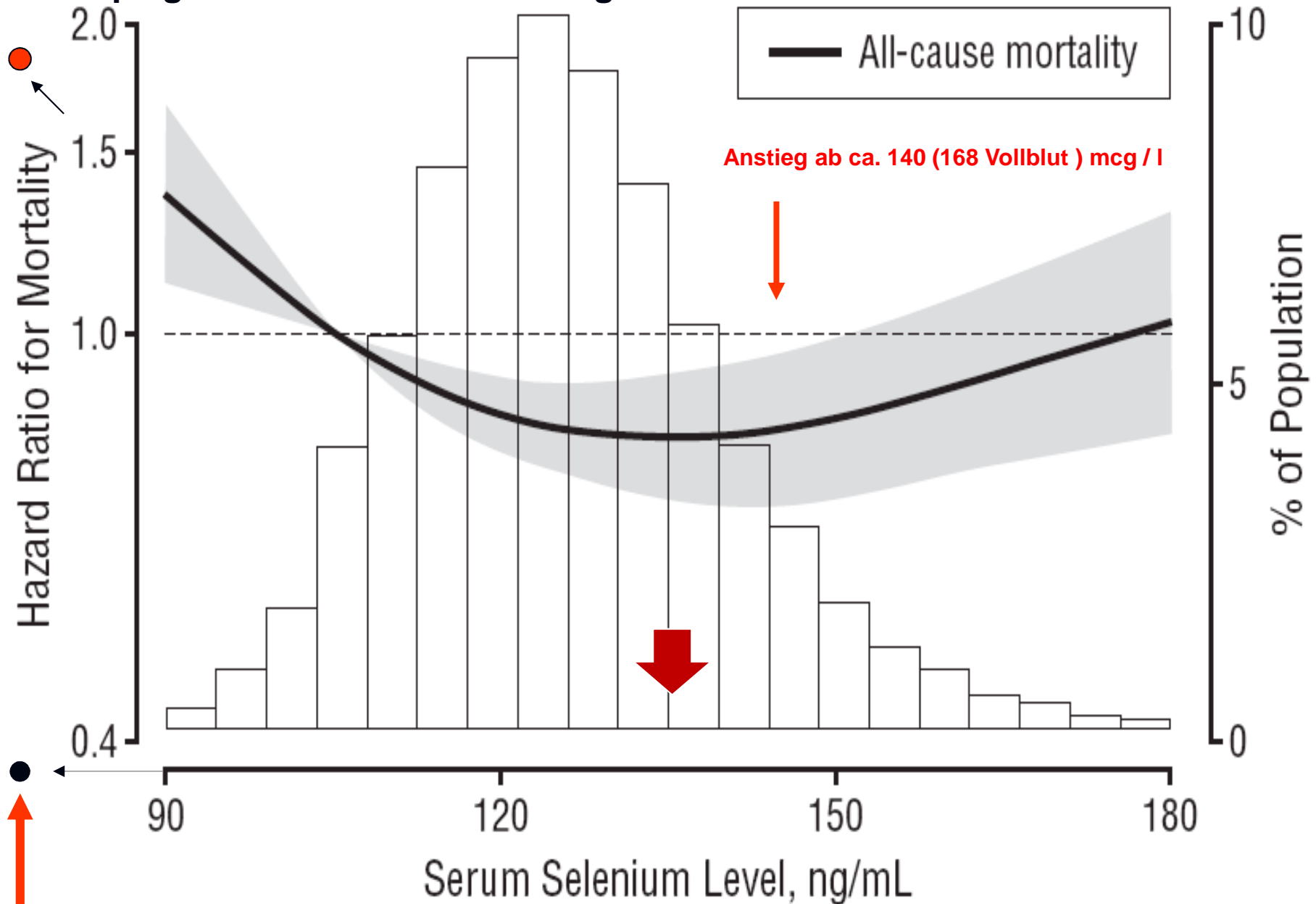
13,9% (n=29) = Werte
Normalbereich (75-120 $\mu\text{g/L}$)

85,6% (n=179) = Werte
unter 75 $\mu\text{g/L}$
(100 $\mu\text{g/L}$ unterer Wert in D !)

62,7% (n=131)

kritische Werte unter 40 $\mu\text{g/L}$!

Selenspiegel und Mortalitätssenkung



Referenzbereich 100 - 140 mcg / l Vollblut
 Mitt. Se-Werte D 70 - 80 mcg / l Serum

J. Bleys et al. Third National Health and Nutrition Examination Survey, NHANES III, Arch Intern Med, 2008; 168: 404-410

Natriumselenit bei gynäkologischen Tumoren und Strahlentherapie

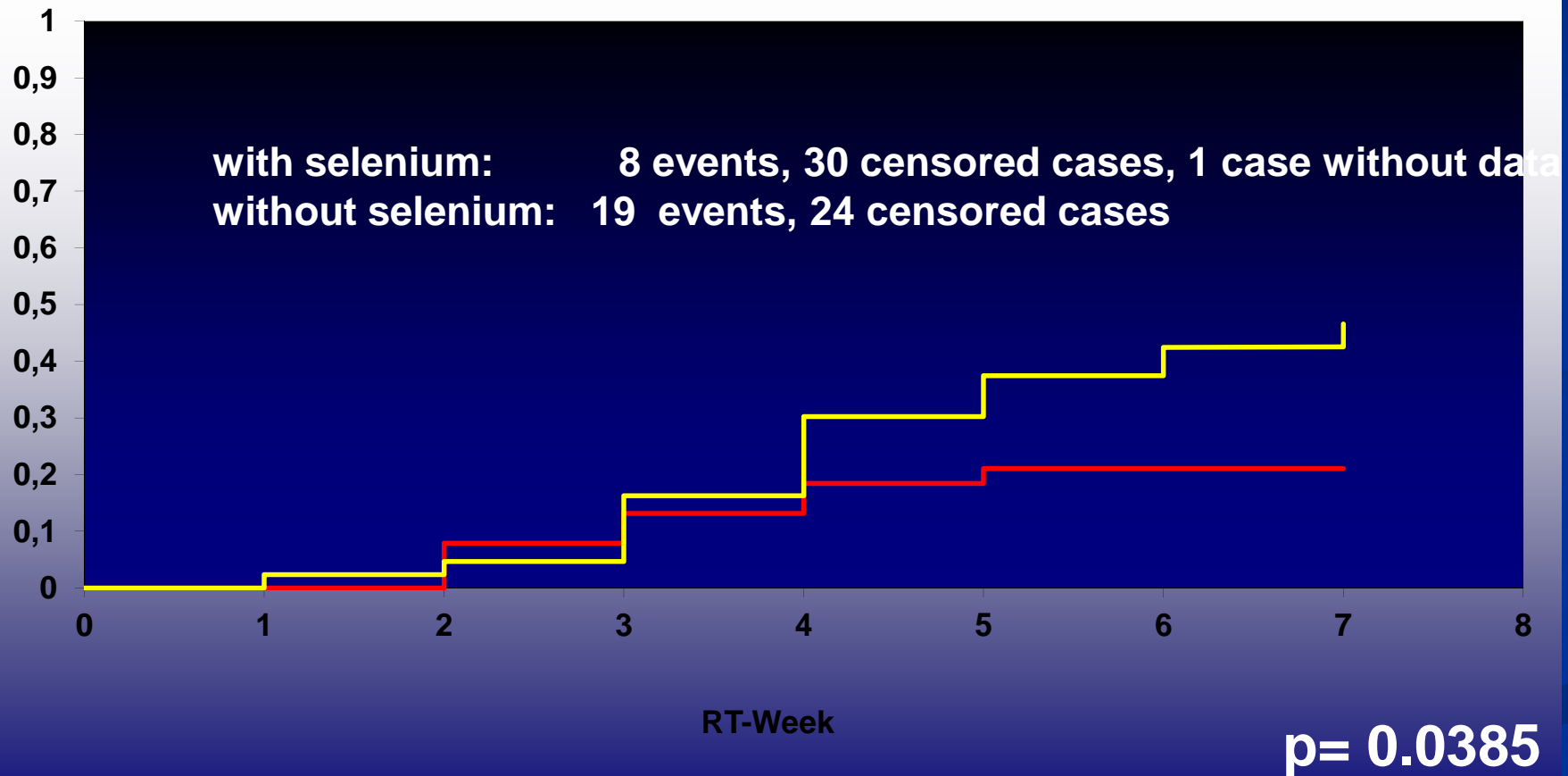
Selenwerte VB / Normbereich: 100-160 µg/l

	mit Selen	ohne Selen	p-Wert
vor RT	64,2 µg/l (39,6-86,6)	61,6 µg/l (36,9-83,6)	0,437
50% der RT-Dosis	91,0 µg/l (55,3-168,5)	63,5 µg/l (32,4-108,2)	0,0001
RT-Ende	91,9 µg/l (59,9-144,9)	60,5 µg/l (36,9-91,6)	0,0001

R. Muecke et al., phase-III study comparing selenium supplementation with observation in gynecologic radiation oncology (ASCO Abstract 2008)

Sodium Selenite in Gynecologic Radiation Oncology-Update 10/2007

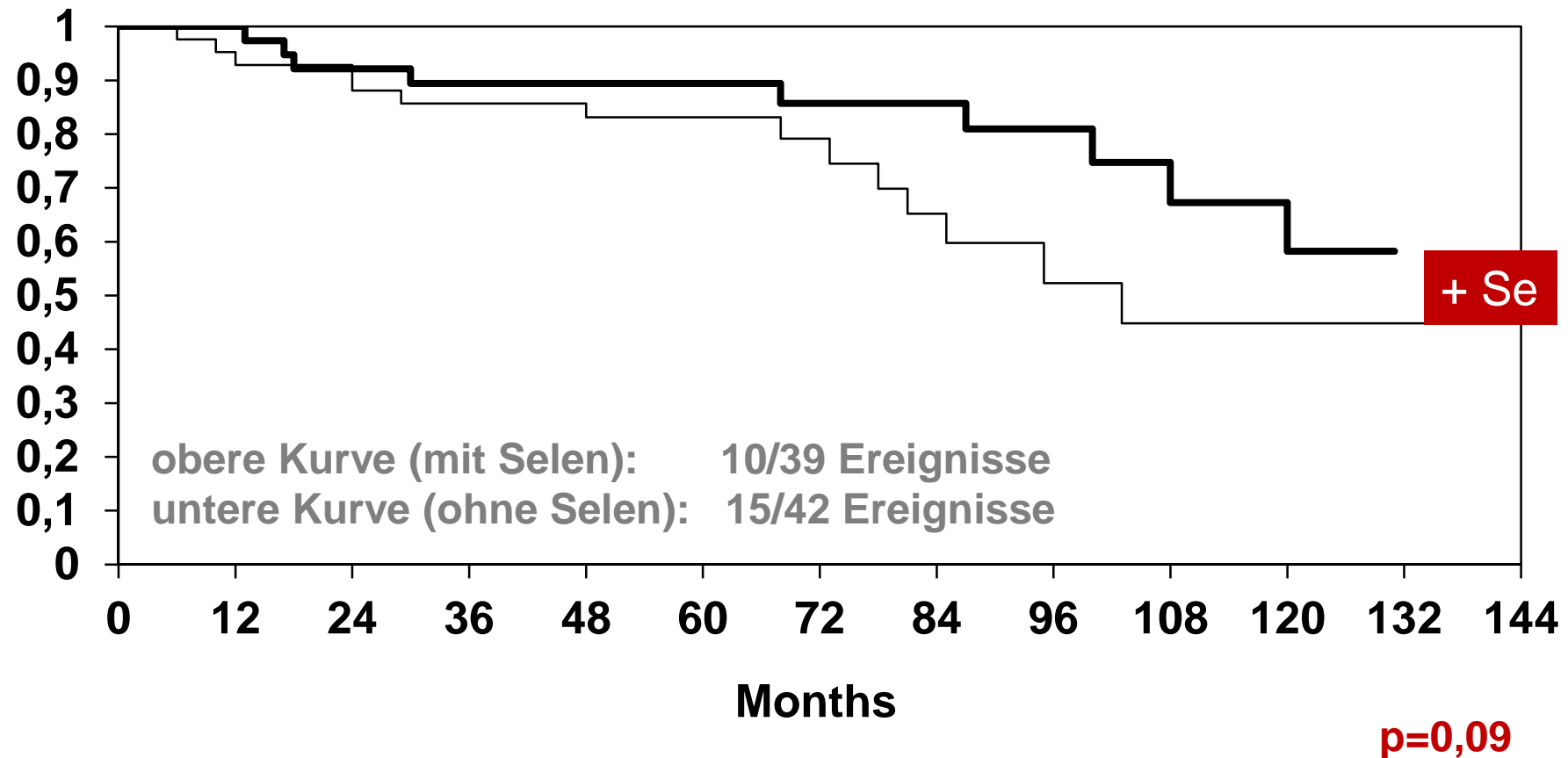
Incidence of at least diarrhea CTC 2



R. Muecke et al., phase-III study comparing selenium supplementation with observation in gynecologic radiation oncology (ASCO Abstract 2008)

Natriumselenit bei gynäkologischen Tumoren

Gesamtüberleben - Medianes Follow up 70 Monate (6-136)



LONG-TERM SURVIVAL FOLLOWING SUPPLEMENTATION OF SODIUM SELENITE DURING ADJUVANT RADIOTHERAPY (RT) IN PATIENTS WITH GYNECOLOGICAL CANCER

Ralph Muecke¹, O. Micke², L. Schomburg³, M. Glatzel⁴, D. Baaske⁵, R. Berndt-Skorka⁶, F.J. Prott⁷, B. Reichl⁸, G. Kundt⁹, K. Kisters¹⁰, U. Schaefer¹, I.A. Adamietz¹¹, H. Eich¹², J. Buentzel¹³

Conference: MASCC/ISOO 2012 International Symposium (Multinational Association of Supportive Care in Cancer) · Abstract: A-445-0022-00075

Molekulargenetische Aspekte zur Selektivität von Selen in Kombination mit DNA schädigenden Zytostatika und/oder Radiotherapie



Fischer, JL, Chemotherapeutic selectivity conferred by selenium: a role for p53 dependent DNA repair, Molecular Cancer Therapeutics 6, 355-361, January 2007:

Fazit der Autoren:

in klinischen Studien nachgewiesene selektive Wirkungen von **Selen** und **Selenmetaboliten** auf:



„target tissue“ /
Tumorzellen

+/-70% mutierter p53
Phänotyp

„ non-target tissue“

nicht mutierter p53 Wildtyp

Molekularbiologische Aspekte zur Selektivität von Selen in Kombination mit DNA schädigenden Zytostatika und/oder Radiotherapie



Fischer, JL, Chemotherapeutic selectivity conferred by selenium: a role for p53 dependent DNA repair, Molecular Cancer Therapeutics 6, 355-361, January 2007:

„Selenium selectivity protects genetically normal cells from DNA damaging agents“.

Mechanismus:

selektive Modulation des „nucleotid excision repair“ (NER) abhängig von intaktem p53 ausreichender Aktivität von Selenoproteinen (Thioredoxin-Reduktase)

(Foto: flickr/Pierre Wolfer)

Mikronährstoffe

Relevanz für GYN Praxis

Gynäkologische Tumor-Patientin
geplante Strahlentherapie
adjuvant oder palliativ

Defizite Mikronährstoffe berücksichtigen
Selen

Selen-Defizite substituieren
Synergien nutzen = effizientere DNA-Reparatur

FAZIT: Selenstatus / Supplementierung ?

- ➔ der Selen Spiegel im Vollblut
Optimum: **130 – 150 µg/L**
- ➔ der Selen Spiegel im Serum
Optimum: **um 122 µg/L**
- ➔ keine Supplementierung bei normalen oder hochnormalen Werten
- ➔ Selenoprotein P = guter Indikator für Selenstatus / bald kommerziell verfügbar?

Nebenwirkungsprofile / Toxizitäten onkologischer Therapien

Gastrointestinale
Toxizität

Dermatologische
Toxizität

Organtoxizität

Neuropathien

Fatigue

Vaskuläre
Angiotoxizität



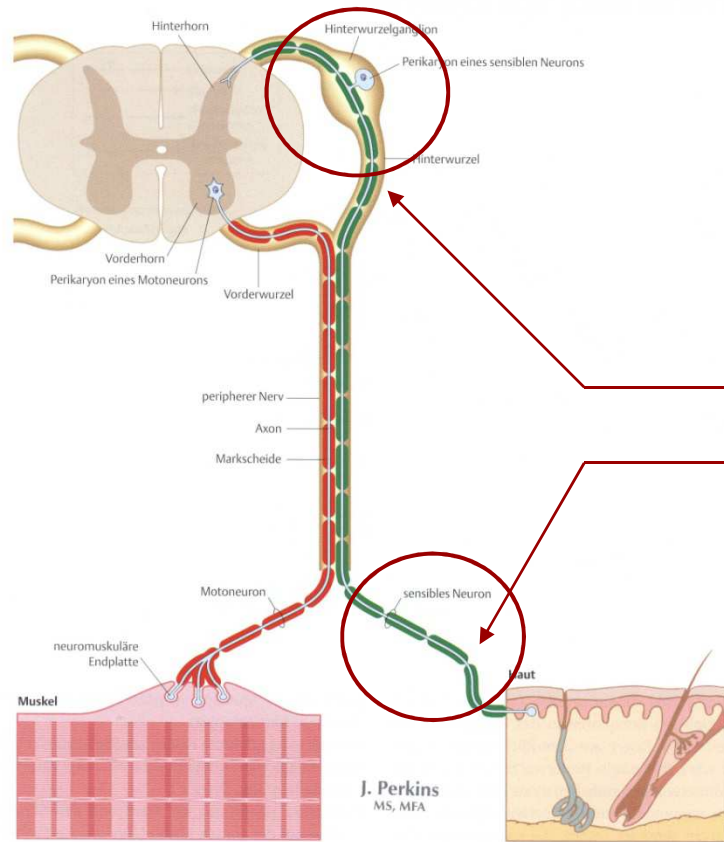
Medikamentöse
Tumorthherapie

NEUROTOXIZITÄT

durch medikamentöse Tumorthherapie

Missempfindungen
Gefühlsstörungen
Tiefensensibilität
Schmerzen

Rückenmark: somatische Nerven



Typisches Schema eines peripheren Nerven mit motorischer und sensibler Komponente. Die Perikaryen der Motoneurone liegen im Vorderhorn des Rückenmarks, Perikaryen sensibler

Neurone liegen im Hinterwurzelganglion. Fasern des autonomen Nervensystems sind hier nicht dargestellt.

Myelinscheide

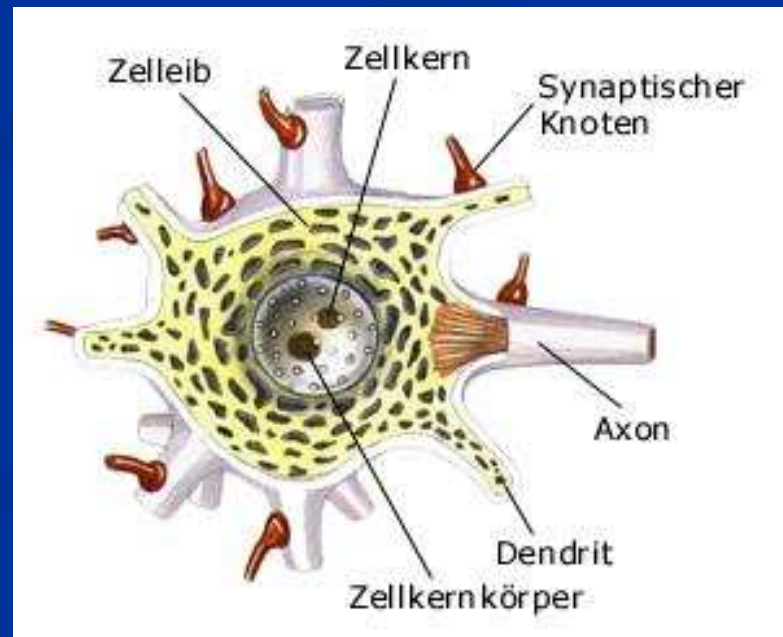


Axon

Ranvier'sche
Schnürringe

Axone mit Myelinscheide

Axone ohne Myelinscheide



Neuroprotektiva aus dem Bereich Mikronährstoffe

Vitamin E

Verminderung klinischer und neurophysiologischer Parameter

Glutamin

signifikante Minderung peripherer Neuropathie



Glutathion

neuroprotektive Effekte bei 1500 mg/m² 15´ vor Cisplatin



L-Carnitin

Anstieg Nerve Growth Factor – potentestes Neuroprotektivum



alpha-Liponsäure

neuroprotektive Wirkung in Analogie zur diabetischen PNP

Ca⁺⁺/Mg⁺⁺

neuroprotektive Wirkung bei Gabe vor und nach Oxaliplatin

Gamelin E, Gamelin L, Bossi L, Quasthoff S., Clinical aspects and molecular basis of oxaliplatin neurotoxicity: Current management and development of preventive measures, Semin Oncol 2002;29:21-33. PM:12422305

Visovsky C et al.; Putting evidence into practice: evidence-based interventions for chemotherapy-induced peripheral neuropathy, 2007, Vol 11, No 6

Neuroprotektion mit L-Carnitin

negativ

positiv

innovativ

Hershman DL, JCO 2013

CIPN schlechter mit L-Carnitin nach 24 Wochen /
nicht nach 12 Wochen / später Effekt, 3g/d, n=409

Yuanjue S, JCO 2012

51 % CIPN besser versus 21% gleich oder 28 % schlechter
8 Wochen 3 g/d / Performance + / Fatigue +++

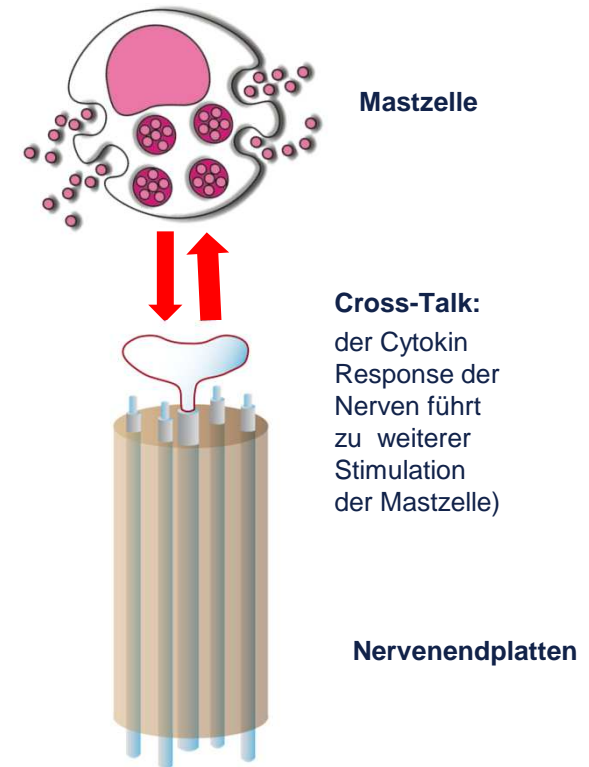
Khasabova IA, JNEUROSCI 2012

Präklinische Untersuchung = schmerzhafte Neurotoxizität
durch Cisplatin reduziert durch Anandamide = endogenes
Cannabinoid am Cannabinoid-Rezeptor cb1 = Agonist

Die Mastzelle als ein wesentlicher Vermittler der Nebenwirkungen

Da die Mastzellen vermehrt in der Nachbarschaft von Nervenzellen liegen, wirkt sich das auch auf das Schmerzempfinden aus.

Doch gerade bei **schwerwiegenden Eingriffen** wie Chemo-, Immun-, Hormontherapie oder Bestrahlungen **werden die Mastzellen massiv stimuliert** und kommen so aus dem Gleichgewicht.



Cannabinoid-Rezeptorsystem Vanilloid-Rezeptorsystem

CB1/2
TRPV1

Cannabinoid-Rezeptor 1 (CB 1)

in Nervenzellen

Agonist = endogene Cannabinoide

PEA-Palmitoylethanolamin oder

Analogon = Adelmidrol

Cannabinoid-Rezeptor 2 (CB 2)

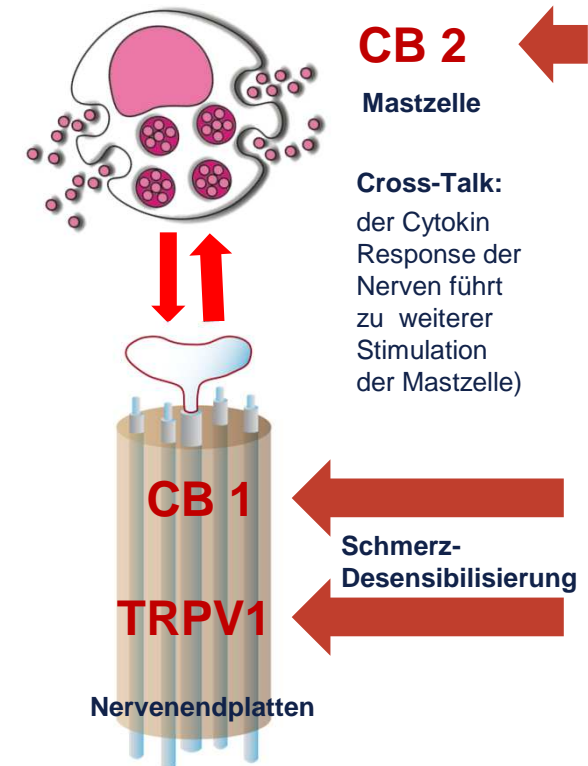
in Immunzellen / Mastzellen

Hemmung Mastzell-Degranulation durch
endogene Cannabinoide = PEA / Adelmidrol

Vanilloid-Rezeptor = TRPV 1

an freien Nervenendigungen / Nozirezeptoren

Desensibilisierung durch endogene Cannabinoide



(Foto: flickr/Pierre Wolfer)

Mikronährstoffe

Relevanz für GYN Praxis

Gynäkologische Tumor-Patientin
geplante neurotoxische Chemotherapie
z.B. Taxane adjuvant oder palliativ

Defizite / Synergien erkennen / berücksichtigen
endogene Cannabinoide = Acylamide / L-Carnitin

Defizite substituieren
Synergien nutzen = effizientere Neuroprotektion

Nebenwirkungsprofile / Toxizitäten onkologischer Therapien

Gastrointestinale
Toxizität

Dermatologische
Toxizität

Organtoxizität

Neuropathien

Fatigue

Vaskuläre
Angiotoxizität



FATIGUE



ein multifaktorielles Syndrom

Körperliches Müdigkeitsempfinden

Reduzierte Leistungsfähigkeit
Schwäche, Kraftlosigkeit
vermehrtes Schlafbedürfnis
ohne Erholungseffekt
vermehrtes Müdigkeitsgefühl

Emotionales Müdigkeitsempfinden

Antriebslosigkeit
Hilflosigkeit
kein „Kampfgeist“
Angst

Fatigue

Kognitives Müdigkeitsempfinden

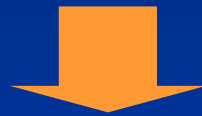
Konzentrationsstörungen
eingeschränkte
Aufmerksamkeit
„einen müden Kopf haben“

Soziale Isolation

Beeinträchtigung der Lebensqualität

Fatigue und Brustkrebs

Bower JE, Fatigue and gene expression in human leukocytes: **increased NF-kB** and **decreased glucocorticoid** signaling in breast cancer survivors with persistent fatigue, Brain Behav. Immun. 2010 Sep 18



pro-inflammatorische Aktivität

Transkription +++
pro-inflammatorischer
Gene



kontinuierliche
Aktivierung von
NF-kB

Transkription ---
Glucocorticoid
aktivierender Gene



Desensibilisierung
Glucocorticoid-
Rezeptoren

→ Inflammation begünstigt (?)

→ Tumorprogression

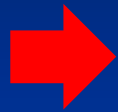
→ Rezidivierung

→ Metastasierung

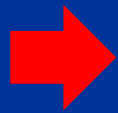
anti-inflammatorische
Strategien



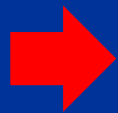
anti-inflammatorische Strategien



Lebensstil
Sport / Bewegung
Ernährung



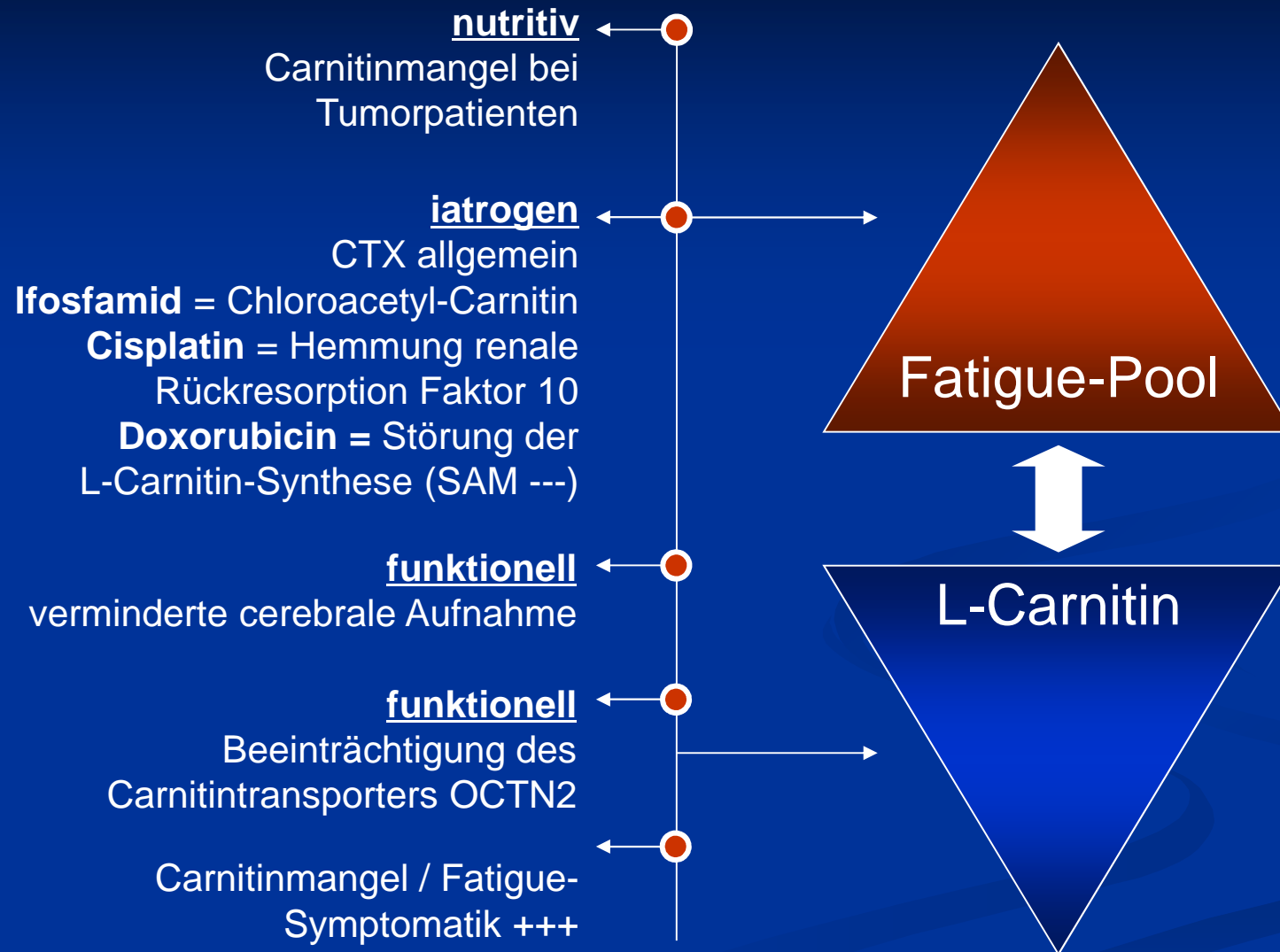
Mikronährstoffe
L-CARNITIN
Natriumselenit



Sekundäre Pflanzenstoffe
Curcumin
Quercetin
Boswellia-Säuren

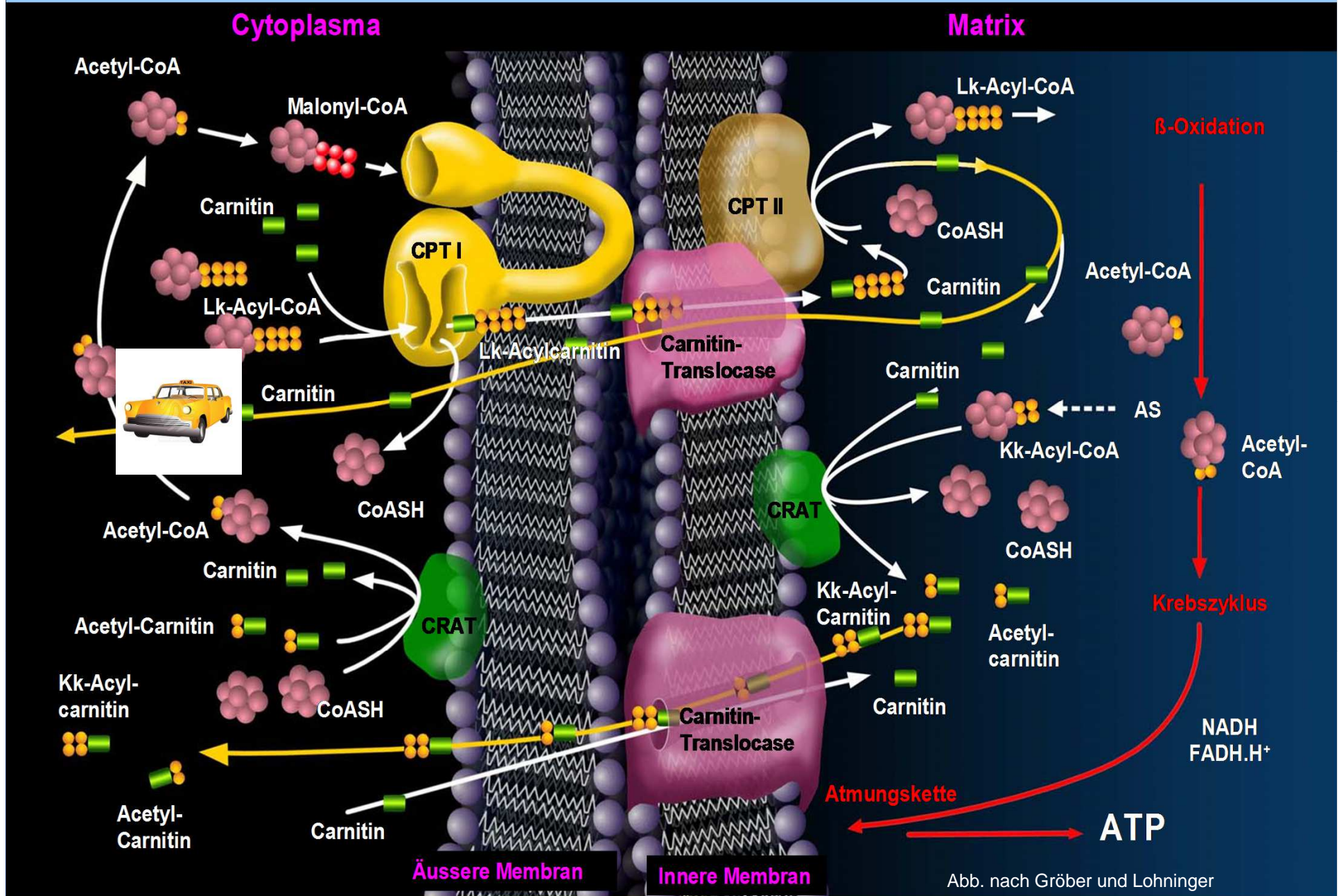
.....

Carnitinmangel bei Tumorpatienten mit Fatigue



Lohninger A et al.; L-Carnitine regulates mRNA expression levels of the carnitine acyltransferases CPT 1, CPT II and CRAT

Carnitin-Carrier-System der Mitochondrien



Evidenz oder Erfahrung ?

● **Cruciani RA** et al.; Safety, tolerability and symptom outcomes associated with L-carnitine supplementation in patients with cancer, fatigue, and carnitine deficiency: a phase I/II study. **J Pain Symptom Manage.** 2006 Dec;32(6):551-9.

Phase I / II Studie - Kriterien: Fatigue, Carnitinmangel = 73 % pts. max.Dosis 3 g/d → Ausgleich Mangel, Besserung Fatigue, „safe“

● **Cruciani RA** et al.; L-carnitine supplementation for the treatment of fatigue and depressed mood in cancer patients with carnitine deficiency: a preliminary analysis. **Ann N Y Acad Sci.** 2004 Nov;1033:168-76.

**83% Carnitinimangel, Anstieg nach 1 Woche Supplementierung
Outcome: Besserung Fatigue-Score (BFI), Depression,
Schlafstörung und performance status**

● **Gramignano G** et al.; Efficacy of l-carnitine administration on fatigue, nutritional status, oxidative stress, and related quality of life in 12 advanced cancer patients undergoing anticancer therapy, **Nutrition** 2006 Feb;22(2):136-45

**L-Carnitin 6g/d-4 Wochen signifikante Besserung Fatigue (MFSI),
lean body mass (Körperzellmasse) und Appetit +++**

L-Carnitine-supplementation in advanced pancreatic cancer (CARPAN) - a randomized multicentre trial.
Kraft M, Kraft K, Gärtner S, Mayerle J, Simon P, Weber E, Schütte K, Stieler J, Koula-Jenik H, Holzhauer P, Gröber U, Engel G, Müller C, Feng YS, Aghdassi A, Nitsche C, Malfertheiner P, Patrzyk M, Kohlmann T, Lerch M.

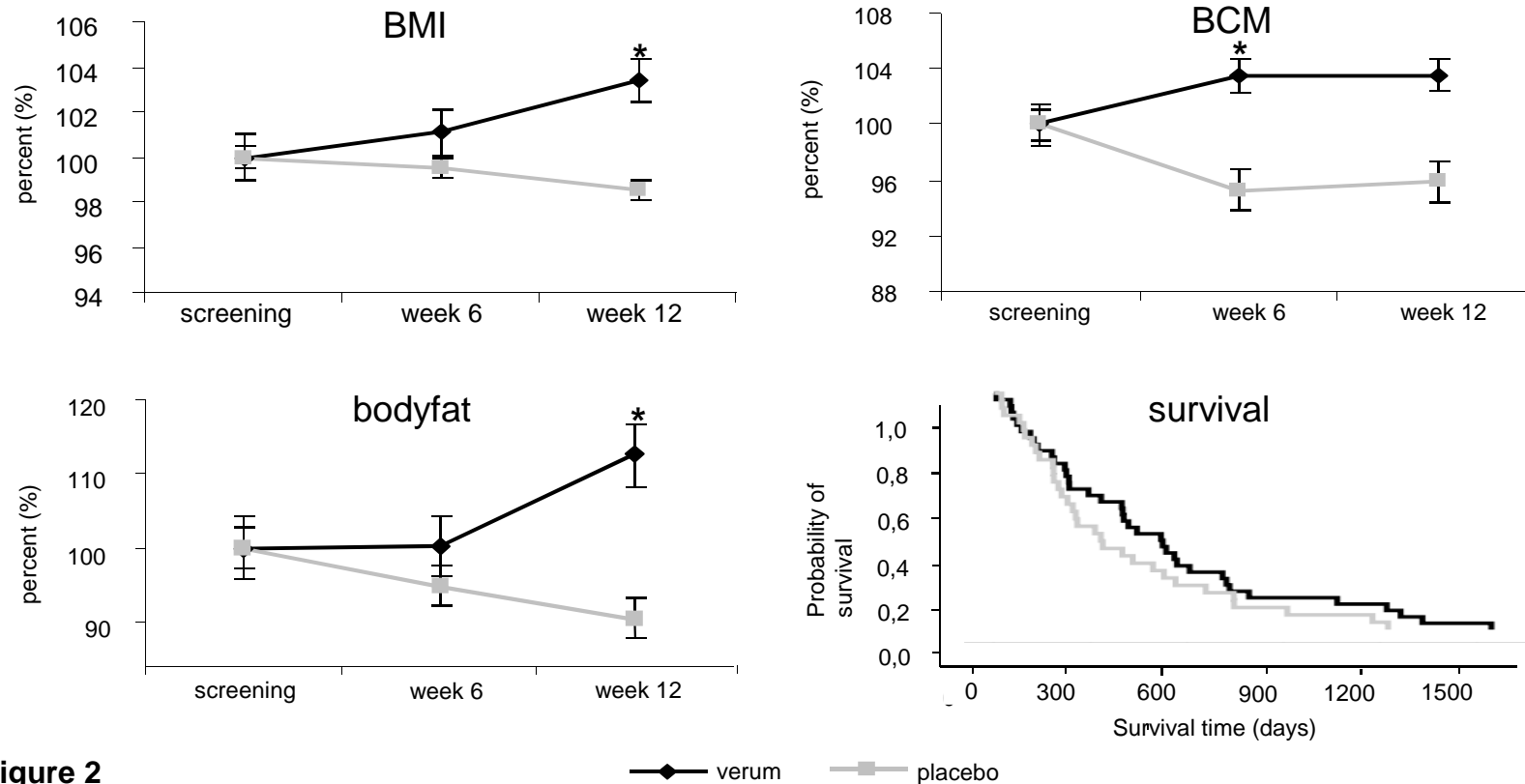
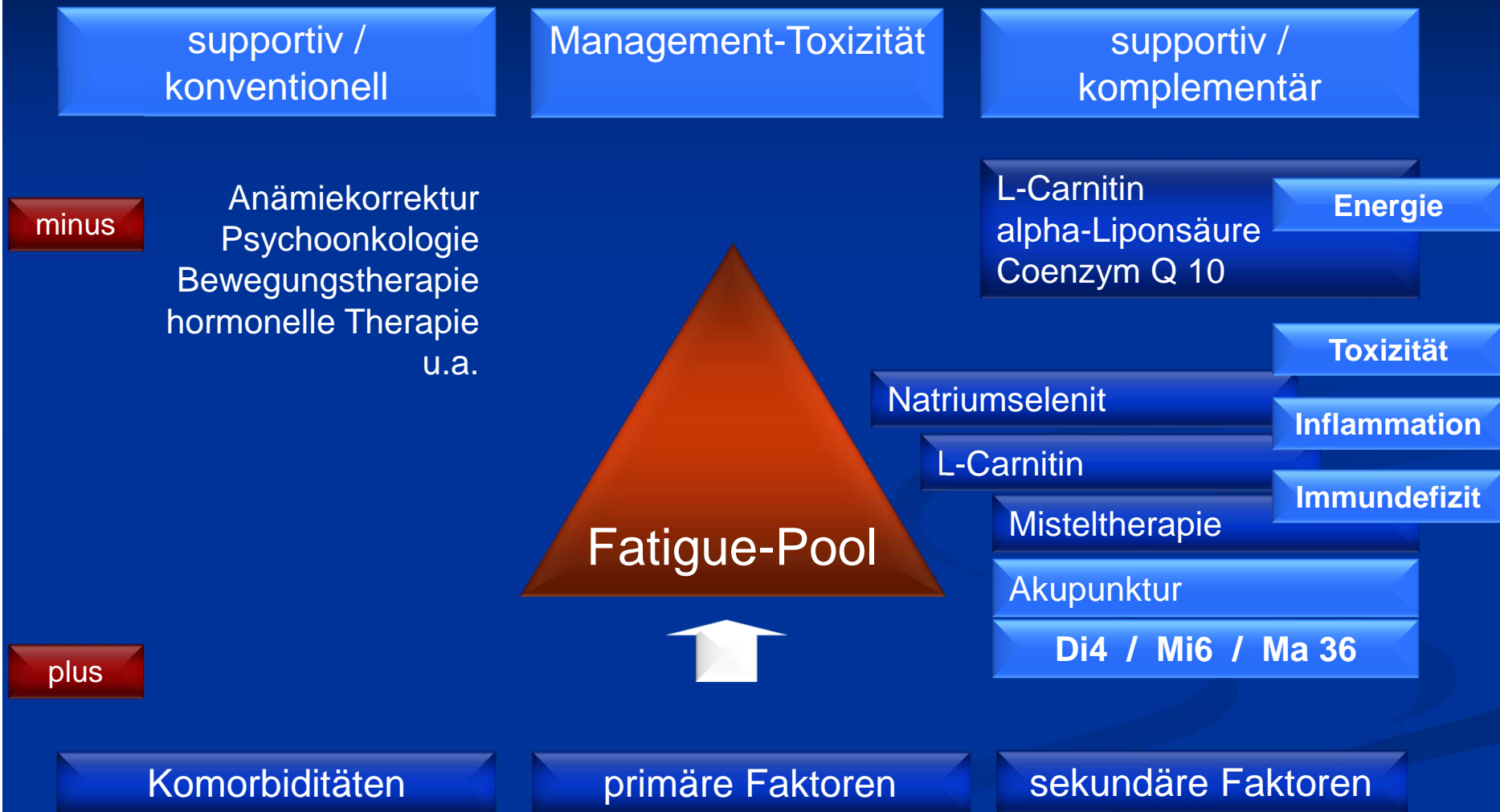


Figure 2

Relevant nutritional parameters (means \pm SEM) and survival in day in the L-Carnitine treatment arm (black lines) and placebo controls (gray lines). Survival is given in days after diagnosis as Kaplan-Meier curve and body mass index (BMI), body fat, and body cell mass (BCM) are given as percent changes under respective treatment over 12 weeks. Asterisks indicate statistically significant differences ($p < 0.05$).

Konzept multimodales Fatigue-Management



Take home: Empfehlungen für die Praxis

Defizite erkennen

Selenspiegel im Vollblut

Ziel: 130 – 150 µg/L

Vitamin D (25-OH) Serum

Ziel: 40 – 80 µg/L ng/ml

CRP – **Inflammation**, NFkappaB / Inhibitor mRNA, Zytokine

BIA – **Messung zur Erfassung Mangelernährung**

Defizite behandeln

Selen als Natriumselenit

Dosis nach Selenspiegel

Vitamin D (25-OH) Serum

2000 bis 4000 IE / d

CRP – **Inflammation**

antiinflammatorisch

BIA – **Messung**

O-3-FA, TPE, PE

Resumée zur Komplementärmedizin

- Information +++
- seriöse Berater
- Arzt einbinden
- eigene Ressourcen stärken
- Mißtrauen gegen Heilsversprechen
- alle Chancen nutzen
- nicht allein gehen



Vielen Dank

Bei Fragen

Klinik Bad Trissl

peter.holzhauser@klinik-bad-trissl.de

IOZ München, Nussbaumstrasse 12

info@ioz-muenchen.de

© Dr. Peter Holzhauser, Klinik Bad Trissl, Oberaudorf / IOZ München