


Kurs 14 Komplementärmedizin
03. März / 16:45 bis 18:45 h

Was muss die Frauenärztin / der Frauenarzt über die komplementärmedizinische Behandlung einer Mammakarzinompatientin heute wissen?

Was muss die Frauenärztin / der Frauenarzt über die komplementärmedizinische Behandlung einer Mammakarzinompatientin heute wissen?

© Dr. Peter Holzhauer, Klinik Bad Trissl, Oberaudorf, IOZ München



Inhalt

- Erprobte komplementärmedizinische Konzepte in der adjuvanten Therapie und bei der Nachsorge des Mammakarzinoms werden diskutiert
- Darstellung pathophysiologischer und pharmakologischer Grundlagen zu diesen Behandlungen
- Gestaltung eines effektiven Nebenwirkungsmanagements und der Nachsorge beim Mammakarzinom mit komplementären Strategien

Ziel

Schaffung einer komplementärmedizinischen Beratungskompetenz in Klinik und Praxis als Grundlage zur Patientenbindung in der onkologischen Therapie. Erweiterung der tumorspezifischen Nachsorge, hier insbesondere beim Mammakarzinom

FOKO
FORTBILDUNGSKONGRESS
2015

Komplementärmedizin

Rationale
Interaktionen
Synergien
Nebenwirkungsmanagement

Mikronährstoffmangel
Zytoprotektion Strahlentherapie
Neurotoxizität / Kardiotoxizität / Nephrotoxizität
Fatigue-Syndrom
Mukositis / Hand-Fuß-Syndrom

FOKO
FORTBILDUNGSKONGRESS
2015

Gründe für die Inanspruchnahme komplementärer Behandlungsmaßnahmen durch Patienten

konzeptuell unterschiedliche Auffassung der Begriffe

Krankheit	Heilung
pathogenes Therapiekonzept	salutogenes Therapiekonzept
konventionelle Therapie	eigene Ressourcen stärken

Sinnhaftigkeit
Verstehbarkeit
Handhabbarkeit
Bewältigung &
Auseinandersetzung
Patientenkompetenz

Deutsches Ärzteblatt 26, 06/2004 - Dialogforum Pluralismus in der Medizin – Initiative
Arbeitsgruppe seit 2000

Erwartungen an Komplementärmedizin

		Evidenz ?
Patienten	Behandlungsalternative	--
Ärzte / Patienten	Therapieoptimierung	+
Ärzte / Patienten	Nebenwirkungsmanagement	++
Patienten	Rezidivprophylaxe	--
Ärzte / Patienten	Immunrestauration	+ -
Ärzte / Patienten	Selbsthilfekzept Compliance	+++
Ärzte / Patienten	Beratungskompetenz / Pluralität	++

Verbreitete komplementärmedizinische Methoden in D

medikamentös	nicht medikamentös
Misteltherapie	soziale Kompetenz
Mikronährstoffe	Empathie / Beratung
Vitamine	„Self-Empowerment“
Thymuspeptide	Entscheidungsfindung
xenogene Peptide	Ernährungstherapie
Enzymtherapie	Bewegungstherapie
Phytotherapie	Kunsttherapie
Selen	Psychoonkologie

Homöopathie*
Naturheilverfahren**

* Besondere Therapierichtung AMG
 ** Bestandteil Schulmedizin

FOKO
FORTBILDUNGSKONGRESS
2015

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 ...
Rezidivtherapie	Immundefizit, Mangelernährung, Fatigue
	Depression, Schmerzen, Toxizität +++

FOKO
FORTBILDUNGSKONGRESS
2015

Komplementärmedizin

Rationale
Interaktionen
Synergien
Nebenwirkungsmanagement

Mikronährstoffmangel
Zytoprotektion Strahlentherapie
Mukositis / Hand-Fuß-Syndrom
Neurotoxizität / Kardiotoxizität / Nephrotoxizität
Fatigue-Syndrom

Was ist wichtig / was kann schädlich sein ?

Selen Vitamin D L-Carnitin

nutritiv präventiv supportiv synergistisch zytoprotektiv antikanzerogen antiinflammatorisch	nutritiv präventiv supportiv synergistisch zytoprotektiv neuroprotektiv antiinflammatorisch Fatigue-Management
---	---

defizitäre Situation bei Tumorpatienten

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

Komplementärmedizin

Nebenwirkungsmanagement:

- Mikronährstoffmangel
- Zytoprotektion Strahlentherapie
- Mukositis / Hand-Fuß-Syndrom
- Neurotoxizität / Kardiotoxizität / Nephrotoxizität
- Fatigue-Syndrom

Was sind kritische Mikronährstoffe ?

Folsäure	Vitamin K
Vitamin C	Selen
Coenzym Q10	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**

FOKO
FORTBILDUNGSKONGRESS
2016

Komplementärmedizin

Rationale
Interaktionen / Sicherheit / „Safety“
Synergien
Nebenwirkungsmanagement

Mikronährstoffmangel
Zytoprotektion Strahlentherapie
Mukositis / Hand-Fuß-Syndrom
Neurotoxizität / Kardiotoxizität / Nephrotoxizität
Fatigue-Syndrom

FOKO
FORTBILDUNGSKONGRESS
2016

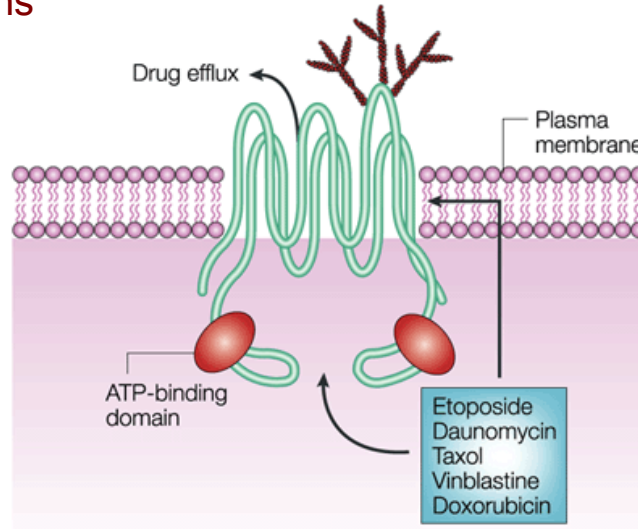
Sicherheit / Arzneimittelinteraktionen

Pharmakokinetische Wechselwirkungen

Bei den **pharmakokinetischen** Wechselwirkungen wird die Veränderung eines Arzneimittels im Körper betrachtet. Von Beginn der Einnahme an bis zu seiner Ausscheidung aus dem Körper unterliegt ein Arzneimittel **pharmakokinetischen** Wechselwirkungen.

Resorption
Verteilung
Metabolisierung / z.B. via Cytochrom-P-450-System
Elimination / Niere / Leber
Transportproteine = p-Glycoprotein
Glutathion-S-Transferase

P-glycoprotein: multidrug-resistance and a superfamily of membrane-associated transport proteins



Quelle:
<http://flipper.diff.org/appaccount/items/2097>

Nature Reviews | Cancer

Sicherheit / Arzneimittelinteraktionen

Pharmakodynamische Wechselwirkungen

Pharmakodynamische Interaktionen treten auf, wenn zwei gleichzeitig gegebene Arzneistoffe an der Bindungsstelle eines Rezeptors oder eines anderen Targets konkurrieren. Oder wenn zwei Arzneistoffe mit identischem Wirkprofil additive Wirkungen (unerwünscht) entfalten.

Interaktion am Rezeptor = agonistisch oder antagonistisch
gleiche Wirkung aber unterschiedlicher Wirkmechanismus
 Interaktionen verschiedener Wirkungen

Laxantien / Diuretika verursachen eine Hypokaliämie z.B. unter Glykosiden

FOKO
FORTBILDUNGSKONGRESS
2016

Sicherheit / Arzneimittelinteraktionen

Pharmazeutische Wechselwirkungen

Pharmazeutische Wechselwirkungen können z.B. bei Inkompatibilität zweier oder mehrerer Medikamente z.B. in einer Infusions-Trägerlösung auftreten

Beispiel

Infusion von Natriumselenit in einer Infusion mit Ascorbinsäure / Vitamin C = **Reduktion von Natriumselenit**

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: Holzhauser, Gröber, Checkliste Komplementäre Onkologie

Wechselwirkungen zwischen medikamentöser Tumorthherapie und Naturstoffe

Aronia = Apfelbeere / CYP3A4 Inhibition



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.

Wechselwirkungen zwischen medikamentöser Tumorthherapie und Mikronährstoffen

Ifosfamid und L-Carnitin

Taxanen und Vitamin D

Platinsubstanzen und L- Carnitin

Doxorubicin und L-Carnitin

FOKO
FORTBILDUNGSKONGRESS
2016

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

1. Woche	20.000 IE Colecalciferol tgl.
2. Woche	20.000 IE Colecalciferol 2 x 1 Kps. pro Woche
3. Woche	20.000 IE Colecalciferol 1 x 1 Kps. Erhaltung

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



Komplementärmedizin
Mikronährstoffe

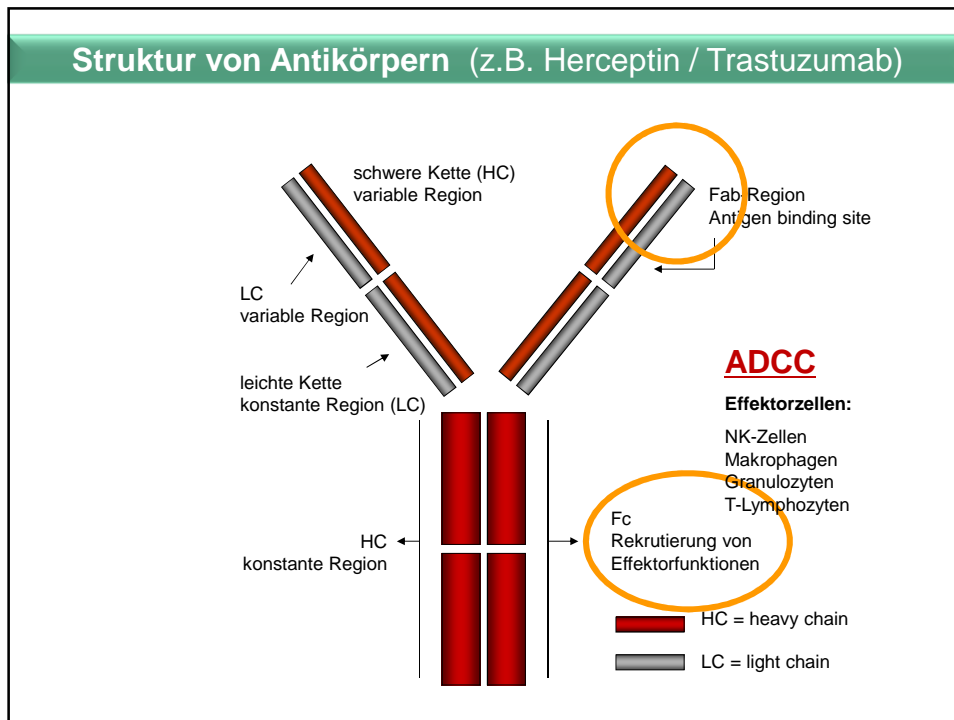
Selen
Synergien
Therapie-Optimierung



Synergie Selen und Immuntherapie
Beispiel Trastuzumab

ADCC
antikörperabhängige
zellvermittelte
Zytotoxizität.

NK – Zellen
T-Lymphozyten
Makrophagen





Komplementärmedizin

Mikronährstoff-Defizite

Relevanz für die GYN / ONKO - Praxis

Patientin mit Mamma-Ca. / Her2neu 3+
Therapie mit Trastuzumab / neoadjuvant / adjuvant / palliativ

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

Defizite substituieren / Synergien nutzen



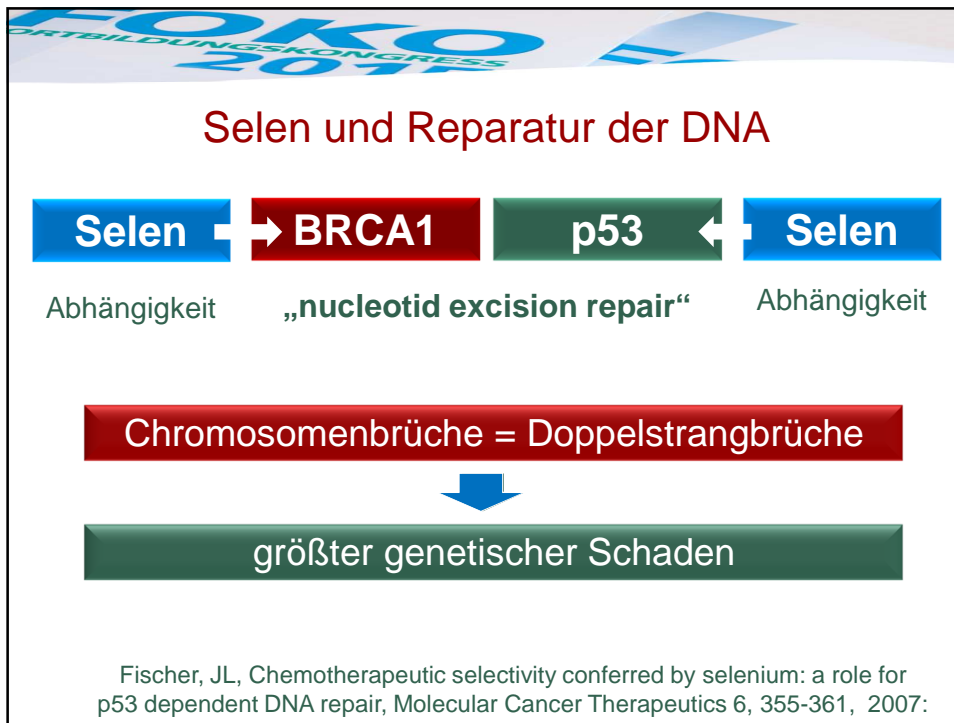
Komplementärmedizin

Mikronährstoffe

Selen

Synergien

DNA Reparatur



BRCA1: erhöhte Rate induzierter Chromosomenbrüche
Normalisierung durch Seleneinnahme

BRCA 1 mutiert	Verwandte ohne BRCA 1
0,63 per cell	0,39 per cell
Selensubstitution mit Natriumselenit 276 µg/d 3 Mon.	
Selenspiegel 56,7 +/- 12,7	90,2 +/- 17,6 ng/ml
0,40 per cell	0,39 per cell

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



Komplementärmedizin

Mikronährstoff-Defizite

Relevanz für die GYN / ONKO - Praxis

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

Defizite Mikronährstoffe berücksichtigen
Defizite substituieren / Synergien nutzen



Komplementärmedizin

Nebenwirkungsmanagement:

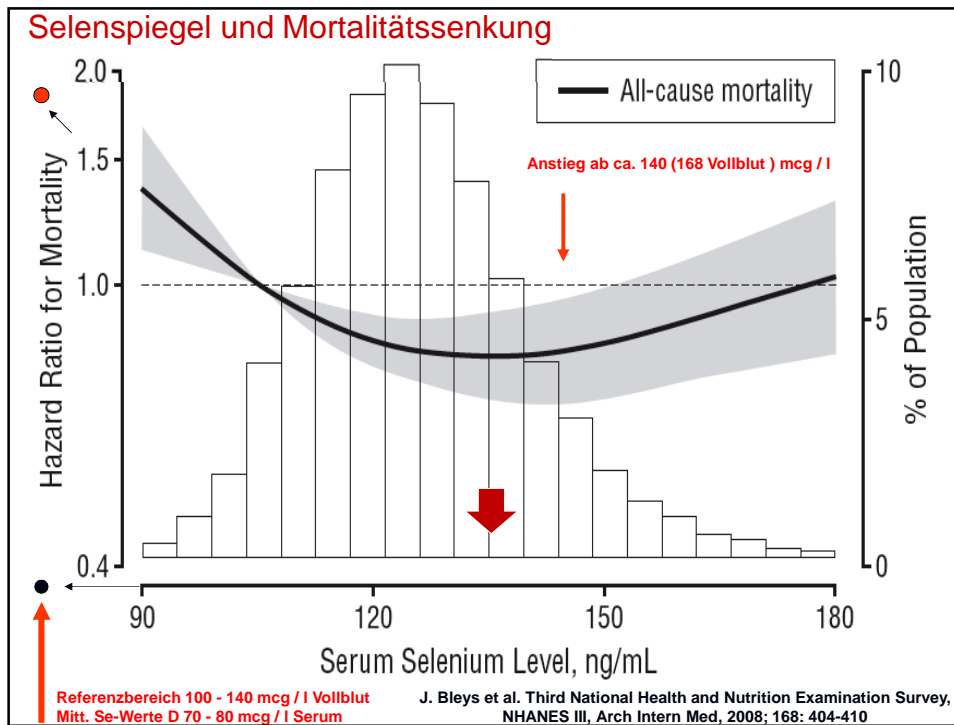
Mikronährstoffmangel
Zytoprotektion Strahlentherapie
Mukositis / Hand-Fuß-Syndrom
Neurotoxizität / Kardiotoxizität / Nephrotoxizität
Fatigue-Syndrom

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

Selenspiegel (S) vor RT	Selenspiegel (S) nach RT
mean all pts. = 86,4 µg/L n = 209 pts.	mean all pts. = 47,8 µg/L p=0,001
	13,9% (n=29) = Werte Normalbereich (75-120µg/L)
	85,6% (n=179) = Werte unter 75 µg/L 100 µg/L unterer Wert in D !
	62,7% (n=131) kritische Werte unter 40 µg/L !
<p style="font-size: small;">Franca C et al., Serum levels of selenium in patients with breast cancer before of and after treatment of external beam radiotherapy, Annals of Oncology, October 5, 2010</p>	



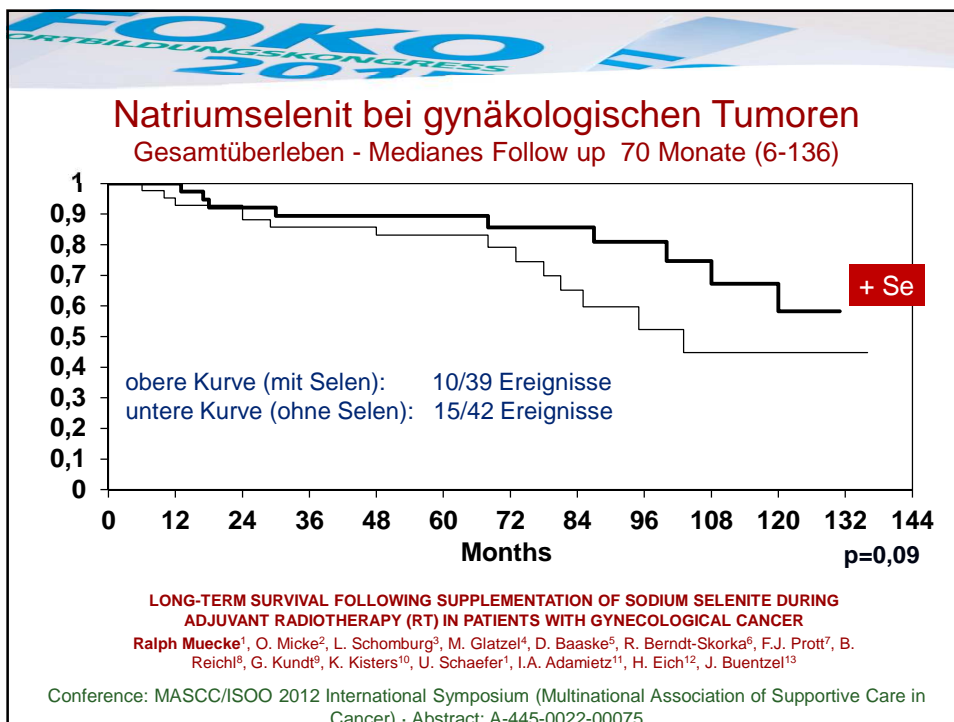
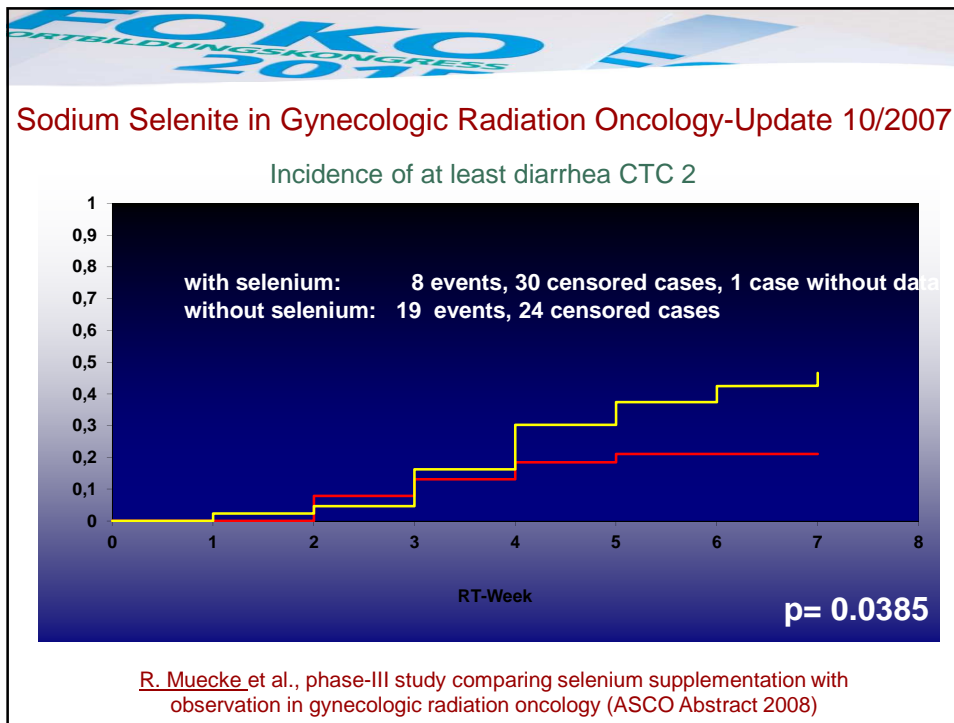
FOKO
FORTBILDUNGSKONGRESS 2016

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)



FOKO
FORTBILDUNGSKONGRESS
2015

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	„ non-target tissue“
+/-70% mutierter p53 Phänotyp	nicht mutierter p53 Wildtyp

FOKO
FORTBILDUNGSKONGRESS
2015

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)

FOKO
FORTBILDUNGSKONGRESS
2015

Komplementärmedizin

Mikronährstoff-Defizite

Relevanz für die GYN / ONKO - Praxis

Gynäkologische / onkologische Patientin
geplante Strahlentherapie / adjuvant oder palliativ

Defizite Mikronährstoffe berücksichtigen / **Selen**

Selen-Defizite substituieren = effizientere DNA-Reparatur

FOKO
FORTBILDUNGSKONGRESS
2015

FAZIT: Selenstatus / Supplementierung ?

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

Raymann MP et al., Selenium and human health, www.thelancet.com Published online
February 29, 2012

FOKO
 FORTBILDUNGSKONGRESS
 2015

Komplementärmedizin

Nebenwirkungsmanagement:

- Mikronährstoffmangel
- Zytoprotektion Strahlentherapie
- Mukositis / Hand-Fuß-Syndrom
- Neurotoxizität / Kardiotoxizität / Nephrotoxizität
- Fatigue-Syndrom

Rückenmark und somatische Nerven

Myelinscheide

Axon

Ranviersche Schnürringe

Axone mit Myelinscheide

Axone ohne Myelinscheide

Zelleib

Zellkern

Synaptischer Knoten

Axon

Dendrit

Zellkernkörper

Typisches Schema eines peripheren Nervs 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.

Missempfindungen
Gefüßstörungen
Tiefensensibilität
Schmerzen

Neuroprotektiva aus dem Bereich Mikronährstoffe

Vitamin E	Verminderung klinischer und neurophysiologischer Parameter
Glutamin	signifikante Minderung peripherer Neuropathie
Glutathion	neuroprotektive Effekte bei 1500 mg/m ² 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, Randomized double-blind placebo-controlled trial of acetyl-L-carnitine for the prevention of taxane-induced neuropathy in women undergoing adjuvant breast cancer therapy *J Clin Oncol*. 2013 Jul 10;31(20):2627-33

12 / 24 Wochen 3 g/d ALC 208 pts ALC / 201 Placebo Frauen / Taxan basierte adj. CTX
CIPN schlechter mit L-Carnitin (ALC) **nach 24 Wochen / nicht nach 12 Wochen**
Instrument: FACT – NTX –Taxane Scale: Woche 12 und 24

Yuanjue Sun et al., A prospective study to evaluate the efficacy and safety of oral acetyl-L-carnitine (ALC) in treatment of chemotherapy-induced peripheral neuropathy (CIPN). Symptom Management/Supportive Care/Palliative Care, Abstract Number: 9017, Citation: *J Clin Oncol* 30, 2012 (suppl; abstr 9017)

51 % CIPN besser versus 21% gleich oder schlechter (mindestens 1 Grad NCI) ALC 3g/d 8 Wochen Fragebogen und elektrophysiologische Messung / Performance + Fatigue +++ b

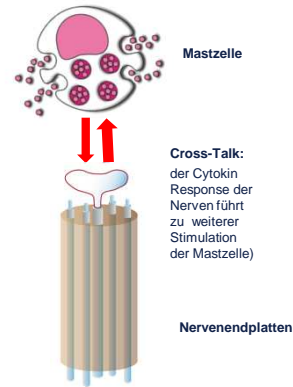
Khasabova IA, Cannabinoid type-1 receptor reduces pain and neurotoxicity produced by chemotherapy. *J Neurosci*. 2012 May 16;32(20):7091-101. doi: 10.1523/JNEUROSCI.0403-12.2012.

Präklinische Untersuchung = schmerzhafte Neurotoxizität durch Cisplatin (CIPN) reduziert durch Anandamide = endogenes Cannabinoid am Cannabinoid-Rezeptor cb1

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.



[J Neurosci](#). 2012 May 16;32(20):7091-101. doi: 10.1523/JNEUROSCI.0403-12.2012. 47
Cannabinoid type-1 receptor reduces pain and neurotoxicity produced by chemotherapy, [Khasabova IA](#)

Cannabinoid – Rezeptor – Modulatoren Adelmidrol und PEA

Cannabinoid-Rezeptor 1 (CB 1) in Nervenzellen

Agonist = endogene Cannabinoide
PEA-Palmitoyl-Ethanolamid oder

Analogon = **Adelmidrol**

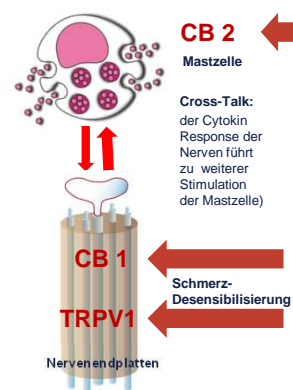
Cannabinoid-Rezeptor 2 (CB 2) in Immunzellen / Mastzellen

Hemmung Mastzell-Degranulation durch
endogene Cannabinoide = PEA / Adelmidrol

Vanilloid-Rezeptor = TRPV 1

an freien Nervenendigungen / Nozirezeptoren

Desensibilisierung durch **endogene Cannabinoide**



[J Neurosci](#). 2012 May 16;32(20):7091-101. doi: 10.1523/JNEUROSCI.0403-12.2012. 48
Cannabinoid type-1 receptor reduces pain and neurotoxicity produced by chemotherapy, [Khasabova IA](#)

FOKO
FORTBILDUNGSKONGRESS
2015

Komplementärmedizin

Mikronährstoff-Defizite

Relevanz für die GYN / ONKO - Praxis

gynäkologisch / onkologische Patientin
geplante **neurotoxische Chemotherapie**
z.B. Taxane / Platinsubstanzen / adjuvant oder palliativ

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

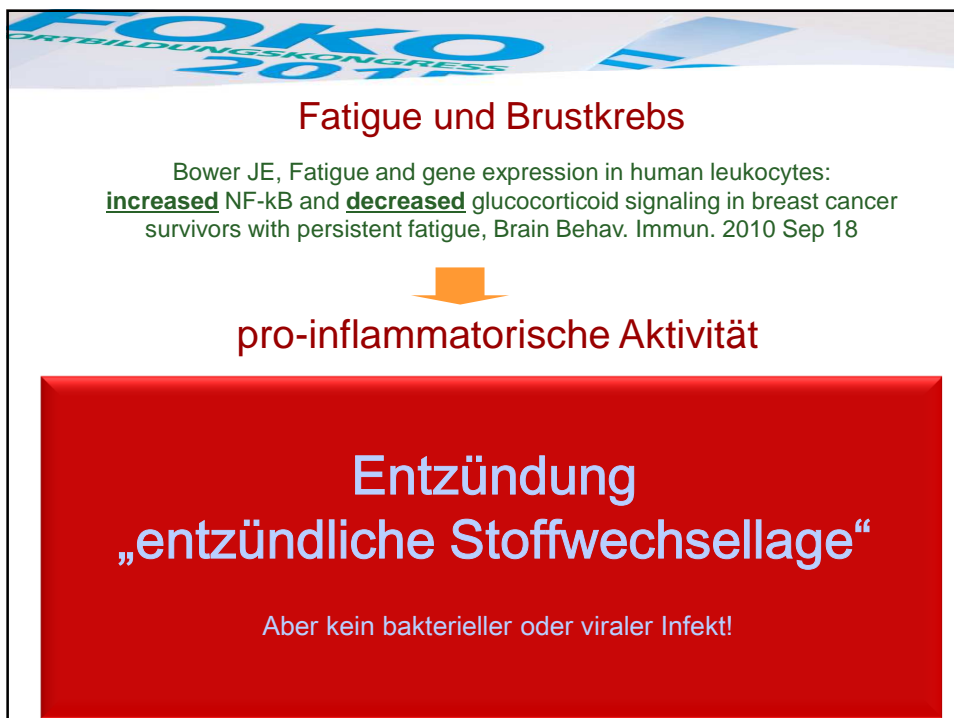
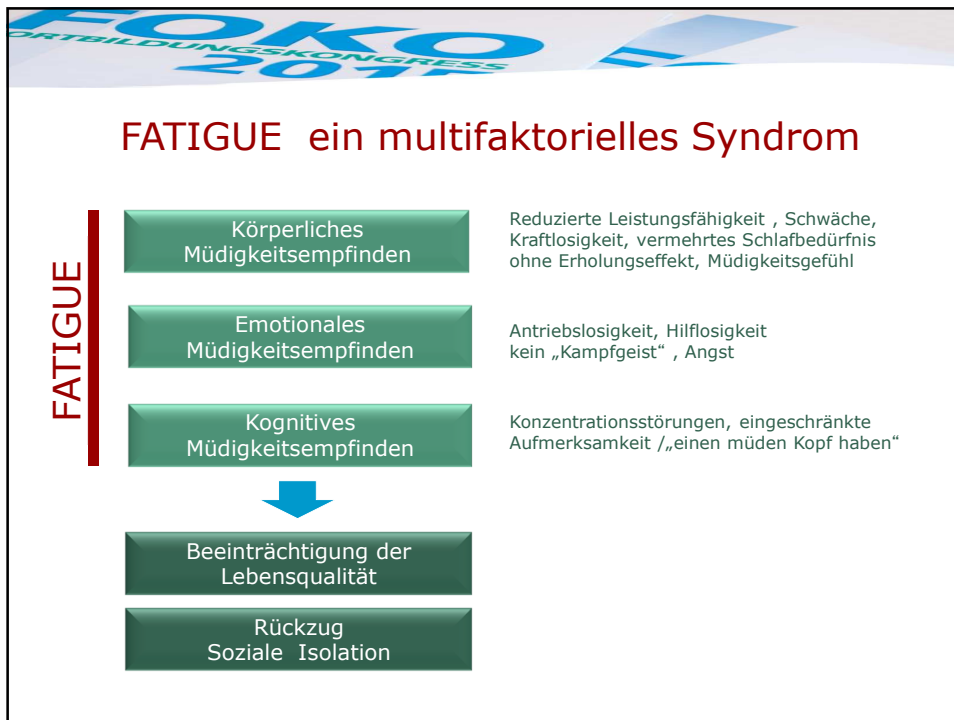
effizientere Neuroprotektion mit **Mikronährstoffen**

FOKO
FORTBILDUNGSKONGRESS
2015

Komplementärmedizin

Nebenwirkungsmanagement:

Mikronährstoffmangel
Zytoprotektion Strahlentherapie
Mukositis / Hand-Fuß-Syndrom
Neurotoxizität / Kardiotoxizität / Nephrotoxizität
Fatigue-Syndrom



**Risikofaktoren für Fatigue (CF) und
persistent Fatigue (PF) bei Brustkrebs**

Reinertsen KV, **Predictors** and course of chronic fatigue in long term breast cancer survivors, J Cancer Surviv. 2010 Sep 23. (Epub)

Psychische Belastung
Schmerzen OP-Region

Entzündung

Gerber LH, **Factors predicting** clinically significant fatigue in women following treatment for primary breast cancer, Support Care Cancer, 2010 Sep 12 (Epub ahead of print)

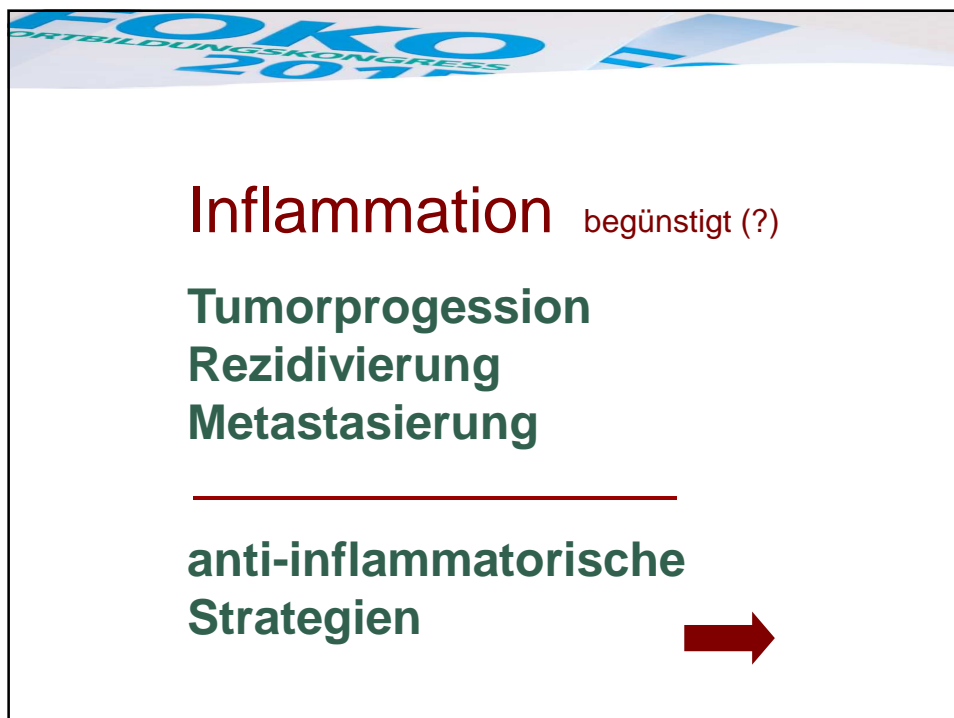
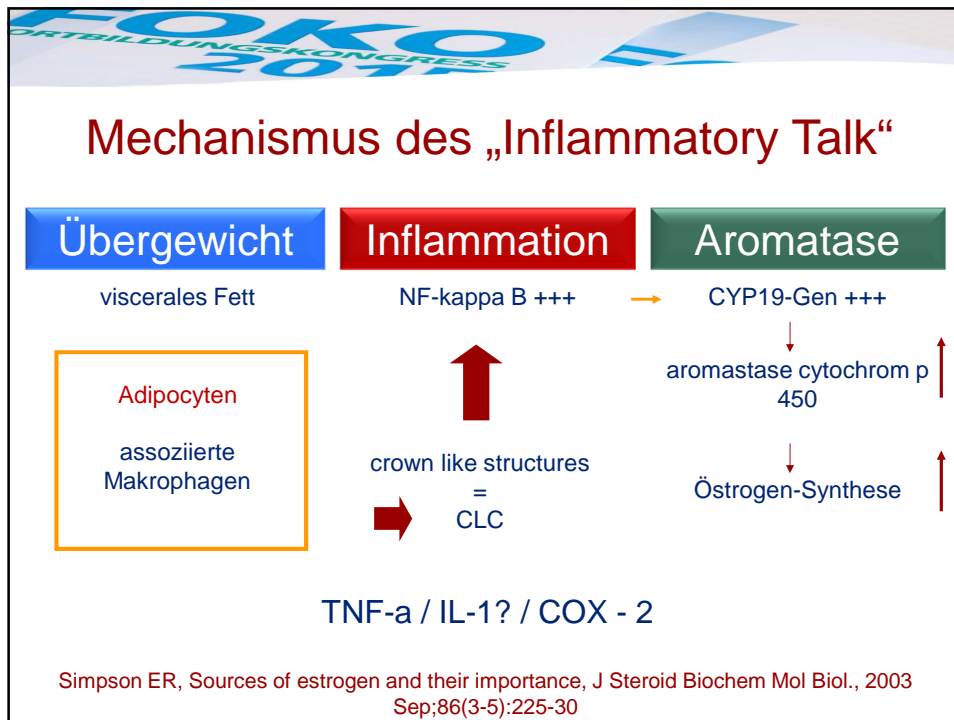
↓

Entzündung

Mammakarzinom
„Inflammatory Talk / Entzündungsachse“

Übergewicht	Inflammation	Aromatase
Adipocyten	Makrophagen	epitheliale Zellen
Cross - Talk		
<u>Effekt:</u>		
Erhöhte Aromataseaktivität in Brustgewebe und visceralem Fettgewebe		

Hursting SD, Inflammatory Talk: Linking Obesity, NF-kappa-B and Aromatase, Cancer Prev Res 2011 Mar; 4(3):285-7



anti-inflammatorische Strategien

- ➔ **Lebensstil**
Sport / Bewegung
Ernährung
- ➔ **Mikronährstoffe**
L-CARNITIN
Natriumselenit
- ➔ **Sekundäre Pflanzenstoffe**
Curcumin
Quercetin
Boswellia-Säuren

.....

Carnitinmangel bei Tumorpatienten mit Fatigue

nutritiv
Carnitinmangel bei Tumorpatienten

iatrogen
CTX allgemein
Ifosfamid = Chloroacetyl-Carnitin
Cisplatin = Hemmung renale Rückresorption Faktor 10
Doxorubicin = Störung der L-Carnitin-Synthese (SAM ---)

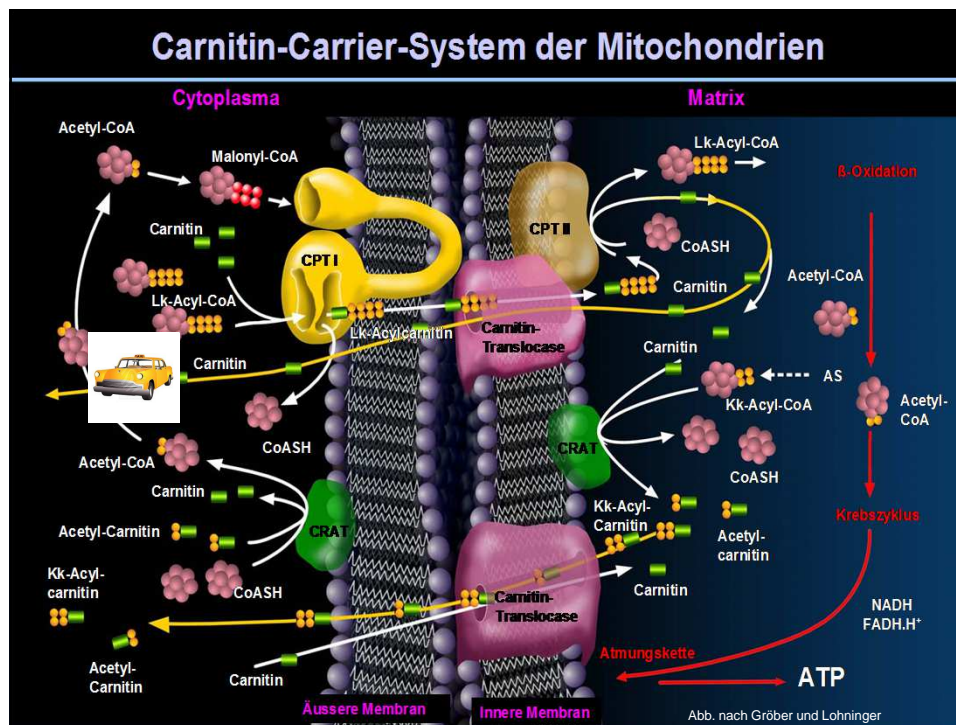
funktionell
verminderte cerebrale Aufnahme

funktionell
Beeinträchtigung des Carnitintransporters OCTN2
Carnitinmangel / Fatigue-Symptomatik +++

Fatigue-Pool

L-Carnitin

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



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.

→

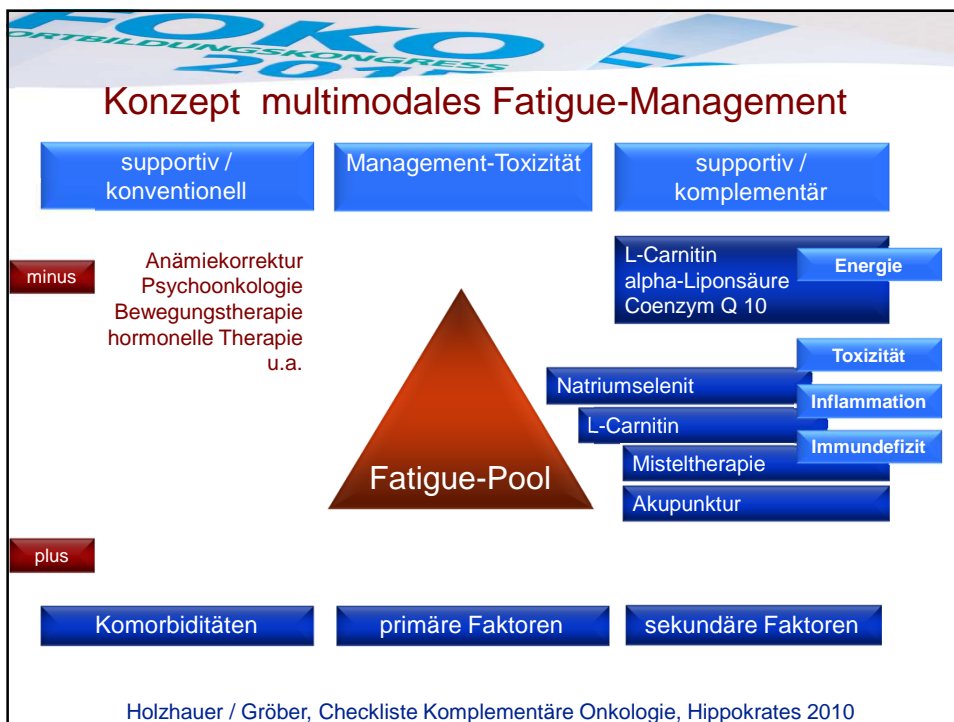
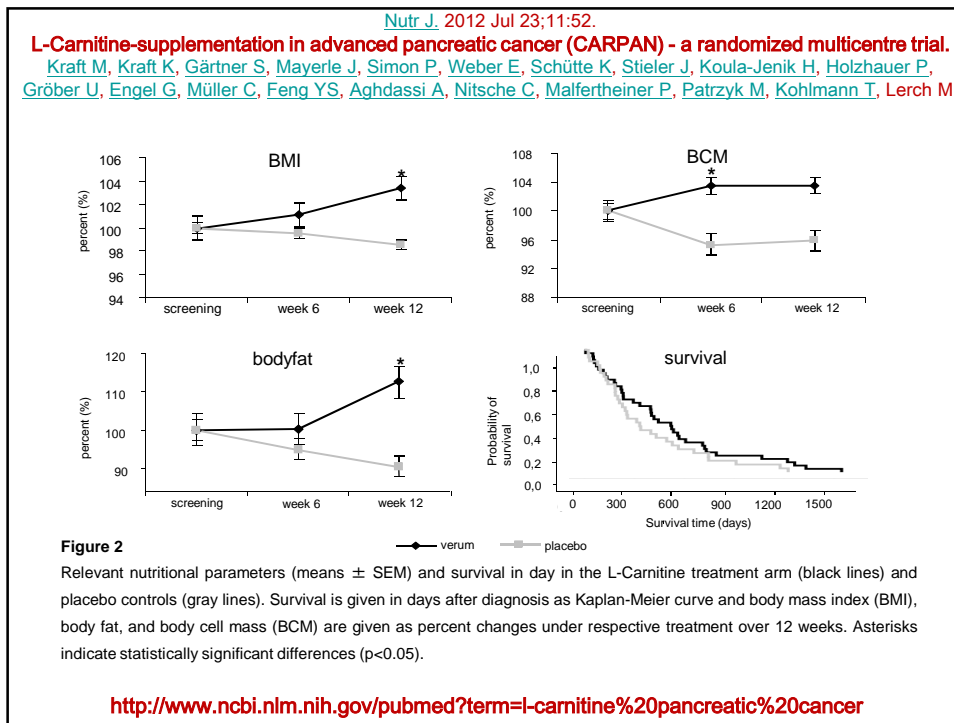
Phase I / II Studie - Kriterien: Fatigue, Carnitinmangel = 73 % pts. max.Dosis 3 g/d Ausgleich Mangel, Besserung Fatigue, „safe“

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% Carnitinmangel, 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 +++



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

Komplementärmedizin

Nebenwirkungsmanagement:

Mikronährstoffmangel
 Zytoprotektion Strahlentherapie
 Mukositis / Hand-Fuß-Syndrom
 Neurotoxizität / Kardiotoxizität / Nephrotoxizität
 Fatigue-Syndrom

NCI CTC – Kriterien z.B. orale Mukositis / Chemotherapie

Mukositis Grad I

Geringes Wundsein, Erytheme
oder schmerzlose Erosionen

Mukositis Grad II

Mäßig schmerzhafte Erytheme
Ödeme oder Erosionen, feste
Nahrung möglich

Mukositis Grad III

stark schmerzhafte Erytheme
Ödeme oder Ulzera, flüssige
Nahrung möglich

Mukositis Grad IV

Enterale oder pareneterale
Ernährung nötig

Sinn et al., 2003

Komplementäre Therapie der Mukositis

Mundspülungen mit „Grape Seed Extract – Lösung“
OPC = Oligomere Proanthocyanidine aus Traubenkernen

Effekt in der Studie:

57 Patientinnen MaCa
Standardchemotherapie

Erwartete Mukositis III:

40 – 50 % aus Studien
mit OPC Mundspülung

22,8 % Mukositis II
10,6 % Mukositis I
66,7 % kein Befund

Wirkungsweise

Anti-inflammatorisch
Entzündungshemmend

TNF alpha
Interleukin 8
Interleukin β 1
Lipidperoxidation

lokal pro-inflammatorisch
lokale VEGF Expression

Holzhauer et al., Prophylaxe der Chemotherapie assoziierten oralen Mukositis mit einer Mundspül-Lösung aus Traubenkernextrakt (OPC) bei Patientinnen mit Mammakarzinom während Chemotherapie, DZO 01/2015

Komplementäre Therapie der Mukositis mit OPC Mundspül-Lösung

It's all About Science

Abstract accepted for
Poster Presentation June 27th
2015
Kopenhagen



Holzhauser et al., Prophylaxe der Chemotherapie assoziierten oralen Mukositis mit einer Mundspül-Lösung aus Traubenkernextrakt (OPC) bei Patientinnen mit Mammakarzinom während Chemotherapie, DZO 01/2015

Das Hand-Fuß-Syndrom = PPE unter CTX



Schmerzhafte Rötung und
Schwellungen der
Handinnenflächen und/oder
der Fußsohlen

Auch Mißempfindungen wie
Kribbeln und Taubheit

PPE
plantopalmare
Erythrodysästhesie

Grad I – III

Auftreten möglich bei
Chemotherapie mit:

5-FU
Capecitabin
pegyliertes liposomales
Doxorubicin u.a.

Das Hand-Fuß-Syndrom = PPE unter medikamentöser Tumorthherapie



Hanföl bei Hand-Fuß-Syndrom

Caryophyllen = Cannabinoid-Rezeptor-Modulator
mehrfach ungesättigte Fettsäuren

alpha-Linolensäure

gamma-Linolensäure

N-6-Fettsäuren : n-3-Fettsäuren = 3 : 1

in der heutigen Nahrung oft 10 : 1

hoher Gehalt an Tocopherolen

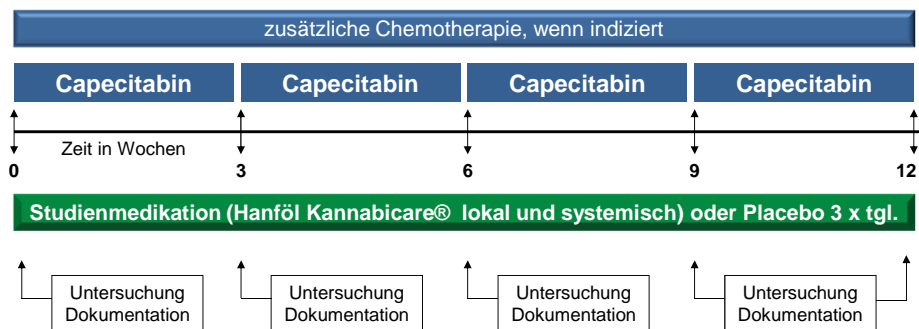
ausgeprägte antioxidative Wirkung

Von Zezschwitz P, Neues von einem alten Bekannten, β -Caryophyllen, Synthese, 56, November 2008, 1141-1144

Evaluierung Hanföl - ein Beitrag zur evidenzbasierten Komplementärmedizin:

HIPOCAT - Studie

Hempseed Oil in the Prevention of Capecitabin Induced Hand-Foot-Syndrom
multizentrisch, randomisiert, doppelblind, plazebokontrolliert
Leitung: Frau Prof. Dr. med. Marion Kiechle



OPC-Extrakt

Indikationen / topische Applikation
Hand-Fuß-Syndrom (PPE)
orale Mukositis

Extrakt aus Traubenkernen / Grape Seed Proanthocyanidin

lokale / topische Anwendung / Bäder + Mundspülungen
fördert die Wundheilung +++

Proanthocyanidin (GSPE) = Antioxidanz
entfaltet „milde“ pro-oxidative Wirkung in der Wunde !

Tenascin +++ Marker für Wundheilung
VEGF +++ Wachstumsfaktor für kapillare Gefäße

Khanna S, Free Radic Biol Med. 2002 Oct 15;33(8):1089-96.

Dermal wound healing properties of redox-active grape seed proanthocyanidins.

Khanna S, Free Radic Biol Med. 2001 Jul 1;31(1):38-42.

Upregulation of oxidant-induced VEGF expression in cultured keratinocytes by a grape seed proanthocyanidin extract.

Mikronährstoffe

Metabolic & Biological Response Modifiers
„Stellschrauben“ des Stoffwechsels und biologischer Abläufe



Bitte effektiv einsetzen ...

**Vortrag als PDF-Datei auf
www.ioz-muenchen.de**

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