

Klinik Bad Trissl / Oberaudorf / Oberbayern
Onkologisches Kompetenzzentrum
Innere Medizin II / Onkologie und Komplementärmedizin
Referent Peter Holzauer



Vortrag als PDF Datei = www.ioz-muenchen.de

...in 4 Wochen



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



8. Warnemünder Tage für Komplementärmedizin

Vom Leitsymptom
zur effektiven supportiven Therapie –
protektive Maßnahmen
bei aggressiven Therapien



4 Leitsymptome / 4 Kasuistiken

Fatigue

Mukositis + HFS

Neurotoxizität

Strahlen induzierte Enteritis

4 Leitsymptome / 4 Kasuistiken

Fatigue
Pankreaskarzinom

Mukositis + HFS
Mammakarzinom

Neurotoxizität
Kolonkarzinom

Strahlen induzierte Enteritis
Zervixkarzinom

Fatigue

Pankreaskarzinom

Falldarstellung / Kostellation

Probleme / Toxizitäten

Grundlagen Fatigue

Lösungen für Leitsymptome

Fatigue

Pankreaskarzinom Fall / Konstellation

Patient / 62 J / m /

inoperables metastasiertes Pankreas-Ca / hep + lymphogen

Chemotherapie 1st line = Gemcitabin + nabPaclitaxel

Fatigue

Neurotoxizität der CTX

Mangelernährung / Kachexie

Schmerzen

Chemotherapie 1st line = Gemcitabin + nabPaclitaxel

CT-Restaging = Ansprechen hep / lymphogen stabil

FATIGUE ein multifaktorielles Syndrom

FATIGUE

Körperliches
Müdigkeitsempfinden

Reduzierte Leistungsfähigkeit , Schwäche,
Kraftlosigkeit, vermehrtes Schlafbedürfnis
ohne Erholungseffekt, Müdigkeitsgefühl

Emotionales
Müdigkeitsempfinden

Antriebslosigkeit, Hilflosigkeit
kein „Kampfgeist“ , Angst

Kognitives
Müdigkeitsempfinden

Konzentrationsstörungen, eingeschränkte
Aufmerksamkeit /„einen müden Kopf haben“



Beeinträchtigung der
Lebensqualität

Rückzug
Soziale Isolation

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.

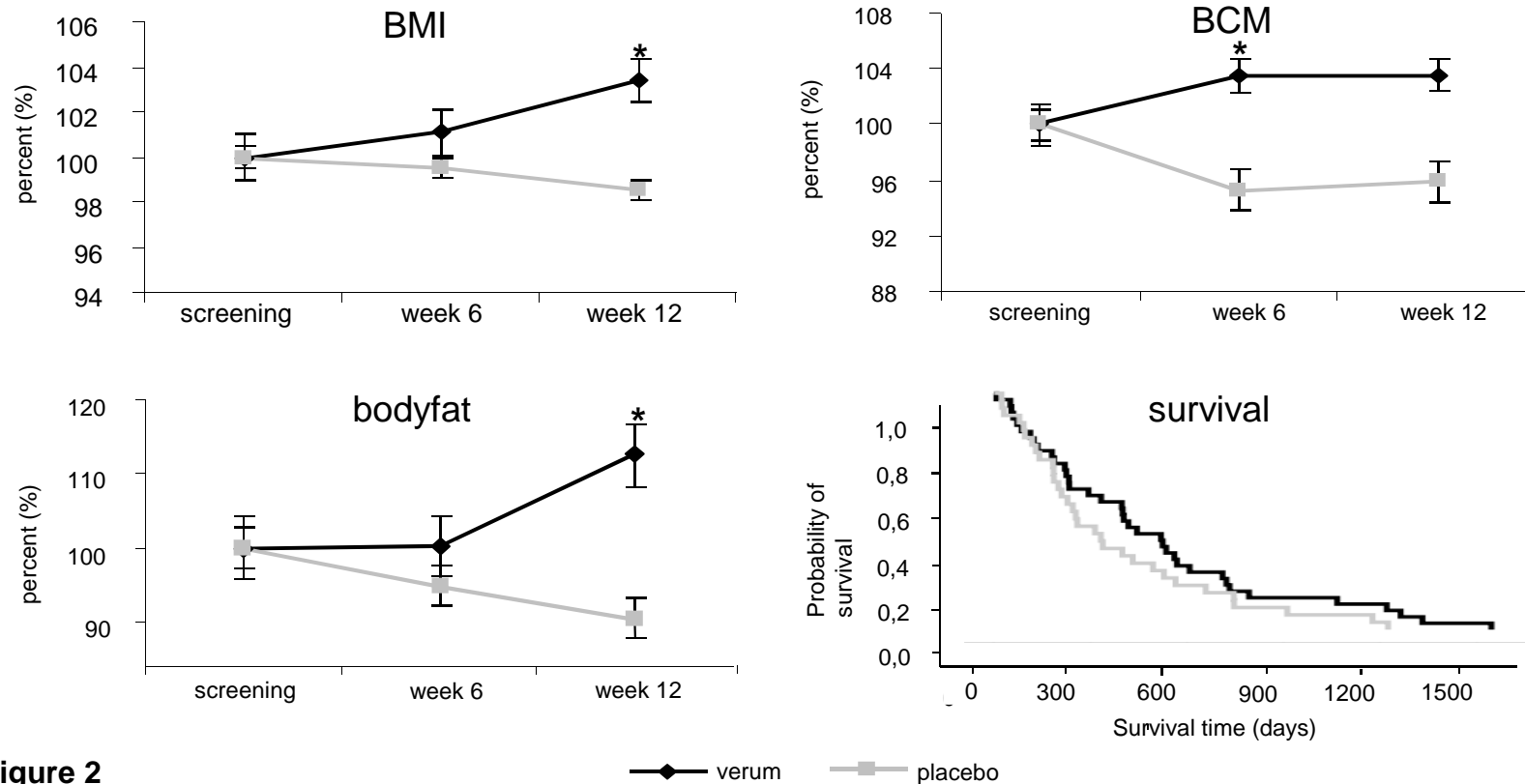


Figure 2

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 ($p < 0.05$).

Beispiel

Inflammation begünstigt

Tumorprogression

Rezidivierung

Metastasierung

Bei den meisten Tumorerkrankungen

anti-inflammatorische

Strategien sind erforderlich

anti-inflammatorische Strategien



Lebenstil
Sport / Bewegung
Ernährung



Mikronährstoffe

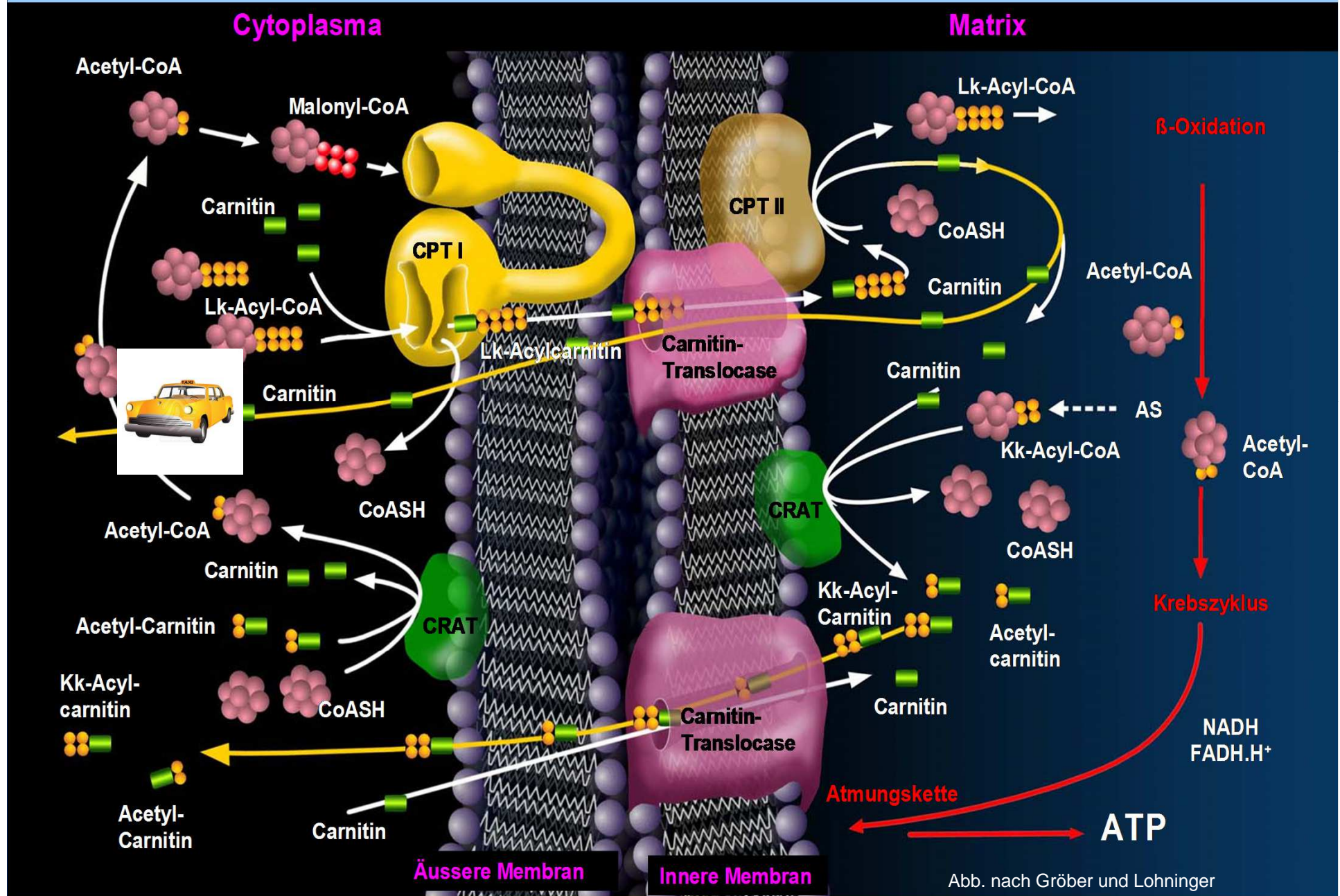
L-Carnitin
Natriumselenit
Omega -3 FA



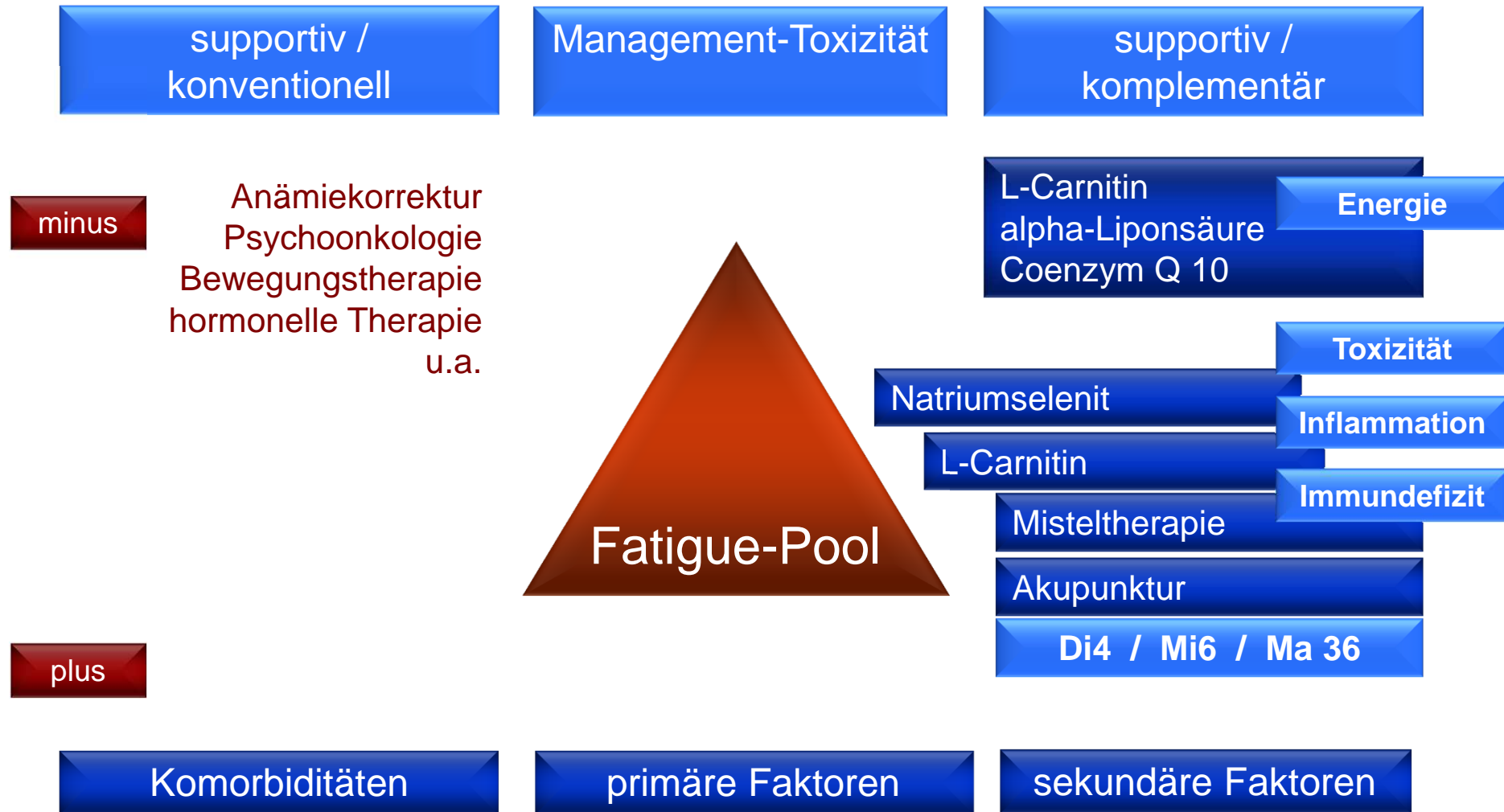
Sekundäre Pflanzenstoffe

Curcumin
Quercetin
Boswellia-Säuren ...

Carnitin-Carrier-System der Mitochondrien



Konzept multimodales Fatigue-Management



Vitamin C Hochdosis i.v. bei Fatigue

Review aus 5 klinischen Studien / 2 Fallstudien

Besserung physischer, emotionaler und kognitiver Funktionen (EORTC QLQ C30 / MFSI)

Besserung Fatigue / Schlafstörungen / AZ

Besserung bei ausgeprägter Erschöpfung

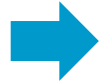
z.B. Dosierungen bei Brustkrebs-Patientinnen
ab 7,5 g Infusion / 4 Wochen

Dosierungsbereich in anderen Studien
7,5 g bis 100 g / 2 x wöchentlich

Durchführung Vitamin C Hochdosis

Titrationsschema nach Gröber / Holzauer

1. Labor: Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase **obligat**



Fatigue-Dosierung

1. Infusion 15 g Ascorbinsäure / 200 ml Ringer-Laktat / 30´

2. + 3. Infusion 30 g Ascorbinsäure / 400 ml Ringer-Laktat / 60´
200 mg / Mg⁺⁺ Chlorid / sulfat (Cormagnesin)
250 ml / 45´ / Prophylaxe vaskuläre Spasmen
1000 mg Ca⁺⁺ p.o. / 30´ vor Ascorbinsäure

4. + 5. Infusion 60 g Ascorbinsäure / 800 ml Ringer-Laktat / 90´
200 mg / Mg⁺⁺ Chlorid / sulfat (Cormagnesin)
250 ml / 45´ / Prophylaxe vaskuläre Spasmen
1000 mg Ca⁺⁺ p.o. / 30´ vor Ascorbinsäure

Dosierungen 75 – 100 g siehe Checkliste Onkologie

Labor: Vitamin C Plasmaspiegel / Zielwert = 300-500 mg/dl

Praxis bei Leitsymptom

Fatigue -Syndrom

Pankreaskarzinom

Vitamin C i.v. 7,5 bis 15 g / 250 NaCl 0,9%

L-Carnitin / 3-4 g p.o. d oder i.v. in 250 ml NaCl 0,9%/KI

alpha-Liponsäure 600 mg p.o. d oder i.v. in 250 ml/KI

Coenzym Q 10 100 bis 200 mg / d

Natriumselenit 300 – 1000 µg p.o. d oder i.v. 500 µg / 1000 µg in 250 ml NaCl 0,9% /KI = Selenspiegel im VB machen!

**Anti-inflammatorische Fettsäuren = SMOF – Lipid / 3,5 h i.v.
MCT-Fette / Sojaöl / Olivenöl / Fischöl = Omega 3-FA**

4 Leitsymptome / 4 Kasuistiken

Fatigue
Pankreaskarzinom

Mukositis + HFS
Mammakarzinom

Neurotoxizität
Kolonkarzinom

Strahlen induzierte Enteritis
Zervixkarzinom

Mukositis + HFS

Mammakarzinom Fall / Konstellation

Patientin / 50 J /

Mamma-Ca, adjuvante Situation, pT1, pN1a, M0, G3

ER 6/12 / 5/12 / Her2neu negativ

BET / ED 2009

Adjuvante CTX mit 4 Zyklen EC / dann 12 x Paclitaxel, q1w

Hämatotoxizität

Kardiotoxizität Epirubin

Neurotoxizität Paclitaxel

Mukositis / Inzidenz 50% Polychemotherapie MaCa

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

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



Praxis Leitsymptom Mukositis

z.B. Mammakarzinom / andere Tumorentitäten

OPC Mundspül-Losung

Traubenkernextrakt / Gänsefingerkraut / Calendula /
Salbei und Lavendel = Ontokur MucoPads 3 x d

Öl-Ziehkur


Hanföl / Nachtkerzenöl = γ -Linolensäure / Arganöl /
Borretschöl = anti-inflammatorisch

Rechtsregulat Mundspülungen

fermentierte Enzyme / Polyphenole / Flavonoide
Rechtsregulat Bio 3 x tgl. Mundspülungen CTX/RT

HFS

Capecitabin / 5FU / peg. lip. Doxorubicin



Entzündliche, schmerzhafte Rötung und
Schwellungen der Handinnenflächen
und/oder der Fußsohlen

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

OPC-Extrakt

Indikationen / topische Applikation

Hand-Fuß-Syndrom (HFS / 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.

Praxis Leitsymptom HFS / PPR

Hand-Fuß-Syndrom / HFS / PPE

Hanföl mit β -Caryophyllen / **lokal/topisch**

Pyridoxin / Vitamin B6 100 – 200 mg/d

OPC basierte Hand-Fuß-Bäder 3 x tgl.

Harnstoffhaltige Creme's

Mapisal Creme = Antioxidanzien-Mischung

Koula-Jenik H/DZO 2010

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

4 Leitsymptome / 4 Kasuistiken

Fatigue
Pankreaskarzinom

Mukositis + HFS
Mammakarzinom

Neurotoxizität
Kolonkarzinom

Strahlen induzierte Enteritis
Zervixkarzinom

Neurotoxizität

Kolonkarzinom

Fall / Konstellation

Patient / 65 J

Kolonkarzinom mit LK-Befall, adjuvante Situation,
Stadium III

Adjuvante CTX mit 12 Zyklen FOLFOX 4, q2w
Folinsäure / 5FU / Oxaliplatin

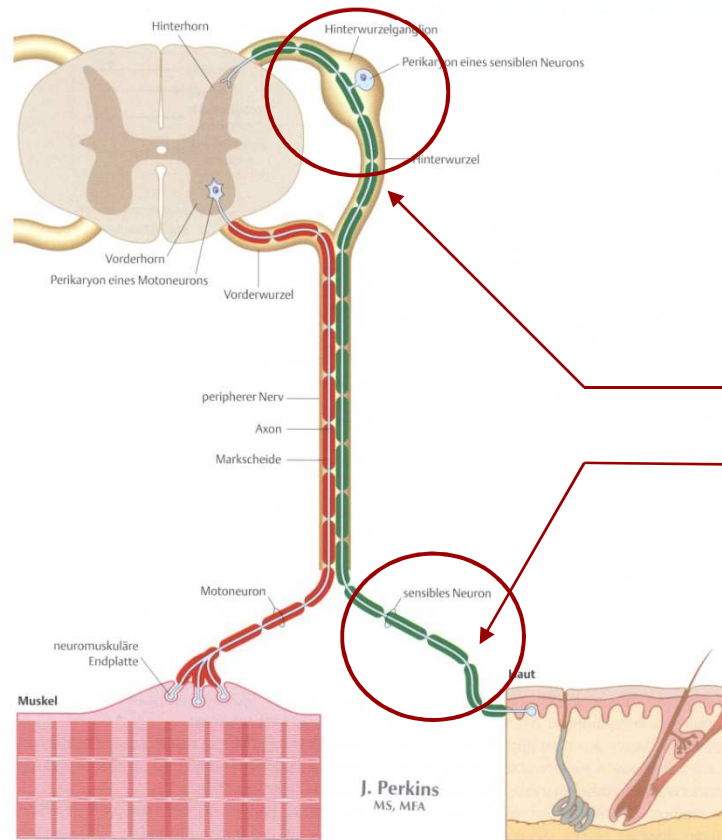
Hämatotoxizität

Hand-Fuß-Syndrom **5FU**

Neurotoxizität Oxaliplatin

Mukositis

Rückenmark und 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.

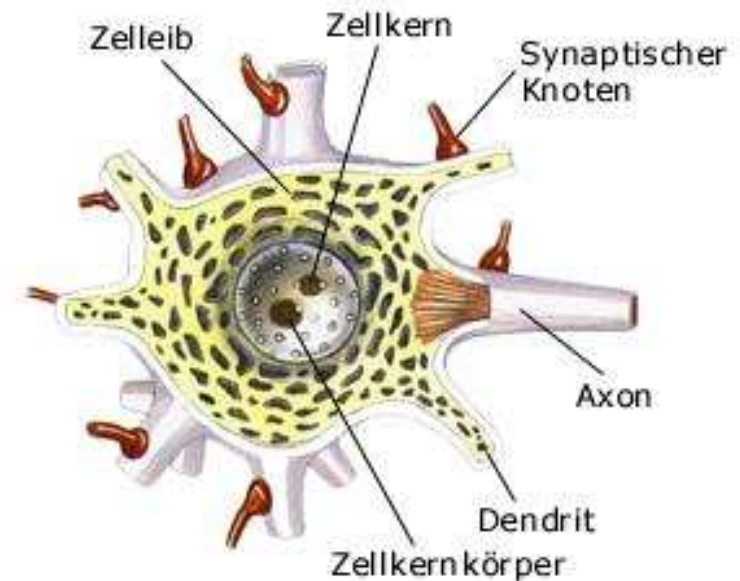
Missempfindungen
Gefühlsstörungen
Tiefensensibilität
Schmerzen

Myelinscheide



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

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)

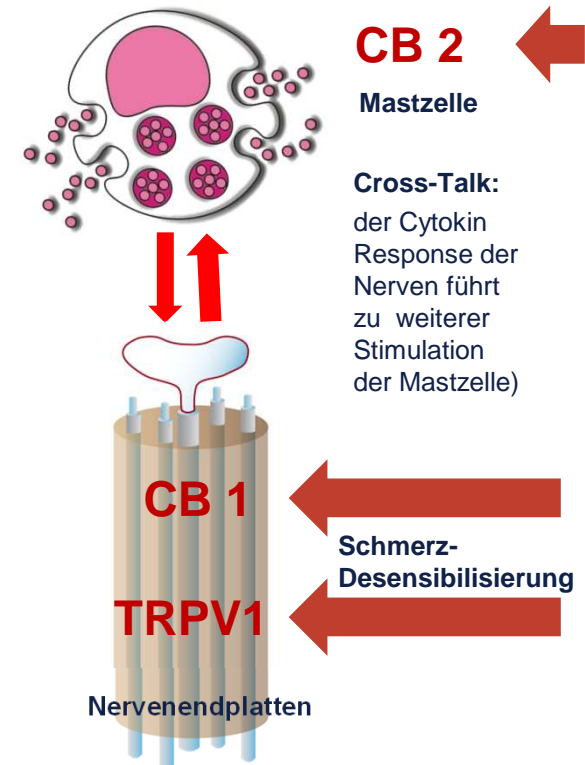
in Immunzellen / Mastzellen

Hemmung Mastzell-Degranulation durch
endogene Cannabinoide = PEA / Adelmidrol

Vanilloid-Rezeptor = TRPV 1

an freien Nervenendigungen / Nozirezeptoren

Desensibilisierung durch **endogene Cannabinoide**



Praxis Leitsymptom Neurotoxizität

Periphere sensible Polyneuropathie durch CTX

Mg⁺⁺ / Ca⁺⁺ Infusionen vor und nach Oxaliplatin

Benfotiamin = B1 prodrug / 300 mg/d

L-Carnitin 3-4 g oral / oder i.v. KI in 250 NaCl 0,9%

Cannabinoid-Rezeptor-Modulatoren (Kapdolen Creme)

a-Liponsäure 600 mg oral/d oder i.v.in 250 NaCl 0,9

Glutamin 10-15 g/d

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

Vidal-Casariiego A et al. Efficacy of glutamine in thr prevention of acute radiation enteritis, JPEN J Parenter Nutr. 2013 Mar. 7

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

4 Leitsymptome / 4 Kasuistiken

Fatigue
Pankreaskarzinom

Mukositis
Mammakarzinom

Neurotoxizität
Kolonkarzinom

Strahlen induzierte Enteritis
Zervixkarzinom

Strahlen induzierte Enteritis

Zervikarzinom / Fall / Konstellation

Patientin / 45 J

lymphogen paraaortale Lymphknotenmetastasierung

Harnleiterschiene links, nicht vorbestrahlt

Konzept: Radiochemotherapie mit Cisplatin 40 mg/m² q1w

Hämatotoxizität = Natriumselenit

Nephrotoxizität = Cisplatin = Natriumselenit

Strahlen induzierte Enteritis = Natriumselenit / Glutamin

Neurotoxizität = Cisplatin / L-Carnitin

Fatigue = L-Carnitin / HD Ascorbinsäure

Selenmetaboliten und Oxidationsstufen

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

Selenspiegel im Verlauf unter Strahlentherapie bei Patientinnen mit Brustkrebs

Selenspiegel (S) vor RT

mean all pts. = 86,4 µg/L
n = 209 pts.

Selenspiegel (S) nach RT

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 !

Natriumselenit bei gynäkologischen Tumoren und Strahlentherapie

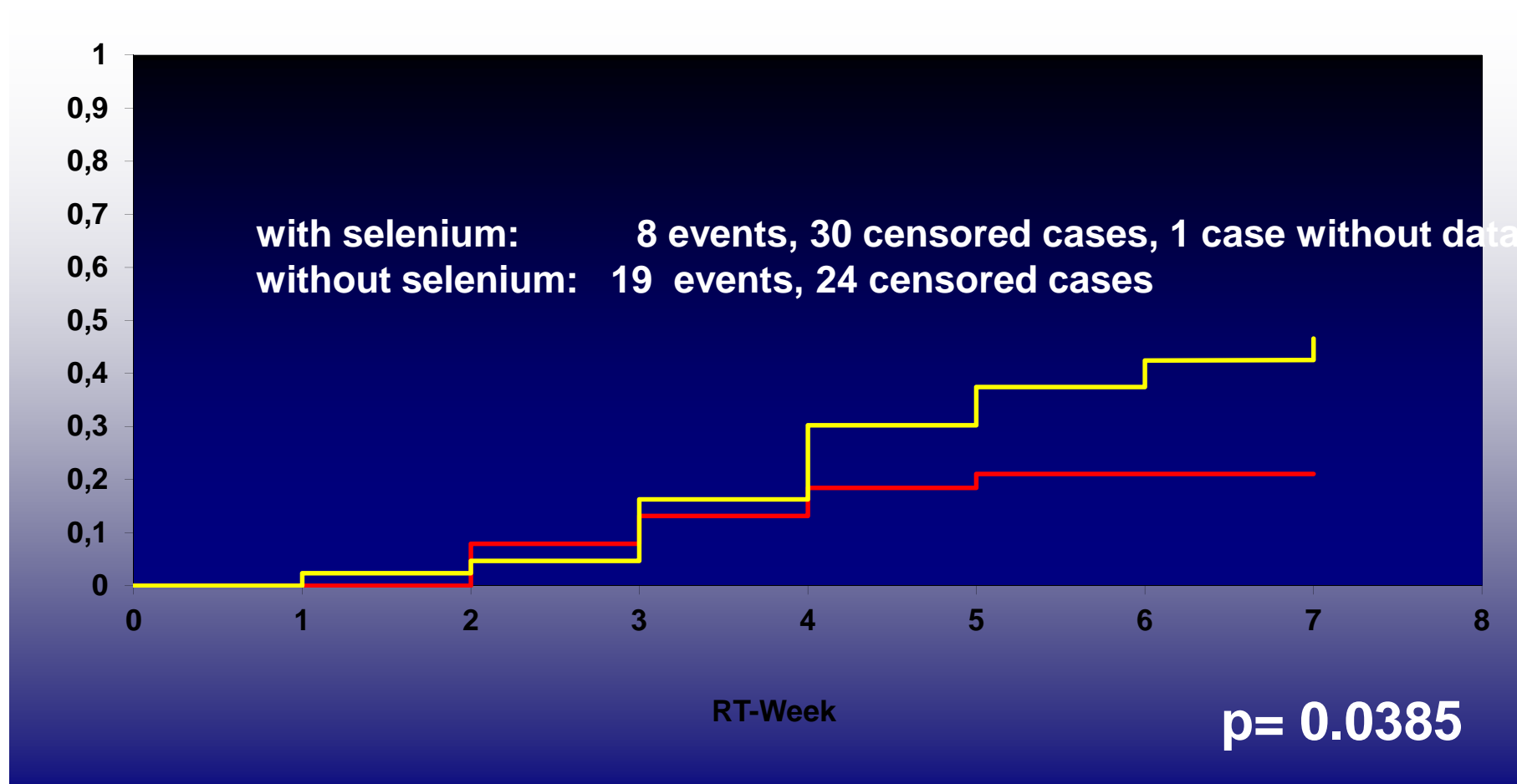
Selenwerte VB / Normbereich: 100-160 µg/l

	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

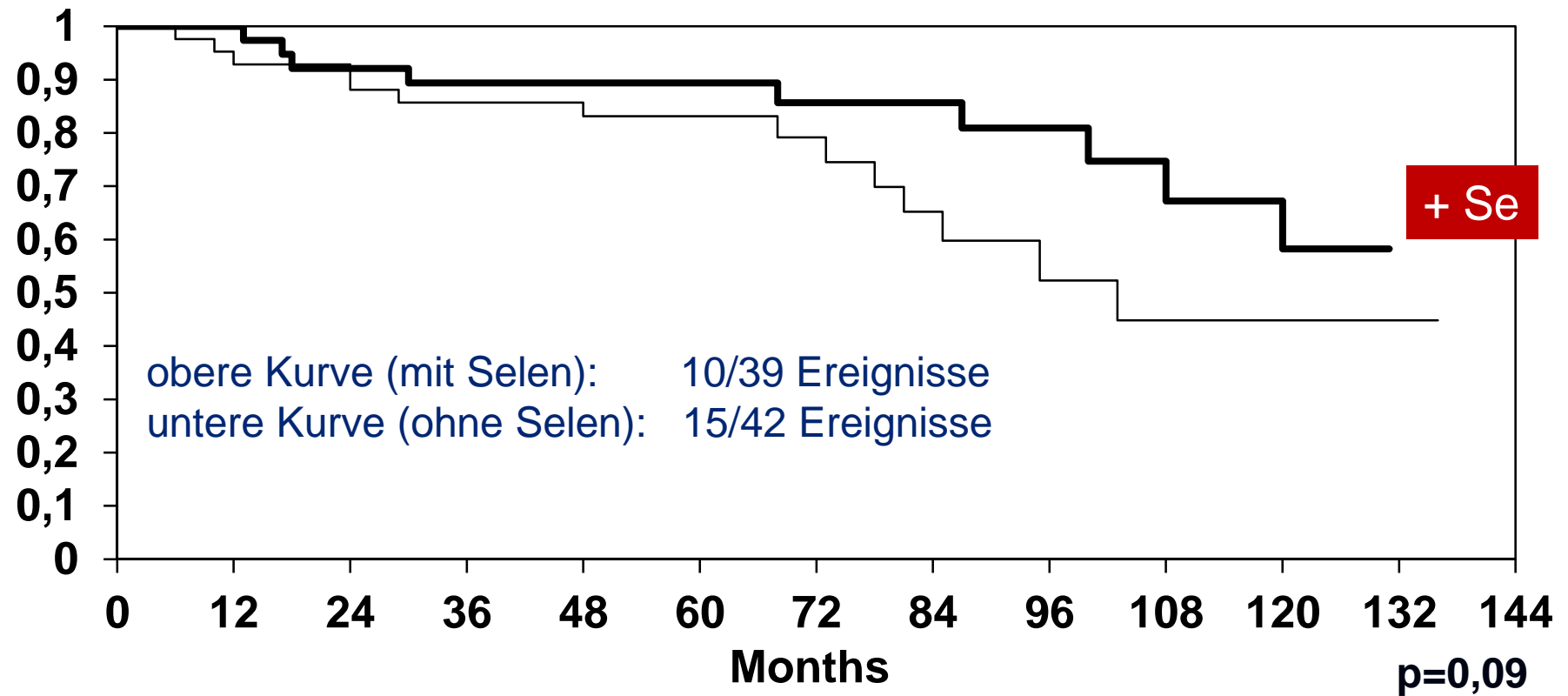
Incidence of at least diarrhea CTC 2



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

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?

Praxis bei Leitsymptom

Strahlen induzierter Enteritis

z.B. Zervixkarzinom / Endometriumkarzinom / Rektumkarzinom

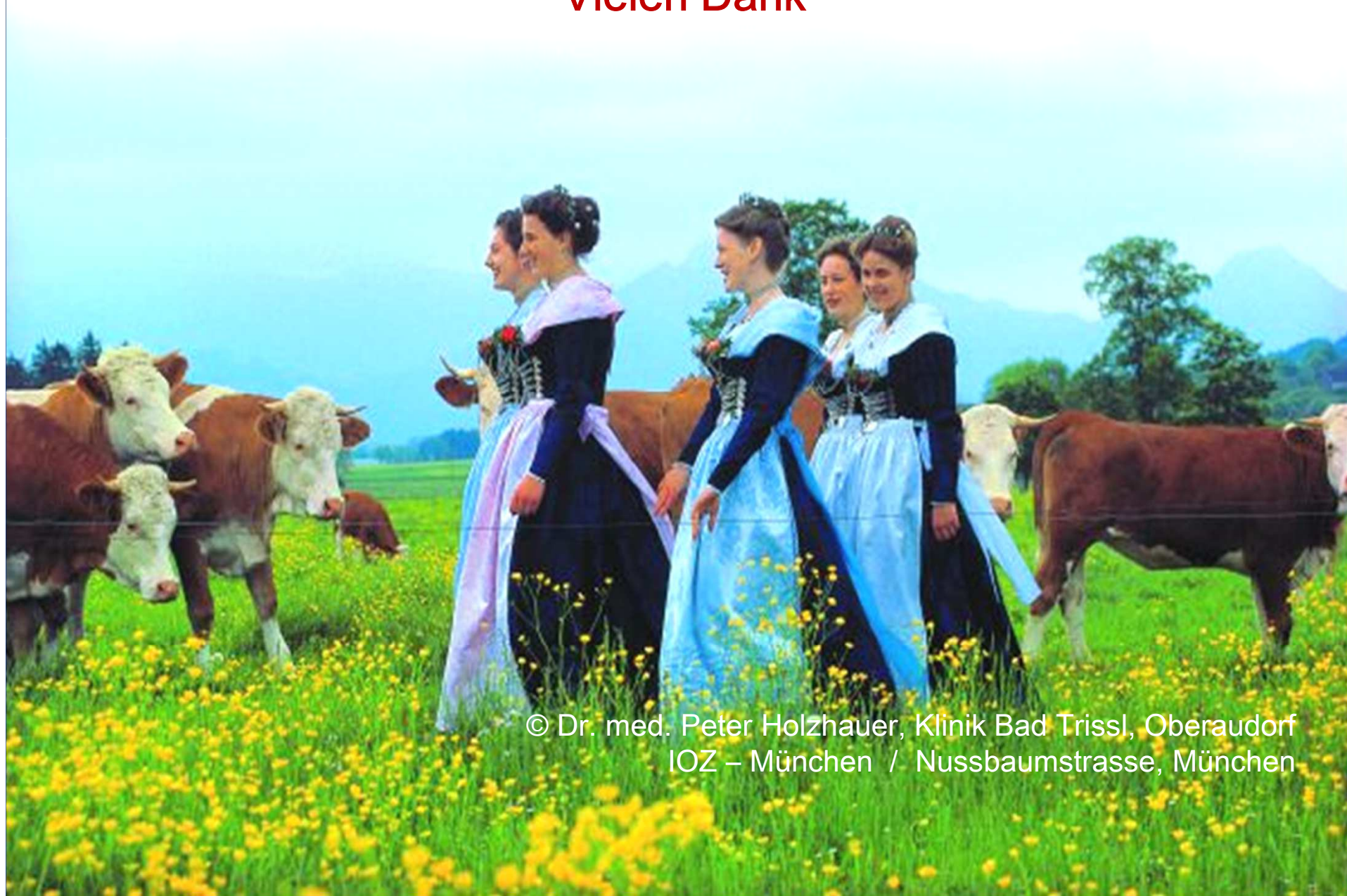
Natriumselenit 500 – 1000 µg 1 h vor RT

Fettlösliche Vitamine supplementieren / A, D, E, K

MCT-Fette = Verminderung Steatorrhö / 10-150 g/d steigern
Omega-3-FA 2 g/d

Glutamin 15 g / d = Verminderung Diarrhoe
unklar = erhöhtes Rezidivrisiko?

Vielen Dank



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