



Patientinnen Tag Integrative Onkologie  
Frauenklinik MRI  
07.05.2017

## Komplementärmedizin

Definition

**Mukositis**

Erscheinungsbild

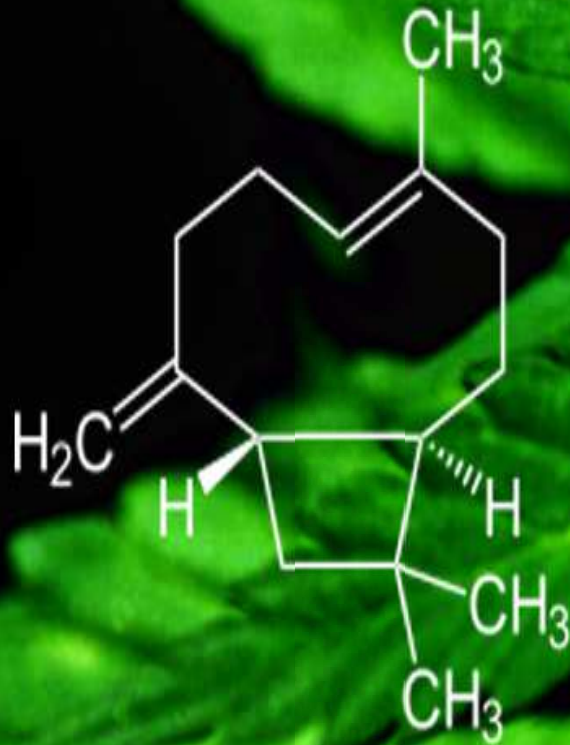
**Hand-Fuß-Syndrom**

Behandlung

**Neuropathie**

Dr. Peter Holzhauer, Klinik Bad Trissl, Oberaudorf /  
Praxen = IOZ München / Medicum Rosenheim

# Beta-Caryophyllene



Entzündungshemmung  
als Behandlungsprinzip

# Chemotherapie induzierte Mukositis

## **Pathophysiologie / Terminologie / Begriffe**

was bedeuten die Begriffe?

### **Mukositis**

Entzündung der Schleimhaut  
auch Rachen / Darm / Nase ...

### **orale Mukositis**

Entzündung der Schleimhaut  
bedingt durch Chemotherapie / Strahlentherapie ...

### **Stomatitis**

Entzündung des gesamten Mundgewebes  
auch z.B. allergisch bedingt

# **Pathophysiologie**

## **Terminologie / Begriffe / Klinik**

### **Mukositis durch Chemotherapie**

Auftreten 1 bis 2 Wochen nach Beginn Chemotherapie  
weicher Gaumen  
Zungen-Unterseite  
Schleimhaut der Wangen

### **Mukositis durch Strahlentherapie**

abhängig von der erreichten Strahlendosis / ab 15-20 Gy  
Lokalisation = jeder Bereich innerhalb des Bestrahlungsgebietes kann betroffen sein

# Chemotherapie induzierte Mukositis bei Brustkrebs

## Inzidenz / Häufigkeit

40-50% bei konventioneller Dosierung

70% bei Hochdosis - Protokollen

## Klinik / Beschwerden

Rötungen der Schleimhäute = Entzündung

Ulzerationen + Schmerzen = Zerstörung

Erschwerte Nahrungsaufnahme

## Verschiedene Schweregrade

nach NCI / CTC Kriterien



# NCI CTC – Kriterien orale Mukositis

## 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

# Entstehung und Ablauf der Mukositis

Komplexe biologische Prozesse in 5 Phasen

## **Initiierung**

Schädigung der Zellen und der DNA des Schleimhautgewebes durch Sauerstoffradikale

## **Aktivierung von Entzündungsabläufen**

NF-kappaB = Hauptschalter der Entzündung, Entzündungsbotsstoffe = Zytokine, weitere Zellschädigung

## **Verstärkung / Amplifikation der Entzündungsreize**

durch die zunehmende Zellschädigung wird die Entzündungskaskade weiter unterhalten NFkappaB +++

## **Ulzeration und Inflammation = Entzündung**

Verletzung und Zerstörung der Schleimhaut = Ulkus / Geschwür  
bakterielle Besiedlung / sehr schmerzhaft  
**keine Nahrungsaufnahme mehr möglich**

# Entstehung und Ablauf der Mukositis

Komplexe biologische Prozesse in 5 Phasen

## **Phase 5 Wundheilung**

Tritt nach Beeindigung der Chemotherapie / Strahlentherapie ein.

Schleimhautschädigung bleibt aber bestehen.

Schleimhaut ist bei erneuter Therapie immer anfälliger als vor der ersten Schädigung

Banner C et al., Pharmazeutische Zeitung online, Ausgabe 31/2009  
Tumorthherapie: Quälende Schleimhautschäden verhindern



# Effektive Basisprophylaxe

Was kann ich selber tun?

## Reinigung / Spülung / Pflege

**Reinigung der Zähne** mit weicher Bürste

Bürste wöchentlich erneuern = Bakterien!

Keine Zahnseide!

Fluorierte Zahnpasta / nicht aromatisiert

## Mundspülung

Wasser, Wasser mit Kochsalz und Natriumbikarbonat

milder Tee / **kein saures oder alkoholhaltiges Mundwasser**

## Lippenpflege

mit Fettcreme / Butter / Olivenöl / Hanföl

# Effektive Basisprophylaxe

Hilfreiche Empfehlungen und Leitlinien der  
**MASCC** Multinational Association of Supportive Care in Cancer

[http://www.mascc.org/assets/documents/MukositisGuidelinesMASCC\\_German.pdf](http://www.mascc.org/assets/documents/MukositisGuidelinesMASCC_German.pdf)

<http://www.mascc.org/mucositis-guidelines>



Banner C et al., Pharmazeutische Zeitung online, Ausgabe 31/2009  
Tumorthherapie: Quälende Schleimhautschäden verhindern

---

Zurück zu den Syndromen  
Was haben sie gemeinsam?

**Mukositis**

**Hand-Fuß-Syndrom**

**Neuropathie**

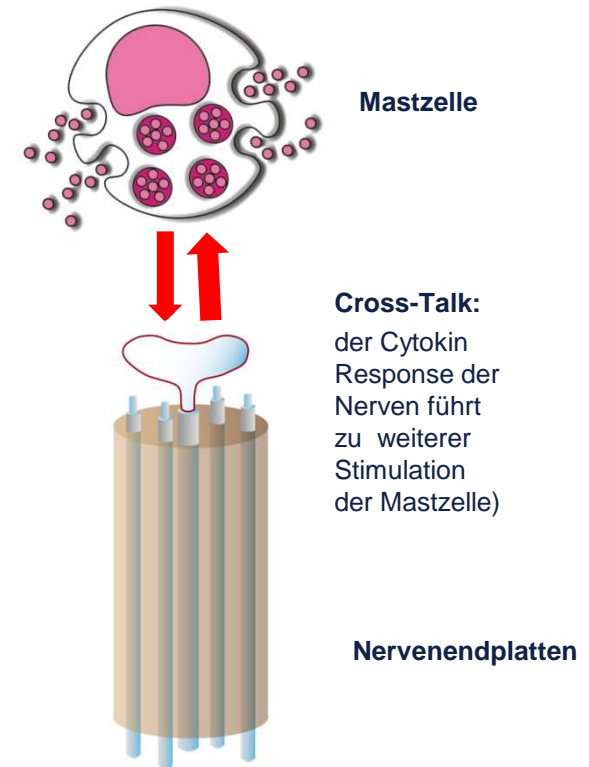
Nervenschädigung

**Entzündung**  
**Inflammation**

# Die Mastzelle als ein wesentlicher Vermittler der Nebenwirkungen bei Entzündung

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.



Was haben sie gemeinsam?

**Mukositis**

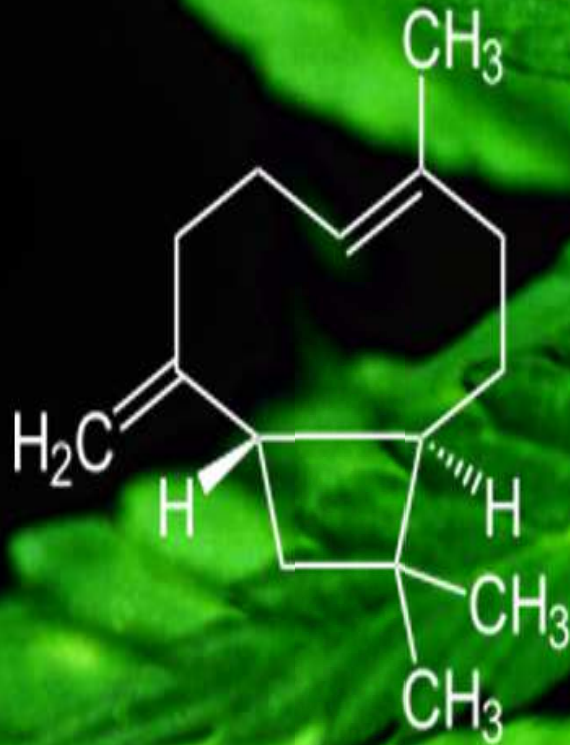
**Hand-Fuß-Syndrom**

**Neuropathie**

Nervenschädigung

**Entzündung**  
**Inflammation**

# Beta-Caryophyllene



Hilfe durch  
Komplementärmedizin

Mundspülungen mit OPC  
Öl-Zieh-Kuren Hanföl

Verschiedene Präparate  
geeignete Kombinationen

Mukositis = Entzündungshemmung  
als Behandlungsprinzip

# OPC-Extrakt

Mundspül-Lösung aus Weintraubenkern-Extrakt

Indikationen / topische Applikation  
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.

# Komplementäre Therapie der Mukositis

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

## Effekt Fall-Kontroll-Studie:

57 Patientinnen  
Standardchemotherapie

## Erwartete Mukositis III:

**40 – 50 %**

## mit OPC Mundspülung

**22,8 % Mukositis II**

10,6 % Mukositis I

66,7 % kein Befund

## Wirkungsweise

Anti-inflammatorisch  
Entzündungshemmend

TNF alpha

Interleukin 8

Interleukin  $\beta$ 1

Lipidperoxidation



lokal pro-inflammatorisch  
lokale VEGF Expression





# 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

# Nebenwirkungs-Management medikamentöse Tumorthherapie

Mukositis / Hautexantheme / „Rash“ / Akne

## Rechts - Regulat®

fermentiertes, flüssiges Konzentrat aus  
Früchten, Nüssen, Gemüsen



**Kaskaden-Fermentation** der enzymreichen Ausgangsstoffe  
in Gegenwart von Mikroorganismen



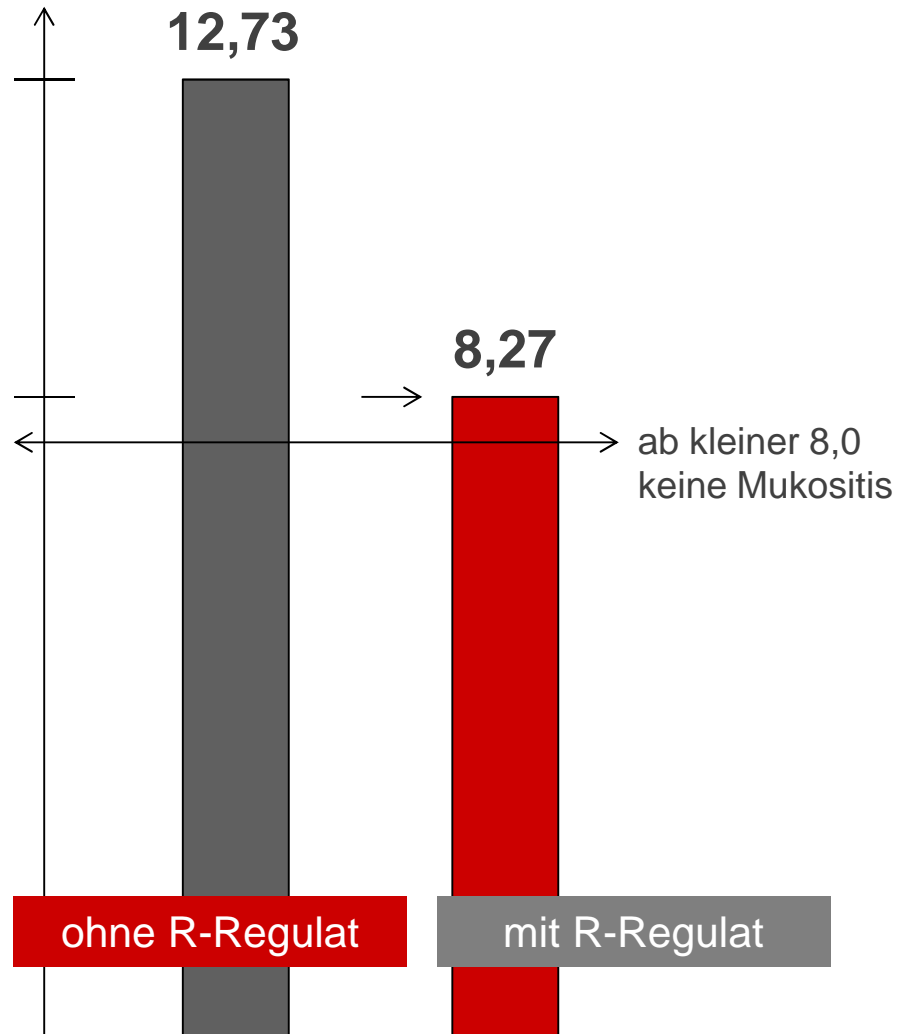
Aminosäuren, Peptide, Polyphenole, Flavonoide,  
Peptidoglykane

# Nebenwirkungs-Management medikamentöse Tumorthherapie

## Orale Mukositis

Score Mukositis ab Grad II  
n = 11

## Rechts - Regulat®



Anwendungsbeobachtung  
zum Thema Mukositis

### Praxis:

lokale mehrfache  
Mundspülungen 3 x tgl.

Therapiezeitraum  
3 – 4 Wochen

# Mundspüllösung orale Mukositis

## Rezeptur des IOZ München

Rp.

Salbeidecoct 100,0 g

Pfefferminzöl 4 Tropfen

Melissenöl 3 Tropfen

Dexapanthenol 10,0 g

Xylocain 4% 5 g

Methyl PHB 0,2 g

Tylopur C 30 1,0 g

Cremophor RH 40 0,4 g

Aqua des ad 200,0 g

Dos.: 1 Teelöffel mit ½ Glas Wassern

# 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)

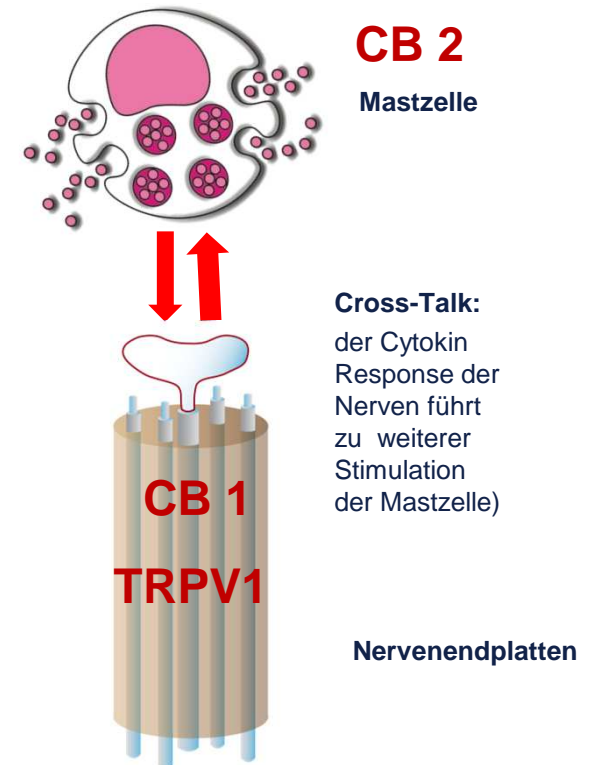
in Immunzellen / Mastzellen

Hemmung Mastzell-Degranulation durch  
endogene Cannabinoide = PEA / Adelmidrol

## Vanilloid-Rezeptor = TRPV 1

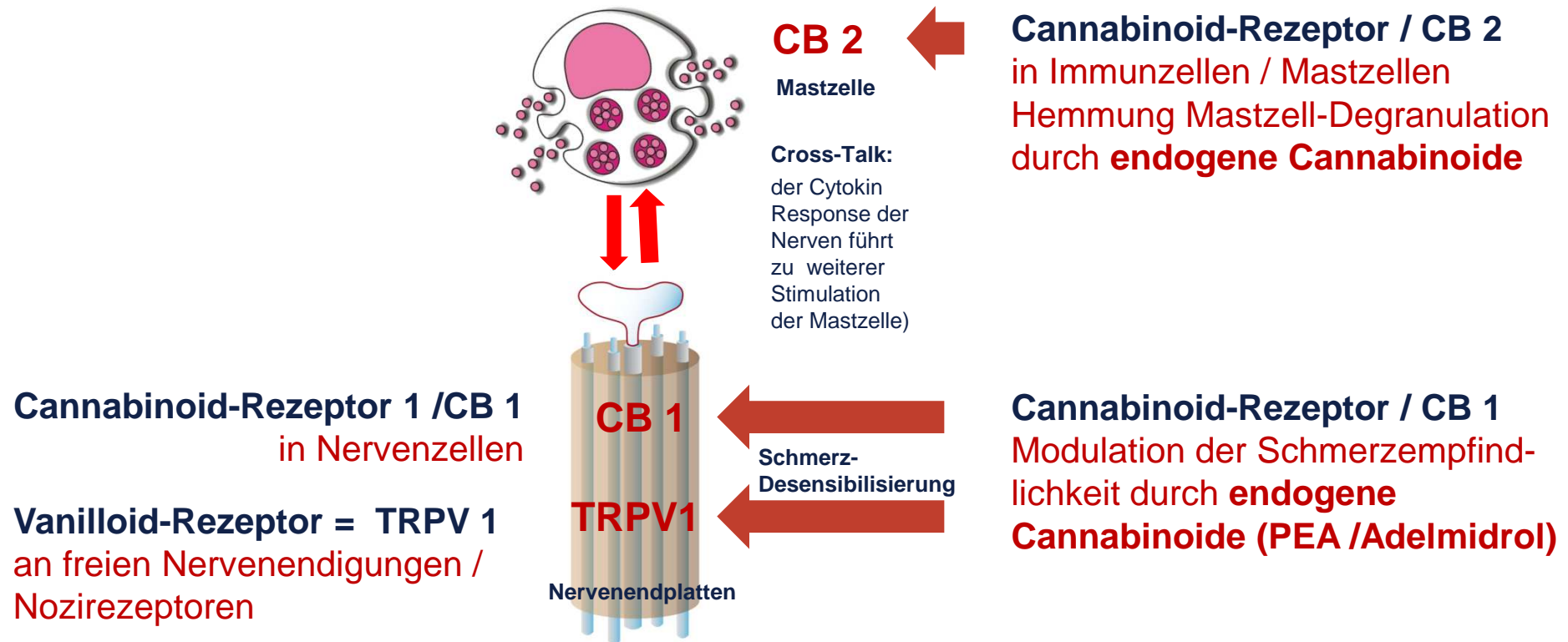
an freien Nervenendigungen / Nozirezeptoren

Desensibilisierung durch endogene Cannabinoide



# Cannabinoid-Rezeptor-Modulatoren

Hanföl mit Caryophyllen – Öl-Ziehkur  
und Mundspül-Lösung mit Endocannabinoiden



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

[J Neurosci.](#) 2012 May 16;32(20):7091-101. doi: 10.1523/JNEUROSCI.0403-12.2012.

Cannabinoid type-1 receptor reduces pain and neurotoxicity produced by chemotherapy, [Khasabova IA](#)

# Chemotherapie induziertes Hand-Fuss-Syndrom

Pathophysiologie / Terminologie / Begriffe  
was passiert da überhaupt

**PPE = palmo – plantare - Dysästhesie  
Hand-Fuß-Syndrom / HFS**

Pathophysiologie nicht genau geklärt:

Hand- und Fußflächen sind einer stärkeren mechanischen Belastung ausgesetzt. Mikrokapillaren, die durch ganz normale Alltagsaktivitäten wie Gehen oder Greifen verletzt sind, ermöglichen den Austritt toxischer Substanzen, die dann im umgebenden Gewebe akkumulieren.

Viele chemotherapeutische Substanzen konzentrieren sich in exokrinen Schweißdrüsen oder -gängen. Handflächen und Fußsohlen haben eine relativ hohe Konzentration an exokrinen Drüsen. Das Ergebnis von Biopsien bei Hand-Fuß-Syndrom zeigt jedoch, dass eine generelle Veränderung der exokrinen Drüsen im Allgemeinen nicht



Was mach ich  
bei einem  
**HAND-FUSS-  
SYNDROM ?**



# Das Hand-Fuß-Syndroms = PPE unter CTX



Schmerzhafte Rötung und Schwellungen der Handinnenflächen und/oder der Fußsohlen

Auch Mißempfindungen wie Kribbeln und Taubheit


**PPE**  
plantopalmare  
Erythrodyästhesie

Grad I – III

Auftreten möglich bei  
Chemotherapie mit:

**5-FU**  
Capecitabin  
pegyliertes liposomales  
Doxorubicin u.a.

Das Hand-Fuß-Syndrom = PPE unter medikamentöser Tumortherapie



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

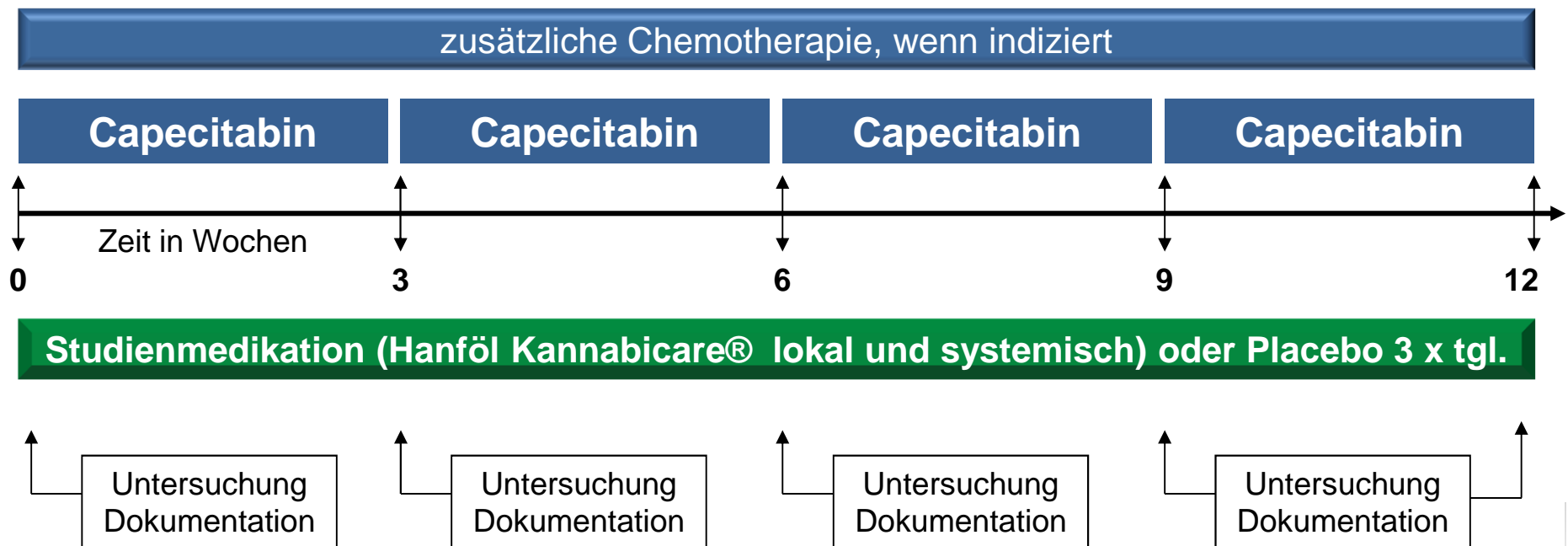
ausgeprägte antioxidative Wirkung

# HIPOCAT - Studie

Hempseed Oil in the Prevention of Capecitabine Induced Hand-Foot-Syndrom

multizentrisch, randomisiert, doppelblind, plazebokontrolliert

Leitung: Frau Prof. Dr. med. Marion Kiechle



# OPC-Extrakt

Hand-und Fußbäder mit aufgebrühtem Sud aus OPC Extrakt

Indikationen / topische Applikation

Hand-Fuß-Syndrom (PPE (HFS))

**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.

# NEUROTOXIZITÄT

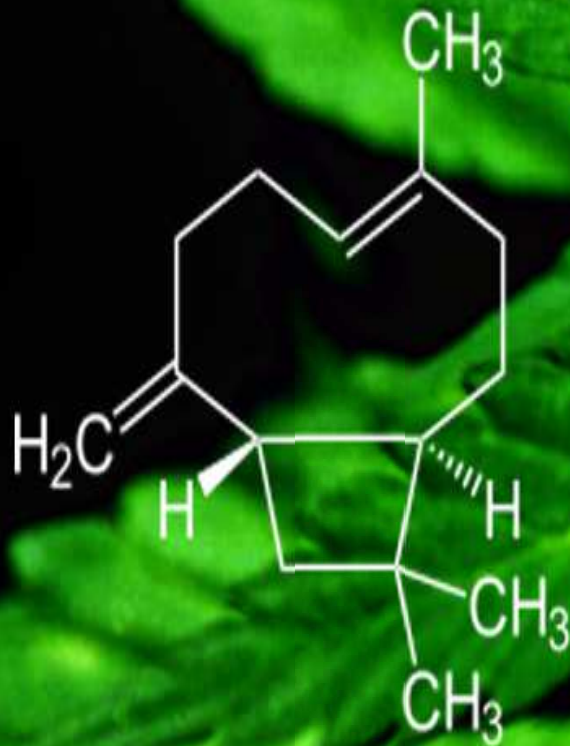
durch medikamentöse Tumorthherapie

**Oft verwechselt mit Hand-Fuß-Syndrom**

teilweise ähnliche Symptome  
entzündlicher Prozess

Missempfindungen  
Gefühlsstörungen  
Tiefensensibilität  
Schmerzen

# Beta-Caryophyllene



**Entzündungshemmend**  
**Bindung an CB 2**  
**Rezeptoren**  
dadurch günstiger  
Effekt auf:

**Schmerzen**  
**Schleimhautschutz**  
**Nervenschädigungen**  
**neuritische Schmerzen**

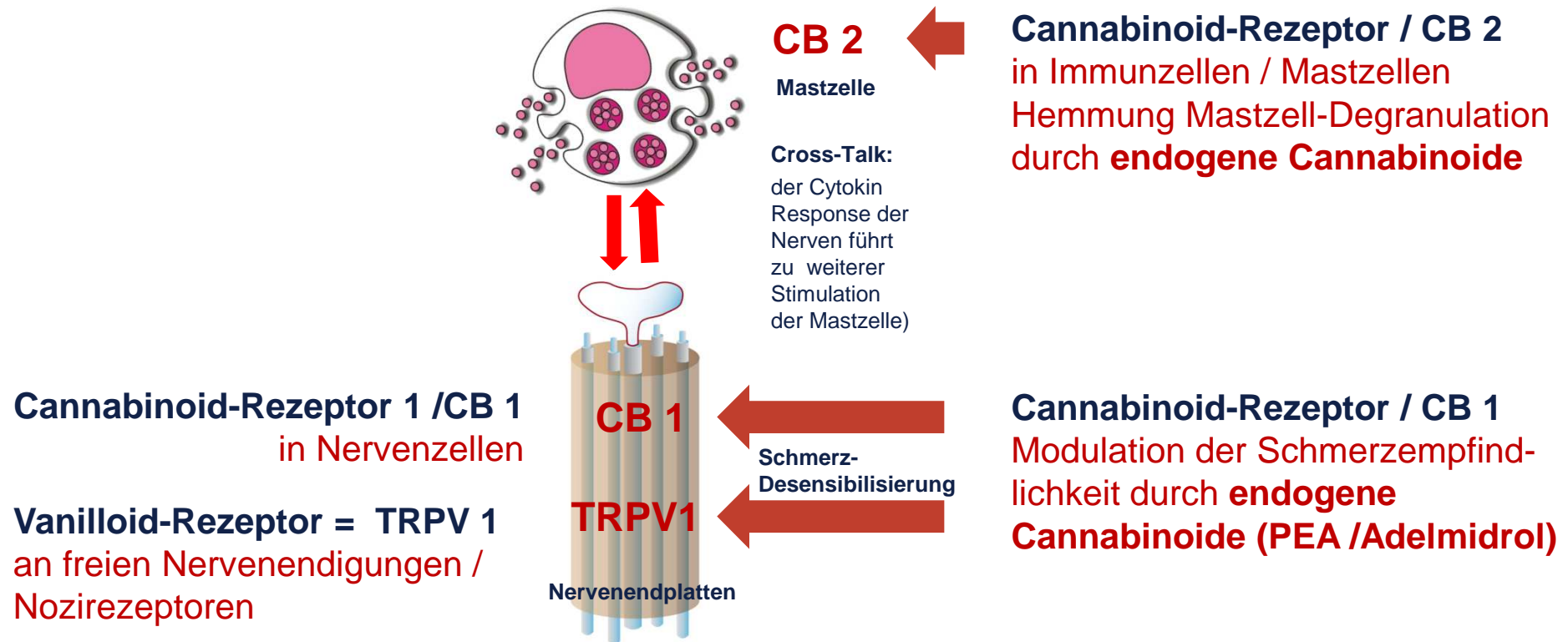
## Beta – Caryophyllen

Terpenoid aus der Hanfpflanze

# Cannabinoid-Rezeptor-Modulatoren

Hanföl mit Caryophyllen

lokale Einreibung mit Endocannabinoiden



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

[J Neurosci.](#) 2012 May 16;32(20):7091-101. doi: 10.1523/JNEUROSCI.0403-12.2012.

Cannabinoid type-1 receptor reduces pain and neurotoxicity produced by chemotherapy, [Khasabova IA](#)



# Take Home Empfehlungen

## Mukositis

Basispflege / Prophylaxe

OPC Mundspülungen

Öl-Ziehen mit ätherischem Hanföl

Mundspüllösungen nach Rezeptur / MASCC

Benzydamin (Tantum verde)

## Hand-Fuß-Syndrom

Bäder mit OPC Extrakt

lokale Anwendung von ätherischem Hanföl

Mapisal-Creme

## Neuropathie

lokale Anwendung von Endocannabinoiden = Creme

lokale Anwendung von ätherischem Hanföl



**Vielen Dank**

**Klinik Bad Trissl**  
**[peter.holzhauser@klinik-bad-trissl.de](mailto:peter.holzhauser@klinik-bad-trissl.de)**

**IOZ München, Nussbaumstrasse 12**  
**[info@ioz-muenchen.de](mailto:info@ioz-muenchen.de)**

**Ab Mittwoch**  
**Vortrag als PDF**  
**[www.ioz-muenchen.de](http://www.ioz-muenchen.de)**