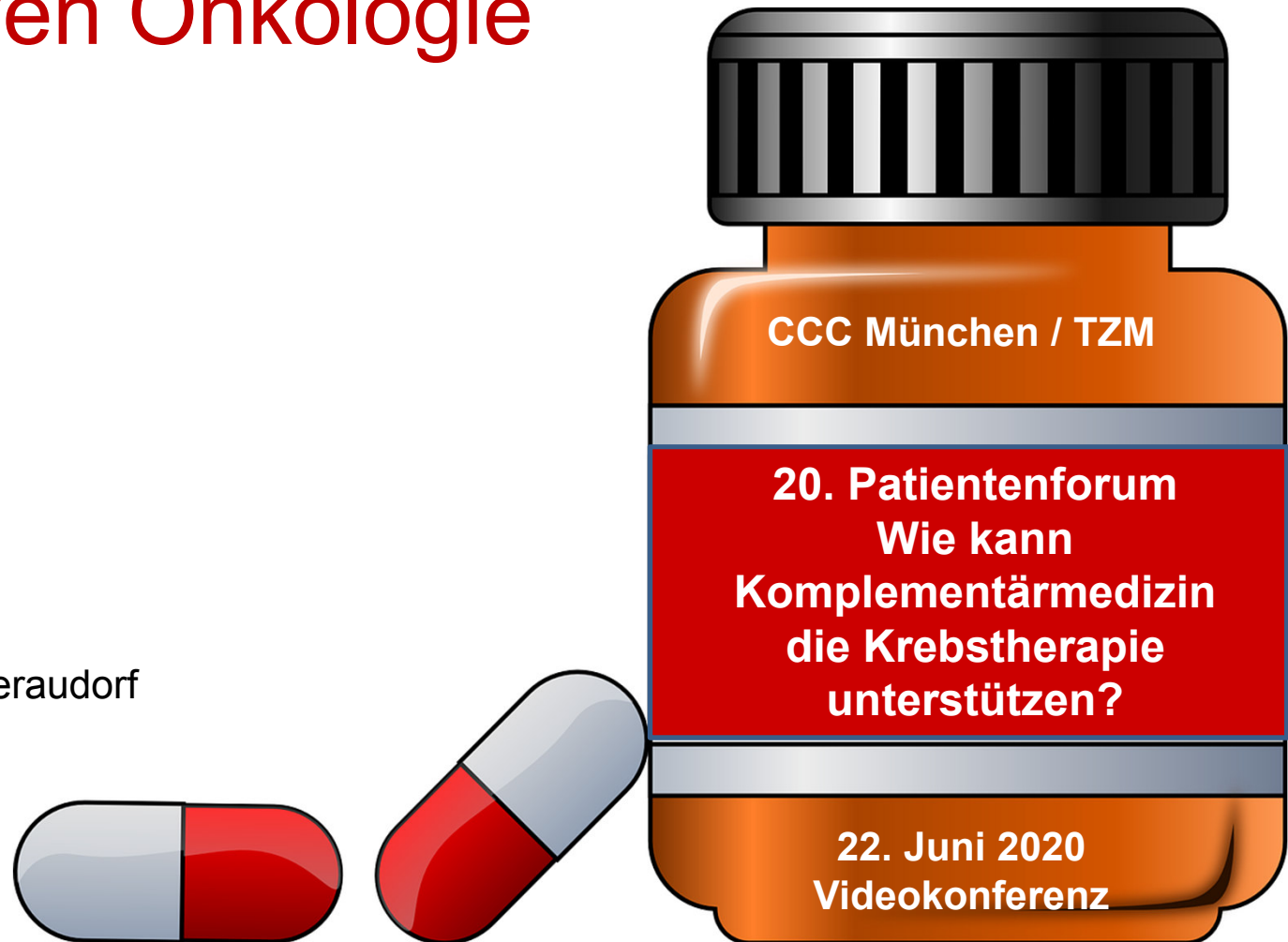


Mikronährstofftherapie als supportive Option in der Integrativen Onkologie

Dr. Peter Holzhauer
Klinik Bad Trissl, Oberaudorf
IOZ München



Komplementärmedizin

Rationale Komplementärmedizin

Interaktionen Wechselwirkungen

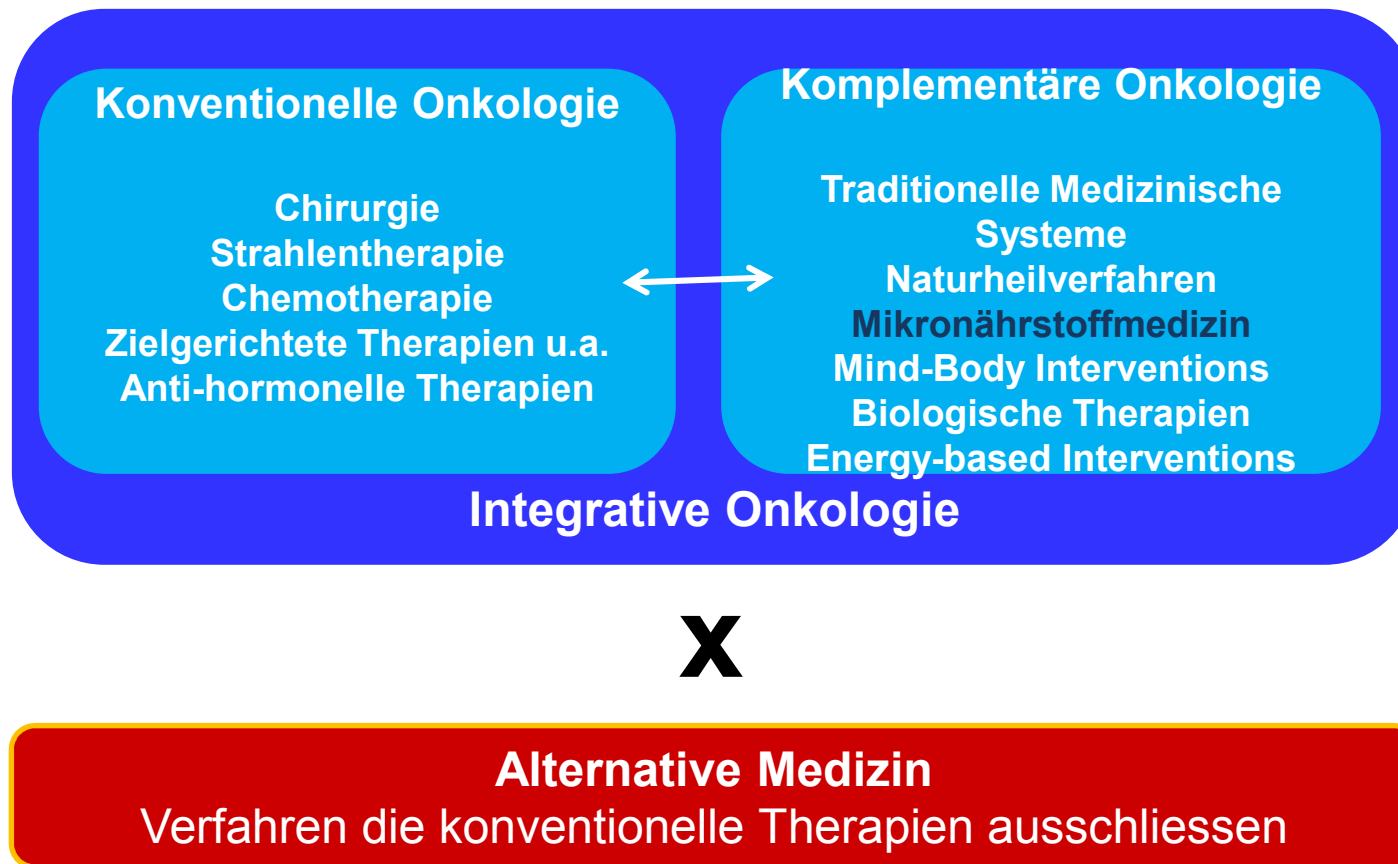
Management Neurotoxizität

Mukositis / Hand-Fuss-Syndrom

Selen und Strahlentherapie

Immunrelevante Mikronährstoffe

Integrative Onkologie versus Alternativmedizin



Hack, C.C., et al.: Integrative Medizin in der gynäkologischen Onkologie – Möglichkeiten und Grenzen
Teil 1. TumorDiagn. U. Ther. 35: 337 – 344 (2014)

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

Komplementärmedizin

Rationale Komplementärmedizin

Interaktionen Wechselwirkungen

Management Neurotoxizität

Mukositis / Hand-Fuss-Syndrom

Selen und Strahlentherapie

Immunrelevante Mikronährstoffe

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 Tumorthherapie und Mikronährstoffen

Ifosfamid und L-Carnitin

Taxanen und Vitamin D



Platinsubstanzen und L- Carnitin

Doxorubicin und L-Carnitin

Komplementärmedizin

Rationale Komplementärmedizin

Interaktionen Wechselwirkungen

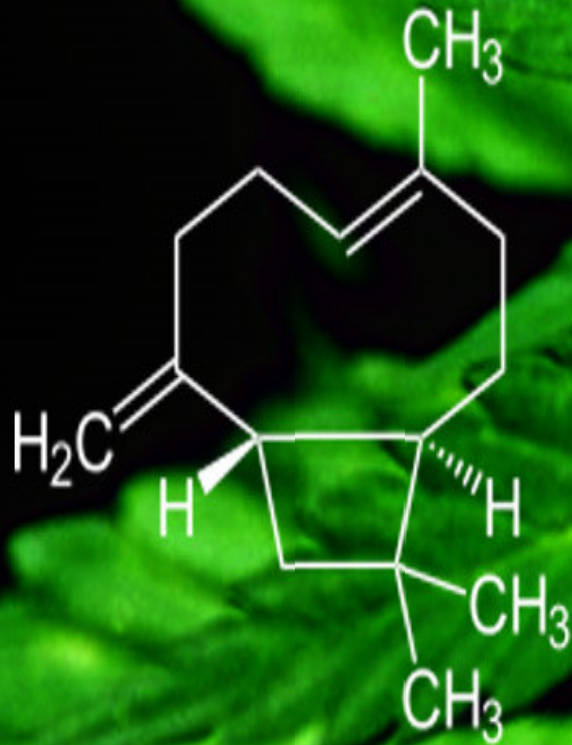
Management Neurotoxizität

Mukositis / Hand-Fuss-Syndrom

Selen und Strahlentherapie

Immunrelevante Mikronährstoffe

Beta-Caryophyllene



Hilfe durch
Komplementärmedizin

Antiinflammatorische
Therapie mit Cannabinoiden

im ätherischen Hanföl
oder
als Adelmidrolanwendung

Neuropathie = Entzündungshemmung
als Behandlungsprinzip

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**

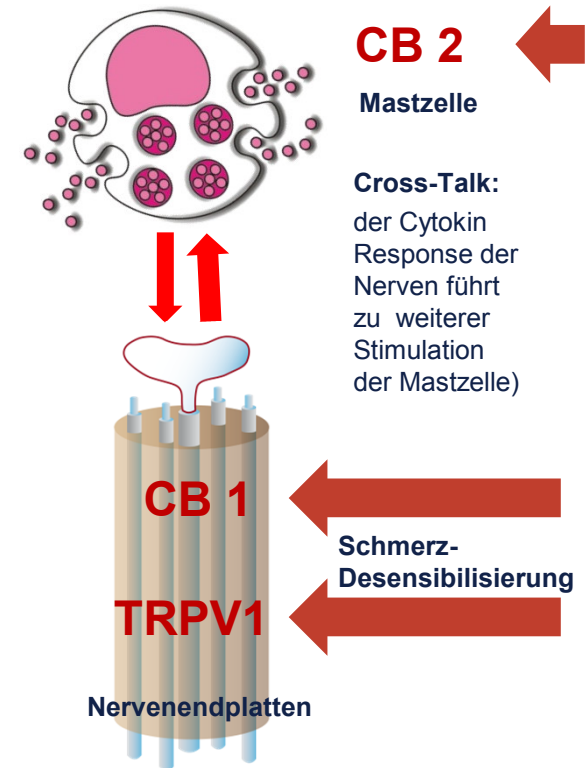
Cannabinoid-Rezeptor 2 (CB 2)

in Immunzellen / Mastzellen

Hemmung Mastzell-Degranulation durch

endogene Cannabinoide = PEA /

Adelmidrol

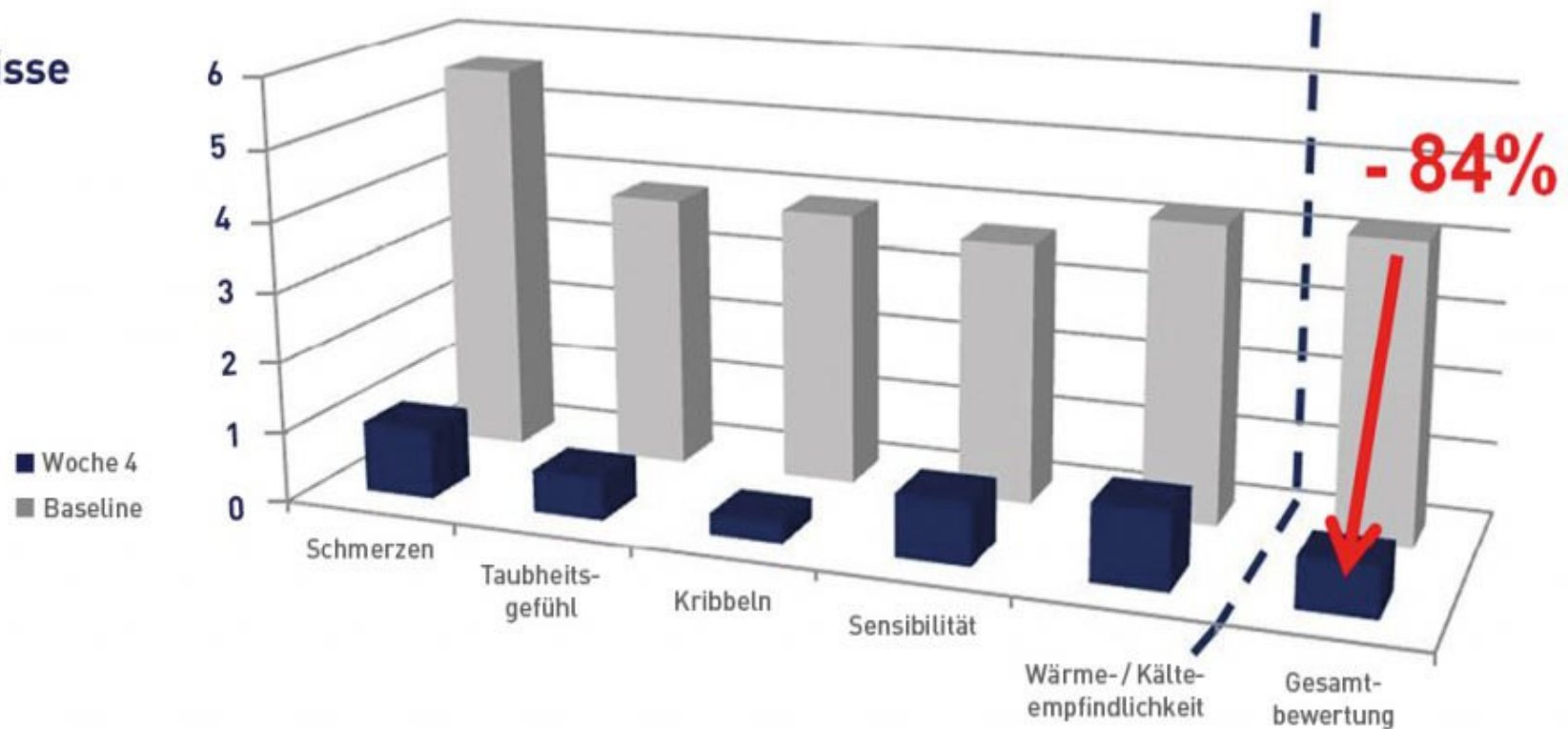


Cannabinoid – Rezeptor – Modulatoren

FAG = Fatty Acid Group

PEA / Omega-3-FA / alpha-Linolensäure

Ergebnisse



Palmitoylethanolamide Reverses Paclitaxel-Induced Allodynia in Mice, Giulia Donvito, J Pharmacol Exp Ther. 2016 Nov; 359(2): 310–318. Published online 2016 Nov.

Komplementärmedizin

Rationale Komplementärmedizin

Interaktionen Wechselwirkungen

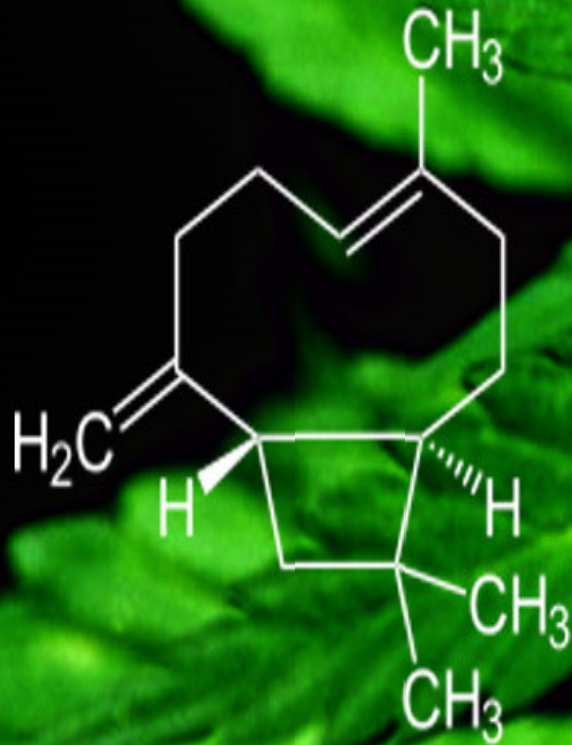
Management Neurotoxizität

Mukositis / Hand-Fuss-Syndrom

Selen und Strahlentherapie

Immunrelevante Mikronährstoffe

Beta-Caryophyllene



Hilfe durch
Komplementärmedizin

Mundspülungen mit OPC
Öl-Zieh-Kuren Hanföl

Verschiedene Präparate
geeignete Kombinationen

Mukositis = Entzündungshemmung
als Behandlungsprinzip

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



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
Erythrodyästhesie

Grad I – III

Auftreten möglich bei
Chemotherapie mit:

5-FU
Capecitabin
pegyliertes liposomales
Doxorubicin u.a.

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

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.

Komplementärmedizin

Rationale Komplementärmedizin

Interaktionen Wechselwirkungen

Management Neurotoxizität

Mukositis / Hand-Fuss-Syndrom

Selen und Strahlentherapie

Immunrelevante Mikronährstoffe

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 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 während Strahlentherapie

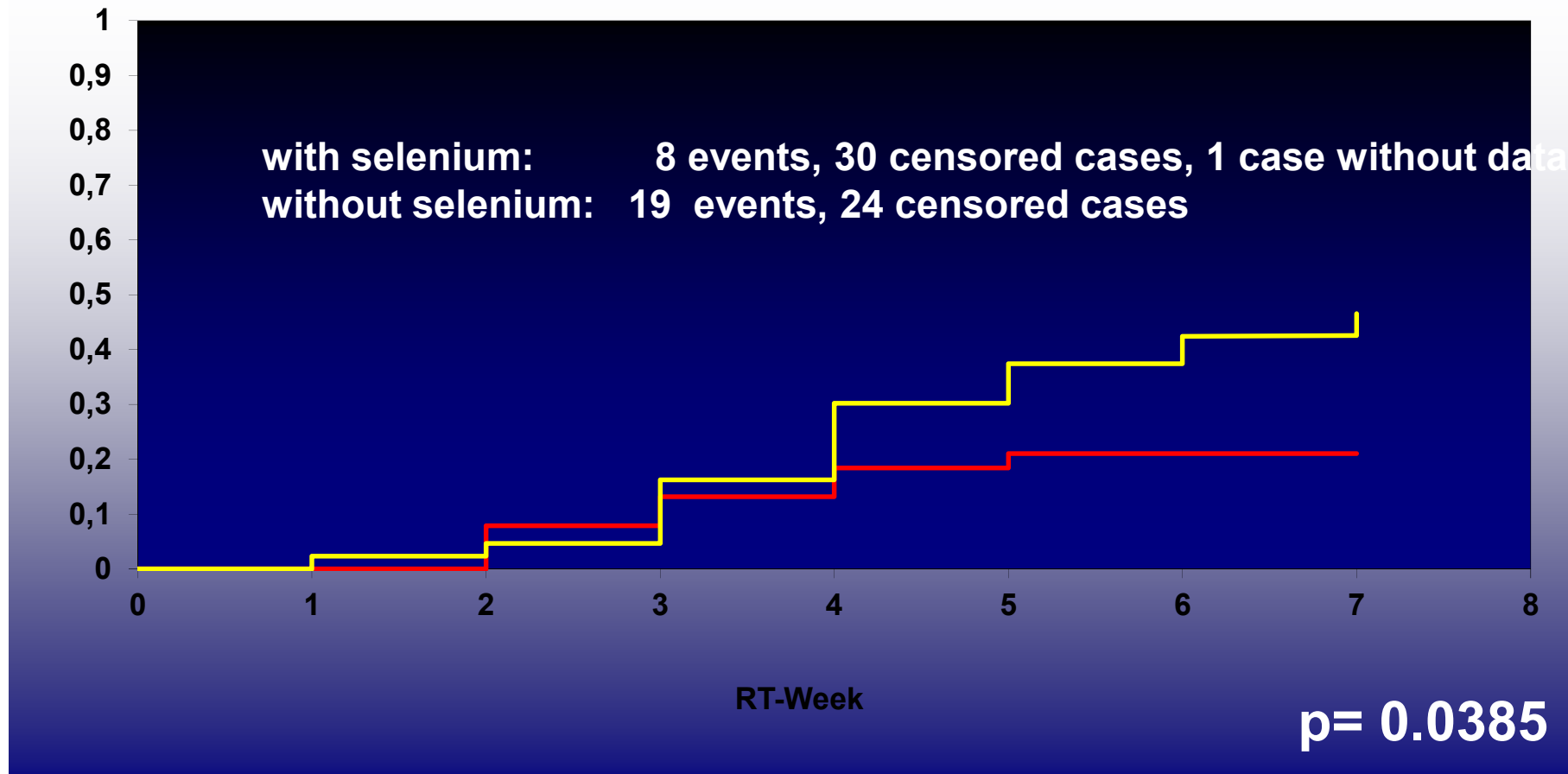
Selenwerte VB / Normbereich: 100-160 µg/l

	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

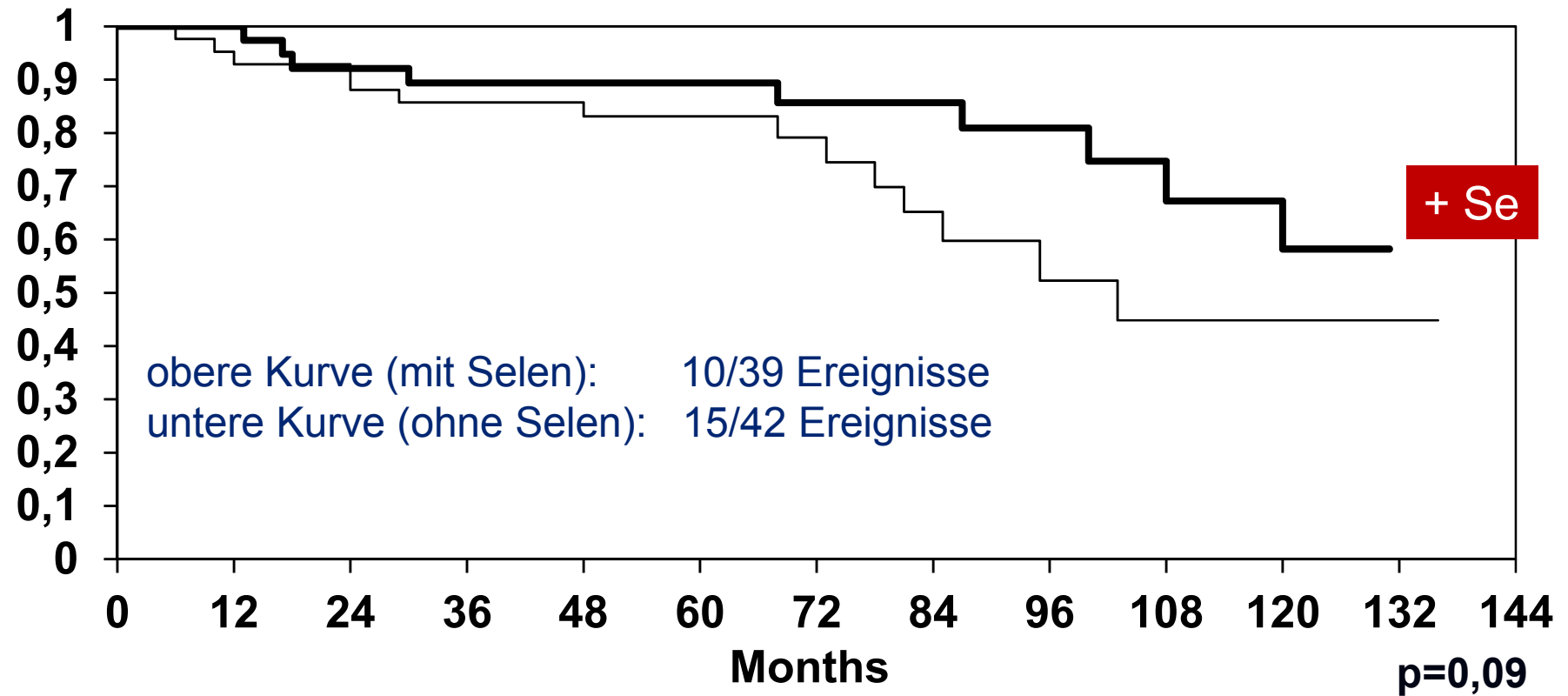
Incidence of at least diarrhea CTC 2



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)



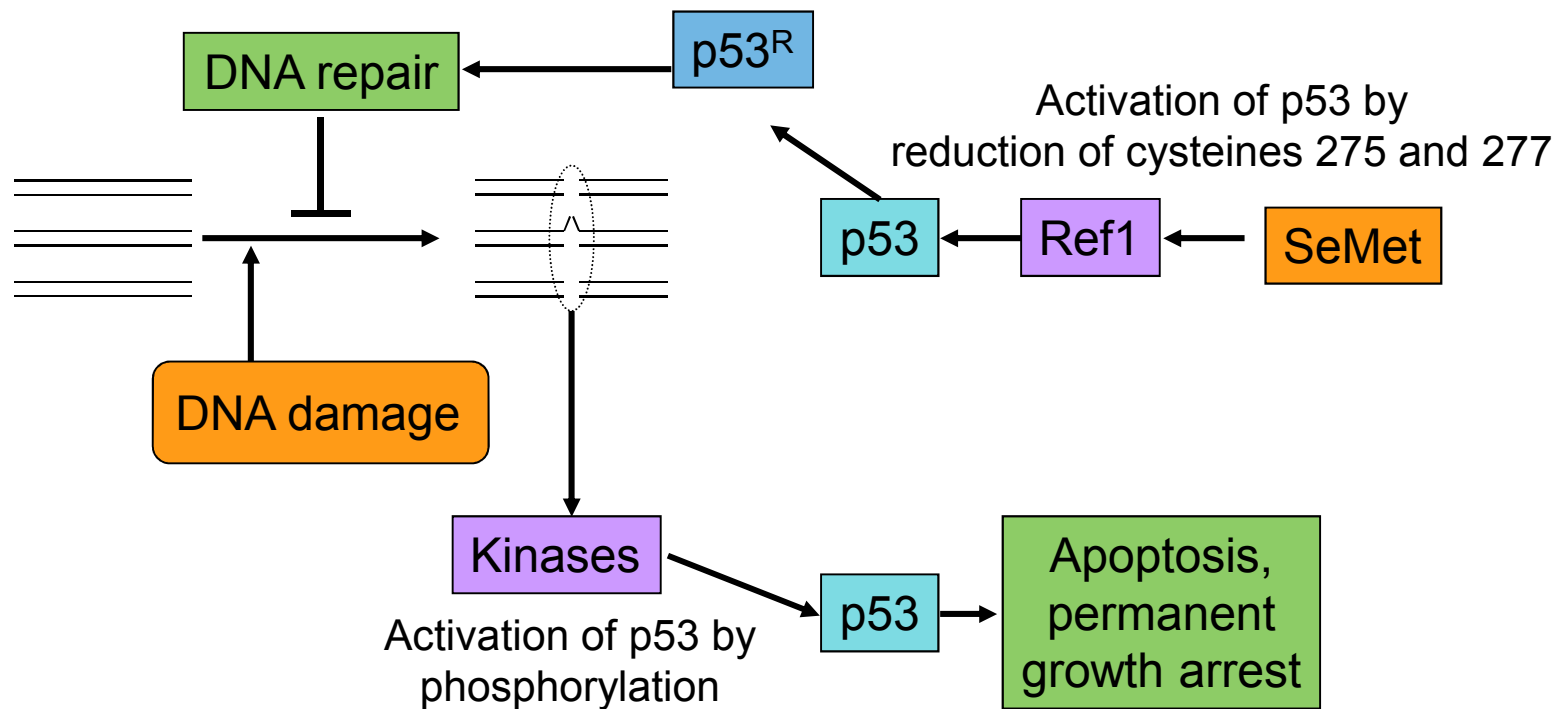
LONG-TERM SURVIVAL FOLLOWING SUPPLEMENTATION OF SODIUM SELENITE DURING ADJUVANT RADIOTHERAPY (RT) IN PATIENTS WITH GYNECOLOGICAL CANCER

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

Selen

Physiologische Funktionen / DNA Reparatur via p53



aktuelle Studie

Selen und Strahlentherapie

Resumée

Selen als Natriumselenit hat keinen negativen Einfluss auf die Effektivität einer Strahlentherapie.

Auch wenn dies immer noch kontrovers diskutiert wird.

Mechanismus

Selektive Reparatur der DNA von genetisch gesunden Zellen

Schilling D et al., Radiat Environ Biophys. 2019 Aug;58(3):433-438. doi: 10.1007/s00411-019-00801-5.
Epub 2019 Jun 14.

Selenium does not affect radiosensitivity of breast cancer cell lines.

Komplementärmedizin

Rationale Komplementärmedizin

Interaktionen Wechselwirkungen

Management Neurotoxizität

Mukositis / Hand-Fuss-Syndrom

Selen und Strahlentherapie

Immunrelevante Mikronährstoffe

Stellenwert von Mikronährstoffe bei viralen Infekten der Atemwege (auch) bei onkologischen Patienten

Influenza / SARS-CoV-2

Vitamin D

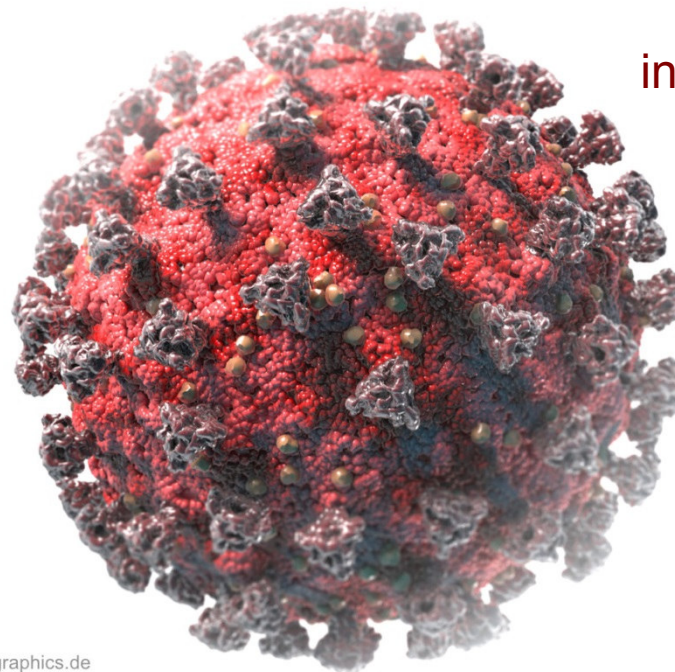
Anti-Inflammation
Cathelicidin und β -
Defensin = Mund-
Schleimhaut Schutz

Vitamin A

Mukosale Immunität
Respirationstrakt +++
Synergie Vitamin D mit
Vitamin A am Rezeptor

Vitamin C

Immunstimulation
Aktivität der Neutrophilen
Granulozyten



Zink

Direkte antivirale Wirkung
in Nase, Mund und Rachen
Lutschtabletten!

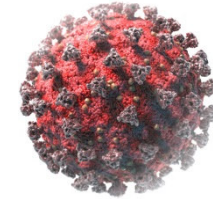
Omega-3-FA

Verminderte
Virusvermehrung
Infektionsmodulation
durch **Lipidmediatoren**
wie Protektin 1

Selen

Verminderte
Virusmutationsrate
antioxidative Effekte

Selen



Erhöhte **Mutationsrate** im Virusprotein M1 bei Selenmangel

Ursache: oxidativer Stress +++ = Schäden virale RNA

Selenmangel = **Pathogenität** und **Virulenz** erhöht +++

Beispiel: **Keshan Disease /China**

Literatur

Dietary Selenium in Adjuvant Therapy of Viral and Bacterial Infections,

Steinbrenner, H et al., Adv Nutr 2015 Jan; 6(1): 73–82.

Published online 2015 Jan 7. doi: 10.3945/an.114.007575

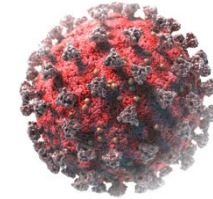
Review: Micronutrient Selenium Deficiency Influences Evolution of Some

Viral Infectious Diseases, Harthill M, Biol Trace Elem Res. 2011; 143(3):

1325–1336. Published online 2011 Feb 12. doi: 10.1007/s12011-011-8977-1

An original discovery: Selenium deficiency and Keshan disease (an endemic heart disease), Chen J., Asia Pacific J Clin Nutr. 2012;21:320–326

Vitamin D



Verbesserung der **angeborenen** und **erworbenen Immunität**

Steigerung der Produktion von antimikrobiellen Peptiden, wie **Defensine** und **Cathelicidine**

Dadurch antivirale Wirkung / **Senkung der Infektiosität** von Erkältungsviren

Literatur:

Grant, W, Evidence that Vitamin D Supplementation Could Reduce Risk of Influenza and COVID-19 Infections and Deaths, Nutrients. 2020 Apr; 12(4): 988. Published online 2020 Apr 2. doi: 10.3390/nu12040988

Gröber U, Kisters K, Holzhauer P, Corona, Influenza & Co – Stellenwert von Nährstoffen bei virusbedingten Atemwegserkrankungen, Erfahrungsheilkund, 2020;691-7

Mikronährstoffe

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



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