

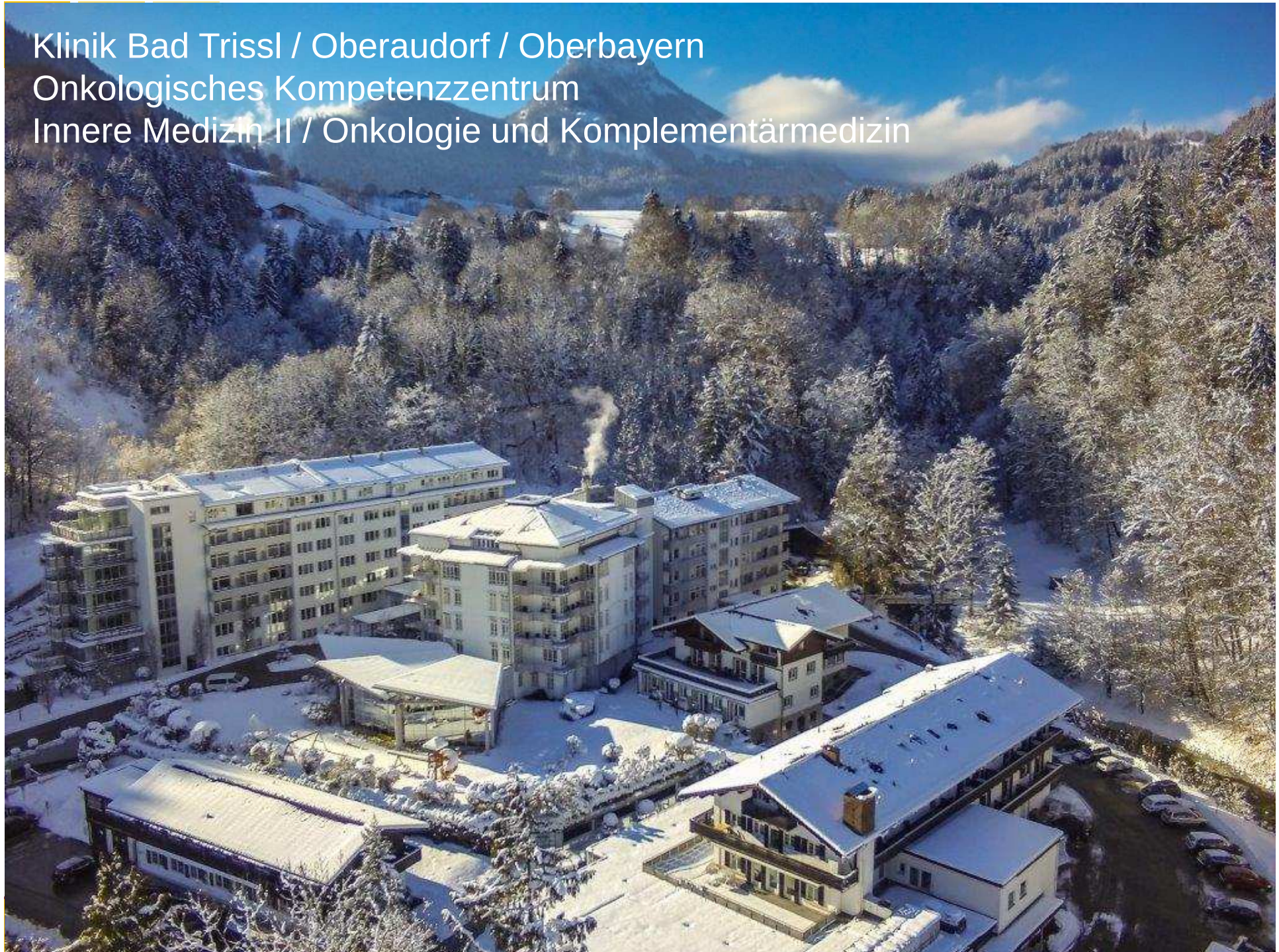
Komplementärmedizinische Begleittherapie in der Onkologie

25. Landesweiter
Gynäkologentag
Mecklenburg-Vorpommern

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

Foto © Nils Kallmeyer www.kallis-shipworld.de

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



Komplementärmedizin

Rationale Komplementärmedizin

Interaktionen

Synergien

Nebenwirkungsmanagement

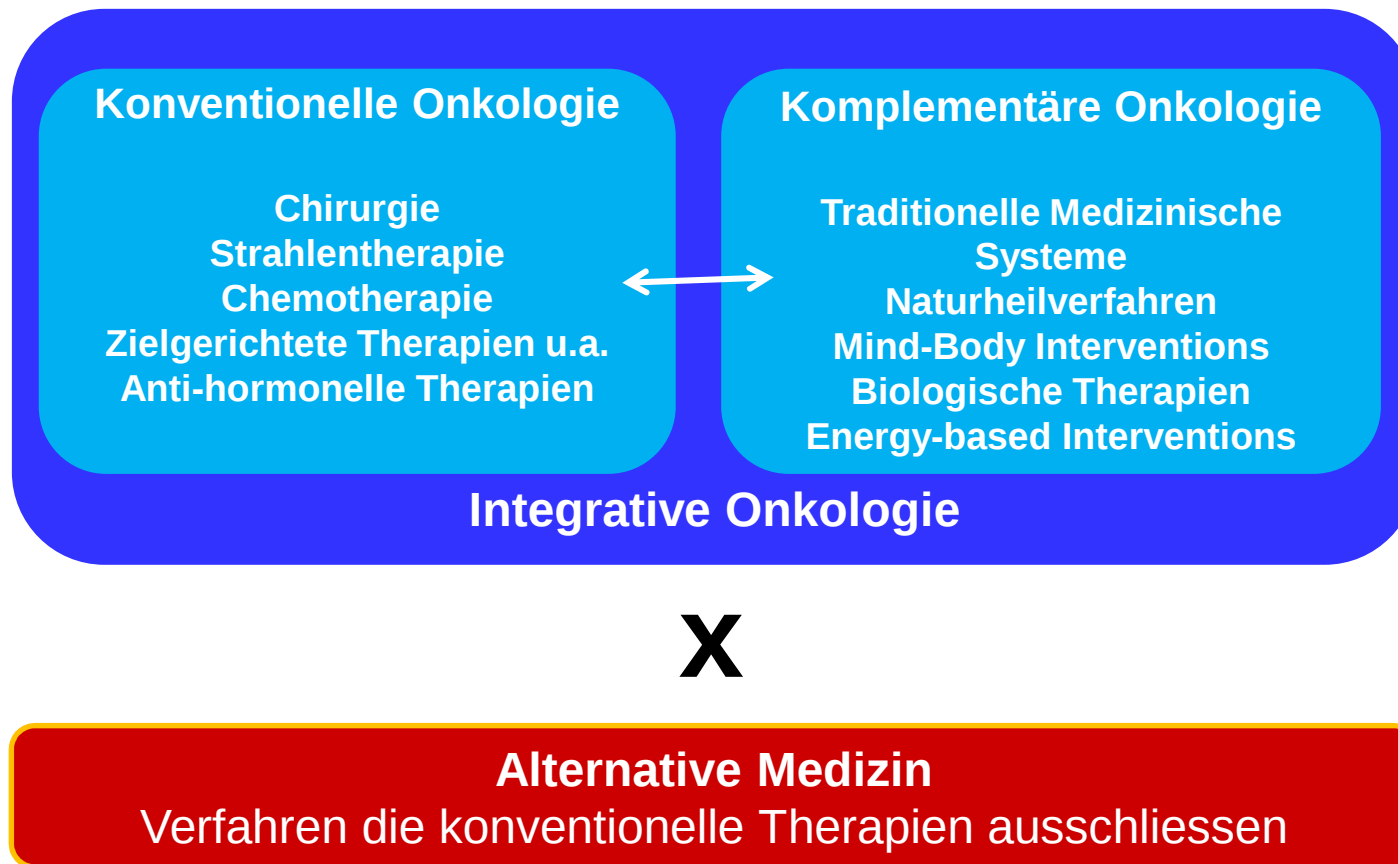
Konventionelle gegen Komplementäre Medizin?



2 verschiedene Welten?

<https://joyfulcacophony.files.wordpress.com/2015/08/modern-vs-alternative-medicine.jpg>

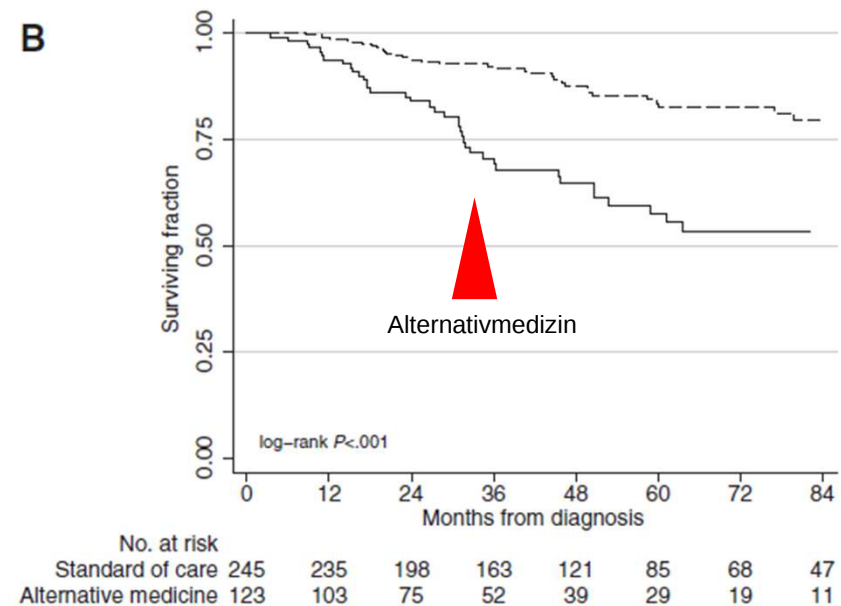
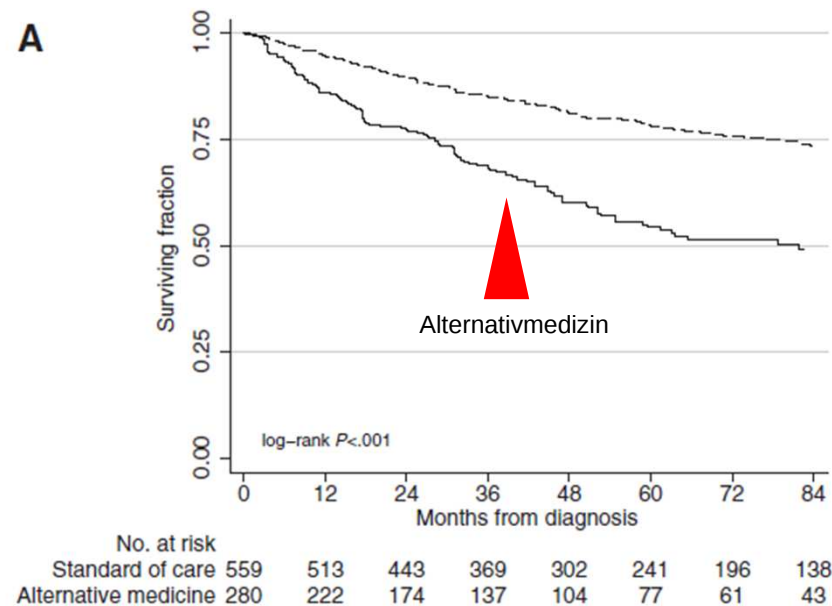
Integrative Onkologie versus Alternativmedizin



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

Nur Alternativmedizin = schlechtere Prognose

280 AM patients vs. 560 CCT patients. (A) All patients. (B) Breast cancer patients. Treatment of cancer patients **with only alternative medicine and without any conventional cancer therapy** is associated with **greater risk of death!**



Johnson, S.B., et al.: Use of alternative medicine for cancer and its impact for survival. JNCI J. Natl. Cancer Inst. 110(1): dx145 (2018)



Komplementärmedizin

Rationale Komplementärmedizin

Interaktionen

Synergien

Nebenwirkungsmanagement

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

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 zur **schnellen Aufsättigung!**

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**

Komplementärmedizin

Rationale Komplementärmedizin

Interaktionen

Synergien

Nebenwirkungsmanagement

Mikronährstoffe / Mikrobiom-Rekonstitution
Begleitmaßnahmen während
Immuntherapie mit Trastuzumab / Pertuzumab

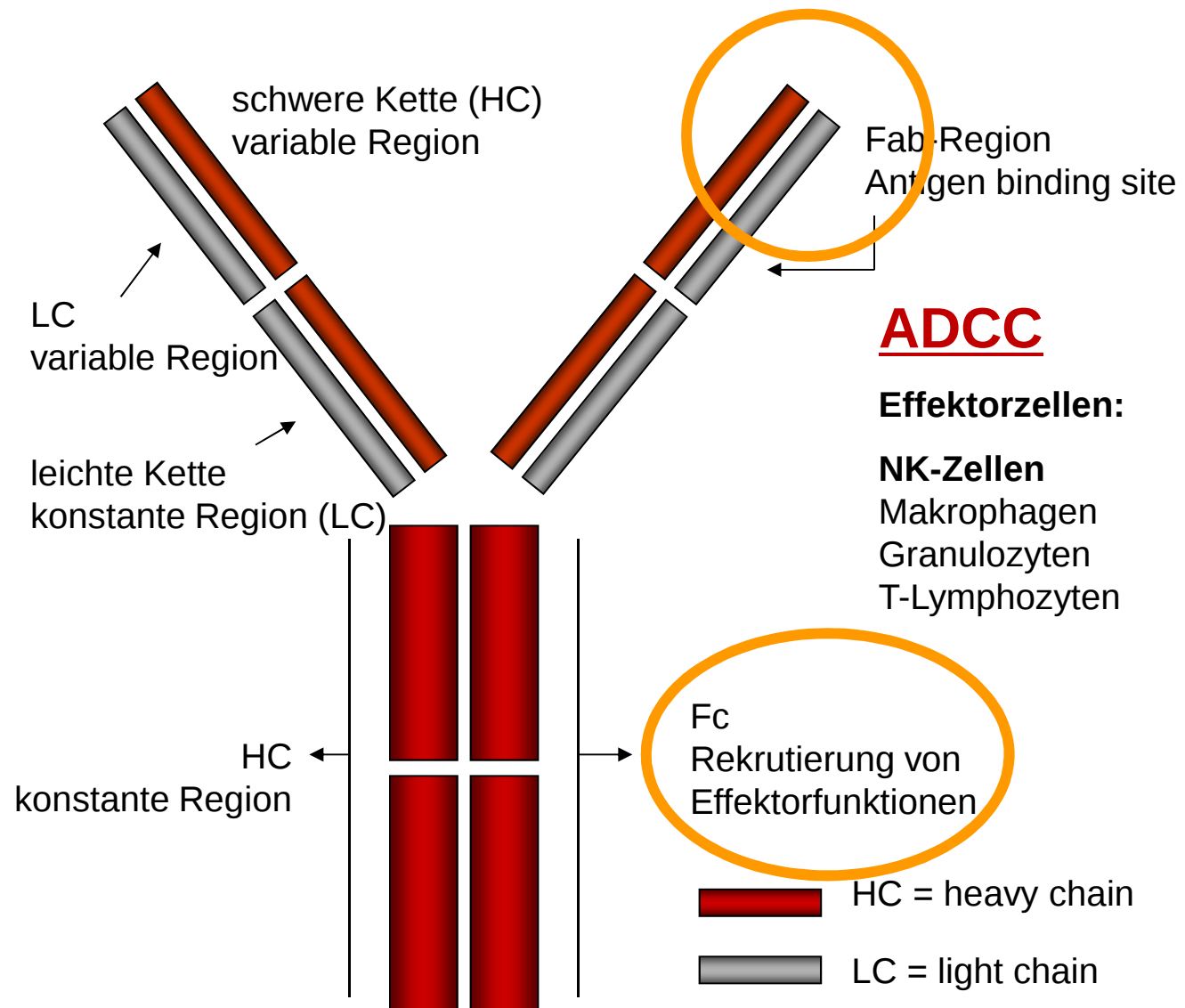
ADCC

**antikörperabhängige
zellvermittelte
Zytotoxizität.**

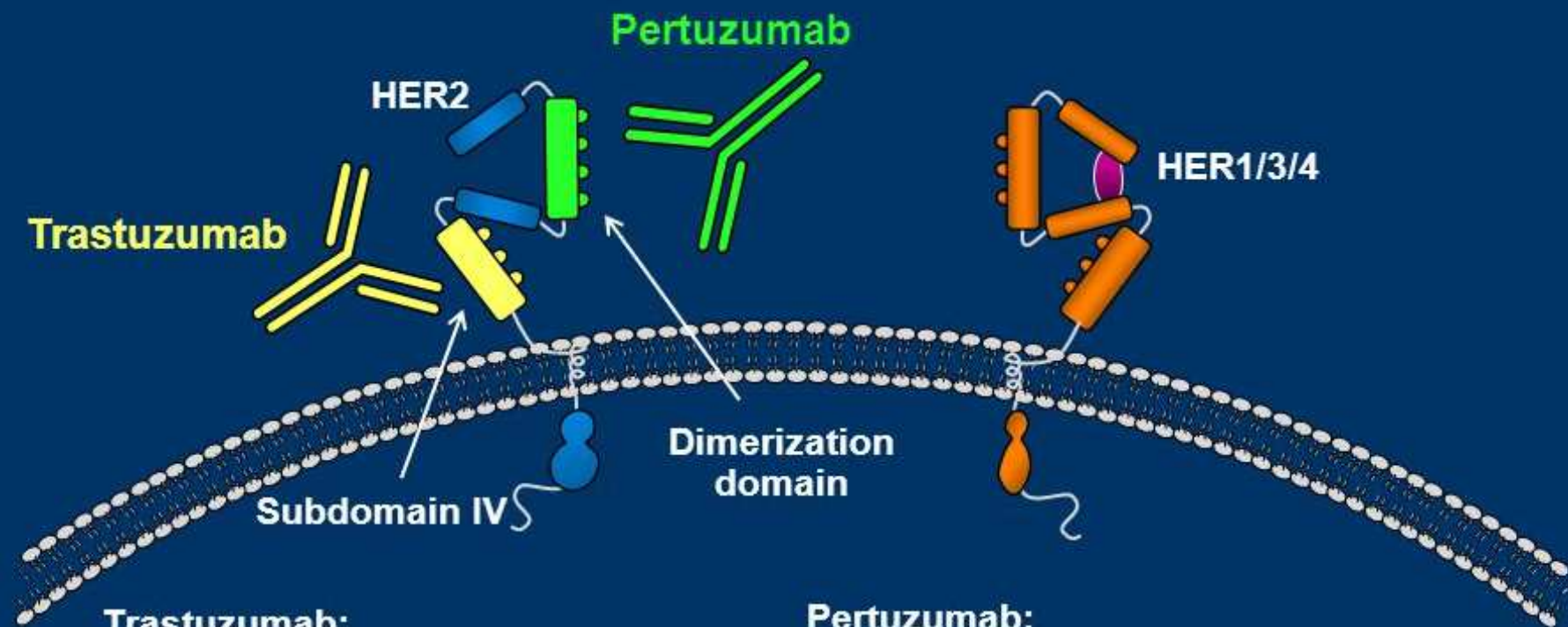
NK – Zellen

T-Lymphozyten
Makrophagen

Struktur von Antikörpern IG1 (z.B. Herceptin / Trastuzumab)



Pertuzumab and trastuzumab have complementary mechanisms of action



Trastuzumab:

- Inhibits ligand-independent HER2 signaling
- **Activates ADCC**
- Prevents HER2 ECD shedding

ADCC, antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity; ECD, extracellular domain

Pertuzumab:

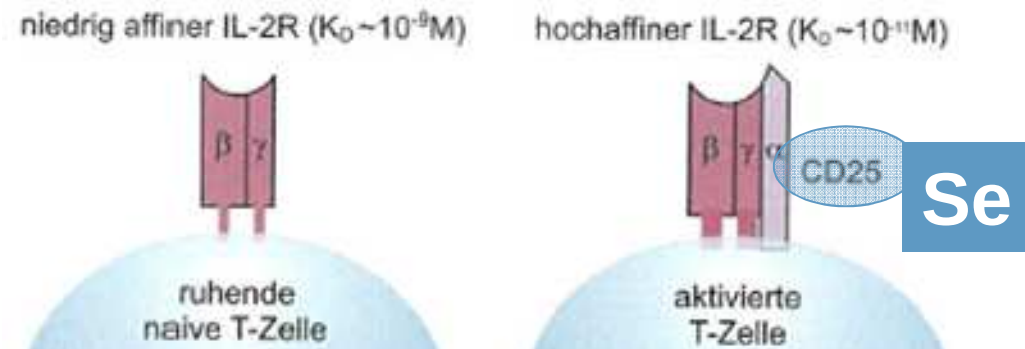
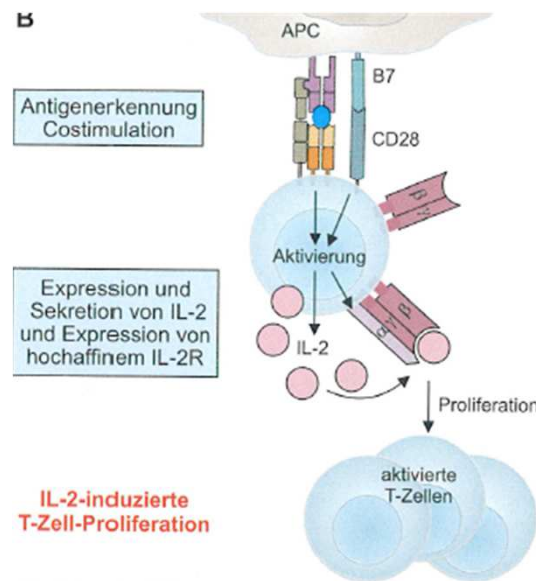
- Inhibits ligand-dependent HER2 dimerization and signaling
- **Activates ADCC**

**Selen / Vitamin D
Mikrobiom +**

Selen

Physiologische Funktionen

Se aktiviert die Immunantwort: der IL-2-Rezeptor



- Ausschüttung von Interleukin-2 IL-2
- Selenabhängige Bildung d. hoch-affinen IL-2-Rezeptors IL-2R
- Aktivierung und Proliferation von T-Zellen
- Aktivierung der Immunantwort

Selen und die 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

T – Lymphozyten – Funktion via T - Zellrezeptor

Selen

Enqvist M, 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.

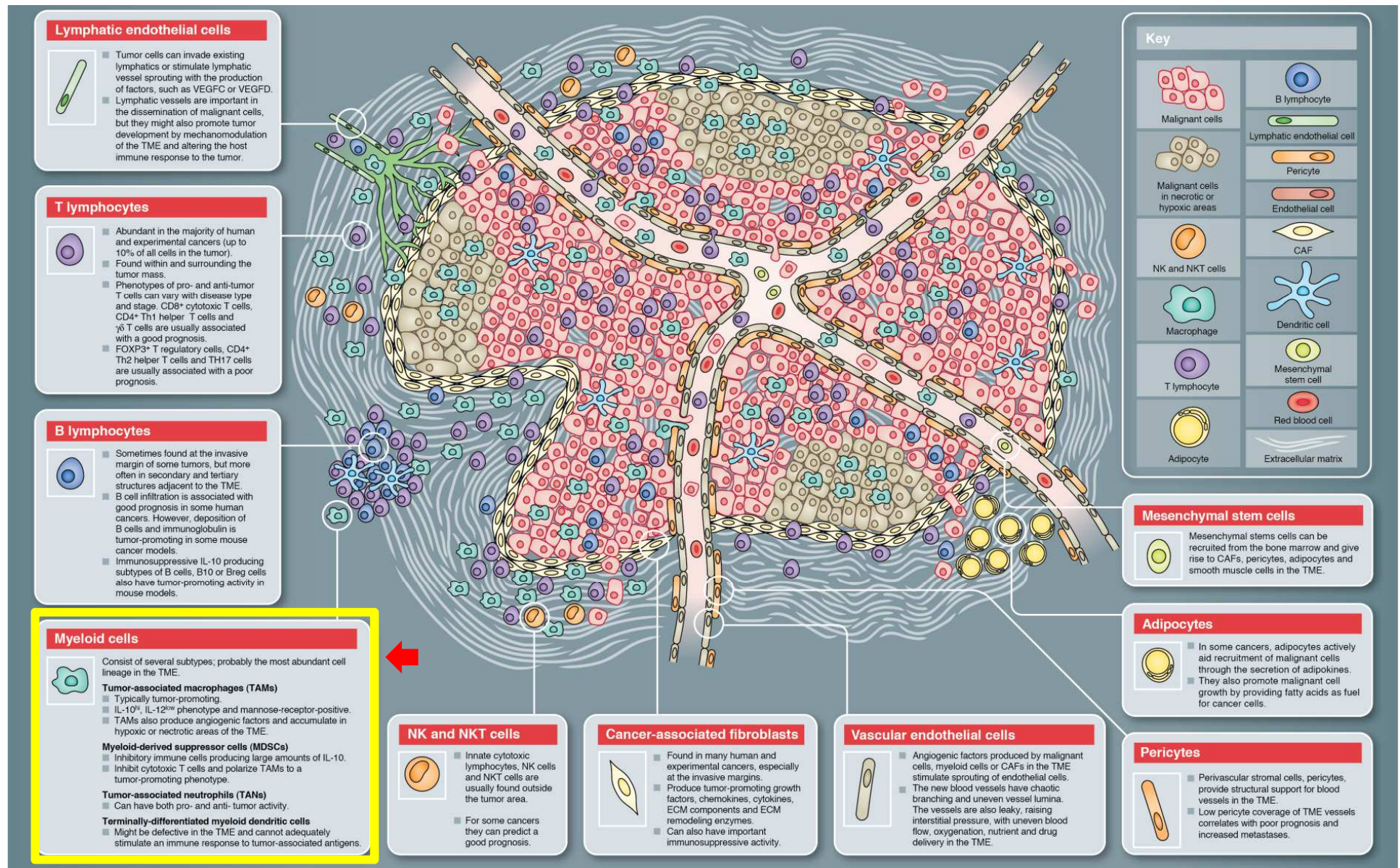
NK – Zell - Funktion

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

Makrophagen / Granulozyten - Funktion

Microbiome and Tumor Microenvironment



Kostic AD, Fusobacterium nucleatum potentiates intestinal tumorigenesis and modulates the tumor-immune-microenvironment, Cell Host & Microbe, 10/2016

Komplementärmedizin

Rationale Komplementärmedizin

Interaktionen

Synergien

Nebenwirkungsmanagement

Nebenwirkungsmanagement

Rationale Mikronährstoffmangel

Zytoprotektion Strahlentherapie

Neurotoxizität

Mukositis / Hand-Fuß-Syndrom

Fatigue-Syndrom

Management neuer Substanzen / GYN Onkologie

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

Nebenwirkungsmanagement

Rationale Mikronährstoffmangel

Zytoprotektion Strahlentherapie

Neurotoxizität

Mukositis / Hand-Fuß-Syndrom

Fatigue-Syndrom

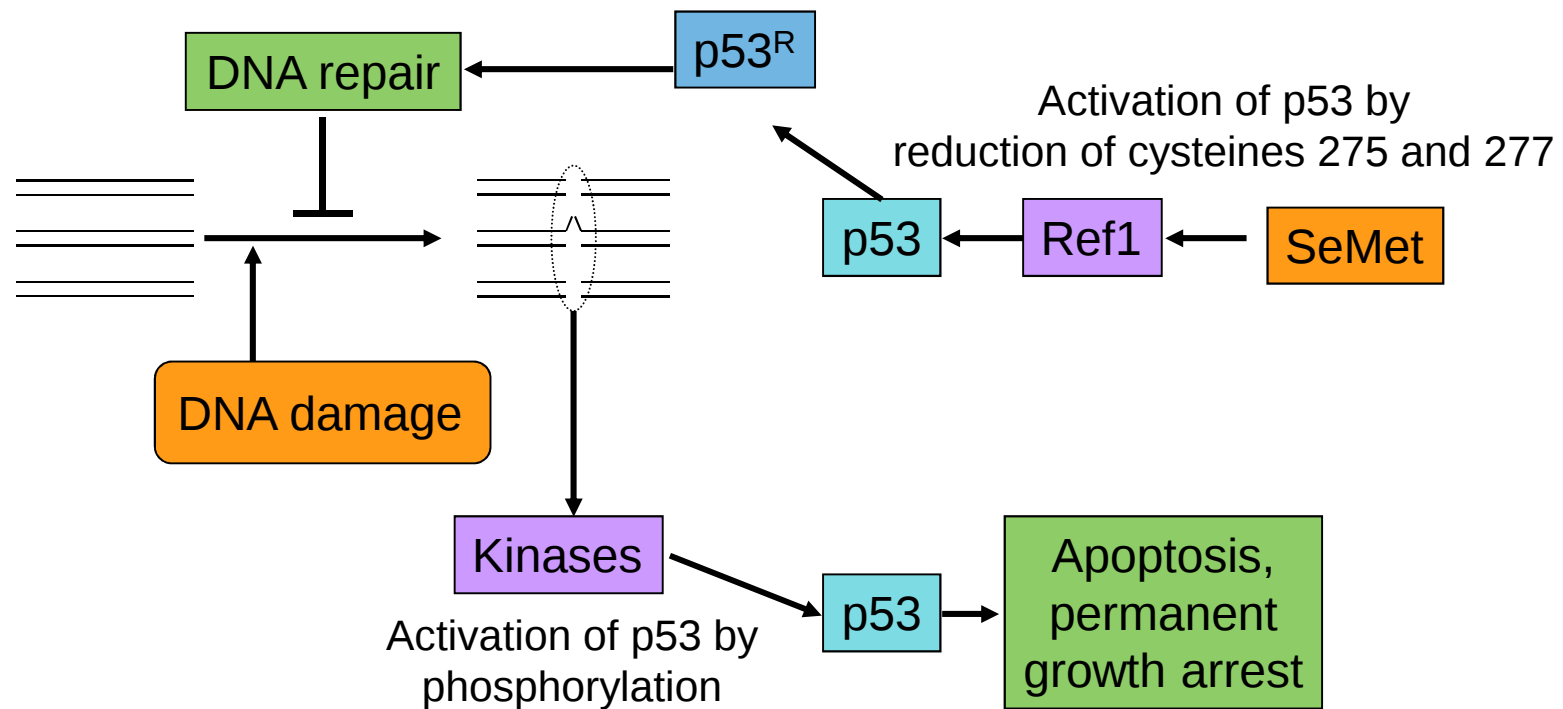
Management neuer Substanzen / GYN Onkologie

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

Selen

Physiologische Funktionen / DNA Reparatur via p53



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

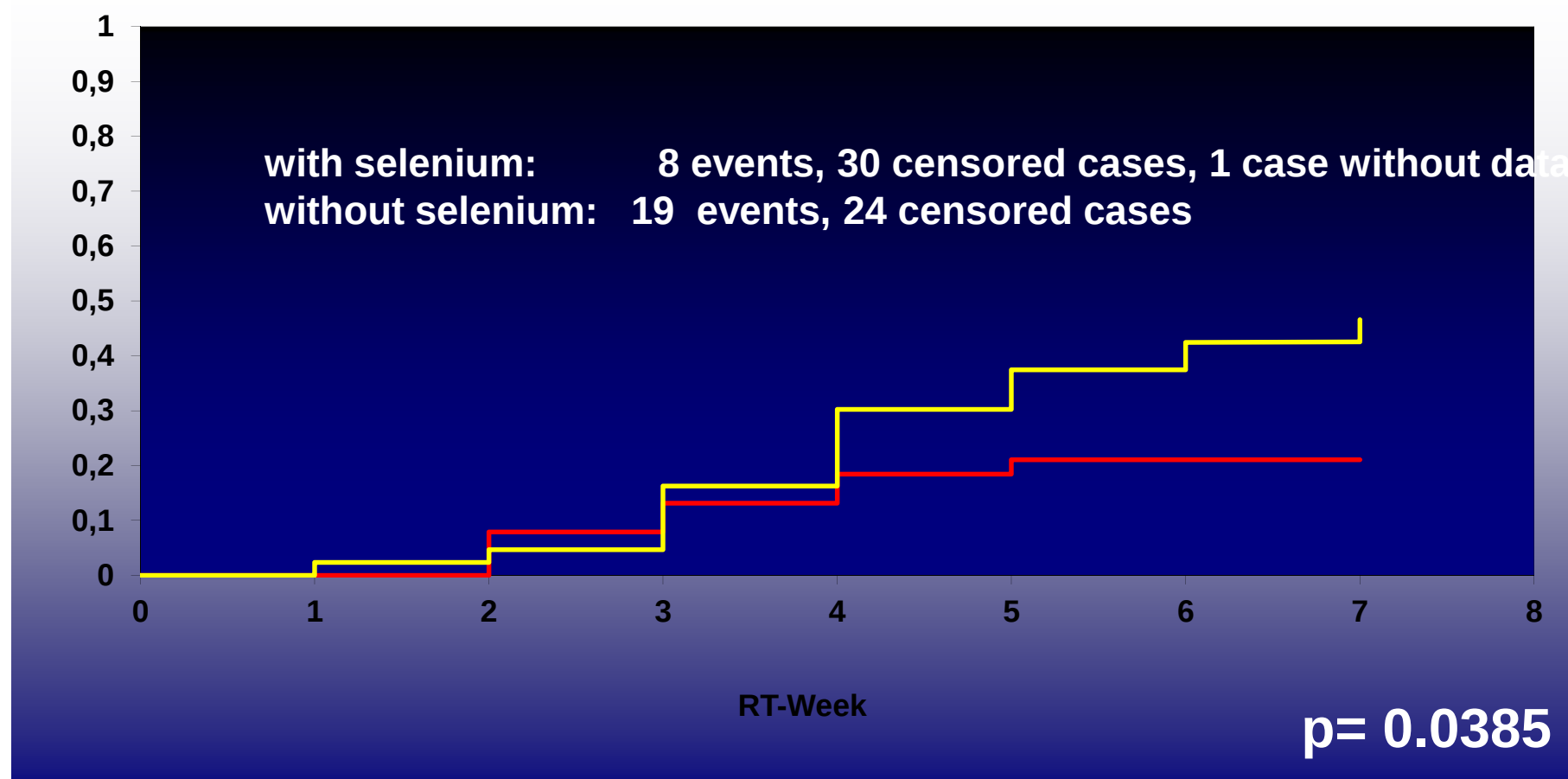
Selenwerte VB / Normbereich: 100-160 µg/l

	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

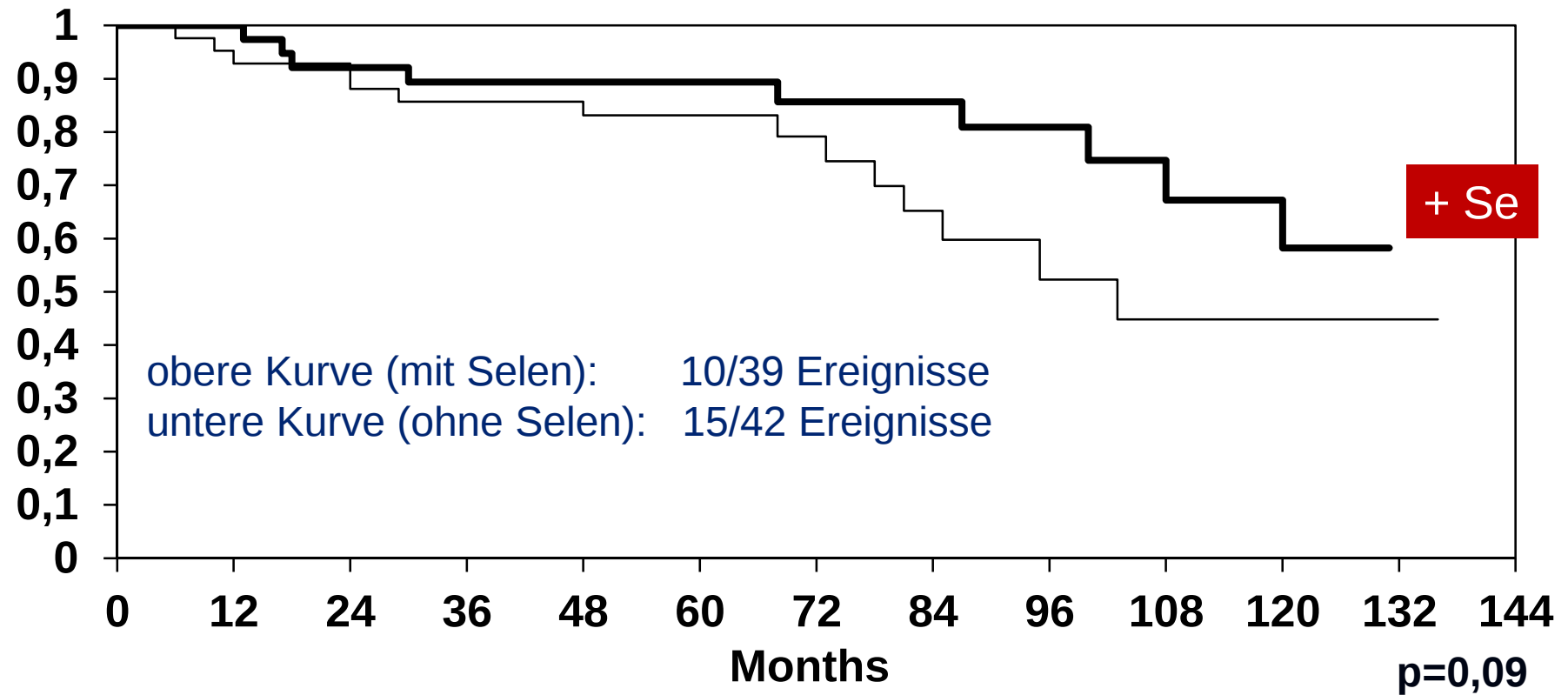
Incidence of at least diarrhea CTC 2



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

Molekulargenetische Aspekte zur Selektivität von Selen in Kombination mit DNA schädigenden Zytostatika 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

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.

Nebenwirkungsmanagement

Rationale Mikronährstoffmangel

Zytoprotektion Strahlentherapie

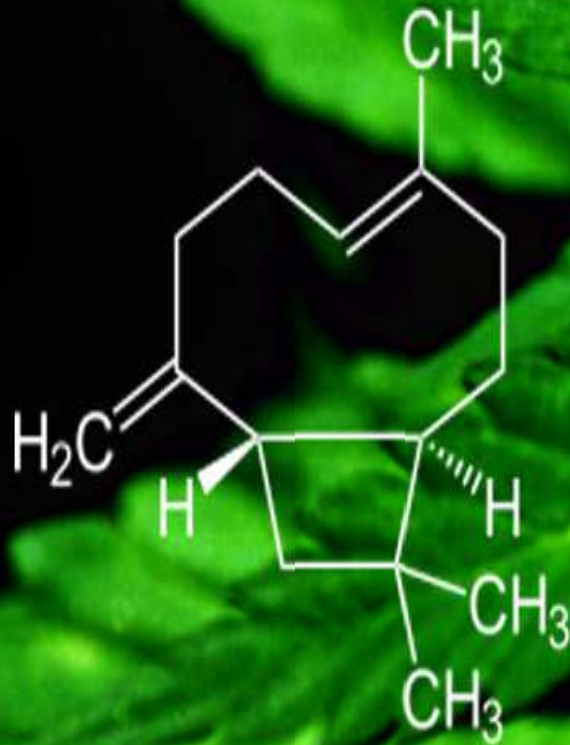
Neurotoxizität

Mukositis / Hand-Fuß-Syndrom

Fatigue-Syndrom

Management neuer Substanzen / GYN Onkologie

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

6.6.12.

Komplementärmedizinische Verfahren zur Behandlung von Schmerzen bei MammakarzinompatientInnen

Die Therapie von Tumorschmerzen wird in der [S3-Leitlinie zur Palliativmedizin](#) adressiert. Weitere Informationen siehe Langversion.

6.6.13.

Komplementärmedizinische Ansätze zur Therapie der Taxan-induzierten Neuropathie

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
6.58.	Acetyl-l-carnitin soll aufgrund der Gefahr einer Schädigung nicht für die Prävention von Taxan-induzierter Neuropathie empfohlen werden.		EK	
6.59.	Für die Beurteilung der Wirksamkeit von Vitamin E oder Omega 3 Fettsäuren gibt es keine ausreichende Datenbasis.		EK	

Neuroprotektion mit L-Carnitin ?

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 Chemotherapie

CIPN schlechter mit L- Acetyl-Carnitin (ALC) nach 24 Wochen / nicht nach 12

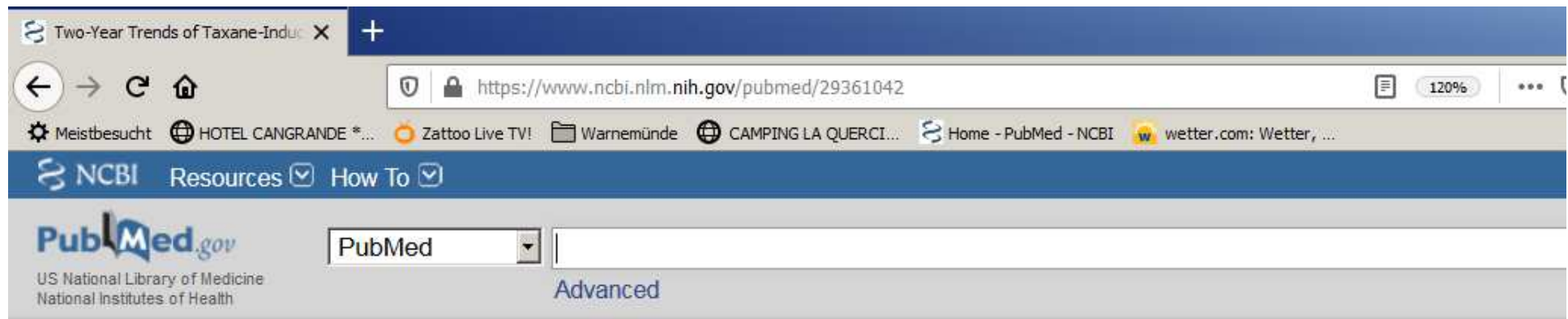
Wochen Instrument: FACT – NTX –Taxane Scale: Woche 12 und 24

Sun, Yuanjue 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) d

109 Patienten Treatment / 116 Kontrollgruppe / 51 % CIPN besser versus 23% gleich oder schlechter (mindestens 1 Grad NCI) ALC 3g/d 8 Wochen

Fragebogen und elektrophysiologische Messung / Performance + Fatigue +++ besser , Kontrollen Woche 4 / 8 / 12

Neuroprotektion mit L-Carnitin ?



Format Abstract ▾

Send to ▾

J Natl Cancer Inst. 2018 Jun 1;110(6):669-676. doi: 10.1093/jnci/djx259.

Two-Year Trends of Taxane-Induced Neuropathy in Women Enrolled in a Randomized Trial of Acetyl-L-Carnitine (SWOG S0715).

Hershman DL¹, Unger JM^{2,3,4}, Crew KD¹, Till C^{2,3,4}, Greenlee H¹, Minasian LM⁴, Moinpour CM³, Lew DL^{2,3}, Fehrenbacher L⁵, Wade JL 3rd⁶, Wong SF⁷, Fisch MJ⁸, Lynn Henry N⁹, Albain KS¹⁰.

Author information

Coasting Effekt?

Symptomentwicklung oder Verschlimmerung

Wochen / Monaten nach Therapieende

Auch bei Taxanen möglich?

9 Huntsman Cancer Institute. Salt Lake City. UT.

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)

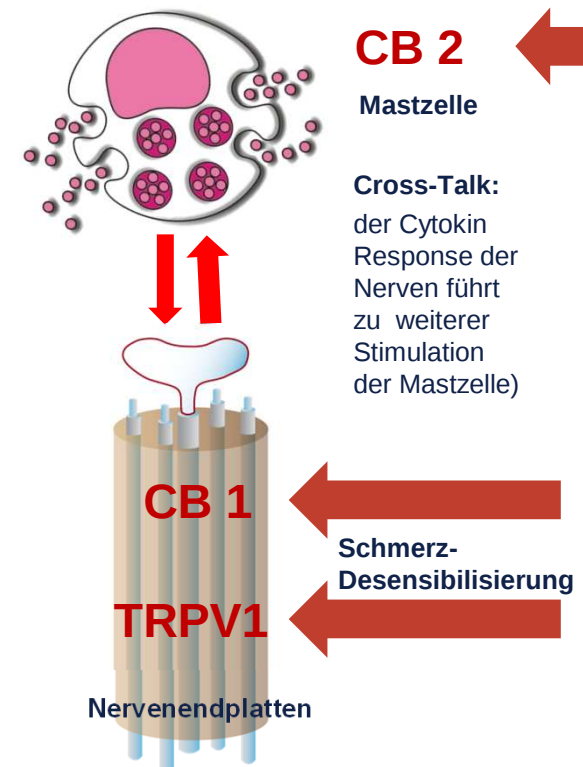
in Immunzellen / Mastzellen

Hemmung Mastzell-Degranulation durch
endogene Cannabinoide = PEA / Adelmidrol

Vanilloid-Rezeptor = TRPV 1

an freien Nervenendigungen / Nozirezeptoren

Desensibilisierung durch **endogene Cannabinoide**

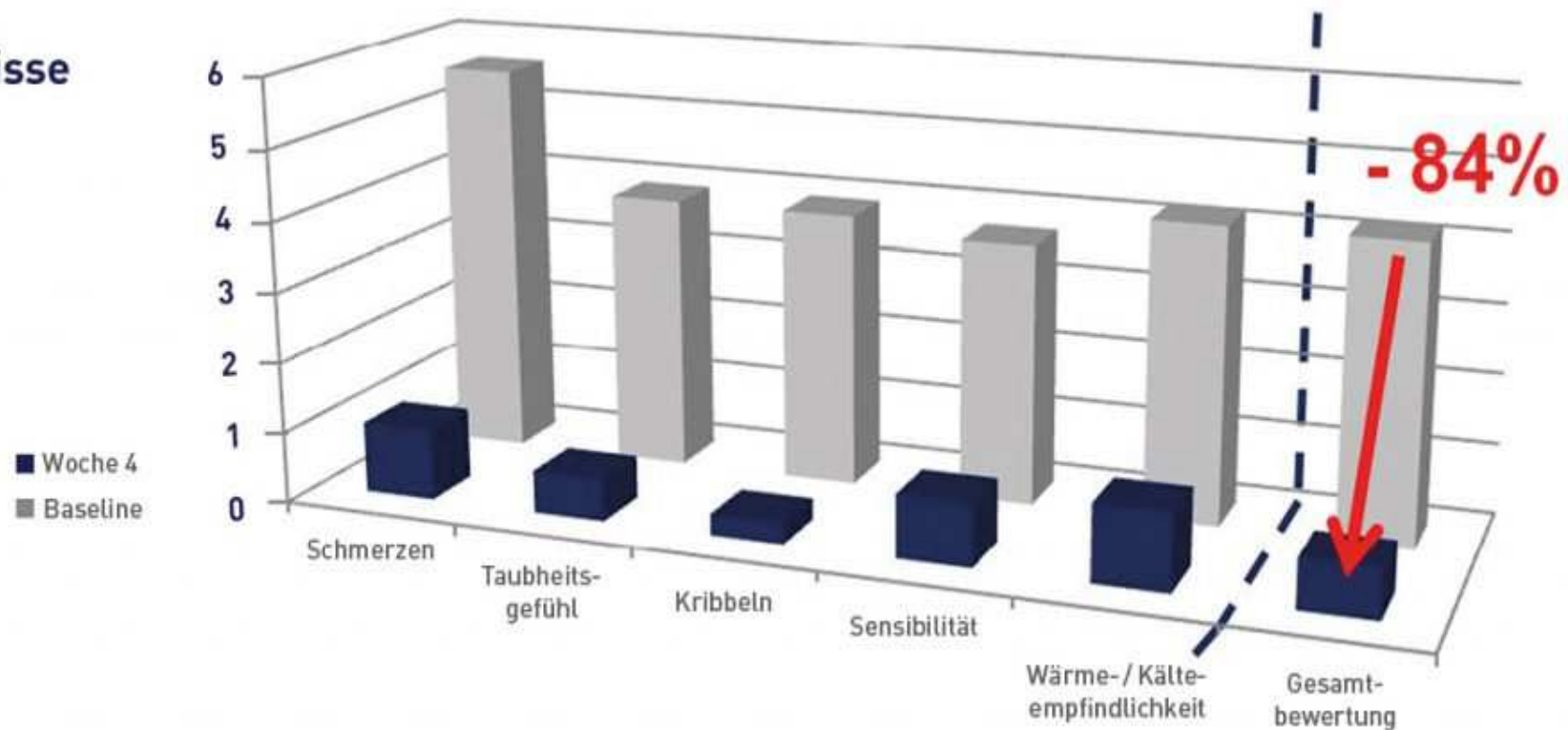


Cannabinoid – Rezeptor – Modulatoren

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.

Nebenwirkungsmanagement

Rationale Mikronährstoffmangel

Zytoprotektion Strahlentherapie

Neurotoxizität

Mukositis / Hand-Fuß-Syndrom

Fatigue-Syndrom

Management neuer Substanzen / GYN Onkologie

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

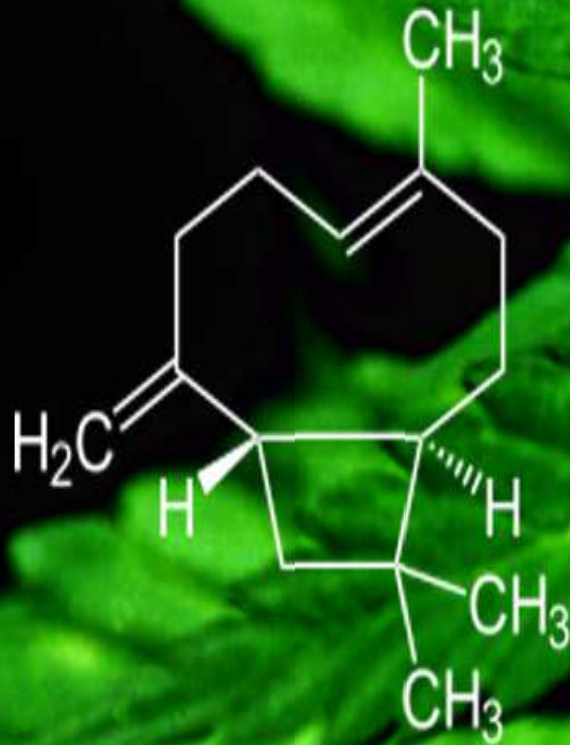
TNF alpha
Interleukin 8
Interleukin β 1
Lipidperoxidation



lokal pro-inflammatorisch
lokale VEGF Expression



Beta-Caryophyllene



Hilfe durch
Komplementärmedizin

Mundspülungen mit OPC
Öl-Zieh-Kuren Hanföl

Verschiedene Präparate
geeignete Kombinationen

Mukositis = Entzündungshemmung
als Behandlungsprinzip

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

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

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.

Nebenwirkungsmanagement

Rationale Mikronährstoffmangel

Zytoprotektion Strahlentherapie

Neurotoxizität

Mukositis / Hand-Fuß-Syndrom

Fatigue-Syndrom

Management neuer Substanzen / GYN Onkologie

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

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

Entzündung
„entzündliche Stoffwechsellage“

Aber kein bakterieller oder viraler Infekt!

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

Effekt:

Erhöhte Aromataseaktivität in Brustgewebe und
visceralem Fettgewebe

Inflammation begünstigt

Tumorprogression

Rezidivierung

Metastasierung

**anti-inflammatorische
Strategien**



anti-inflammatorische Strategien



Lebensstil

Sport / Bewegung

Ernährung / Ernährungsberatung / Mikrobiom!



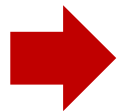
Mikronährstoffe

L-CARNITIN

Natriumselenit

Coenzym Q10

alpha-Liponsäure ...



Sekundäre Pflanzenstoffe

Curcumin

Quercetin

Boswellia-Säuren

Cannabinoide ...

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 +++



Carnitin-Carrier-System der Mitochondrien

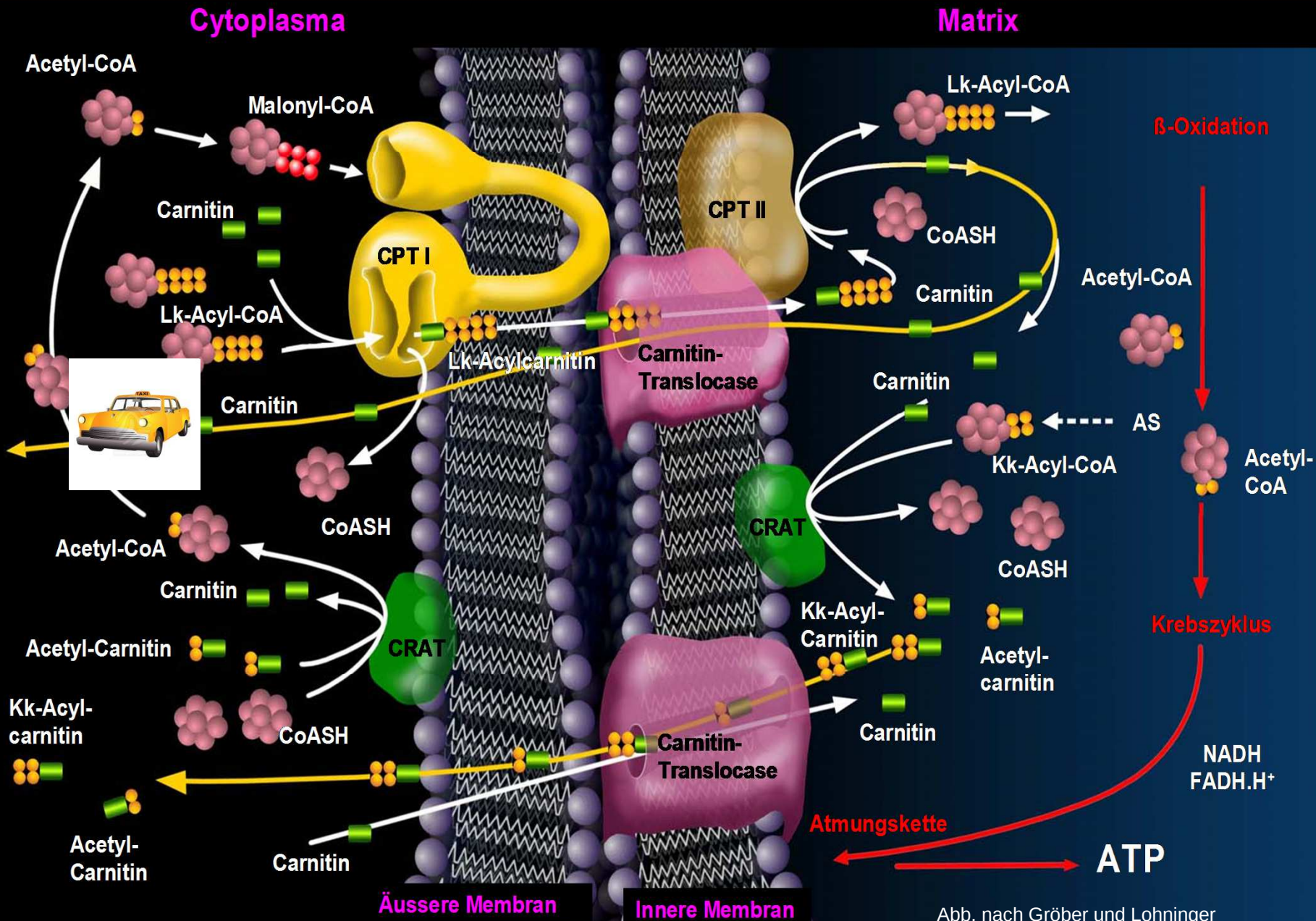


Abb. nach Gröber und Lohninger

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“**

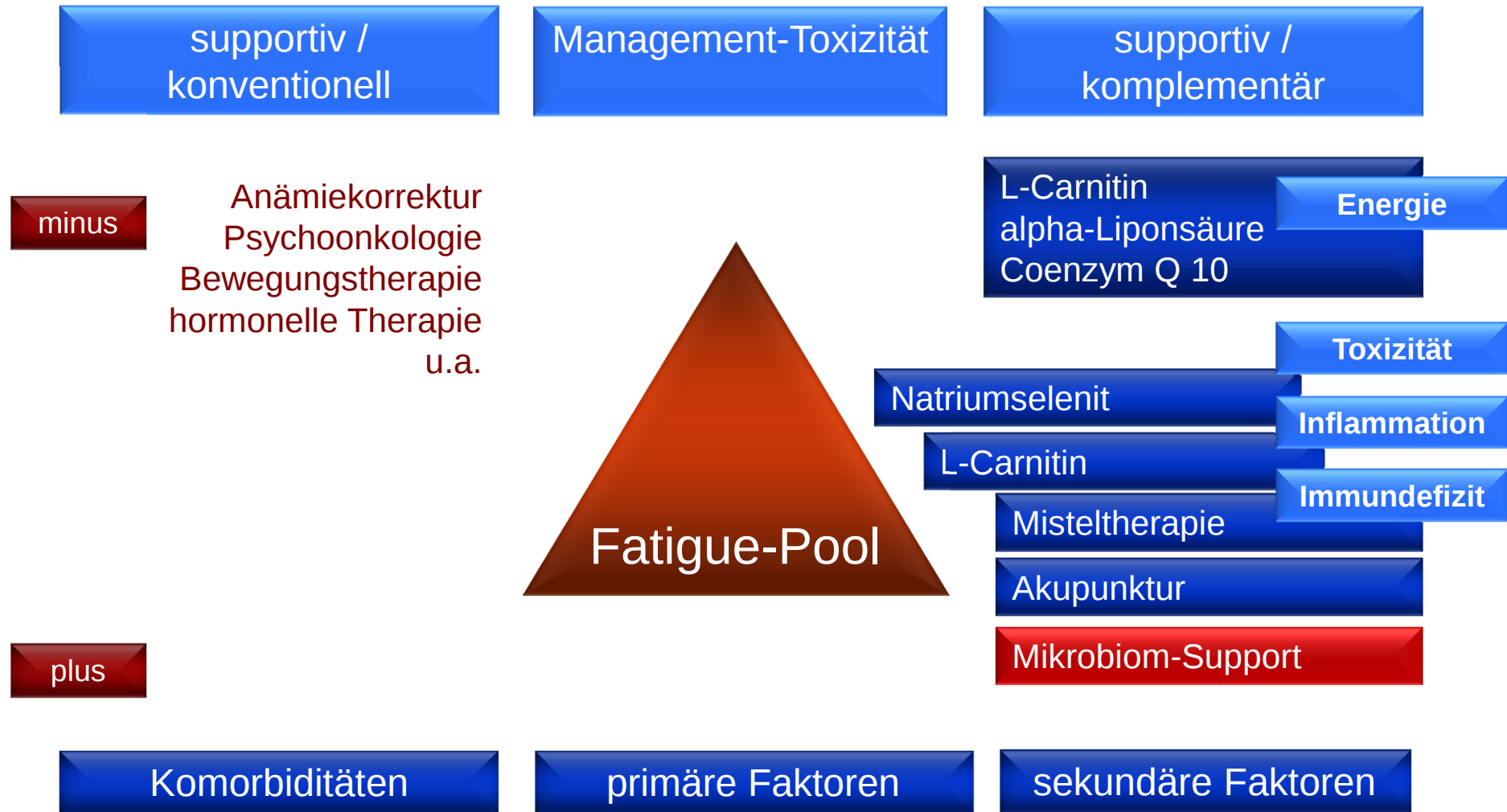
Cruciani RA et al.; L-carnitine supplementation for the treatment of fatigue and depressed mood in cancer patients with carnitine deficiency: a preliminary analysis. **Ann N Y Acad Sci.** 2004 Nov;1033:168-76.

**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 +++**

Konzept multimodales Fatigue-Management



Nebenwirkungsmanagement

Rationale Mikronährstoffmangel

Zytoprotektion Strahlentherapie

Neurotoxizität

Mukositis / Hand-Fuß-Syndrom

Fatigue-Syndrom

Management und Synergie mit neuen Substanzen /
GYN Onkologie / ... ein Blick in die Zukunft

Checkpoints des Immunsystems und ihre Folgen ...



... noch etwas Fiktion
Synergie-Effekte durch Komplementärmedizin

Neue Substanzen / kleine Auswahl

GYN Onkologie + Komplementärmedizin

Atezolizumab

TNBC / Triple Negative Breast Cancer

loka fortgeschritten oder metastasiert

PD-L1 positiv > 1

Kombination mit **nabPaclitaxel**

Unerwünschte Ereignisse / **adverse events**

meistens auto-immune Reaktionen

irAE = immune related Adverse Events

Komplementäre Optionen

aktuell: Thymuspeptide zur Immunmodulation

noch experimentell

Synergie durch Optimierung **Selen via TCR +++**

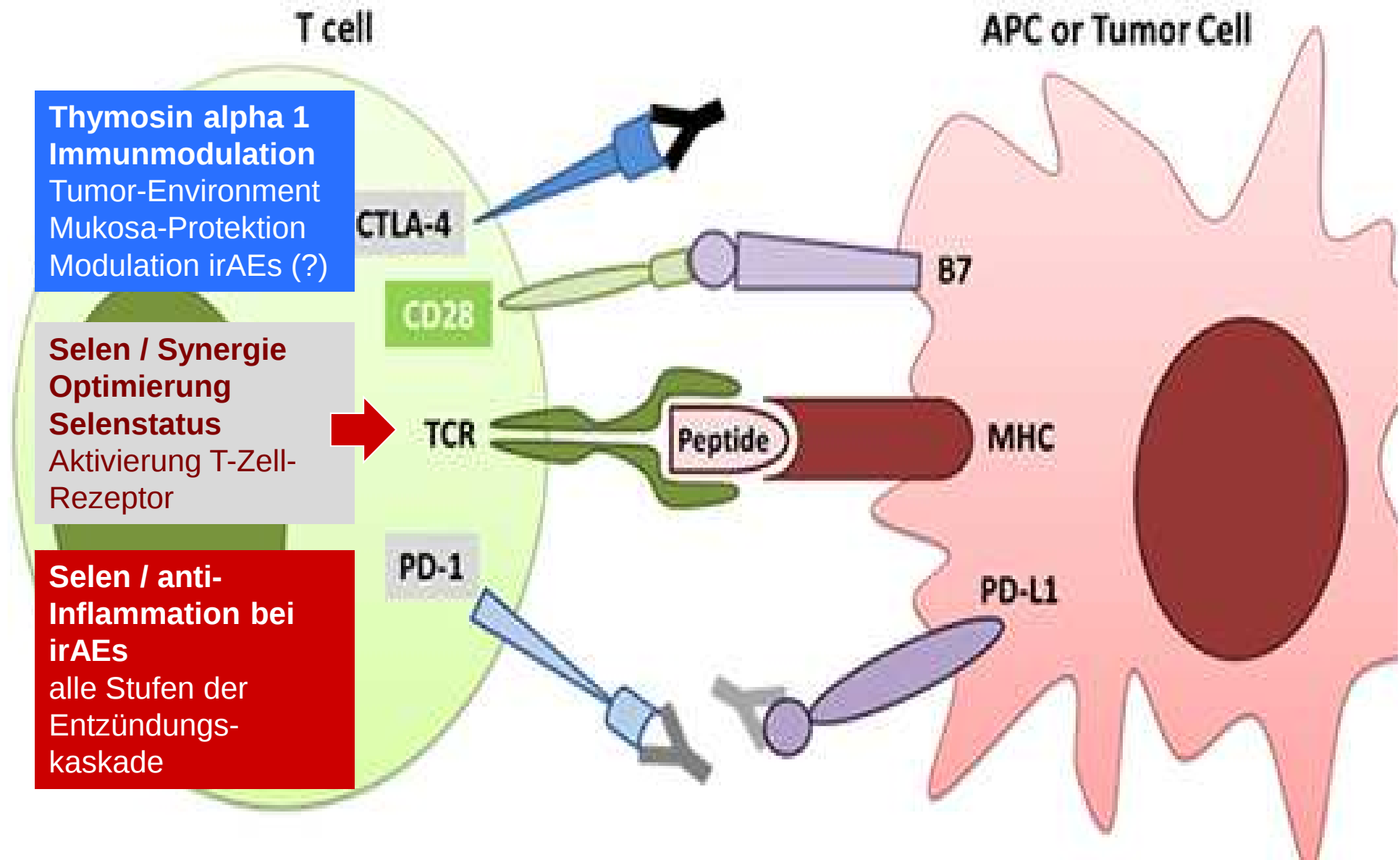
anti-inflammatorische Wirkung von Selen bei irAEs



Conclusion / Thymosin alpha 1

More recent results on the immunomodulatory effects of T α 1, combined with increased knowledge of host/tumor response to checkpoint inhibitors, has shown the way to future research with T α 1 in cancer therapy that should include, holistically, the response of the tumor, the tumor microenvironment, and the distant sites. Indeed, turning a cold into a hot tumor and promoting immune cell infiltration to increase the efficacy of checkpoint inhibitors, and potentiating the mucosal barrier at distant sites to limit side effects, are all within range of T α 1 activity and promising developments are expected in the next future.

Checkpoint Inhibition & T cell Activation



Neue Substanzen

GYN Onkologie + Komplementärmedizin

Cdk 4/6 Inhibitoren

Palbociclip / Ibrance®

Ribociclip / Kisqali®

Abemaciclib / Verzenios®

Mammakarzinom

Kombination mit Letrozol oder Fulvestrant
metastasiertes Stadium

Her2 neu / negativ ER/PR positiv

Adverse Events

Neutropenie

Diarrhoe

Fatigue

Treatment-emergent Adverse Events

	abemaciclib + NSAI n = 327			placebo + NSAI n = 161		
≥ 20% occurrence in abemaciclib arm, n (%)	All	Grade 3	Grade 4	All	Grade 3	Grade 4
Any adverse event	323 (98.8)	169 (51.7)	22 (6.7)	152 (94.4)	36 (22.4)	4 (2.5)
Diarrhea	269 (82.3)	31 (9.5)	0	52 (32.3)	2 (1.2)	0
Neutropenia	143 (43.7)	72 (22.0)	6 (1.8)	3 (1.9)	1 (0.6)	1 (0.6)
Fatigue	135 (41.3)	6 (1.8)	-	54 (33.5)	0	-
Nausea	135 (41.3)	4 (1.2)	-	33 (20.5)	2 (1.2)	-
Anemia	122 (37.3)	22 (6.7)	0	42 (26.1)	2 (1.2)	0
Abdominal pain	111 (33.9)	1 (0.3)	0	31 (19.2)	0	0
Vomiting	107 (32.7)	0	0	21 (13.0)	0	0
Alopecia	106 (32.4)	0	0	21 (13.0)	0	0
Decreased appetite	105 (32.1)	0	0	21 (13.0)	0	0
Leukopenia	104 (31.8)	0	0	21 (13.0)	0	0
Blood creatinine increased	103 (31.5)	0	0	21 (13.0)	0	0

Note: An imbalance of venous thromboembolism was observed between the two treatment arms (all Grade: n = 1 [0.6%]; Grade 3+, n = 1 [0.3%]). Deaths due to AEs:

- abemaciclib arm: 11 (lung infection [n = 10], sepsis [n = 1])
- placebo arm: 2 (general physical health [n = 1], unknown [n = 1])

Aktuell:

Bei allen 3 CDK 4/6 Inhibitoren kann eine interstitielle Lungenerkrankung oder Pneumonitis auftreten!

Quelle: USA FDA

**CAVE: Husten, Dyspnoe, Hypoxie
schnelle Bildgebung / CT
Therapie abbrechen!**

Neue Substanzen

GYN Onkologie + Komplementärmedizin

PARP Inhibitoren

Olaparib / Lynparza® / BRCA+

Niraparib / Zejula®

Rucaparib / Rubraca® / BRCA+ / auch Erhaltung

Ovarialkarzinom

Mammakarzinom

BRCA+ / Her2- / Olaparib / lokal + oder metastasiert

Adverse Events

Fatigue /Asthenie

Bauchschmerzen / Übelkeit

Diarrhoe

PARP-Inhibitoren

Nebenwirkungsspektrum und komplementäre Optionen

Müdigkeit / Fatigue / Asthenie

Komplementäre Optionen

L-Carnitin, pharmakologische Dosierung, 3-4 g/tgl. oral

oder wenn möglich **3-4 g / KI i.v. 2-3 x Woche**

Vitamin C 7,5 -15 g / KI i.v. 2-3 x Woche

Rosenwurz-Extrakt / RhodioLoges 200 mg 2 x 1 tgl.

Diarrhoe / Bauchschmerzen / Übelkeit

Komplementäre Optionen

Colibiogen liquid 2 x 1 TL tgl.

Flohsamen / Mikrobiom – Analyse und Rekonstitution

klassische Antiemetika / Ingwertee ...

Mikronährstoffe

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



Bitte indiziert und effektiv einsetzen ...

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