

Komplementärmedizin bei Tumorerkrankungen

Vortragsreihe Brustkrebs und gynäkologische Tumorerkrankungen

**08. Oktober 2019
Frauenklinik LMU
Campus Innenstadt
Maistrasse**

17:00 bis 18:30 h

Dr. Peter Holzhauer
Klinik Bad Trissl / Oberaudorf
Praxis IOZ München, Nussbaumstrasse
Medicum Rosenheim

Quelle: Christian Fréderik Carl Holm 1840 Sendlinger Tor

Themen Komplementärmedizin

Rationale / Grundlagen

Patientenkompetenz

Interaktionen

Synergien

Nebenwirkungsmanagement

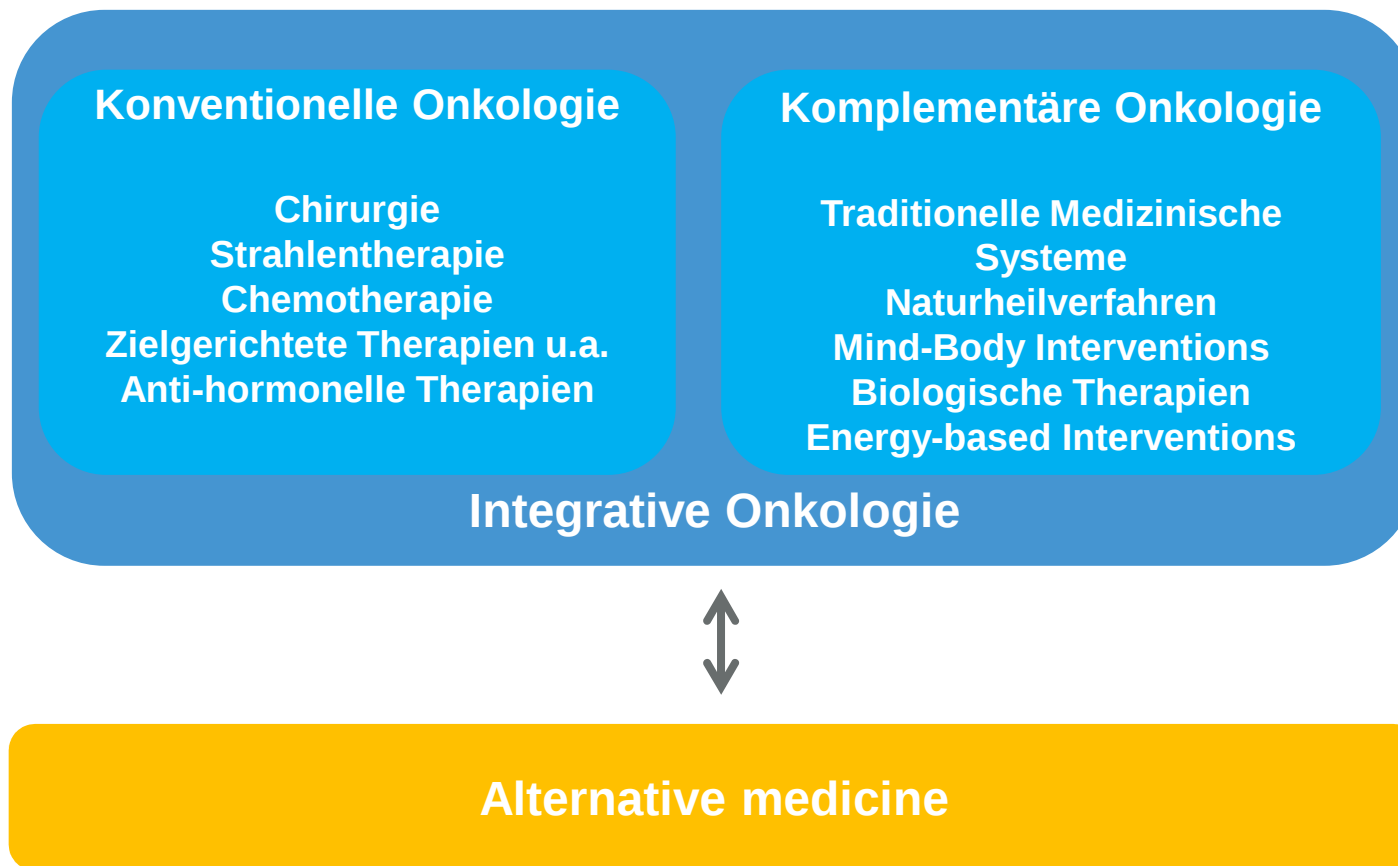
Konventionelle gegen Komplementäre Medizin?



2 verschiedene Welten?

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

Integrative Onkologie der „New Planet“ in der Onkologie?



Ärzte Zeitung online, 17.08.2018



Schlechtere Überlebenschancen

Wenn Komplementärmedizin für Krebskranke tödlich wird

Krebspatienten, die zusätzlich zu einer etablierten Therapie unbewiesene Heilverfahren nutzen, haben wohl schlechtere Überlebenschancen. Die Erklärung ist aber eher nicht in der Komplementärmedizin selbst zu suchen.

Von Beate Schumacher



Kommentieren (1)



???

Unklare Terminologie

**Abgrenzung
zur
Alternativmedizin
erforderlich!**

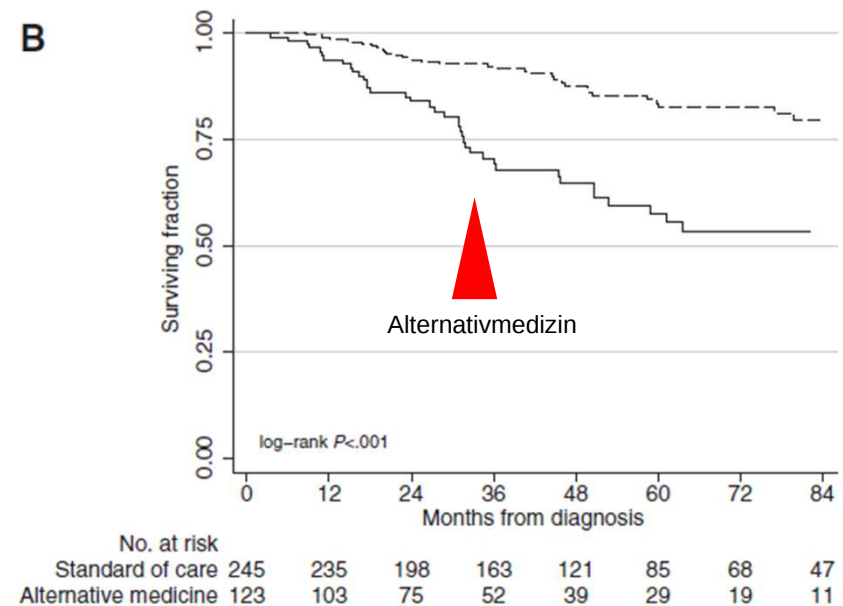
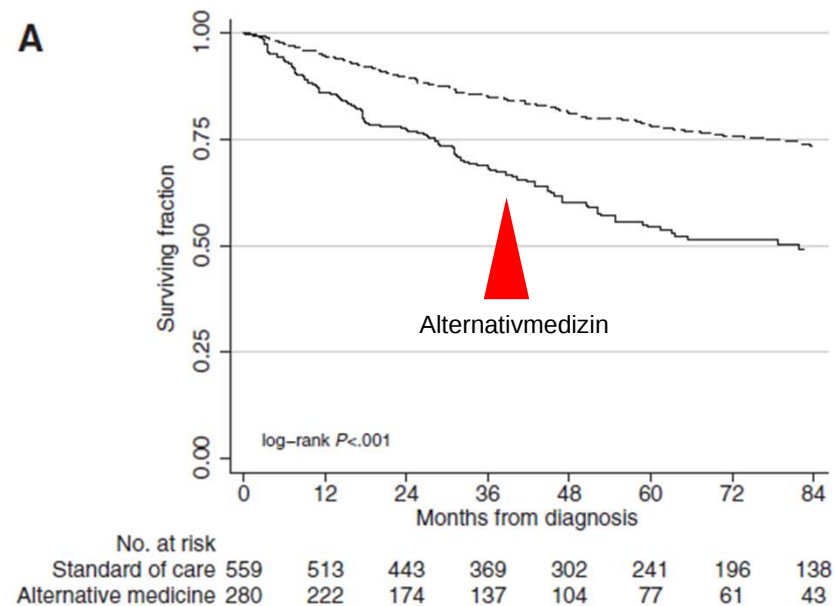
**Komplementärmedizin
verstärkt Compliance**

**Komplementärmedizin
reine Supportivmedizin**

1.0 When worlds collide

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): dxj145 (2018)



Gründe für die Inanspruchnahme komplementärer Behandlungsmaßnahmen durch Patienten

konzeptuell unterschiedliche Auffassung der Begriffe

Krankheit

pathogenes Therapiekonzept

konventionelle Therapie

Heilung

salutogenes Therapiekonzept

eigene Ressourcen stärken

Sinnhaftigkeit
Verstehbarkeit
Handhabbarkeit
Bewältigung &
Auseinandersetzung
Patientenkompetenz

Erwartungen an Komplementärmedizin

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

„Portfolio“ komplementärmedizinische Methoden in D

medikamentös

Misteltherapie

Mikronährstoffe

Vitamine

Thymuspeptide

xenogene Peptide

Enzymtherapie

Phytotherapie

Selen

Homöopathie*
Naturheilverfahren**

nicht medikamentös

soziale Kompetenz

Empathie / Beratung

Selbstwirksamkeit

Entscheidungsfindung

Ernährungstherapie

Bewegungstherapie

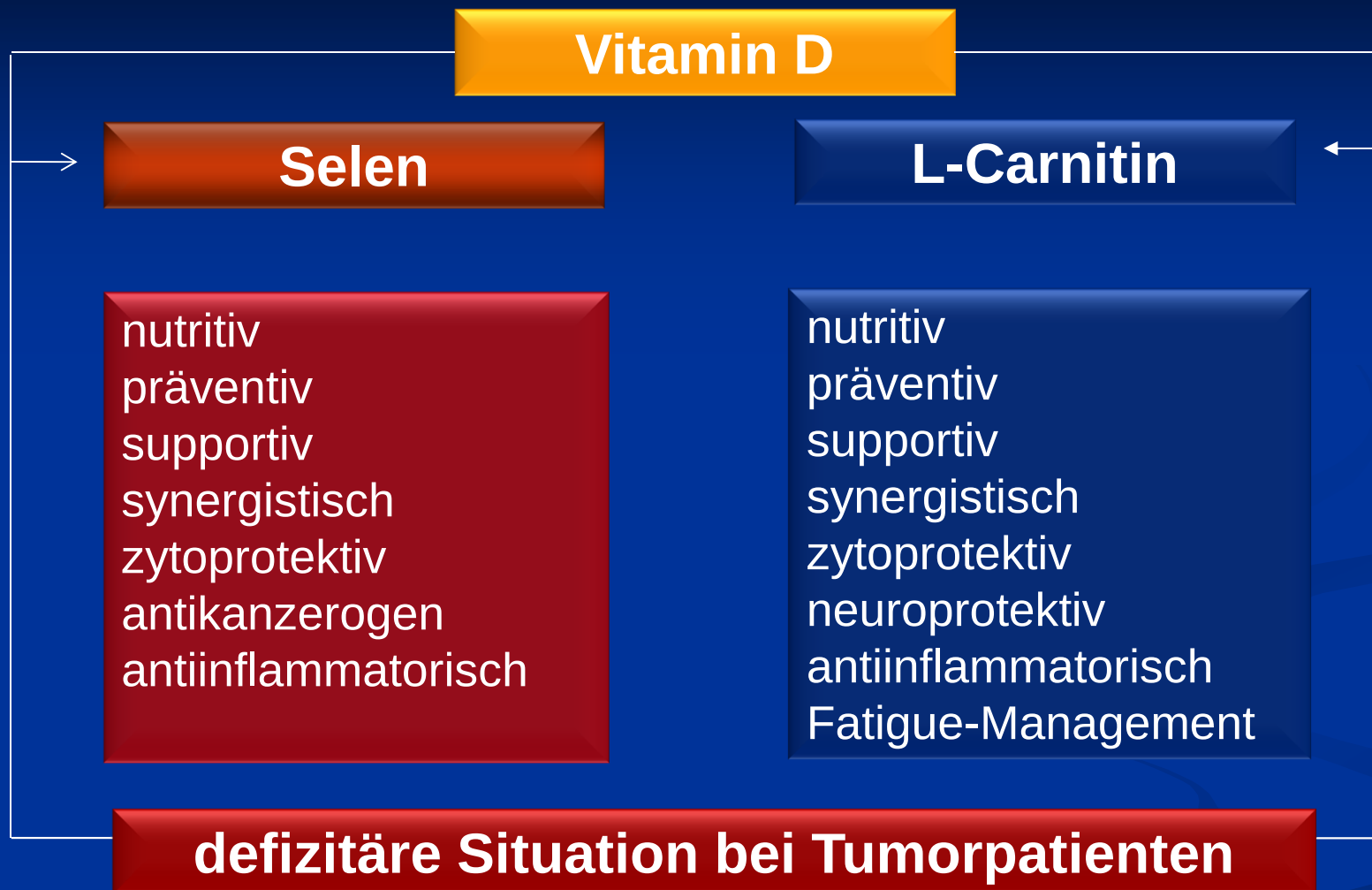
Kunsttherapie

Psychoonkologie

* Besondere Therapierichtung AMG

** Bestandteil Schulmedizin

Was ist wichtig / was kann schädlich sein ?



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

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

Beispiel Mikronährstoffe Naturstoffe Wechselwirkungen

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



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.

... aber auch

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) täglich

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**

Mikronährstoffe

Synergien
Optimierung

Selen

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

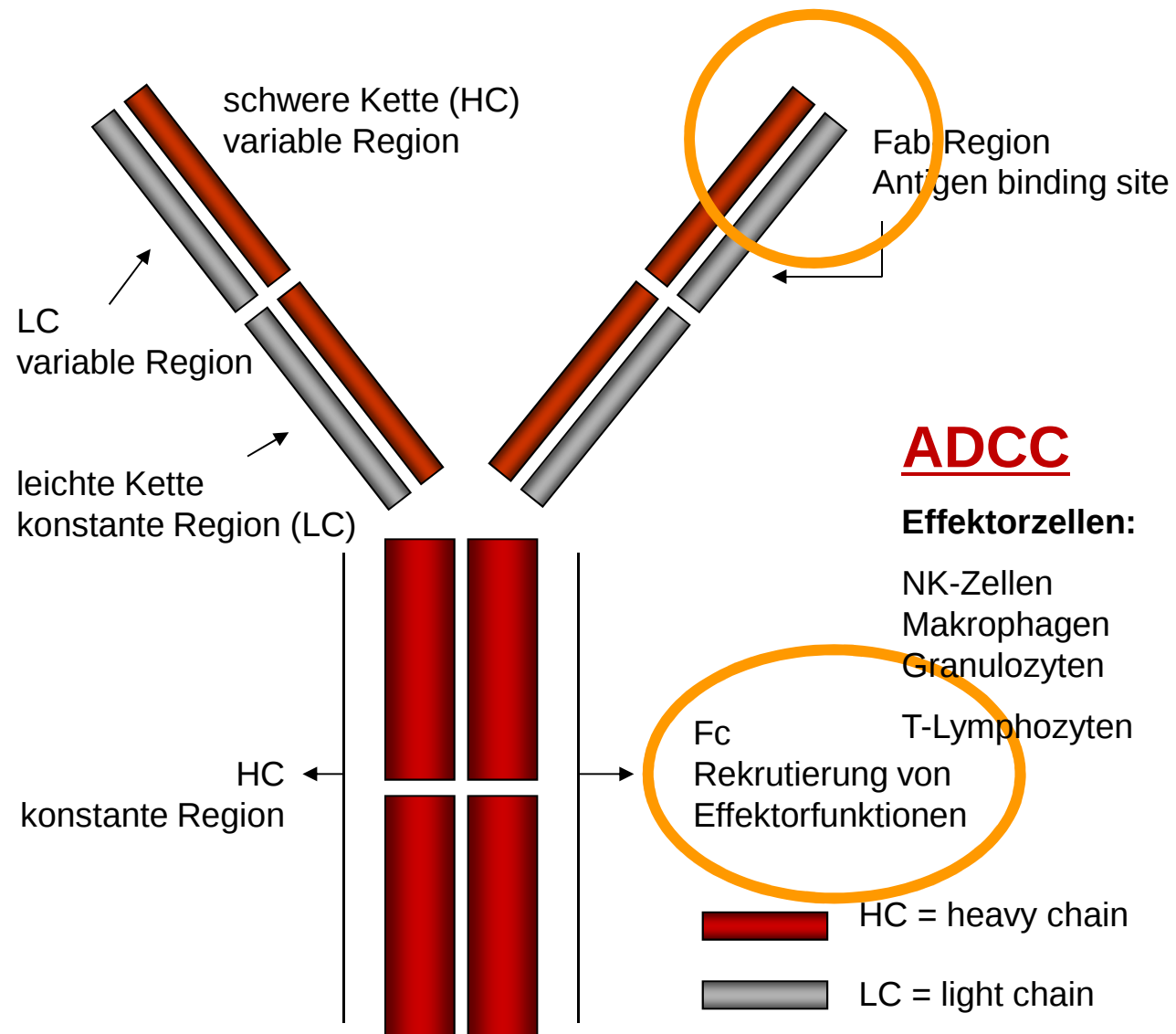
Synergie Selen und Immuntherapie Beispiel Trastuzumab (Herceptin)

ADCC

antikörperabhängige
zellvermittelte
Zytotoxizität.

NK – Zellen
T-Lymphozyten
Makrophagen

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



Selen und 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](#)¹

T – Lymphozyten – Funktion via T - Zellrezeptor

Selen

[Engvist M](#)¹, [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.

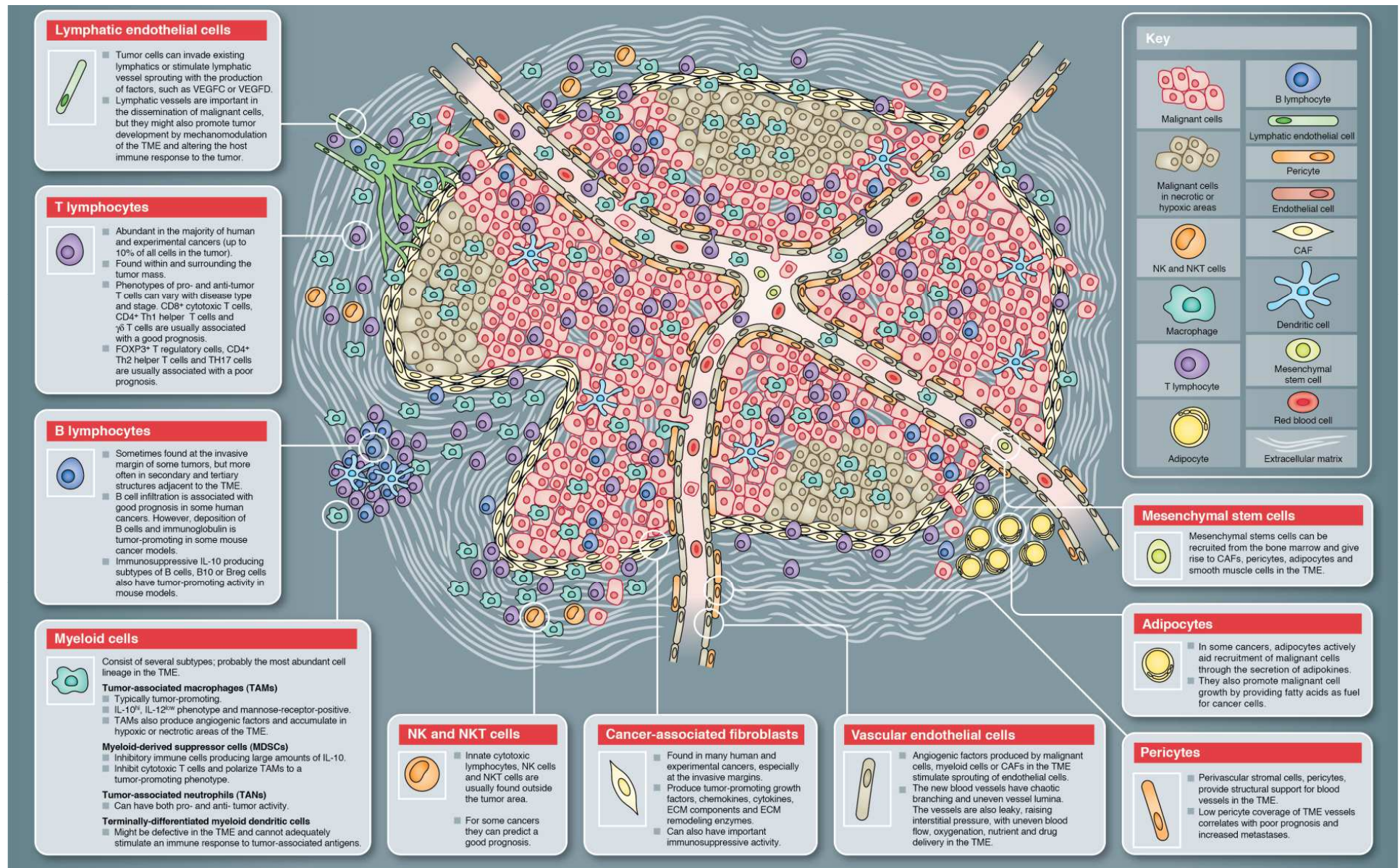
NK – Zell - Funktion

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](#)¹

Makrophagen / Granulozyten

Tumor Microenvironment und Stroma = Bindegewebe



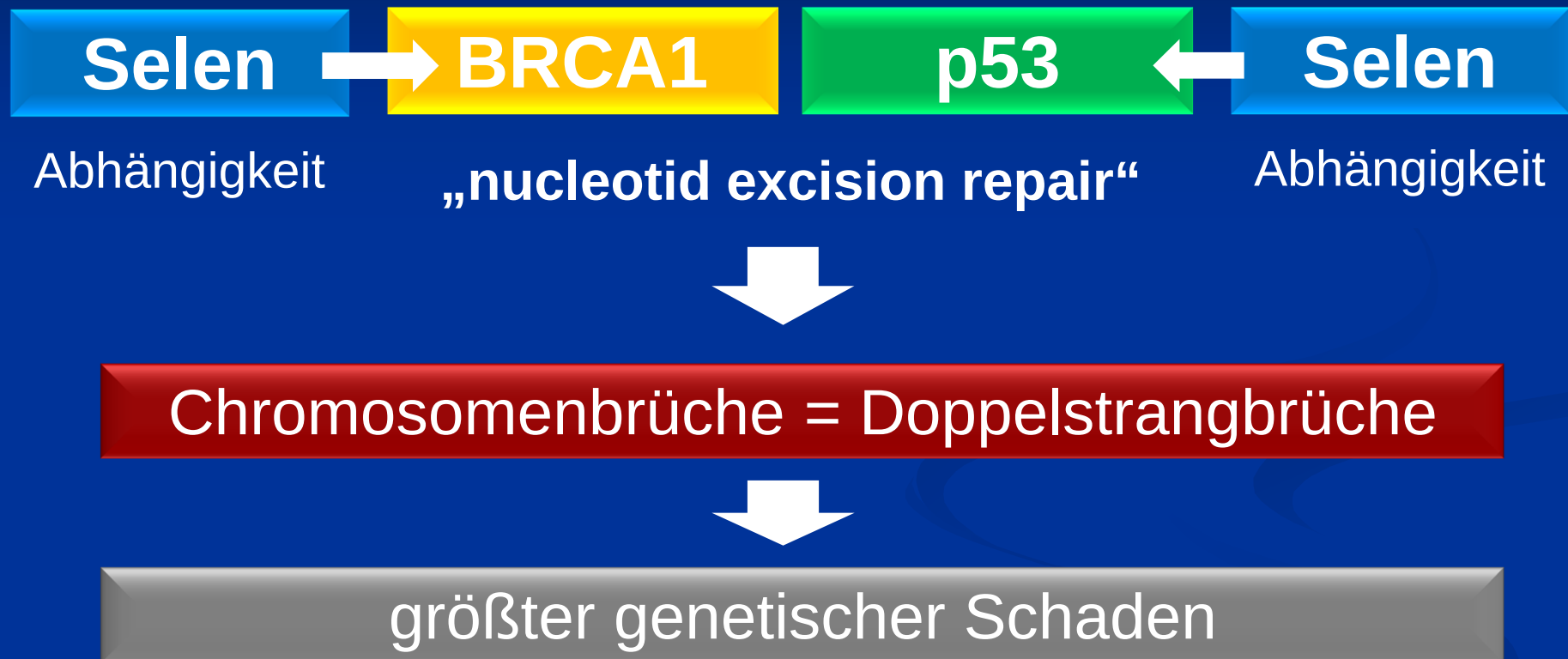
Mikronährstoffe

Synergien

DNA-Reparatur

Selen

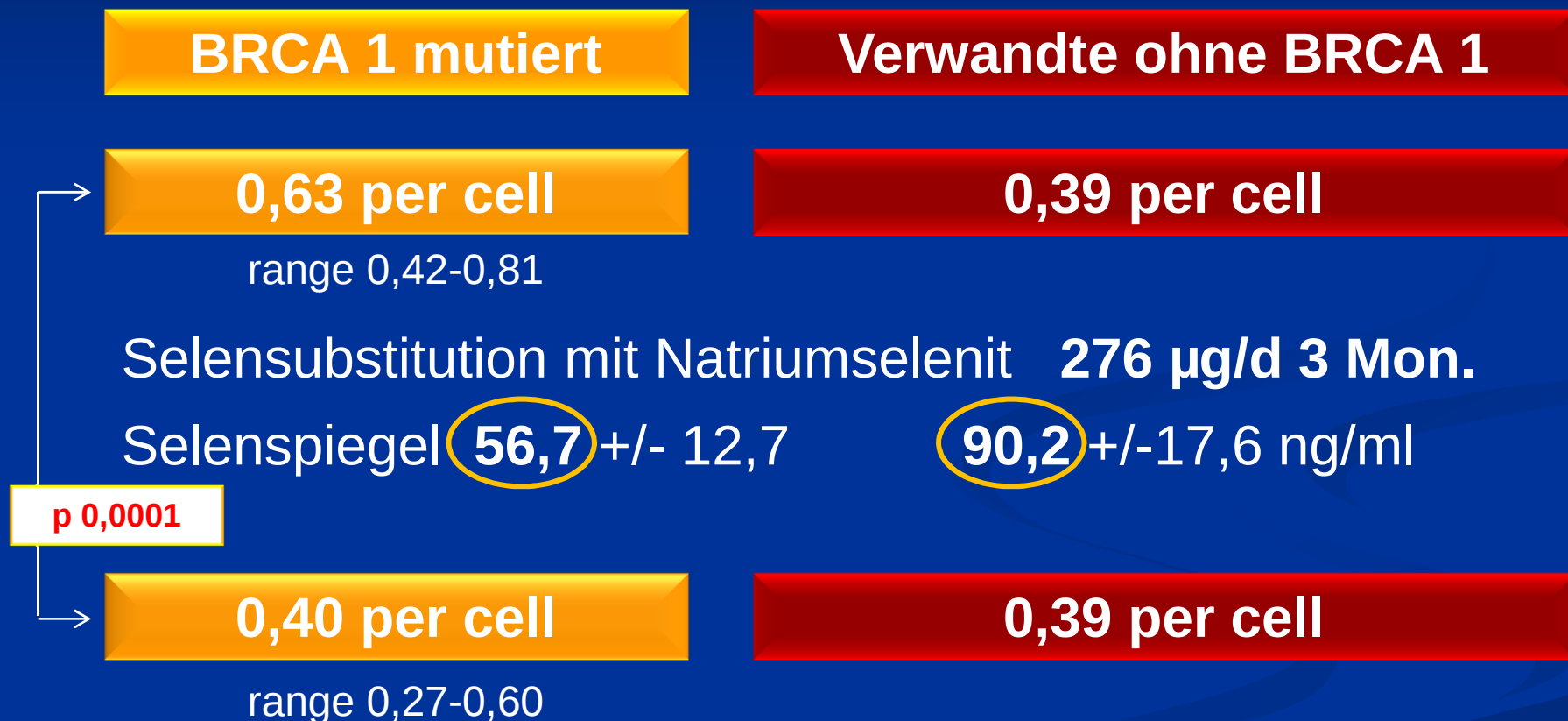
Selen und Reparatur der Erbsubstanz (DNA)



Fischer, JL, Chemotherapeutic selectivity conferred by selenium: a role for p53 dependent DNA repair, Molecular Cancer Therapeutics 6, 355-361, 2007:

BRCA1: erhöhte Rate induzierter Chromosomenbrüche

Normalisierung durch Seleneinnahme



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

Nebenwirkungsprofile / Toxizitäten onkologischer Therapien



Gastrointestinale
Toxizität

Strahlentherapie

Dermatologische
Toxizität

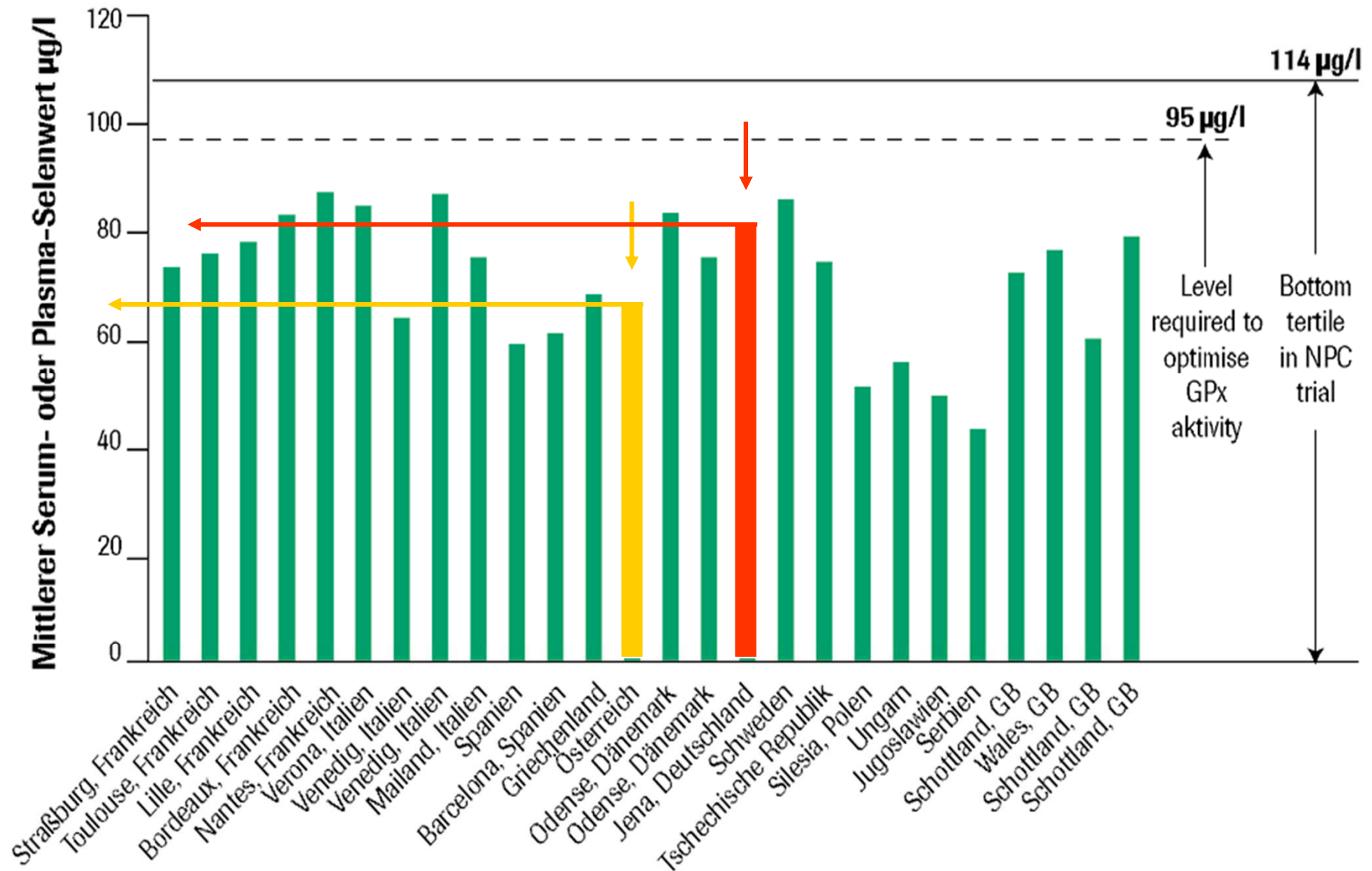
Organtoxizität

Neuropathien

Fatigue

Vaskuläre
Angiotoxizität

Mittlere Serum- oder Plasma-Konzentrationen in Europa verglichen mit den Selenspiegeln aus der NPC-Studie (Clark et al. 1996) bzw. dem Level für eine optimale Aktivität der Plasma-Glutathionperoxidase



Selenspiegel unter Strahlentherapie bei Patientinnen mit Brustkrebs (n=209)

Selenspiegel (S) vor RT

mean all pts. = 86,4 µg/L

Selenspiegel (S) nach RT

mean all pts. = 47,8 µg/L
p=0,001

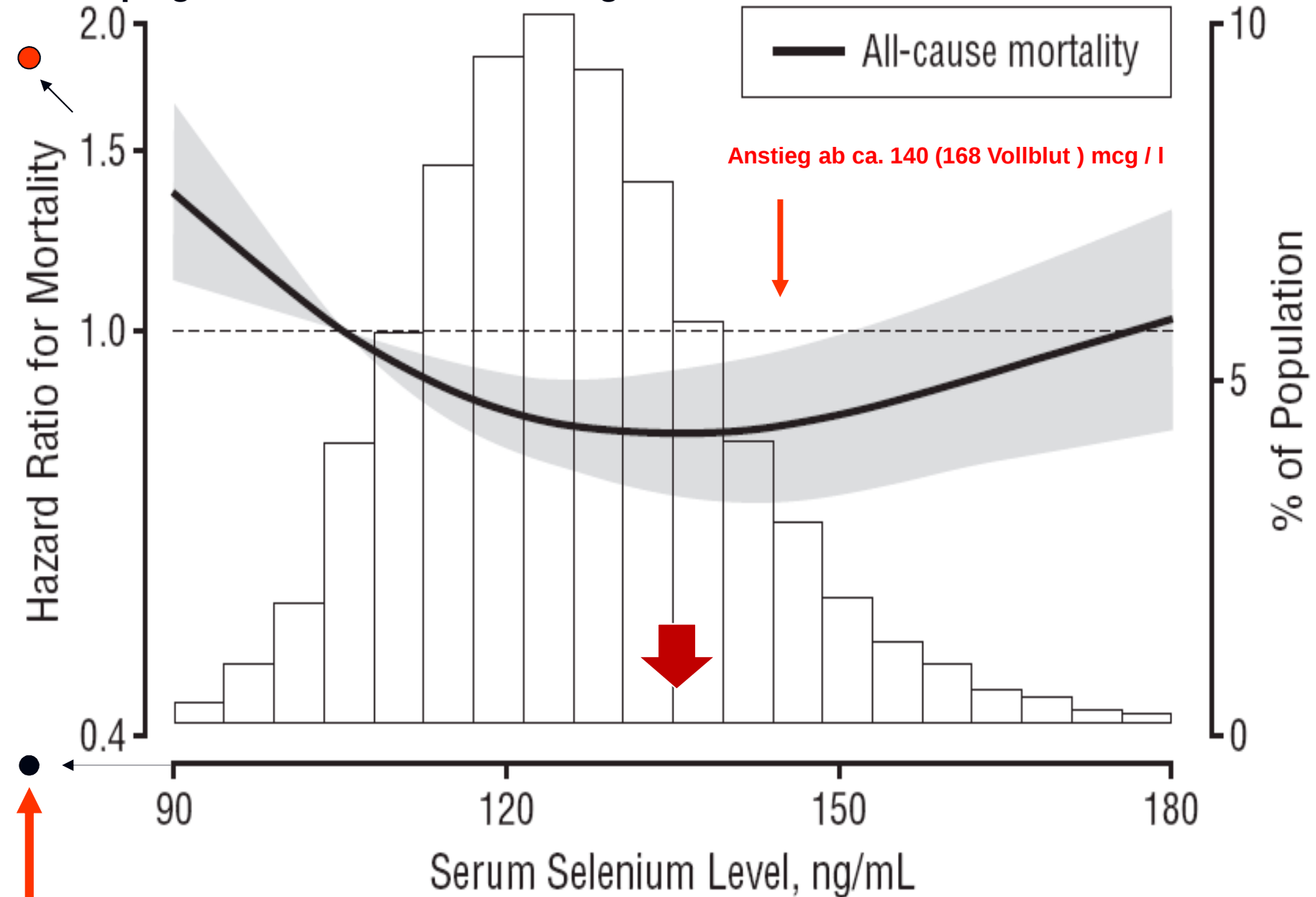
13,9% (n=29) = Werte
Normalbereich (75-120µg/L)

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 !

Selenspiegel und Mortalitätssenkung



J. Bleys et al. Third National Health and Nutrition Examination Survey, NHANES III, Arch Intern Med, 2008; 168: 404-410

Natriumselenit bei gynäkologischen Tumoren und Strahlentherapie

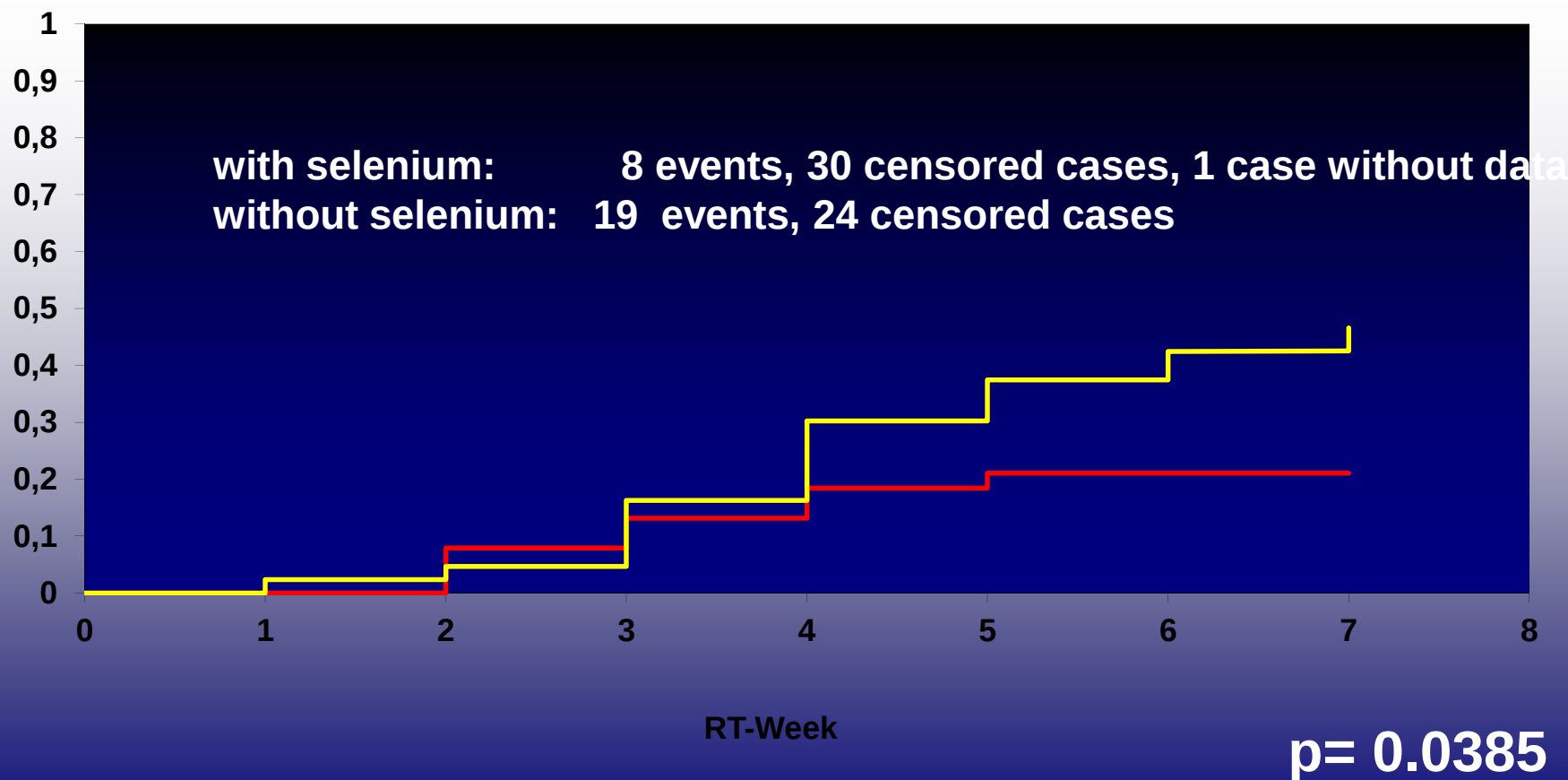
Selenwerte VB / Normbereich: 100-160 µg/l

	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

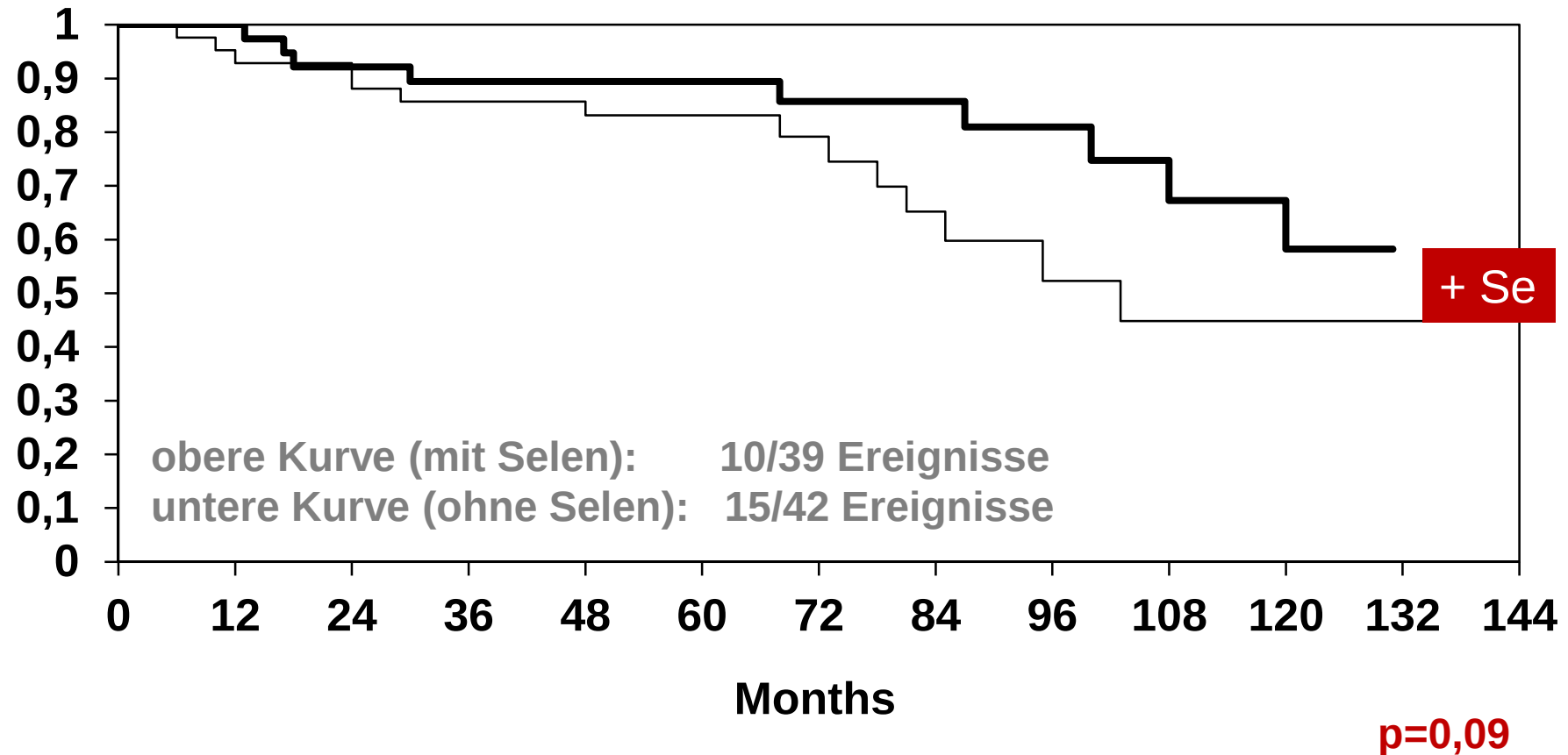
Incidence of at least diarrhea CTC 2



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

aktuelle Studie

Selen und Strahlentherapie

Physiologisch relevante Selen Serum-Konzentrationen (70-140 µg/L) haben **keinen negativen Einfluss auf DNA Doppelstranbrüche** nach 4Gy Strahlentherapie

Auch die **Apoptose** (durch Caspase 3/7) nach Strahlentherapie mit 10 Gy, wurde nicht negativ beeinflusst (MDA-MB-231 Brustkrebszellen).

Von größter Bedeutung ist, dass das **Klonogene Überleben** (clonogenic survival) von Brustkrebszellen nach Strahlentherapie durch Selen Supplementation **nicht beeinträchtigt wurde.**

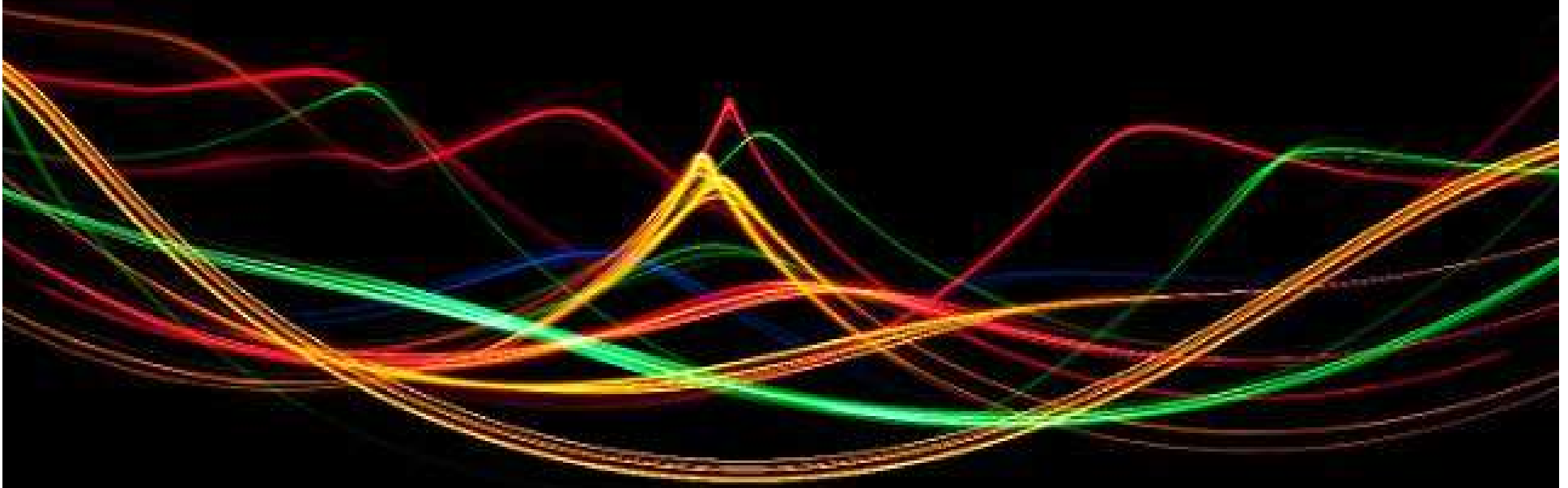
Schilling D et al., Radiat Environ Biophys. 2019 Aug;58(3):433-438. doi: 10.1007/s00411-019-00801-5.
Epub 2019 Jun 14.

Selenium does not affect radiosensitivity of breast cancer cell lines.

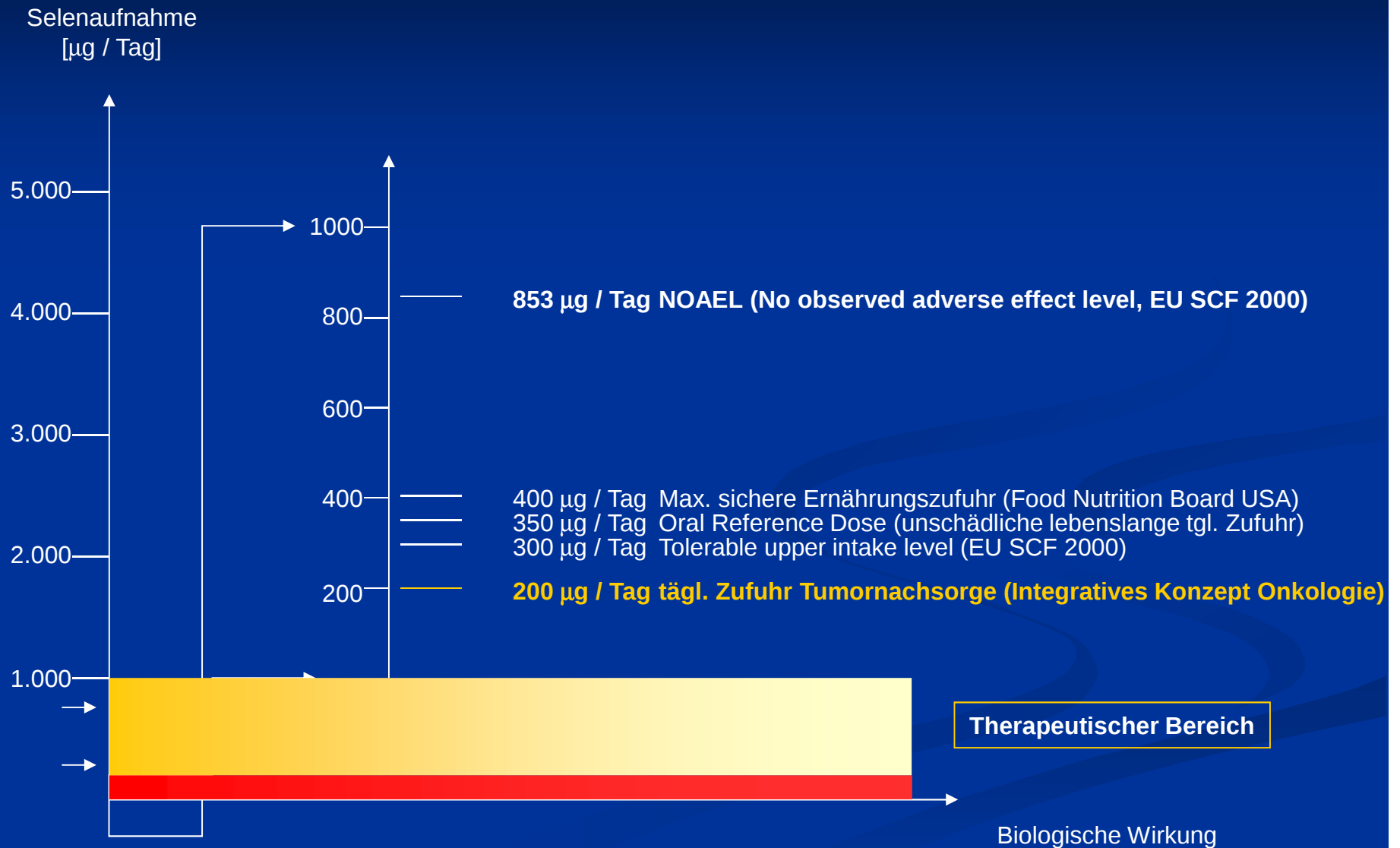
Komplementärmedizin

Toxizität / Überdosierung

Selen

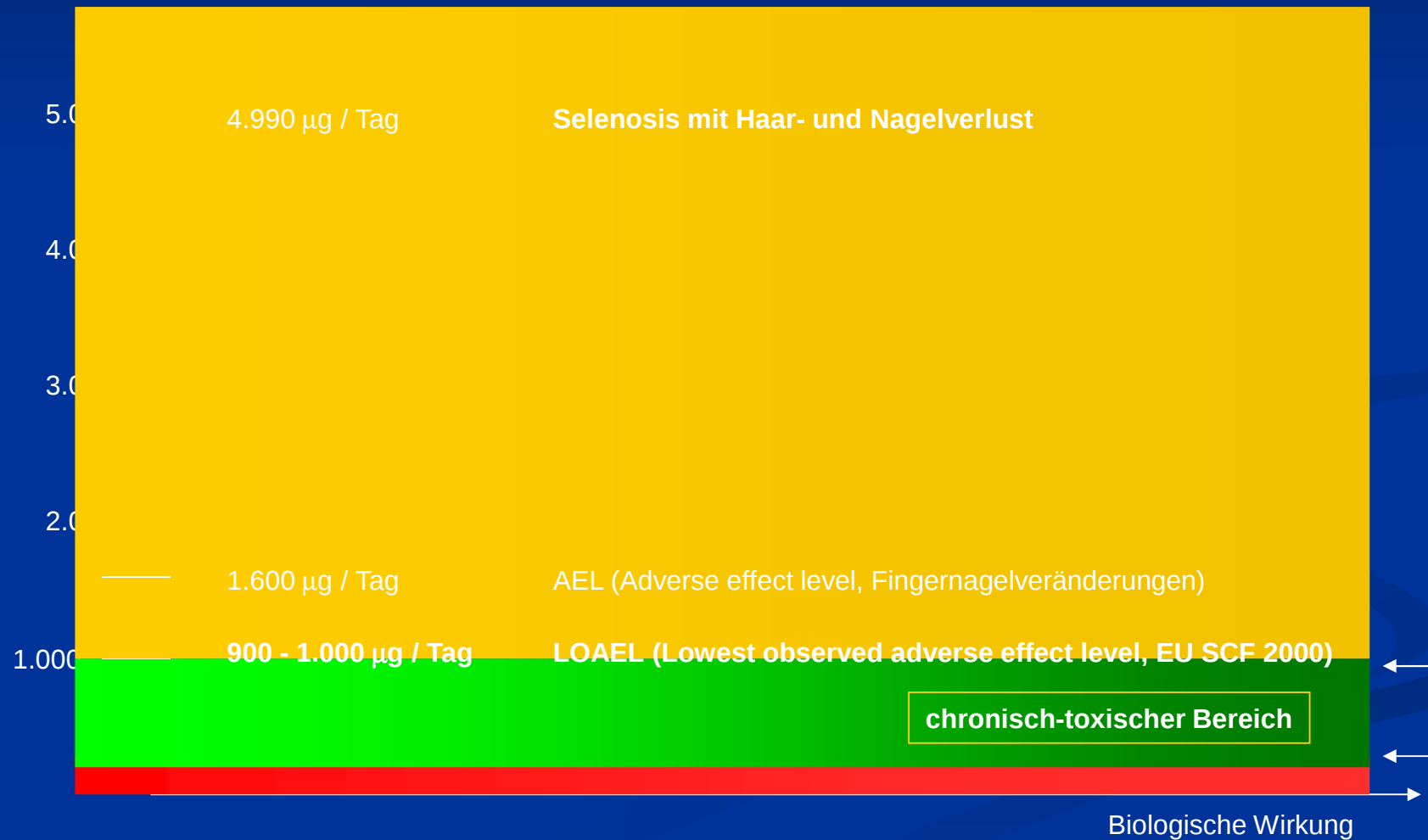


Selentoxizität: Dauerzufuhr



Selentoxizität: Dauerzufuhr

Selenaufnahme
[μg / Tag]



Selenvergiftung durch NEM

- Frau, 55 a, 6-wöchige Diarrhö, progressiver Haarverlust, Krämpfe, Schmerzen, Fatigue
- **Supplement Total Body Formula**, T. B. Mega Formula (Atlanta, GA)
- Se-Gehalt angeblich 7,33 mcg/ml, tatsächlich 800 mcg/ml
- **Tagesdosis bei 30 ml ca. 24.000 mcg !**
- Keine Erwähnung von Knoblauchgeruch
- Blutspiegel (Serum) 534 mcg / l, Urin 220 mcg / l

Annals of Internal Medicine

Established in 1927 by the American College of Physicians

[Home](#) | [Current Issue](#) | [Past Issues](#) | [In the Clinic](#) | [ACP Journal Club](#) | [CME](#) | [Collections](#) | [Audio/Video](#) | [Mobile](#) |

LETTER

Selenium Toxicity: A Case of Selenosis Caused by a Nutritional Supplement

▶ Mark E. Sutter, MD; Jerry D. Thomas, MD; Jennifer Brown, MD; and Brent Morgan, MD

17 June 2008 | Volume 148 Issue 12

Selenvergiftung durch NEM



Figure. Hair and nail manifestations of selenium toxicity.

A. The patient's hair loss occurred in a diffuse and symmetrical distribution. **B.** Mees lines were present on her fingernails.

Annals of Internal Medicine

Established in 1927 by the American College of Physicians

[Home](#) | [Current Issue](#) | [Past Issues](#) | [In the Clinic](#) | [ACP Journal Club](#) | [CME](#) | [Collections](#) | [Audio/Video](#) | [Mobile](#) |

LETTER

Selenium Toxicity: A Case of Selenosis Caused by a Nutritional Supplement

► Mark E. Sutter, MD; Jerry D. Thomas, MD; Jennifer Brown, MD; and Brent Morgan, MD

17 June 2008 | Volume 148 Issue 12

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?

Nebenwirkungsprofile / Toxizitäten onkologischer Therapien



Gastrointestinale
Toxizität

Dermatologische
Toxizität

Organtoxizität

Neuropathien

Fatigue

Vaskuläre
Angiotoxizität

Medikamentöse
Tumorthherapie

NEUROTOXIZITÄT

durch medikamentöse Tumorthherapie

Oft verwechselt mit Hand-Fuß-Syndrom

teilweise ähnliche Symptome
entzündlicher Prozess

Missempfindungen
Gefühlsstörungen
Tiefensensibilität
Schmerzen

Was haben sie gemeinsam?

Mukositis

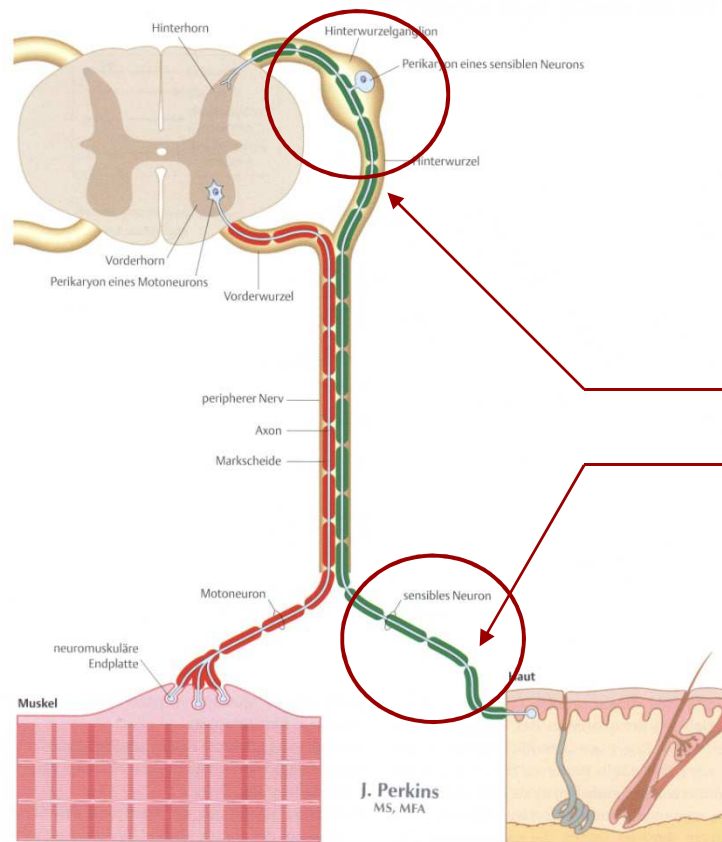
Hand-Fuß-Syndrom

Neuropathie

Nervenschädigung

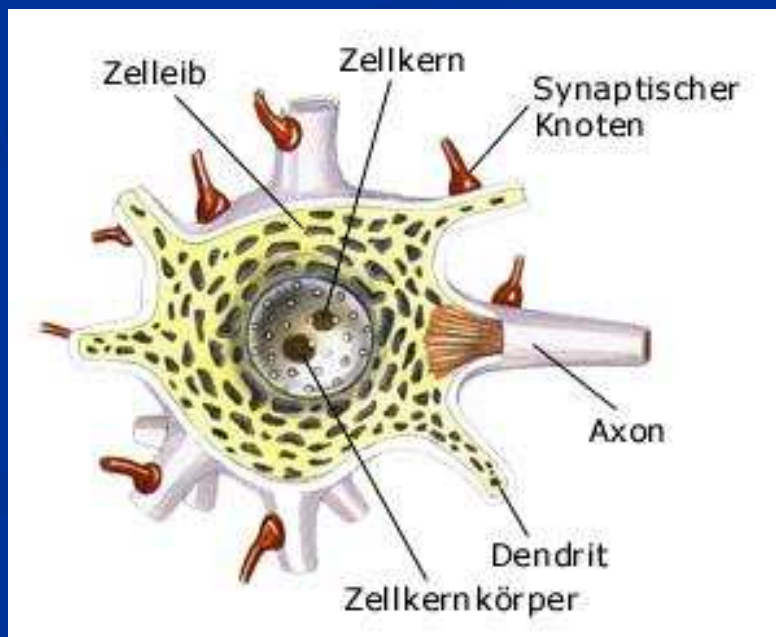
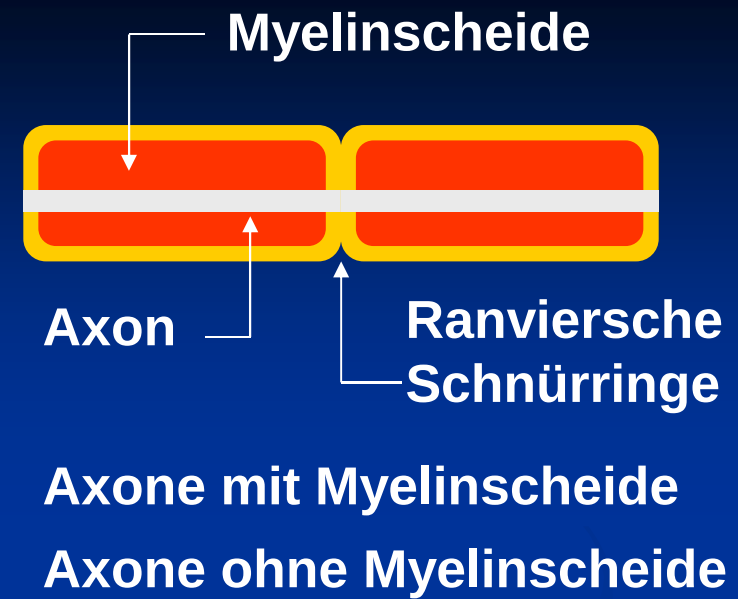
Entzündung
Inflammation

Rückenmark: somatische Nerven

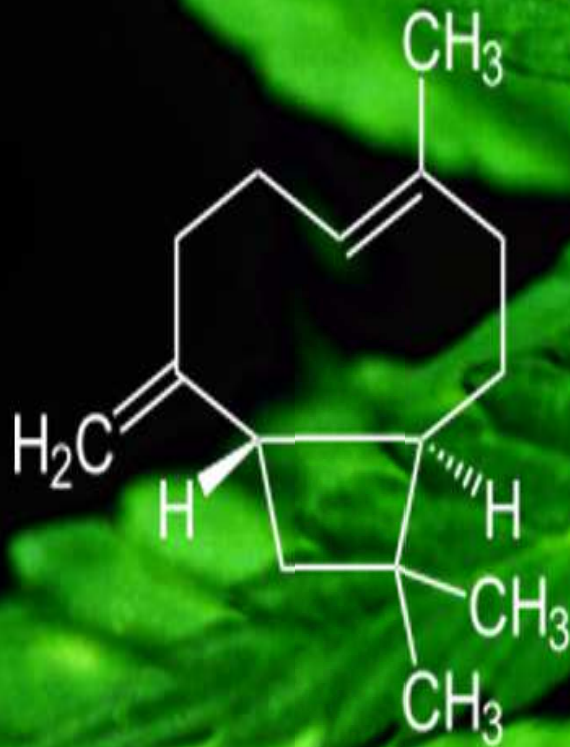


Typisches Schema eines peripheren Nerven mit motorischer und sensibler Komponente. Die Perikaryen der Motoneurone liegen im Vorderhorn des Rückenmarks, Perikaryen sensibler

Neurone liegen im Hinterwurzelganglion. Fasern des autonomen Nervensystems sind hier nicht dargestellt.



Beta-Caryophyllene



Hilfe durch
Komplementärmedizin

Lokal topisch Hanföl

Adelmidrol

Verschiedene Präparate
geeignete Kombinationen

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

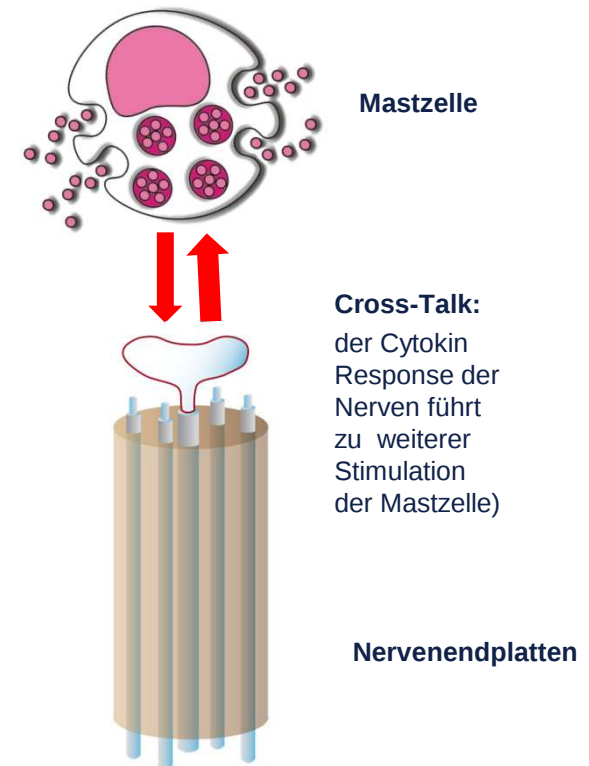
Gamelin E, Gamelin L, Bossi L, Quasthoff S., Clinical aspects and molecular basis of oxaliplatin neurotoxicity: Current management and development of preventive measures, Semin Oncol 2002;29:21-33. PM:12422305

Visovsky C et al.; Putting evidence into practice: evidence-based interventions for chemotherapy-induced peripheral neuropathy, 2007, Vol 11, No 6

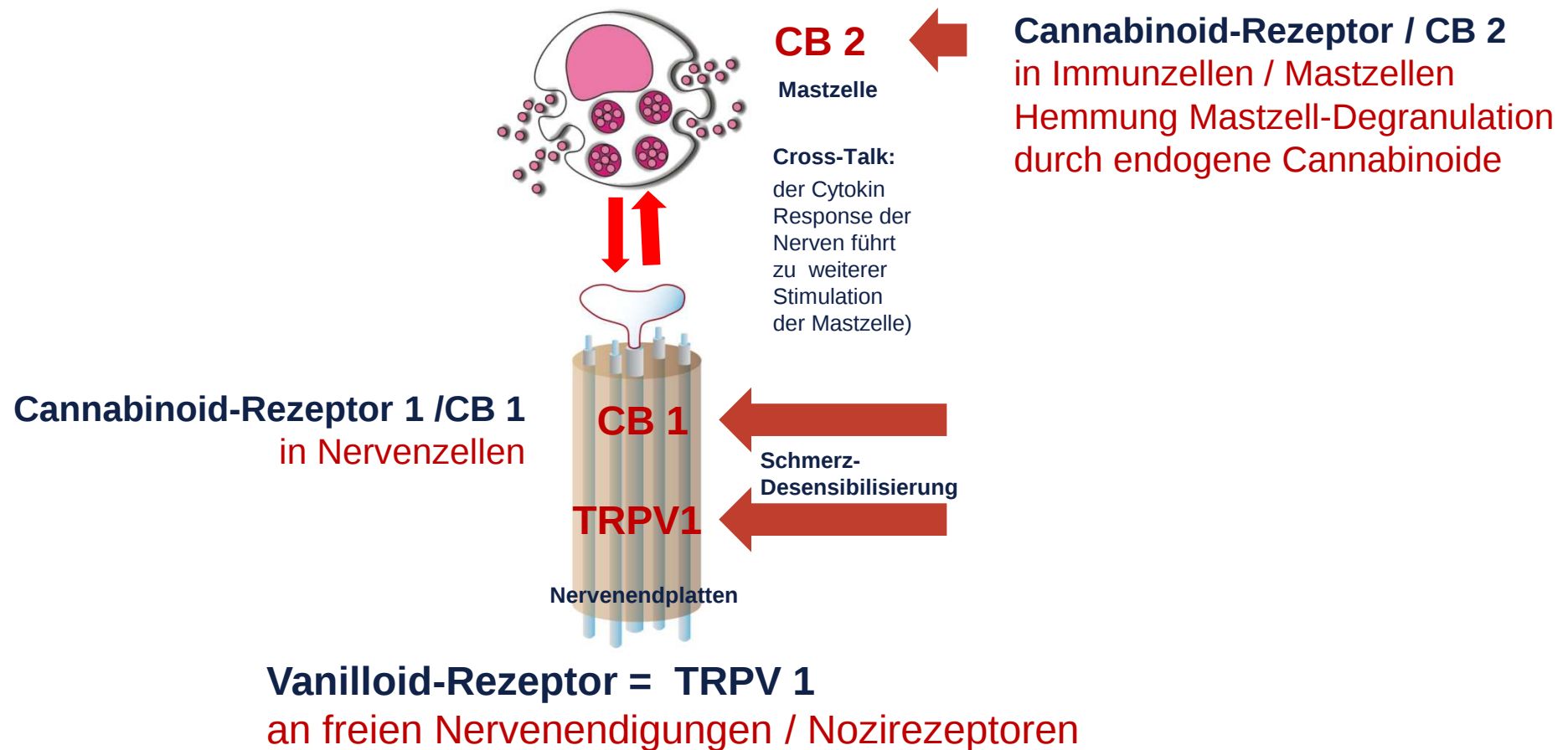
Die Mastzelle als ein wesentlicher Vermittler der Nebenwirkungen

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.



Cannabinoid-Rezeptor-Modulatoren wie Adelmidrol / Cannabidiol = CBD / Hanföl



Nebenwirkungsprofile / Toxizitäten onkologischer Therapien

Gastrointestinale
Toxizität

Dermatologische
Toxizität

Organtoxizität

Neuropathien

Fatigue

Vaskuläre
Angiotoxizität



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- κ B 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

→ **Inflammation** begünstigt (?)

→ **Tumorprogression**

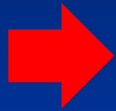
→ **Rezidivierung**

→ **Metastasierung**

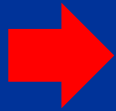
**anti-inflammatorische
Strategien**



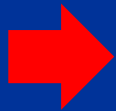
anti-inflammatorische Strategien



Lebensstil
Sport / Bewegung
Ernährung



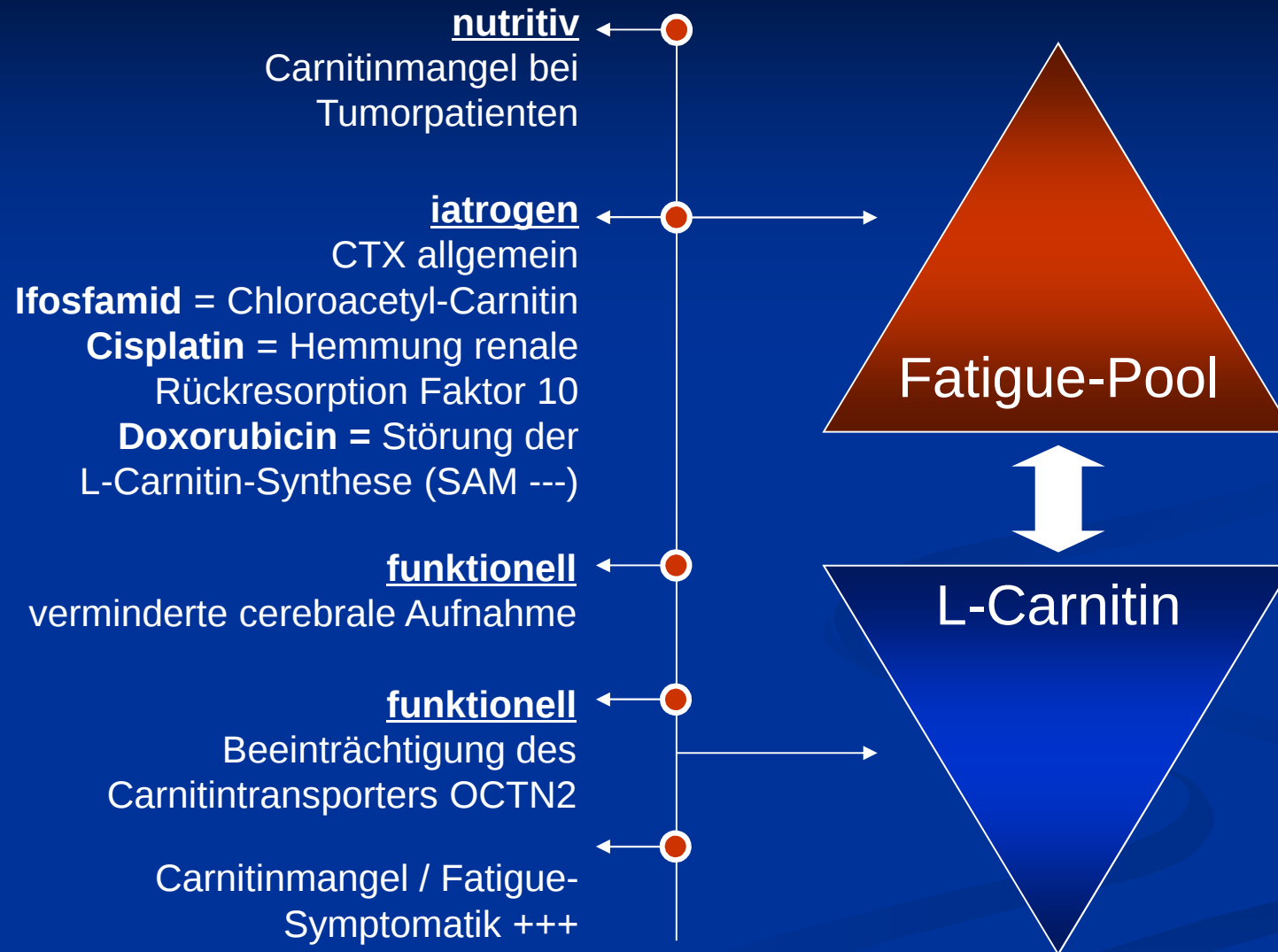
Mikronährstoffe
L-CARNITIN
Natriumselenit



Sekundäre Pflanzenstoffe
Curcumin
Quercetin
Boswellia-Säuren

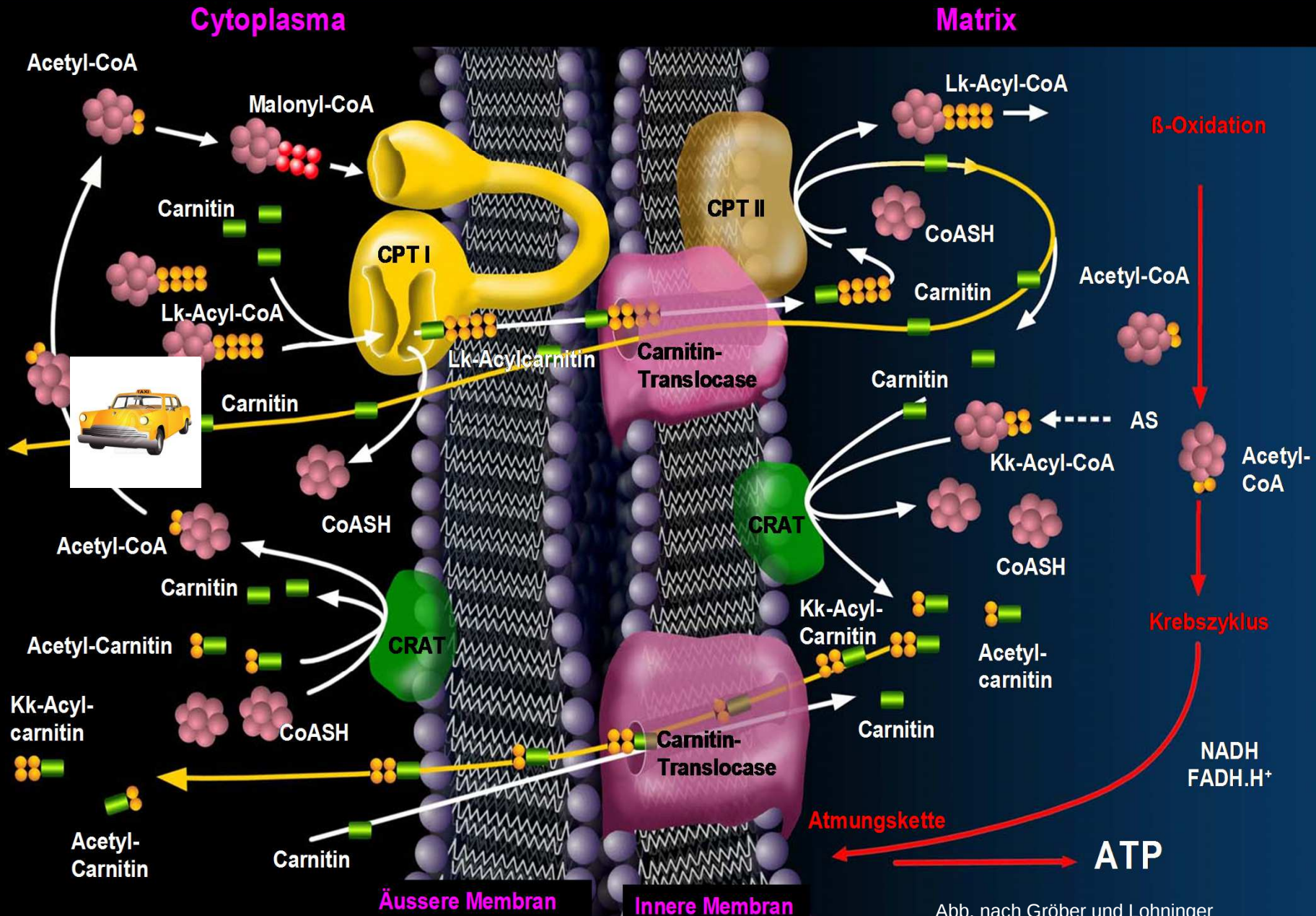
.....

Carnitinmangel bei Tumorpatienten mit Fatigue



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

Carnitin-Carrier-System der Mitochondrien



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 +++**

Nutr J. 2012 Jul 23;11:52.

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.

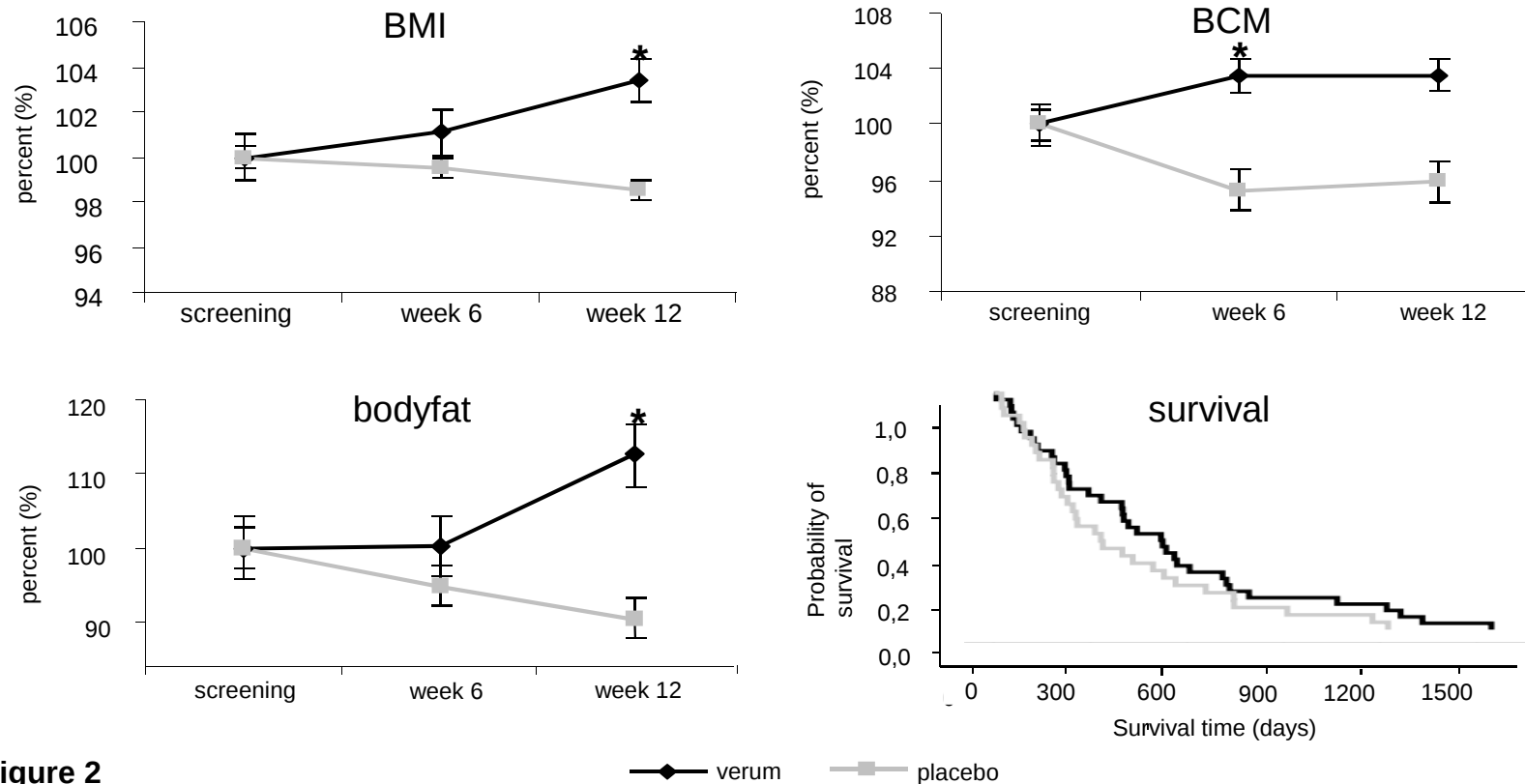


Figure 2

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).

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=l-carnitine%20pancreatic%20cancer>

Vitamin C / hochdosiert und intravenös bei Fatigue

Review aus 5 klinischen Studien / 2 Fallstudien

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

Besserung Fatigue / Schlafstörungen / AZ

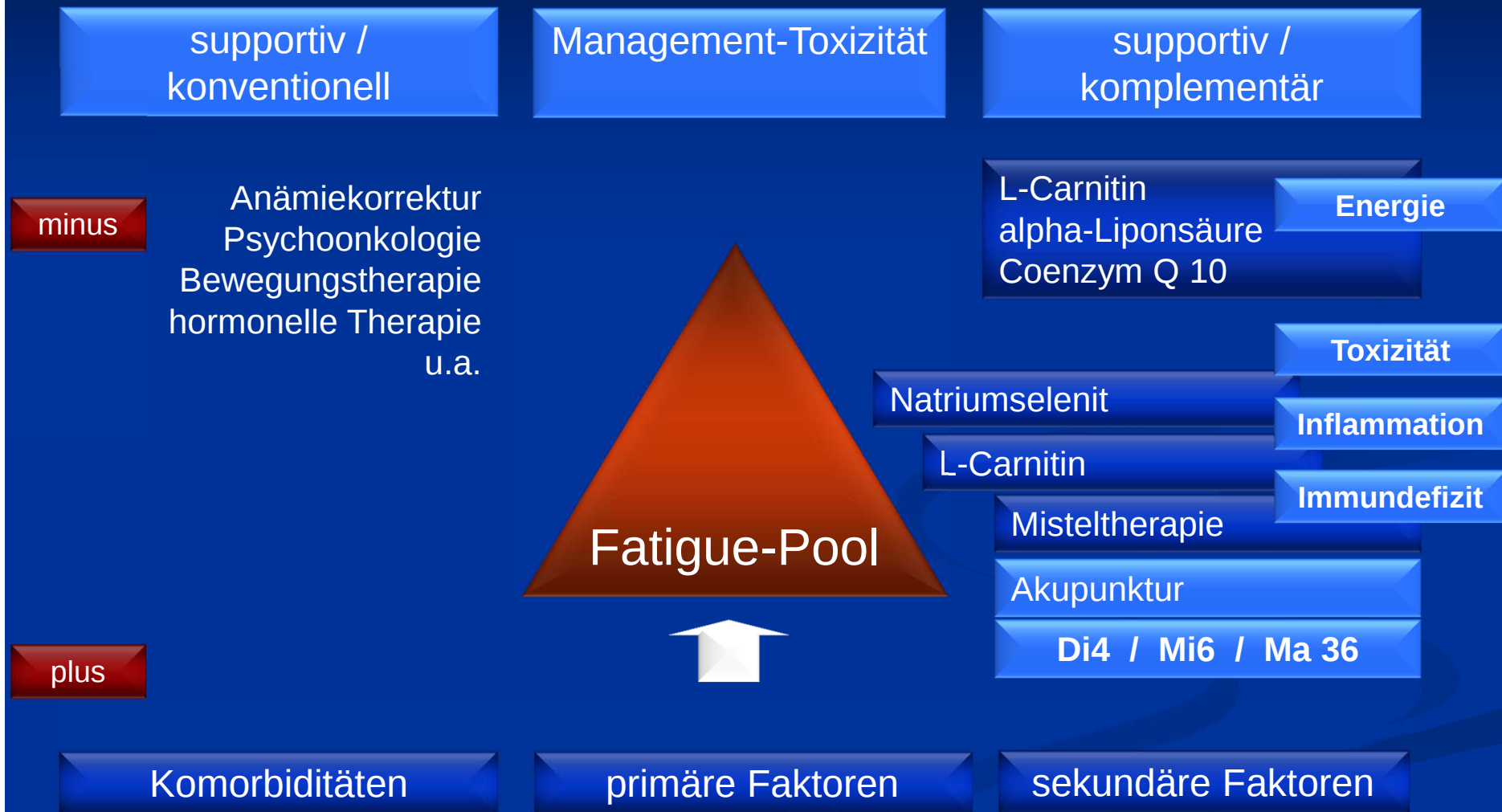
Besserung bei ausgeprägter Erschöpfung

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

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

Carr, A et al., The effect of intravenous vitamin C on cancer and chemotherapy-related fatigue and quality of life. Front Oncol 4: 283, 2014

Konzept multimodales Fatigue-Management



Nebenwirkungsprofile / Toxizitäten

während onkologische Standardtherapie



Was haben sie gemeinsam?

Mukositis

Hand-Fuß-Syndrom

Neuropathie

Nervenschädigung

Entzündung
Inflammation

Chemotherapie induzierte Mukositis bei Brustkrebs

Inzidenz / Häufigkeit

40-50% konventionelle Dosierung
70% Hochdosis - Protokolle

Klinik / Beschwerden

Rötungen Schleimhaut

Ulzerationen / Schmerzen

Nahrungsaufnahme erschwert

Schweregrade ➡

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

Komplementäre Therapie der Mukositis

Mundspülungen mit „Grape Seed Extract – Lösung“

OPC = Oligomere Proanthocyanidine aus Traubenkernen

Effekt in der 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 β 1
Lipidperoxidation



lokal pro-inflammatorisch
lokale VEGF Expression



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 $\frac{1}{2}$ Glas Wassern

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

NEUROTOXIZITÄT

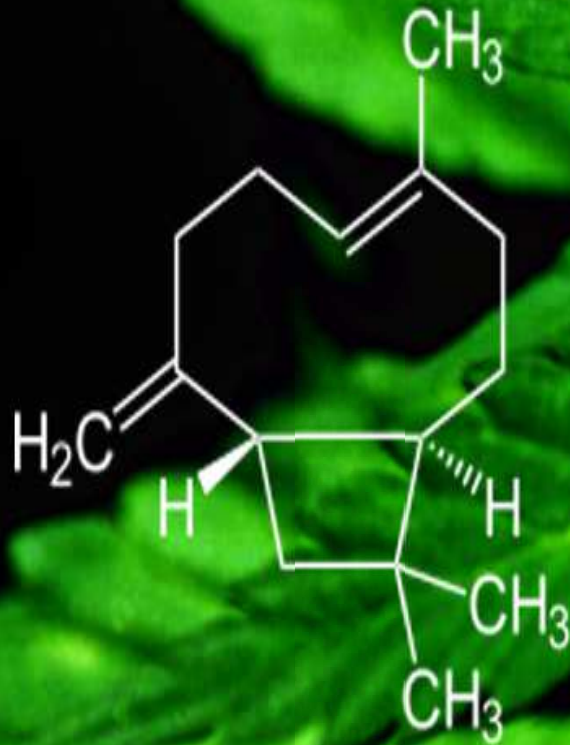
durch medikamentöse Tumorthherapie

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

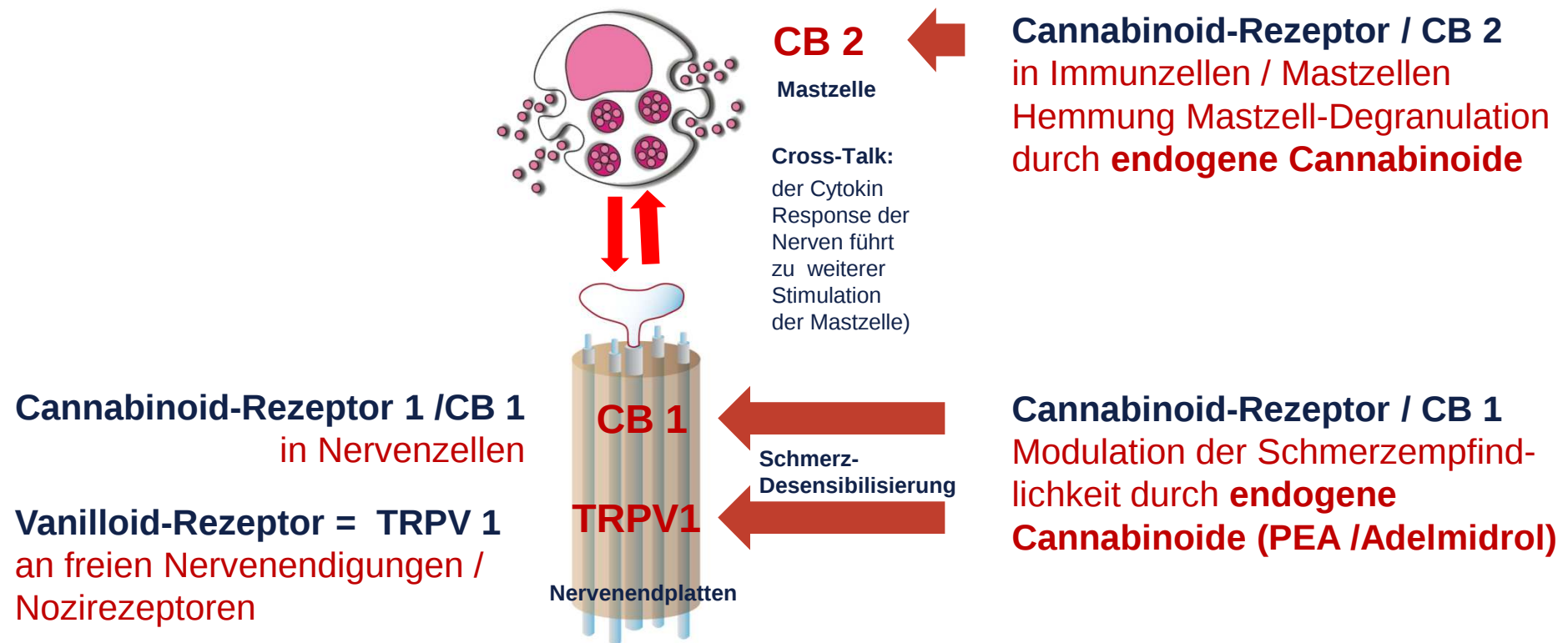
Beta – Caryophyllen

Terpenoid aus der Hanfpflanze

Cannabinoid-Rezeptor-Modulatoren

Hanföl mit Caryophyllen

lokale Einreibung mit Endocannabinoiden



Von Zezschwitz P, Neues von einem alten Bekannten, β -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](#)

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
Erythrodysästhesie

Grad I – III

Auftreten möglich bei Chemotherapie mit:

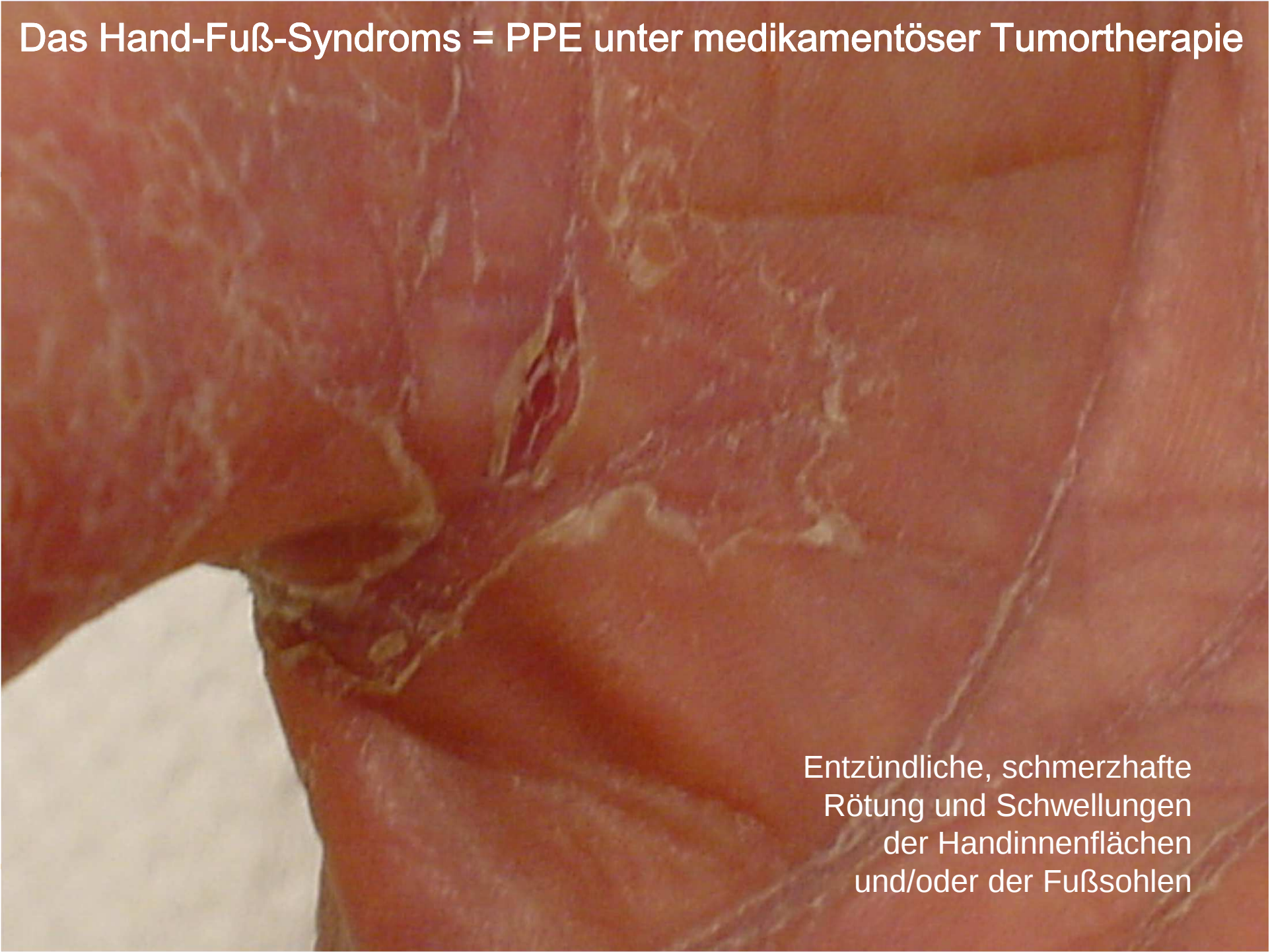
5-FU

Capecitabin

pegyliertes liposomales

Doxorubicin u.a.

Das Hand-Fuß-Syndroms = 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

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.

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



Resumée zur Komplementärmedizin

- Information +++
- seriöse Berater
- Arzt einbinden
- eigene Ressourcen stärken
- Mißtrauen gegen Heilsversprechen
- alle Chancen nutzen
- nicht allein gehen



Vielen Dank

Bei Fragen

Klinik Bad Trissl

peter.holzhauer@klinik-bad-trissl.de

IOZ München, Nussbaumstrasse 12

info@ioz-muenchen.de

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

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



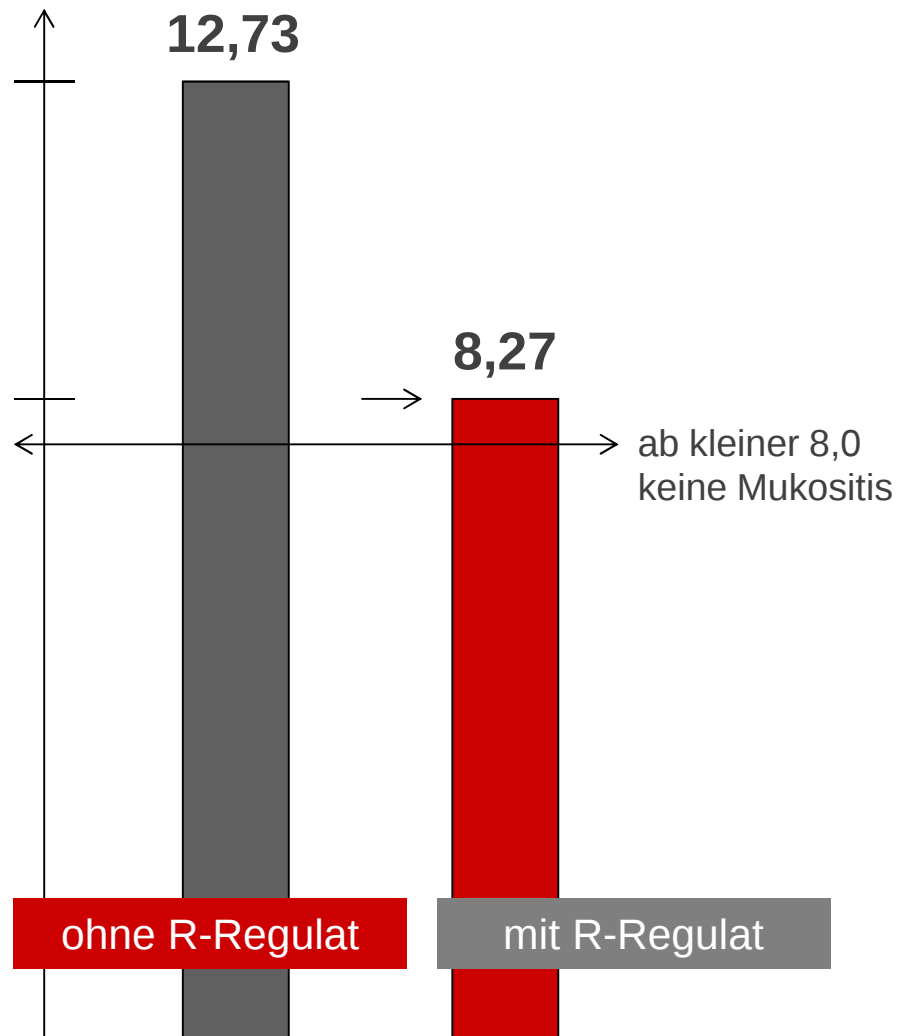
Aminosäuren, Peptide, Polyphenole, Flavonoide,
Peptidoglykane

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

A close-up photograph of a mistletoe branch against a dark blue background. The branch features several green, lanceolate leaves and clusters of small, round, white berries. Some yellowish-green buds are also visible on the branch.

Komplementärmedizin Misteltherapie in einem supportiven Konzept

Misteltherapie



Mistel Mystik Mythos Fakten

Zwei Arten der Misteltherapie

Anthroposophische Misteltherapie – seit etwa 1926

- › z.B. Iscador, Helixor, Abnova Viscum
- › gemäß anthroposophischer Therapierichtung
- › Zusatz von Metallsalzen
- › unterschiedliche Wirtsbäume
- › schwankende Dosierungen

Lektinnormierte Misteltherapie – seit etwa 1990

- › z.B. Eurixor seit 1990 und Lektinol seit 1997
- › gemäß Qualitätsrichtlinien der Phytotherapie
- › ohne Zusätze
- › nur ein Wirtsbaum = Pappel
- › konstante Dosierung / Normierung vereinfacht Studien



Misteltherapie



Mistel Mystik Mythos Fakten

Retrospektive Kohortenstudie mit Eurixor
Kompensation von Nebenwirkungen unter Chemotherapie
adjuvantes Therapiesetting

N = 689 Patientinnen mit Mammakarzinom

Ergebnisse

Evidenzniveau 2

→ Besserung therapiebezogener / krankheitsbezogener
Symptome
Nausea, Appetitlosigkeit

Müdigkeit

Depression

Gedächtnis = „chemobrain“

Reizbarkeit



Fatigue !

Schuhmacher et al., Dtsch Z. Onkol. 34: 106-114 (2002)

Misteltherapie



Mistel Mystik Mythos Fakten

Randomisierte, plazebo-kontrollierte, doppelblinde
Multizenter-Studie mit lektinoptimiertem Mistelextrakt
n = 272 Patienten

In der Verumgruppe mit 2 x wöchentlicher Mistelapplikation
über 15 Wochen, begleitend zu CMF adjuvantes setting / Mamma-Ca

verbesserte Lebensqualität / GLQ-8 + Spitzer uniscale

- **Müdigkeit / Fatigue**
- Appetit, Übelkeit, Erbrechen
- Allgemeines Krankheitsgefühl

verbesserte Immunparameter

- NK-Zell-Aktivität
- Aktivierte T-Lymphocyten CD 25+



Misteltherapie – als supportive Maßnahme ?

Amit S. et al.; A Critical Review of Complementary Therapies for Cancer-Related Fatigue, Integr Cancer Ther 2007; 6; 8

DOI:10.1177/1534735406298143

<http://ict.sagepub.com/cgi/content/abstract/6/1/8>

→ **Review zur Frage** *Complementary therapies for cancer-related fatigue ?*

Suche nach verwertbaren Studien :

→ PubMed / EMBASE / CINAHL / PsycINFO / SPORTDiscus

acupuncture

aromatherapie

atp-infusions

energy conservation

healing touch

hypnosis

lectin standardized mistletoe

levocarnitine

massage

mindfulness-based stress reduction

polarity therapy

relaxation

sleep promotion

support group

Tibetian yoga

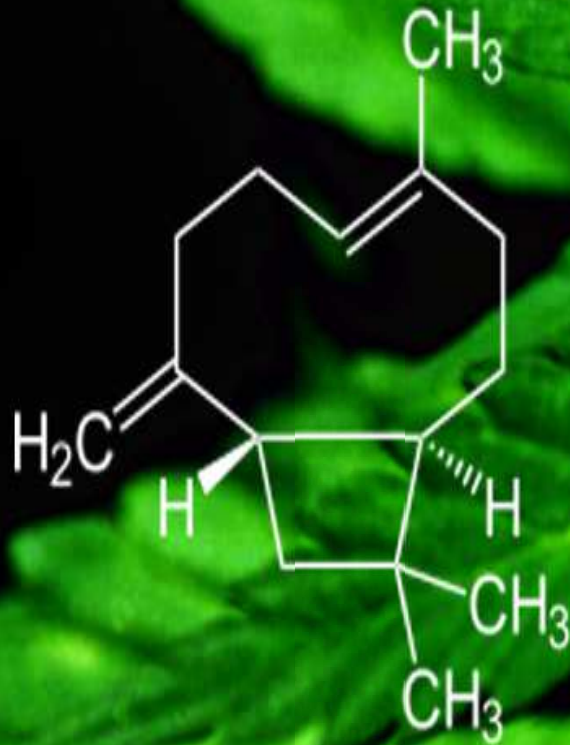
Nur 5 CAM-Interventionen wurden als effektiv und für eine weitere Evaluation geeignet bewertet !

Cochrane Collaboration zur Aspekten der Misteltherapie 2007

- **Überlebenszeit:**
Benefit in 6 von 13 Studien - Datenlage nicht ausreichend
- **Lebensqualität:**
Benefit in 14 von 16 Studien - 2 methodisch hochwertig
Evidenz für Wirksamkeit, v.a. bei Mammakarzinom
- **Arzneimittelsicherheit:**
12 von 12 Studien zeigen gute Verträglichkeit
- **Indikation:**
keine generelle Empfehlung, sondern Indikationsstellung
durch Arzt

Rostock, M., Huber, R., Linde, K., Büschel, G., Horneber, M. for the Cochrane Collaboration:
“Mistletoe Therapy in Oncology: Systematic Review on Randomized Controlled Trials”
4. Nonnweiler Mistel-Symposium, November 2007

Beta-Caryophyllene



Entzündungshemmung mit Cannabinoiden
als Behandlungsprinzip