



FOKO Kurs Komplementärmedizin
22. Februar 2019 / 16:45 bis 18:45 h

Komplementärmedizin bei der
Betreuung von Patientinnen
mit Mammakarzinom

Inhalt

Einführung die Grundlagen komplementärer Therapieverfahren in der gynäkologischen Onkologie – Fokus Mammakarzinom

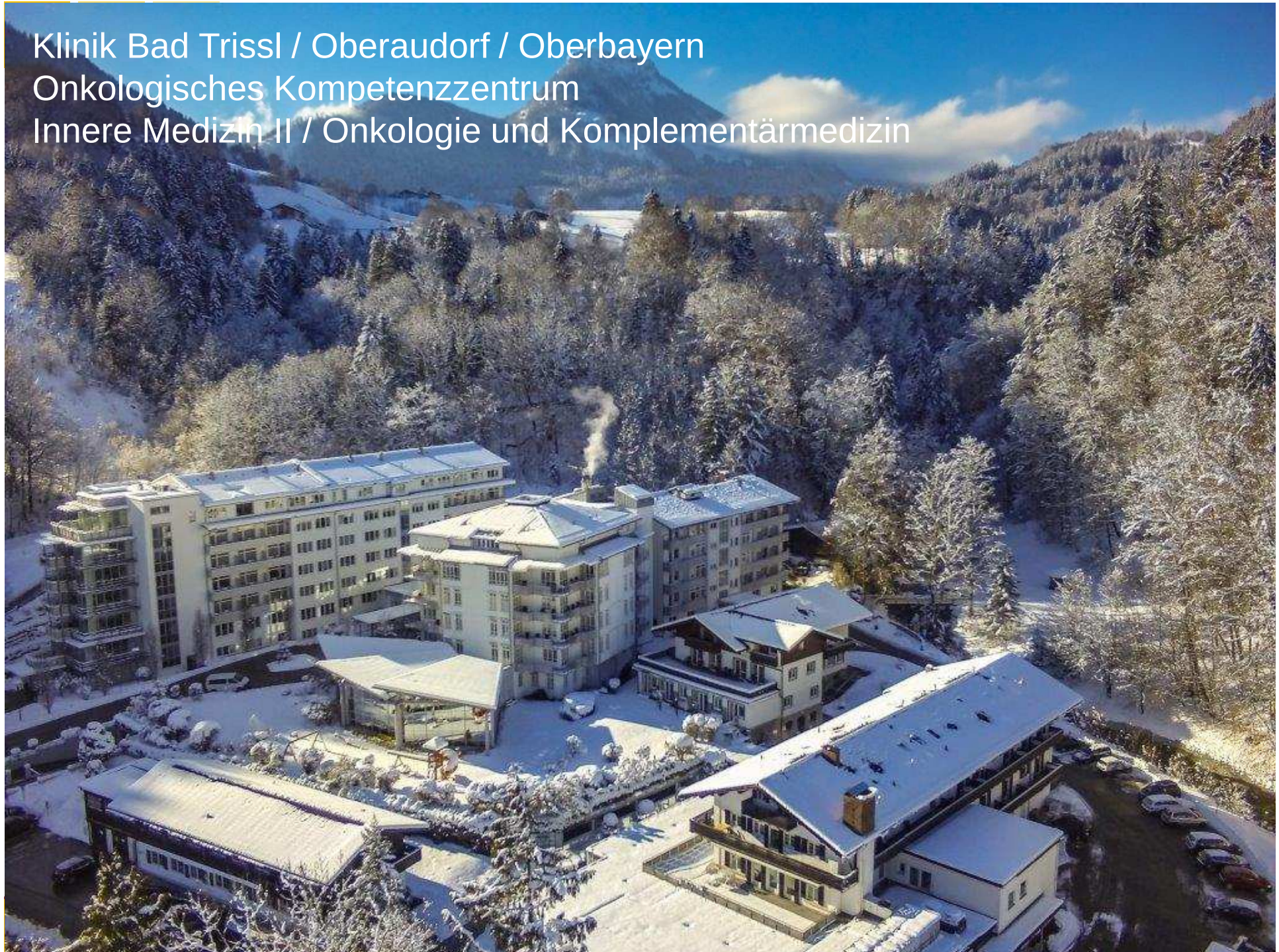
Darstellung pathophysiologischer und pharmakologischer Grundlagen zu diesen Behandlungen

Aktives Management von Nebenwirkungen unter medikamentöser Tumorthherapie, sowie Betreuung in der Nachsorge.

Ziel

Schaffung einer komplementärmedizinischen Beratungskompetenz in Klinik und Praxis als Grundlage zur Patientenbindung in der onkologischen Therapie.
Erweiterung der tumorspezifischen Nachsorge, hier insbesondere beim Mammakarzinom

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



Komplementärmedizin

Rationale / Patientensicht / Defizite

Interaktionen

Synergien / Mikrobiom

Nebenwirkungsmanagement

Mikronährstoffmangel

Zytoprotektion Strahlentherapie

Mukositis / Hand-Fuß-Syndrom

Neurotoxizität / Kardiotoxizität / Nephrotoxizität

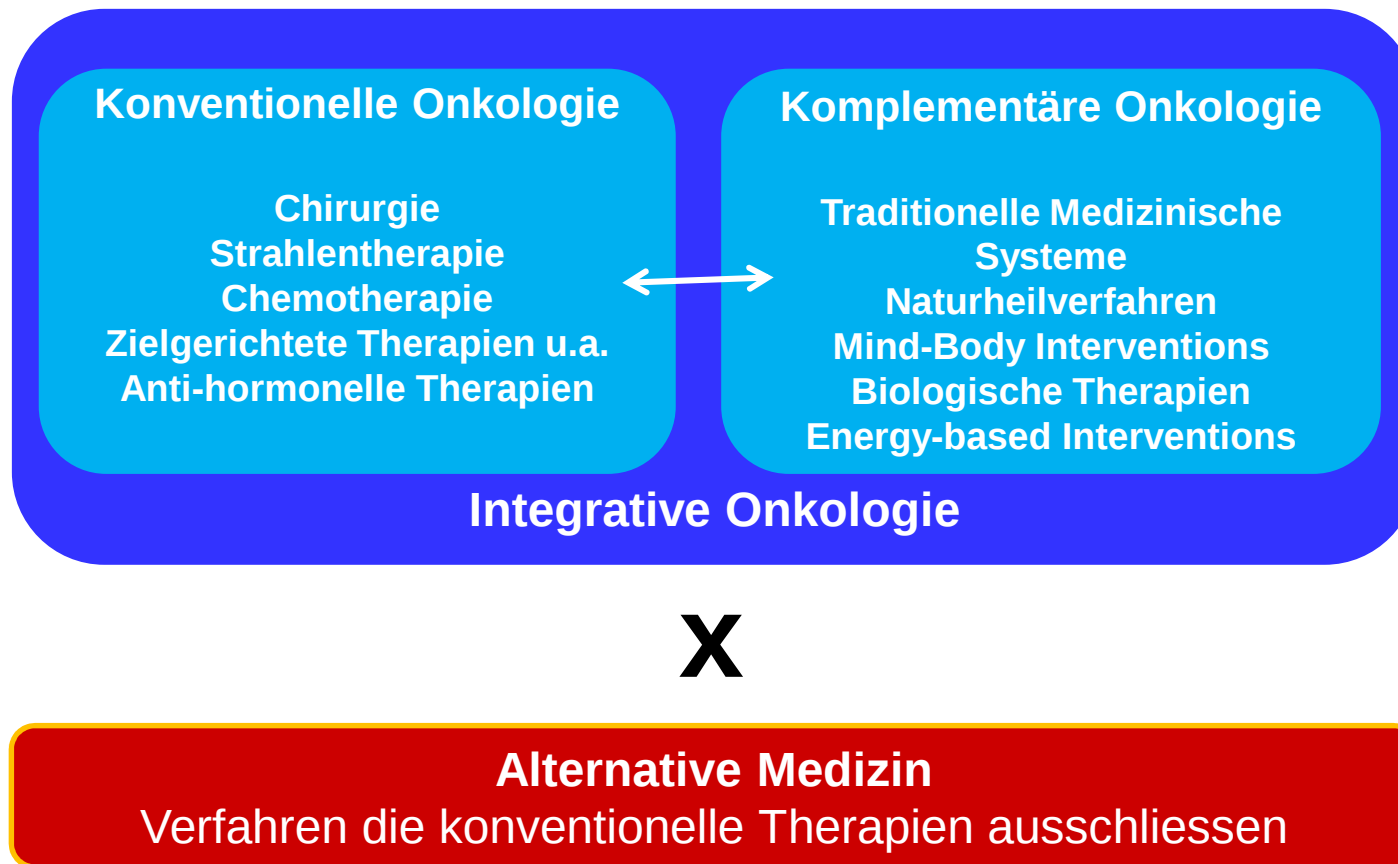
Fatigue-Syndrom

Konventionelle gegen Komplementäre Medizin?



2 verschiedene Welten?

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)

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

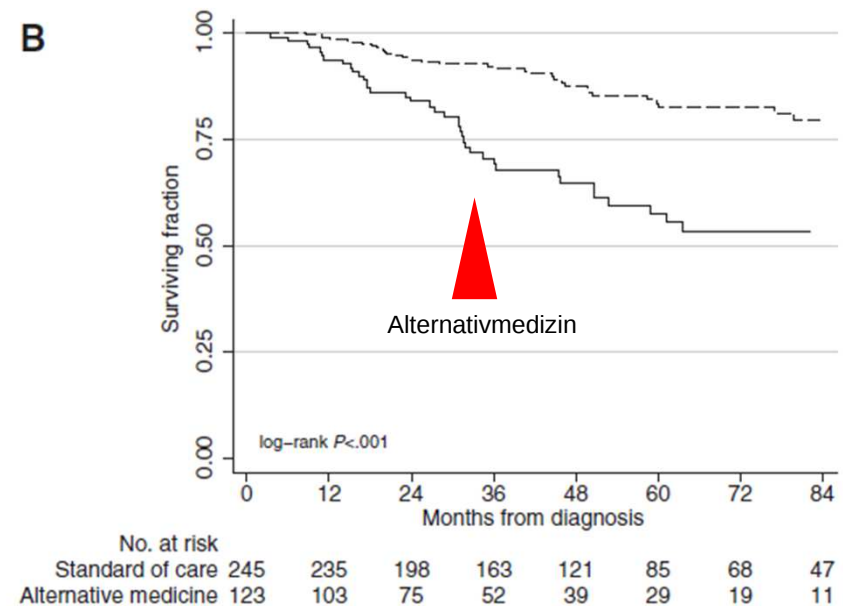
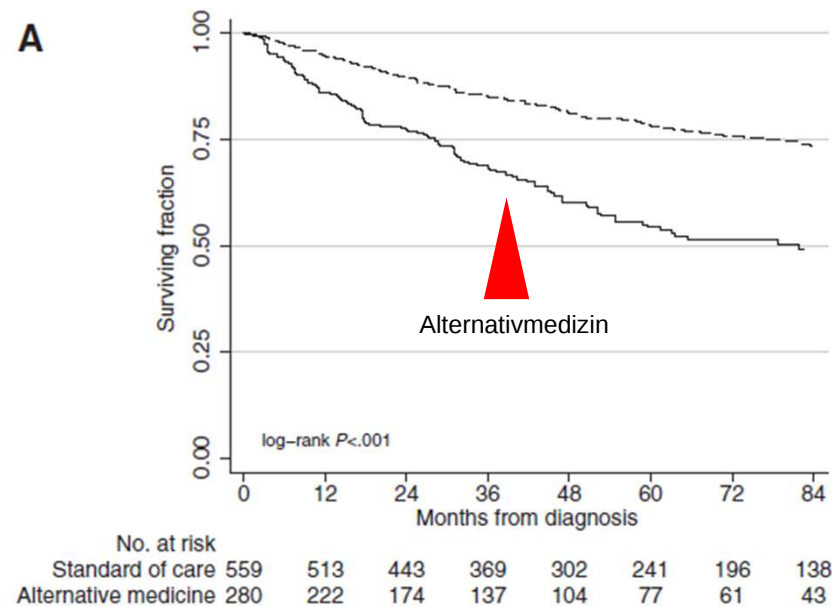
**Abgrenzung
zur
Alternativmedizin
erforderlich!**

**Komplementärmedizin
verstärkt Compliance**

**Komplementärmedizin
reine Supportivmedizin**

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	Mikrobiom / Immunsystem	++
Ärzte / Patienten	Selbsthilfekonzepth 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

„Self-Empowerment“

Entscheidungsfindung

Ernährungstherapie

Bewegungstherapie

Kunsttherapie

Psychoonkologie

* Besondere Therapierichtung AMG

** Bestandteil Schulmedizin

Anpassung an Krankheitsphasen und Leitsymptome

... das richtige Timing

Diagnose	Immundefizit, Mangelernährung, Fatigue, Depression ...
Operation	Immundefizit, Mangelernährung Fatigue, Schmerzen Depression multiple Therapietoxizitäten ...
Radiatio	
CTX	
adjuvante Therapie	
aktive Nachsorge	Immundefizit, Mangelernährung, Fatigue Depression, Toxizität ...a
Rezidiv-therapie	Immundefizit, Mangelernährung, Fatigue Depression, Schmerzen, Toxizität +++

Was ist wichtig / was kann schädlich sein ?

Selen Vitamin D L-Carnitin



nutritiv
präventiv
supportiv
synergistisch
zytoprotektiv
antikanzerogen
antiinflammatorisch



nutritiv
präventiv
supportiv
synergistisch
zytoprotektiv
neuroprotektiv
antiinflammatorisch
Fatigue-Management

defizitäre Situation bei Tumorpatienten

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

Komplementärmedizin

Defizite erkennen / Defizite behandeln

Mikronährstoffmangel

Zytoprotektion Strahlentherapie

Mukositis / Hand-Fuß-Syndrom

Neurotoxizität / Kardiotoxizität / Nephrotoxizität

Fatigue-Syndrom

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

Interaktionen / Sicherheit / „Safety“

Synergien / Mikrobiom

Nebenwirkungsmanagement

Mikronährstoffmangel

Zytoprotektion Strahlentherapie

Mukositis / Hand-Fuß-Syndrom

Neurotoxizität / Kardiotoxizität / Nephrotoxizität

Fatigue-Syndrom

Sicherheit / Arzneimittelinteraktionen

Pharmakokinetische Wechselwirkungen

Bei den **pharmakokinetischen** Wechselwirkungen wird die Veränderung eines Arzneimittels im Körper betrachtet. Von Beginn der Einnahme an bis zu seiner Ausscheidung aus dem Körper unterliegt ein Arzneimittel **pharmakokinetischen** Wechselwirkungen.

Resorption

Verteilung

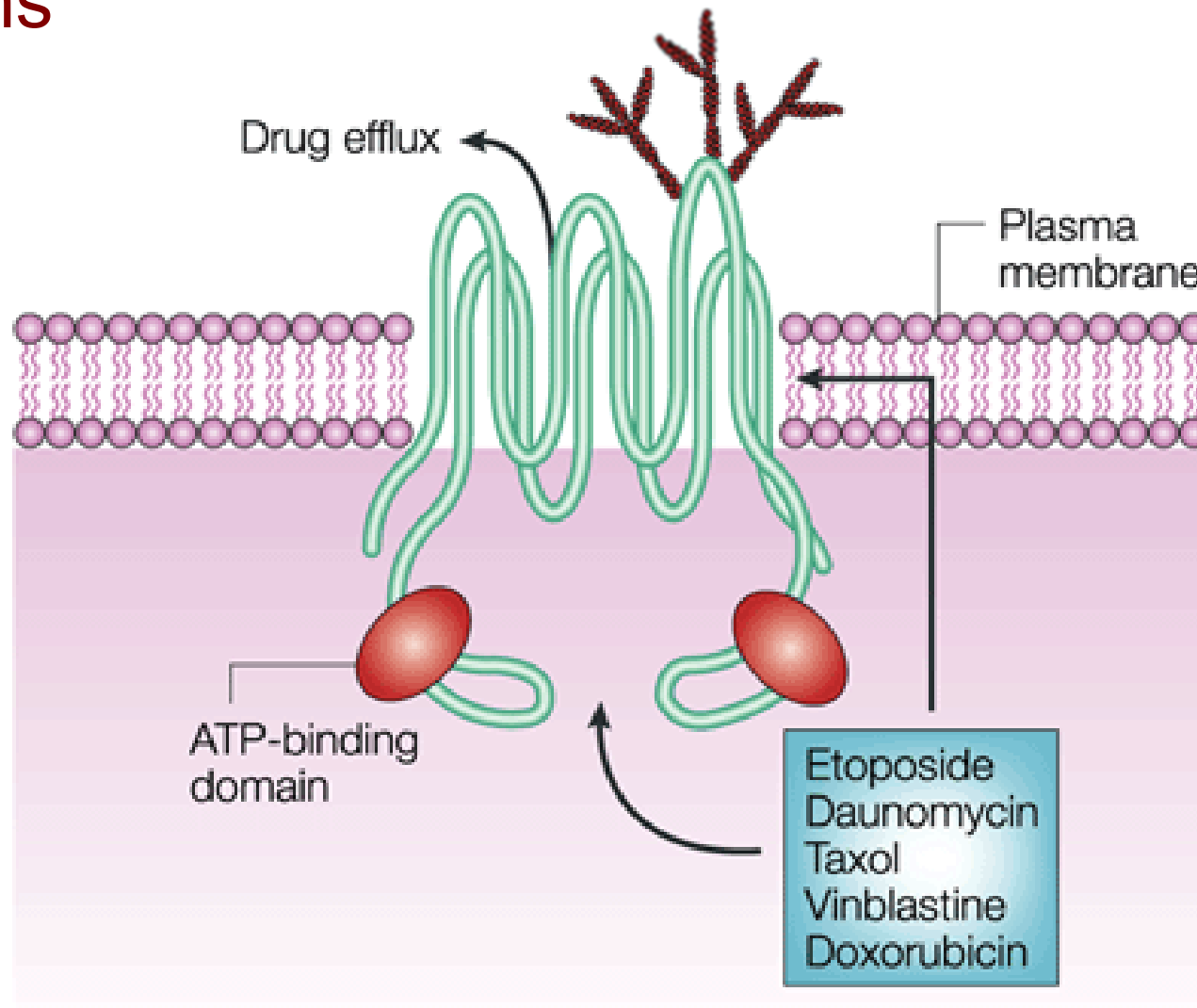
Metabolisierung / z.B. via Cytochrom-P-450-System

Elimination / Niere / Leber

Transportproteine = p-Glycoprotein

Glutathion-S-Transferase

P-glycoprotein: multidrug-resistance and a superfamily of membrane-associated transport proteins



Quelle:

<http://flipper.diff.org/appaccount/items/2097>

Sicherheit / Arzneimittelinteraktionen

Pharmakodynamische Wechselwirkungen

Pharmakodynamische Interaktionen treten auf, wenn zwei gleichzeitig gegebene Arzneistoffe an der Bindungsstelle eines Rezeptors oder eines anderen Targets konkurrieren. Oder wenn zwei Arzneistoffe mit identischem Wirkprofil additive Wirkungen (unerwünscht) entfalten.

Interaktion am Rezeptor = agonistisch oder antagonistisch
gleiche Wirkung aber unterschiedlicher Wirkmechanismus
Interaktionen verschiedener Wirkungen

Laxantien / Diuretika verursachen eine Hypokaliämie z.B. unter Glykosiden

Sicherheit / Arzneimittelinteraktionen

Pharmazeutische Wechselwirkungen

Pharmazeutische Wechselwirkungen können z.B. bei Inkompatibilität zweier oder mehrerer Medikamente z.B. in einer Infusions-Trägerlösung auftreten

Beispiel

Infusion von Natriumselenit in einer Infusion mit Ascorbinsäure / Vitamin C = **Reduktion von Natriumselenit**

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

Mikronährstoffe

Modulation / Rekonstitution Mikrobiom

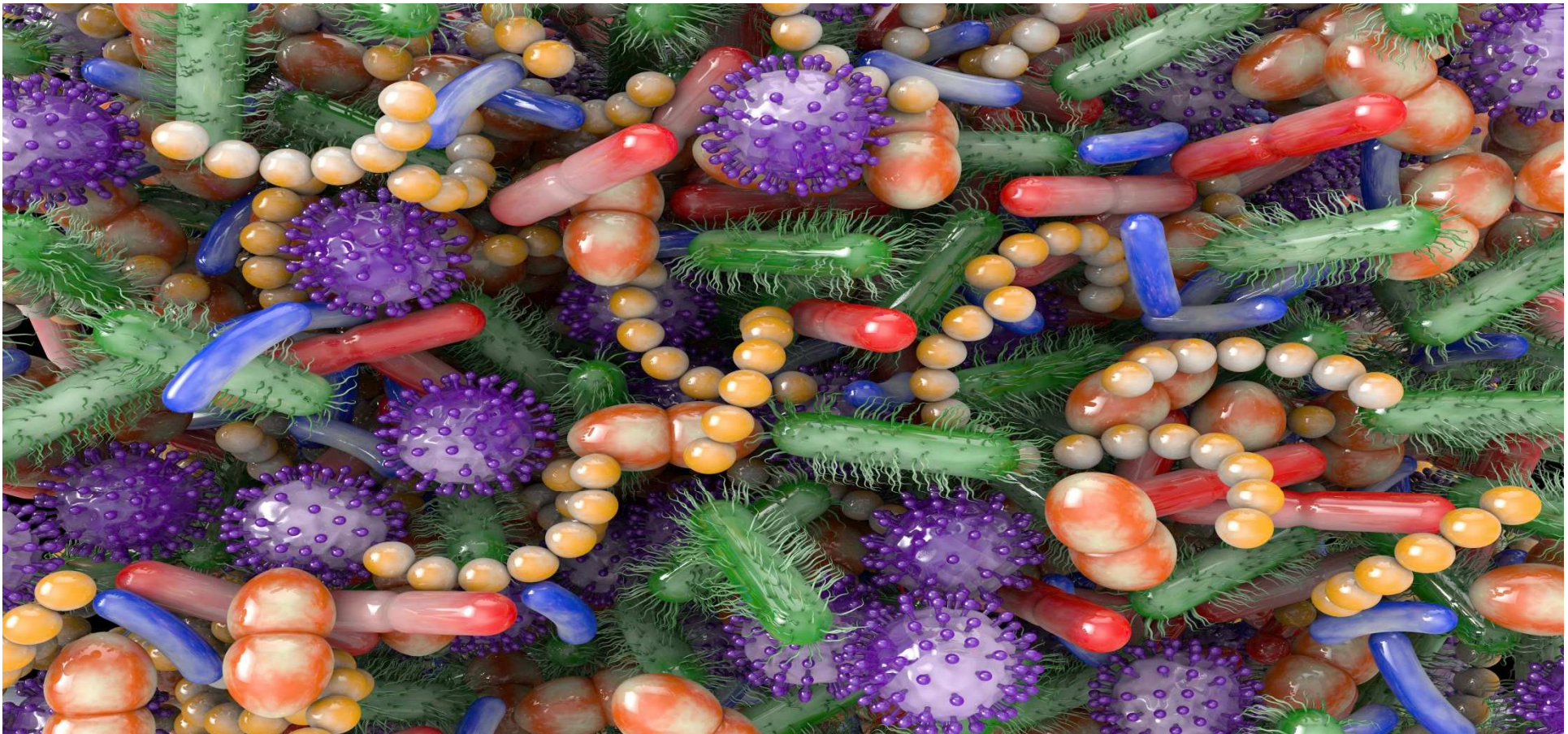
Selen / Vitamin D / Mikrobiom

Synergien

Therapie-Optimierung

„Zielorgan“ intaktes Mikrobioms nach der Krebsdiagnose

... finally getting some respect



Diagnose

Primärtherapie

Adjuvante Therapie

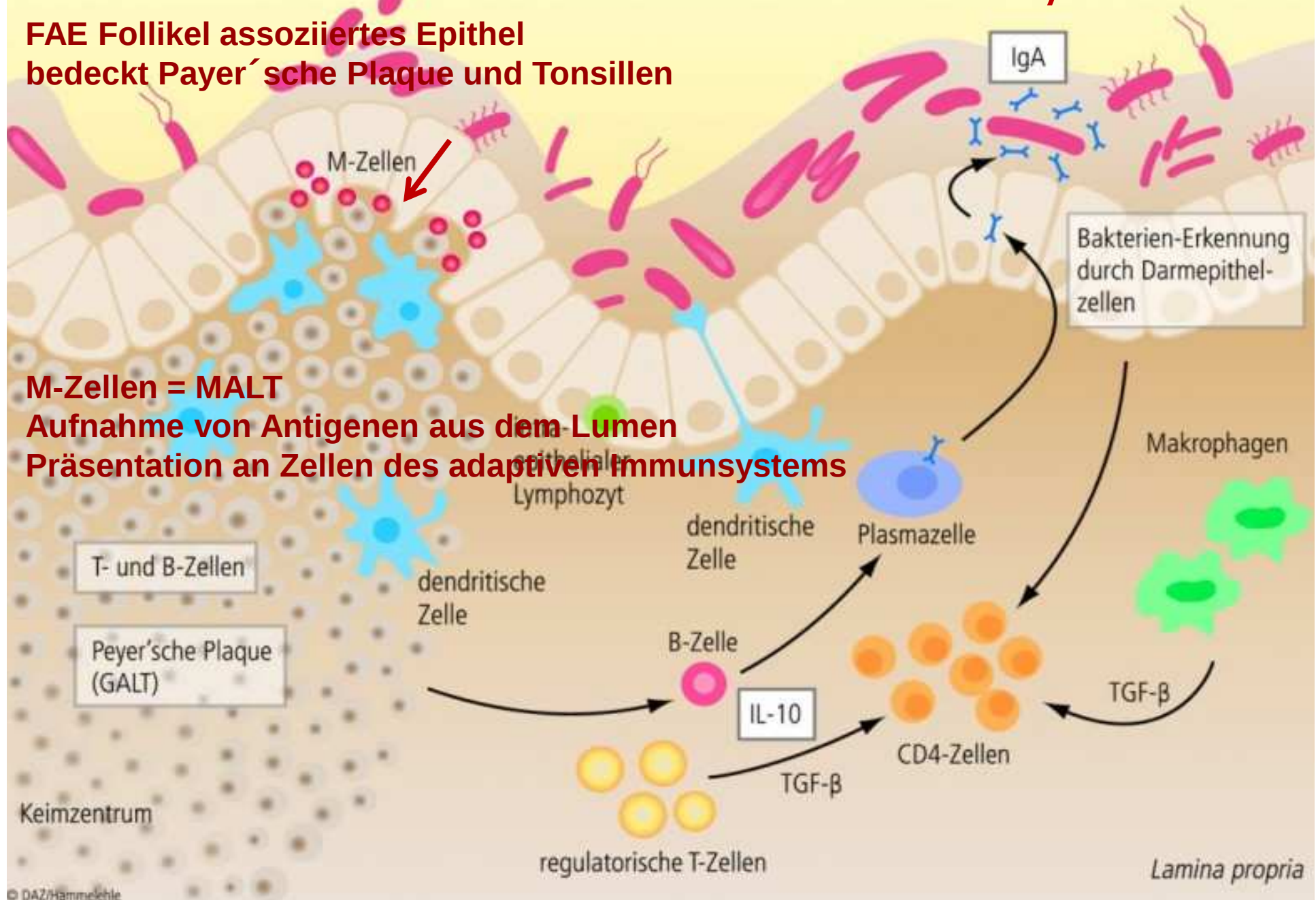
Nachsorge

Rezidivtherapie

Mikrobiom und darmassoziiertes Immunsystem

FAE Follikel assoziiertes Epithel
bedeckt Payer'sche Plaque und Tonsillen

M-Zellen = MALT
Aufnahme von Antigenen aus dem Lumen
Präsentation an Zellen des adaptiven Immunsystems



Einige Leistungen des intestinalen Mikrobioms

Stimulation / Modulation Immunsystem, systemisch und lokal
MALT = Mukosa-assoziiertes Immunsystem / GALT = Gut assoziiertes IS

Vitamin-Synthese

Vitamine B1, B2, B6 und B12 / Vitamin K

Abbau schwer (nicht) verdaulicher Kohlenhydrate / Ballaststoffe
Dadurch Produktion kurzkettiger Fettsäuren (SCFA)
Ernährung der Darmepithelzellen

Förderung der Darmperistaltik durch SCFA

Schleimhautprotektion und Anti-Inflammation
durch SCFA wie Butyrat, Propionat, Acetat

Entgiftung von Fremdstoffen / Xenobiotika

Barrierefunktion Mukosa / Kolonisationsresistenz =
sIgA + Defensine

Mikrobiom – adjuvante Therapiesituation

1 Beispiel / 2 Aspekte

Patientin mit Mammakarzinom
postmenopausal

Adipositas / BMI 31 kg/m²

Her2neu-Rezeptor positiv 3+

ER + PR positiv

Konzept

anti-Her2-Blockade mit Trastuzumab

endokrine Therapie mit Aromatasehemmer (AI)

Diagnose

Primärtherapie

Adjuvante Therapie

Nachsorge

Rezidivtherapie

Mikrobiom in der adjuvanten Therapiesituation

Mammakarzinom / Her2neu 3 +

Trastuzumab (Herceptin) **erfordert / bewirkt**
effektive / **optimale zelluläre Immunantwort**
ADCC

Effektive Immunantwort **ADCC** erfordert:
Optimale Versorgung **Selen** und **Vitamin D**
und ein intaktes Mikrobiom

Diagnostik & Interventionen bei Dysbiose:

BIA-Messung / **Ernährungs** / Lifestyle-Coaching



Mikrobiomanalyse / Selen im Vollblut



Vitamin D(25-OH)

Präbiotika / Eventuell Probiotika

Effektive Immunresponse +

Mikrobiom / Mikronährstoffe und Immuntherapie mit Trastuzumab

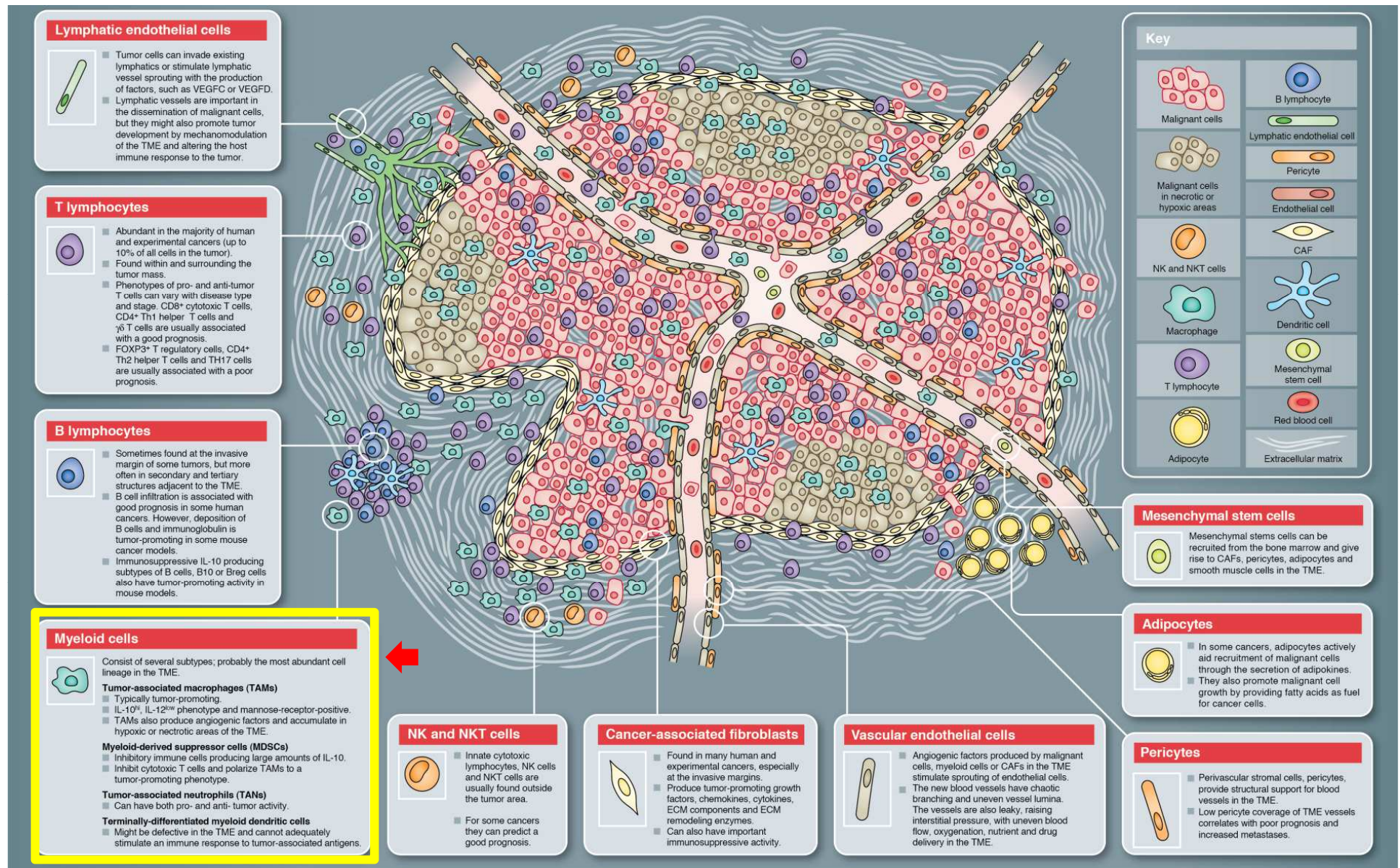
ADCC

antikörperabhängige
zellvermittelte
Zytotoxizität.

NK – Zellen

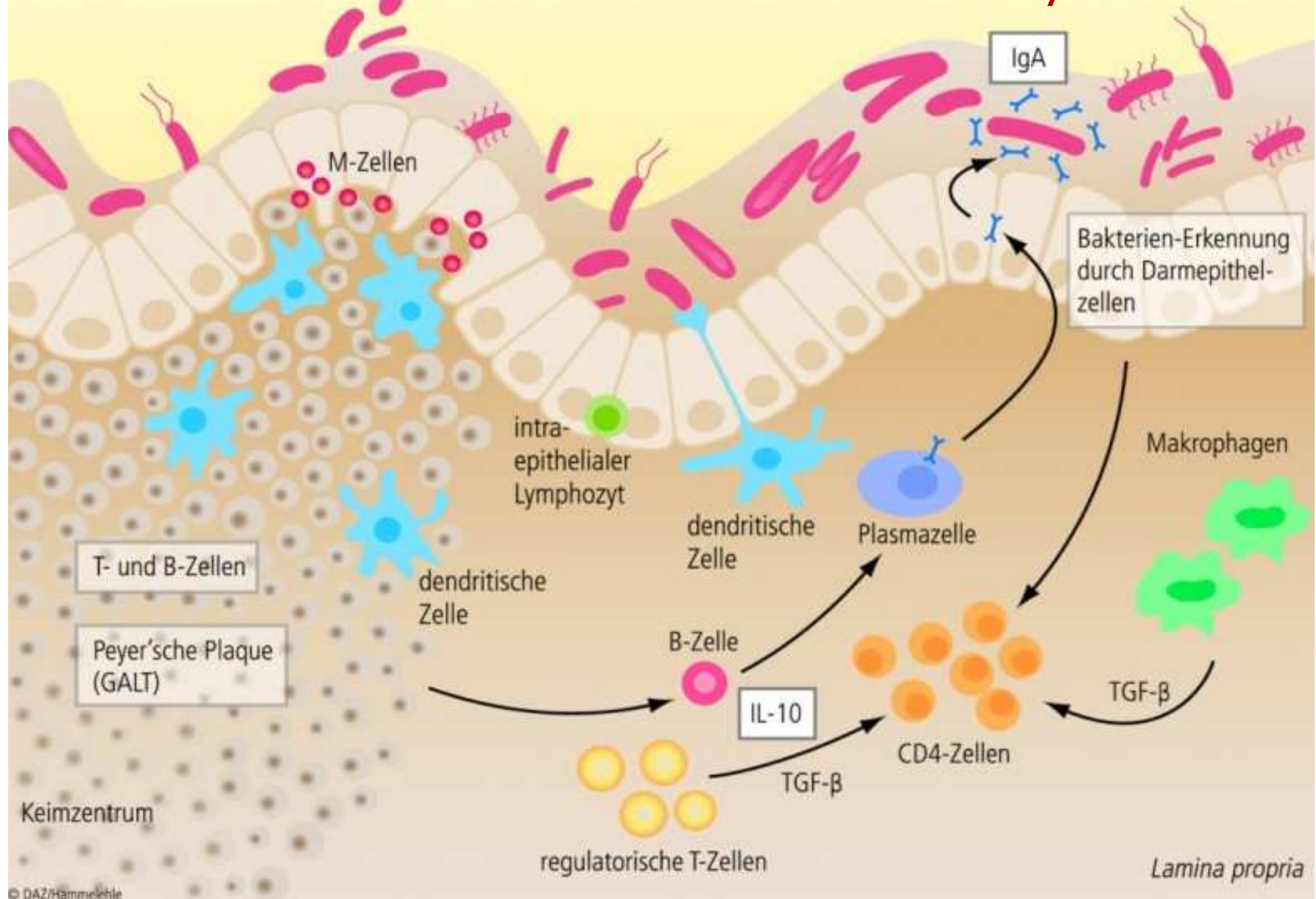
T-Lymphozyten
Makrophagen

Microbiome and Tumor Microenvironment

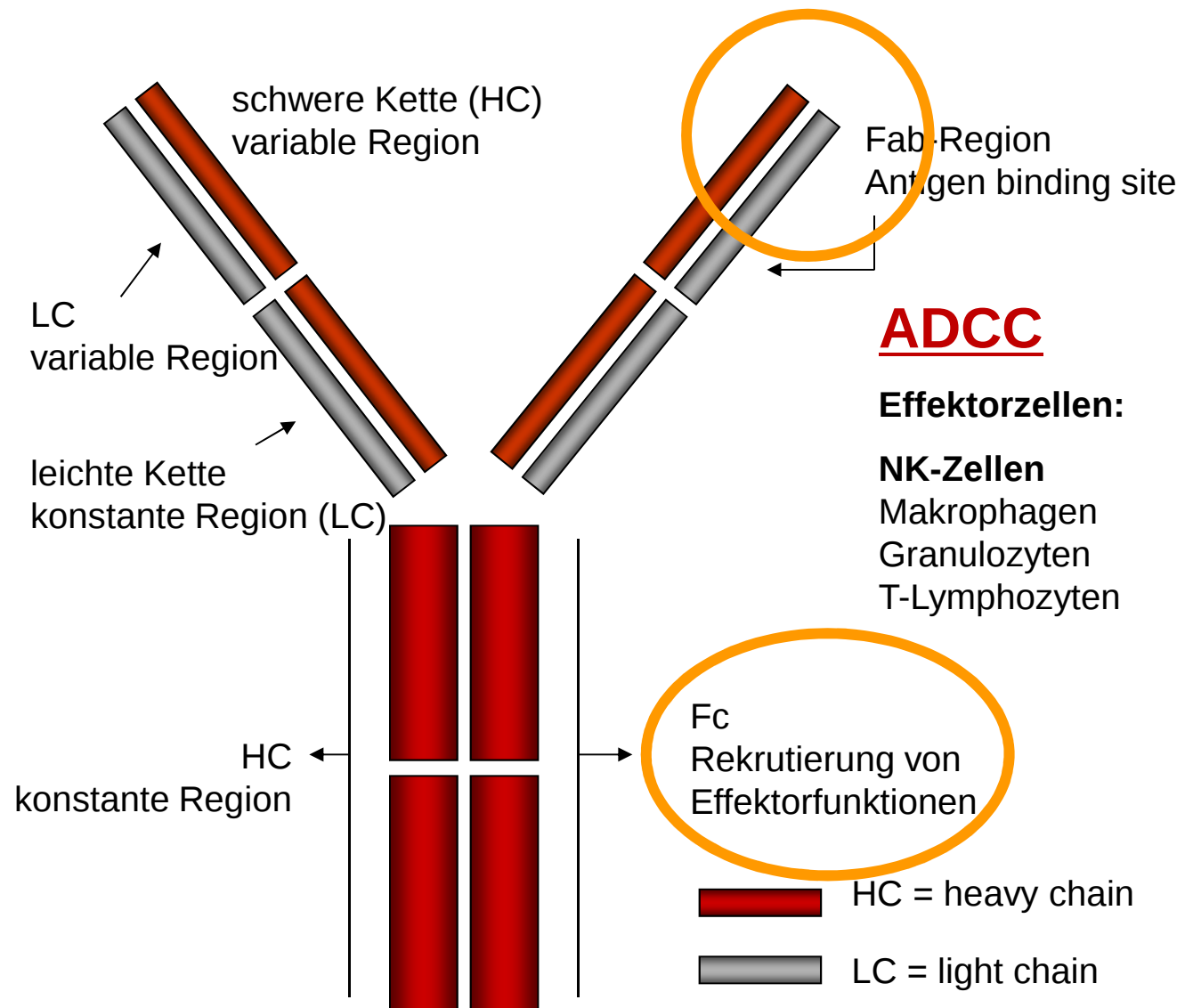


Kostic AD, Fusobacterium nucleatum potentiates intestinal tumorigenesis and modulates the tumor-immune-microenvironment, Cell Host & Microbe, 10/2016

Mikrobiom und darmassoziiertes Immunsystem



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



Selen und die Aktivität von Effektorzellen

Selen

T – Lymphozyten – Funktion via T - Zellrezeptor

Selen

NK – Zell - Funktion

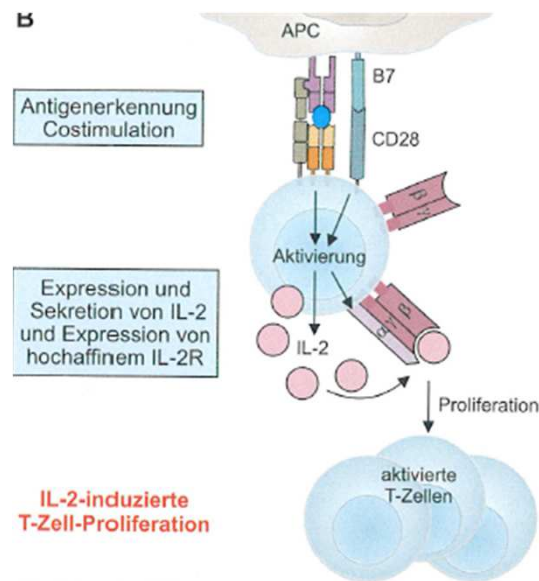
Selen

Makrophagen / Granulozyten - Funktion

Selen

Physiologische Funktionen

Se aktiviert die Immunantwort: der IL-2-Rezeptor



niedrig affiner IL-2R ($K_D \sim 10^{-9} \text{M}$) hochaffiner IL-2R ($K_D \sim 10^{-11} \text{M}$)



- 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

Mikrobiom – adjuvante Therapiesituation

1 Beispiel / 2. Aspekt

Patientin mit Mammakarzinom
postmenopausal

Adipositas / BMI 31 kg/m²

Her2neu-Rezeptor positiv 3+

ER + PR positiv

Konzept

anti-Her2-Blockade mit Trastuzumab

endokrine Therapie mit Aromatasehemmer (AI)

Mikrobiom – aktive Nachsorge + AI

Mammakarzinom

Übergewicht / Adipositas = Inflammation

kann den Effekt einer Behandlung
mit Aromatasehemmer **negativ** beeinflussen

Intaktes Mikrobiom unterstützt Gewichtsnormalisierung!

Mikrobiomanalyse = Firmicutes : Bacteroidetes Ratio

Interventionen bei Dysbiose und Adipositas:

BIA-Messung / Ernährungs / Lifestyle-Coaching

Präbiotika

Einsatz geeigneter Probiotika

Gewichtsreduktion / „metabolisches Tuning“

Pathophysiologie = Aktivierung Aromatase / Adipozyten

Für die Praxis

Ernährungs-Assessment / Nutrition Risk Assessment

Bioelektronische Impedanzanalyse = BIA-Messung

Individuelle Ernährunganamnese

Algorithmus diagnostischer und therapeutischer Optionen

Mikrobiom – Analyse / Stuhl

Integrative Ernährungsberatung / Ernährungscoaching

Erwägung Einsatz Präbiotika / Multispecies Probiotika

Alle Therapiephasen

Diagnostik kritische Mikronährstoffe / Labor

Ausgleich von Mikronährstoffdefiziten

Individuelle Sport und Bewegungstherapie

Lebensstil - Beratung / Coaching



Ernährungsassessment

Nutritional Risk Screening (NRS 2002)

Impaired nutritional status		Severity of disease (↑ increase in requirements)	
Score		Score	
Absent: 0	Normal nutritional status	Absent: 0	Normal nutritional requirements
Mild: 1	Wt loss >5 % in 3 mths or food intake below 50 - 75% of normal requirement in preceding week.	Mild: 1	Hip fracture, Chronic patients, in particular with acute complications cirrhosis, COPD*. Chronic haemodialysis, diabetes, oncology
Moderate: 2	Wt loss >5 % in 2 mths or BMI 18.5 - 20.5 + impaired general condition or food intake 25 - 60 % of normal requirement in preceding week.	Moderate: 2	Major abdominal surgery, Stroke, Severe pneumonia, hepatologic malignancy
Severe: 3	Wt loss >5 % in 1 mths (>15 % in 3 mths) or BMI <18.5 + impaired general condition or food intake 0 - 25 % of normal requirement in preceding week.	Severe: 3	Head injury, Bone marrow transplantation, Intensive care patients (APACHE >10)

Score (nutritional status) + score (disease severity) = Total score:

Adjustment for age: if ≥ 70 years: add 1 to total score above

➔ Age-adjusted total score

Bioelektronische Impedanzanalyse



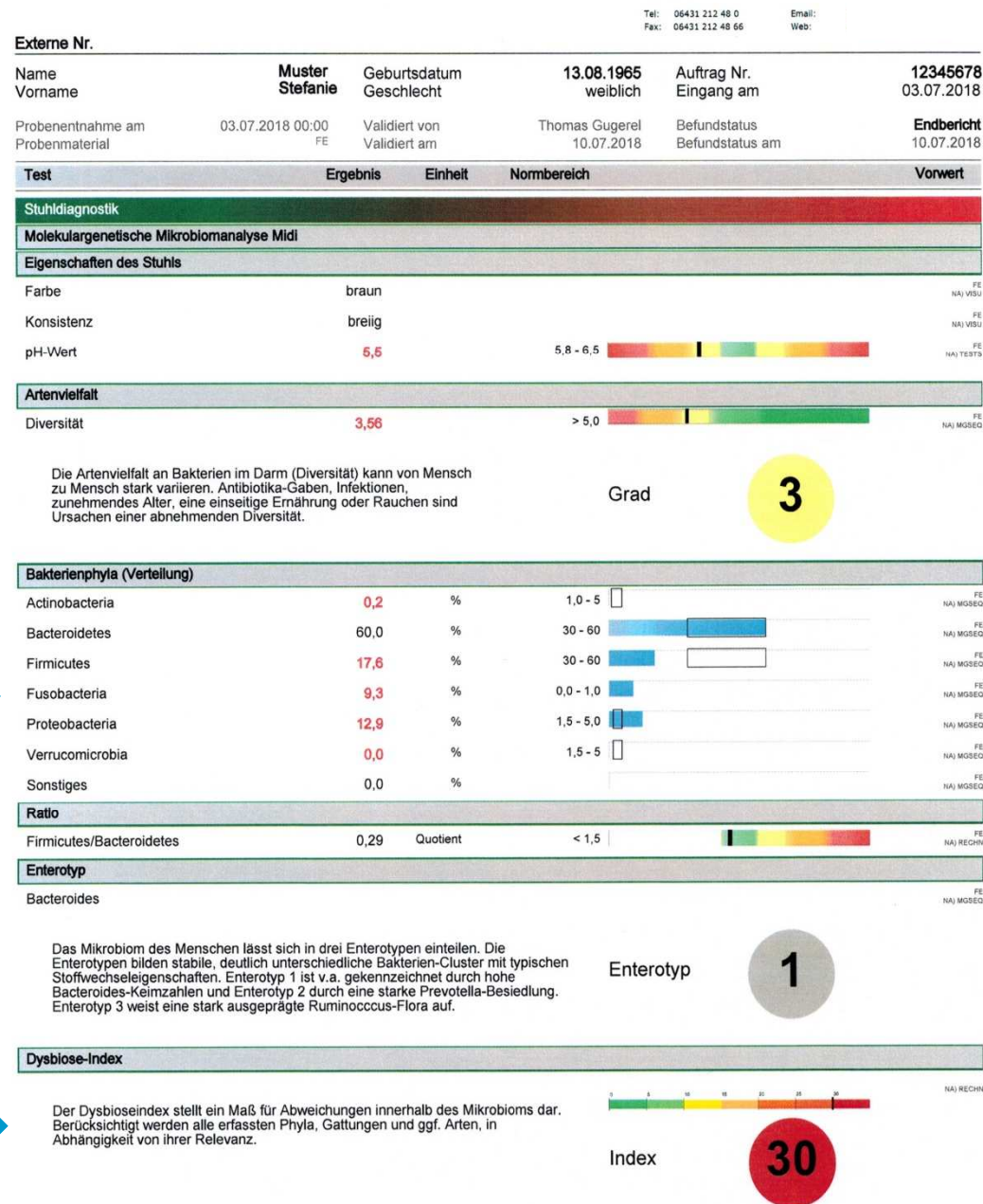
Typische Mikrobiomanalyse Kolonkarzinom

Diversität

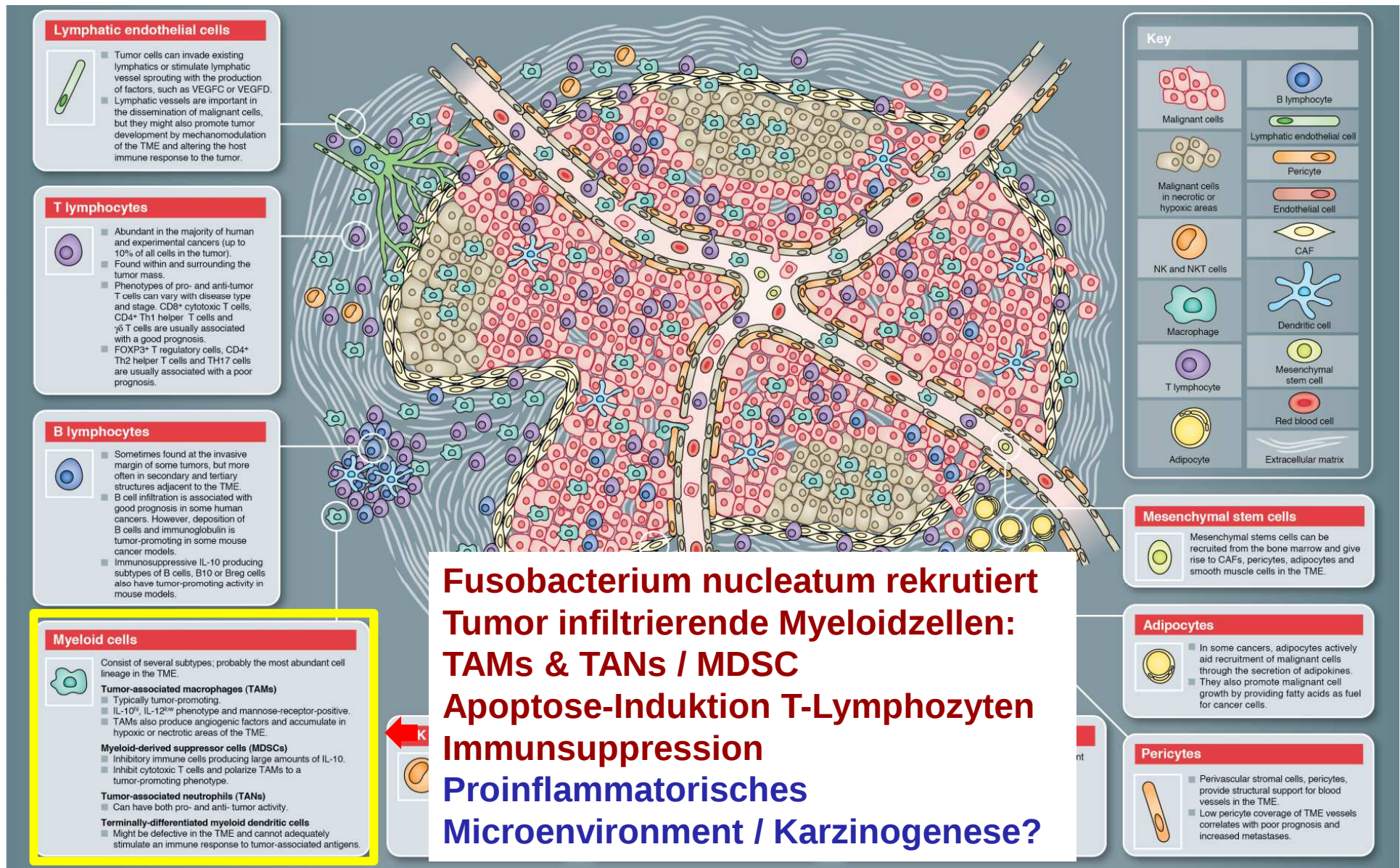
Fusobacterium
nucleatum

F : B

Ausgeprägte
Dysbiose

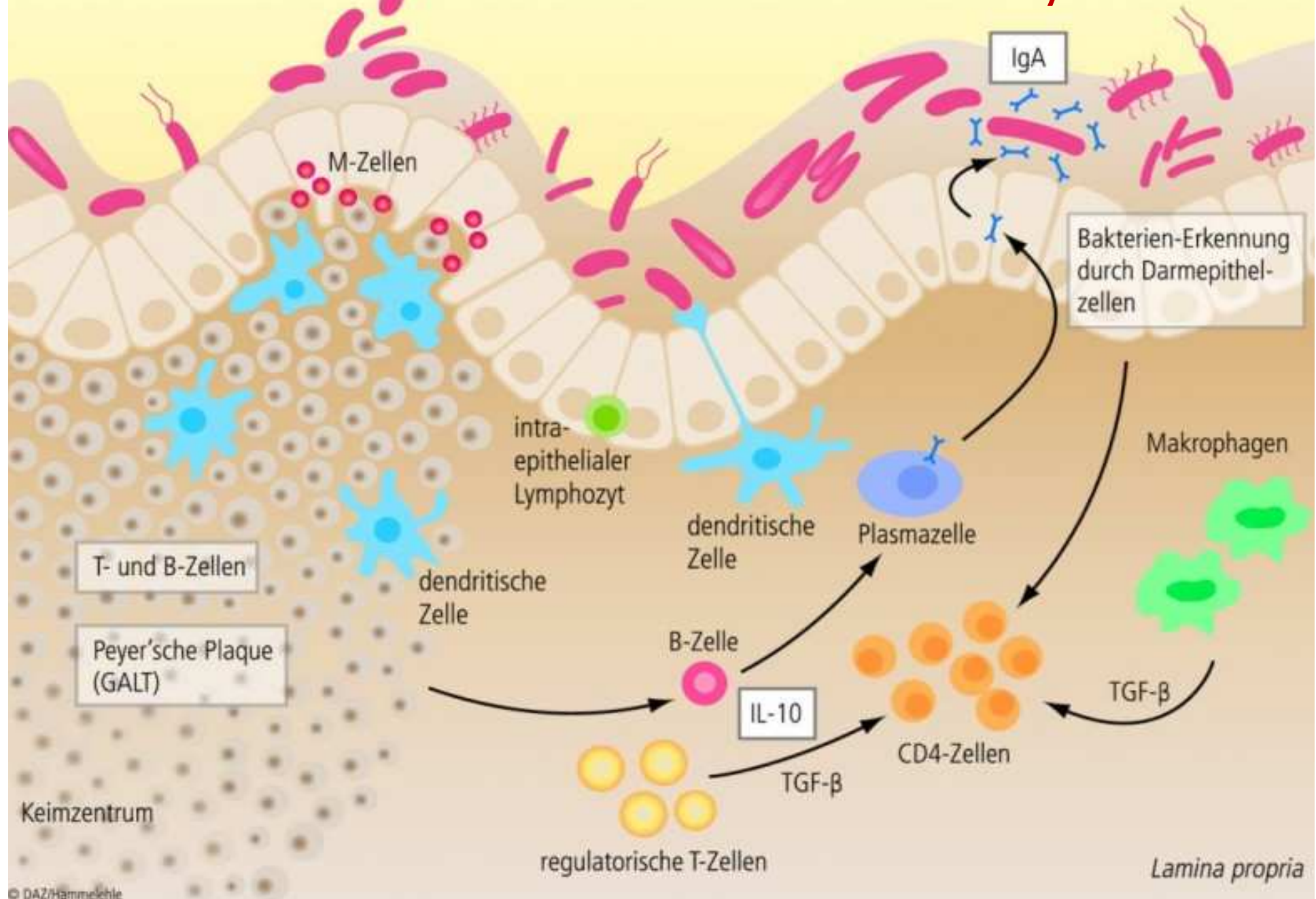


Microbiome and Tumor Microenvironment



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

Mikrobiom und darmassoziiertes Immunsystem



Mammakarzinom

„ Inflammatory Talk / Entzündungsachse“

Übergewicht

Inflammation

Aromatase

Adipocyten

Makrophagen

epitheliale Zellen

Cross - Talk

Negativer Effekt:

Erhöhte Aromataseaktivität in Brustgewebe und
visceralem Fettgewebe

Komplementärmedizin

Mikronährstoff-Defizite

Relevanz für die GYN / ONKO - Praxis

Patientin mit Mamma-Ca. / Her2neu 3+

Therapie mit Trastuzumab / neoadjuvant / adjuvant / palliativ

Defizite Mikronährstoffe berücksichtigen

Selen / Vitamin D (25-OH) / L-Carnitin

Defizite substituieren / Synergien nutzen

... auch an **Optimierung Ernährung** und die
Darmgesundheit / Mikrobiom denken

Mikrobiom Support aus der Koreanische Küche



Integrative Onkologie im Land der Morgenstille, eine medizinische Entdeckungsreise nach Südkorea,
Stoll G, Migeod F, Wagner S, Holzhauer P, DZO 2018;50:36-45

Komplementärmedizin

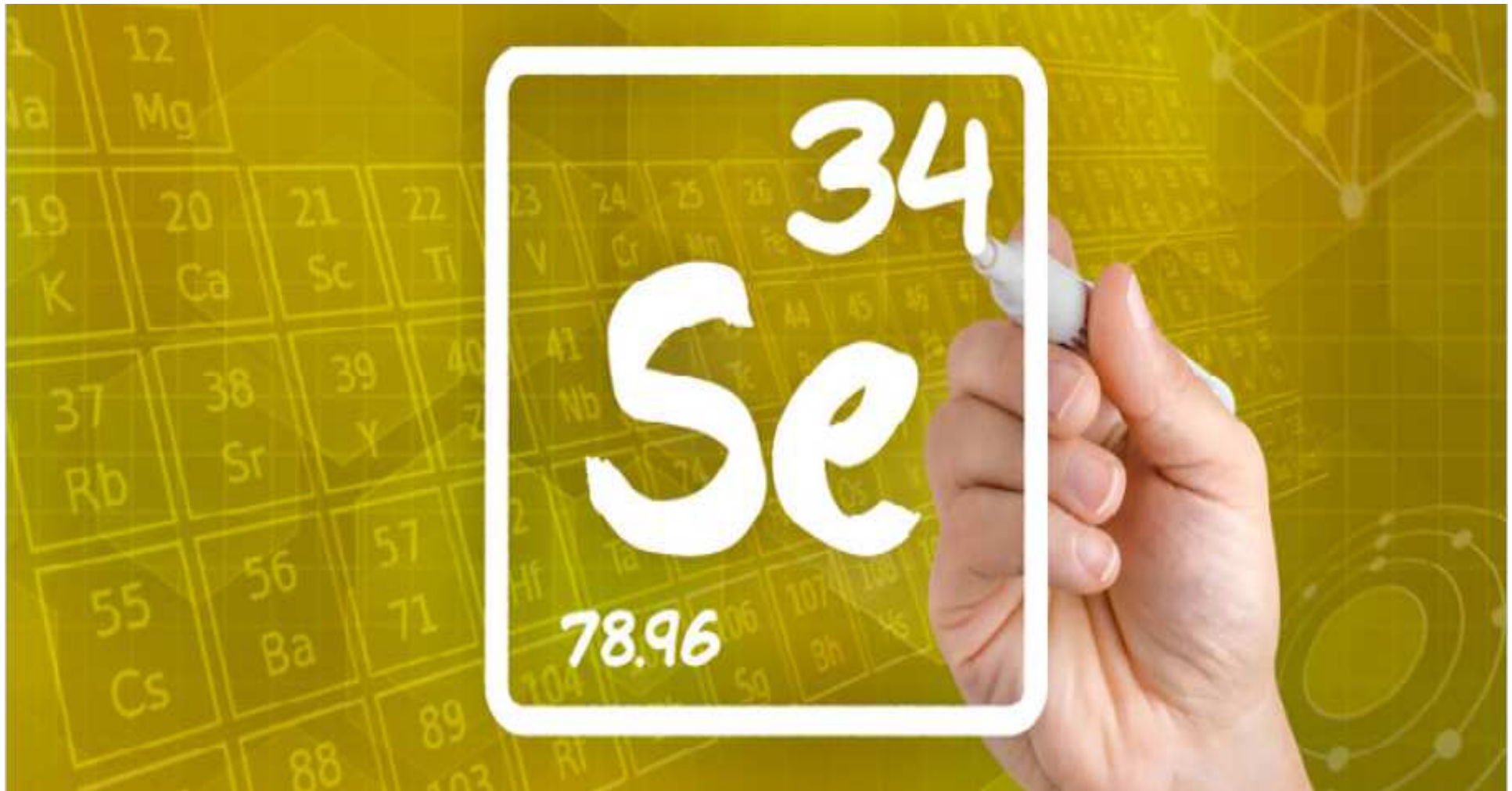
Mikronährstoffe

Selen

Synergien

DNA Reparatur

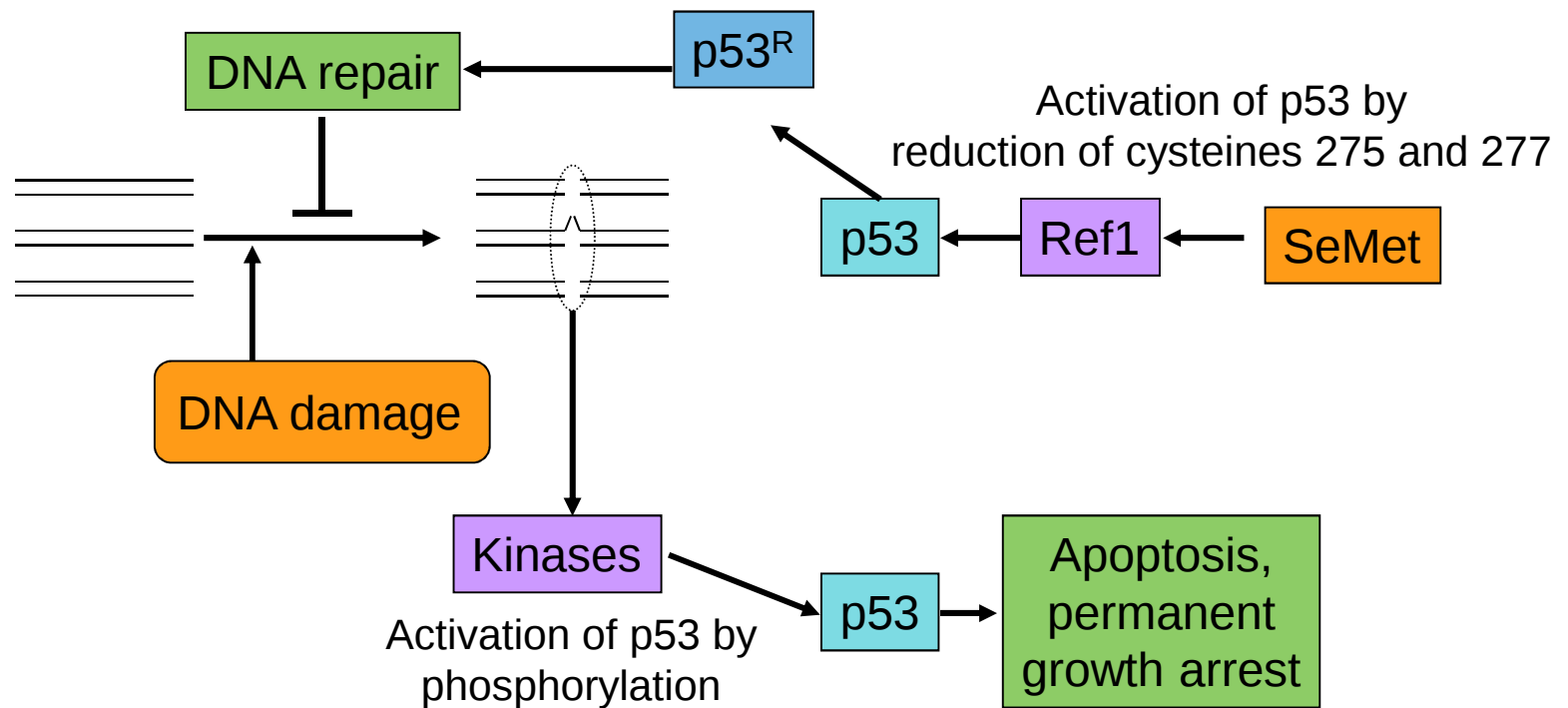
Selen als supportive Maßnahme in der komplementären Onkologie



Selen

Physiologische Funktionen

Se und DNA-Reparatur



Selen und Reparatur der DNA



Chromosomenbrüche = Doppelstrangbrüche



größter genetischer Schaden

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

BRCA 1 mutiert

0,63 per cell

Selensubstitution mit Natriumselenit 276 µg/d 3 Mon.

Selenspiegel **56,7** +/- 12,7

0,40 per cell

Verwandte ohne BRCA 1

0,39 per cell

90,2 +/- 17,6 ng/ml

0,39 per cell

Komplementärmedizin

Mikronährstoff-Defizite

Relevanz für die GYN / ONKO - Praxis

Mamma-Ca-Patientin / Ovarial-Ca.-Patientin / adjuvant
oder palliativ oder (noch) nicht erkrankte Angehörige
mit **BRCA Mutation**

Defizite Mikronährstoffe berücksichtigen
Defizite substituieren / Synergien nutzen

Komplementärmedizin

Nebenwirkungsmanagement:

Mikronährstoffmangel

Zytoprotektion Strahlentherapie

Mukositis / Hand-Fuß-Syndrom

Neurotoxizität / Kardiotoxizität / Nephrotoxizität

Fatigue-Syndrom

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

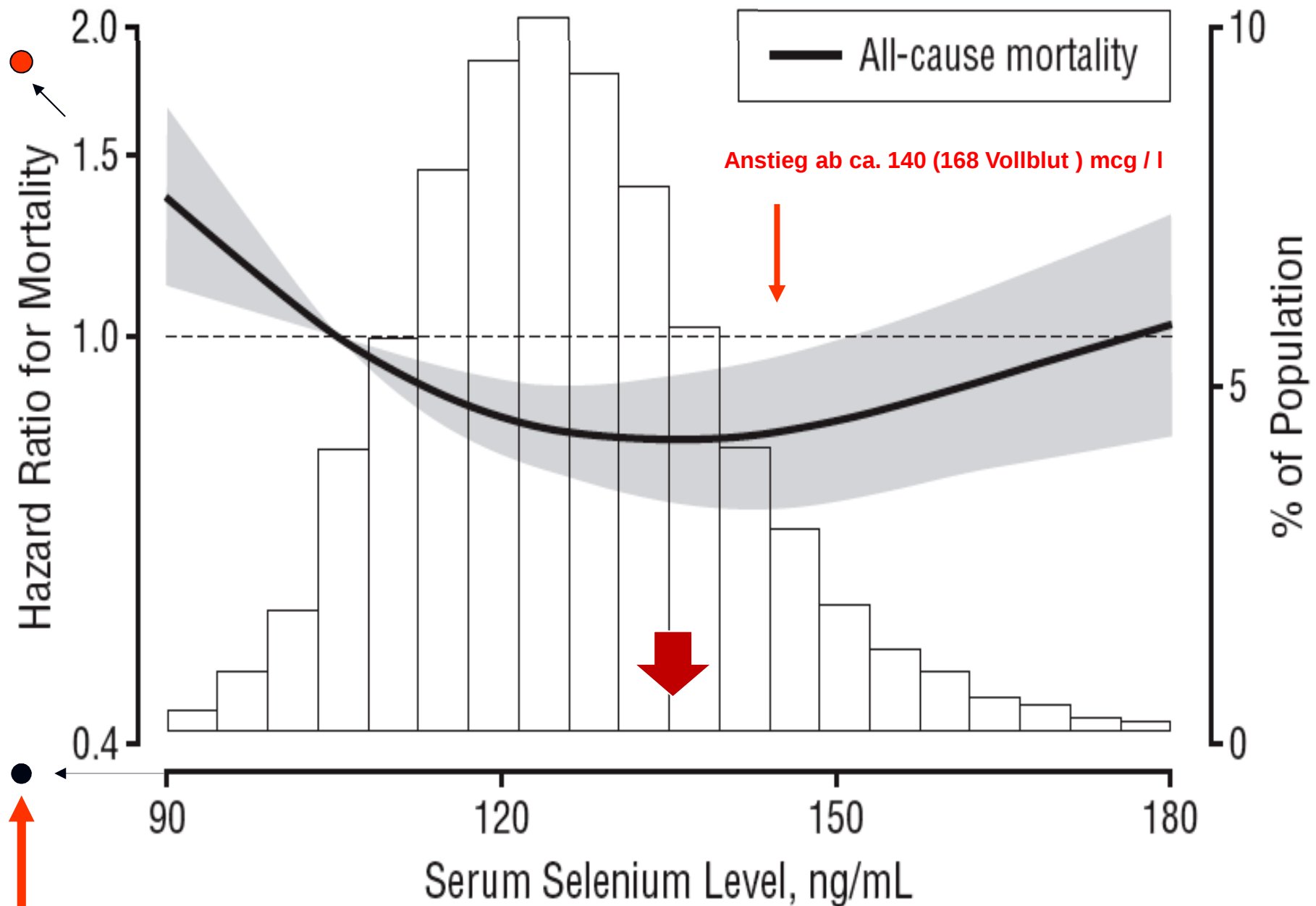
mean all pts. = 47,8 µg/L
p=0,001

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 !

Selenspiegel und Mortalitätssenkung



Referenzbereich 100 - 140 mcg / l Vollblut
Mitt. Se-Werte D 70 - 80 mcg / l Serum

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

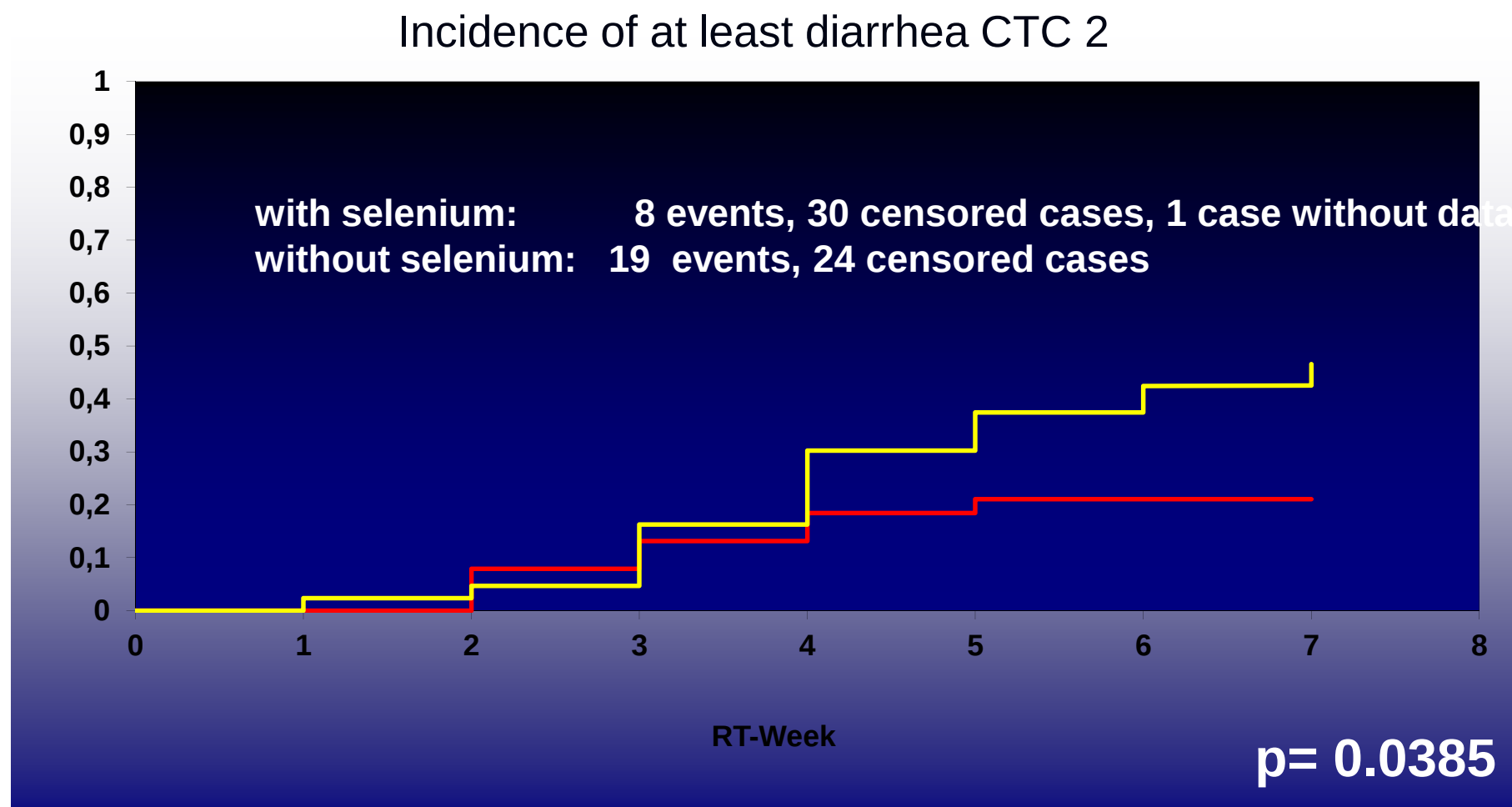
Natriumselenit bei gynäkologischen Tumoren und Strahlentherapie

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)

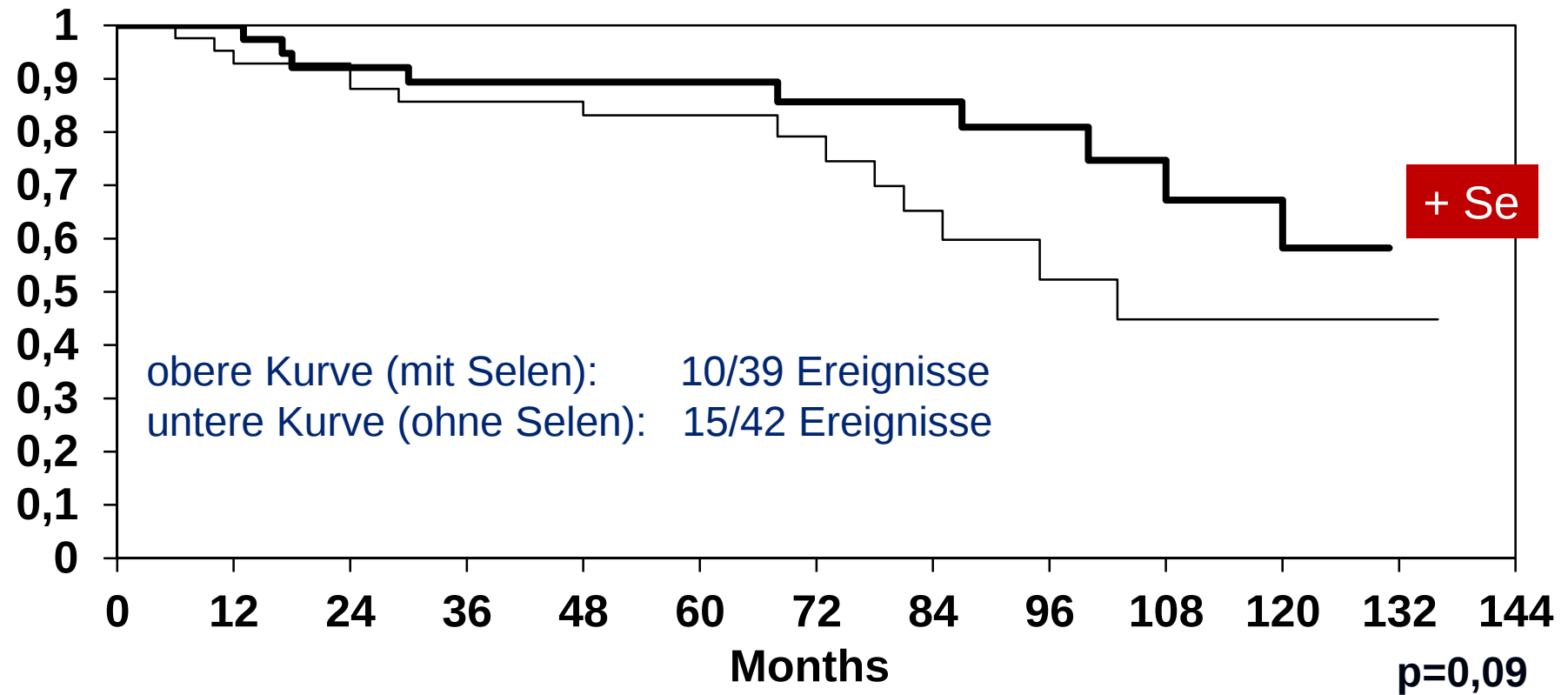
Sodium Selenite in Gynecologic Radiation Oncology-Update 10/2007



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 und/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

Molekularbiologische Aspekte zur Selektivität von Selen in Kombination mit DNA schädigenden Zytostatika und/oder Radiotherapie

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

- „Selenium selectivity protects genetically normal cells from DNA damaging agents“.
- **Mechanismus:**
selektive Modulation des „nucleotid excision repair“ (NER) **abhängig von intaktem p53**
ausreichender **Aktivität von Selenoproteinen**
(Thioredoxin-Reduktase)

Selen

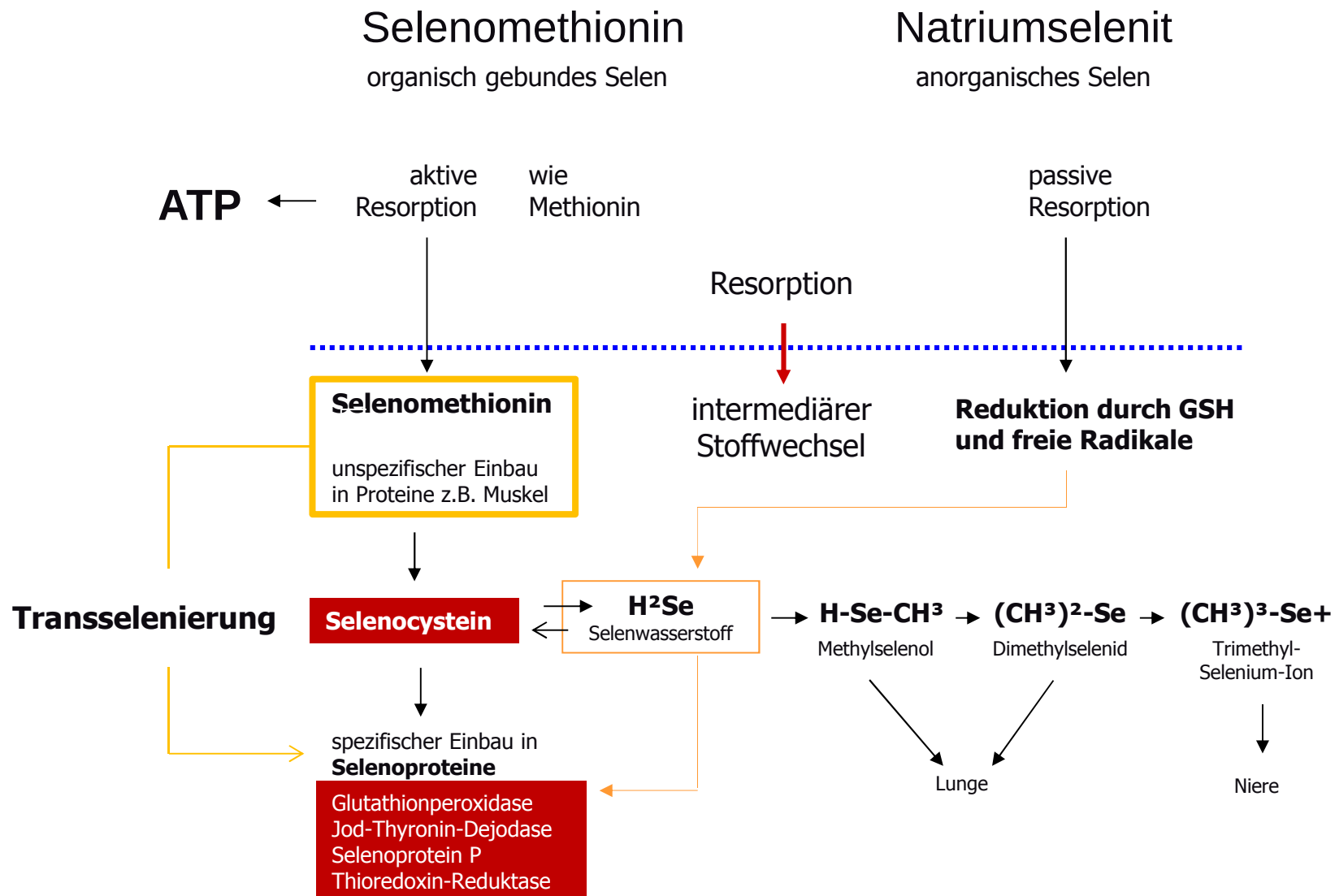
Zytotoxizität von Selen gegen Krebszellen

Selenverbindungen induzieren programmierten Zelltod

Compound	Cellular effect and signaling molecules involved	Modes of cell death
Selenite	Superoxide generation, DNA double strand break, Nuclear fragmentation, S-phase arrest Bax,↑ Cyt C release,↑ AIF,↑ SMAC/DIABLO,↑ P53,⊕↑ p21⊕↑ AKT,⊕↑ JNK1/2,⊕↑ p38 MAPK⊕↑ p27 ^{Kip1} ↓ p21 ^{Cip1} ↓	Apoptosis and/or Autophagy
GS-Se-SG	Glutathionylation of membrane protein, DNA fragmentation ERK1 and 2,⊕↑ JNK,⊕↑ p38 MAPK⊕↑ Induction of FasL	Apoptosis
MSA	DNA fragmentation, ER-stress, G ₁ -phase arrest PARP1 cleavage, Cleavage of Caspase - 3, 8, 9 and 12 ERK1 and 2,⊕↑ AKT,⊕↑	Apoptosis
Se-cystine	S-phase arrest, DNA fragmentation, ER-stress Cyclin A, D1 and D3,↓ CDK4 and 6,↓ p27 ^{Kip1} ↓ p21 ^{Cip1} ↓ P53↓ Caspase activation, PARP1 cleavage, BIM,↑ BIP,↑ CHOP↑ ERK,⊕↑ JNK,⊕↑ p38 MAPK⊕↑	Apoptosis Paraptosis

Welches Selen ist geeignet ?

Hohe Bioverfügbarkeit von Natriumselenit durch schnellen Einbau in Selenoproteine



Komplementärmedizin

Mikronährstoff-Defizite

Relevanz für die GYN / ONKO - Praxis

Gynäkologische / onkologische Patientin
geplante Strahlentherapie / adjuvant oder palliativ

Defizite Mikronährstoffe berücksichtigen / **Selen**

Selen-Defizite substituieren = effizientere DNA-Reparatur

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?

Komplementärmedizin

Nebenwirkungsmanagement:

Mikronährstoffmangel

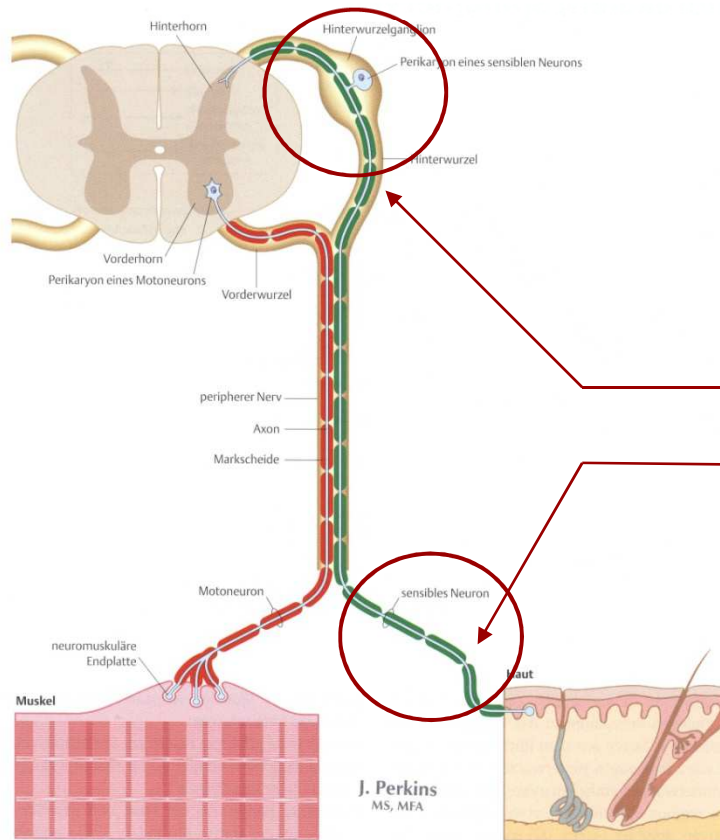
Zytoprotektion Strahlentherapie

Mukositis / Hand-Fuß-Syndrom

Neurotoxizität / Kardiotoxizität / Nephrotoxizität

Fatigue-Syndrom

Rückenmark und somatische Nerven



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

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

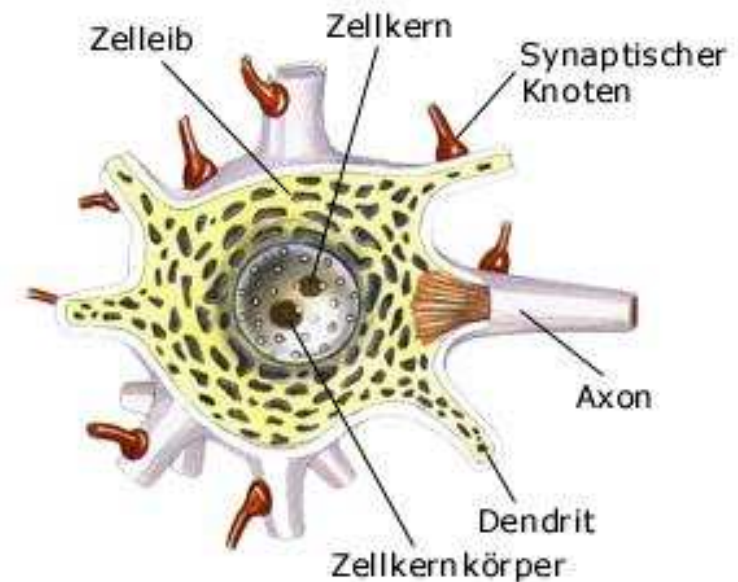
Missempfindungen
Gefühlsstörungen
Tiefensensibilität
Schmerzen

Myelinscheide

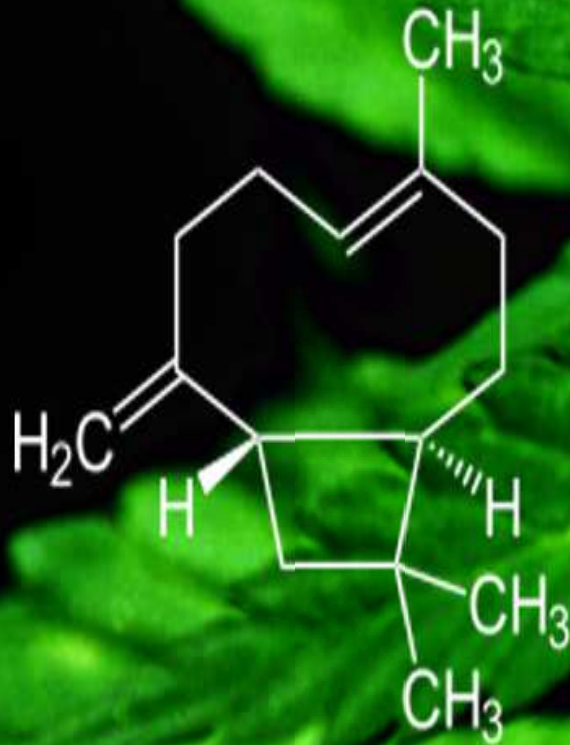


Axone mit Myelinscheide

Axone ohne Myelinscheide



Beta-Caryophyllene



Hilfe durch
Komplementärmedizin

Antiinflammatorische
Therapie mit Cannabinoiden

im ätherischen Hanföl
oder
als Adelmidronwendung

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

Neuroprotektion mit L-Carnitin ?

negativ

positiv

innovativ

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 adj. CTX
CIPN schlechter mit L-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 (CPIN).
Symptom Management/Supportive Care/Palliative Care, Abstract Number: 9017, Citation: J Clin Oncol 30, 2012 (suppl; abstr 9017)

51 % CIPN besser versus 21% gleich oder schlechter (mindestens 1 Grad NCI) ALC 3g/d
8 Wochen Fragebogen und elektrophysiologische Messung / Performance + Fatigue +++
besser

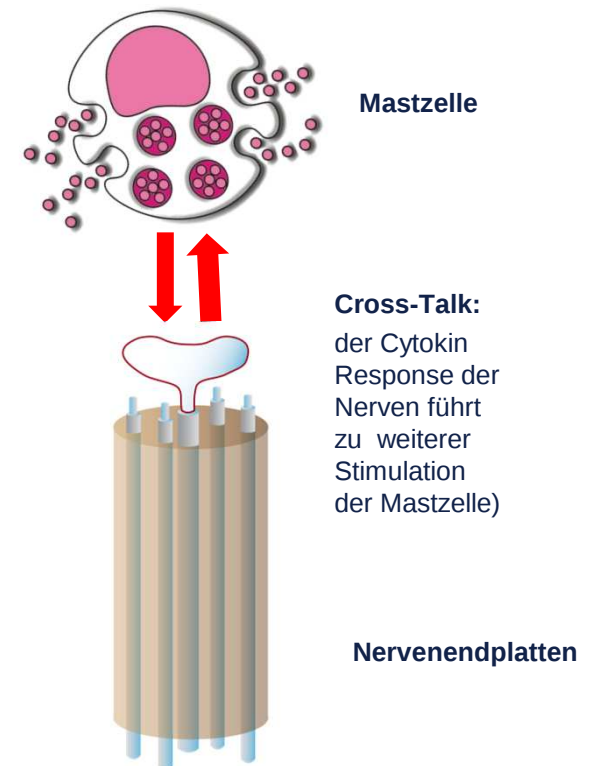
Khasabova IA, Cannabinoid type-1 receptor reduces pain and neurotoxicity produced by chemotherapy. J Neurosci. 2012 May 16;32(20):7091-101. doi: 10.1523/JNEUROSCI.0403-12.2012.

Präklinische Untersuchung = schmerzhafte Neurotoxizität durch Cisplatin (CIPN) reduziert
durch Anandamide = endogenes Cannabinoid am Cannabinoid-Rezeptor cb1

Die Mastzelle als ein wesentlicher Vermittler der neuropathischen 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

Adelmidrol und PEA

Cannabinoid-Rezeptor 1 (CB 1)

in Nervenzellen

Agonist = endogene Cannabinoide

PEA-Palmitoyl-Ethanolamid oder
Analogon = **Adelmidrol**

Cannabinoid-Rezeptor 2 (CB 2)

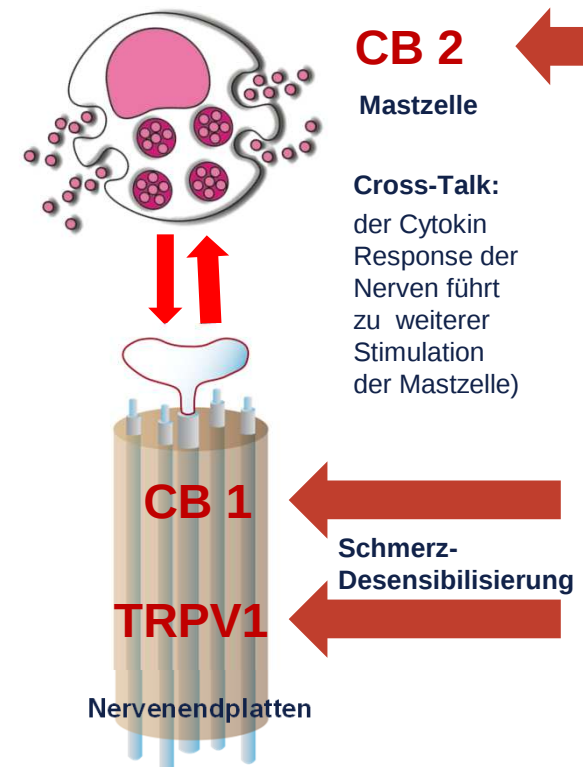
in Immunzellen / Mastzellen

Hemmung Mastzell-Degranulation durch
endogene Cannabinoide = PEA / Adelmidrol

Vanilloid-Rezeptor = TRPV 1

an freien Nervenendigungen / Nozirezeptoren

Desensibilisierung durch **endogene Cannabinoide**

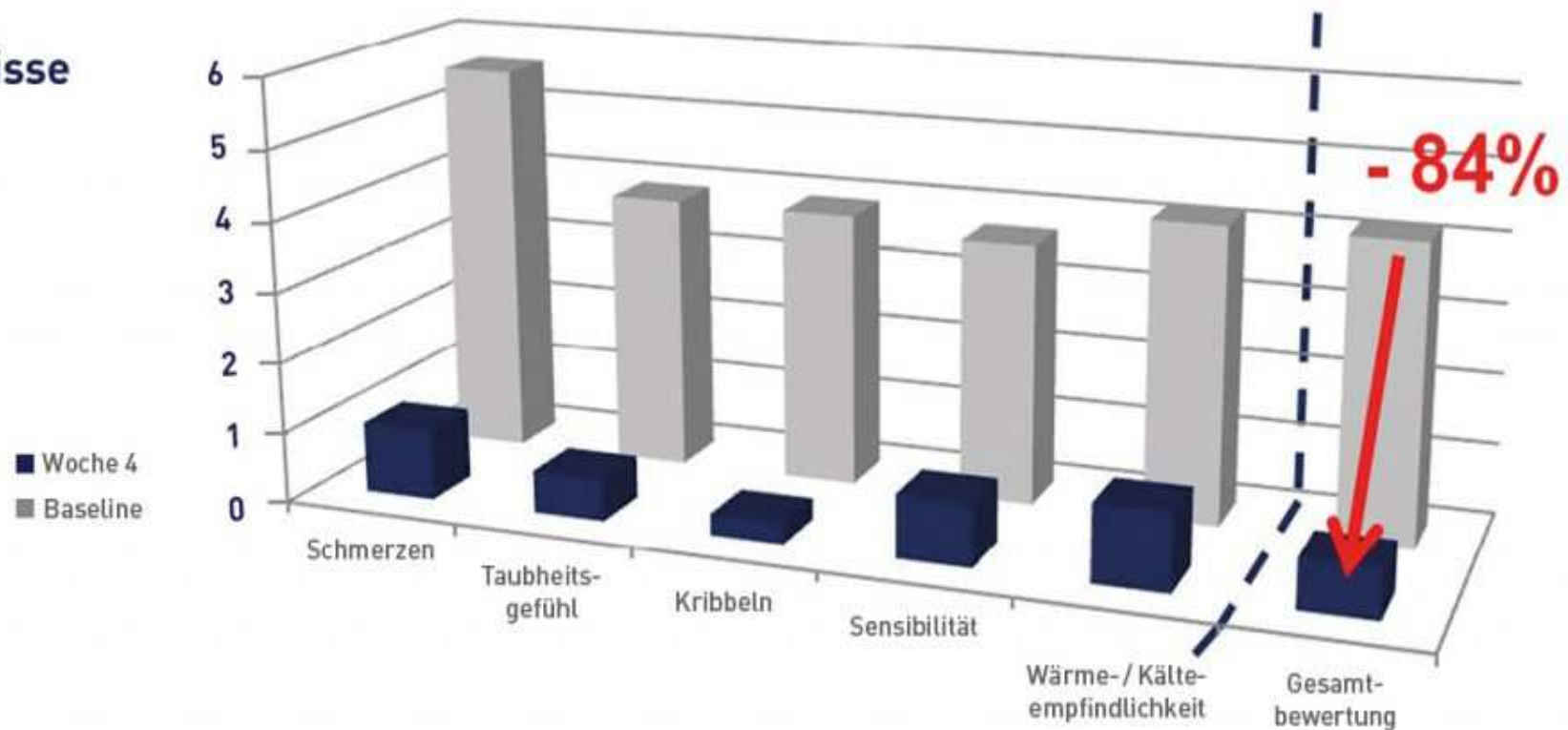


Cannabinoid – Rezeptor – Modulatoren

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.

Komplementärmedizin

Mikronährstoff-Defizite

Relevanz für die GYN / ONKO - Praxis

gynäkologisch / onkologische Patientin

geplante **neurotoxische Chemotherapie**

z.B. Taxane / Platinsubstanzen / adjuvant oder palliativ

Defizite / Synergien erkennen / berücksichtigen

endogene Cannabinoide = Acylamide / PEA / L-Carnitin

ätherisches Hanföl / Omega-3-FA / Nachtkerzenöl

effizientere Neuroprotektion mit **Mikronährstoffen und Fettsäuren/ FAG´s**

Komplementärmedizin

Nebenwirkungsmanagement:

Mikronährstoffmangel

Zytoprotektion Strahlentherapie

Mukositis / Hand-Fuß-Syndrom

Neurotoxizität / Kardiotoxizität / Nephrotoxizität

Fatigue-Syndrom

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

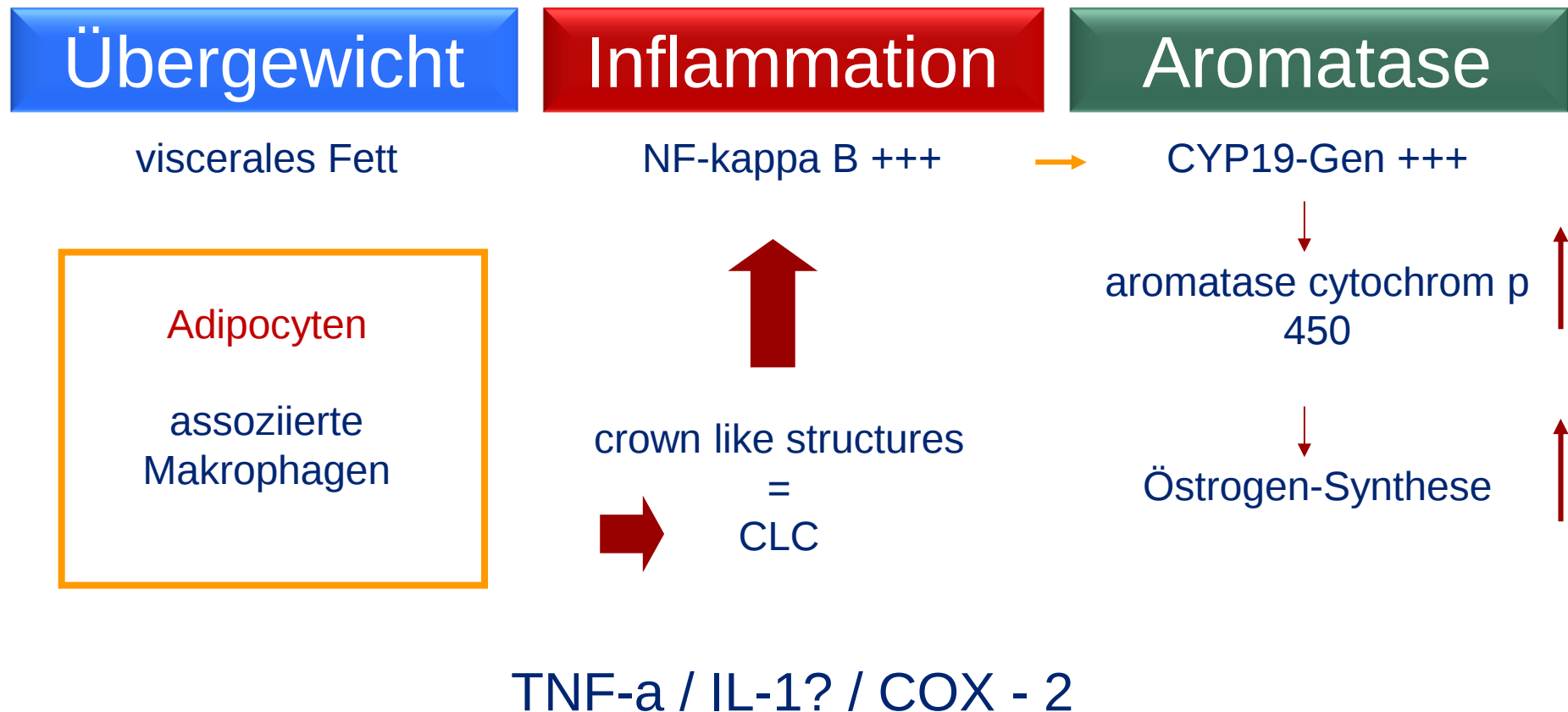
epitheliale Zellen

Cross - Talk

Effekt:

Erhöhte Aromataseaktivität in Brustgewebe und
visceralem Fettgewebe

Mechanismus des „Inflammatory Talk“



Simpson ER, Sources of estrogen and their importance, J Steroid Biochem Mol Biol., 2003 Sep;86(3-5):225-30

Inflammation begünstigt (?)

Tumorprogression

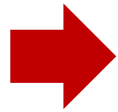
Rezidivierung

Metastasierung

**anti-inflammatorische
Strategien**



anti-inflammatorische Strategien



Lebensstil

Sport / Bewegung

Ernährung / Ernährungsberatung

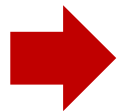
NEU: Rekonstitution / Modulation **Mikrobiom**



Mikronährstoffe

L-CARNITIN

Natriumselenit



Sekundäre Pflanzenstoffe

Curcumin

Quercetin

Boswellia-Säuren

Cannabinoide

Carnitinmangel bei Tumorkranken mit Fatigue

nutritiv

Carnitinmangel bei
Tumorkranken

iatrogen

CTX allgemein

Ifosfamid = Chloroacetyl-Carnitin

Cisplatin = Hemmung renale
Rückresorption Faktor 10

Doxorubicin = Störung der
L-Carnitin-Synthese (SAM ---)

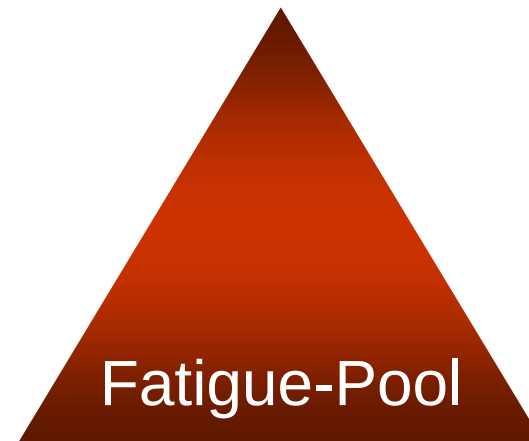
funktionell

verminderte cerebrale Aufnahme

funktionell

Beeinträchtigung des
Carnitintransporters OCTN2

Carnitinmangel / Fatigue-
Symptomatik +++



Carnitin-Carrier-System der Mitochondrien

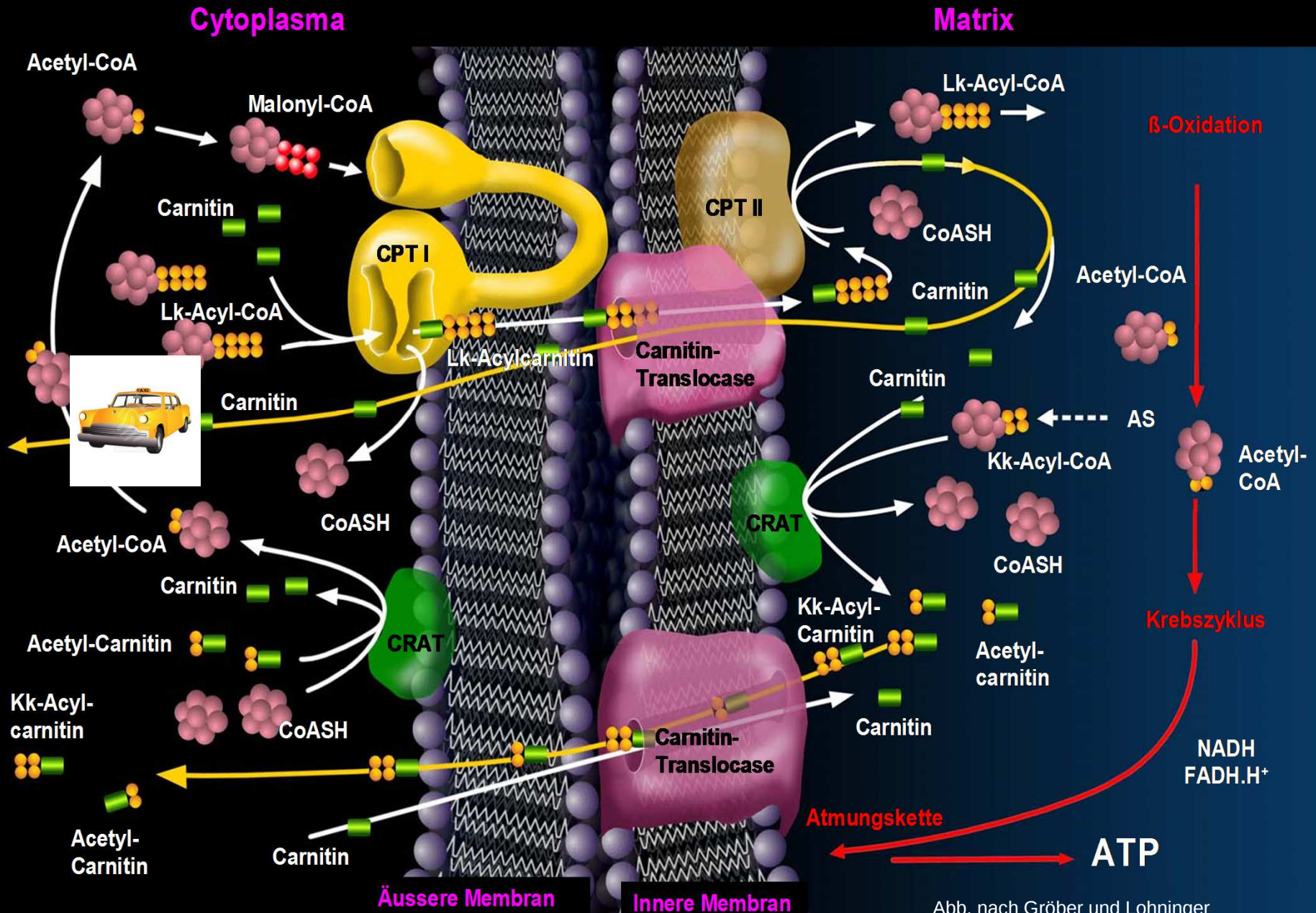


Abb. nach Gröber und Lohninger

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 +++**

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.

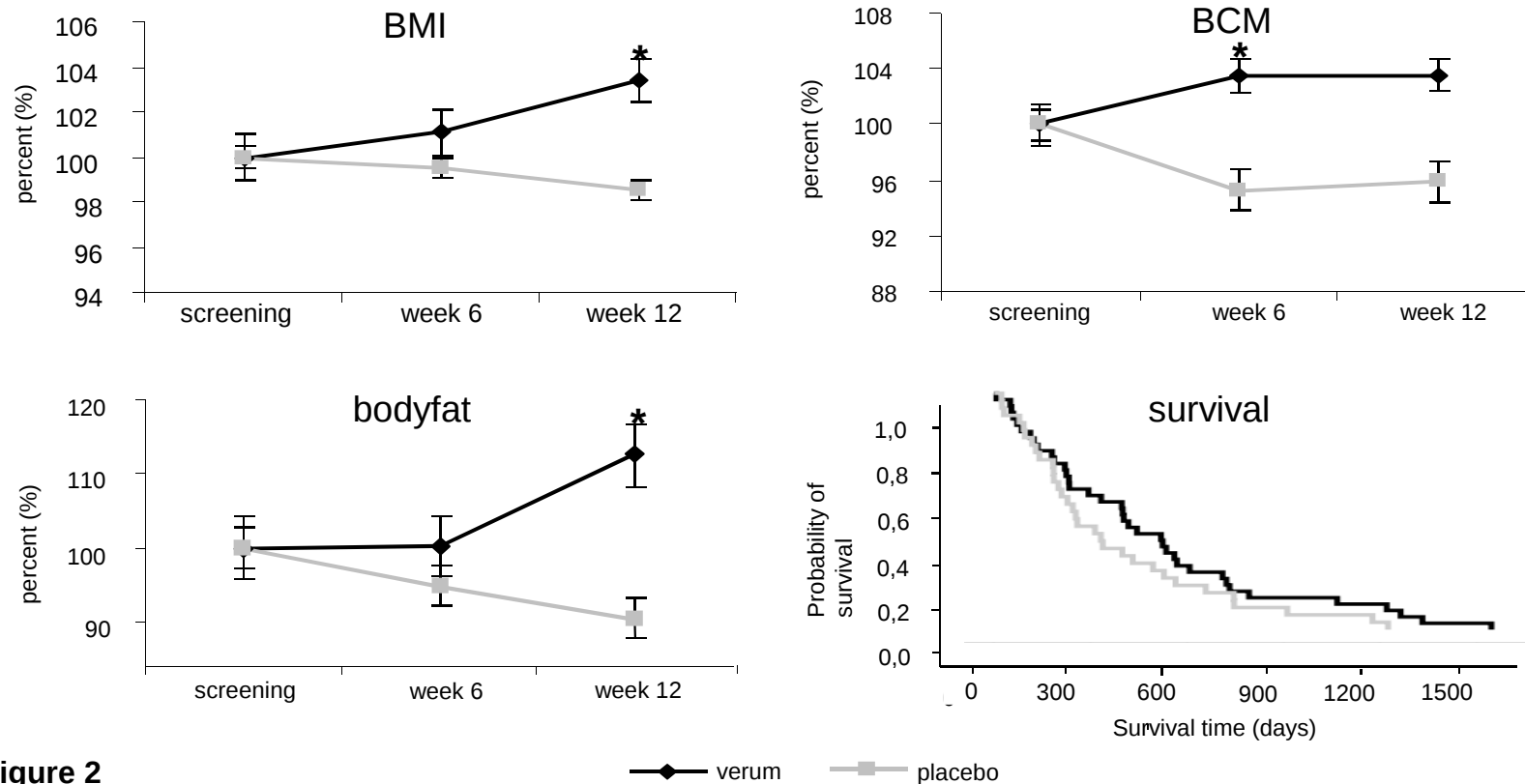


Figure 2

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>

FATIGUE ein multifaktorielles Syndrom

FATIGUE

Körperliches
Müdigkeitsempfinden

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

Emotionales
Müdigkeitsempfinden
Resilienz

Antriebslosigkeit, Hilflosigkeit
kein „Kampfgeist“ , Angst

Kognitives
Müdigkeitsempfinden

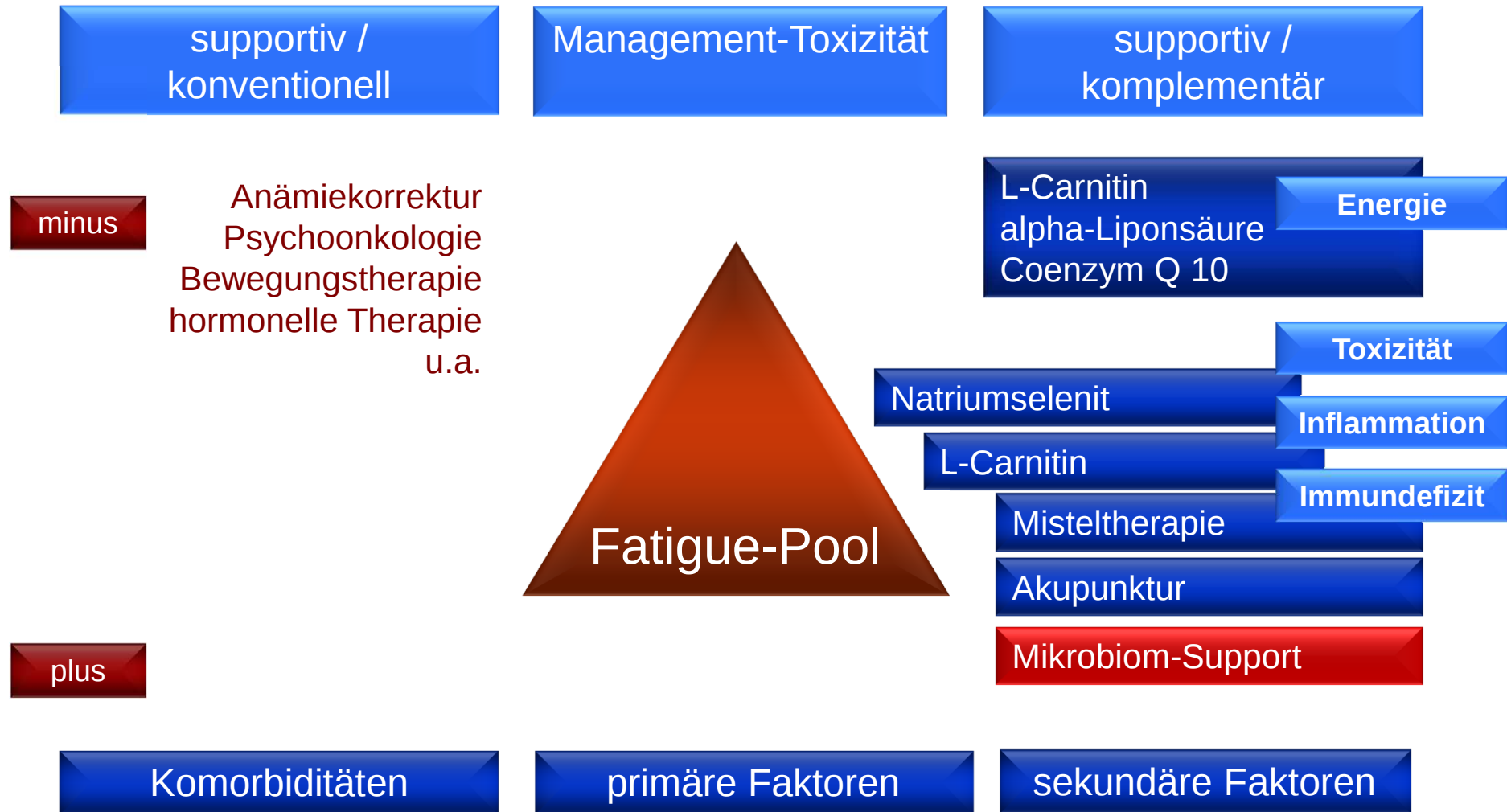
Konzentrationsstörungen, eingeschränkte
Aufmerksamkeit / „einen müden Kopf haben“

**Auch bei Fatigue
Support durch intaktes
Mikrobiom**

Resilience and immunity, Dantzer R, Brain Behav Immun.
2018 Nov;74:28-42.

Microbiome seen as key factor in resilience / immunity equation,
Schultz, H, Aug 2018,

Konzept multimodales Fatigue-Management



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

Mikrobiomanalyse

Modulation / Rekonstitution

BIA – Messung

O-3-FA, TPE, PE

Komplementärmedizin

Nebenwirkungsmanagement:

Mikronährstoffmangel

Zytoprotektion Strahlentherapie

Mukositis / Hand-Fuß-Syndrom

Neurotoxizität / Kardiotoxizität / Nephrotoxizität

Fatigue-Syndrom

NCI CTC – Kriterien

z.B. orale Mukositis / Chemotherapie

Mukositis Grad I

Geringes Wundsein, Erytheme
oder schmerzlose Erosionen

Mukositis Grad II

Mäßig schmerzhafte Erytheme
Ödeme oder Erosionen, feste
Nahrung möglich

Mukositis Grad III

stark schmerzhafte Erytheme
Ödeme oder Ulzera, flüssige
Nahrung möglich

Mukositis Grad IV

Enterale oder pareneterale
Ernährung nötig

Komplementäre Therapie der Mukositis

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

Effekt in der Studie:

57 Patientinnen MaCa
Standardchemotherapie

Erwartete Mukositis III:

40 – 50 % aus Studien
mit OPC Mundspülung

22,8 % Mukositis II
10,6 % Mukositis I
66,7 % kein Befund

Wirkungsweise

Anti-inflammatorisch
Entzündungshemmend

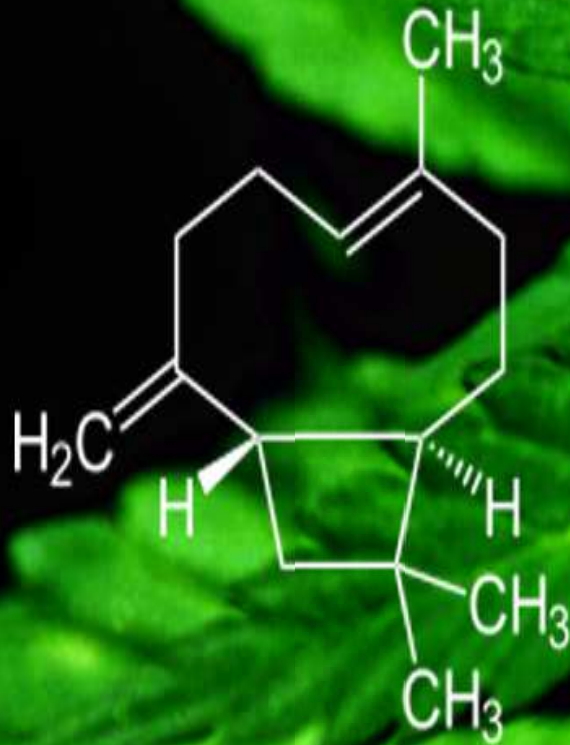
TNF alpha
Interleukin 8
Interleukin β 1
Lipidperoxidation



lokal pro-inflammatorisch
lokale VEGF Expression



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

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.

Mikronährstoffe

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



Bitte effektiv einsetzen ...

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