Komplementäre Onkologie in Praxis und Klinik

Möglichkeiten und Grenzen

5. Sitzung

AG Komplementärmedizin in der Onkologie

16. Juli 2014 TZM München

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

Themensequenz

KOM im der onkologischen Akut-Klinik
Rationale KOM
Interaktionen
Synergien
3 Beispiele Nebenwirkungsmanagement
Hand-Fuss-Syndrom / Neuropathie / Fatigue

abstract digitalimages creativity103 >>>

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

ONKOLOGISCHES ZENTRUM OBERAUDORF

KLINIK Bad Trissl

Komplementärmedizin in der Onkologie

Beispiele aus dem klinischen (DRG) Alltag

MVZ / ambulante Therapie
Strahlentherapie
Innere Medizin
Gynäkologie

Klinik / stationäre Therapie
Innere Medizin I / Onkologie
Innere Medizin II / Onkologie und KOM
Gynäkologie

REHA-Klinik / stationäre Therapie
Rehabilitation

Klinik / stationäre Therapie
Palliativstation

Gründe für die Inanspruchnahme komplementärer Behandlungsmaßnahmen durch Patienten

konzeptuell unterschiedliche Auffassung der Begriffe

Krankheit	Heilung
pathogenes Therapiekonzept	salutogenes Therapiekonzept
konventionelle Therapie	eigene Ressourcen stärken

Sinnhaftigkeit
Verstehbarkeit
Handhabbarkeit
Bewältigung &
Auseinandersetzung
Patientenkompetenz

Deutsches Ärzteblatt 26, 06/2004 - Dialogforum Pluralismus in der Medizin – Initiative Arbeitsgruppe seit 2000

Ein Konzept der Selbsthilfe, Aktion, Verantwortung und Teilnahme aus Sicht der Patienten

Patientenkompetenz

- sich den Herausforderungen der Erkrankung zu stellen
- Sich auf eigene und fremde Ressourcen zur Krankheitsbewältigung zu besinnen
- Diese Ressourcen zu nutzen
- Dabei auch persönliche Bedürfnisse zu nutzen
- Eigene Zielvorstellungen zu verfolgen
- Autonomie zu wahren

Nagel G, Patientenkompetenz: Begriffsbestimmung und prognostische Relevanz bei Kranken, Ergebnisse einer Umfrage. Deutsche Zeitschrift für Onkologie 36 110-117, 2004

Patientenkompetenz und „Empowerment-Support“ geben einen neuen (Lebens) Rahmen

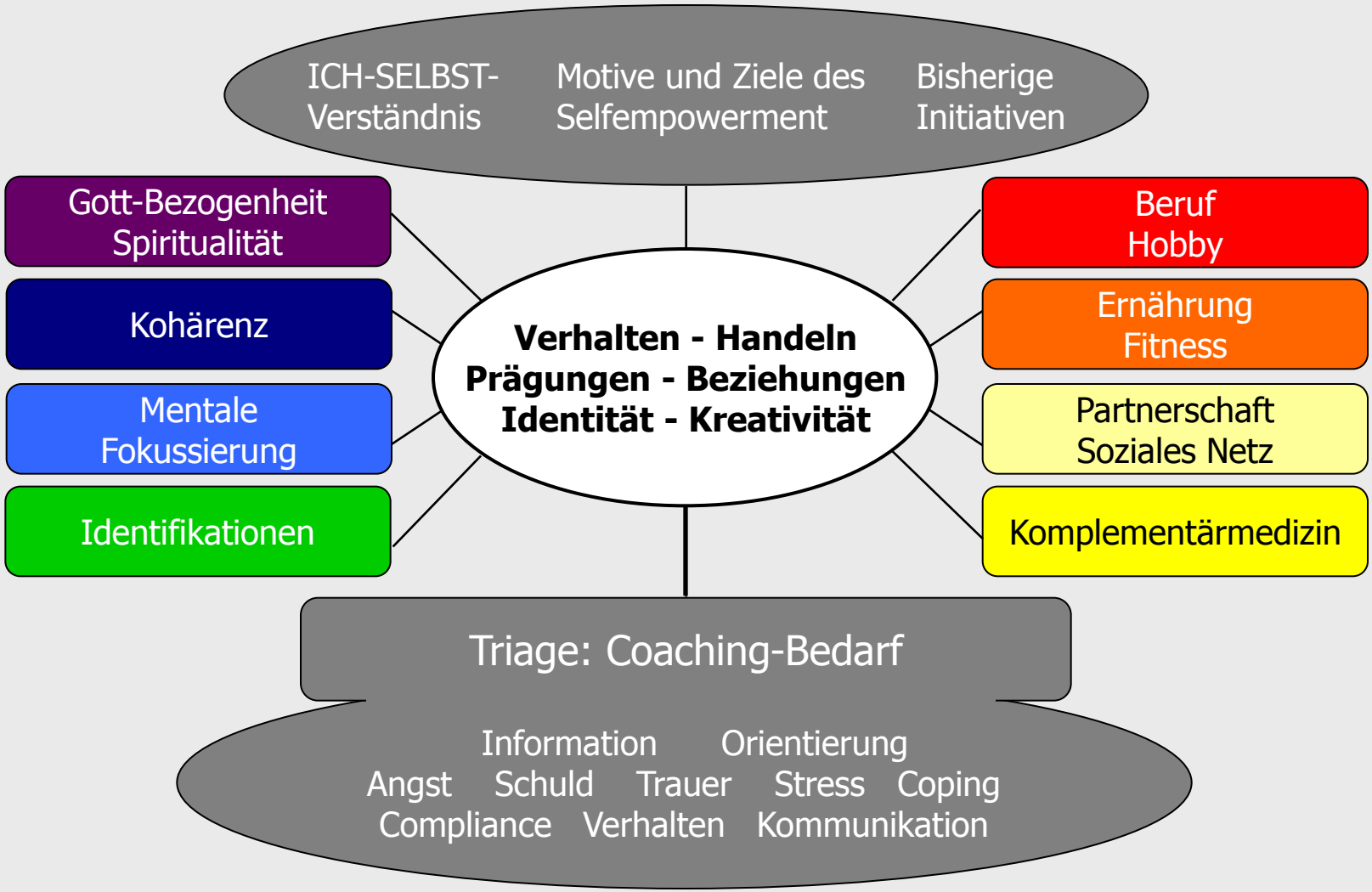
Empowerment Support

IBIB = Individualisierte Basis-Intervention bei Mammakarzinom

Training in der Klinik Bad Trissl / Brustzentrum Zürich

„Scouting“ / einmaliges Beratungsgespräch zur Vermittlung von Orientierung und Ressourcenbewusstsein

Kompetenzberatung: Wichtigste Themen



Anpassung an Krankheitsphasen und Leitsymptome

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

Erwartungen an Komplementärmedizin

Zielvorstellungen aus verschiedenen Perspektiven

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

Mikronährstoffe
Naturstoffe

Interaktionen

abstract digitalimages creativity103 >>>

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

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: Holzhauer, Gröber, Checkliste Komplementäre Onkologie

… aber auch

Wechselwirkungen zwischen medikamentöser Tumortherapie 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**
(vor weiterer Verstoffwechslung von TAM durch CYP2D6)

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
- **Gelenkbeschwerden** bei Aromatase-Inhibitoren

* 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

Mikronährstoffe

Synergien
Therapie-Optimierung

Vitamin D / Selen

abstract digitalimages creativity103 >>>

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

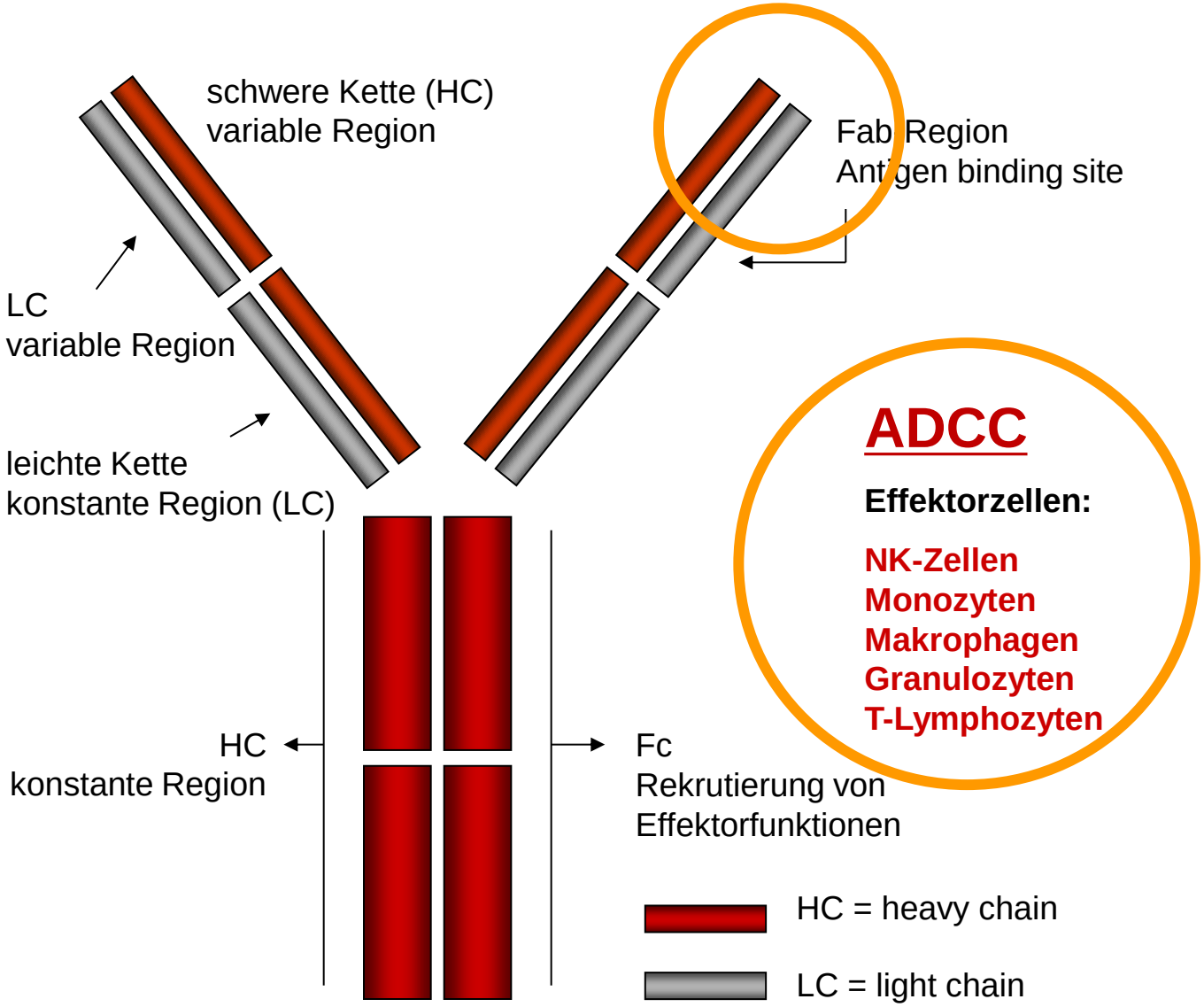
Synergie Vitamin D und Selen während Immuntherapie / Beispiel Trastuzumab / Rituximab

ADCC

antikörperabhängige
zellvermittelte
Zytotoxizität.

NK – Zellen
Granulozyten
Monozyten / Makrophagen
T-Lymphozyten

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



Vitamin D Status und Therapie-Effizienz

Pub med Suche:
Vitamin D und Arzneimittel- Interaktionen / Effektivität

Bittenring J, 25-OH-Vitamin-D Deficiency Impairs Rituximab-Mediated Cellular Cytotoxicity and Is Associated With An Inferior Outcome Of Elderly DLBCL Patients Treated With Rituximab, Blood(ASH Annual Meeting Abstracts) 2013 122: Abstract 1819

Subgruppenanalyse der RICOVER 60 Studie:
RICOVER-60-Patienten der R-CHOP-Gruppen mit Vitamin-D-Mangel (definiert als Serumspiegel ≤8 ng/ml) hatten ein ereignisfreies 3-Jahres-Überleben von nur 59% verglichen mit 79% bei Patienten mit Vitamin-D-Serumspiegeln von >8 ng/ml; das 3-Jahres-Gesamtüberleben war 70% bzw. 82%.

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

Enqvist 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

Nebenwirkungsprofile / Toxizitäten onkologischer Therapien

- Gastrointestinale Toxizität
- Dermatologische Toxizität
- Organtoxizität
- Neuropathien
- Fatigue
- Vaskuläre Angiotoxizität

Medikamentöse Tumortherapie

Das Hand-Fuß-Syndroms = PPE unter Capecitabin

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.v.a.

OPC-Extrakt – lokale Bäder

Extrakt aus Traubenkernen
oligomere Proanthocyanidine

lokale / topische Anwendung:
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.

Hanföl – Hand-Fuß-Syndrom

mehrfach ungesättigte Fettsäuren

alpha-Linolensäure

gamma-Linolensäure

N-6-Fettsäuren : n-3-Fettsäuren = 3 : 1

in der heutigen Nahrung oft 10 : 1

hoher Gehalt an Tocopherolen

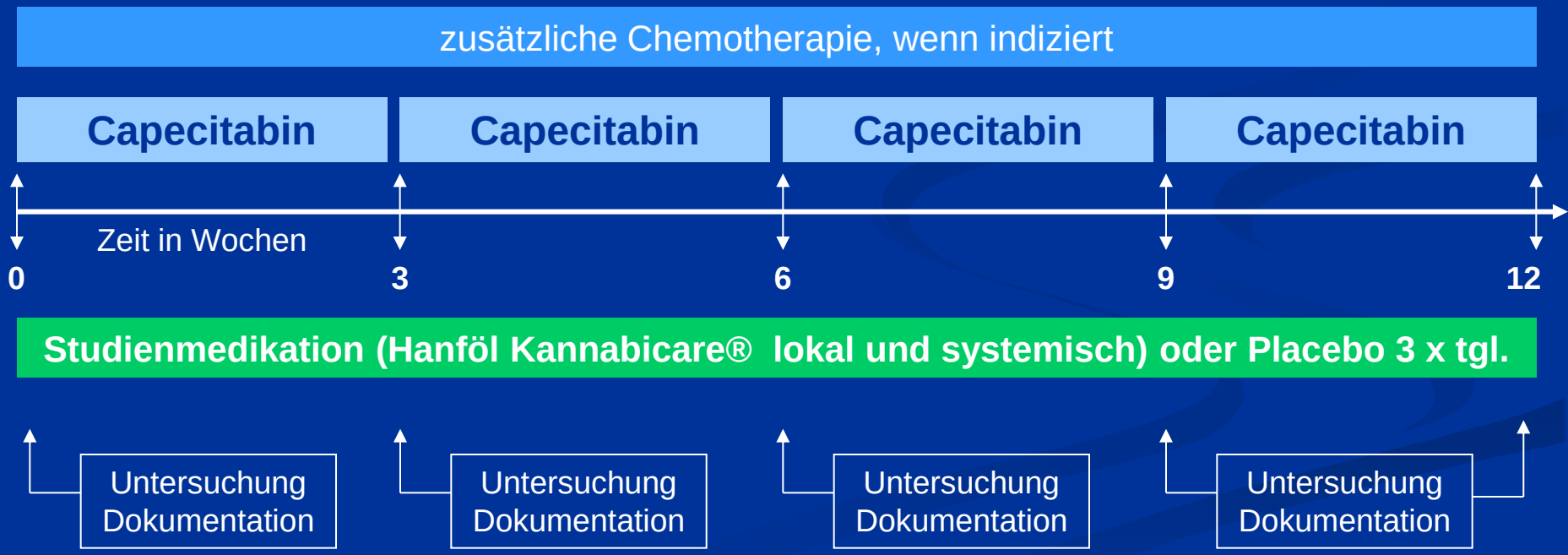
ausgeprägte antioxidative Wirkung

HIPOCAT - Studie

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

multizentrisch, randomisiert, doppelblind, plazebokontrolliert

Leitung: Frau Prof. Dr. med. Marion Kiechle



NEUROTOXIZITÄT

durch medikamentöse Tumortherapie

Missempfindungen
Gefühlsstörungen
Tiefensensibilität
Schmerzen

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, JCO 2013
CIPN schlechter mit L-Carnitin nach 24 Wochen /
nicht nach 12 Wochen / später Effekt, 3g/d, n=409

Yuanjue S, JCO 2012
51 % CIPN besser versus 21% gleich oder 28 % schlechter
8 Wochen 3 g/d / Performance + / Fatigue +++

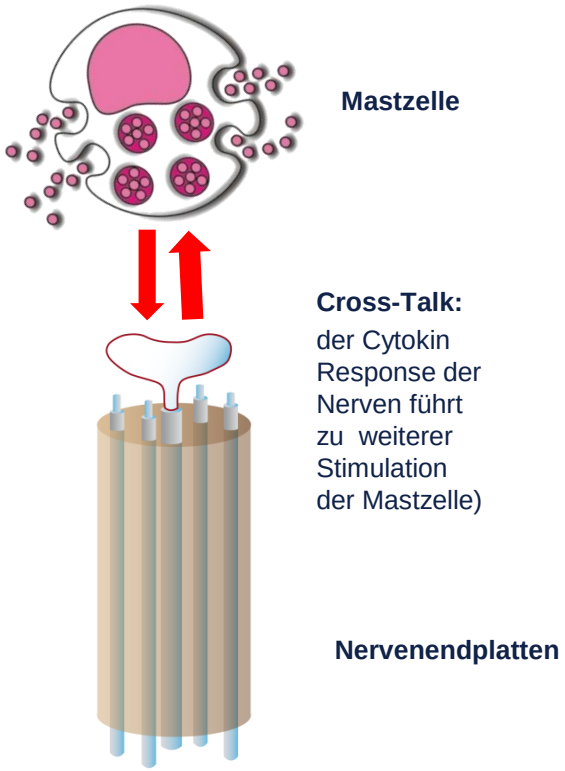
Khasabova IA, JNEUROSCI 2012
Präklinische Untersuchung = schmerzhafte Neurotoxizität durch Cisplatin reduziert durch Anandamide = endogenes Cannabinoid am Cannabinoid-Rezeptor cb1 = Agonist

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.

.



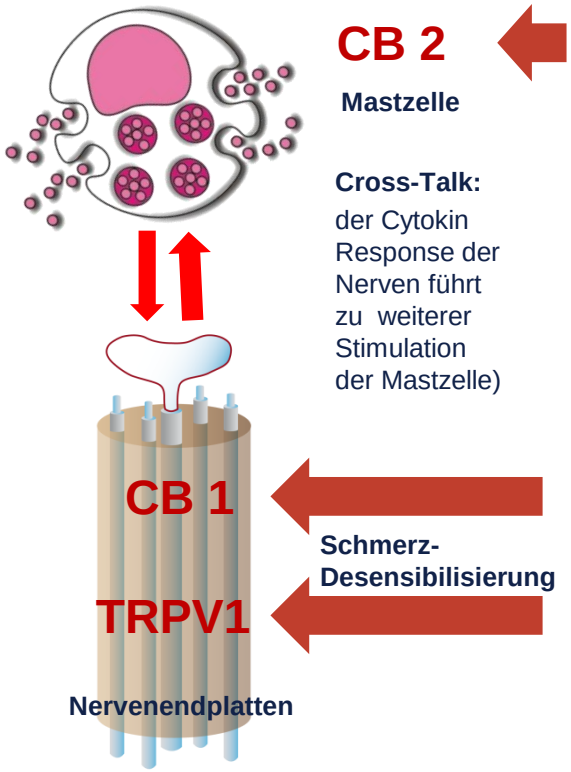
J Neurosci. 2012 May 16;32(20):7091-101. doi: 10.1523/JNEUROSCI.0403-12.2012.
Cannabinoid type-1 receptor reduces pain and neurotoxicity produced by chemotherapy, Khasabova IA

Cannabinoid-Rezeptorsystem CB1/2
Vanilloid-Rezeptorsystem TRPV1

Cannabinoid-Rezeptor 1 (CB 1)
in Nervenzellen
Agonist = endogene Cannabinoide
PEA-Palmitoylethanolamin oder
Analogon = Adelmidrol

Cannabinoid-Rezeptor 2 (CB 2)
in Immunzellen / Mastzellen
Hemmung Mastzell-Degranulation durch
endogene Cannabinoide = PEA / Adelmidrol

Vanilloid-Rezeptor = TRPV 1
an freien Nervenendigungen / Nozirezeptoren
Desensibilisierung durch endogene Cannabinoide



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

Fatigue

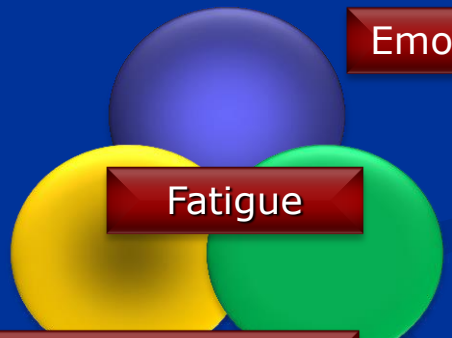
ein multifaktorielles Syndrom

Körperliches Müdigkeitsempfinden

Reduzierte Leistungsfähigkeit
Schwäche, Kraftlosigkeit
vermehrtes Schlafbedürfnis
ohne Erholungseffekt
vermehrtes Müdigkeitsgefühl

Emotionales Müdigkeitsempfinden

Antriebslosigkeit
Hilflosigkeit
kein „Kampfgeist“
Angst



Kognitives Müdigkeitsempfinden

Konzentrationsstörungen
eingeschränkte
Aufmerksamkeit
„einen müden Kopf haben“

Soziale Isolation

Beeinträchtigung der Lebensqualität

Carnitinmangel bei Tumorpatienten mit Fatigue

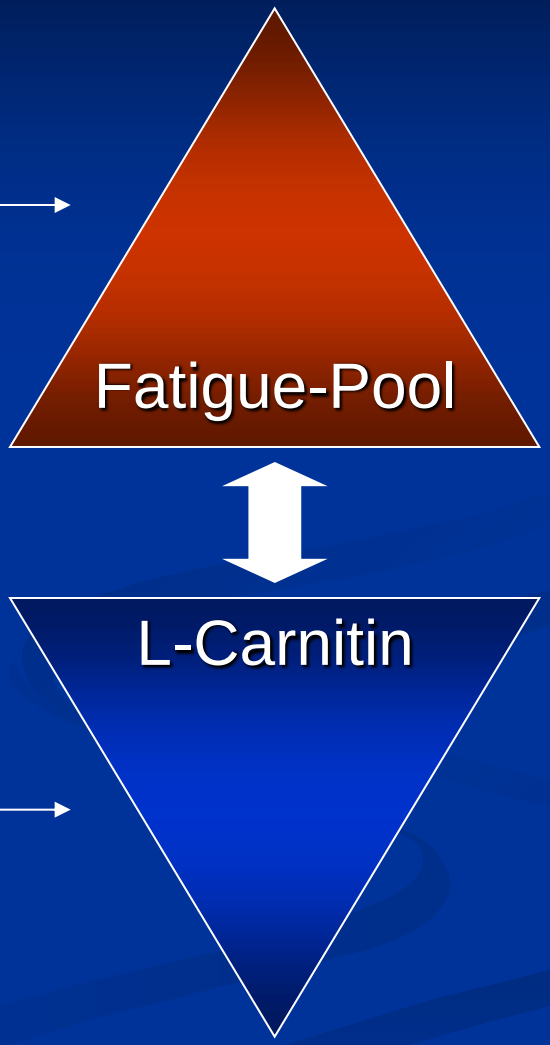
nutritiv
Carnitinmangel bei Tumorpatienten

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 +++



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

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.

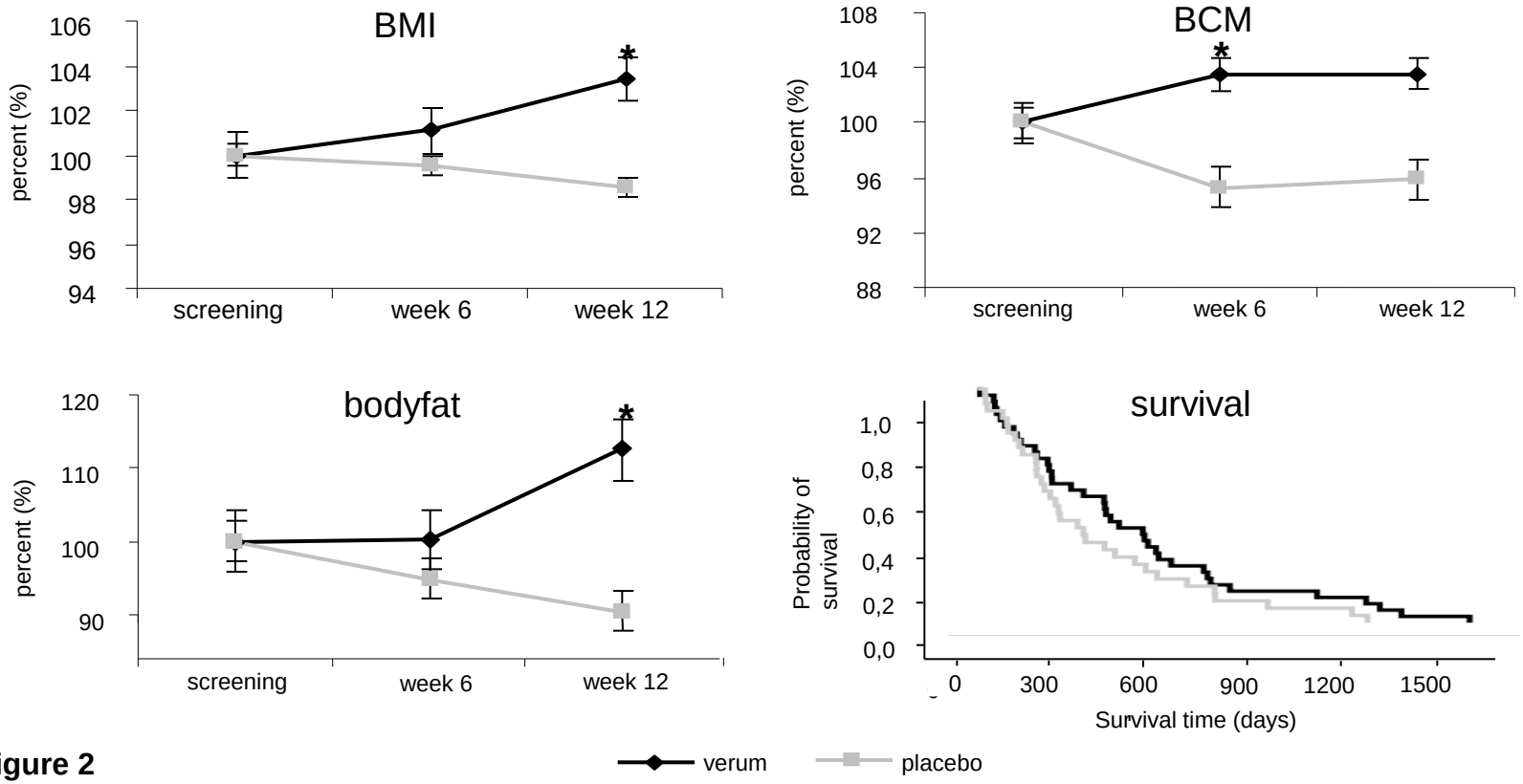


Figure 2

Relevant nutritional parameters (means ± 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

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 +++

Relevante Laborparameter bei Mangelernährung und Fatigue

	Woche 1	Woche 12
Körpergewicht	43 kg	51 kg
BCM-Zellmasse	15,1 kg	19 kg
Albumin	3280 mg/dl	3870 mg/dl
Lymphozyten	1300 / µl	2400 / µl
Selen VB	74,3 µg/L	118 µg/L
freies Carnitin FC	18 µmol/l	43,1 µmol/l
AC : FC	0,92	0,19

Konzept multimodales Fatigue-Management

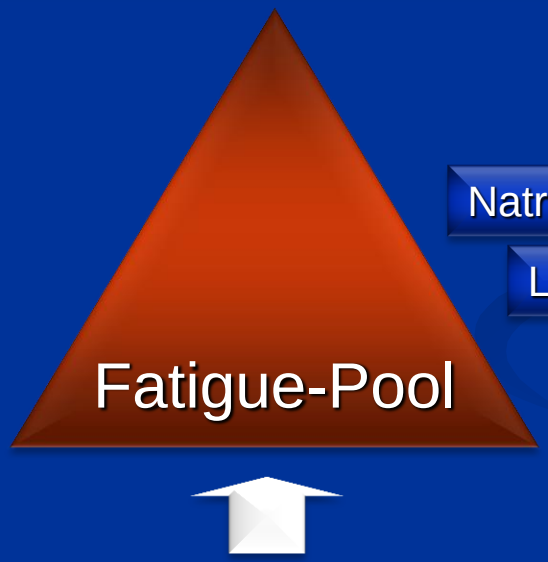
supportiv / konventionell

Management-Toxizität

supportiv / komplementär

minus

Anämiekorrektur
Psychoonkologie
Bewegungstherapie
hormonelle Therapie
u.a.



L-Carnitin
alpha-Liponsäure
Coenzym Q 10

Energie

Toxizität

Natriumselenit

Inflammation

L-Carnitin

Immundefizit

Misteltherapie

Akupunktur

Di4 / Mi6 / Ma 36

plus

Komorbiditäten

primäre Faktoren

sekundäre Faktoren

Holzhauer / Gröber, Checkliste Komplementäre Onkologie, Hippokrates 2010

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