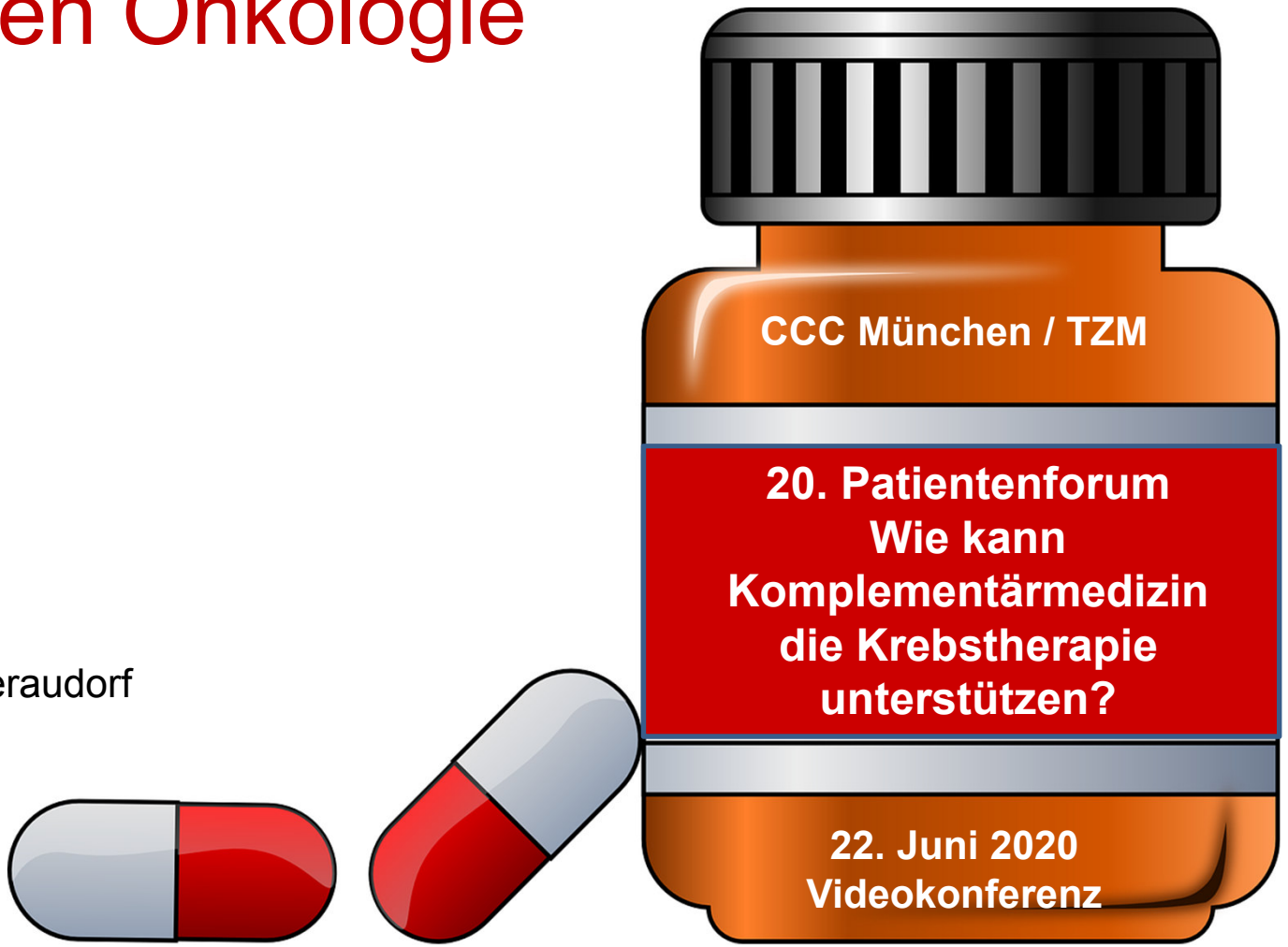
Mikronährstofftherapie als supportive Option in der Integrativen Onkologie

Dr. Peter Holzhauer
Klinik Bad Trissl, Oberaudorf
IOZ München



Komplementärmedizin

Rationale Komplementärmedizin

Interaktionen Wechselwirkungen

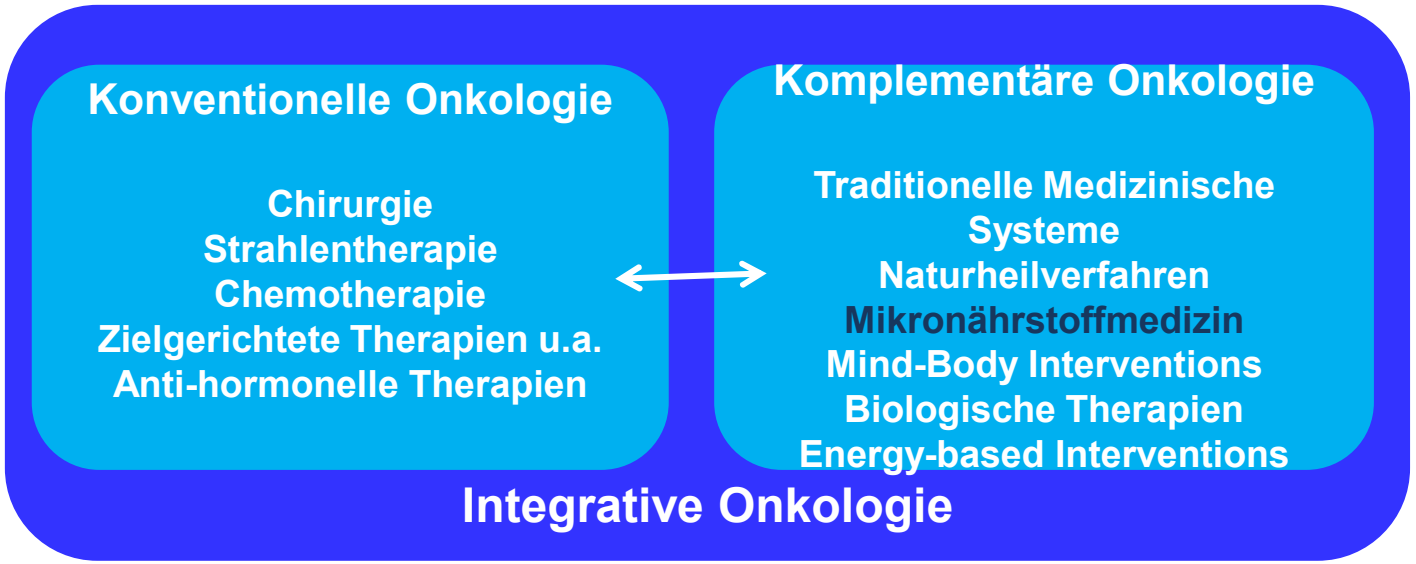
Management Neurotoxizität

Mukositis / Hand-Fuss-Syndrom

Selen und Strahlentherapie

Immunrelevante Mikronährstoffe

Integrative Onkologie versus Alternativmedizin



X

Alternative Medizin
Verfahren die konventionelle Therapien ausschliessen

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

Was sind kritische Mikronährstoffe ?

- Folsäure
- Vitamin C
- Coenzym Q10
- B -Vitamine
- Vitamine B 1
- Vitamine B 12
- Vitamin K
- Selen
- Zink
- L-Carnitin
- Magnesium
- Vitamin D

Speicherkapazität ↓ Verbrauch ↑ geringe Aufnahme ↓

Ursachen für Mikronährstoff - Defizite

Mangelernährung bei Krebs

Mangelernährung oft schon bei Diagnosestellung

Makronährstoffmangel = Mikronährstoffmangel

Geringe Speicherkapazität z. B. wasserlöslicher Vitamine

Appetitlosigkeit / Übelkeit / Erbrechen / Durchfall

Vermehrte Ausscheidung von kritischen Mikronährstoffen

Wechselwirkungen mit Chemotherapeutika

Interaktionen / Störung der Biosynthese = L-Carnitin

Erhöhter Bedarf bei hohem Verbrauch = Selen

Komplementärmedizin

Rationale Komplementärmedizin

Interaktionen Wechselwirkungen

Management Neurotoxizität

Mukositis / Hand-Fuss-Syndrom

Selen und Strahlentherapie

Immunrelevante Mikronährstoffe

Wichtige Zytostatika – Interaktionen mit Naturstoffen

Wirkstoff	interagierender Wirkstoff	Effekt	Mechanismus/Ursache
Etoposid	Grapefruit (saft)	Etoposid ↓	CYP3A4 Inhibition
Cyclophosphamid	Grapefruit (saft)	Cyclophosphamid ↓	CYP3A4 Inhibition
Cyclophosphamid	Johanniskraut	Cyclophosphamid ↑	CYP3A4 Induktion
Irinotecan	Johanniskraut	Irinotecan ↓	CYP3A4 Induktion
Capecitabin	Johanniskraut	Capecitabin ↓	CYP2C9 Induktion
Bortezomib (Velcade®)	Grüner Tee	Bortezomib ↓	Reaktion Diol - **Boronsäure**
Bortezomib (Velcade®)	Vitamin C 1g/d	Bortezomib ↓	Interaktion mit **Boronsäure**
Bortezomib (Velcade®)	Johanniskraut	Bortezomib ↓	CYP3A4 Induktion
Imatinib (Glivec®)	Johanniskraut	Imatinib ↓	CYP3A4 Induktion
Imatinib (Glivec®)	Grapefruitsaft	Imatinib ↑	CYP3A4 Inhibition

… nur eine kleine Auswahl

aus: Holzhauer, Gröber, Checkliste Komplementäre Onkologie

Wechselwirkungen zwischen medikamentöser Tumortherapie und Mikronährstoffen

Ifosfamid und L-Carnitin

Taxanen und Vitamin D →

Platinsubstanzen und L- Carnitin

Doxorubicin und L-Carnitin

Gröber U, Holick MF, Kisters K, Vitamin D and Drugs. MMP, 10:2011

Komplementärmedizin

Rationale Komplementärmedizin

Interaktionen Wechselwirkungen

Management Neurotoxizität

Mukositis / Hand-Fuss-Syndrom

Selen und Strahlentherapie

Immunrelevante Mikronährstoffe


Beta-Caryophyllene
CH3
H2C
H
H
CH3
CH3
Hilfe durch
Komplementärmedizin
Antiinflammatorische
Therapie mit Cannabinoiden
im ätherischen Hanföl
oder
als Adelmidrolanwendung
Neuropathie = Entzündungshemmung
als Behandlungsprinzip

Neuroprotektiva aus dem Bereich Mikronährstoffe

Vitamin E	Verminderung klinischer und neurophysiologischer Parameter
Glutamin	signifikante Minderung peripherer Neuropathie
Glutathion	neuroprotektive Effekte bei 1500 mg/m² 15´ vor Cisplatin
L-Carnitin	Anstieg **Nerve Growth Factor** – potentestes Neuroprotektivum
alpha-Liponsäure	neuroprotektive Wirkung in Analogie zur diabetischen PNP
Ca++/Mg++	neuroprotektive Wirkung bei Gabe vor und nach Oxaliplatin

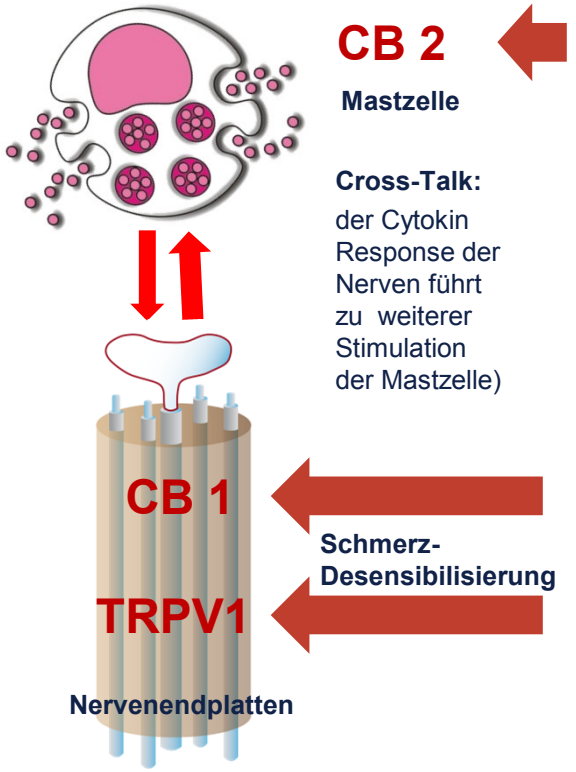
Gamelin E, Gamelin L, Bossi L, Quasthoff S., Clinical aspects and molecular basis of oxaliplatin neurotoxicity: Current management and development of preventive measures, Semin Oncol 2002;29:21-33. PM:12422305

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

Cannabinoid – Rezeptor – Modulatoren Adelmidrol und PEA

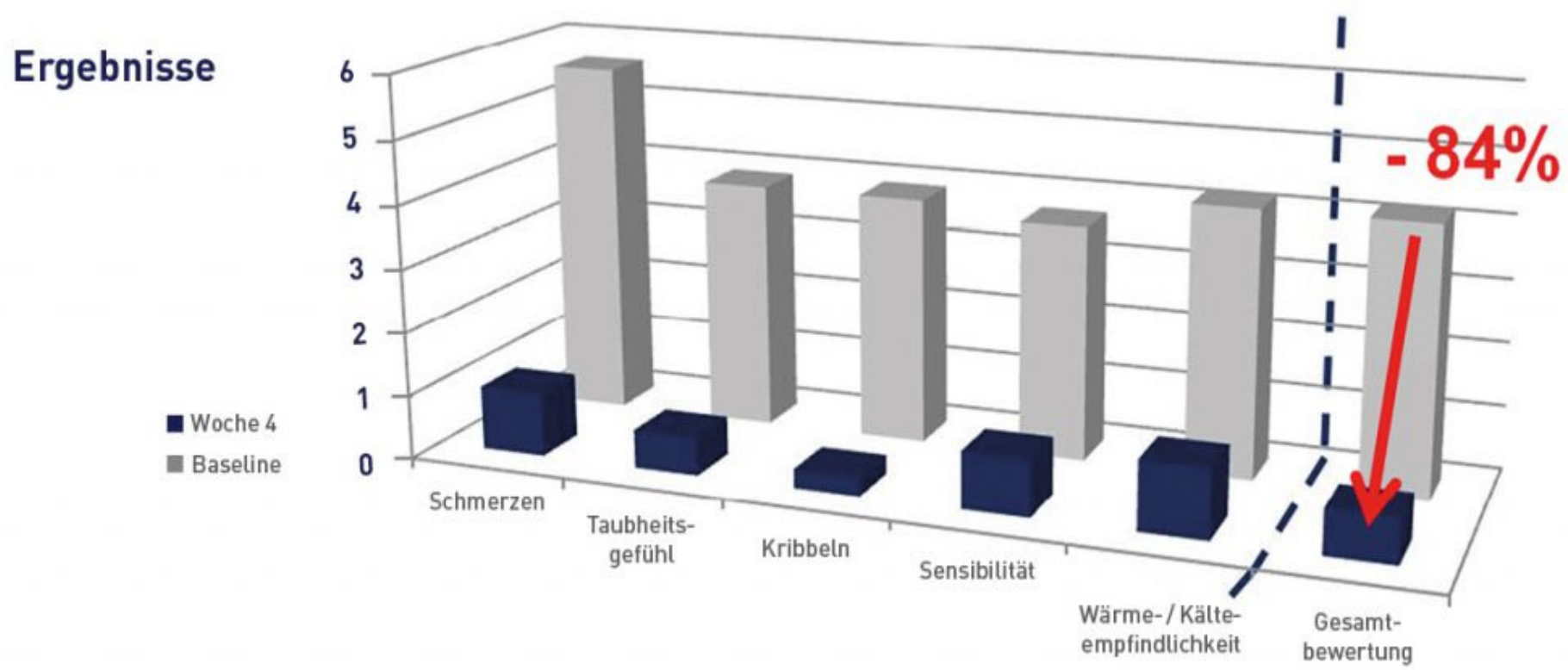
Cannabinoid-Rezeptor 1 (CB 1)
in Nervenzellen
Agonist = endogene Cannabinoide
PEA-Palmitoyl-Ethanolamid oder
Analogon = **Adelmidrol**

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



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 – Rezeptor – Modulatoren
FAG = Fatty Acid Group
PEA / Omega-3-FA / alpha-Linolensäure



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

Komplementärmedizin

Rationale Komplementärmedizin

Interaktionen Wechselwirkungen

Management Neurotoxizität

Mukositis / Hand-Fuss-Syndrom

Selen und Strahlentherapie

Immunrelevante Mikronährstoffe


Beta-Caryophyllene
CH3
H2C
H
H
CH3
CH3
Hilfe durch
Komplementärmedizin
Mundspülungen mit OPC
Öl-Zieh-Kuren Hanföl
Verschiedene Präparate
geeigneteKombinationen
Mukositis = Entzündungshemmung
als Behandlungsprinzip

Komplementäre Therapie der Mukositis

Mundspülungen mit „Grape Seed Extract – Lösung“

OPC = Oligomere Proanthocyanidine aus Traubenkernen

Effekt in der Studie:

57 Patientinnen MaCa
Standardchemotherapie

Erwartete Mukositis III:

40 – 50 % aus Studien

mit OPC Mundspülung

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

Wirkungsweise

Anti-inflammatorisch
Entzündungshemmend

TNF alpha
Interleukin 8
Interleukin ß1
Lipidperoxidation

lokal pro-inflammatorisch
lokale VEGF Expression

Holzhauer et al., Prophylaxe der Chemotherapie assoziierten oralen Mukositis mit einer Mundspül-Lösung aus Traubenkernextrakt (OPC) bei Patientinnen mit Mammakarzinom während Chemotherapie, DZO 01/2015

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.

Hanföl bei Hand-Fuß-Syndrom

Caryophyllen = Cannabinoid-Rezeptor-Modulator

mehrfach ungesättigte Fettsäuren

alpha-Linolensäure

gamma-Linolensäure

N-6-Fettsäuren : n-3-Fettsäuren = 3 : 1
in der heutigen Nahrung oft 10 : 1

hoher Gehalt an Tocopherolen

ausgeprägte antioxidative Wirkung

Von Zezschwitz P, Neues von einem alten Bekannten, ß-Caryophyllen,
Synthese, 56, November 2008, 1141-1144

OPC-Extrakt

Indikationen / topische Applikation
Hand-Fuß-Syndrom (PPE)
orale Mukositis

Extrakt aus Traubenkernen / Grape Seed Proantocyanidin

lokale / topische Anwendung / Bäder + Mundspülungen
fördert die Wundheilung +++

Proanthocyanidin (GSPE) = Antioxidanz
entfaltet „milde“ pro-oxidative Wirkung in der Wunde !

Tenascin +++	Marker für Wundheilung
VEGF +++	Wachstumsfaktor für kapillare Gefäße

Khanna S, Free Radic Biol Med. 2002 Oct 15;33(8):1089-96.
Dermal wound healing properties of redox-active grape seed proanthocyanidins.

Khanna S, Free Radic Biol Med. 2001 Jul 1;31(1):38-42.
Upregulation of oxidant-induced VEGF expression in cultured keratinocytes by a grape seed proanthocyanidin extract.

Komplementärmedizin

Rationale Komplementärmedizin

Interaktionen Wechselwirkungen

Management Neurotoxizität

Mukositis / Hand-Fuss-Syndrom

Selen und Strahlentherapie

Immunrelevante Mikronährstoffe

Selenmetaboliten und Oxidationsstufen

Selen	+/- 0
Natriumselenit	+ IV
Natriumselenat	+ VI
Natriumselenid	- II
Hydrogenselenid	- 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	Selenspiegel (S) nach RT
mean all pts. = 86,4 µg/L n = 209 pts.	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 !**

Franca C et al., Serum levels of selenium in patients with breast cancer before of and after treatment of external beam radiotherapy, Annals of Oncology, October 5, 2010

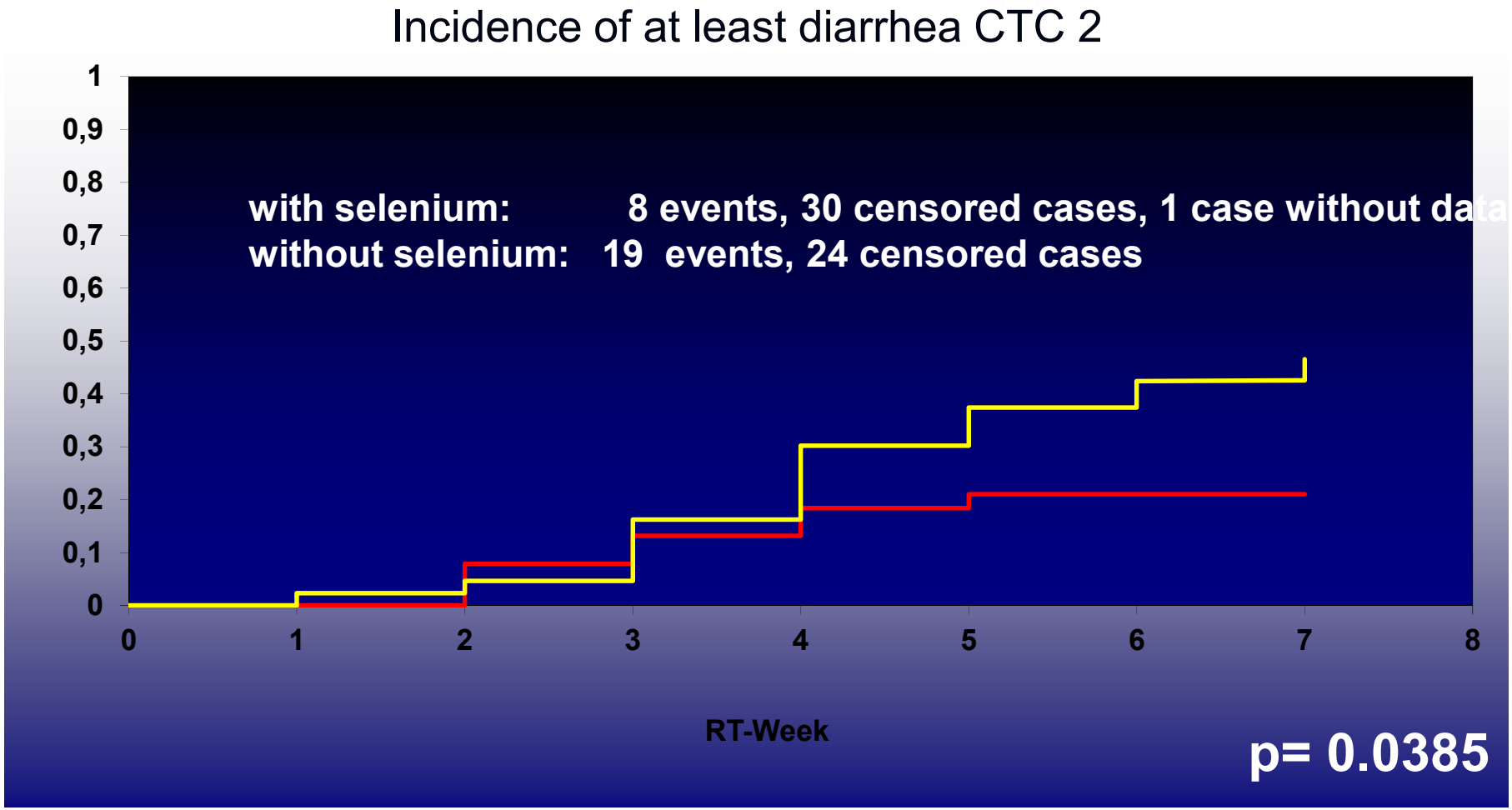
Natriumselenit bei gynäkologischen Tumoren während Strahlentherapie

Selenwerte VB / Normbereich: 100-160 µg/l

	mit Selen	ohne Selen	p-Wert
vor RT	64,2 µg/l (39,6-86,6)	61,6 µg/l (36,9-83.6)	0,437
50% der RT-Dosis	91,0 µg/l (55,3-168,5)	63,5 µg/l (32,4-108,2)	0,0001
RT-Ende	91,9 µg/l (59,9-144,9)	60,5 µg/l (36,9-91,6)	0,0001

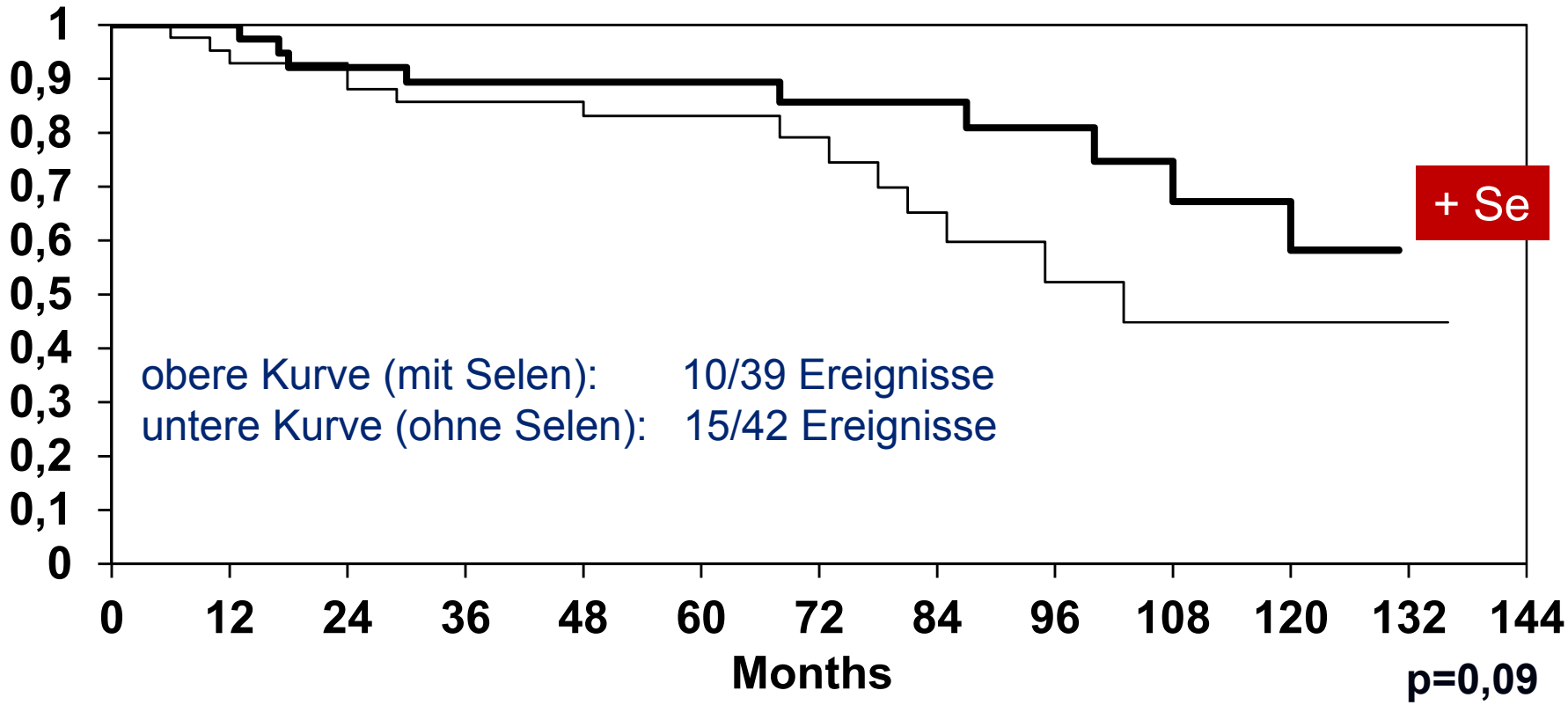
R. Muecke et al., phase-III study comparing selenium supplementation with observation in gynecologic radiation oncology (ASCO Abstract 2008)

Sodium Selenite in Gynecologic Radiation Oncology-Update 10/2007



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)



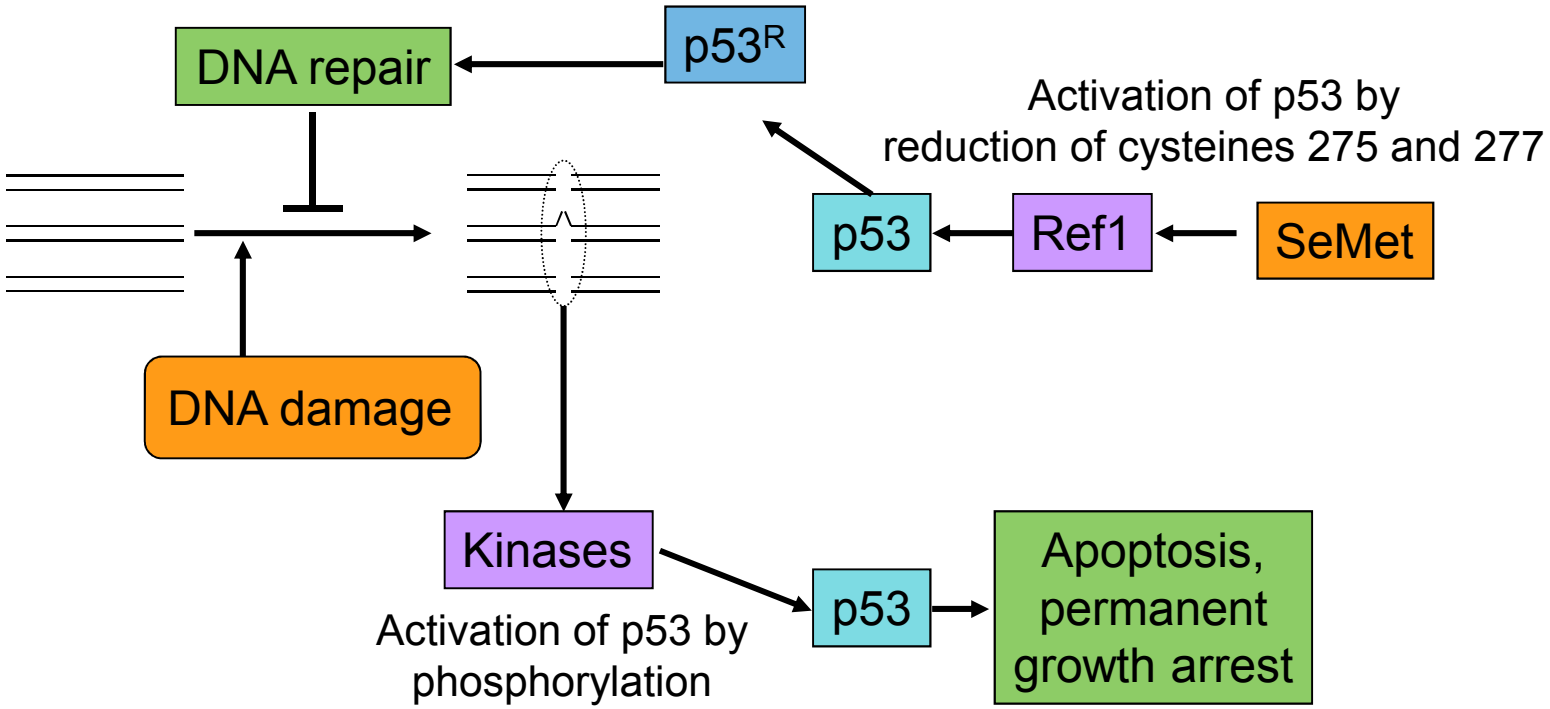
LONG-TERM SURVIVAL FOLLOWING SUPPLEMENTATION OF SODIUM SELENITE DURING ADJUVANT RADIOTHERAPY (RT) IN PATIENTS WITH GYNECOLOGICAL CANCER

Ralph Muecke[1], O. Micke[2], L. Schomburg[3], M. Glatzel[4], D. Baaske[5], R. Berndt-Skorka[6], F.J. Prott[7], B. Reichl[8], G. Kundt[9], K. Kisters[10], U. Schaefer[1], I.A. Adamietz[11], H. Eich[12], J. Buentzel[13]

Conference: MASCC/ISOO 2012 International Symposium (Multinational Association of Supportive Care in Cancer) · Abstract: A-445-0022-00075

Selen

Physiologische Funktionen / DNA Reparatur via p53



Gudkov, A. V., Nature Med. 8, 1196 (2002)

aktuelle Studie

Selen und Strahlentherapie

Resumée

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

Auch wenn dies immer noch kontrovers diskutiert wird.

Mechanismus

Selektive Reparatur der DNA von genetisch gesunden Zellen

Schilling D et al., Radiat Environ Biophys. 2019 Aug;58(3):433-438. doi: 10.1007/s00411-019-00801-5. Epub 2019 Jun 14.
Selenium does not affect radiosensitivity of breast cancer cell lines.

Komplementärmedizin

Rationale Komplementärmedizin

Interaktionen Wechselwirkungen

Management Neurotoxizität

Mukositis / Hand-Fuss-Syndrom

Selen und Strahlentherapie

Immunrelevante Mikronährstoffe

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

Influenza / SARS-CoV-2

Vitamin D

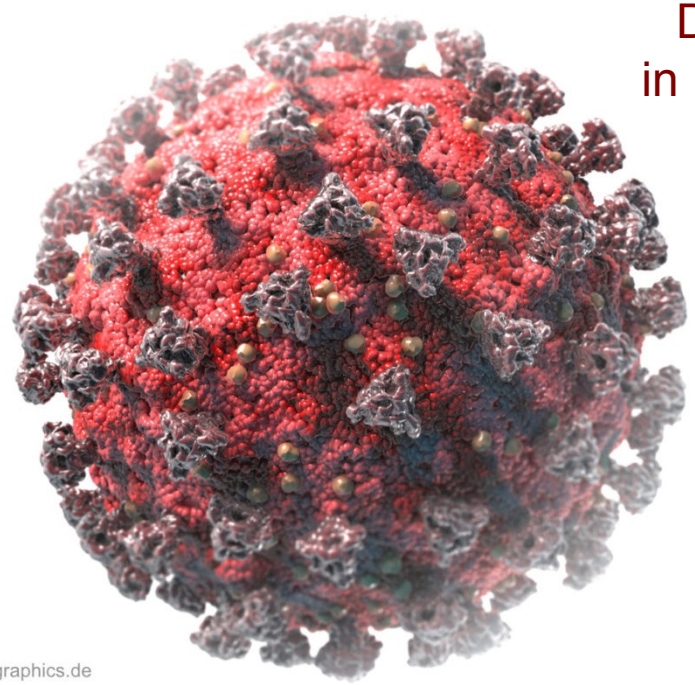
Anti-Inflammation
Cathelicidin und ß-Defensin = Mund-Schleimhaut Schutz

Vitamin A

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

Vitamin C

Immunstimulation
Aktivität der Neutrophilen Granulozyten



Zink

Direkte antivirale Wirkung in Nase, Mund und Rachen
Lutschtabletten!

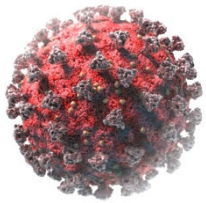
Omega-3-FA

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

Selen

Verminderte Virusmutationsrate
antioxidative Effekte

Selen



Erhöhte **Mutationsrate** im Virusprotein M1 bei Selenmangel
Ursache: oxidativer Stress +++ = Schäden virale RNA
Selenmangel = **Pathogentität** und **Virulenz** erhöht +++
Beispiel: **Keshan Disease /China**

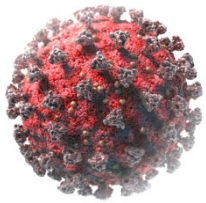
Literatur

Dietary Selenium in Adjuvant Therapy of Viral and Bacterial Infections, Steinbrenner, H et al., Adv Nutr 2015 Jan; 6(1): 73–82. Published online 2015 Jan 7. doi: 10.3945/an.114.007575

Review: Micronutrient Selenium Deficiency Influences Evolution of Some Viral Infectious Diseases, Harthill M, Biol Trace Elem Res. 2011; 143(3): 1325–1336. Published online 2011 Feb 12. doi: 10.1007/s12011-011-8977-1

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

Vitamin D



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

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

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

Literatur:

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

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

Mikronährstoffe

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



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

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