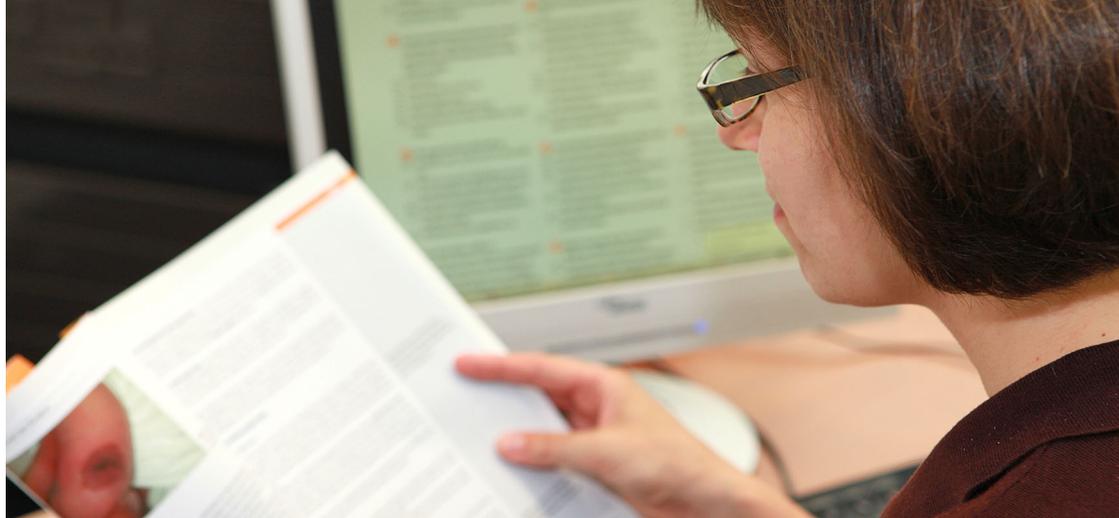


#### Redaktion

K. Friese, Oberaudorf  
G. Gille, Lüneburg  
K. Schaudig, Hamburg  
A. Schwenkhagen, Hamburg



CrossMark



# Frauengesundheit in der Praxis

Peter Holzhauser<sup>1,2</sup> · Uwe Gröber<sup>2</sup> · Viktoria Aivazova-Fuchs<sup>1</sup> · Klaus Friese<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Onkologische Fachklinik, Onkologie und Komplementärmedizin, Klinik Bad Trissl/Innere Medizin II, Oberaudorf, Deutschland

<sup>2</sup> Akademie für Mikronährstoffmedizin, Essen, Deutschland

## Sinnvolle komplementärmedizinische Maßnahmen in der gynäkologischen Onkologie

### Zusammenfassung

Die Angaben aus Studien zur Prävalenz der Inanspruchnahme von naturheilkundlichen oder komplementären Maßnahmen variieren erheblich. Für Deutschland gehen Weis et al. von einer Größenordnung von 70 % bei der Gruppe der gynäkologisch-onkologischen Mammakarzinompatientinnen aus. Der Begriff *Komplementärmedizin* ist noch nicht exakt definiert und sollte gegen die häufig synonym verwendeten Begriffe *Alternativmedizin* oder *alternative Therapieverfahren* abgegrenzt werden. Komplementäre Behandlungsmaßnahmen werden als erweiterte Supportivtherapie, begleitend und ergänzend zu den jeweils aktuellen konventionellen Therapiekonzepten, eingesetzt. Die Gründe für die Inanspruchnahme komplementärmedizinischer Therapien sind vielfältig, sie sind meistens in einem patienteneignen, salutogenetisch orientierten Konzept zu Gesundheit, Heilung und Bewältigung der Krebserkrankung sowie zur onkologischen Therapie, zu finden. Aus Sicht der Patientinnen sind Aspekte mit hoher Priorität die Wahrung der Autonomie, die Verwirklichung einer Selbstbeteiligung und die Optimierung der Resilienz in einer kritischen, oft bedrohlichen Lebensphase, die es zu bewältigten gilt. Komplementäre Maßnahmen werden sowohl in der Akuttherapie als auch in der Nachsorge eingesetzt. Die Sicherheit und Kompatibilität der vielfältigen komplementären Maßnahmen mit der konventionellen Tumorthherapie sind von größter Bedeutung.

### Schlüsselwörter

Alternativmedizin · Mikronährstoffe · Phytotherapie · Unerwünschte Arzneimittelwirkungen · Fatigue

#### Seit 2015 in dieser Rubrik erschienen

02/2015  
Management irregulärer Blutungen unter Gestagen-mono-Verhütung

04/2015  
Juvenile Menometrorrhagie - Pathophysiologie und daraus resultierende therapeutische Optionen

06/2015  
Ochratoxin in Nahrungsmitteln: ein Risiko für Schwangere?

11/2015  
Schwangerschaft bei Frauen mit körperlicher Behinderung

02/2016  
Von Nahrungsmitteln ausgehende mikrobiologische Risiken in der Gravidität. Relevanz für Mutter und Kind

04/2016  
Das Wunschkind, das anders ist ...

05/2016  
Wie stark nehmen Kinderlosigkeit und späte Geburten zu?

09/2016  
Risikosportarten in der Schwangerschaft

Komplementärmedizinische Behandlungsmaßnahmen finden in letzter Zeit auch in eher konventionell ausgerichteten Therapiekonzepten größere Beachtung. Immer mehr wissenschaftliche Fachveranstaltungen integrieren komplementärmedizinische Aspekte und Fragestellungen in ihr Gesamtprogramm. Die zunehmende Beachtung und Akzeptanz, vor allem im Bereich der gynäkologischen Onkologie, ist am ehesten ein Ausdruck des zunehmenden Wissens über die Denkstile zur Krankheitsbewältigung und Therapieführung der meist sehr gut informierten Patientinnen dieses Fachbereichs.

Komplementärmedizin, wie sie im folgenden Beitrag dargestellt wird, versteht sich in diesem Kontext als ein supportives, möglichst individuell ausgelegtes, begleitendes Cluster verschiedener Einzelmaßnahmen, beispielsweise aus der **Naturheilkunde** und der **Erfahrungsmedizin**. Leider verfügen viele dieser Maßnahmen immer noch nicht über ein zufriedenstellendes Evidenzniveau.

Je nach Therapeut kommen die unterschiedlichsten Verfahren zum Einsatz. Das National Center for Complementary and Alternative Medicine (NCCAM) unterscheidet ganzheitliche medizinische System, wie Homöopathie, anthroposophische Medizin oder Traditionelle Chinesische Medizin, von Mind-Body-Medicine, biologisch basierten Therapieformen, wie Phytotherapie und Mikronährstoffmedizin, und manuellen Therapieformen sowie energetischer Medizin.

Im Folgenden wird der Fokus ganz bewusst auf den Einsatz von Mikronährstoffen gelegt, sowohl in der interventionellen Phase der Primärtherapie und in der palliativen Therapie als auch in der Nachsorgephase. Die Gabe definierter Mikronährstoffe, meistens in pharmakologisch relevanter Dosierung zum Nebenwirkungsmanagement und zur Substitution von meist **subklinischen Mangelzuständen**, hat mittlerweile eine akzeptable Evidenz. Sie ist für den begleitenden Einsatz im Praxisalltag, bei genügender Erfahrung, geeignet.

Komplementärmedizin stellt ein erweitertes supportives Behandlungsrepertoire für die onkologische Therapie zur Verfügung; sie ist nie als Alternativtherapie zu sehen.

## Ziele und Rationale komplementärmedizinischer Maßnahmen

Ziele des Einsatzes definierter komplementärmedizinischer Diagnostik und Intervention sind die Erkennung und Kompensation relevanter Mangelzustände, die Minderung von unerwünschten

---

## Reasonable complementary medicine measures in gynecological oncology

### Abstract

The results from studies on the prevalence of utilization of naturopathy or complementary medicine show substantial variation. According to Weis et al. in Germany approximately 70 % of patients with gynecological cancers, particularly patients with breast cancer, make use of complementary treatment. The term complementary medicine is not precisely defined and has to be confined to the commonly used synonymous terms alternative medicine and alternative therapy procedures. Complementary forms of treatment are utilized as extended supportive treatment options accompanying and supplementary to conventional oncological treatment. The reasons and motivations for the utilization of complementary medicine are varied and are mostly based on and characterized by the salutogenic therapy strategy of patients. This strategy supports coping, healing and overcoming the disease. From the patient perspective the aspects with the highest priority are ensuring autonomy, integration of self-participation and optimization of resilience, in a phase of life that often appears threatening and has to be overcome. Complementary therapies can be integrated into acute phase treatment and also into the rehabilitation phase. Safety and compatibility of the multitude of complementary measures with the conventional tumor treatment has the highest priority.

### Keywords

Alternative medicine · Micronutrients · Phytotherapy · Adverse drug reactions · Fatigue

---

Wirkungen der konventionellen Therapie, die **Verstärkung der Compliance** sowie die Wahrnehmung, Einbindung und Akzeptanz der Denkstile der Patientinnen. Die Inanspruchnahme komplementärer Behandlungsverfahren ist bei Frauen verbreiteter als bei Männern. Die charakteristische Anwendergruppe umfasst jüngere Frauen mit Brustkrebs und höherem Bildungsstand. Motivation und Antrieb für diese Verhaltensweise wurden in verschiedenen Studien mit einer **salutogenetisch orientierten Grundhaltung** sowie einer aktiven, oft auch kämpferischen Form der Krankheitsbewältigung, als Ausdruck einer optimierten **Selbstwirksamkeit** und Autonomie, beschrieben [1, 17, 28, 29, 32, 37, 42]. Die Inanspruchnahme komplementärer Maßnahmen ist bei Frauen mit Brustkrebs weit verbreitet; der salutogenetische Denkansatz vieler Patientinnen wird damit aufgegriffen.

Ganz besondere Sorgfalt erfordert die Gewährleistung einer ausreichenden Sicherheit und **Kompatibilität** der komplementär eingesetzten Substanzen mit der konventionellen zytoreduktiven Tumortherapie. Aus dem Bereich der Komplementärmedizin und Naturheilkunde werden häufig Naturstoffe oder Nahrungsergänzungen eingesetzt, für die **andere Zulassungsvoraussetzungen** gelten als für konventionelle Arzneimittel, z. B. Zytostatika.

## Wechselwirkungen und Sicherheit von komplementären Therapiemaßnahmen

Zahlreichen Arzneimittel und medizinisch eingesetzten Naturstoffe aus den Bereichen Naturheilverfahren und Komplementärmedizin unterliegen nicht so strengen Zulassungsverfahren, wie z. B. klassische onkologische Medikamente, speziell beispielsweise Zytostatika. Beim unkontrollierten und vielleicht bedenkenlosen Einsatz dieser „natürlichen“ Mittel besteht ein zu beachtendes Wechselwirkungspotenzial. Diese Interaktionen können als pharmakokinetische, pharmakodynamische oder auch pharmazeutische Wechselwirkungen auftreten. Bei einer **pharmakokinetischen Interaktion** werden Aufnahme, Verteilung oder Ausscheidung eines Arzneimittels durch eine oder mehrere weitere Substanzen, auch durch Naturstoffe, beeinflusst. Pharmakodynamische Wechselwirkungen sind dadurch charakterisiert, dass sich 2 oder mehrere Medikamente gegenseitig in der Wirkung verstärken oder abschwächen, wie z. B. der konkurrierende Kontakt an der Bindungsstelle eines Rezeptors. Pharmazeutische Interaktionen treten bei physikochemischen Inkompatibilitäten auf, z. B. in Infusionslösungen. Ein Beispiel dafür ist die nicht kompatible Mischung von Natriumselenit und Ascorbinsäure in einer Infusion: Natriumselenit wird zu elementarem Selen reduziert und verliert dadurch seine Wirkung.

Wichtige, heute meist geläufige Beispiele für solche unerwünschten Interaktionen sind z. B. die Wechselwirkungen zwischen **Johanniskraut** und Irinotecan oder Grapefruitsaft und Cyclophosphamid. Glykoprotein, einbeziehen. Dabei handelt es sich um pharmakokinetische Interaktionen, die das Cytochrom-P-450-Isoenzymssystem oder Transportproteine, wie p-Glykoprotein, einbeziehen. Auch der immer weiter verbreitete Genuss von Aroniabeerensaft, der zur Stärkung des Immunsystems eingenommen wird, kann über die **Inhibition von CYP3A4** unerwünschte, teilweise gravierende Effekte mit gesundheitlichen Schäden verursachen [38].

Zu beachten sind aber auch die weniger bekannten **gegenläufigen Interaktionen**, die zu Mangelsituationen im Bereich von Mikronährstoffen und erhöhter Toxizität von Zytostatika führen können. Ein Verschiedene Chemotherapeutika, z. B. Taxane, greifen in den Metabolismus von Vitamin D ein und können so zu einem Mangel führen oder einen häufig schon vorbestehenden Mangel verstärken. Diese Interaktion wird über den kernständigen **Pregnan-X-Rezeptor** vermittelt [10, 11]. Vor diesem Hintergrund ist es ratsam, Patientinnen unter jeder Art von medikamentöser Tumortherapie, auch endokriner Therapie, bezüglich ihres Vitamin-D-Status zu überwachen und bei Mangelsituation ggf. effektiv zu substituieren.

Platinsalze greifen über verschiedene, komplexe Mechanismen negativ in den **L-Carnitin-Haushalt** ein und können konsekutiv Mangelzustände mit klinischen Symptomen wie Fatigue, Kachexie und verstärkter Neurotoxizität bedingen [10, 11]. So sollten vor dem Beginn einer geplanten komplementären Begleittherapie immer eine sorgfältige pharmakologische Anamnese und auch die Erfassung der Verwendung von exotischen Heilkräutern, Heilpilzen und Früchten zum Ausschluss eines **unerwünschten Interaktionspotenzials** stehen.

Die Inanspruchnahme komplementärer Behandlungsverfahren ist bei Frauen verbreiteter

Beim unkontrollierten, vielleicht bedenkenlosen Einsatz „natürlicher“ Mittel besteht ein Wechselwirkungspotenzial

Pharmakokinetische Interaktionen beziehen das Cytochrom-P-450-Isoenzymssystem oder Transportproteine ein

Verschiedene Chemotherapeutika, z. B. Taxane, greifen in den Metabolismus von Vitamin D ein

Vor einer komplementären Begleittherapie sollte immer eine pharmakologische Anamnese erhoben werden

Bei 30–90 % der Tumorpatienten liegt eine Mangelernährung vor

Eine Mangelernährung kann das Ansprechen auf tumordestruktive Maßnahmen verringern

Malnutrition ist eine der Hauptursachen für einen inadäquaten Mikronährstoffstatus bei Tumorpatienten

Besonders kritisch ist die Versorgungslage von Tumorpatienten mit immunmodulierend und antioxidativ wirkenden Mikronährstoffen

## Malnutrition und Mikronährstoffdefizite

Therapieerfolg und **Heilungsprozesse** werden bei Tumorerkrankungen wesentlich vom Ernährungsstatus des Patienten beeinflusst. Dies ist von hoher klinischer Relevanz, da in Abhängigkeit von der Tumorart, der Tumorlokalisation und dem Krankheitsstadium bei 30–90 % der Patienten eine Mangelernährung vorliegt. Die schwerste Form der tumorassoziierten Mangelernährung mit körperlicher Auszehrung ist die **Tumorkachexie**. Sie kann auch bei Patientinnen mit gynäkologischen Tumorerkrankungen, meistens in fortgeschrittenen Stadien, auftreten [4, 9, 14].

Eine Mangelernährung beeinträchtigt den Immunstatus, die **Therapietoleranz** sowie verschiedene Organ- und Stoffwechselfunktionen. Das Ansprechen auf tumordestruktive Maßnahmen und ihre Effektivität können vermindert werden, gleichzeitig werden die Nebenwirkungsrate und das Risiko für therapieassoziierte Komplikationen erhöht. Infolgedessen sind die Lebensqualität und die Prognose der Patienten beeinträchtigt [12]. Tumorpatienten mit Mangelernährung weisen eine erhöhte Morbidität und Mortalität auf; so ist die **Letalität** bei Krebspatienten mit Malnutrition um etwa 30 % erhöht [9].

Die Pathogenese der tumorassoziierten Malnutrition ist multifaktoriell, wobei neben dem direkt konsumierenden Einfluss des Tumors vor allem **anorexigene Mediatoren** sowie hormon- und zytokinbedingte Stoffwechselstörungen eine Rolle spielen. Proinflammatorische Zytokine (z. B. TNF[Tumornekrosefaktor]- $\alpha$ , IL[Interleukin]-1 $\beta$ , IL-6), katabol wirkende Hormone, z. B. Glukagon und Kortisol, sowie von Tumoren sezernierte katabol wirkende Proteine, wie „proteolysis-inducing factor“, „lipid mobilizing factor“ und Zink- $\alpha$ -Glykoprotein, verschieben das metabolische Gleichgewicht in Richtung Muskelprotein- und Fettabbau [9].

Die Malnutrition betrifft nicht nur die **energieliefernden Makronährstoffe** (Kohlenhydrate, Proteine, Fette), sondern auch die biokatalytischen und immunmodulierenden Mikronährstoffe.

Da Makronährstoffe die natürlichen Träger für Mikronährstoffe sind, ist die Malnutrition eine der Hauptursachen für einen inadäquaten Mikronährstoffstatus bei Tumorpatienten.

Nach den ESPEN(European Society for Clinical Nutrition and Metabolism)-Guidelines zur enteralen Ernährung kann bei allen Krebspatienten, die über mehr als 7–10 Tage weniger als 60 % ihres täglichen Energiebedarfs aufnehmen, von einer defizitären Mikronährstoffversorgung ausgegangen werden [12]. Zusätzlich können Verbrauch von und Bedarf an Mikronährstoffen durch Nebenwirkungen einer Chemo- oder Strahlentherapie, wie z. B. Erbrechen, Diarrhö, Geschmacksstörungen und Entzündungsprozesse, erhöht sein. Inappetenz und Nahrungsmittelaversionen infolge einer Anorexie tragen ebenfalls zu einem Mikronährstoffmangel bei [11].

## Versorgung mit Mikronährstoffen bei Krebspatienten

Die Versorgung mit verschiedenen Vitaminen und Spurenelementen ist bei Tumorpatienten häufig bereits bei Diagnosestellung und vor dem Auftreten klinisch relevanter Veränderungen des Ernährungsstatus defizitärer als bei Gesunden, erst recht aber nach Beginn einer Tumorthherapie [11, 12, 14]. Dabei ist die Versorgungslage mit immunmodulierend und antioxidativ wirkenden Mikronährstoffen (z. B. Vitamin D, Selen, L-Carnitin) sowie mit solchen mit geringer **Speicher-/Reservekapazität**(z. B. Vitamin B<sub>1</sub>, Vitamin C, Folsäure, Vitamin K) besonders kritisch [12]. Da ein tumor- und/oder therapiebedingtes Mikronährstoffdefizit bei Krebspatienten den Krankheitsverlauf und die Effizienz der tumordestruktiven Maßnahmen beeinträchtigt und das Risiko für Begleitkomplikationen (z. B. Beeinträchtigung der Immunkompetenz, Wundheilungsstörungen, Fatigue, Depressionen) erhöht, sollte neben einer adäquaten Zufuhr an Energiesubstraten (Proteine, Fette, Kohlenhydrate) auch auf eine optimale Zufuhr an **immunstabilisierenden Mikronährstoffen** wie Selen und Vitamin D geachtet werden [11–13].

## Vitamin-D-Status während einer Chemotherapie

Eine defizitäre Versorgung mit Vitamin D wird bei einem Calcidiol(25-OH-Vitamin D)-Wert von unter 20 ng/ml bzw. 50 nmol/l angenommen. Die Deutsche Gesellschaft für Ernährung (DGE) geht auf der Basis dieses Wertes von einer mangelhaften Versorgung von fast zwei Dritteln der Bevölkerung aus. Vitamin-D-Mangel kann mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität an **kardiovaskulären Erkrankungen** und Krebserkrankungen einhergehen. Krankheitsverlauf und Therapieerfolg bei onkologischen Patienten, die sehr häufig einen sehr ausgeprägten

Vitamin-D-Mangel mit **Calcidiol-Werten** unter 10 ng/ml aufweisen, kann negativ beeinflusst werden [12, 15].

### Vitamin D bei Arthralgien unter Therapie mit Aromataseinhibitoren

Aromataseinhibitoren (AI) sind Medikamente, die zur Therapie von hormonempfindlichem Brustkrebs bei postmenopausalen Frauen eingesetzt werden. Zu den AI zählen nichtsteroidale AI, z. B. Anastrozol und Letrozol, sowie der steroidale AI Exemestan. Bei bis zu 50 % der behandelten Patienten treten unter einer Therapie mit AI Knochen- und Gelenkschmerzen (Arthralgien) auf. Ein Vitamin-D-Mangel könnte diese Symptomatik verstärken. Darüber hinaus kann es zu einer Abnahme der **Knochendichte** und zu einem erhöhten Frakturrisiko kommen. Mehrere Studien belegen, dass die Supplementierung von Vitamin D mit dem Ziel eines 25(OH)D-Spiegels über 40 ng/ml das Auftreten von Gelenkschmerzen deutlich reduzieren kann [22, 34, 35, 40]. AI-Therapie. Ein Vitamin-D-Mangel ist möglicherweise ein Prädiktor für muskuloskeletale Symptome unter AI-Therapie. Das sog. **muskuloskeletale Schmerzsyndrom** (MSK-SS) bei HR-positiven postmenopausalen Mammakarzinompatientinnen unter AI-Therapie ist häufig verantwortlich für eine verminderte Compliance. Die Ätiologie des MSK-SS ist bisher unklar. Vitamin-D-Mangel könnte als mögliche Ursache gesehen werden [40].

Eine 6-monatige prospektive Kohortenstudie hat die MSK-SS als Nebenwirkung der adjuvanter AI-Therapie bei postmenopausalen Patientinnen untersucht. Rekrutiert wurden insgesamt 52 Patientinnen, 28 (54 %) von ihnen waren symptomatisch und 2 (3,8 %) haben die Therapie wegen MSK-SS abgebrochen; 33 % hatten einen 25(OH)D-Spiegel unter 40 ng/ml, 19 % einen unter 30 ng/ml, und bei 5,8 % lag er unter 20 ng/ml. Symptomatische Patientinnen hatten häufiger 25(OH)D-Spiegel unter 40 ng/ml, verglichen mit asymptomatischen (46,4 vs. 16,7 %;  $p = 0,037$ ). Die Autoren empfehlen daher einen Spiegel über 40 ng/ml [40].

Die **IBIS-II-Studie** war eine multizentrisch randomisierte placebokontrollierte Studie mit Anastrozol bei 416 postmenopausalen Patientinnen: 56 (13 %) hatten 25(OH)D-Spiegel über 30 ng/ml; 173 (41 %) – 20 bis 30 ng/ml; 167 (40 %) – 10 bis 20 ng/ml; 24 (6 %) – unter 10 ng/ml; 27 % berichteten über Arthralgien in einem 12-Monats-Follow-up. Der prädiktive Wert des Vitamin-D-Spiegels für das Risiko der Entwicklung des MSK-SS hat sich in dieser Studie als nicht signifikant erwiesen [41].

Viele Untersuchungen beschäftigen sich mit der Frage der Vitamin-D-Substitution unter adjuvanter Therapie mit AI, um eine sichere und wirksame Dosis zu finden. Eine doppelblinde, placebokontrollierte randomisierte Phase-II-Studie untersuchte, ob eine Hochdosis-Vitamin-D-Substitution bei 60 Patientinnen unter adjuvanter Therapie mit Anastrozol die AI induzierten muskuloskeletalen Schmerzen und die **Knochendichteabnahme** verbessern kann. Stratifiziert wurde nach 25(OH)D-Spiegel [35]. Im Arm A (20–29 ng/ml) erhielten die Patientinnen 50.000 IE 1-mal pro Woche für 8 Wochen, dann 1-mal pro Monat für 4 Monate vs. Placebo. Im Arm B (10–19 ng/ml): 50.000 IE für 16 Wochen, dann 1-mal pro Monat für 2 Monate oder Placebo. Beschwerden wurden zu Beginn sowie nach 2,4 und 6 Monaten eruiert, die Knochendichte wurde zu Beginn und nach 6 Monaten gemessen [35]. Ein positiver Effekt der Hochdosis-Vitamin-D-Substitution auf AI-induzierte muskuloskeletale Beschwerden war höher in beiden Armen, verglichen mit Placebo und besonders im Arm B. Die Knochendichte blieb unverändert [35].

Die schlechtere Knochendichte bei postmenopausalen Brustkrebspatientinnen unter AI-Therapie ist häufig von einem Vitamin-D-Mangel begleitet und spielt damit auch eine erhebliche Rolle bei der Compliance der Patientinnen. Eine AI-Therapie führt bekannterweise zur Abnahme der Knochendichte und zu Erhöhung der **Knochenfrakturrate**. In einer Studie wurden 232 Patientinnen mit früherem Mammakarzinom unter AI-Therapie untersucht. Dabei wurden Kalzium- und 25(OH)D-Spiegel sowie die Knochendichte vor AI-Therapie gemessen: 88,1 % hatten 25(OH)D-Spiegel unter 30 ng/ml, 21,2 % einen unter 10 ng/ml (schwerer Mangel) und 25 % litten unter Osteoporose [33]. Die Autoren schlussfolgerten, dass Vitamin-D-Mangel bei Patientinnen unter AI-Therapie häufig vorliegt und dass die routinemäßige Kontrolle von Vitamin-D-Spiegeln unter AI und eine entsprechende **Substitution** bei Bedarf erfolgen sollen [33].

Eine weitere Beobachtungsstudie beschäftigte sich mit der Frage, ob 50.000 IE Vitamin-D3-Substitution wöchentlich die **muskuloskeletalen Symptome** sowie Fatigue bei Frauen unter AI bei Brustkrebs und mit suboptimalem Vitamin-D-Spiegel verbessern kann. Patientinnen mit

Bei bis zu 50 % der Behandelten treten während einer AI-Therapie Arthralgien auf

Ein Vitamin-D-Mangel kann möglicherweise muskuloskeletale Symptome unter AI-Einnahme präzifizieren

Symptomatische Patientinnen hatten häufiger 25(OH)D-Spiegel unter 40 ng/ml als asymptomatische

In einer Studie zeigte sich ein positiver Effekt von hochdosiertem Vitamin D auf AI-induzierte muskuloskeletale Beschwerden

Nachgewiesen wurde ein häufiger Vitamin-D-Mangel bei Patientinnen unter AI-Therapie

In einer Studie erwiesen sich 50.000 IE Vitamin D/Woche als gut verträglich und effektiv zur Erhöhung der Vitamin-D-Spiegel [22].

Ein Zielwert  $\geq 40$  ng/ml konnte Arthralgien unter AI vorbeugen

Höhere 25(OH)D D-Werte nach 3 Monaten Substitution erwiesen sich protektiv gegen eine abnehmende Knochendichte

Als optimal wird derzeit ein 25-OH-D-Status zwischen 40–60 ng/ml bzw. 100–150 nmol/l angesehen

einem Vitamin-D-Spiegel unter 40 ng/ml erhielten 50.000 IE/Wochen für 12 Wochen. Nach 16 Wochen Letrozoltherapie berichteten Patientinnen mit 25(OH)D über 66 ng/ml (Median) über keine Gelenkschmerzen, verglichen mit Frauen, die Werte unter 66 ng/ml aufwiesen (52 vs. 19 %;  $p = 0,026$ ). Die Vitamin-D-Substitution mit 50.000 IE/Woche war gut verträglich und führte zu einer signifikanten Erhöhung des 25(OH)D-Spiegels. Die **Arthralgie**rate konnte gesenkt werden [22].

In der Zusammenschau der Studien stellt sich die Frage, welcher Vitamin-D-Spiegel notwendig ist, um die Arthralgien unter AI-Therapie vorzubeugen oder zu minimieren. Um diese Frage zu beantworten wurden in einer prospektiven Kohortenstudie 290 Frauen unter AI-Therapie untersucht. Alle erhielten 800 IE Vitamin D<sub>3</sub> und Kalzium, Frauen mit einem Vitamin-D-Spiegel unter 30 ng/ml erhielten zusätzlich 16.000 IE p. o. alle 2 Wochen. Zu Beginn der Therapie mit AI hatten 90 % der Frauen einen 25(OH)D-Spiegel unter 30 ng/ml. Nach Substitution (täglich 800 IE und zusätzlich 16.000 IE alle 2 Wochen) erreichten 50 % der Patientinnen nach 3 Monaten Werte im Referenzbereich [34].

Patientinnen mit 25(OH)D über 40 ng/ml hatten eine deutlich niedrigere Arthralgieinzidenz als Patientinnen mit Werten unter 40 ng/ml. Ein Zielwert gleich oder über 40 ng/ml konnte Arthralgien unter AI vorbeugen, aber eine höhere Substitutionsdosis war erforderlich, um dieses Niveau bei Patientinnen mit bereits zu Beginn der Therapie nachgewiesenem Mangel zu erreichen [34].

Kann Vitamin-D-Substitution eine AI-bedingte Abnahme der Knochendichte verhindern? Diese Frage beantwortete eine prospektive Kohortenstudie, in der Mammakarzinompatientinnen, die AI und keine Bisphosphonate bekommen haben, über 1 Jahr beobachtet hatte ( $n = 232$ ). 25(OH)D wurde zu Beginn und nach 3 Monaten unter der Therapie bestimmt, die Knochendichte zu Beginn und nach 1 Jahr [34]. Ein Jahr nach Beginn der AI-Therapie wurde bei 232 Patientinnen eine signifikante Abnahme der Knochendichte verzeichnet (1,68 %, 95%-KI 1,15–2,20 %). Höhere 25(OH)D-Werte nach 3 Monaten Substitution waren protektiv gegen eine abnehmende Knochendichte. Patientinnen mit einem Spiegel über 40 ng/ml hatten eine geringere Abnahme der Knochendichte bei 1,7 % verglichen mit Patientinnen mit Werten unter 30 ng/ml. Bei 25(OH)D-Werten unter 30 ng/ml wurden zusätzlich zu 1 g Kalzium/Tag und 800 IE Vitamin D/Tag, 16.000 IE Vit. D alle 2 Wochen p.o. gegeben [34].

Aus den oben aufgeführten Studien sowie aus der eigenen klinischen Erfahrung erscheint uns die **rutinemäßige Kontrolle** von Vitamin-D-Spiegeln (25-OH-D) unter AI-Therapie sinnvoll und auch notwendig, um Mangelzustände rechtzeitig aufzudecken und um entsprechend effektiv zu substituieren. Es sollte das Ziel sein, die Compliance der Patientinnen zu verbessern und die Nebenwirkungen der AI-Therapie wie z. B. Arthralgien oder Knochendichteabnahme zu reduzieren.

Unter ausreichender Versorgung mit Vitamin D können Inzidenz und Ausprägung von Arthralgien und eine Abnahme der Knochendichte während endokriner Therapien günstig beeinflusst werden.

### Empfehlungen zu Vitamin D für die gynäkologisch/onkologische Praxis

Der 25-OH-D-Spiegel im Serum (ng/ml bzw. nmol/l) ist der Parameter zur labormedizinischen Beurteilung des Vitamin-D-Status [3, 28, 44]. Ein Wert  $< 20$  ng/ml entspricht einem ausgeprägten Mangel, Werte zwischen 21–29 ng/ml sprechen für einen mäßigen Vitamin-D-Mangel bzw. eine Vitamin-D-Insuffizienz. Als optimal wird derzeit ein 25-OH-D-Status zwischen 40–60 ng/ml bzw. 100–150 nmol/l angesehen. Das aktive 1,25(OH)<sub>2</sub>D (**Calcitriol** = biologisch aktive Vitamin-D-Metabolit) sollte nicht als Einzelparameter zur Einschätzung des Vitamin-D-Status gemessen werden. Die Synthese des aktiven Calcitriols wird durch das Parathormon gesteuert, und der Calcitriol-Wert kann dadurch auch bei einer defizitären Vitamin-D-Versorgung kompensiert erhöht oder normal erscheinen [13]. Der Vitamin-D-Status sollte bei allen Krebspatienten (25-OH-D, Serum) bei Diagnosestellung kontrolliert und durch adäquate Supplementierung kompensiert werden; derzeit wird der optimale Bereich angegeben mit 40–60 ng/ml bzw. 100–150 nmol (Abb. 1). Dies gilt insbesondere für Krebspatienten mit schlechtem Ernährungsstatus, Therapien mit Anthrazyklin-, Platin-, Taxan- und Chemotherapie mit **monoklonalen Antikörpern** sowie bei muskulären, mukokutanen Störungen, **Tumoranämie**, Fatigue und Tumorkachexie.



**Abb. 1** ◀ Praktische Empfehlungen zur Überwachung und Substitution des Vitamin-D-(25-OH) Status

### L-Carnitin bei Krebserkrankungen

Ein Mangel an L-Carnitin wird bei zahlreichen chronischen Erkrankungen, insbesondere auch bei Tumorerkrankungen beschrieben. Der L-Carnitin-Mangel ist multifaktoriell bedingt, u. a. durch Malnutrition, er kann aber auch als Folge von unerwünschten Interaktionen mit verschiedenen Zytostatika auftreten. Studien zufolge weisen bis zu 8 % der Patienten mit fortgeschrittenen Krebserkrankungen einen Mangel an L-Carnitin auf, der vom Organismus nicht ausgeglichen werden kann [7]. Die bisher bekannten Ursachen für einen L-Carnitin-Mangel bei Krebspatienten mit unterschiedlichen Tumorentitäten sind vielfältig:

- Nutritive Defizienz bei Mangelernährung (z. B. zu wenig Eisen, Vitamin C, L-Methionin),
- Interaktion von Zytostatika (z. B. Anthrazyklinen) mit dem Carnitintransporter OCTN2 (Transport von L-Carnitin in die Zelle),
- Störung der L-Carnitinbiosynthese durch Anthrazykline,
- Steigerung der renalen Carnitinekretion durch Cisplatin und Ifosfamid sowie
- Bildung von unphysiologischen Carnitinstern und erhöhte renale Ausscheidung.

Für den Einsatz von L-Carnitin im **onkologischen Nebenwirkungsmanagement** (z. B. Zytoprotektion) sprechen die gute Verträglichkeit, die immunstabilisierende Wirkung, die potenzielle zytoprotektive Wirkung unter zytostatischer Therapie sowie die fehlende Beeinträchtigung des erwünschten zytotoxischen Effekts der antineoplastischen Therapie [10, 20].

### L-Carnitin bei Fatigue-Syndrom, Mangelernährung und Zytoprotektion

Da L-Carnitin zu einer Hemmung proinflammatorischer Zytokine, einer Inhibierung der **Skelettmuskelpoptose** sowie zu einer vermehrten Energiebereitstellung aus der  $\beta$ -Oxidation führt und es im Rahmen einer Chemotherapie, durch Arzneimittelinteraktionen, zu einer Verstärkung des ohnehin schon häufig nachweisbaren L-Carnitin-Mangels kommen kann, erscheinen weiterführende und größere klinische Untersuchungen zur Wirksamkeit von L-Carnitin zur Vermeidung von Tumorkachexie, Anorexie sowie Fatigue dringend angezeigt. Hierzu wurden bereits zahlreiche präklinische und kleinere, meist nicht GCP („good clinical practice“)-konforme, klinische Studien publiziert. Im Mittelpunkt standen dabei u. a. verschiedene supportive Fragestellungen, z. B. die Reduktion der chemotherapieassoziierten Neuro- und Kardiotoxizität sowie der Fatigue im Kontext antineoplastischer medikamentöser Therapien [3, 7, 8, 21, 39, 45].

Im Rahmen einer der wenigen randomisierten, plazebokontrollierten, multizentrischen, prospektiven, doppelt verblindeten Studie (CARPAN) wurde bei 72 Patienten mit fortgeschrittenem Pankreaskarzinom untersucht, ob die Einnahme mit L-Carnitin (2-mal 2000 mg/Tag, p. o.) einen Einfluss auf den Krankheitsverlauf und die Fatigue-Symptomatik hat. Die Ergebnisse dieser Studie zeigen, dass L-Carnitin in pharmakologischer oraler Dosierung von 4 g/Tag einen signifikant positiven Effekt sowohl auf die untersuchte Fatigue-Symptomatik und die Lebensqualität als auch auf den Ernährungszustand von Patienten mit fortgeschrittenem Pankreaskarzinom hatte. Darüber hinaus konnte die Studie überraschenderweise zeigen, dass unter der Therapie mit L-Carnitin

**Bis zu 80 % der Patienten mit fortgeschrittenen Krebserkrankungen haben einen L-Carnitin-Mangel**

**Bei Patienten mit fortgeschrittenem Pankreaskarzinom kam es durch L-Carnitin 4 g/Tag zu signifikanten positiven Effekten**

Das Spektrum der konventionellen Supportiva bei Neuropathien ist sehr begrenzt.

Die in einer einzigen Studie beschriebene initiale Verschlechterung nach L-Carnitin lässt sich nicht nachvollziehen

Die Behandlung mit L-Carnitin in Kombination mit Endocannabinoiden berücksichtigt komplexe pathogenetische Prozesse

das Gesamtüberleben verlängert war und die **Krankenhausverweildauer** gesenkt werden konnte. Eine vergleichbare Studie bei gynäkologisch/onkologischen Patientinnen liegt nicht vor [25].

Die Supplementierung und/oder parenterale Applikation von L-Carnitin ist vor allem in Erwägung zu ziehen bei

- Krebspatienten mit schlechtem Ernährungsstatus,
- Behandlung mit Anthrazyklin-, Cisplatin-, Ifosfamid und Taxan-haltigen Chemotherapien sowie

bei Fatigue und Tumorkachexie.

### L-Carnitin und Endocannabinoide bei peripherer Neurotoxizität

**Neuropathien**, die als Ausdruck einer neurotoxischen Schädigung in der Folge einer medikamentösen Tumortherapie, z. B. mit Taxanen und Platinsubstanzen, auftreten, werden in der gynäkologischen Onkologie häufig beschrieben und können zu teilweise langanhaltenden Funktionseinschränkungen, Verlust an Lebensqualität oder auch zu Therapieabbrüchen führen [44].

Das Spektrum der konventionellen Supportiva ist hier sehr begrenzt. Aus dem Bereich der Komplementärmedizin werden neuroprotektive Effekte für Mikronährstoffe wie L-Carnitin und  **$\alpha$ -Liponsäure** beschrieben [44]. Häufig untersucht ist L-Carnitin, ein amphoterer Betain, das in zahlreichen Untersuchungen mit meist nur kleinen Fallzahlen reproduzierbare neuroprotektive und auch restaurierende Effekt bei schon bestehender oder persistierender Neuropathie zeigen konnte. Hershman et al. [18] beschrieben 2013 im *Journal of Clinical Oncology* einen negativen Effekt der supportiven Therapie mit 3 g L-Carnitin, bei gynäkologischen Patientinnen, die eine Taxan-haltige Chemotherapie erhielten (n = 208), der erst nach 24 Wochen zum Tragen kam. Als Evaluierungsinstrument wurde der **FACIT-NTX Questionnaire** („Functional Assessment of Chronic Illness Therapy“, FACIT) eingesetzt. Die in dieser einzigen Publikation [18] beschriebene initiale Verschlechterung der neurologischen Symptomatik nach Gabe von L-Carnitin kann pathophysiologisch nicht nachvollzogen werden. Auch in der Diskussion der Studie wird darauf nicht zufriedenstellend eingegangen [18].

Im Jahr 2012 publizierten Yuanyue et al. [46] im *Journal of Clinical Oncology* eine vergleichbare Untersuchung zur Neuroprotektion unter Taxan-haltiger Chemotherapie, mit der Gabe von 3 g L-Carnitin. Sie kamen zu einer positiven Beurteilung der neuroprotektiven Effekte bei 51 % der Patientinnen. Darüber hinaus wurde die Fatigue-Symptomatik vermindert und der **Performance-Status** verbessert. Zur Auswertung der Neurotoxizität wurde in dieser Untersuchung neben evaluierten Fragebögen auch neurophysiologische Untersuchungen eingesetzt.

L-Carnitin stimuliert die Expression des „**nerve growth factor**“ und vermittelt dadurch einen Wachstumsreiz für die betroffenen Axone. Die dadurch stimulierte Nervenzelle reagiert mit einer Zytokinausschüttung, die wiederum zu einer lokalem Mastzellstimulation und damit einer weiteren proinflammatorischen Umgebungsreaktion führt [23].

Dadurch kann ein über das endogene **Cannabinoidrezeptorsystem** gesteuertes neuropathisches Schmerzempfinden getriggert werden. Ein ganz innovativer Therapieansatz, der noch nicht in klinischen Studien evaluiert wurde, kombiniert eine neuroprotektive/restaurative Therapie, wie z. B. mit L-Carnitin, mit einer antiinflammatorischen Modulation der **Mastzellaktivität** durch endogene Cannabinoide. Diese momentan nur zur topischen Anwendung verfügbaren Substanzen, wie Anandamide, Palmitoylethanolamid oder sein Analogon Adelmidrol führen in diesem System zu einer **Schmerzdesensibilisierung** am Axon [23]. Heute stehen uns zur Behandlung der peripheren Polyneuropathie sehr effektive Cremes und Lotionen mit **Adelmidrol** als Endocannabinoid zur topischen Therapie zur Verfügung. Leider liegen zu diesen innovativen Therapieansätzen nur präklinische Untersuchungen vor. Komplementärmedizin muss sich bei der insgesamt unbefriedigenden Studienlage nach wie vor noch aus dem Repertoire der Erfahrungsmedizin bedienen.

Neurotoxizität unter Therapie mit Taxanen und Platinsubstanzen tritt häufig auf und führt nicht selten zu **Funktionseinschränkungen** und **Therapieabbrüchen**; ein effektives medikamentöses Repertoire ist nicht vorhanden. igt. Mikronährstoffe wie L-Carnitin in Kombination mit Endocannabinoiden bieten eine innovative, interessante komplementäre Behandlungsoption, welche die komplexe inflammatorische Pathogenese der Neuropathie berücksichtigt. Die Evidenz zu diesen Behandlungsverfahren ist leider noch nicht zufriedenstellend.

## Selen

Deutschland und zahlreiche weitere europäische Länder gelten als **Selenmangelgebiete** [16]. Der in Deutschland geltende Referenzbereich für die Selenkonzentration wird vom Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) festgelegt. Dieser liegt im Vollblut bei 100–140 µg/l (entspricht ca. 80–120 µg/l im Serum). Ein Selendefizit wird bei Werten unter 100 µg/l im Vollblut angenommen. In mehreren Publikationen wurden Selenmangelzustände bei Patientinnen mit gynäkologisch/onkologischen Tumorerkrankungen beschrieben. Rayman [36] weist in ihrer Publikation „Selenium and human health“ darauf hin, dass eine Selensupplementation nur bei Personen mit defizitärer Versorgungslage einen Nutzen zeigen. Selensupplementierung bei nicht defizitärem Selen Spiegel könnte dagegen negative Effekte mit sich bringen. Zum Thema Selenmangel und Brustkrebs wurden in einer Metaanalyse 16 relevante Publikationen aus den Jahren 1980–2012 untersucht. Es wurde eine signifikante Korrelation zwischen Selen Spiegeln im Serum und dem Brustkrebsrisiko beschrieben [2, 5, 43].

Selen ist ein **essenzielles Spurenelement** und entfaltet als Bestandteil von Selenoproteinen zahlreiche pleiotrope Effekte. Selen wirkt in diesem Kontext antinflammatorisch, antioxidativ, zytoprotektiv und spielt eine wesentliche Rolle im Schilddrüsenstoffwechsel sowie bei der Gewährleistung eines optimalen Ablaufs immunologischer Funktionen, wie Aktivierung des T-Zell-Rezeptors und der **ADCC** („antibody-dependent cellular cytotoxicity“, antikörpervermittelte Zytotoxizität).

Eine defizitäre Selenversorgung bei gynäkologisch/onkologischen Patientinnen kann in der Folge Einschränkungen dieser wichtigen Funktionen zur Folge haben. Eine suboptimal ablaufende ADCC im Rahmen einer Antikörpertherapie mit Trastuzumab, könnte die Effektivität dieser therapeutischen Maßnahme einschränken. Leider liegen zu diesem interessanten Aspekt noch keine klinischen Studien vor.

In der interventionellen Therapiesituation gibt es nur wenige publizierte Daten mit einem ausreichenden Evidenzniveau sowie einem GCP-konformen Studiendesign. Sieja et al. [12] setzten komplementär/supportiv 200 µg Selen und weitere **Antioxidanzien**, bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom ein, die eine Chemotherapie mit Cyclophosphamid und Cisplatin erhielten. Die orale Selensupplementierung von Selen führte in der Therapiegruppe zu einer geringeren Rate an unerwünschten Wirkungen, wie Fatigue, Übelkeit, Stomatitis.

In einer Phase-III-Radiotherapiestudie untersuchten Mücke et al. die Auswirkung einer Supplementierung mit Natriumselenit bei Selen-defizienten Patientinnen mit Cervix- und Corpusuteri-Karzinomen, die vorher chirurgisch therapiert wurden. Primärer Endpunkt war der Verlauf der postoperativen Selenwerte im Vollblut. Zweiter Endpunkt war die Auswirkung der Selensupplementierung auf die radiogen induzierte Diarrhö. Als Ergebnis wurden eine Verbesserung des initial bestehenden Selendefizits und eine signifikante Reduzierung der radiogen induzierten Diarrhö erreicht ([31]. ASCO Abstract 2008).

Während einer Substitution mit Natriumselenit sollte der Selen Spiegel im Vollblut zum Monitoring regelmäßig gemessen werden. Der Optimalbereich wird heute zwischen 130 und 155 µg/l gesehen.

In einer 2014 publizierten Follow-up-Studie konnte gezeigt werden, dass in einem Nachbeobachtungszeitraum dieser Patientinnen, bis zu maximal 70 Monaten, eine 10 Jahre Gesamtüberlebensrate von 55,3 % in der mit Selen als Natriumselenit supplementierten Gruppe, vs. 42,7 % in der Kontrollgruppe bestand. Die Autoren folgerten daraus, dass die Selensupplementierung keinen negativen Einfluss auf die Effektivität der Strahlentherapie bewirkt hat. Darüber hinaus konnte eine positive Auswirkung auf den Verlauf des Selenstatus sowie eine Reduktion von unerwünschten Wirkungen der Strahlentherapie bestätigt werden [30].

Patientinnen unter Strahlentherapie haben einen erhöhten Selenverbrauch und meistens schon vor Therapiebeginn eine defizitäre Selenversorgung. In der gynäkologischen Onkologie sollte zur Substitution ausschließlich anorganisches Natriumselenit eingesetzt werden. Die notwendige Dosis orientiert sich an den im Verlauf zu bestimmenden Selen Spiegeln.

Ein Selendefizit wird bei Werten <100 µg/l im Vollblut angenommen

Selen ist wesentlich für den Schilddrüsenstoffwechsel und den optimalen Ablauf immunologischer Funktionen

Oligomere Proanthocyanidine aus Traubenkernen wirken antiinflammatorisch und verbessern die Reepithelialisierung

Eine defizitäre Vitamin-C-Versorgung geht u. a. einher mit erhöhter inflammatorischer Aktivität, schlechtem Ernährungszustand und Fatigue

## Proanthocyanidine und Mukositis

Die Inzidenz einer oralen Mukositis mit den Schweregraden III bis IV (nach NCI CTC-Kriterien), die im Rahmen einer konventionell dosierten Chemotherapie bei Patientinnen mit Mammakarzinom auftritt, wurde in mehreren relevanten klinischen Studien mit 40 % angegeben [19]. Die Schädigung der Mundschleimhaut, insbesondere in den Schweregraden III bis IV, stellt eine häufige und ernsthafte Komplikation einer medikamentösen Tumortherapie dar. Pathophysiologisch liegen konsekutive hoch entzündliche Prozesse zugrunde, die bei höheren Mukositisgraden mit schmerzhaften **Ulzerationen** einhergehen und bei dieser Ausprägung eine normale Nahrungsaufnahme nicht mehr möglich machen [24]. Die grundsätzlichen Standardempfehlungen basieren auf einer **effektiven Mundhygiene** und dem Einsatz unterschiedlichen Mundspüllösungen. Aus dem Bereich der Komplementärmedizin wurde ein interessanter und sehr effektiver Ansatz zur Prophylaxe und Therapie der Mukositis mit Proanthocyanidine aus Traubenkernextrakten beschrieben und in einer Fall-Kontroll-Studie bei 57 Patientinnen mit Mammakarzinom evaluiert [19]. Oligomere Proanthocyanidine aus Traubenkernextrakten sind ausgeprägt antiinflammatorische wirkende sekundäre Pflanzenstoffe, die eine pleiotrope pharmakologische Wirkung im Bereich der entzündeten Mundschleimhaut entfalten. Neben entzündungshemmenden Effekten werden auch prooxidative Wirkmechanismen beschrieben, die über eine lokal vermehrte Expression von VEGF („vascular endothelial growth factor“) zu einer verbesserten Reepithelialisierung und Wundheilung beitragen [26]. Durch den Einsatz von regelmäßigen 3-mal täglichen Mundspülungen über den gesamten Zeitraum der Chemotherapie, insbesondere auch die kontinuierliche Fortsetzung im **Chemotherapieintervall**, konnte erreicht werden, dass keine Grad-III- oder -IV-Mukositis auftrat. In der Fall-Kontroll-Studie erlitten 23 % der Patientinnen eine Grad-II-Mukositis, die mit Rötungen und leichten Schmerzen einhergeht, aber eine normale Nahrungsaufnahme noch nicht einschränkt. Eine leichte Grad-I-Mukositis hatten 11 % der Patientinnen, und 67 % hatten keine Schädigung der Mundschleimhaut. Diese hohe Effektivität bei **sehr guter Verträglichkeit** kann auch im täglichen Alltag reproduziert werden [19].

## Vitamin C bei Fatigue-Syndrom

Vitamin-C-Mangel wird vor allem bei fortgeschrittenen Tumorerkrankungen, so auch bei gynäkologischen/onkologischen Erkrankungen gefunden. Die Ursachen dafür können einerseits nutritiv, andererseits durch Interaktionen mit der medikamentösen Tumortherapie bedingt sein [11]. Eine defizitäre Vitamin-C-Versorgung geht u. a. mit erhöhter inflammatorischer Aktivität, schlechtem Ernährungszustand und Fatigue einher [11].

Zur Fatigue-Problematik liegt ein Review von Carr et al. [6] vor, sie beschreiben 5 klinische und 2 Fallstudien. Untersucht wurde der Effekt einer i.v. hochdosierten **Ascorbinsäure-Infusionstherapie**. Die Dosierungen lagen dabei zwischen 7,5 und 100 g. Die Applikationen wurden 2- bis 4-mal pro Woche durchgeführt. Ma et al. [27] behandelten 25 Ovarialkarzinompatientinnen während einer Therapie mit Paclitaxel und Carboplatin und beschrieben eine **verminderte Toxizität** der tumorreduktiven Therapie.

In einer retrospektiven Studie mit 125 Brustkrebspatientinnen wurde der Effekt einer Vitamin-C-Infusionstherapie (7,5 g, 1-mal pro Woche über 4 Wochen) während der adjuvanten Chemotherapie/Strahlentherapiephase untersucht. Die Autoren beschrieben verminderte Fatigue-Symptomatik und **Nausea** sowie eine Verbesserung des Allgemeinzustands, im Vergleich zur Kontrollgruppe. Der eingesetzte **Intensity Score** zur Erfassung der unerwünschten Wirkungen und Symptome der Tumortherapie war in der Kontrollgruppe doppelt so hoch. Negative Effekte der Vitamin-C-Infusionstherapie wurden nicht beschrieben [6, 11].

Ascorbinsäure als hochdosierte Infusionstherapie ist eine effektive und sichere Behandlungsoption bei Fatigue-Syndrom, z. B. bei Patientinnen mit Mammakarzinom. Eingesetzt wurden dazu Dosierungen zwischen 7,7–30 g, 1- bis 2-mal pro Woche. Vor der Infusion ist die einmalige Bestimmung der Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Aktivität obligat.

## Fazit für die Praxis

- Komplementärmedizinische Behandlungsmaßnahmen erweitern die konventionelle supportive Tumorthherapie; für sie sind die üblicherweise hohen Anforderungen an Sicherheit und Kompatibilität mit der konventionellen Tumorthherapie zu stellen.
- Komplementärmedizin greift Denkstile und salutogenetische Ansätze zur Krankheitsbewältigung auf und bietet Patientinnen so eine geeignete Basis für Selbstwirksamkeit und Autonomie.
- Komplementärmedizinische Maßnahmen haben einen sinnvollen Platz im Bereich des Nebenwirkungsmanagements der konventionellen zytoreduktiven Therapien. Sie können die Compliance verbessern und synergistisch begleitend zu konventionellen, v. a. immunologischen Therapiemaßnahmen eingesetzt werden.
- Das Evidenzniveau für die meisten komplementärmedizinischen Maßnahmen wird zwar besser, ist insgesamt aber noch unzureichend. Eine intensivere, auch universitäre Forschung, besonders zu Substanzen mit Potenzial, wie Selen, L-Carnitin und Phytotherapeutika, wäre sinnvoll und wünschenswert.

## Korrespondenzadresse

### Dr. P. Holzhauer

Onkologische Fachklinik, Onkologie und Komplementärmedizin, Klinik Bad Trissl/Innere Medizin II  
Bad-Trissl-Straße 73, 83080 Oberaudorf, Deutschland  
peter.holzhauer@klinik-bad-trissl.de

## Einhaltung ethischer Richtlinien

**Interessenkonflikt.** P. Holzhauer, U. Gröber, V. Aivazova-Fuchs und K. Friese geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Dieser Beitrag beinhaltet keine von den Autoren durchgeführten Studien an Menschen oder Tieren.

## Literatur

1. Andersen BL, Yang H, Farrar WB, Golden-Kreutz DM, Emery CF, Thornton LM, Young DC, Carson WE III (2008) Psychologic intervention improves survival for breast cancer patients. *Cancer* 113:3450–3458
2. Babaknejad N et al (2014) The relationship between selenium levels and breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Biol Trace Elem Res* 159(1–3):1–7. doi:10.1007/s12011-014-9998-3
3. Bianchi G, Vitali G, Caraceni A et al (2005) Symptomatic and neurophysiological responses of paclitaxel- or cisplatin-induced neuropathy to oral acetyl-L-carnitine. *Eur J Cancer* 41(12):1746–1750
4. Bozzetti F et al (2009) Screening the nutritional status in oncology: a preliminary report on 1,000 outpatients. *Support Care Cancer* 17(3):279–284. doi:10.1007/s00520-008-0476-3
5. Büntzel J et al (2010) Selenium substitution during radiotherapy of solid tumours – laboratory data from two observation studies in gynaecological and head and neck cancer patients. *Anticancer Res* 30(5):1783–1786
6. Carr AC et al (2014) The effect of intravenous vitamin c on cancer- and chemotherapy-related fatigue and quality of life. *Front Oncol* 4:283
7. Cruciani RA, Dvorkin E, Homel P et al (2004) L-carnitine supplementation for the treatment of fatigue and depressed mood in cancer patients with carnitine deficiency: a preliminary analysis. *Ann NY Acad Sci* 1033:168–176
8. De Grandis D (2007) Acetyl-L-carnitine for the treatment of chemotherapy-induced peripheral neuropathy: a short review. *CNS Drugs* 21(Suppl 1):39–43
9. Fearon KC et al (2006) Definition of cancer cachexia: effect of weight loss, reduced food intake, and systemic inflammation on functional status and prognosis. *Am J Clin Nutr* 83(6):1345–1350
10. Gröber U (2014) Arzneimittel und Mikronährstoffe, 3. Aufl. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart
11. Gröber U et al (2013) Komplementärer Einsatz von Antioxidanzien und Mikronährstoffen in der Onkologie, Update 2013. *Onkologie* 19(2):136–143. doi:10.1007/s00761-012-2385-9
12. Gröber U, Holzhauer P, Kisters K, Holick MF, Adamietz IA (2016) Micronutrients in oncological intervention. *Nutrients* 8(3):163. doi:10.3390/nu8030163
13. Gröber U, Kisters K, Adamietz IA (2015) Vitamin D in oncology: update 2015. *Med Monatsschr Pharm* 38(12):512–516
14. Gröber U, Mücke R, Holzhauer P, Kisters K (2013) Micronutrients in oncology. Current data about vitamin D, selenium, L-carnitine and vitamin C. *Med Monatsschr Pharm* 36(4):133–143
15. Gröber U, Reichrath J, Holick MF (2015) Live longer with vitamin D? *Nutrients* 7(3):1871–1880. doi:10.3390/nu7031871
16. Hartfiel W et al (1988) Selenium deficiency in the Federal Republic of Germany. *Biol Trace Elem Res* 15:1–12
17. Henderson J, Donatelle R (2004) Complementary and alternative medicine use by women after completion of allopathic treatment for breast cancer. *Altern Ther Health Med* 10:52–57

18. Hershman DL (2013) 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* 31(20):2627–2633
19. Holzhauser P et al (2015) Prophylaxe der Chemotherapie assoziierten oralen Mukositis. *Dtsch Z Onkol* 47:36–40
20. Holzhauser P, Gröber U (2010) Checkliste: Komplementäre Onkologie. Hippokrates, Stuttgart
21. Jin HW, Flatters SJ, Xiao WH et al (2008) Prevention of paclitaxel-evoked painful peripheral neuropathy by acetyl-L-carnitine: effects on axonal mitochondria, sensory nerve fiber terminal arbors, and cutaneous Langerhans cells. *Exp Neurol* 210(1):229–237
22. Khan QJ et al (2010) Effect of vitamin D supplementation on serum 25-hydroxyvitamin D levels, joint pain, and fatigue in women starting adjuvant letrozole treatment for breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 119(1):111–118. doi:10.1007/s10549-009-0495-x
23. Khasabova IA (2012) Cannabinoid type-1 receptor reduces pain and neurotoxicity produced by chemotherapy. *J Neurosci* 32(20):7091–7101. doi:10.1523/JNEUROSCI.0403-12.2012
24. Kirchhofer B, Prävention und Management der oralen Mukositis. Workshop als PDF-Datei, [http://www.tumorbiologie-freiburg.de/bilder/Download\\_PPT/Workshop-Mukositis-Kirchhofer.pdf](http://www.tumorbiologie-freiburg.de/bilder/Download_PPT/Workshop-Mukositis-Kirchhofer.pdf). Zugegriffen: 20.09.2016
25. Kraft M, Kraft K, Gärtner S et al (2012) L-Carnitine-supplementation in advanced pancreatic cancer (CARPAN) a randomized multicentre trial. *Nutr J* 11:52
26. Li WG et al (2001) Anti-inflammatory effect and mechanism of proanthocyanidins from grape seed. *Acta Pharmacol Sin* 22(12):1117–1120
27. Ma Y et al (2014) High-dose parenteral ascorbate enhanced chemosensitivity of ovarian cancer and reduced toxicity of chemotherapy. *Sci Transl Med* 6(222):222ra18. doi:10.1126/scitranslmed.3007154
28. Matthews A, Sellergren S, Huo D, List M, Fleming G (2007) Complementary and alternative medicine use among breast cancer survivors. *J Altern Complement Med* 13:555–562
29. Morris K, Johnson N, Homer L, Wals D (2000) A comparison of complementary therapy use between breast cancer patients and patients with other primary tumors sites. *Am J Surg* 179:407–411
30. Muecke R et al (2014) Multicenter, phase III trial comparing selenium supplementation with observation in gynecologic radiation oncology: follow-up analysis of the survival data 6 years after cessation of randomization. *Integr Cancer Ther* 13(6):463–467. doi:10.1177/1534735414541963
31. Muecke et al (2008) Multicenter, phase-III study comparing selenium supplementation with observation in gynecologic radiation oncology. *J Clin Oncol* 26(15S):9539 (ASCO Abstract 2008)
32. Nagel G, Schreiber D (2013) Empowerment von Frauen mit Brustkrebs, 1. Aufl. Stiftung Patientenkompetenz, Freiburg
33. Nogues X et al (2010) Vitamin D deficiency and bone mineral density in postmenopausal women receiving aromatase inhibitors for early breast cancer. *Maturitas* 66(3):291–297. doi:10.1016/j.maturitas.2010.03.012
34. Prieto-Alhambra D et al (2011) Vitamin D threshold to prevent aromatase inhibitor-induced arthralgia: a prospective cohort study. *Breast Cancer Res Treat* 125(3):869–878. doi:10.1007/s10549-010-1075-9
35. Rastelli AL et al (2011) Vitamin D and aromatase inhibitor-induced musculoskeletal symptoms (AIMSS): a phase II, double-blind, placebo-controlled, randomized trial. *Breast Cancer Res Treat* 129(1):107–116. doi:10.1007/s10549-011-1644-6
36. Rayman MP (2012) Selenium and human health. *Lancet* 379(9822):1256–1268
37. Sasagawa M, Martzen M, Kelleher W, Wenner C (2008) Positive correlation between the use of complementary and alternative medicine and internal health locus of control. *Explore (NY)* 4:38–41
38. Strippoli S (2013) Herbal-drug interaction induced rhabdomyolysis in a liposarcoma patient receiving trabectedin. *BMC Complement Altern Med* 30(13):199. doi:10.1186/1472-6882-13-199
39. Sayed-Ahmed MM, Salman TM, Gaballah HE et al (2001) Propionyl-L-carnitine as protector against adriamycin-induced cardiomyopathy. *Pharmacol Res* 43(6):513–520
40. Singer O, Cigler T, Moore AB, Levine AB, Do HT, Mandl LA (2014) Hypovitaminosis D is a predictor of aromatase inhibitor musculoskeletal symptoms. *Breast J* 20(2):174–179. doi:10.1111/tbj.12227
41. Singh S, Cuzick J, Mesher D, Richmond B, Howell A (2012) Effect of baseline serum vitamin D levels on aromatase inhibitors induced musculoskeletal symptoms: results from the IBIS-II, chemoprevention study using anastrozole. *Breast Cancer Res Treat* 132(2):625–629. doi:10.1007/s10549-011-1911-6
42. Sollner W, Maislinger S, DeVries A, Steixner E, Rumpold G, Lukas P (2000) Use of complementary and alternative medicine by cancer patients is not associated with perceived distress or poor compliance with standard treatment but with active coping behavior: a survey. *Cancer* 89:873–880
43. Thorling EB et al (1986) Selenium status in Europe – human data. A multicenter study. *Ann Clin Res* 18(1):3–7
44. Visovsky C et al (2007) Putting evidence into practice: evidence-based interventions for chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Clin J Oncol Nurs* 11(6):901–913
45. Wenzel U, Nickel A, Daniel H (2005) Increased carnitine-dependent fatty acid uptake into mitochondria of human colon cancer cells induces apoptosis. *J Nutr* 135(6):1510–1514
46. Sun Y et al (2012) A prospective study to evaluate the efficacy and safety of oral acetyl-L-carnitine (ALC) in treatment of chemotherapy-induced peripheral neuropathy (CPIN). *J Clin Oncol* 30:abstr 9017 (symptom management/supportive care/palliative care)