

Zytostatika und Mikronährstoffe – Medikationsorientierte Supplementierung

Uwe Gröber

● Einleitung

Der Bedarf an Vitaminen, Mineralstoffen und Spurenelementen ist bei Tumorpatienten erhöht und kann auch durch eine gesunde, vollwertige Kost kaum noch gesichert werden. Eine ausgewogene Ernährung ist vor allem in der Phase der Chemo- und/oder Strahlentherapie aufgrund der häufigen Nebenwirkungen wie Übelkeit und Erbrechen nur schwer möglich. Anorexie und Erbrechen sind häufig mit Störungen des Elektrolyt- (z.B. Hypokaliämie, Hyperkalzämie) und Säure-Basen-Haushaltes verbunden. Chemo- und Bestrahlungs-induzierte Schleimhautschäden (z.B. Strahlenkolitis, Diarrhöen) beeinträchtigen zusätzlich die Nährstoffresorption und verursachen ausgeprägte Mikronährstoffverluste. Die Blutspiegel vieler immunmodulierend und antioxidativ wirkender Mikronährstoffe sinken unter der Chemotherapie auf extrem niedrige Werte ab.

Die Vielzahl der in der Therapie maligner Tumoren eingesetzten Zytostatika und ihre multiplen Wirkmechanismen sind mit zahlreichen und zum Teil sehr spezifischen Interaktionen mit dem Haushalt essenzieller Mikronährstoffe assoziiert (siehe Tabelle 1). Hierdurch kann einerseits der Mikronährstoffbedarf unter einer antineoplastischen Therapie deutlich ansteigen, andererseits bietet die medikations-

orientierte Supplementierung von Mikronährstoffen (z.B. Prävention der Anthrazyklin-assoziierten Kardiotoxizität mit L-Carnitin und Coenzym Q10) zahlreiche therapeutische Ansatzpunkte für die Supportivtherapie und das onkologische Nebenwirkungsmanagement (s. Tabelle 2).

Anthrazykline und L-Carnitin

Die klinisch eingesetzten Anthrazykline (z.B. Doxorubicin) sind redoxzyklierende Anthrachinone, die durch das Flavocoenzym NADPH-Cytochrom-P450-Reduktase zum Anthrazyklin-Semichinon-Radikal unter der Bildung von Superoxid-Radikalen ($\cdot O_2^-$) und Wasserstoffperoxid (H_2O_2) metabolisiert werden. Ein weiterer Weg der Radikalgenese erfolgt über die Bildung von Anthrazyklin- Fe^{3+} -Komplexe. Anthrazyklin- Fe^{3+} -Komplexe sind starke

Oxidanzien mit der Fähigkeit der direkten Lipidperoxidation an der Mitochondrienmembran der Kardiomyozyten. Dies kann zur Myokardfibrose führen und damit zur Kardiomyopathie. Die Bedeutung des Eisens, insbesondere des chelatisierten Eisens, für die Kardiotoxizität wird dadurch unterstrichen, dass Eisenchelatoren (z.B. ICRF-187 = Dexrazoxan) die kardiotoxischen Wirkungen signifikant verringern können.

Anthrazyklin- Fe^{3+} -Komplexe haben eine hohe Affinität zum Phospholipid Cardiolipin. Die Bindung an Cardiolipin und die damit assoziierten Störungen der mitochondrialen Atmungskette (z.B. Kreatinkinase) sind wesentlich für die kardiotoxische Wirkung der Anthrazykline verantwortlich. Das mitochondriale Substrat L-Carnitin kann direkt mit der Cardiolipin-Komponente der inneren Mitochondrienmembran interagieren und zu ihrer Stabi-

Tabelle 1: Beispiele spezifischer Zytostatika-Mikronährstoff-Interaktionen (aus Gröber U: Arzneimittel und Mikronährstoffe. Stuttgart: WVG; 2007).

Zytostatikum	Mikronährstoff	Mechanismus	Folge
5-Fluorouracil	Vitamin B ₁	Hemmung der Phosphorylierung von Thiamin	Risiko für Herzinsuffizienz, Neurotoxizität, Lactatazidose
Methotrexat, MTX	Folsäure	Folsäure-Antagonist	Folatmangel, Homocysteinämie, Mukositis
Cisplatin	L-Carnitin	L-Carnitin: Exkretion ↑ (iatrogener Carnitinmangel)	Hypocarnitinämie, Fatigue (?) Lipidanomalien (?)
	Magnesium	Magnesium: Exkretion ↑	Hypomagnesiämie – Plasma-Mg: ↓ – Erythrozyten-Mg: ↓

Tabelle 2: Radikal-induzierte Nebenwirkungen durch Zytostatika (Beispiele)

Zytostatikum	Mechanismus	Organ	Therapeutische Intervention/Prämedikation
Anthrazykline (z.B. Doxorubicin)	Bildung von Anthrazyklin- Fe^{3+} -Komplexen, Reduktion zum Anthrazyklin-Semichinon-Radikal, Wechselwirkung mit Cardiolipin	Herz (Anthrazyklin-induzierte Kardiotoxizität)	a) Intravenöse Applikation von L-Carnitin vor der Anthrazyklin-haltigen CT: 2000 mg L-Carnitin in 250 ml 0,9 % NaCl, i.v., 1 h vor CT b) Perorale Prämedikation mit: Coenzym Q10 (z.B. 240 mg/d), Selen (1000 µg/d) und L-Carnitin (3000 mg/d)
Cisplatin	Radikalinduktion	Niere (kumulative Nephrotoxizität)	Intravenöse Applikation von Na-Selenit vor Cisplatin-Therapie: 1000 µg Na-Selenit in 100 ml 0,9 % NaCl, i.v., 1 h vor CT

lität beitragen. Anthrazykline können den aktivierenden Effekt von L-Carnitin auf die mitochondriale Atmung über Cardiopin aufheben. Eine Prämedikation mit L-Carnitin bzw. Propionyl-L-Carnitin wirkt der Anthrazyklin-induzierten Kardiotoxizität entgegen. Entscheidend ist die Gabe von L-Carnitin vor der Anthrazyklin-haltigen CT, da einige Anthrazykline in der Lage sind, den zellulären und mitochondrialen Carnitin-Uptake durch Downregulation des Carnitin-Transporters OCNT2 zu hemmen.

Cisplatin und Selen (Natriumselenit)

Das Platinderivat Cisplatin weist eine ausgeprägte Nephrotoxizität auf. Cisplatin beeinträchtigt die glomeruläre Filtration und

kann zu akutem Nierenversagen führen. Die renale Toxizität manifestiert sich durch eine Abnahme der Kreatininclearance (GFR) bzw. durch eine Erhöhung des Serumkreatinins und der Serumharnsäure. Die Cisplatin-induzierte Toxizität wird überwiegend durch oxidative Organschäden verursacht, bedingt durch die Bildung von freien Radikalen.

Im Tierversuch steigert eine Selenmangelernährung die Nephrotoxizität von Cisplatin. Selen kann die Cisplatin-induzierte Nephrotoxizität verringern, ohne die zytotoxische Aktivität des Zytostatikums zu beeinträchtigen. Als mögliche Mechanismen werden dabei diskutiert: Erhöhung der renalen Selen- und Glutathionspiegel, Metabolisierung zu Methylselenol, Bildung von Cisplatin-Selenol-Komplexen in den Nieren. In Thiol-reichen

Geweben (z.B. Nieren) kann Selen in Selenol-Verbindungen umgewandelt werden. Selenole sind reaktive nukleophile Agenzien, die potenziell in der Lage sind, mit Cisplatin zu reagieren und seine nephrotoxische Wirkung abzupuffern.

Literatur

- [1] Gröber U: Arzneimittel und Mikronährstoffe. Medikationsorientierte Supplementierung. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft; 2007.

Korrespondenzadresse

Uwe Gröber
Rüttenscheider Str. 66
45130 Essen
E-Mail: uwegroeber@gmx.net



Im Einklang mit Mensch und Natur



„Es stand wirklich schlecht um mich. Mein Arzt verordnete mir zusätzlich Iscador und es geht mir überraschend gut.“

Der Gesamtextrakt von Iscador verbessert die Lebensqualität Ihrer Krebspatienten

- wirkt immunmodulierend
- mildert die Nebenwirkungen einer Chemo- bzw. Strahlentherapie
- mindert tumorbedingte Schmerzen
- beugt Rezidiven vor

Weitere Informationen und therapieunterstützende Beratung, wie die Dosierungsempfehlung, erhalten Sie unter **071 71/919-555** oder **www.iscador.de**

iscador®

Eine Chance mehr für Ihre Patienten.

Meist verordnetes

Misteltherapeutikum
in Deutschland!

Iscador®

Wirkstoff: Fermentierter wässriger Auszug aus Mistel. **Zusammensetzung:** Fermentierter wässriger Auszug aus *Viscum album* verschiedener Wirtsbäume. Sonstige Bestandteile: Natriumchlorid, Wasser für Injektionszwecke.

Anwendungsgebiete gemäß der anthroposophischen Menschen und Naturerkenntnis. Dazu gehören: Anregung von Form- und Integrationskräften zur Auflösung und Wiedereingliederung selbstständiger Wachstumsprozesse, z.B. bösartige und gutartige Geschwulstkrankheiten; bösartige Erkrankungen und begleitende Störungen der blutbildenden Organe; Anregung der Knochenmarkstätigkeit; Vorbeugung gegen Geschwulstrezidive; definierte Präkanzerosen.

Gegenanzeigen: Bekannte Allergie gegen Mistelzubereitungen. Akut entzündliche bzw. hoch fieberhafte Erkrankungen (Körpertemperatur über 38°C). Tuberkulose. Hyperthyreose mit nicht ausgeglichener Stoffwechsellaage. Cave: Primäre Hirn- und Rückenmarkstumore oder intracranielle Metastasen mit Gefahr einer Hirndruckerhöhung. Schwangerschaft: nur nach strenger Indikationsstellung.

Nebenwirkungen: Eine leichte Steigerung der Körpertemperatur, örtlich begrenzte entzündliche Reaktionen um die Einstichstelle sowie vorübergehende leichte Schwellungen regionaler Lymphknoten sind unbedenklich. Das durch Iscador® hervorgerufene Fieber soll nicht durch fiebersenkende Mittel unterdrückt werden; üblicherweise ist es nach 1 bis 2 Tagen abgeklungen. Bei länger anhaltendem Fieber ist differenzialdiagnostisch an infektiöse Prozesse oder Tumorfieber zu denken. Wenn die Reaktionen ein erträgliches bzw. vom Arzt erwünschtes Maß überschreiten (Fieber über 38°C, evtl. Abgeschlagenheit, Frösteln, allgemeines Krankheitsgefühl, Kopfschmerzen, kurzzeitige Schwindelanfälle, größere örtliche Reaktionen über 5 cm Durchmesser), sollte die nächste Injektion erst nach Abklingen dieser Symptome und in reduzierter Konzentration bzw. Dosis gegeben werden. In seltenen Fällen kann es zu subkutaner Knotenbildung am Injektionsort, zu größeren Schwellungen regionaler Lymphknoten und Aktivierung von Entzündungen kommen. Bei seltenen allergischen oder allergoiden Reaktionen wie generalisiertem Pruritus, lokaler oder generalisierter Urticaria, Blasenbildung, Exanthem, Erythema exsudativum multiforme (1 dokumentierter Fall), Quincke Ödem, Schüttelfrost, Atemnot, Bronchospasmus und Schock sind ein sofortiges Absetzen des Präparates und ärztliche Behandlung erforderlich. Gelegentlich können Venen mit entzündlichen Reizerscheinungen reagieren. Bei primären Hirn- und Rückenmarkstumoren oder intracranialen Metastasen kann es zu Symptomen einer Hirndruckerhöhung kommen (siehe auch unter „Gegenanzeigen“). **Packungsgrößen:** Injektionslösung als Serienpackung: 7 Ampullen zu 1ml, 21 Ampullen zu 1ml. Injektionslösung als Sortenpackung: 7 Ampullen zu 1ml; Iscador® speziell auch 21 Ampullen zu 1ml.

Vitamin-C-Hochdosisinfusionstherapie bei Mammakarzinom

Uwe Gröber

● Diagnose und Therapie

Patientin: 47-jährige Patientin mit Mammakarzinom.

Therapie: Nach Biopsie und Diagnose eines multizentrischen Mammakarzinoms (pT2, pN2a, pM0, G2, R0, ER+, PR+) er-

folgt im Oktober 2006 eine Ablatio mit anschließender chemotherapeutischer Behandlung: FEC-Polychemotherapie – 3-mal FEC gefolgt von 3-mal Monotherapie mit Docetaxel (Abschluss: März 2007).

Komplementäre Therapie: Nach persönlicher Bitte der Patientin und Rücksprache

mit dem behandelnden Arzt erhält die Patientin ein von mir erstelltes, individuelles Therapie-orientiertes Nebenwirkungsmanagement mit antioxidativen und immunstabilisierenden Mikronährstoffen (peroral und parenteral).

Neben der regelmäßigen Supplementierung multipler hochdosierter diätetischer Antioxidanzien wie Coenzym Q10 (600 mg/d, p.o.) und Natriumselenit (300–500 µg/d, p.o.) erhielt die Patientin bereits vor der Operation und der CT nach labordiagnostischem Ausschluss eines Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangels eine regelmäßige (2-mal pro Woche) Vitamin-C-Hochdosisinfusionstherapie GL (1-mal 150 und 1-mal 100 g/Woche, Titrationsschema GL *siehe unten*), die sich an Vitamin-C-Plasmaspiegeln von über 300 mg/dl orientierte. Für derartige Plasmaspiegel wird eine Wirkungsverstärkung antineoplastischer Substanzen durch Vitamin C beschrieben [1, 2].

Vitamin-C-Hochdosisinfusionstherapie GL

a) Vitamin-C-Titrationsschema GL (bei normalem G6-PD-Status)

- 1. Infusion:** 15 g Vitamin C in 200 ml Ringerlactat-Lsg. über 30 Minuten
- 2. und 3. Infusion** 30 g Vitamin C in 400 ml Ringerlactat-Lsg. über 60 Minuten
Zur Vorbeugung vaskulärer Spasmen: 500–1000 mg Calcium oral (1/2 h vor Infusion)
- 4 und 5. Infusion:** 60 g Vitamin C in 800 ml Ringerlactat-Lsg.
Zur Vorbeugung vaskulärer Spasmen: 500–1000 mg Calcium oral (1/2 h vor Infusion)
- 6. Infusion:** 75 g Vitamin C in 1000 ml Ringerlactat-Lsg.
Zur Vorbeugung vaskulärer Spasmen: oral: 500–1000 mg Calcium oral (1/2 h vor Infusion), auch parenteral: 300 mg Magnesium (i.v.)
- Labor:** Labordiagnostische Erfassung der Vitamin-C-Plasmaspiegel:
Zielwert > 300–500 mg/dl
Falls unter der Dosierung von 75 g Vitamin C die angestrebten Plasmaspiegel von > 300–500 mg/dl nicht erreicht werden, kann die Dosierung auf 100 bis 150 g Vitamin C/Infusion gesteigert werden.
- Weitere Infusionen:** 75 bis 150 g Vitamin C in Ringerlactat-Lsg., 2 ×/Woche plus 500–1000 mg Calcium (p.o.) und 200 bis 300 mg Magnesium (i.v.)
Labor: regelmäßiges Monitoring der Vitamin-C-Plasmaspiegel
Zielwert: > 300–500 mg/dl (Messung am Tag der Infusion)

b) Allgemein Informationen zur Infusionstherapie mit Vitamin C

- **Anzahl der Infusionen/Woche:** 2 Infusionen pro Woche, auch in der Phase der CT
- **Infusionsgeschwindigkeit:** 0,5 g Vitamin C/min.
- **Vitamin-C-Plasmaspiegel:** Nach Ausschluss des G6-PD-Mangels wurde die Vitamin-C-Dosis sukzessive in den folgenden 2 bis 4 Wochen erhöht bis zum Erreichen von Vitamin-C-Plasmaspiegeln von > 300–500 mg/dl (> 500 mg/dl gemessen nach Vitamin-C-Infusion von 150 g).
- **Wichtig:** Auf ausreichende Flüssigkeitszufuhr (z.B. Früchtetee) achten, da durch die hohe Natriumzufuhr (→ Ringerlactat: 1000 ml enthalten 8,6 g NaCl) starkes Durstgefühl auftritt. Zur Vorbeugung vaskulärer Spasmen empfiehlt sich die Supplementierung von Calcium und/oder die parenterale Applikation von 200 bis 300 mg Magnesium.
- **Nierenfunktion:** Regelmäßige Kontrolle der Nierenfunktion

Effekte

Die Co-Medikation mit Antioxidanzien in Verbindung mit der Vitamin-C-Hochdosisinfusionstherapie (wird aktuell weitergeführt) zeigte und zeigt weiterhin einen überaus günstigen Effekt auf die Nebenwirkungsrate der Chemotherapie (z.B. Mukositis, Neurotoxizität) und die Lebensqualität der Patientin. Nach dem zweiten FEC-Schema trat ein kompletter Haarverlust auf und unter der Therapie mit Docetaxel leichte Empfindungsstörungen in den Fingerspitzen sowie eine leichte Neutropenie. Regelmäßige Laboruntersuchungen zeigten zudem neben einem guten Mikronährstoffstatus einen günstigen Einfluss auf die Immunkompetenz der Patientin. Die Immunkompetenz der Patientin wurde anhand Immunstatus, GSH intrazellulär und NK-Zellfunktion eingeschätzt. Die Patien-

tin beschreibt ihr Befinden und ihre Lebensqualität als sehr gut und war in der gesamten Phase der Therapie arbeitsfähig. Zusätzlich führte sie ihr regelmäßiges Ausdauer- und Konditionstraining nahezu auf normalem Leistungsniveau fort.

Zusammenfassend konnte durch die Co-Medikation von hochdosiertem Vitamin C eine Stabilisierung des Immunsystems und Reduktion der Therapienebenwirkungen erreicht werden. Das komplette Therapieschema mit dem gezielten Nebenwirkungsmanagement wird demnächst international publiziert.

Literatur

- [1] Riordan NH et al.: Intravenous ascorbate as a tumor cytotoxic chemotherapeutic agent. *Med Hypotheses*. 1995; 44 (3): 207–213.
- [2] Sakagami H et al.: Apoptosis-inducing activity of vitamin C and vitamin K. *Cell Mol Biol*. 2000; 46 (1): 129–143.

Korrespondenzadresse

Uwe Gröber
Rüttenscheider Str.66
45130 Essen
E-Mail: uwegroeber@gmx.net

Die Mistel in der Krebstherapie



J. Wilkens

Misteltherapie

Differenzierte Anwendung der Mistel nach Wirtsbäumen

Dieses Buch bietet Ihnen erstmals umfassende Portraits der Wirtsbäume der Mistel und die innovative Darstellung der nach Wirtsb Baum differenzierten Anwendung der Mistel in der Tumortherapie. Es liefert Ihnen so die Grundlage für den Einsatz der Mistel in der anthroposophischen und homöopathischen Krebstherapie.

Mit zahlreichen Fallbeispielen und Hinweisen und den Meridianbezügen der unterschiedlichen Misteln.

Unter Mitarbeit von A. Kerckhoff und E. Hohenberger
Mit einem Beitrag von A. Scheffler
Mit einem Geleitwort von I. Gerhard
2006, 156 S., 47 Abb., 3 Tab., kt.
€ [D] 29,95
ISBN 978-3-8304-9141-5

www.medizinverlage.de

 Sonntag

Preisänderungen und Irrtum vorbehalten. €-Preise gültig in Deutschland.



(0711) 8931-906



(0711) 8931-901



kunden.service@thieme.de

MVS Medizinverlage Stuttgart GmbH & Co. KG · Oswald-Hesse-Str. 50 · 70469 Stuttgart