

Zytostatika – Wirkungsmechanismen und effektives Nebenwirkungsmanagement

Integrative Onkologie durch orthomolekulare Supplementierung

Ilse Kravack und Lisa Bauer

Onkologische Patienten haben zunehmend das Bedürfnis, ihre Erkrankung mit sanfteren Methoden zu behandeln oder zu unterstützen. Laut Dr. Douwes, Ärztlicher Leiter der Klinik St. Georg in Bad Aibling, wird geschätzt, dass 80% aller Tumorpatienten sich mit komplementären Wirkstoffen versorgen. Dies geschieht oft ohne Wissen des behandelnden Therapeuten. Das soll auch Thema dieses Artikels sein, der sich mit orthomolekularem, labordiagnostisch validiertem Nebenwirkungsmanagement befasst.

Nutzen eines indikations- und therapieangepassten Einsatzes von Mikronährstoffen

- Stärkung des Immunsystems, Schutz vor Freien Radikalen
- Zellregeneration nach OP, Radiotherapie (RT), Chemotherapie (CT)
- Beseitigung einer Mitochondriopathie (Auslöser kanzerogener Ereignisse)
- Hemmung von Entzündungen
- Minimierung therapiebedingter Nebenwirkungen RT und CT

Nutzen und Risiken von Zytostatika

Laut Dr. Tallberg bezweifeln selbst Schulmediziner den Nutzen der Chemotherapie bei soliden Tumoren. In einem Artikel stellt er dar, dass die Schulmedizin weiterhin auf das Konzept mutierter Zellkerne setze, deren Produkt, die „onkogen transkribierte“ Krebszelle, durch immer ausgefeiltere Zellgifte der Garaus zu machen sei. [1]

Die Autoren Lüllmann et. al. kommen in ihrer Beurteilung der Zytostatikatherapie ebenfalls zu dem Schluss, dass solide Tumore nur wenig auf die Behandlung mit CT an-

sprechen. (Es kann oft eine vorübergehende Verkleinerung der Geschwulst erzielt werden. Die Überlebensdauer kann verlängert sein, häufig geht die gewonnene Zeit für die Patienten aber mit schweren Nebenwirkungen der Zytostatika-Behandlung einher.) Auch sie verweisen auf zwei große Probleme bei der Chemotherapie. Zum einen die Resistenzbildung der Tumorzellen, die zwar durch die Anwendung von Kombinationen verschiedener Antineoplastika verzögert werden kann, sich aber trotzdem nach einiger Zeit als Mehrfachresistenz zeigt. Zum anderen müssen nach ihrer Meinung die schweren Nebenwirkungen bedacht werden, die mit einer zytostatischen Therapie einhergehen. [2]

Auf das Thema Resistenzen möchten wir hier nicht näher eingehen, da es ausführlich in CO.med 9/2012 in dem Artikel von Ilse Kravack „Diagnose Krebs – unabwendbares Schicksal oder Dämonisierung eines nicht verstandenen Sachverhalts“ behandelt wurde. An dieser Stelle nur eine kurze Zusammenfassung daraus zur Resistenz-Entwicklung:

Hochpotente Krebsstammzellen teilen sich selten und werden durch CT und RT schwer erfasst. Das führt dazu, dass die Chemo- oder Strahlentherapie, die die gesamte Tumormasse trifft, nicht nur zu einer Selektion resistenter Stammzellen führt, sondern gleichzeitig zu deren Vermehrung beiträgt, da diese durch die stärkeren Umgebungsreize aktiviert werden. Darüber hinaus schützt die durch den Tumorzell-Stoffwechsel entstehende linksdrehende Milchsäure die Tumorzellen durch den absinkenden pH-Wert, der die NK-Killerzellen abwehrt. Gleichzeitig fördert eben diese Milchsäure die Apoptose der umgebenden gesunden Zellen, was die Angiogenese des Tumors ermöglicht. Eine Gegensteuerung kann durch rechtsdrehende Milchsäure erreicht werden.

Als Konsequenz ergibt sich, dass das wesentliche Element einer effektiven Therapie immer eine Reduktion der Umgebungsreize

und damit eine verbesserte Zellatmung und eine Stärkung der Mitochondrien, sprich die Behandlung von Mitochondriopathien, sein muss. Denn Aufgabe der Mitochondrien ist es nicht nur, ATP herzustellen, sondern als „Aufsichtsrat“ die operative Ebene, den Zellkern zu kontrollieren.

Interessanterweise sind die Mikronährstoffe, die hier am erfolgreichsten eingesetzt werden, in etwa dieselben, die zur Therapie des Nebenwirkungsmanagements bei Zytostatika verwendet werden. Meist geht es um Selen, L-Carnitin, Vitamin D, Antioxidantien, Vitamine des B-Komplexes, Q10, a-Liponsäure und Omega-3-Fettsäuren. Das legt den Schluss nahe, dass das Grundproblem in einer allgemeinen Mitochondriopathie liegt – sowohl bei der Entstehung von chronischen Erkrankungen, von Tumoren, als auch bei der aggressiven Therapie mit CT und RT, was sich in den entsprechenden Nebenwirkungen zeigt.

Zu den hochspezifischen Nebenwirkungen der Zytostatika kommt häufig noch ihr allgemeines Nebenwirkungsprofil. Meist sind sie emetogen bis hochemetogen, erzeugen Diarrhoen und Entzündungen des Magen-Darmtraktes, sodass zwangsläufig die Resorption gestört ist und Malnutrition und Mikronährstoff-Defizite die Folge sind. Aus dem Dargelegten ergibt sich, dass bereits in der Planungsphase einer Krebstherapie die Optimierung mit orthomolekularen Ergänzungen mit einbezogen werden muss.

Einsatz von Mikronährstoffen im Nebenwirkungsmanagement der CT (Auswahl)

Antioxidantien und Chemotherapie

Hier lohnt es sich, kurz einen Blick auf die Rolle von Freien Radikalen (ROS) und oxidativem Stress in Bezug auf den Zellstatus und die Entwicklung cancerogener Vorgänge zu werfen. ROS schädigen die DNA und Membranen (v.a. auch in den Mitochondrien),

Tab. 1: Übersicht ausgewählter Zytostatika mit ihren Wirkmechanismen, Nebenwirkungen und möglichen orthomolekularen Interventionen

Zytostatikum	Mechanismus	betroffener MN	NW (Auswahl)	Mögliche OM – Intervention
Anthrazykline <ul style="list-style-type: none"> • Doxorubicin • Daunorubicin • Epirubicin • Idarubicin 	Bildg. von Anthrazyklin-Fe3+-Komplexen, WW mit Cardiolipin, Hemmung der RNA-Polymerase, Hemmung der mitochondrialen Phosphorylierung, Blockade der DNA	L-Carnitin Selen Q10	Kardiotoxizität Myelotoxizität (Leukopenie, Thrombozytopenie) Mukositis	<u>CT-Prämedikation /Beginn 3-4 Tage vor CT p.o.:</u> Q10 (z.B. 240 mg/d), Selen 500µg/d, L-Carnitin 3g/d <u>1h vor CT i.v.:</u> 2g L-Carnitin als Kurzinfusion 1 h vor CT 1000µg Selen als Kurzinfusion
Platinderivate <ul style="list-style-type: none"> • Cisplatin • Carboplatin • Oxaliplatin 	Radikalinduktion Alkylierung von Nucleinsäuren Hemmung der DNA-Synthese und Zellteilung	Selen L-Carnitin Magnesium	Nephro- /Neurotoxizität mitochondriale Toxizität Lipidperoxidation (ROS) Glutathion-Depletion Renale Depletion von L-Carnitin u. Magnesium Ototoxizität, Mukositis Elektrolytstörungen Myelotoxizität	<u>CT-Prämedikation /Beginn 3-4 Tage vor CT p.o.:</u> L-Carnitin 3-6g/d, Mg 3x 150mg/d, Selen 500 µg/d; Vitamin D nach Labor 1 h vor CT i.v.: 1000µg Selen als Kurzinfusion und 2g L-Carnitin als Kurzinfusion <u>15 Min. vor CT:</u> i.v. Glutathion (GSH) Dos.: 1500mg GSH/m2 in 100ml NaCl am 2. und 5. Tag nach CT: 600mg GSH Inf.
Stickstofflost-Derivate <ul style="list-style-type: none"> • Ifosfamid • Cyclophosphamid 	Alkylierung von Nucleinsäuren Vernetzung von DNA-Strängen	Selen Vitamin B1 Glutathion L-Carnitin Vitamin D	Myelotoxizität, Hepatotox Kardiotoxizität, Mukositis Glutathiondepletion Carnitindepletion Neurotoxizität Nephrotoxizität	<u>Prämedikation 3 Tage vor CT p.o.:</u> 500µg Selen, 3-6g L-Carnitin/d <u>p.o. zu Therapie und Prophylaxe:</u> Vitamin B1 2x150-300mg/d unter Laborkontrolle 1h vor CT als Kurzinfusionen: 2g L-Carnitin, 1000µg Selen

stören eine geregelte zelluläre Signaltransduktion und aktivieren das onkogene NFκB sowie weitere proinflammatorische Zytokine. Allein das genügt, um die entscheidende Rolle zu erkennen, die sie in jeder Phase der Tumorentstehung und -progression spielen. Erfolgt eine zytostatische Therapie (CT oder RT), deren Wirkung häufig auf einer massiven Erhöhung von ROS beruht, steigt ihre Zahl therapieinduziert.

Der Wirkungsmechanismus vieler Zytostatika und der Radiatio über die bewusste Nutzung der ROS führt auch immer wieder zu sehr kontrovers geführten Diskussionen, ob Antioxidantien während einer Chemotherapie zugeführt werden dürfen oder nicht. Dabei wird häufig vergessen, dass sog. Antioxidantien nicht nur Radikalfänger sind, sondern in starkem Masse auch immunmodulierende, apoptoseinduzierende Eigenschaften besitzen.

Die Auswertung von Block et.al. von 845 Artikeln und Studien zu diesem Thema ergab, dass es in keinem der betrachteten Versuche zu einer signifikanten Verringerung der Effektivität der CT durch Antioxidantien kam. Dieser Review liefert laut der Autoren den ersten systematisch untersuchten Beweis, dass antioxidative Supplementierung während einer Chemotherapie das Potential besitzt, Nebenwirkungen zu vermindern. Gefordert wurden von den Autoren trotzdem großangelegte, optimale Studien, um dezierte Aussagen treffen zu können. [5]

Selen

Selen genießt eine absolute Sonderstellung. Es ist in jeder Phase und bei jeder Behandlungsart indiziert (Ausnahme: am Tag der RT). Da Tumorpatienten bereits zum Zeitpunkt der Diagnosestellung einen Selenmangel aufweisen, gibt die Fa. Biosyn, die sich intensiv mit der Selenforschung be-

fasst, folgende Dosierungsempfehlung:

Prävention	50-100µg Selen/d
Therapie	CT: 1000 µg vor jeder CT RT: 500 µg /d an therapiefreien Tagen
Nachsorge	200-300 µg Selen/d (Laborkontrolle)

Studien zeigen, dass eine gute Selenversorgung die Immunabwehr gegen Krebszellen unterstützt, vor der Neubildung von Krebs schützt und die Prognose bei vorhandener Krebserkrankung verbessert. Es sensibilisiert Tumorzellen gegenüber der CT, RT und steigert deren Apoptose. [4]

Hohe Selenpiegel verbessern das Ansprechen der Chemotherapie und schützen gesundes Gewebe. Somit verbessert es die Effektivität der Primärtherapie und reduziert Nebenwirkungen, ohne die Standardtherapie zu beeinträchtigen. [4]

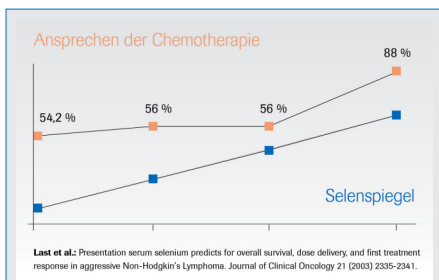


Abb. 1: Chemotherapie Selen (Beide Grafiken mit freundlicher Genehmigung der Fa. Biosyn [4])

Es gäbe noch weit mehr Mikronährstoffe, die eine nähere Betrachtung verdienen, jedoch würde das den Rahmen des Artikels sprengen. Im Folgenden konzentrieren wir uns auf die praktische Durchführung.

Orthomolekulare Substitution in der integrativen Onkologie

Die orthomolekulare Medizin stellt eine sinnvolle komplementäre Basistherapie bei Krebserkrankungen dar. Mögliche Interaktionen mit der CT oder RT sind bei Anwendung dringend zu berücksichtigen, die Substitution ist bei negativen Wechselwirkungen möglicherweise für den Zeitraum der zytotoxischen Therapie auszusetzen. Grundsätzlich darf während der CT oder RT nur dann substituiert werden, wenn nach der Datenlage eine positive Wechselwirkung zu erwarten ist, wie das beispielsweise bei Selen oder L-Carnitin (siehe Tabelle 1) der Fall ist. [6]

Mit Ausnahme von Selen werden alle oral einzunehmenden Mikronährstoffe am Tag der CT ausgesetzt. Im Falle einer Operation sind Omega-3-Fettsäuren 2 Tage vor und 2 Tage nach dem Eingriff aufgrund ihrer blutverdünnenden Wirkung abzusetzen. Von der Krebsdiagnose bis zur OP und ab 3-4 Wochen nach Beendigung der CT oder RT wird grund-

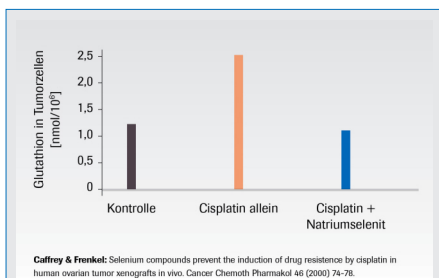


Abb. 2: Glutathion-Selen

sätzlich eine höhere Dosierung aller Mikronährstoffe empfohlen. Hingegen sollte während der CT oder RT eher auf hochdosierte Einzelgaben spezifischer Mikronährstoffe zurückgegriffen werden. [7]

Orthomolekulare Infusionstherapie

Eine Krebserkrankung ist ein akutes Geschehen, welches mit massiven Mangelzuständen einhergeht, die, wie dargestellt, durch die CT und RT verstärkt werden. Aufgrund der Mukosaschädigung durch die CT ist das Auffüllen der Defizite durch orale Applikation kaum zu realisieren. Daher ist bei Krebspatienten die intravenöse Applikation anfangs zu bevorzugen. Über eine Infusionstherapie werden höhere Plasmaspiegel erreicht als über die orale Verabreichung. Dies führt zu einer Wirksamkeitsverbesserung der Standardtherapie und einer erheblich schnelleren Verbesserung der Lebensqualität des Krebspatienten.

Vor Beginn einer höher dosierten Supplementierung sollten Vollblutspiegel kontrolliert werden, um die korrekte Dosierung abzuleiten und Überdosierungen zu vermeiden. Bei fachkundiger Anwendung sind keine Nebenwirkungen bekannt.

Einen geeigneten „Standard-Cocktail“ für alle Tumorpatienten kann es aufgrund der biochemischen Individualität nicht geben. Jedes Infusionsschema muss unter Berücksichtigung des Therapieverlaufs individuell erstellt werden.

Fallbeispiel

Ein Patient (59 Jahre, Diagnose: Juni 2011) mit Hodenkrebs erlitt ein Jahr nach der operativen Entfernung mehrere Lymphknotenrezidive, welche mit CT behandelt wurden (4 Zyklen Cisplatin/Etoposidphosphat, später Cisplatin/Ifosfamid/Etoposid und Neupogen). Es kam zu schweren Nebenwirkungen im Sinne von Mukositis, Colitis, Übelkeit und Polyneuropathie. Drei Monate später wurde der Patient vorgestellt. Die orthomolekulare Intervention erfolgte im Sinne des onkologischen Nebenwirkungsmanagements leider erst im Anschluss an die CT sowie zur sekundären Rezidivprophylaxe. Es stellt sich als häufiges Problem in der Praxis dar, dass der Patient erst nach abgeschlossener CT und entsprechend starken Nebenwirkungen den Weg einer Supplementierung sucht.



Lisa Bauer

ist Heilpraktikerin mit den Arbeitsschwerpunkten orthomolekulare Medizin, Darmregulation, Hormongleichgewicht, Neurotransmitterhaushalt und Stoffwechselcoaching. Für cuorevita® ist sie beratend für Kunden und Therapeuten tätig und führt als Dozentin Therapeutenschulungen durch.

Kontakt:

Bahnhofplatz 6, D-90762 Fürth
Tel.: 0911 / 50720140
bauer@cuorevita.de,
www.cuorevita.de



Ilse Kravack

ist Pharmazeutin mit eigener Apotheke. Sie verfügt über langjährige Erfahrung auf den Gebieten Mikronährstoffe, Labordiagnostik und integrale ganzheitliche Therapieansätze mit entsprechenden Zusatzausbildungen. Seit 2008 ist sie auch als Dozentin tätig. Gemeinsam mit Ärzten, Heilpraktikern und Experten der Hormonselbsthilfe erstellt sie ganzheitliche und individuelle orthomolekulare Therapiekonzepte für Patienten und Therapeuten.

Kontakt:

Bahnhofplatz 6, D-90762 Fürth
Tel.: 0911/ 50 720 130
kravack@apotheke-forum.de

Infusionsschema

- Pascorbin® 15g (Vitamin C) in 100ml NaCl (langsam i.v. über 15-20min)

anschließend:

- Inzolen Infusio E® 250ml (Mg, Zn, Cu, Mn, Na, Xylitol, Dexpanthenol)
In diese Flasche wird injiziert
 - 1 Ampulle Vitamin B6 Hevert®
 - 1 Ampulle Vitamin B2 Injeel®
 - Tropfgeschwindigkeit ca. 60 Tr./min

Nachdem die Infusion ca. 15 Minuten gelaufen ist, kann langsam parallel injiziert werden:

- 1 Ampulle Selenase100 pro injectio-ne®
- 1 Ampulle Tationil® (Glutathion)
- 1 Ampulle Colibiogen inject N®

anschließend:

- 2g L-Carnitin in 250ml 0,9% NaCl (langsam i.v. über 25-35min)

anschließend:

- Thiogamma 600® Injekt (alpha-Liponsäure) in 100ml NaCl (mind. 30min als Kurzinfusion, lichtgeschützt!)

danach i.m. injizieren:

- 1 Ampulle Vitamin B1 Hevert®
- 1 Ampulle Vitamin B12 Folsäure Hevert®

Labor: Tumoranämie, Leber- und Nierenwerte in Ordnung, Hyperhomocysteinämie, akuter Selen- und Vitamin-D-Mangel, erhöhter oxidativer Stress, stark erhöhtes Nitrotyrosin, ATP stark erniedrigt, Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangel wurde ausgeschlossen (sonst Gefahr der Hämolyse unter Vitamin-C-Hochdosisinfusion durch erhöhte Wasserstoffperoxidbildung).

Aufgrund der Anamnese wurde für den Patienten das abgebildete Infusionsschema erstellt und über einen Zeitraum von fünf Wochen zweimal wöchentlich infundiert. Zusätzlich erhielt der Patient Vitamin D (50.000 I.E. pro Woche p.o.) und Omega-3-Fettsäuren (2g täglich p.o.).

Bereits nach der dritten Infusion wurde der Schlaf erholsamer und die Darmprobleme gingen zurück. Nach der fünften Anwen-

dung erlebte der Patient einen deutlichen Durchbruch, welcher seine Leistungsfähigkeit zurückbrachte. Auch die polyneuropathischen Beschwerden waren deutlich rückläufig, so dass nach Abschluss des ersten Infusionsblocks die Rückkehr in seinen Beruf möglich war. Es folgte die Kontrolle kritischer Laborparameter sowie eine Anpassung des Infusionsschemas unter Berücksichtigung aktueller Ergebnisse.

Fazit für die Praxis

Obwohl die Synergie hochdosierter Antioxidantien bei vielen onkologischen Therapien wissenschaftlich gut belegt ist, raten Ärzte meist von Ihrer Anwendung ab. Gründe hierfür sind eher in der mangelnden Auseinandersetzung mit integrativen Möglichkeiten sowie strengen Vorgaben durch die Leitlinien als in einer medizinischen Bedenklichkeit zu sehen. Es ist erstaunlich, mit welcher Ignoranz dem Thema selbst trotz oftmals eindeutiger Studienlage gegenübergetreten wird, was zur Verunsicherung des selbstbestimmten Patienten in seiner Akutsituation beiträgt.

Die orthomolekulare Supplementierung stellt eine höchst sinnvolle Ergänzung und Bereicherung der integrativen Onkologie dar. Im Rahmen des Nebenwirkungsmanagements ist ihr Hauptanliegen die Verringerung der Toxizität von CT ohne Verringerung der Hauptwirkung und somit der möglichst verträglichen Gestaltung der Krebstherapie.

Es wird gefordert, mit den uns vorliegenden Ergebnissen kritisch umzugehen und diese einer stärkeren Prüfung am Tumorpatienten zu unterziehen, um so die gezielte Anwendung immer mehr Patienten zugänglich zu machen.

Ausblick

Da neueste Forschungen nahelegen, dass in mindestens 40% der Fälle eine falsche Ernährungsweise an der Krebsentstehung beteiligt ist [6], ist neben der Substitution von Mikronährstoffen ursächlich die Ernährung kritisch zu prüfen und anzupassen. Zwar kann die Ernährungsumstellung alleine die vorherrschenden Mangelzustände nicht ausgleichen, jedoch trägt ein Umdenken in diese Richtung maßgeblich zur Bewusstseinsbildung des Patienten bei und unterstützt den Ansatz orthomolekularer Maßnahmen.

Die orthomolekulare Medizin erhebt keinesfalls Alleingültigkeitsanspruch. Sie zeigt vielmehr hervorragende Synergien mit anderen komplementären Verfahren.

So werden beispielsweise durch die mikrobiologische Therapie mit Probiotika oder Stoffwechselprodukten von Darmbakterien (z. B. Colibiogen® i.v. oder oral) Schleimhautschäden des Magen-Darm-Trakts durch CT oder RT nachweislich verringert, was neben der Erhöhung der Immunkompetenz zu einer verbesserten Aufnahme der Mikronährstoffe führt. [7]

Weiterhin befinden sich Krebspatienten häufig in einer „Säurestarre“. Diese Gewebsübersäuerung führt zu Fehlregulationen der Stoffwechselabläufe. Um das Ansprechen der Tumorzelle auf die Basistherapie zu verbessern, empfehlen sich konsequente Basensubstitutionen (z. B. Procain-Basen-Infusion) sowie entgiftende Maßnahmen.

Die Behandlung mit Mistelextrakten oder Thymuspeptiden sowie die systemische Zufuhr von proteolytischen Enzymen (v.a. Bromelain, Papain, Trypsin und Chymotrypsin) ist parallel zur orthomolekularen Therapie nicht nur möglich, sondern in vielen Fällen synergistisch.

Um die Betrachtung abzurunden ist selbstverständlich auf ausreichend Bewegung des Krebspatienten an frischer Luft und geeignete psychoonkologische Betreuung zu sorgen, um mit alten Gewohnheiten und Denkmustern zu brechen. Denn auch wenn die orthomolekulare Medizin einen rein stofflichen Interventionsansatz darstellt, so muss der Körper dennoch auf allen Ebenen zur Aufnahme und Annahme der Substanzen bereit sein.

Literaturhinweis

1. Dr. Tallberg (2005): *Bio-Immuntherapie in der Krebstherapie, Therapeutikon tpk 02*
2. Lüllmann H, Mohr K, Lutz H (2006): *Pharmakologie und Toxikologie*. Thieme Verlag, 16. Auflage
3. Gröber U (2014): *Arzneimittel und Mikronährstoffe*. WVG Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, 3. Auflage
4. Biosyn: *Selenase in der Onkologie*
5. Block KI et al. (2007): *Impact of antioxidant supplementation on chemotherapeutic efficacy: asystematic review of the evidence from randomized controlled trials*. *Cancer Treat Rev*. 33(5):407-18. Epub
6. Bach HJ (o.J.): *Orthomolekulare Basistherapie bei Krebserkrankungen und in der Krebsprophylaxe*. Fa. Mecotrend, http://www.bermibs.de/fileadmin/pdf/krebs-natuerlich_vorsorgen_und_heilen/allgemein/orthomolekulare_basistherapie_bei_krebs.pdf
7. Pfeider B et al. (2006): *Onkologie integrativ*. Urban & Fischer Verlag / Elsevier GmbH