

Naturkundliche Behandlung von Lenalidomid-Nebenwirkungen

KOI-meets-NIM-Lenalidomid (Revlimid ®). Lenalidomid gehört zu den sogenannten immunmodulatorischen Substanzen, die in der Therapie des Multiplen Myeloms eingesetzt werden. Die Wirkungsweise ist komplex und noch nicht vollständig verstanden. Neben anti-entzündlichen Effekten, einer Anregung des Immunsystems z.B. über Ausschüttung bestimmter Botenstoffe (Interleukine, Zytokine, Wachstumsfaktoren), aber auch durch Hemmung der Blutgefäßneubildung werden Wirkung, aber auch Nebenwirkungen vermittelt. Die Notwendigkeit sich an die Empfehlungen im Rahmen des ausführlich besprochenen Schwangerschaftsverhütungsprogramms zur Vermeidung von **Fehlbildungen** zu halten ist Patienten in der Regel bekannt. Auch die Einnahme einer prophylaktischen Medikation mit blutverdünnender Wirkung zur Vermeidung von unter Lenalidomid gehäuft auftretenden **Blutgerinnseln** (Thrombosen, Embolien) ist den meisten Patienten aus dem Aufklärungsgespräch noch präsent. Die Mehrzahl wird sich auch an die so genannte **Hämatotoxizität** des Medikamentes erinnern, die regelmäßige Kontrollen des Blutbildes notwendig macht, um einen Abfall der weißen und roten Blutkörperchen oder auch der Blutplättchen rechtzeitig zu erkennen.

Im Hinblick auf einige weitere Nebenwirkungen fühlen sich Patienten im Therapieverlauf oftmals zu wenig informiert. Es fehlt insbesondere an brauchbaren Tipps zur Linderung dieser Nebenwirkungen und zum Erhalt der Lebensqualität unter Therapie. Die häufigsten von Patienten in diesem Zusammenhang genannten Probleme sind **Durchfälle** (Diarrhoen), seltener auch **Verstopfung** (Obstipation), **Übelkeit** (Nausea/Emesis), **Hautausschläge** (Exanthem), übermäßige **Erschöpfung** (Fatigue), **Taubheitsgefühl oder Missempfindungen** (Polyneuropathie) oder auch **Muskelkrämpfe und -schmerzen** (Spasmen, Myalgien) (Richardson, 2006).

Drei dieser Nebenwirkungskomplexe (Durchfälle, Hautausschläge, Muskelkrämpfe und Muskelschmerzen) wollen wir aus naturheilkundlicher Sicht kommentieren und erprobte Therapieansätze vorstellen, die Sie dabei unterstützen sollen ihre Therapie fortzuführen und ihr Wohlbefinden zu steigern. Für die Therapie mit Lenalidomid ist dies besonders relevant, da das Medikament häufig über lange Zeit als Erhaltungstherapie verordnet wird. Hilfreiche naturheilkundliche Therapieansätze zu den übrigen aufgeführten Nebenwirkungen finden

Wir haben uns auf diese 3 Symptomkomplexe konzentriert, da sich die Behandlungsansätze durchaus von Ansätzen in anderen Therapiesettings unterscheiden. Informationen dazu, was Sie bei z.B. Übelkeit, Verstopfung oder auch Polyneuropathie für sich tun können finden Sie in den entsprechenden Patienteninformationen zu diesen Themen.

Durchfälle (Diarrhoen)

Diarrhoen können nicht nur sehr unangenehm sein, sondern führen insbesondere in der Langzeittherapie häufig zu Dosisreduktionen oder auch Therapieunterbrechungen. Bei oralen Therapien stellt sich zudem immer die Frage, ob die entsprechenden Medikamente wirklich gut aufgenommen werden bei verkürzter Passagezeit. Eine mögliche Ursache für Diarrhoen unter Lenalidomid könnte ein so genanntes Gallensäureverlustsyndrom sein. Nach klinischen Erfahrungen und vielversprechenden empirischen Versuchen mit einer spezifischen Therapie, wurde in 2014 im angesehenen Fachjournal *Blood* über eine Patientenfallserie berichtet bei der das Symptom „Diarrhoe“ und mögliche kausale Therapieansätze wissenschaftlich im Rahmen einer Pilotstudie untersucht wurde (Pawlyn, 2014). Bei einem Großteil der Patienten wurde mittels Atemgastest eine bakterielle Fehlbesiedlung festgestellt, die jedoch nicht auf Antibiotikagaben ansprach. Bei ebenfalls 75% der Patienten konnte laborchemisch ein schweres Gallensäureverlustsyndrom festgestellt werden, bei den übrigen 25 % zumindest leichte Ausprägung eines Gallensäureverlustes. Im Rahmen der Studie konnte bestätigt werden, dass eine Reduktion des Nahrungsfettanteils auf 20% der Gesamtkalorienmenge, sowie die Einnahme eines Gallensäure-bindenden Medikamentes in 50% der Patienten zu einer Normalisierung der Verdauung führte. Bei den übrigen Patienten kam es zumindest zu einer Verbesserung der Symptome. Dosisreduktionen von Lenalidomid konnten vermieden werden.

Doch was passiert eigentlich bei einem Gallensäureverlustsyndrom? Die Leber produziert Galle, die in der Gallenblase gespeichert wird. Nach einem fetthaltigen Essen entleert sich die Gallenblase und die Gallenflüssigkeit gelangt in den Dünndarm, um Fette zu binden und deren Verdauung zu verbessern. Am Ende des Dünndarms werden die Gallensäuren wieder aufgenommen und über das Blut zurück zur Leber transportiert und wiederverwertet. Mehr als 90% der Gallensäuren können so recycelt werden. Gelangen Gallensäuren aber in den Dickdarm (z.B. bei einem Dünndarmüberwucherungssyndrom, nach Darmoperationen oder auch durch bestimmte Medikamente begünstigt), wo sie nicht hingehören, werden sie von den dort ansässigen Dickdarmbakterien verstoffwechselt und reizen die Dickdarmschleimhaut, was wiederum zu Durchfällen führen kann. Meist ist dann auch nicht nur die Wiederaufnahme von Gallensäuren am Ende des Dünndarms gestört, sondern auch die Aufnahme von Vitamin B 12, fettlöslichen Vitaminen und Fetten, sowie Mineralstoffen.

Es macht daher unserer Einschätzung nach Sinn bei Diarrhoen unter Revlimid® die Gallensäureausscheidung im Stuhl zu bestimmen oder aber zumindest empirisch einen Versuch mit einer Gallensäurebindenden Therapie zu unternehmen. Neben den schulmedizinisch zur

Verfügung stehenden Medikamenten zur Gallensäurebindung existieren auch naturheilkundliche Ansätze, die Patienten nutzen können.

Sehr bewährt, insbesondere bei nur mild ausgeprägtem Gallensäureverlustsyndrom, haben sich **Flohsamenschalen** (z.B. Flosa® oder auch Mucofalk®; Start mit 1 TL nach den Hauptmahlzeiten, bei ausbleibendem Erfolg auf 1 EL nach den Mahlzeiten erhöhen). Das Pulver sollte in einem Glas Wasser angerührt und dann sehr rasch getrunken werden. Zu Beginn kann es zu einer vorübergehenden Verschlechterung der Beschwerden kommen, da sich der Darm oftmals erst an die zusätzlichen **Ballaststoffe** gewöhnen muss. Diese stellen einen klaren Vorteil im Vergleich zu konventionellen Gallensäurebindern dar, da sie über die gesunden Ballaststoffe, die als Futter für unsere Darmbakterien dienen und zu entzündungshemmenden Fettsäuren verstoffwechselt werden, einen zusätzlichen Mehrwert mitbringen. Bei bekannten Engstellen im Magen-Darm-Trakt sollte Flohsamen nicht eingesetzt werden.

Eine weitere gute Möglichkeit hierzu stellt **Heilerde** dar (z.B. Luvos® ultra oder magenfein; 1TL bis zu 1EL nach den Mahlzeiten). Heilerde trinkt man zusammen mit etwas Wasser. Wer nachts besonders starke Beschwerden hat, sollte eine zusätzliche Portion Flohsamenschalen oder Heilerde vor dem Zubettgehen einnehmen. Heilerde wirkt zusätzlich entzündungshemmend über enthaltene Mineralien und Spurenelemente. Bei schweren Nierenfunktionsstörungen Darmverschluss oder Verstopfung sollte keine Heilerde eingenommen werden.

Bei ausgeprägtem Gallensäureverlust sollte aber einem klassischen Gallensäurebinder der Vorzug gegeben werden.

Wenn bei Ihnen ein Gallensäureverlust vorliegt sollte zusätzlich eine **qualifizierte Ernährungsberatung** stattfinden, um über die richtige Auswahl und Menge an Nahrungsfetten den Therapieerfolg zu verbessern. Hier erhalten Sie auch gute Tipps welche Nahrungsmittel bei Diarrhoen eher vermieden werden sollten und welche besonders gut verträglich sind. Ferner sollten die Spiegel für **Vit B 12**, aber auch das fettlösliche **Vitamin D** überprüft werden.

WICHTIG

Da alle Gallensäurebinder nicht nur Gallensäuren, sondern auch wichtige Medikamente binden und so die Aufnahme in den Körper vermindern könnten, sollte der Abstand zu wichtigen Medikamenten (auch zu Lenalidomid) 3 Stunden betragen!

Da bei Patienten, die Lenalidomid einnehmen auch häufig eine bakterielle Fehlbesiedlung vorliegt, die die Symptome verstärken kann, sollte ggf. zusätzlich aus naturheilkundlicher Sicht über eine **gezielte mikrobiologische Therapie nach Mikrobiotaanalyse** diskutiert werden.

WICHTIG

Wenn Patienten niedrige Blutleukozyten aufweisen sind Probiotika, also Darmflorapräparate mit lebenden Bakterien kontraindiziert. Für diesen Fall kann auf ein



Schleimhauttherapeutikum aus lysierten Bakterien, die nicht mehr vermehrungsfähig sind ausgewichen werden (z.B. Colibiogen®, Hylak® oder Synerga®)

Hautausschlag (Exanthem)

Unter Therapie mit Lenalidomid kann es zu unangenehmen Hautausschlägen mit Juckreiz kommen, die Patienten in Erhaltungstherapie nachvollziehbar belasten und nicht selten zu Dosisreduktionen oder sogar Therapieunterbrechungen oder auch –abbrüchen führen (Nardone, 2013). Mutmaßlich ist die Wirkung von Lenalidomid auf das Immunsystem für diese Nebenwirkung verantwortlich. Die gängige Empfehlung ist eine Behandlung mit Antihistaminika oral bzw. topischen Steroiden, die jeweils entzündungshemmend und juckreizlindernd wirken. Die Beurteilung des Schweregrades ist besonders wichtig für die Wahl der richtigen Therapie und Lenalidomiddosierung zur Fortführung, so dass Patienten beim ersten Auftreten frühzeitig mit ihrem betreuenden Onkologen oder auch einem spezialisierten Dermatologen die nächsten Schritte besprechen sollten. Aus naturheilkundlicher Sicht macht es Sinn auf eine gute Hautpflege zur Vorbeugung zu achten. **Harnstoffhaltige Lotionen** haben sich hierbei sehr bewährt. Ebenfalls interessant sind medizinische Pflegeprodukte, die entzündungshemmende und juckreizlindernde Inhaltsstoffe besitzen. Aus der Therapie mit Bortezomib subkutan, Aber auch 5-Azacytidin subkutan sind Studienergebnisse zum Einsatz von topischem **Nachtkerzenöl** bekannt (Platzbecker, 2010; Auberger, 2013). Die enthaltene gamma-Linolensäure wirkt entzündungshemmend und immunmodulierend. In der WHO Monografie wird die Nachtkerze zur symptomatischen Behandlung bei Neurodermitis empfohlen. Das Committee on Herbal and Medicinal Products (HMPC) empfiehlt Nachtkerzenöl zur symptomatischen Linderung von Juckreiz. Ein weiterer naturheilkundlicher Ansatz wer die lokale Therapie mit einem **Betulin-reichen Birkenrindenextrakt (z.B. Imlan ®)**, der ebenfalls juckreizlindernd und entzündungshemmend wirkt.

In Apotheken sind medizinische Hautpflegeserien mit Nachtkerzenöl bzw. Betulin erhältlich, die unserer Erfahrung nach sehr hilfreich bei Lenalidomid induzierten Hautreizungen nach Rücksprache mit dem betreuenden Ärzteteam eingesetzt werden können (z.B.: Eubos Haut Ruhe, Intensivcreme Mittagsblume von Dr. Hauschka, Rosatum Heilsalbe von WALA®).

WICHTIG

Bevor Sie Hautpflegeprodukte großflächig anwenden, sollte die Verträglichkeit immer erst an einer kleinen Stelle überprüft werden.

Muskelkrämpfe und Muskelschmerzen (Spasmen, Myalgien)

Patienten berichten unter Lenalidomid häufig über schmerzhafte Muskelkrämpfe und -schmerzen. In vielen, aber nicht allen Fällen führt **Magnesium** zu einer Linderung der Symptome. Der Pathomechanismus ist noch nicht ganz verstanden. Neben Mineralstoffmangel wird auch eine zu Grunde liegende Neuropathie diskutiert. Ein Blick auf das Thema Magnesium macht unserer Einschätzung nach dennoch aus verschiedenen Gründen Sinn:



Normalerweise nimmt der Körper zwischen 35 und 55% des Magnesiums aus der Nahrung auf. Bei sehr fettreicher Nahrung bzw. mangelnder Fettresorption, wie z.B. im Falle eines Gallensäureverlustes kann Magnesium oftmals nicht ausreichend resorbiert werden, was eine mögliche Ursache für das gehäufte Auftreten von Muskelkrämpfen unter Lenalidomid sein könnte. Die während der Fettverdauung freigesetzten Fettsäuren, aber auch Gallensäuren können mit Magnesium unlösliche Salze bilden und die Aufnahme deutlich reduzieren.

Der Serummagnesiumspiegel ist oft nicht alleine aussagekräftig für die Magnesiumversorgung, da er nur ca. 1% der im Körper vorhandenen Magnesiummenge repräsentiert (Shils, 1997). Kommt es im Serum zu einem merklichen Abfall wird Magnesium aus den Speichern in Knochen, Muskulatur und Gewebe freigesetzt. Erst wenn diese Speicher auch zunehmend geleert sind fällt der Serummagnesiumspiegel ab (Biesalski, 2019). In der Niere werden insgesamt 95% des filtrierten Magnesiums wieder rückresorbiert.

Magnesiumverluste können über die Nieren (z.B. durch bestimmte Immunsuppressiva, durch einige Antibiotika, durch Diuretika), aber auch bei länger anhaltenden Diarrhoen und insbesondere bei entzündlichen Veränderungen der Darmschleimhaut auftreten.

Die probatorische Einnahme von Magnesium bei Muskelkrämpfen macht unserer Einschätzung nach daher Sinn. Die Weltgesundheitsorganisation WHO empfiehlt eine Dosierung von mindestens 300 mg pro Tag, um einen bestehenden Mangel langfristig auszugleichen. Das Auffüllen der Speicher dauert ca. 4 Wochen. Wichtig erscheint die gute Auswahl eines geeigneten Präparates, da sich die Bioverfügbarkeit je nach Präparat deutlich unterscheidet. Nach gängiger Lehrmeinung geht man derzeit davon aus, dass die gut löslichen **organischen Verbindungen** (Citrat, Aspartat, Aspartat-hydrochlorid, Glutamat, Orotat) deutlich effektiver zu sein scheinen (Walker, 2003; Firoz, 2001). Die höchsten Resorptionsraten zeigten sich im tierexperimentellen Modell mit Magnesiumgluconat.

WICHTIG

Je mehr Magnesium wir mit einer Einzeldosis zuführen, umso weniger nimmt der Körper davon auf, so dass eine Magnesiumzufuhr unbedingt 2-3x/Tag in kleineren Portionen erfolgen sollte (Fine, 1991). Das verringert auch die Auftretenswahrscheinlichkeit von Durchfällen, die eine mögliche Nebenwirkung darstellen

Zusätzlich berichten Patienten über eine gute Linderung der Beschwerden unter Einreibungen mit spezifischen Schmerzölen zur Lockerung und Entspannung der Muskulatur (z.B. Aconit Schmerzöl, WALA® oder Doloplant®). Enthaltene ätherische Öle aus Pfefferminze, Eukalyptus, Rosmarin, Kampfer und Lavendel wirken schmerzlindernd, entzündungshemmend, entkrampfend und entspannend. Auch mit Hilfe von Akupunktur oder Akupressur lässt sich häufig eine Verbesserung der Symptomlast erreichen.

Literaturverzeichnis

- Auberger, J. 2013.** Topical evening primrose oil for reduction of bortezomib-induced skin reactions. *Ann Hematol.* 2013, 92:995-996.
- Biesalski, HK. 2019.** Ernährungsmedizin. *Georg-Thieme Verlag.* 2019.
- Fine, KD. 1991.** Intestinal absorption of magnesium from food and supplements. *J Clin Invest.* 1991, 88: 396-402.
- Firoz, M. 2001.** Bioavailability of US commercial magnesium preparations. *Magnesium Res.* 2001, 14: 257-262.
- Lindberg, JS. 1990.** Magnesium bioavailability from magnesium citrate and magnesium oxide. *J Am Coll Nutr.* 1990, 9: 48-55.
- Mühlbauer, B. 1991.** Magnesium-L-aspartate-HCl and magnesium-oxide: bioavailability in healthy volunteers. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* . 1991, 40: 437– 438.
- Nardone, B. 2013.** Risk of Rash Associated With Lenalidomide in Cancer Patients: A Systematic Review of the Literature and Meta-analysis. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2013, 4:424-429.
- Pawlyn, C. 2014.** Lenalidomide-induced diarrhea in patients with myeloma is caused by bile acid malabsorption that responds to treatment. *Blood.* 2014, 124 (15): 2467-68.
- Platzbecker, U. 2010.** Reduction of 5-azacitidine induced skin reactions in MDS patients with evening primrose oil. *Ann Hematol.* 2010, 89: 427-428.
- Richardson, PG. 2006.** A randomized phase 2 study of lenalidomide therapy for patients with relapsed or relapsed and refractory multiple myeloma. *Blood.* 2006, S. 108 (10): 3458-3464.
- Shils, M.E. 1997.** Magnesium. . *Handbook of Nutritionally Essential Mineral Elements* . 1997.
- Walker, AF. 2003.** Mg citrate found more bioavailable than other Mg preparations in a randomised, double-blind study. *Magnesium Res.* 2003, 16: 183-191.