

Unterstützende Infusionen in der integrativen Onkologie bei Brustkrebs und gynäkologischen Krebserkrankungen – Bericht über die Zufriedenheit der Patientinnen sowie über selbstberichtete Wirkungen und Nebenwirkungen

Supportive Infusions in Integrative Breast and Gynecological Oncology – Report on Patients' Satisfaction and Self-reported Effects and Side Effects



Autoren

Carolin C. Hack¹, Sophia Antoniadis¹, Matthias W. Beckmann¹, Anna Lisa Brandl¹, Peter A. Fasching¹, Janina Hackl¹, Hanna Langemann¹, Stock Katja², Natalie Weber¹, Anna-Katharin Theuser¹

Institute

- 1 Department of Gynecology and Obstetrics, Erlangen University Hospital, Comprehensive Cancer Center Erlangen – European Metropolitan Area Nuremberg (CCC ER-EMN), Friedrich Alexander University of Erlangen-Nuremberg, Erlangen
- 2 Department of Pharmacy, Erlangen University Hospital, Erlangen

Schlüsselwörter

Krebs, gynäkologische Onkologie, Brustkrebs, Vitamine, Infusion, Nahrungsergänzungsmittel, Mikronährstoffe, integrative Medizin, komplementäre und alternative Medizin

Key words

cancer, gynecological oncology, breast cancer, vitamins, infusion, dietary supplements, micronutrients, integrative medicine, complementary and alternative medicine

eingereicht 30. 7. 2018

revidiert 14. 9. 2018

akzeptiert 5. 10. 2018

Bibliografie

DOI <https://doi.org/10.1055/a-0754-2923>

Geburtsh Frauenheilk 2018; 78: 1129–1138 © Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York | ISSN 0016-5751

Korrespondenzadresse

Carolin C. Hack, MD
Department of Gynecology and Obstetrics, Erlangen University Hospital, Comprehensive Cancer Center Erlangen – European Metropolitan Area Nuremberg (CCC ER-EMN), Friedrich Alexander University of Erlangen-Nuremberg Universitätsstraße 21–23, 91054 Erlangen
carolin.hack@uk-erlangen.de

Supporting Information:
<https://doi.org/10.1055/a-0754-2923>

ZUSAMMENFASSUNG

Hintergrund Während einer Krebstherapie leiden viele Patienten an Mangelernährung oder Vitaminmangel. Die Behandlung nährstoffbezogener Mangelzustände sollte daher eine Ernährungstherapie und gegebenenfalls auch eine orale oder intravenöse Substitution von Mikronährstoffen beinhalten. Über Infusionstherapien mit mehreren Nährstoffen liegen nur wenige Informationen vor. Das Ziel dieser Studie bestand in der Entwicklung standardisierter Infusionsprotokolle für die Infusion von Mikronährstoffen im Rahmen der integrativen Medizin (IMed-Infusionen) und der Beschreibung von Nebenwirkungen der Behandlung und der Therapiezufriedenheit der Patientinnen.

Methoden Für die IMed-Sprechstunde wurden in Zusammenarbeit mit der Apotheke des Universitätsklinikums Erlangen 4 spezielle Formulierungen für die intravenöse Anwendung entwickelt. Zwischen Oktober 2015 und Januar 2018 wurde eine retrospektive Querschnittsstudie durchgeführt, in der 45 Patientinnen mit gynäkologischen Krebserkrankungen oder Brustkrebs (BK) unter IMed-Infusionstherapie aufgenommen wurden. Von 20 Patientinnen wurden mithilfe

eines standardisierten Fragebogens zu IMed-Infusionen Nachbeobachtungsdaten erhoben.

Ergebnisse Während des Studienzeitraums wurden insgesamt 280 IMed-Infusionen verabreicht. Die meisten Patientinnen haben IMed-Regenerationsinfusionen erhalten (78%). Die Patientinnen litten in der Mehrzahl der Fälle an BK und wurden mit Chemotherapie behandelt. Die meisten Patientinnen gaben ein hohes oder sehr hohes Maß an Zufriedenheit mit der Organisation (60%), der allgemeinen Behandlung (65%) und der Beratung (85%) an. Über eine subjektive Besserung von krankheits- oder therapiebedingten Symptomen wie Fatigue, Polyneuropathie und Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit berichteten 70% der Patientinnen, während 75% eine subjektive Steigerung ihrer Lebensqualität angaben. Nebenwirkungen traten nur selten auf und waren leichter Natur.

Schlussfolgerungen Die Therapie mit IMed-Infusionen bei Frauen mit BK oder gynäkologischen Krebserkrankungen muss denselben Standards genügen wie Arzneimitteltherapien. Obwohl es sich bei Vitaminen um Nahrungsergänzungsmittel handelt, sind eine gründliche Erhebung der Anamnese sowie eine angemessene Aufklärung der Patientinnen unerlässlich. Hierfür haben sich standardisierte Vorgehensweisen, wie im Rahmen der IMed-Sprechstunde der Fall, als hilfreich erwiesen.

ABSTRACT

Background During cancer therapy, many patients suffer from malnutrition or vitamin deficiency. Treatment for nutrition-related deficiencies should therefore include nutritional therapy and possibly oral or intravenous substitution of mi-

cronutrients. Little information exists on multinutrient infusion therapies. The aim of this study was to develop standardized infusion protocols for integrative medicine infusions with micronutrients (IMed infusions) and to report on side effects of the treatment and patients' satisfaction with it.

Methods For the IMed consultancy service, four special formulas for intravenous use were developed in cooperation with the pharmacy at Erlangen University Hospital. A retrospective cross-sectional study was conducted between October 2015 and January 2018 in which 45 patients with gynecological or breast cancer (BC) and IMed infusion therapy were included. Follow-up data were obtained from 20 patients using a standardized questionnaire on IMed infusions.

Results A total of 280 IMed infusions were administered in the study period. The majority of the patients received an IMed regeneration infusion (78%). The majority of the patients had BC and were receiving chemotherapy. Most patients reported a high or very high level of satisfaction with the organization (60%), general treatment (65%) and counseling (85%). Subjective improvement in their disease-related and therapy-induced symptoms, such as fatigue, polyneuropathy and physical efficiency, was reported by 70% of the patients, while 75% reported a subjective increase in quality of life. Side effects were rare and minor.

Conclusions Therapy with IMed infusions in women with BC or gynecological cancer requires the same standards set for drug therapy. Although vitamins represent dietary supplements, appropriate assessment of the patient's medical history is needed and patients must receive appropriate information. For this purpose, standardized processes, as in the context of an IMed consultancy service, are helpful.

Einleitung

Bei der integrativen Medizin handelt es sich um ein ganzheitliches Behandlungskonzept, das die konventionelle evidenzbasierte Medizin um erfahrungsbegründete komplementäre Therapien ergänzt und damit einen kombinierten medizinischen Behandlungsansatz bietet [1–3].

Die integrative Medizin erfreut sich insbesondere bei Krebspatienten einer besonders hohen Beliebtheit, wobei 38–60% der Patienten in Europa, den USA und Australien über die Anwendung der integrativen Medizin berichten [4]. Insbesondere Patientinnen mit Brustkrebs oder gynäkologischen Krebserkrankungen wünschen sich ein ganzheitliches Behandlungskonzept [8, 9], und in dieser Patientengruppe liegt die Anwendung der Komplementär- und Alternativmedizin (CAM) Berichten zufolge bei nicht weniger als 73,3%, je nach Lokalisation und Stadium der Erkrankung [5–7]. Laut einer Erhebung unter deutschen Ärzten, die im Bereich der gynäkologischen Onkologie tätig sind, bestehen die häufigsten Empfehlungen im Bereich der integrativen Medizin neben körperlicher Bewegung in Ernährungsberatung und Ernährungstherapie mit Nahrungsergänzungsmitteln wie Mikronährstoffen und Vitaminen [11]. Das hohe Maß an Interesse, das Patienten und handelnde Ärzte der Ernährungstherapie und Supplementierung

mit Mikronährstoffen entgegenbringen, lässt sich durch Studien erklären, in denen sich gezeigt hat, dass die Plasmakonzentration von Antioxidanzien wie Vitamin C und Vitamin E während einer Chemotherapie abfällt, während gleichzeitig die Ausscheidung von Mikronährstoffen ansteigt [12]. Hinzu kommt, dass sich bei den Patienten häufig ein Mangel an Mikronährstoffen entwickelt, der wiederum Folge der häufigen Nebenwirkungen einer Krebsbehandlung ist. Angesichts von Übelkeit und Erbrechen oder Mukositis ist es den Patienten oftmals nicht möglich, sich in ausreichender Menge Mikronährstoffe und Vitamine zuzuführen. Gleichzeitig leiden viele Patienten als Nebenwirkung der Chemotherapie an Durchfall. Durch die verminderte Nährstoffaufnahme bei zugleich gesteigerter Nährstoffausscheidung kommt es bei Krebspatienten in vielen Fällen sogar zu einer Mangelernährung [13]. Die Ernährungstherapie in unserer Spezialsprechstunde für Integrative Medizin beinhaltet daher üblicherweise orale und intravenöse Mikronährstoffformulierungen im Rahmen eines kombinierten Behandlungskonzepts.

Zudem wurde die Hypothese aufgestellt, dass eine integrative Therapie mit Mikronährstoffen und Vitaminen die unerwünschten Nebenwirkungen konventioneller Krebsbehandlungen vermindern kann und die Lebensqualität der Patienten verbessert. In einer klinischen Dosisfindungsstudie der Phase I zur Beurteilung

von Vitamin-C-Infusionen bei Krebspatienten, die gleichzeitig eine Chemotherapie erhielten, blieb die Lebensqualität unter einer Dosierung von 0,6 g/kg stabil, während sich bei Patienten unter niedrigeren Vitamin-C-Dosierungen die körperliche Funktion verschlechterte [14]. Weitere klinische Studien und Beobachtungsstudien haben gezeigt, dass die Nebenwirkungen einer konventionellen Chemotherapie durch eine Vitamin-C-Behandlung vermindert werden konnten, während sich zugleich die Lebensqualität verbesserte; ein Nutzen hinsichtlich des Tumorsprechens oder Überlebens wurde jedoch nicht festgestellt, und insgesamt kann der Wert von Vitamin-C-Infusionen während einer Krebstherapie gegenwärtig weder bewiesen noch widerlegt werden [15, 16]. Zu anderen Infusionstherapien mit mehreren Nährstoffen liegen nur wenige Informationen vor. Bei dem von Dr. John Myers entwickelten Myers-Cocktail handelt es sich um eine Mischung aus verschiedenen Vitaminen – Ascorbinsäure, Pyridoxinhydrochlorid, Dextran, Hydroxycobalamin, Thiaminhydrochlorid – und Mineralstoffen wie Magnesium, Kalzium und anderen Spurenelementen. Die ursprüngliche Zusammensetzung des Cocktails wurde häufig verändert. Patienten berichteten nach Behandlung mit dem Myers-Cocktail über eine Steigerung von Energie und Wohlbefinden und eine Linderung ihrer Fatigue, was vermutlich auf eine Verbesserung des zellulären Energiestoffwechsels zurückzuführen ist [17, 18].

Um diesem Bedarf gerecht zu werden, wurde im Jahr 2014 in der Abteilung Gynäkologie und Geburtshilfe des Universitätsklinikums Erlangen die Spezialsprechstunde für Integrative Medizin (IMed-Sprechstunde) ins Leben gerufen. Die Sprechstunde verfügt über ein standardisiertes Verfahren zur Erhebung der Anamnese und Durchführung der klinischen Untersuchung der Patientinnen sowie zur Entwicklung eines individuellen integrativen Behandlungsplans. Die Patientinnen werden dabei von gynäkologischen Onkologen behandelt, die auch über eine spezielle Ausbildung in Naturheilkunde und komplementärer Medizin verfügen. Mit diesem Ansatz ist es möglich, den Patientinnen einen qualitativ hochwertigen Versorgungsstandard zu bieten und gleichzeitig sicherzustellen, dass sämtliche ausgewählten komplementären Behandlungen auf die konventionelle Therapie abgestimmt sind [10].

Das Ziel der vorliegenden Studie bestand in der Entwicklung von standardisierten Infusionsprotokollen für Vitamin- und Mikronährstoffinfusionen, die in das Portfolio der IMed-Sprechstunde aufgenommen werden sollen. In diesem Kontext wurden einerseits die Zufriedenheit der Patientinnen mit der Infusionsbehandlung im Rahmen der integrativen Medizin (IMed-Infusionen) und andererseits die von den Patientinnen berichteten Wirkungen und Nebenwirkungen der IMed-Infusionen ausgewertet.

Methoden

Entwicklung der IMed-Infusionen

In Zusammenarbeit mit der örtlichen Apotheke des Universitätsklinikums Erlangen wurden für die IMed-Sprechstunde 4 spezielle Formulierungen für die intravenöse Infusion konzipiert. Um eine bestmögliche Produktqualität und -sicherheit zu gewährleisten, wurden die Formulierungen in Einklang mit der Guten Herstel-

lungspraxis entwickelt. Die Formulierungen der IMed-Infusionslösungen wurden so gewählt, dass sie eine wirksame und sichere Dosis von Vitaminen und Mikronährstoffen enthalten. Die Infusionslösungen mit mehreren Nährstoffen wurden am Tag der Verabreichung unter standardisierten Bedingungen in der Apotheke frisch zubereitet. Dabei wurden die speziellen Eigenschaften der jeweiligen Bestandteile berücksichtigt, etwa der schnelle Abbau von Vitaminen unter Einfluss von Hitze und Licht (Kühlung des Infusionsbeutels, rasche Lieferung und Verabreichung, kurze Lagerungszeit, lichtgeschützter Beutel). Vor der 1. Infusion haben alle Patientinnen ausführliche Informationen über die Zusammensetzung der Formulierungen und über mögliche, mit der Behandlung verbundene Risiken erhalten und mussten schriftlich in die Behandlung mit IMed-Infusionen einwilligen. Die Zusammensetzung der einzelnen Formulierungen ist in ► **Tab. 1** zusammenfassend dargestellt. Die IMed-Infusionen wurden in der IMed-Sprechstunde unter ärztlicher Überwachung verabreicht.

Neben den speziell entwickelten Formulierungen wird in der IMed-Sprechstunde auch das vorgefertigte Präparat Medivitan® angewendet. Alle IMed-Infusionen werden den Patientinnen als individuelle Gesundheitsleistungen angeboten. Die Empfehlung einer spezifischen IMed-Infusion richtet sich nach den von den Patientinnen in der IMed-Sprechstunde angegebenen Beschwerden und Symptomen sowie nach den individuellen Behandlungszielen. Bezüglich der Sicherheit werden auch die medizinische Anamnese und die aktuelle Krebsbehandlung berücksichtigt. Laborwerte und Ernährungszustand werden, sofern verfügbar, ebenfalls einbezogen.

Befragung der Patientinnen

Alle Patientinnen haben schriftlich in die Teilnahme eingewilligt. Der Prüfplan stand in Einklang mit der Deklaration von Helsinki und wurde von der örtlichen Ethikkommission zustimmend bewertet. Diese retrospektive Querschnittsbefragung wurde in der IMed-Sprechstunde der Abteilung Gynäkologie und Geburtshilfe des Universitätsklinikums Erlangen durchgeführt. Es wurde ein standardisierter Fragebogen zu IMed-Infusionen entwickelt, der zwischen dem 9. und 13. Oktober 2017 in einer Gruppe von 21 onkologischen Patientinnen validiert wurde. Diese wurden in der Abteilung Gynäkologie und Geburtshilfe des Universitätsklinikums Erlangen mit Zoledronsäure-Infusionen behandelt. Den Patientinnen wurde neben dem Original-Fragebogen ein Beurteilungsbogen ausgehändigt, in dem die Patientinnen um Angaben zur „benötigten Zeit für die Bearbeitung des Fragebogens“ sowie zur „Komplexität“ und „Verständlichkeit“ gebeten wurden. Die Patientinnen wurden außerdem gefragt, ob sie den „Fragebogen gut fanden“ oder Verbesserungsvorschläge hatten. Der ursprüngliche Fragebogen zu IMed-Infusionen wurde nach der Validierungsphase überarbeitet und in überarbeiteter Form für die endgültige Befragung verwendet.

Die Querschnittsbefragung erfolgte unter Patientinnen, die zwischen Oktober 2015 und Januar 2018 in der IMed-Sprechstunde mit IMed-Infusionen behandelt wurden – insgesamt 56 Patientinnen. Zwei Patientinnen wurden von der Analyse ausgeschlossen, da bei diesen andere Tumorentitäten vorlagen, und 4 Patientinnen sind vor der Nachbeobachtung verstorben. Weitere 2 Patientinnen mussten ausgeschlossen werden, da keine aus-

► **Tab. 1** Für die IMED-Infusionen verwendete Formulierungen.

	IMed-Immunitätsinfusion	IMed-Regenerationsinfusion	IMed-Vitalinfusion	IMed-Zellschutzinfusion
Formulierung	<ul style="list-style-type: none"> 15 g Ascorbinsäure 218,7 mg Magnesium (als Magnesiumaspartat) 250 ml Ringer-Laktat-Lösung 	<ul style="list-style-type: none"> 7,5 g Ascorbinsäure Thiaminhydrochlorid 200 mg Pyridoxinhydrochlorid-Cyanocobalamin 1 mg Kalzium 92,09 mg (als Calciumgluconat) 218,7 mg Magnesium (als Magnesiumaspartat) 250 ml Natriumchlorid-Lösung 0,9% 	<ul style="list-style-type: none"> 200 mg Procainhydrochlorid 500 ml Natriumchlorid-Lösung 0,9% Eine Dosissteigerung nach folgendem Schema ist möglich: <ul style="list-style-type: none"> – Infusion 1: 100 mg Procain + 20 ml Natriumhydrogencarbonat-Lösung 8,4% – Infusion 2: 200 mg Procain + 30 ml Natriumhydrogencarbonat-Lösung 8,4% – Infusion 3: 300 mg Procain + 40 ml Natriumhydrogencarbonat-Lösung 8,4% – Infusion 4: 400 mg Procain + 50 ml Natriumhydrogencarbonat-Lösung 8,4% – Infusion 5: 10 : 500 mg Procain + 60 ml Natriumhydrogencarbonat-Lösung 8,4% 	<ul style="list-style-type: none"> 1 Ampulle Ubichinon Heel® (homöopathisches Mittel) 218,7 mg Magnesium (als Magnesiumaspartat) 250 ml Natriumchlorid-Lösung 0,9%
Verabreichung	<ul style="list-style-type: none"> etwa 30 Minuten vor der Infusion 0,5–1,0 g Kalzium verabreichen über einen Zeitraum von 30 Minuten infundieren 	<ul style="list-style-type: none"> über einen Zeitraum von 60 Minuten infundieren 	<ul style="list-style-type: none"> über einen Zeitraum von 40 Minuten infundieren 	<ul style="list-style-type: none"> etwa 30 Minuten vor der Infusion 0,5–1,0 g Kalzium verabreichen über einen Zeitraum von 30 Minuten infundieren
empfohlene Dosis	<ul style="list-style-type: none"> eine Infusion pro Woche über einen Zeitraum von 10 Wochen nicht weniger als 3 Tage nach Anwendung der Chemotherapie verabreichen 	<ul style="list-style-type: none"> eine Infusion pro Woche über einen Zeitraum von 10 Wochen 	<ul style="list-style-type: none"> eine Infusion pro Woche über einen Zeitraum von 10 Wochen 	<ul style="list-style-type: none"> eine Infusion pro Woche über einen Zeitraum von 10 Wochen nicht weniger als 3 Tage nach Anwendung der Chemotherapie verabreichen
Wirkungen	<ul style="list-style-type: none"> stimulierend antioxidativ antiinflammatorisch immunmodulierend fördert die Wundheilung verbessert die allgemeine Balance 	<ul style="list-style-type: none"> stimulierend antioxidativ antiinflammatorisch immunmodulierend neuroprotektiv regenerierend 	<ul style="list-style-type: none"> stimulierend antiinflammatorisch anxiolytisch fördert die Durchblutung entsäuernd entspannend vitalisierend 	<ul style="list-style-type: none"> stimulierend antioxidativ verbessert die allgemeine Balance senkt den Cholesterinspiegel kardioprotektiv zellschützend
Vorsichtsmaßnahmen	<ul style="list-style-type: none"> regelmäßige Kontrolle der Nierenfunktion erwägen nicht anwenden bei Patienten mit Niereninsuffizienz, Oxalat-Urolithiasis oder Eisenspeichermangel 	<ul style="list-style-type: none"> sorgfältige Überwachung der kardialen Funktion bei älteren Patienten oder Patienten mit Herzinsuffizienz nicht anwenden bei Patienten unter Therapie mit Digoxin oder Digoxin, Patienten mit Niereninsuffizienz, Oxalat-Urolithiasis oder Eisenspeichermangel 	<ul style="list-style-type: none"> Patienten sorgfältig überwachen und guten Flüssigkeitsstatus und stabiles Herz-Kreislauf-System sicherstellen vor der Infusion Test auf Procain-Unverträglichkeit durchführen nicht bei Patienten mit Procain-Unverträglichkeit anwenden 	<ul style="list-style-type: none"> regelmäßige Kontrolle der Nierenfunktion erwägen nicht anwenden bei Patienten mit Niereninsuffizienz, Oxalat-Urolithiasis oder Eisenspeichermangel

fürliche Beratung und Erhebung der medizinischen Anamnese zur integrativen Medizin erfolgt waren. Bei 3 Patientinnen war die Nachbeobachtungszeit zu kurz, und die Befragung zu IMED-Infusionen hatte noch nicht stattgefunden. Die Analyse erfolgte schließlich auf Grundlage vollständiger Datensätze zu 45 Patientinnen mit gynäkologischen Krebserkrankungen oder Brustkrebs.

Die Patientinnen waren für die Aufnahme geeignet, wenn sie entweder an Brustkrebs oder an einer gynäkologischen Krebserkrankung litten, wie Karzinom der Ovarien, der Zervix, des Endometriums oder der Vulva.

Anhand der klinischen Unterlagen der Patientinnen wurden Informationen über die Merkmale der Patientinnen und der Tumo-

ren erhoben. Die Merkmale der Patientinnen sowie die Anwendung von Infusionen mit mehreren Nährstoffen wurden bei allen Patientinnen ausgewertet. Im Zuge der Befragung im Rahmen der Nachbeobachtung bearbeiteten die Patientinnen den validierten und standardisierten Fragebogen zu IMed-Infusionen. In der abschließenden Analyse wurden nur Patientinnen berücksichtigt, die den Fragebogen innerhalb von 4 Monaten nach der letzten Infusion mit mehreren Nährstoffen beantwortet hatten. Der Fragebogen enthielt 11 Items mit Fragen zur allgemeinen Zufriedenheit der Patientinnen mit der Behandlung und mit der Beratung zu IMed-Infusionen sowie zur subjektiven Einschätzung der Verträglichkeit und zur subjektiven Beurteilung der Besserung von Symptomen und der Lebensqualität (Anhang 1 und 2). Nachbeobachtungsdaten wurden bei 20 Patientinnen innerhalb von 4 Monaten erhoben. Bei den anderen 25 Patientinnen war die Nachbeobachtungszeit seit der letzten Infusion zu lang.

Die Zufriedenheit der Patientinnen mit den IMed-Infusionen wurde anhand einer 6-Punkte-Skala gemessen, wobei 1 der besten Bewertung („sehr zufrieden“) und 6 der schlechtesten Bewertung („sehr unzufrieden“) entsprach. Die Fragen zur Verträglichkeit der IMed-Infusionen oder zur Besserung der Symptome und der Lebensqualität wurden mithilfe einer 3-Punkte-Skala oder einfach durch die Antworten „Ja“ und „Nein“ erfasst. Mit „Ich weiß es nicht“ beantwortete Fragen wurden in der abschließenden Analyse nicht berücksichtigt. Alle Patientinnen wurden gefragt, ob bei ihnen während der Behandlung mit IMed-Infusionen Nebenwirkungen aufgetreten sind. Wurde diese Frage mit „Ja“ beantwortet, so wurden die Patientinnen um Angaben zur Art der Nebenwirkungen gebeten.

Die statistische Auswertung erfolgte mittels deskriptiver Analyse, einschließlich Berechnung der absoluten Zahlen und der Prozentwerte. Für die Analyse der Zufriedenheit der Patientinnen wurden die Medianwerte und die Spannweiten berechnet. Zudem wurden Faktoren beurteilt, die Einfluss auf die Verbesserung der Lebensqualität und Besserung von Symptomen besaßen. Alle Berechnungen erfolgten mit dem Statistikprogramm IBM SPSS, Version 21 (IBM Corporation, Armonk, New York, USA). Fehlende Daten wurden in der Analyse nicht berücksichtigt.

Ergebnisse

Merkmale der Patientinnen und der Tumoren

Die Analyse erfolgte auf Grundlage der vollständigen Datensätze von 45 Patientinnen mit gynäkologischen Krebserkrankungen oder Brustkrebs. Das Durchschnittsalter der Patientinnen lag bei 51,5 ($\pm 10,4$) Jahren, und ihr mittlerer Body-Mass-Index betrug 25,3 ($\pm 4,5$). Die meisten Patientinnen litten an Brustkrebs ($n = 36$; 80%); bei 8,9% der Patientinnen lag ein Ovarialkarzinom ($n = 4$), bei 6,7% ein Endometriumkarzinom ($n = 3$) und bei 2,2% ein Zervix- oder Chorionkarzinom (jeweils $n = 1$) vor. Die Behandlungssituation war in 33,3% der Fälle ($n = 15$) neoadjuvant, in 28,9% der Fälle ($n = 13$) adjuvant und in 17,8% der Fälle ($n = 8$) palliativ. 20% der Patientinnen ($n = 9$) befanden sich in der Nachsorge. Parallel zu den IMed-Infusionen erhielten als konventionelle Behandlung insgesamt 66,7% der Patientinnen eine Chemotherapie, 24,5% eine endokrine Therapie, 13,3% eine zielgerichtete Thera-

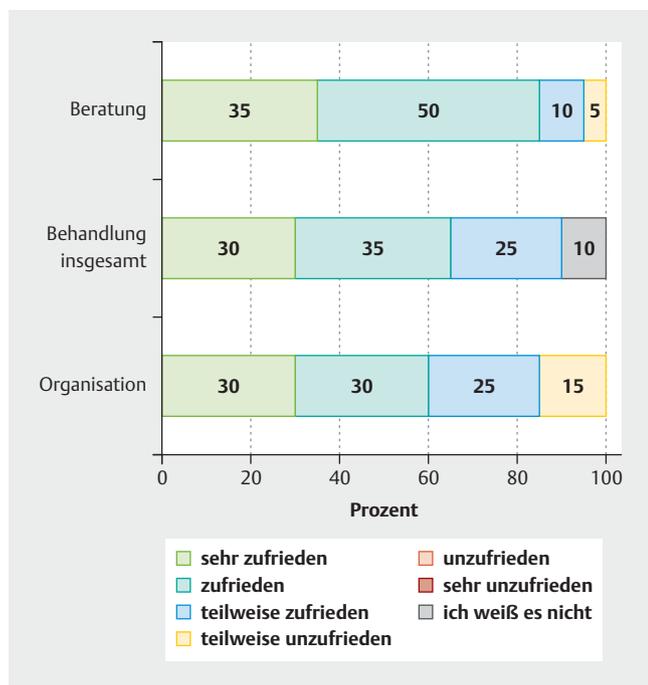
► **Tab. 2** Merkmale der Patientinnen und der Tumoren. Dargestellt sind Mittelwerte und Standardabweichung (SD) für kontinuierliche Variablen sowie Häufigkeiten und Prozentwerte für kategoriale Variablen ($n = 45$).

Merkmalsname	Mittel oder n	SD oder %
Alter (Jahre)	51,5	$\pm 10,4$
Body-Mass-Index (kg/m ²)	25,3	$\pm 4,5$
Krebsart		
▪ Brust	36	80,0
▪ Ovar	4	8,9
▪ Endometrium	3	6,7
▪ Zervix	1	2,2
▪ Chorion	1	2,2
▪ Vagina/Vulva	0	0
Therapiesituation		
▪ neoadjuvant	15	33,3
▪ adjuvant	13	28,9
▪ Nachsorge	9	20,0
▪ palliativ	8	17,8
Krebsbehandlung während der Infusionen (Mehrfachnennungen möglich)		
Chemotherapie	30	66,6
▪ Carboplatin + Paclitaxel	13	28,9
▪ Epirubicin/Cyclophosphamid + Paclitaxel	9	20,0
▪ Carboplatin + Paclitaxel + Epirubicin/Cyclophosphamid	2	4,4
▪ Andere	6	13,3
zielgerichtete Therapie/Angiogenese-Inhibitor	6	13,3
▪ Pertuzumab + Trastuzumab	4	8,9
▪ Bevacizumab	2	4,4
endokrine Therapie	11	24,5
▪ Letrozol	7	15,6
▪ Tamoxifen	3	6,7
▪ Anastrozol	1	2,2
Bisphosphonat	7	15,6
▪ Zoledronat	7	15,6

pie/Angiogenese-Inhibitoren und 15,6% eine Therapie mit Bisphosphonaten. Die Merkmale der Patientinnen und der Tumoren sind in ► **Tab. 2** aufgeführt.

Merkmale der Infusionen

Während des Studienzeitraums wurden insgesamt 280 Infusionen mit mehreren Nährstoffen appliziert. Am häufigsten – mit 165 Applikationen – wurde die IMed-Regenerationsinfusion angewendet, gefolgt von der IMed-Immunitätsinfusion mit 87 Applikationen und der IMed-Zellschutzinfusion mit 19 Applikationen. Damit erhielten 77,8% der Patientinnen IMed-Regenerationsinfusionen. 40% der Patientinnen wurde die IMed-Immunitätsinfusion und 17,8%



► **Abb. 1** Gesamtzufriedenheit der Patientinnen mit dem IMed-Infusionsangebot, hinsichtlich Behandlung und Organisation (n = 20).

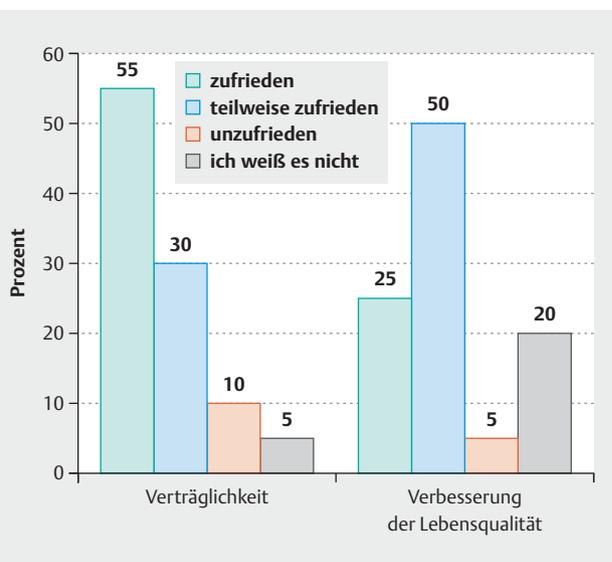
der Patientinnen wurde die IMed-Zellschutzinfusion empfohlen. Der Therapieplan mit den IMed-Infusionen wurde von 73,3% komplett absolviert, und 26,7% erhalten die IMed-Infusionstherapie weiterhin. Je nach IMed-Infusion wurden im Mittel bis zu 4 Infusionen je Patientin angewendet. Die Merkmale der Infusionen sind in ► **Tab. 3** ausführlich dargestellt.

Befragung im Rahmen der Nachbeobachtung

Insgesamt wurden 20 Patienten mit 104 Infusionen mit mehreren Nährstoffen im Rahmen der Nachbeobachtung befragt. Dabei gaben 60% der Patientinnen an, dass sie mit der Organisation der Sprechstunde zufrieden oder sehr zufrieden waren. Die allgemeine Behandlung und die Beratung wurden mit Zufriedenheitsraten von 65 und 85% ebenfalls als sehr gut bewertet (► **Abb. 1**). Die Patientinnen beurteilten die Verträglichkeit (Nebenwirkungen) der IMed-Infusionen in 55% der Fälle als zufriedenstellend und in 30% der Fälle als teilweise zufriedenstellend. 75% der Patientinnen berichteten über eine mindestens partielle Verbesserung ihrer Lebensqualität (► **Abb. 2**).

Im Hinblick auf die retrospektiv beurteilten Nebenwirkungen der Infusionen mit mehreren Nährstoffen wurden insgesamt nur leichte unerwünschte Ereignisse festgestellt (► **Tab. 4**). Bei den häufigsten Nebenwirkungen handelte es sich um gastrointestinale Beschwerden, Kopfschmerzen und Exanthem (1,9% von 104 Applikationen). Noch seltenere Nebenwirkungen bestanden in Übelkeit, Fatigue-Syndrom, Globus pharyngis, Husten, Kreislaufproblemen, Ödem und fälschlich erhöhten Blutzuckerwerten (1,0% von 104 Applikationen).

70% der Patientinnen berichteten über eine subjektive Besserung ihrer krankheitsbedingten und therapieinduzierten Symp-



► **Abb. 2** Zufriedenheit der Patientinnen mit IMed-Infusionen hinsichtlich Verträglichkeit und subjektiver Verbesserung der Lebensqualität (n = 20).

► **Tab. 3** Merkmale der IMed-Infusionen. Dargestellt sind Medianwerte und Spannweiten für kontinuierliche Variablen sowie Häufigkeiten und Prozentwerte für kategoriale Variablen (n = 45 Patientinnen).

Merkmale der Infusionen	n	%	Median	Spannweite
Gesamtzahl der Applikationen	280	100,0		
▪ IMed-Regenerationsinfusion	165	58,9		
▪ IMed-Immunitätsinfusion	87	31,1		
▪ IMed-Zellschutzinfusion	19	6,8		
▪ IMed-Vitalinfusion	7	2,5		
▪ Medivitan®	2	0,7		
Anzahl von Patientinnen mit:	45	100,0		
▪ IMed-Regenerationsinfusion	35	77,8		
▪ IMed-Immunitätsinfusion	18	40,0		
▪ IMed-Zellschutzinfusion	8	17,8		
▪ IMed-Vitalinfusion	4	8,9		
▪ Medivitan®	2	4,5		
Anzahl von Patientinnen mit:	45	100,0		
▪ Abgeschlossener Infusionstherapie	33	73,3		
▪ Laufender Infusionstherapie	12	26,7		
Anzahl von Infusionen/ Patientin:				
▪ IMed-Regenerationsinfusion			4	1–16
▪ IMed-Immunitätsinfusion			2	1–18
▪ IMed-Zellschutzinfusion			2,5	1–5
▪ IMed-Vitalinfusion			1,5	1–3
▪ Medivitan®			1	1

► **Tab. 4** Mit den Infusionen mit mehreren Nährstoffen assoziierte Nebenwirkungen (n = 104 Applikationen bei 20 Patientinnen). Häufigkeitskategorien: > 10%, sehr häufig; 1–10%, häufig; 0,1–1,0%, sporadisch; 0,01–0,1%, selten; < 0,01%: sehr selten.

Nebenwirkung	n	%
gastrointestinale Symptome	2	1,9
Exanthem	2	1,9
Kopfschmerzen	2	1,9
Übelkeit	1	1,0
Fatigue-Syndrom/Müdigkeit/Erschöpfung	1	1,0
fälschlich erhöhter Blutzuckerwert	1	1,0
Globus pharyngis	1	1,0
Husten	1	1,0
Kreislaufprobleme	1	1,0
Ödem	1	1,0

tome. Die Häufigkeit der Symptombesserungen ist in ► **Tab. 5** dargestellt. Die Auswertung hat außerdem gezeigt, dass insgesamt 70% der Patientinnen die IMed-Infusionen anderen Patienten klar empfehlen würden.

Diskussion

Die meisten Patientinnen in dieser Studie, die mit IMed-Infusionen behandelt wurden, litten an Brustkrebs und standen unter laufender Chemotherapie. In der klinischen Praxis handelte es sich bei der IMed-Regenerationsinfusion, der IMed-Immunitätsinfusion und der IMed-Zellschutzinfusion um die am häufigsten angewendeten Infusionen. Die meisten Patientinnen erfuhren eine subjektive Besserung ihrer Symptome, und dies bei einem günstigen Nebenwirkungsprofil.

Es ist bekannt, dass Brustkrebspatientinnen unter allen Krebspatienten das höchste Maß an Engagement und Initiative zeigen und häufig integrative Therapien anwenden [4, 6, 19, 20].

Wenn eine Infusionstherapie mit mehreren Nährstoffen angeboten wird, sollte diese unter standardisierten Bedingungen und nach einem standardisierten Protokoll erfolgen. Diese Empfehlung drückt sich in der hohen Zufriedenheit mit der Organisation und der Beratung sowie mit der IMed-Infusionstherapie insgesamt aus, die Patientinnen in einem standardisierten Behandlungssetting angeboten wurde. Um darüber hinaus ein hohes Maß an Sicherheit zu gewährleisten, müssen die Patientinnen eine auf den Einzelfall abgestimmte Aufklärung erhalten und Wechselwirkungen und Kontraindikationen ausgeschlossen werden, was bei Nahrungsergänzungsmitteln nicht immer der Fall ist. Insbesondere ist eine Beratung hinsichtlich der Sicherheit der integrativen Medizin und damit auch einer Behandlung mit mehreren Nährstoffen unerlässlich, da die Therapieprotokolle für Brustkrebs immer komplexer werden und neuartige Behandlungsoptionen wie CDK4-Inhibitoren, PARP-Inhibitoren oder Immuntherapien zunehmend Eingang in die klinische Routinepraxis finden [23]. Vitamininfusionen können in der Regel bei guter Verträglichkeit und Sicherheit gemeinsam mit einer Chemotherapie angewendet

► **Tab. 5** Subjektive Besserung von krankheitsbedingten und therapieinduzierten Symptomen (n = 20); Mehrfachnennungen waren möglich.

Symptom	n	%
Fatigue-Syndrom/Müdigkeit/Erschöpfung	7	35
Polyneuropathie	4	20
körperliche Leistungsfähigkeit	3	15
Übelkeit/Erbrechen	2	10
Allgemeinzustand	2	10
Zustand der Haut und Schleimhaut	2	10
Abgeschlagenheit	1	5

werden [15, 16]. In präklinischen Studien besaß die Chemotherapie zwar keinen Einfluss auf das pharmakokinetische Profil von Vitamin C im Plasma, doch wurde eine synergistische Zunahme der zytotoxischen Wirkungen der Chemotherapie in Tumorzellen festgestellt [16, 24]. Die parallele Anwendung von Vitamin C und Chemotherapie ging in klinischen Studien nicht mit einer erhöhten Toxizität einher [14, 16, 25]. Dies entspricht auch dem geringen Spektrum an Nebenwirkungen, das in dieser Studie beobachtet wurde. Diese Nebenwirkungen waren insgesamt leichter Natur.

Außerdem wurde in der Literatur darüber berichtet, dass insbesondere Chemotherapiepatienten versuchen, mithilfe der integrativen Medizin ihre Nebenwirkungen zu vermindern [21, 22]. Wir untersuchten daher die Fragestellung, ob bei unseren Patientinnen eine Besserung von Nebenwirkungen konventioneller Therapien und der selbstberichteten Lebensqualität erreicht werden konnte. Die Patientinnen berichteten vor allem hinsichtlich Fatigue/Müdigkeit und Erschöpfung über einen therapeutischen Nutzen. Auch gab die Mehrzahl der Patientinnen eine zufriedenstellende Verbesserung der Lebensqualität an. Dies entspricht den Beobachtungen in klinischen Studien, in denen die Anwendung von Vitamin-C-Infusionen bei Patienten mit Krebserkrankungen beurteilt wurde [15, 16]. Da die gesundheitsbezogene Lebensqualität von Brustkrebspatientinnen sowohl im adjuvanten als auch im metastasierten Behandlungssetting erheblich beeinträchtigt ist, muss die Verbesserung oder der Erhalt einer möglichst hohen Lebensqualität ein fortwährendes Behandlungsziel darstellen [26].

Über die Anwendung und den Einfluss von Infusionen mit mehreren Nährstoffen bei Patientinnen mit gynäkologischen Krebserkrankungen liegen nur wenige Informationen vor. Am intensivsten wurde bisher Vitamin C untersucht; die Datenlage zur intravenösen Anwendung von anderen Mikronährstoffen bei Krebspatienten ist jedoch begrenzt. Im Kontext einer Krebstherapie wurde insbesondere die Gabe von Vitamin C propagiert, und zwar wegen seiner antioxidativen und prooxidativen Effekte und seiner antiproliferativen Aktivität in vitro [27]. Einige Fallberichte und Beobachtungsstudien deuten auf einen Nutzen von hochdosierten

Vitamin-C-Infusionen hin, doch für eine zytotoxische Wirkung liegt nach wie vor keine klinische Evidenz vor. Bisher wurde in klinischen Studien, in denen gleichzeitig mit einer Chemotherapie Vitamin C angewendet wurde, weder eine Verbesserung der Zeit bis zur Tumorprogression noch eine Verlängerung des Gesamtüberlebens hinreichend nachgewiesen [16, 28–30].

Um den potenziellen Wirksamkeitsbereich zu erreichen, ist eine Plasmakonzentration von >10 mM/l erforderlich [28]. Bei höheren Plasmakonzentrationen sind keine zusätzlichen Vorteile zu erwarten [15, 28]. Es wurde eine Vitamin-C-Dosis von 1,5 g/kg 3-mal wöchentlich empfohlen, da sich diese Dosierung als sicher erwiesen hat [14, 24, 28].

In einer klinischen Pilotstudie der Phase I/II mit 25 Ovarialkarzinompatientinnen erhielten 13 Patientinnen hochdosiertes Vitamin C i.v. 2-mal wöchentlich zusätzlich zu einer konventionellen Behandlung mit Carboplatin und Paclitaxel. Unter der Behandlung mit Vitamin C zeigte sich eine Verringerung der Chemotherapie-Nebenwirkungen wie Neurotoxizität, Knochenmarktoxizität, Infektion, hepatobiliäre Toxizität, renale Toxizität sowie gastrointestinale und dermale Symptome [15, 31]. Ähnliche Wirkungen wurden auch bei Brustkrebspatientinnen beobachtet [32].

In Anbetracht der Publikationen über einen gewissen therapeutischen Nutzen von Vitamin-C-Infusionen wurde für die Anwendung im Rahmen der Sprechstunde für integrative Medizin die IMed-Immunitätsinfusion entwickelt. Vitamin C stimuliert das Immunsystem und wird daher für Patienten mit Infektanfälligkeit empfohlen, einer häufigen Nebenwirkung der Chemotherapie [33].

Der Myers-Cocktail wird zur Behandlung zahlreicher Erkrankungen empfohlen und ist bei Patienten mit Fibromyalgiesyndrom erwiesenermaßen mit einer klinischen Besserung assoziiert [34]. In das Portfolio von IMed-Infusionen wurde daher auch die IMed-Regenerationsinfusion, d.h. eine modifizierte Form des Myers-Cocktails, aufgenommen. Aufgrund der nachgewiesenen stimulierenden Wirkungen dieser Formulierung [17] wird diese für Patienten mit Fatigue und Antriebslosigkeit empfohlen. Fatigue zählt zu den häufigsten Nebenwirkungen einer Brustkrebstherapie, über die Patientinnen im Setting der integrativen Medizin berichten [35]. Dies erklärt auch, weshalb die IMed-Regenerationsinfusion bei unseren Studienpatientinnen die am häufigsten angewendete Infusion darstellt.

Es wurden 2 weitere IMed-Infusionsformulierungen entwickelt – die IMed-Vitalinfusion und die IMed-Zellschutzinfusion –, um auch für Patientinnen mit Angst oder dem Wunsch, ihren Herzzyklus zu unterstützen, eine integrative Behandlungsoption anbieten zu können. Sowohl die Linderung von Angst als auch eine Unterstützung der grundlegenden Körperfunktionen wie Herzzyklus oder -metabolismus werden von Krebspatientinnen häufig als gewünschte Behandlungsziele genannt [2].

In den IMed-Infusionsprotokollen wird allgemein eine Applikation von 10 Infusionen empfohlen. Allerdings belief sich die mediane Anzahl der bei Patientinnen angewendeten Infusionen lediglich auf 1–4, je nach Art der Infusion. Die Gründe für diese Diskrepanz bestehen darin, dass die Therapie mit IMed-Infusionen in einigen Fällen noch andauert und dass bei vielen Patientinnen ein Behandlungswechsel erfolgte. Ein weiterer Grund für die vorzeitige Beendigung der Behandlung mit IMed-Infusionen könnte fi-

nanzieller Natur sein, da die Kosten der Infusionen von den allgemeinen Krankenkassen nicht übernommen werden und daher von den Patientinnen selbst zu tragen sind.

Die vorliegende Studie weist verschiedene Stärken und Schwächen auf. Eine ihrer Stärken besteht darin, dass sie sich mit einem aktuellen, aber noch wenig erforschten Thema befasst. Die Infusionsprotokolle wurden gemeinsam mit der Krankenhausapotheke professionell entwickelt. Die Zubereitung und Applikation der Infusionen erfolgten unter standardisierten Bedingungen in einem standardisierten Setting, um den Patientinnen die größtmögliche Qualität und Sicherheit bieten zu können.

Allerdings war die Anzahl der aufgenommenen Patientinnen sehr gering. An der Befragung im Rahmen der Nachbeobachtung nahmen lediglich 20 Patientinnen teil. Diese Erhebung beruhte ausschließlich auf den Fragebögen von Patientinnen, die ihre letzte IMed-Infusion weniger als 4 Monate vor der Erhebung erhalten hatten oder deren Behandlung aktuell noch lief. Dementsprechend mussten wir zahlreiche Fragebögen von der Analyse ausschließen. Allerdings konnten wir durch diese Vorgehensweise gewährleisten, dass sich alle beurteilten Patientinnen noch in ausreichendem Maß an ihre IMed-Infusionen erinnern konnten, insbesondere im Hinblick auf die Nebenwirkungen und die Zufriedenheit. Die Analyse sollte daher mit einer größeren Gruppe von Patientinnen fortgeführt werden. Die Studie wurde ausschließlich in der Sprechstunde für integrative Medizin durchgeführt, die wiederum Teil eines spezialisierten Brustkrebszentrums an einer Universitätsklinik bildet; eine Kontrollgruppe existierte daher nicht. Obwohl die Sprechstunde allen Patientinnen offenstand, unabhängig davon, wo sie eine Krebsbehandlung erhielten, ist eine gewisse Verzerrung (Bias) hinsichtlich des Studienkollektivs nicht auszuschließen. Als weitere Schwächen sind das retrospektive Studiendesign sowie die rein deskriptive Statistik zu nennen. Die Daten wurden jedoch mithilfe eines validierten und standardisierten Fragebogens erhoben. Durch die direkte Kommunikation mit den Patientinnen im Rahmen der Befragungen war außerdem sichergestellt, dass diese alle Fragen richtig verstanden und den Fragebogen vollständig beantwortet haben, sodass eine hohe Datenqualität vorlag.

Angesichts der geringen Fallzahl und der kurzen Nachbeobachtungszeit lassen sich natürlich keine Schlussfolgerungen zur Wirksamkeit der Behandlung ziehen – insbesondere hinsichtlich der Verminderung der Nebenwirkungen der onkologischen Therapie und der Krebserkrankung an sich sowie hinsichtlich der Verbesserung der Lebensqualität. Allerdings handelte es sich bei der Zufriedenheit der Patientinnen mit der gebotenen Beratung, der Organisation der Sprechstunde, der Behandlung insgesamt und der Verträglichkeit der unterstützenden Infusionen sehr wohl um Parameter, die sich sehr gut beurteilen ließen.

Schlussfolgerung

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass eine Infusionstherapie mit mehreren Nährstoffen denselben Standards genügen muss wie eine Arzneimitteltherapie, und zwar sowohl hinsichtlich der Zubereitung als auch hinsichtlich der Verabreichung. Obwohl es sich bei Vitaminen meistens um Nahrungsergänzungsmittel handelt, sind eine gründliche Erhebung der Anamnese sowie eine

angemessene Aufklärung der Patienten unerlässlich. Hierfür haben sich standardisierte Vorgehensweisen, wie im Rahmen der spezialisierten IMed-Sprechstunde der Fall, als hilfreich erwiesen. Es sind jedoch weitere Studien erforderlich, um die Applikation von Infusionen mit mehreren Nährstoffen sowie deren Nutzen, Wirkungen und Sicherheit weiter zu untersuchen.

Danksagung

Unser Dank gilt allen Patientinnen, dem beteiligten Studienteam sowie dem Krankenhauspersonal. Der von N. Weber geleistete Beitrag zu dieser Publikation wurde als Bestandteil einer Dissertationsschrift zur Erlangung des Doktorgrads „Dr. med.“ erstellt. Teile der hier veröffentlichten Studie wurden für ihre Doktorarbeit an der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg (FAU) verwendet.

Interessenkonflikt

Peter A. Fasching hat Honorare von Pfizer, Novartis, Roche und Amgen erhalten. Carolin C. Hack hat Honorare von Roche erhalten. Alle anderen Autorinnen und Autoren haben nach eigenen Angaben keine Interessenkonflikte anzugeben.

Literatur

- [1] Consortium of Academic Health Centers for Integrative Medicine (CAHCIM). Academic Consortium for Integrative Medicine & Health, ed.; 2017. Online: <https://www.imconsortium.org/about/about-us.cfm>; Stand: 16.08.2017
- [2] Hack CC, Hüttner NBM, Paepke D et al. Integrative Medizin in der Gynäkologischen Onkologie – Möglichkeiten und Grenzen Teil 1. Senologie – Zeitschrift für Mammadiagnostik und -therapie 2014; 11: 217–226
- [3] Kalder M, Müller T, Fischer D et al.; Arbeitsgruppe Integrative Medizin (AG IMed) der AGO e.V. Begriffsdefinition, Gründung, Ziele und Perspektiven der AG Integrative Medizin. Geburtsh Frauenheilk 2015; 75: 532–536. doi:10.1055/s-0035-1546226
- [4] Horneber M, Bueschel G, Dennert G et al. How many cancer patients use complementary and alternative medicine: a systematic review and metaanalysis. Integr Cancer Ther 2012; 11: 187–203
- [5] Molassiotis A, Fernandez-Ortega P, Pud D et al. Use of complementary and alternative medicine in cancer patients: a European survey. Ann Oncol 2005; 16: 655–663
- [6] Molassiotis A, Scott JA, Kearney N et al. Complementary and alternative medicine use in breast cancer patients in Europe. Support Care Cancer 2006; 14: 260–267
- [7] Molassiotis A, Browall M, Milovics L et al. Complementary and alternative medicine use in patients with gynecological cancers in Europe. Int J Gynecol Cancer 2006; 16 (Suppl. 1): 219–224
- [8] Fremd C, Hack CC, Schneeweiss A et al. Use of complementary and integrative medicine among German breast cancer patients: predictors and implications for patient care within the PRAEGNANT study network. Arch Gynecol Obstet 2017; 295: 1239–1245
- [9] Hack CC, Fasching PA, Fehm T et al. Interest in Integrative Medicine Among Postmenopausal Hormone Receptor-Positive Breast Cancer Patients in the EvAluate-TM Study. Integr Cancer Ther 2017; 16: 165–175. doi:10.1177/1534735416668575
- [10] Hack CC, Hüttner NB, Fasching PA et al. Development and Validation of a Standardized Questionnaire and Standardized Diary for Use in Integrative Medicine Consultations in Gynecologic Oncology. Geburtsh Frauenheilk 2015; 75: 377–383
- [11] Klein E, Beckmann MW, Bader W et al. Gynecologic oncologists' attitudes and practices relating to integrative medicine: results of a nationwide AGO survey. Arch Gynecol Obstet 2017; 296: 295–301
- [12] Weijl NI, Hopman GD, Wipkink-Bakker A et al. Cisplatin combination chemotherapy induces a fall in plasma antioxidants of cancer patients. Ann Oncol 1998; 9: 1331–1337
- [13] Hack CC, Voiss P, Lange S et al. Local and Systemic Therapies for Breast Cancer Patients: Reducing Short-term Symptoms with the Methods of Integrative Medicine. Geburtsh Frauenheilk 2015; 75: 675–682
- [14] Hoffer LJ, Levine M, Assouline S et al. Phase I clinical trial of i.v. ascorbic acid in advanced malignancy. Ann Oncol 2008; 19: 1969–1974
- [15] Fritz H, Flower G, Weeks L et al. Intravenous Vitamin C and Cancer: A Systematic Review. Integr Cancer Ther 2014; 13: 280–300
- [16] Hoffer LJ, Robitaille L, Zakarian R et al. High-dose intravenous vitamin C combined with cytotoxic chemotherapy in patients with advanced cancer: a phase I–II clinical trial. PLoS One 2015; 10: e0120228
- [17] Gaby AR. Intravenous nutrient therapy: the “Myers’ cocktail”. Altern Med Rev 2002; 7: 389–403
- [18] Lonsdale D, Shamberger RJ, Stahl JP et al. Evaluation of the biochemical effects of administration of intravenous nutrients using erythrocyte ATP/ADP ratios. Altern Med Rev 1999; 4: 37–44
- [19] DiGianni LM, Garber JE, Winer EP. Complementary and alternative medicine use among women with breast cancer. J Clin Oncol 2002; 20: 345–385
- [20] Jacobson JS, Chetty AP. Complementary and alternative medicine in prostate cancer. Curr Oncol Rep 2001; 3: 448–452
- [21] Greenlee H, Neugut AI, Falci L et al. Association Between Complementary and Alternative Medicine Use and Breast Cancer Chemotherapy Initiation: The Breast Cancer Quality of Care (BQUAL) Study. JAMA Oncol 2016; 2: 1170–1176
- [22] Sweet E, Dowd F, Zhou M et al. The Use of Complementary and Alternative Medicine Supplements of Potential Concern during Breast Cancer Chemotherapy. Evid Based Complement Alternat Med 2016; 2016: 4382687
- [23] Lux MP, Janni W, Hartkopf AD et al. Update Breast Cancer 2017 – Implementation of Novel Therapies. Geburtsh Frauenheilk 2017; 77: 1281–1290
- [24] Du J, Cullen JJ, Buettner GR. Ascorbic acid: chemistry, biology and the treatment of cancer. Biochim Biophys Acta 2012; 1826: 443–457
- [25] Monti DA, Mitchell E, Bazzan AJ et al. Phase I evaluation of intravenous ascorbic acid in combination with gemcitabine and erlotinib in patients with metastatic pancreatic cancer. PLoS One 2012; 7: e29794
- [26] Wallwiener M, Simoes E, Sokolov AN et al. Health-related Quality of Life in Metastatic and Adjuvant Breast Cancer Patients. Geburtsh Frauenheilk 2016; 76: 1065–1073
- [27] Gonzalez MJ, Miranda-Massari JR, Mora EM et al. Orthomolecular oncology review: ascorbic acid and cancer 25 years later. Integr Cancer Ther 2005; 4: 32–44
- [28] Cabanillas F. Vitamin C and cancer: what can we conclude–1,609 patients and 33 years later? P R Health Sci J 2010; 29: 215–217
- [29] Riordan HD, Casciari JJ, Gonzalez MJ et al. A pilot clinical study of continuous intravenous ascorbate in terminal cancer patients. P R Health Sci J 2005; 24: 269–276
- [30] Stephenson CM, Levin RD, Spector T et al. Phase I clinical trial to evaluate the safety, tolerability, and pharmacokinetics of high-dose intravenous ascorbic acid in patients with advanced cancer. Cancer Chemother Pharmacol 2013; 72: 139–146
- [31] Ma Y, Chapman J, Levine M et al. High-dose parenteral ascorbate enhanced chemosensitivity of ovarian cancer and reduced toxicity of chemotherapy. Sci Transl Med 2014; 6: 222ra218

- [32] Jacobs C, Hutton B, Ng T et al. Is there a role for oral or intravenous ascorbate (vitamin C) in treating patients with cancer? A systematic review. *Oncologist* 2015; 20: 210–223
- [33] Leitlinienprogramm Onkologie der AWMF, Deutschen Krebsgesellschaft e.V. und Deutschen Krebshilfe e.V.; Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) e.V. Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms. AWMF Registernummer: 032–045OL. 4.0. 2017. Online: http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/LL_Mammakarzinom_Langversion_4.0.pdf; Stand: 01.02.2018
- [34] Ali A, Njike VY, Northrup V et al. Intravenous micronutrient therapy (Myers' Cocktail) for fibromyalgia: a placebo-controlled pilot study. *J Altern Complement Med* 2009; 15: 247–257
- [35] Hack CC, Hackl J, Huttner NBM et al. Self-reported Improvement in Side Effects and Quality of Life With Integrative Medicine in Breast Cancer Patients. *Integr Cancer Ther* 2018; 17: 941–951