

Faktenblatt: Glutamin

August 2021

Methode/ Substanz

Glutamin ist eine essentielle Aminosäure. Glutamin ist ein wesentlicher Nahrungsstoff für die Enterozyten. In diesem Zusammenhang wurde mehrfach die schützende Wirkung von Glutamin auf die gastrointestinale Schleimhaut während einer Chemotherapie beschrieben. Die verwendeten Dosierungen schwanken von 2g/ qm zu 30g täglich.

Glutamin wird aus dem Darm zu 50- 80% resorbiert. Nach Aufnahme von 0,1g pro kg Körpergewicht steigt der Plasmaspiegel um 50% an. Die de novo-Synthese kann in fast allen Geweben über das Enzyme Glutamin- Synthetase erfolgen.

Wirksamkeit in Bezug auf den Verlauf der Tumorerkrankung

Keine kontrollierten klinischen Studien.

Wirksamkeit als supportive Therapie

Mukositis

Ein systematisches Review mit Metaanalyse aus 2009 zeigte bei stammzelltransplantierten Patienten allenfalls einen Trend zu weniger Mukositis mit geringerem Opiatverbrauch. Die Gesamtmortalität bis Tag 100 war nicht unterschiedlich, jedoch bestand möglicherweise ein erhöhtes Risiko für einen Rückfall (Crowther, 2009).

In einem systematischen Review der Mucositis Study Group der MASCC kommen die Autoren zu der Schlussfolgerung, dass die Evidenz für den Einsatz von oralem

Glutamin zur Prävention der oralen Mukositis bei Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren, die eine Radiochemotherapie erhalten, spricht. Dagegen sprachen sie sich gegen eine intravenöse Therapie bei Hochdosis-Chemotherapie mit Stammzelltransplantation aus (Yarom, 2019).

Eine weitere Metaanalyse aus zwölf randomisierten kontrollierten Studien fasst die Wirkung einer oralen Elementardiät mit Aminosäuren und Mineralien, Glutamin und Zink zur Vermeidung der oralen Mukositis zusammen. Die meisten Studien zeigten einen Vorteil im Sinne einer Verzögerung des Auftretens der Mukositis und Verminderung des Schweregrades in der kombinierten Behandlung. Für Glutamin alleine ergab die Metaanalyse keine messbaren Effekte (de Meneses, 2020).

48 Kinder erhielten im Rahmen eine Therapie mit Hochdosis-Mtx bei ALL in einer doppel verblindeten Studie entweder orales Glutamin (400 mg/kg Körpergewicht pro Tag) oder Placebo an den Tagen der Chemotherapie und an mindestens 14 weiteren Tagen. Die orale Mukositis wurde täglich an jedem Behandlungstag bis zum Abschluss der Therapie bewertet und anhand der WHO-Skala verglichen. Sie trat mit 4,2% in der Glutamingruppe erheblich geringer als in der Placebogruppe auf (62,5%) (Widjaja, 2020).

SIRS

Von 326 Patienten mit Ösophaguskarzinom erhielten 189 Glutamin, Ballaststoffe und Oligosaccharide (GFO) postoperativ. Mittels Propensity Score Matching wurden 89 Patientenpaare ausgewählt. Es konnte gezeigt werden, dass die Dauer des systemic inflammatory response syndrome (SIRS) in der GFO deutlich kürzer als in der Kontrollgruppe war ($p=0,002$). Es finden sich keine Aussagen zur Verbesserung der postoperativen Morbidität, Mortalität oder Wirksamkeit der Therapie (Abe, 2019).

Dysphagie

Je 28 Patientinnen mit Mammakarzinom erhielten parallel zur Radiatio (GD 40-60 Gy) täglich 30 gr Glutamin oder Placebo. Die Toxizitäten hinsichtlich Dysphagie oder Hautreaktionen wurden gemäß den Bewertungskriterien für die Strahlentoxizität (RTOG) aufgezeichnet. Dysphagien vom Grad 1 (bzw. 2) traten bei 20 (bzw. 3)

Patientinnen der Vergleichsgruppe auf, in der Verum-Gruppe deutlich weniger. Auch Hauttoxizitäten wurden signifikant weniger diagnostiziert. Die Autoren kommen zu dem vorsichtigen Schluss, dass die Verwendung von Glutamin bei der Behandlung von Schluckbeschwerden und Hautreaktionen während der Strahlentherapie der Brust nützlich sein kann, um die Schwere der Toxizitäten zu reduzieren (Gul, 2020).

Ösophagitis

60 Patienten mit NSCLC unter Radiochemotherapie erhielten entweder prophylaktisch oral Glutamin 10 g dreimal täglich oder bildeten die Kontrollgruppe. Eine Ösophagitis Grad 2 oder 3 war seltener (6,7% vs. 53,4%. $p=0,004$) und trat später auf (nach 18,2 Tagen vs. 12,4 Tage; $p=0,027$). Weniger Patienten entwickelten ein Gewichtsverlust (20% vs. 73,3%; $p=0,01$). Es finden sich keine Angaben, ob sich das Behandlungsergebnis änderte (Chang, 2019).

Postoperativer Ernährungsstatus

Patienten erhielten nach Operation wegen eines gastrointestinalen Karzinoms eine parenterale Ernährung. Ein Teil erhielt zusätzlich Glutamin (0,4 g/kg/d). Der Ernährungsstatus wurde an Tag 1 und 7 erhoben. In der Glutamin-Gruppe erholte er sich signifikant besser ($p=0,008$), ebenso wurde die gastrointestinale Funktion besser während sie sich in der Kontrollgruppe verschlechterte ($p=0,0001$) (Beltran Chaidez, 2019).

Hand-Fuß-Syndrom

In einer offenen prospektiven Studie erhielten 25 meist männliche Patienten mit hepatozellulärem Karzinom unter Sorafenib ein Nahrungsergänzungsmittel mit beta-Hydroxy-beta-Methylbutyrat (HMB), L-Arginin und L-Glutamin. Sie wurden verglichen mit einer gleichgroßen historischen Gruppe, die ohne das Nahrungsergänzungsmittel behandelt wurden. Ein Hand-Fuß-Syndrom entwickelte sich bei 15/25 Patienten in der Kontrollgruppe (60%; HFSR Grad 1: 6, Grad 2: 7, Grad 3: 2) vs. 8/25 in der Supplementierung Gruppe (32%; HFSR Grad 1: 4, Grad 2: 4, Grad 3: 0; $p=0,047$,). Dosisreduktionen des Sorafenib und Outcome waren gleich (Naganuma, 2019).

Kontraindikationen

Es liegen keine Publikationen zu der Frage vor.

Fazit

Bei Kopf-Hals-Tumoren unter Radiochemotherapie scheint die orale Einnahme von Glutamin das Risiko des Auftretens einer klinisch relevanten Mukositis sowie einer Ösophagitis zu verringern. Dies führt zu einer vorsichtigen Empfehlung durch die MASCC. Weitere kleinere Studien scheinen eine Wirksamkeit zur Verringerung von Dysphagie naheulegen, die klinische Relevanz mit Auswirkungen auf die QoL bleibt unklar. Bei Kindern unter Hochdosis-Mtx verringert die Anwendung von Glutamin in einer Studie mit geringer Teilnehmerzahl das Auftreten einer Mukositis relevant. Angaben, inwieweit die Wirksamkeit der Therapie beeinflusst wird, finden sich allerdings nicht. Aufgrund der nicht auszuschließenden negativen Effekte des Glutamins unter einer alleinigen Chemotherapie raten wir von dieser Kombination ab.

Literatur

1. Crowther M, Avenell A, Culligan D. Systematic review and meta-analyses of studies of glutamine supplementation in haematopoietic stem cell transplantation. *Bone marrow transplantation* 2009; 44(7), 413-425.
2. Yarom N, Hovan A, Bossi P et al. Systematic review of natural and miscellaneous agents for the management of oral mucositis in cancer patients and clinical practice guidelines-part 1: vitamins, minerals, and nutritional supplements. *Support Care Cancer* 2019; 27(10), 3997-4010. doi:10.1007/s00520-019-04887-x
3. de Meneses AG, Normando AGC, Porto de Toledo I, Reis PED, Guerra ENS. Effects of oral supplementation in the management of oral mucositis in cancer patients: A meta-analysis of randomized clinical trials. *J Oral Pathol Med* 2020; 49(2), 117-125. doi:10.1111/jop.12901
4. Widjaja NA, Pratama A, Prihaningtyas R, Irawan R, Ugrasena I. Efficacy Oral Glutamine to Prevent Oral Mucositis and Reduce Hospital Costs During Chemotherapy in Children with Acute Lymphoblastic Leukemia. *Asian Pacific journal of cancer prevention : APJCP* 2020; 21(7), 2117-2121. doi:<http://dx.doi.org/10.31557/APJCP.2020.21.7.2117>

5. Abe T, Hosoi T, Kawai R et al. Perioperative enteral supplementation with glutamine, fiber, and oligosaccharide reduces early postoperative surgical stress following esophagectomy for esophageal cancer. *Esophagus* 2019; 16(1), 63-70. doi:10.1007/s10388-018-0630-z
6. Gul SK, Tepetam H, Bicakci BC, Demircioglu F, Yaprak G. The effect of the wound healing properties of glutamine on skin toxicities and esophagitis in breast cancer radiotherapy. *Gazi Medical Journal* 2020; 31(2), 174-177. doi:<http://dx.doi.org/10.12996/gmj.2020.44>
7. Chang SC, Lai YC, Hung JC, Chang CY. Oral glutamine supplements reduce concurrent chemoradiotherapy-induced esophagitis in patients with advanced non-small cell lung cancer. *Medicine (Baltimore)* 2019; 98(8), e14463. doi:10.1097/md.00000000000014463
8. Beltran Chaidez YL, Reyes Barretero DY, Flores Merino MV, Jaimes Alpizar E, de Anda Torres VY, Dominguez Garcia Mf. Effect of parenteral glutamine in patients with gastrointestinal cancer undergoing surgery. *Nutr Hosp* 2019; 36(1), 5-12. doi:10.20960/nh.1816
9. Naganuma A, Hoshino T, Ohno N et al. beta-Hydroxy-beta-methyl Butyrate/L-Arginine/L-Glutamine Supplementation for Preventing Hand-Foot Skin Reaction in Sorafenib for Advanced Hepatocellular Carcinoma. *In Vivo* 2019; 33(1), 155-161. doi:10.21873/invivo.11452

Die Faktenblätter sind nach Kriterien der Evidenzbasierten Medizin erstellt. Angaben beziehen sich auf klinische Daten, in ausgewählten Fällen werden präklinische Daten zur Evaluation von Risiken verwendet. Um die Informationen kurz zu präsentieren, wurde auf eine abgestufte Evidenz zurückgegriffen. Im Falle, dass systematische Reviews vorliegen, sind deren Ergebnisse dargestellt, ggf. ergänzt um Ergebnisse aktueller klinischer Studien. Bei den klinischen Studien wurden bis auf wenige Ausnahmen nur kontrollierte Studien berücksichtigt. Die Recherche erfolgte systematisch in Medline ohne Begrenzung des Publikationsjahres mit einer Einschränkung auf Publikationen in Deutsch und Englisch.