

## Faktenblatt: Glutamin

August 2022

### 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).

In einer Metaanalyse reduzierte Glutamin im Vergleich zu Placebo signifikant die Inzidenz von durch Chemotherapie oder Strahlentherapie induzierter oraler Mukositis Grad 3 und 4 (RR, 0,53; 95% CI, 0,32–0,88). In der Subgruppenanalyse gilt dies für orale Glutamingabe (RR, 0,56; 95% KI, 0,34–0,92) und eine mittlere oder niedrige Glutamin-Tagesdosis (RR, 0,58; 95% KI, 0,44–0,77; RR, 0,53; 95 % KI, 0,28–0,94). Glutamin verursachte eine grenzwertig signifikante Reduktion des Risikos einer durch Strahlentherapie induzierten oralen Mukositis Grad 3 und 4 (RR, 0,75; 95 % CI, 0,58–0,99) und insbesondere ihre Prävention (RR, 0,51; 95 % CI, 0,28–0,94) (Peng, 2021).

In einem systematischen Review mit Metaanalyse zum Nutzen einer Glutamin-Supplementierung auf orale Mukositis, die eine Chemotherapie (CT) und/oder Strahlentherapie (RT) erhalten, wurden 15 RCTs mit 988 Teilnehmern eingeschlossen. Glutamin reduzierte nicht das Auftreten der Mukositis (RR 0,94), aber es reduzierte den Schweregrad (SMD -0,73) und das Auftreten einer schweren Mukositis (RR 0,41). Darüber hinaus reduzierte Glutamin die Häufigkeit des Einsatzes von Opioid-Analgetika (RR 0,84), der Notwendigkeit von enteraler Ernährung (RR 0,46), Krankenhausaufenthalten (RR 0,39) und Behandlungsunterbrechungen (RR 0,49) aufgrund einer oralen Mukositis (Tang, 2022).

## **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 einen Gewichtsverlust (20% vs. 73,3%;  $p=0,01$ ). Es finden sich keine Angaben, ob sich das Behandlungsergebnis änderte (Chang, 2019).

In einer anderen Studie wurden Patienten mit fortgeschrittenen bösartigen Tumoren des Thorax aufgenommen, die gleichzeitig eine Chemotherapie/Strahlentherapie oder eine Strahlentherapie allein erhielten, mit Strahlendosen für die Speiseröhre  $\geq 45$  Gy. Die Patienten wurden randomisiert (1:1) und erhielten zweimal täglich 4g Glutamin oder Glycin als Placebo. Zum Zeitpunkt der Zwischenanalyse waren 53 Patienten eingeschlossen. Es gab keinen Unterschied in der Ösophagitis. Die Studie wurde nach einer Zwischenanalyse wegen Futiliy beendet (Alshawa, 2021).

## **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. Die klinische Relevanz mit Auswirkungen auf die QoL bleibt unklar. Angaben, inwieweit die Wirksamkeit der Therapie beeinflusst wird, finden sich allerdings nicht. Aufgrund der nicht auszuschließenden negativen Effekte des Glutamins auf die Wirksamkeit einer Chemotherapie raten wir von dem Einsatz mit dieser Indikation 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, Ariyawardana A, Jensen SB, Gobbo M 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. Peng T-R, Lin H-H, Yang L-J, Wu T-W. Effectiveness of glutamine in the management of oral mucositis in cancer patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Support Care Cancer*. 2021; 29(8): 4885-4892. doi:<https://dx.doi.org/10.1007/s00520-021-06060-9>
4. Tang G, Huang W, Zhang L, Wei Z. Role of Glutamine in the Management of Oral Mucositis in Patients with Cancer: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Nutrition and cancer*. 2022; 74(2): 482-495. doi:<https://dx.doi.org/10.1080/01635581.2021.1889623>
5. Abe T, Hosoi T, Kawai R, Uemura N, Higaki E, An B 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. Alshawa A, Cadena AP, Stephen B, Reddy A, Mendoza TR, McQuinn L et al. Effects of glutamine for prevention of radiation-induced esophagitis: a double-blind placebo-controlled trial. *Investigational new drugs*. 2021; 39(4): 1113-1122. doi:<https://dx.doi.org/10.1007/s10637-021-01074-w>
9. 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
10. Naganuma A, Hoshino T, Ohno N, Ogawa Y, Murakami T, Horiguchi S 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.