

Das Potential komplementärmedizinischer Maßnahmen als Add On im perioperativen Management



INTERDISZIPLINÄRE VISZERALMEDIZIN
13. März 2019– Campus Großhadern

Klinik Bad Trissl / Oberaudorf / Oberbayern
Innere Medizin II / Integrative Onkologie



Ärzte Zeitung online, 17.08.2018



Schlechtere Überlebenschancen

Wenn Komplementärmedizin für Krebskranke tödlich wird

Krebspatienten, die zusätzlich zu einer etablierten Therapie unbewiesene Heilverfahren nutzen, haben wohl schlechtere Überlebenschancen. Die Erklärung ist aber eher nicht in der Komplementärmedizin selbst zu suchen.

Von Beate Schumacher



Kommentieren (1)



???

Unklare Terminologie

Abgrenzung

zur

Alternativmedizin

erforderlich!

Komplementärmedizin

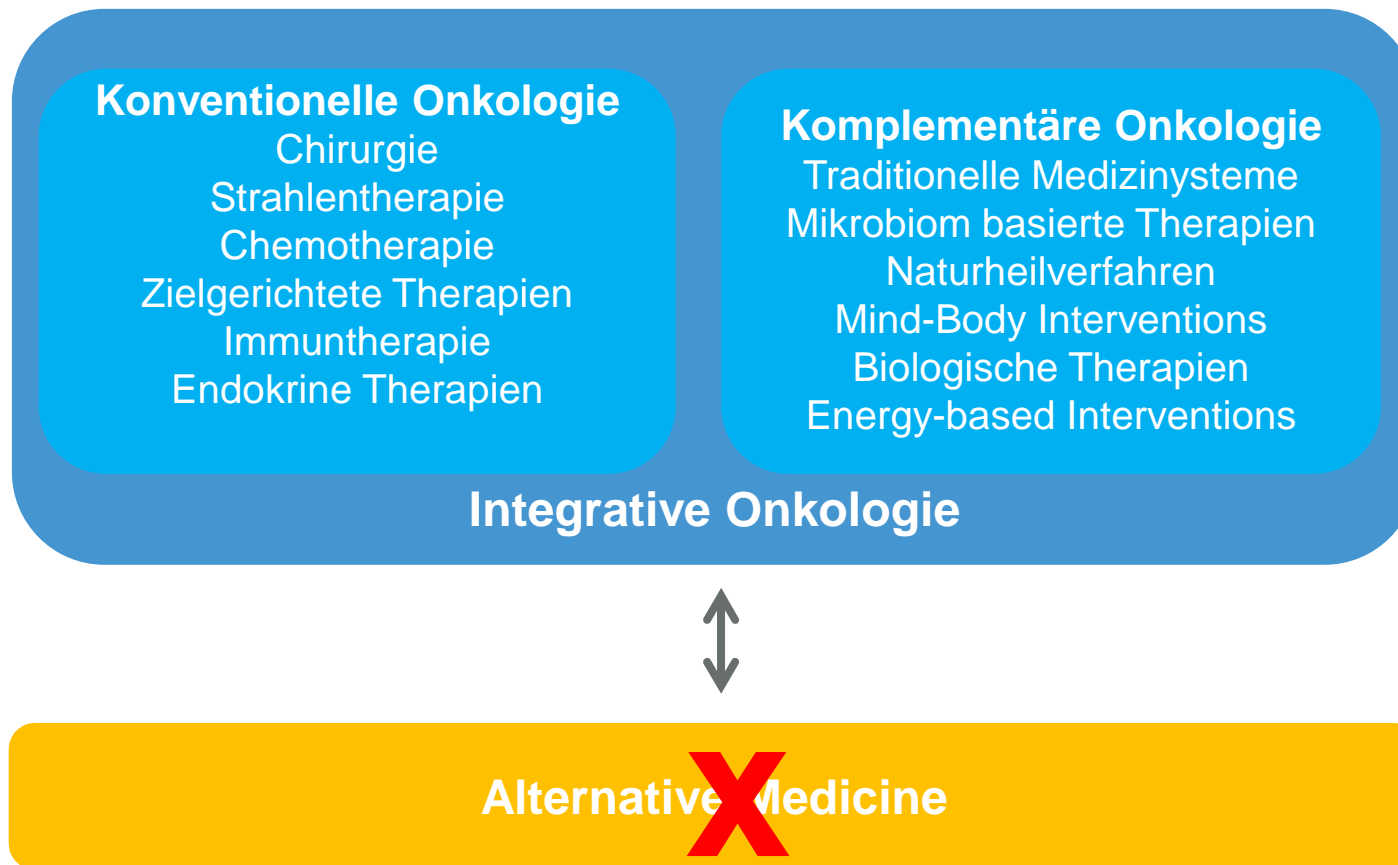
verstärkt Compliance /

Adhärenz

Komplementärmedizin

reine Supportivmedizin

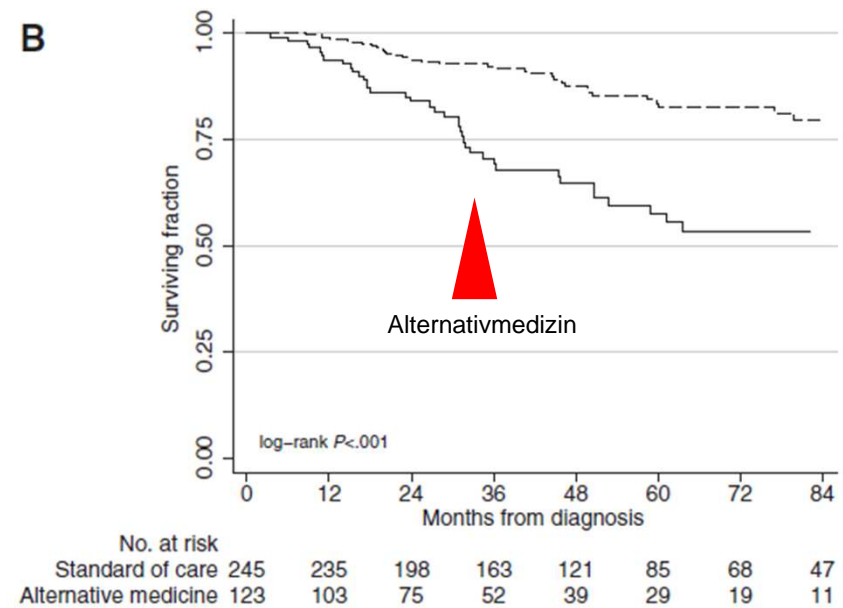
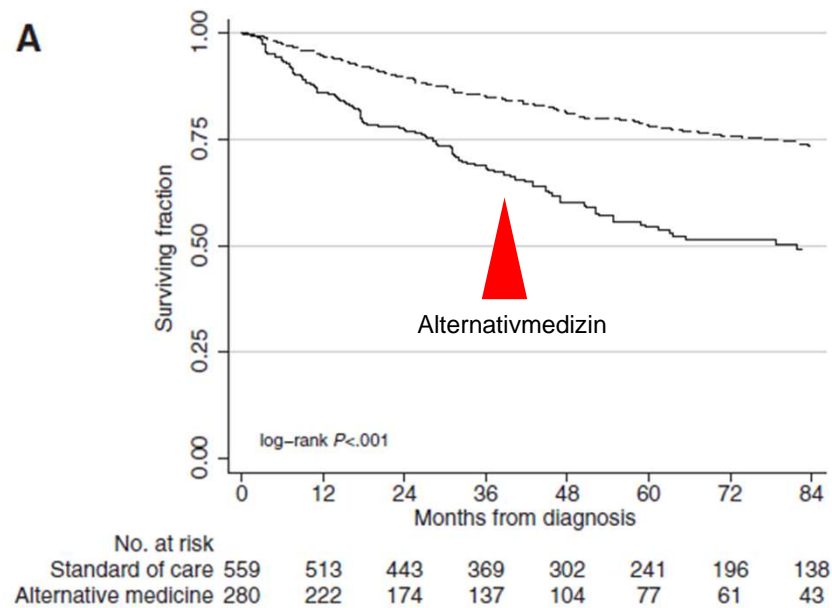
Integrative Onkologie versus Alternativmedizin



Hack, C.C., et al.: Integrative Medizin in der gynäkologischen Onkologie – Möglichkeiten und Grenzen Teil 1. TumorDiagn. U. Ther. 35: 337 – 344 (2014)

Nur Alternativmedizin = schlechtere Prognose / Outcome

280 AM patients vs. 560 CCT patients. (A) All patients. (B) Breast cancer patients. Treatment of cancer patients **with only alternative medicine and without any conventional cancer therapy** is associated with **greater risk of death!**



Johnson, S.B., et al.: Use of alternative medicine for cancer and its impact for survival. JNCI J. Natl. Cancer Inst. 110(1): dx145 (2018)



Repertoire und Erwartungen an Komplementärmedizin

Evidenz ?

Patienten	Behandlungsalternative	---
Ärzte / Patienten	Therapieoptimierung / Performance	+++
Ärzte / Patienten	Nebenwirkungsmanagement	++
Patienten	Rezidivprophylaxe	---
Ärzte / Patienten	Mikrobiom / Immunsystem	+++
Ärzte / Patienten	Selbsthilfekonzzept Compliance	+++
Ärzte / Patienten	Beratungskompetenz / Pluralität	+++

Literatur Komplementärmedizin in der Chirurgie

Naturheilverfahren und Komplementärmedizin in der Chirurgie
Ein systematisches Review, Dtsch Arztebl Int 2018; 115(49): 815-21;
Lederer, Ann-Kathrin

**60% der chirurgischen Patienten wünschen eine
komplementärmedizinische Beratung**

Die Thematik wird aber nur selten angesprochen?

**Die häufige Selbstmedikation geht mit der Gefahr von
Wechselwirkungen, besonders bei pflanzlichen
Präparaten einher**

Naturheilverfahren und Komplementärmedizin in der Chirurgie
Ein systematisches Review, Dtsch Arztebl Int 2018; 115(49): 815-21;
Lederer, AK

Akupunktur/Akupressur

Übelkeit, Erbrechen, Schmerzen = positive Effekte

Ingwer

beschleunigte Magenentleerung, keine Prophylaxe

Übelkeit + Erbrechen postoperativ

Baldrian, Hopfen und Lavendel

Linderung Schlafstörungen und Ängste nicht sicher

Naturheilverfahren und Komplementärmedizin in der Chirurgie
Ein systematisches Review, Dtsch Arztebl Int 2018; 115(49): 815-21;
Lederer, AK

Musiktherapie

Linderung Stress, Unruhe, Angst und Schmerzen

Wundmanagement mit Honig

kein sicherer Effekt

Mikrobiomanalyse und Rekonstitution

interessanter Ansatz, noch wenige Daten?

Module Komplementärmedizin

Ernährung / Lifestyle-Performance

Mikronährstoffversorgung

Interaktionen / Safety

Mikrobiom / Pathobiom

Psychosoziale Betreuung

Falldarstellung met **CRC**

Ernährungs-Assessment

Nutrition Risk Screening

Bioelektronische Impedanzanalyse

Perioperatives Ernahrungmanagement

Ernahrungsedukation

Lebensstil – Coaching

Sport und Bewegungstherapie

auch perioperativ

Perioperatives
Management
komplementär

Ernährungs-Assessment / Nutrition Risk Assessment

Bioelektronische Impedanzanalyse = BIA-Messung

Individuelle Ernährunganamnese / **Medikamentenanamnese**

Algorithmus
diagnostischer
und
therapeutischer
Optionen

Mikrobiom – Analyse / Stuhl

Ernährungsberatung / Ernährungscoaching / Intervention

Erwägung Einsatz Präbiotika / Multispecies Probiotika

Diagnostik kritische Mikronährstoffe / Labor

Ausgleich von Mikronährstoffdefiziten

periOP Sport und Bewegungstherapie / Physiotherapie

Lebensstil - Beratung / Coaching
Psychoonkologischer Support



Ernährungsassessment

Nutritional Risk Screening (NRS 2002)

Impaired nutritional status		Severity of disease (↑ increase in requirements)	
Score		Score	
Absent: 0	Normal nutritional status	Absent: 0	Normal nutritional requirements
Mild: 1	Wt loss >5 % in 3 mths or food intake below 50 - 75% of normal requirement in preceding week.	Mild: 1	Hip fracture, Chronic patients, in particular with acute complications cirrhosis, COPD*. Chronic haemodialysis, diabetes, oncology
Moderate: 2	Wt loss >5 % in 2 mths or BMI 18.5 - 20.5 + impaired general condition or food intake 25 - 60 % of normal requirement in preceding week.	Moderate: 2	Major abdominal surgery, Stroke, Severe pneumonia, hepatologic malignancy
Severe: 3	Wt loss >5 % in 1 mths (>15 % in 3 mths) or BMI <18.5 + impaired general condition or food intake 0 - 25 % of normal requirement in preceding week.	Severe: 3	Head injury, Bone marrow transplantation, Intensive care patients (APACHE >10)

Score (nutritional status) + score (disease severity) = Total score:

Adjustment for age: if ≥ 70 years: add 1 to total score above

→ Age-adjusted total score

Bioelektronische Impedanzanalyse



Messung der
Körperkompartimente
q6-8w

Module Komplementärmedizin

Ernährung / Lifestyle-Performance

Mikronährstoffversorgung

Interaktionen / Safety

Mikrobiom / Pathobiom

Psychosoziale Betreuung

Falldarstellung met **CRC**

Was sind **kritische** Mikronährstoffe ?

Folsäure

Vitamin K

Vitamin C

Selen

Coenzym Q10

Zink

B -Vitamine

L-Carnitin

Vitamin B 1

Magnesium

Vitamin B 12

Vitamin D

Speicherkapazität ↓ Verbrauch ↑ geringe Aufnahme ↓

Ursachen für Mikronährstoff - Defizite

Mangelernährung bei Krebs

Perioperative Mangelernährung / Diagnostik / **Adipöse Sarkopenie**

Makronährstoffmangel = Mikronährstoffmangel

Geringe Speicherkapazität z. B. wasserlöslicher Vitamine

Appetitlosigkeit / Übelkeit / Erbrechen / Durchfall

Vermehrte Ausscheidung von kritischen Mikronährstoffen

Wechselwirkungen mit Chemotherapeutika

Interaktionen / Störung der Biosynthese = L-Carnitin

Erhöhter Bedarf bei hohem Verbrauch = Selen

Erhöhter intraoperativer Bedarf / Verbrauch



Wechselwirkungen zwischen medikamentöser Tumorthherapie und Mikronährstoffen

EGF-Rezeptorblockade durch anti-EGFR-MAB



Magnesiummangel
auch Hypokaliämie / Hypocalcämie

Mechanismus

Mg⁺⁺ Rückresorption in der Niere via Ionenkanal TRPM6

EGF-Rezeptoren auch in der Niere vorhanden

EGFR-Blockade = verminderte Expression TRPM6

Magnesiumverlust / Mg-Wasting

Relevanz = verkürzte Überlebenszeit

Patient Deficiency Management

Defizite kritischer Mikronährstoffe detektieren

Selen Selenoproteinsynthese / NFkappaB-Antagonist ...

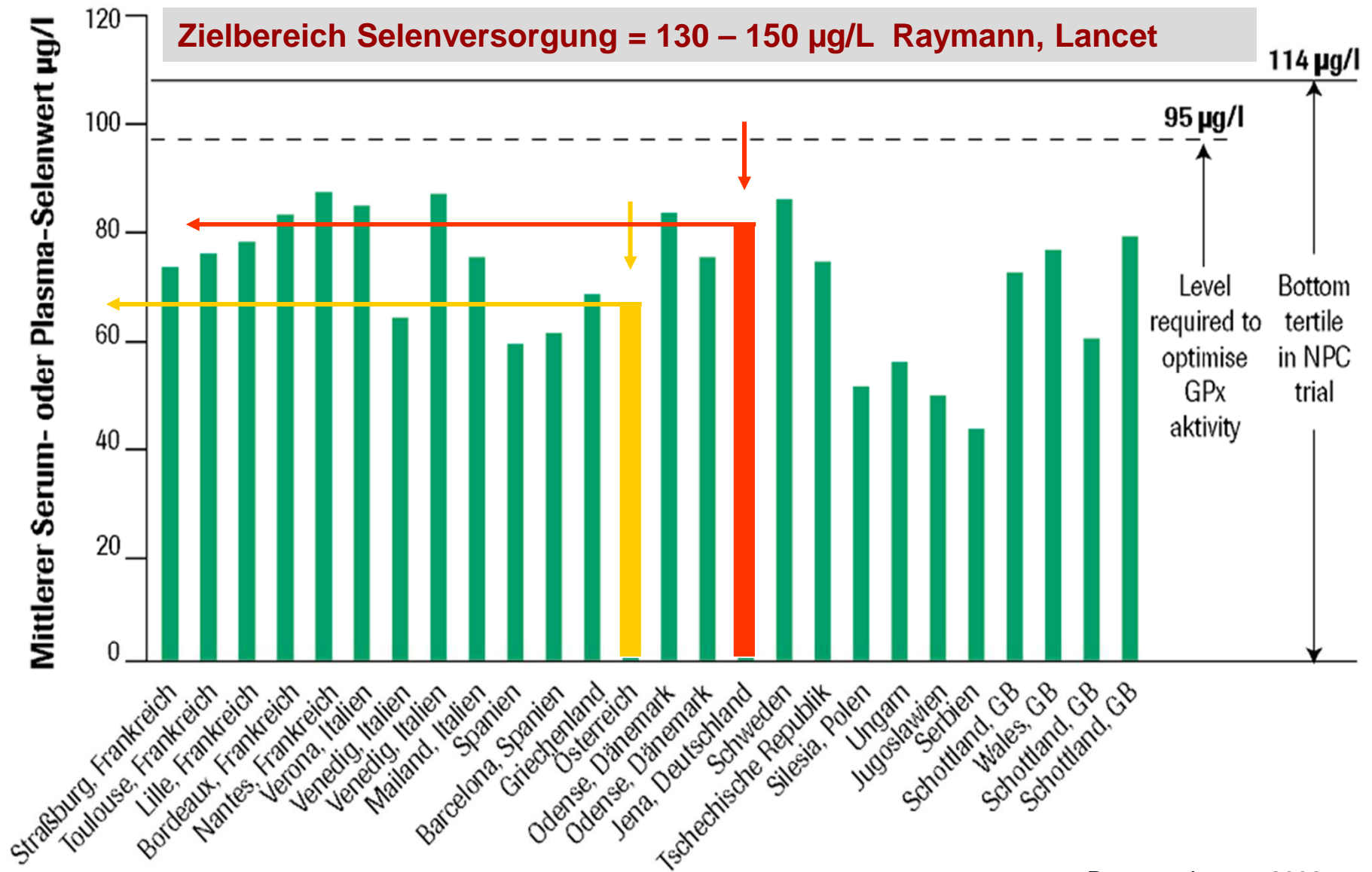
Vitamin D Bone / Immunsystem / Zelldifferenzierung ...

Thiamin Cofaktor Pyruvat-Dehydrogenase = Energie-
Stoffwechsel / AcetylCoA

Defizite Mikronährstoffe effektiv substituieren

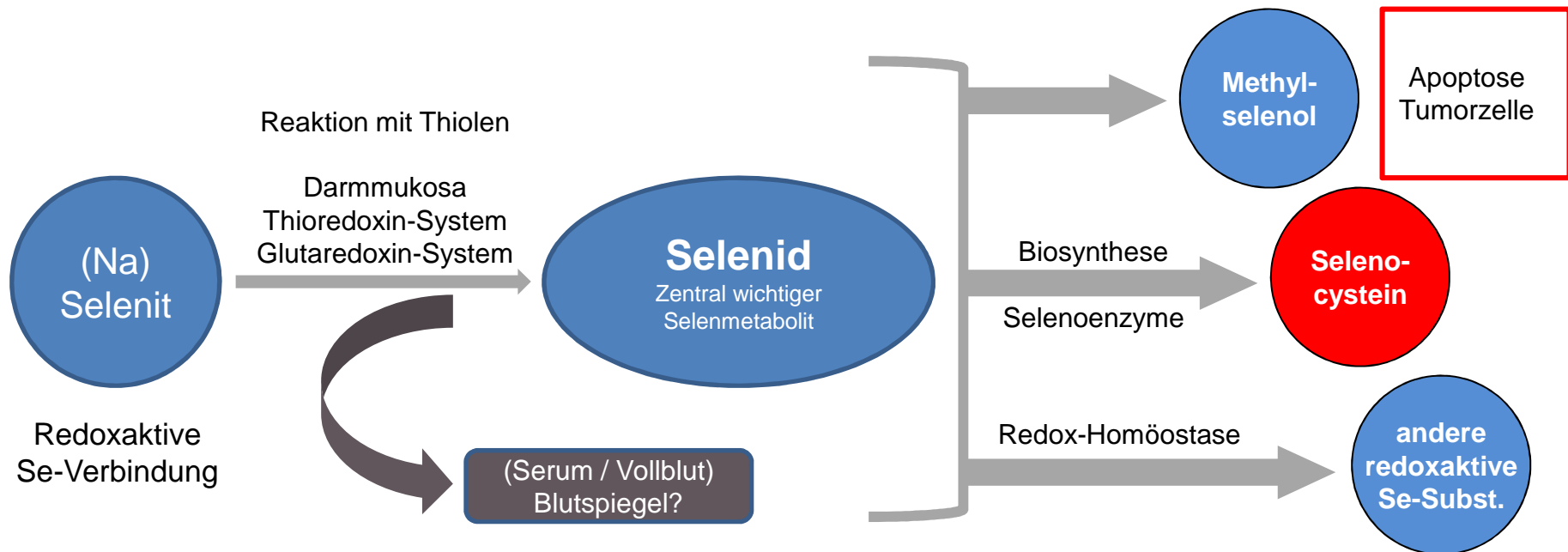
pharmakologische / supranutritive Dosierungen:
Selen als Natriumselenit 2000 bis 4000 µg/d
perioperativ? SUSTAIN Trial Cardiac Surgery

Mittlere Serum- oder Plasma-Konzentrationen in Europa verglichen mit den Selenspiegeln aus der NPC-Studie (Clark et al. 1996) bzw. dem Level für eine optimale Aktivität der Plasma-Glutathionperoxidase



Biologische Funktionen von Selen

Selenit als redoxaktive und spezifisch anti-tumorale, zytotoxische Substanz



Selen als Natriumselenit

Evidenz perioperatives Setting

Crit Care Med. 2011 Aug;39(8):1879-85. doi: 10.1097/CCM.0b013e3182190d48.

The intraoperative decrease of selenium is associated with the postoperative development of multiorgan dysfunction in cardiac surgical patients.

Stoppe C et al.

50 von 60 Patienten Selendefizit präOP = **89,05** +/- 12,65

60 Patienten weiter reduzierte Selenwerte postOP **70,84** +/- 10,46

postOP Selenkonzentration = **unabhängiger Prädiktor für
Entwicklung eines Multiorganversagens**

Module Komplementärmedizin

Ernährung / Lifestyle-Performance

Mikronährstoffversorgung

Interaktionen / Safety

Mikrobiom / Pathobiom

Psychosoziale Betreuung

Falldarstellung met **CRC**

Wichtige Zytostatika – Interaktionen mit Naturstoffen

Wirkstoff	interagierender Wirkstoff	Effekt	Mechanismus/Ursache
Etoposid	Grapefruit (saft)	Etoposid ↓	CYP3A4 Inhibition
Cyclophosphamid	Grapefruit (saft)	Cyclophosphamid ↓	CYP3A4 Inhibition
Cyclophosphamid	Johanniskraut	Cyclophosphamid ↑	CYP3A4 Induktion
Irinotecan	Johanniskraut	Irinotecan ↓	CYP3A4 Induktion
Capecitabin	Johanniskraut	Capecitabin ↓	CYP2C9 Induktion
Bortezomib (Velcade®)	Grüner Tee	Bortezomib ↓	Reaktion Diol - Boronsäure
Bortezomib (Velcade®)	Vitamin C 1g/d	Bortezomib ↓	Interaktion mit Boronsäure
Bortezomib (Velcade®)	Johanniskraut	Bortezomib ↓	CYP3A4 Induktion
Imatinib (Glivec®)	Johanniskraut	Imatinib ↓	CYP3A4 Induktion
Imatinib (Glivec®)	Grapefruitsaft	Imatinib ↑	CYP3A4 Inhibition

... nur eine kleine Auswahl
 aus: Holzauer, Gröber, Checkliste Komplementäre Onkologie

Wechselwirkungen zwischen medikamentöser Tumortherapie und Naturstoffe

Aronia = Apfelbeere / CYP3A4 Inhibition



hoher Gehalt an Vitaminen und Flavonoiden / in Russland und Polen häufig als Heilpflanze verwendet

Aber:

Wechselwirkungen mit Medikamenten, z.B. Zytostatika wie **YONDELIS® / Trabectedin**

Wirkmechanismus

Enzym-Inhibition des für den Stoffwechsel beider Substanzen notwendigen Enzyms = **CYP3A4** - Mechanismus wie bei Johanniskraut = **Induktion/Stimulation** = Wirkungsverlust und Grapefruitsaft = **Inhibition/Hemmung** = Wirkungsverstärkung

Strippoli S, BMC Complement Altern Med. 2013 Jul 30;13:199. doi: 10.1186/1472-6882-13-199, Herbal-drug interaction induced rhabdomyolysis in a liposarcoma patient receiving trabectedin.

Magdalena Kedzierska et al.: Effects of the commercial extract of aronia on oxidative stress in blood platelets isolated from breast cancer patients after the surgery and various phases of the chemotherapy. In: Fitoterapia, Volume 83, Issue 2, 2012, S. 310-317.

Module Komplementärmedizin

Ernährung / Lifestyle-Performance

Mikronährstoffversorgung

Interaktionen / Safety

Mikrobiom / Pathobiom

Psychosoziale Betreuung

Falldarstellung met **CRC**

Gut microbiome influences on anastomotic leak and recurrence rates following colorectal cancer surgery

S. Gaines, Br J Surg. 2018

Perioperative Faktoren beeinflussen Mikrobiom und in der Folge chirurgisch/onkologisches Outcome und **Surgical Site Infections**

Ernährung / Ernährungsstatus

diagnostische Eingriffe / Gewichtsverlust / **Wasting**

perioperative Antibiotikagabe / intestinale Dekontamination

Mechanische präoperative Darmreinigung

Psychologischer und physiologischer Stress durch OP

Optionen / Potential?

„targeted bowel preparation“

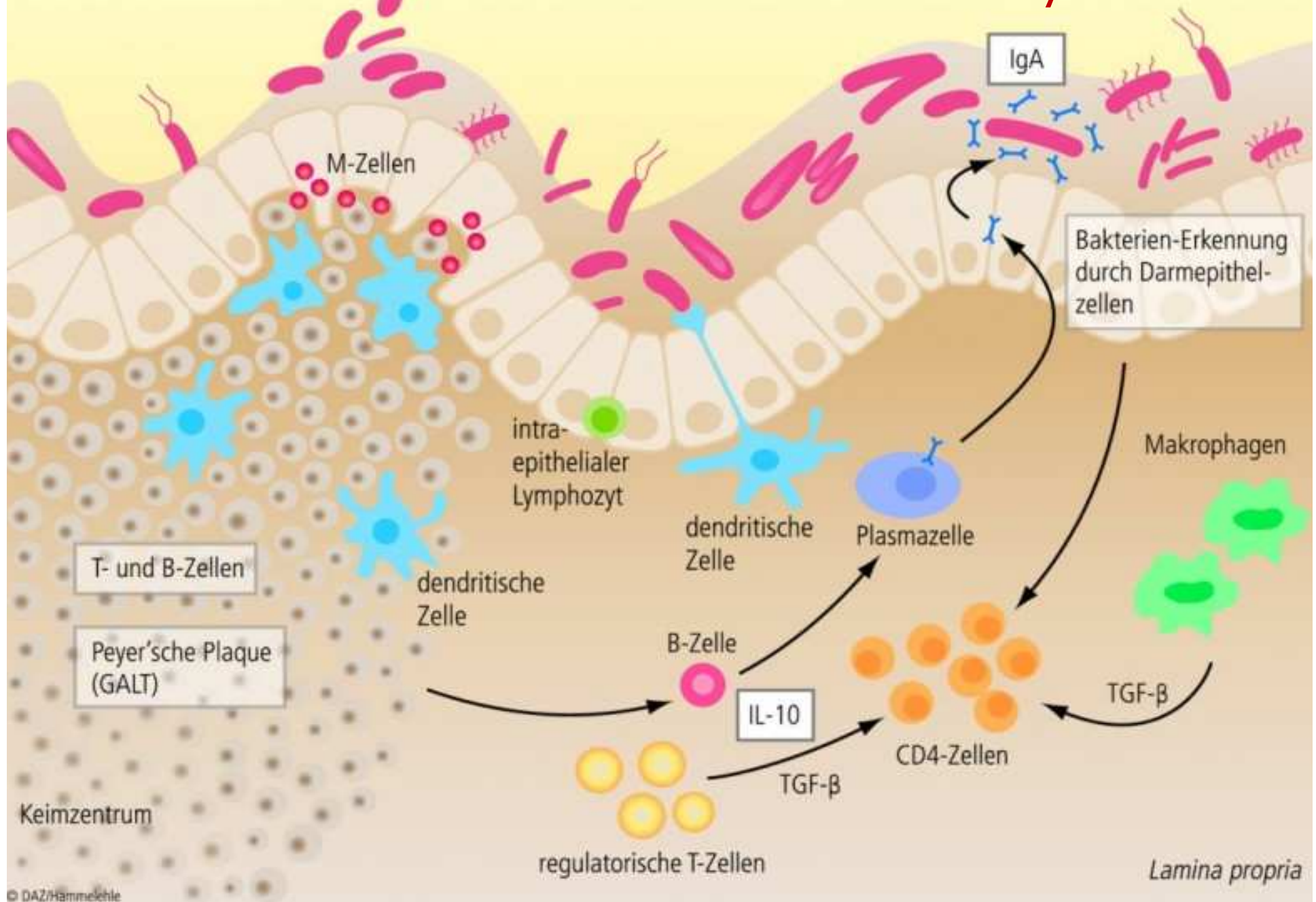
Antibiose + **Präbiotika** und **Multispecies Probiotika** KOM?

Erhaltung der intestinalen Barrierefunktion

Reduktion intestinale Inflammation / Anastomotic Leak

Pathobiom = Fusobakterium nucleatum / Bacteroides fragilis

Mikrobiom und darmassoziiertes Immunsystem



Typische Mikrobiomanalyse Kolonkarzinom

Diversität

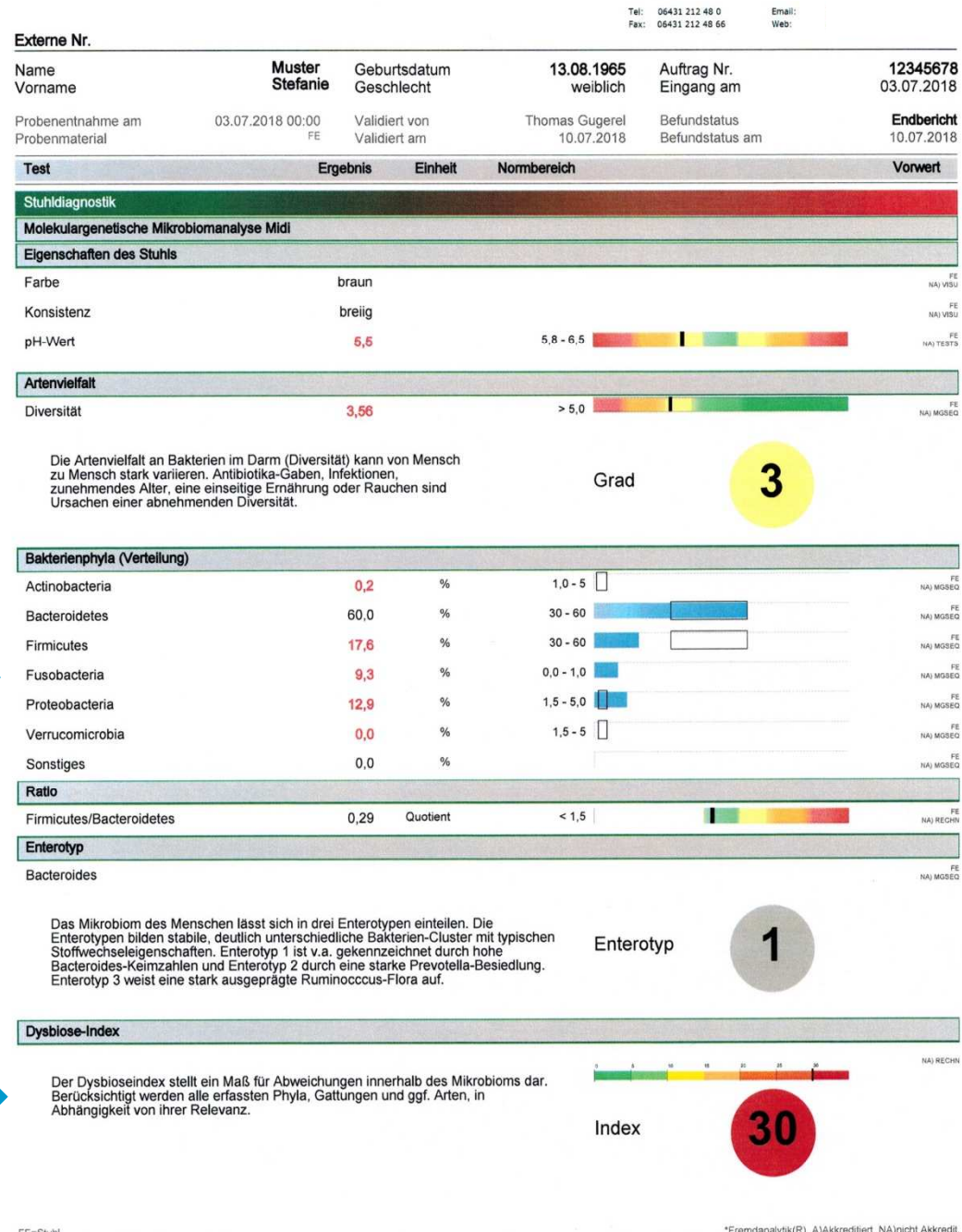


Relevanz?
Fusobacterium
nucleatum

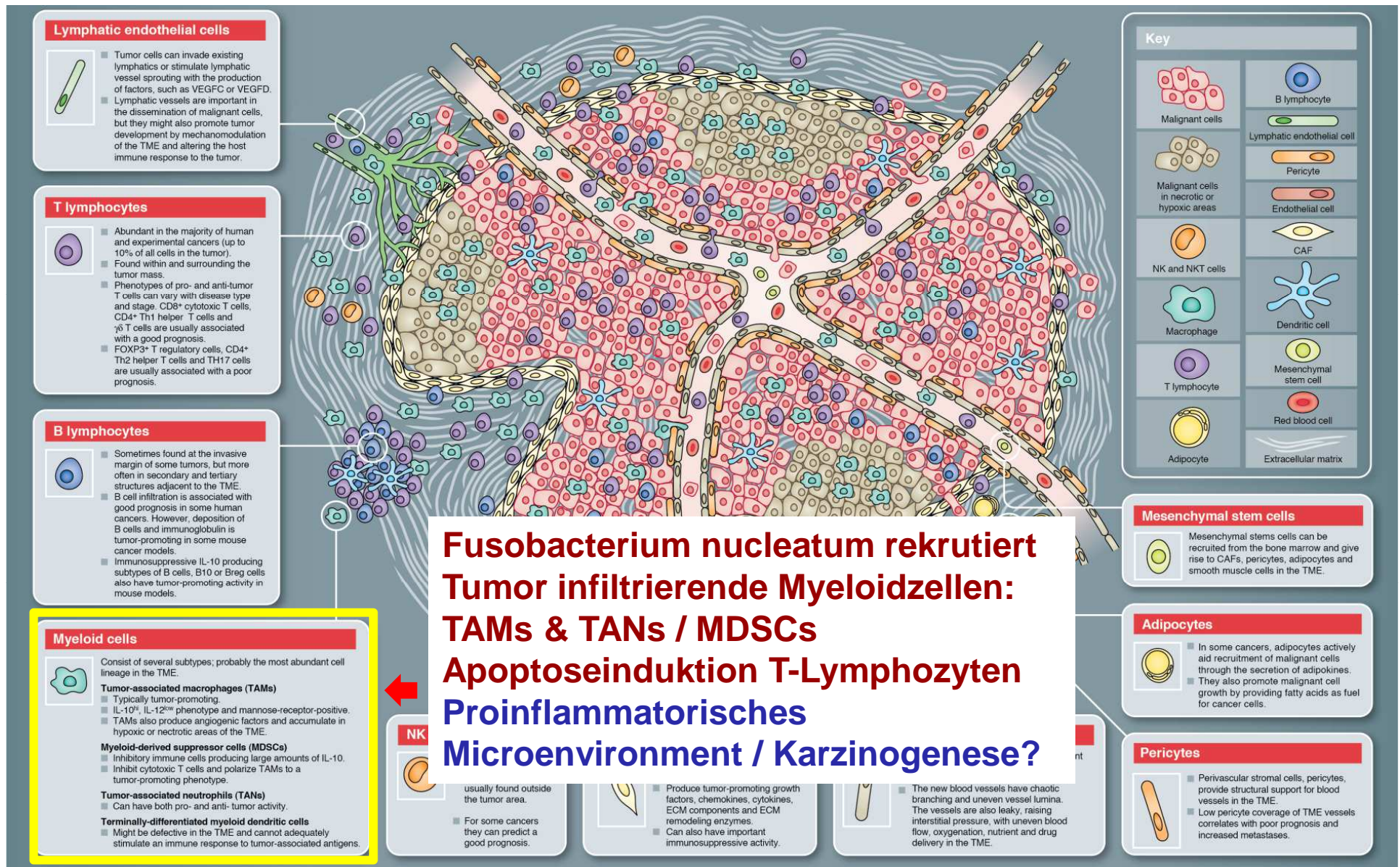


F : B

Ausgeprägte
Dysbiose



Microbiome and Tumor Microenvironment



Kostic AD, Fusobacterium nucleatum potentiates intestinal tumorigenesis and modulates the tumor-immune-microenvironment, Cell Host & Microbe, 10/2016

Bachmann R et al

**Novel insight into the role of microbiota in colorectal surgery.
Gut. 2017 Apr;66(4):738-749.**

Recent literature undeniably supports the idea that the **microbiota has a strong influence on the healing process** of an intestinal anastomosis.

Review = 20 Trials / 1374 Patienten

Lytvyn, L

Probiotics and synbiotics for the prevention of postoperative infections following abdominal surgery: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. J Hosp Infect. 2016 Feb;92(2):130-9.

**Probiotika / Synbiotika perioperativer Einsatz Option KOM?
signifikant weniger Surgical Site Infections / c.a. 30%
Kritik = viele kleinere Studien, geringe Fallzahl**

Module Komplementärmedizin

Ernährung / Lifestyle-Performance

Mikronährstoffversorgung

Interaktionen / Safety

Mikrobiom / Pathobiom

Psychosoziale Betreuung

Falldarstellung met **CRC**

Abelson JS

Sources of distress among patients undergoing surgery for colorectal cancer: a qualitative study. J Surg Res.2018 Jun;226:140-149.

Relevante Perioperative Leitsymptome

Belastung durch die onkologische Diagnose
Belastungen durch soziale/finanzielle Situation
Belastung / Angst vor dem chirurgischen Eingriff
Schmerzen und Komplikationen postoperativ
Angst vor Rezidiv

Ab 01.05.2019

**Abteilung Psychosomatischen Onkologie
in der Klinik Bad Trissl**

Psychoonkologische Verfahren

Gesprächstherapie / Achtsamkeitsübungen /

Selbsterwartungstraining

Kriseninterventionen / Interdisziplinäre Psychoonkologie

Module Komplementärmedizin

Ernährung / Lifestyle-Performance

Mikronährstoffversorgung

Interaktionen / Safety

Mikrobiom / Pathobiom

Psychosoziale Betreuung

Falldarstellung met CRC

Holzhauer P, Grosse, Ch

Strategiewechsel durch Therapiestratifizierung-Downsizing von primär inoperablen Lebermetastasen bei 3 Patienten mit metastasierendem kolorektalen Karzinom.

Deutsche Zeitschrift für Onkologie 2018; 50:183-187

Männlicher Patient / 61 Jahre

BMI **36 kg/m²** / 187 cm

CEA 198 ng/ml und **CA 19/9 U/ml 282**

hausärztliches Routinelabor / keine Symptome

12/2017

ED synchron hepatisch und lymphogen metastasiertes

Adenokarzinom des Dickdarms

KRAS / NRAS Wildtyp

CT 12/2017

mehrere, bis zu **7 cm** große hepatische Metastasen, 1 path. LK

Leberhilus, Filia linke Gerotafaszie

Therapiekonzept

Neoadjuvant FOLFOXIRI + anti-EGFR Panitumumab, q2w
supportive komplementäre Begleittherapie

Initiales Selendefizit = 82 µg/L
initialer Vitamin D-Mangel = 18 µg/L

Komplementär: Patient Deficiency Management

Natriumselenit 300 µg / Tag

Cholecalciferol 5000 IE / Tag

... zu diesem Zeitpunkt

Komplementär: Interaktionscheck / Medikamentenanamnese

Ausschluss / Vermeidung Arzneimittel-Interaktionen durch
Selbstmedikation und Polypharmazie!

Komplementäre Interventionen

Infusionstherapie vor CTX

Natriumselenit 1000 µg / 250 ml NaCl 0,9% KI

L-Carnitin 4g / 250 ml NaCl 0,9% KI

Tage ohne CTX zusätzlich 3 x pro Woche

alpha-Liponsäure 600 mg / 250 ml NaCl 0,9% KI

Vitamin C 7,5 g / 250 ml Ringer Laktat KI

Ernährungsmedizinische Evaluierung

Adipositas 125 kg / BMI 36 kg/m²

BIA-Messung BCM 16,8 kg Muskelmasse ↓

sarkopene Adipositas

Ernährungsberatung = kontrollierte Gewichtsabnahme

Sport / gezieltes Krafteraining

Infusionstherapie SMOF-Lipid = antiinflammatorische FA

Komplementär:

Mikrobiologischer Support / Mikrobiom

E. coli Wandfragmente = Colibiogen p.o. /tgl

Outcome

CT-Restaging 01/2018 nach 4 Zyklen **FOLFOXIRI / Panitumumab**
Gößenreduktion aller vorbeschriebenen Metastasen
technische Resektabilität war gegeben

02/2018

Hemikolektomie links

Atypische Leberresektion Segmente 3 und 4b

03/2018

Hemihepatektomie rechts / **makroskopische Tumorfreiheit**

02/2019 Rezidiv singulärer hilärer LK (PET-CT) /
aktuell: Re-Induktion CTX

Take Home Komplementärmedizin in der Chirurgie



Effektive komplementäre Optionen +++

Ernährungs-Management +++

Sport und Performance +++

Patient Deficiency Management +++

Mikrobiom-Modulation / Rekonstitution +++

Psychosozialer Support +++

Unzureichendes Evidenzniveau ---

Nur wenige Studien ---

Finanzierung ---