

Extremer Gebrauch von Nahrungsergänzungsmitteln bei einer onkologischen Patientin

Pauline Dürr^{1,2,4}, Prof. Dr. phil. nat. Frank Dörje^{1,2}, Prof. Dr. med. Matthias W. Beckmann^{2,3}, PD Dr. med. Carolin C. Hack^{2,3}, Prof. Dr. med. Martin F. Fromm^{2,4}, Katja Schlichtig^{2,4}

¹ Apotheke des Universitätsklinikums Erlangen, ² Comprehensive Cancer Center Erlangen – Europäische Metropolregion Nürnberg (EMN)

³ Frauenklinik, Universitätsklinikum Erlangen, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, Erlangen

⁴ Lehrstuhl für Klinische Pharmakologie und Klinische Toxikologie, Institut für Experimentelle und Klinische Pharmakologie und Toxikologie, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, Erlangen

Dieser Fall einer Patientin mit einem metastasierten Ovarialkarzinom zeigt, wozu die Hoffnung in unseriöse Heilversprechen im Extremfall führen kann. Während einer pharmazeutischen Beratung kam eine extreme Anzahl verschiedener, teilweise sehr fragwürdiger Nahrungsergänzungsmittel zutage. Neben dem Verlauf des Patientenfalles sollen die Hintergründe und Risiken insbesondere an den Beispielen „Vitamin B17“ und Pangamsäure näher beleuchtet werden.

Die betroffene Patientin ist 61 Jahre alt und in einem guten Allgemeinzustand (ECOG Status 1). Die Erstdiagnose ihres initial bereits peritoneal metastasierten Ovarialkarzinoms war bereits im Januar 1998. Nach diversen operativen Eingriffen zur Tumorektomie sowie mehreren Chemotherapien kam es im Januar 2019 zu einem erneuten Progress. Im Rahmen der ambulanten Erstverordnung des Tumortheraeutikums Olaparib (Lynparza®) erfolgt eine pharmazeutische/pharmakologische Beratung der Patientin.

Als Grunderkrankungen sind in der Patientenakte eine Hypothyreose sowie eine Hiathushernie dokumentiert. Als häusliche Medikation sind angegeben: Dronabinol, Metoclopramid, Kalium, Ranitidin, Levothyroxin, Bisacodyl und Colecalciferol.

Subjektiv äußert die Patientin folgende Beschwerden: empfindliche Haut, brüchige Nägel sowie gastrointestinale Beschwerden (Reflux, Obstipation, Anorexie).

Im Rahmen der Erstberatung wird nach der Einnahme freiverkäuflicher Arzneimittel gefragt. Da die Patientin nur eine unvollständige Liste bei sich hat, wird ein zweites Treffen vereinbart, zu dem sie alle Verpackungen oder Beipackzettel der restlichen Präparate mitbringt (Abb. 1).

Zusätzlich zu den ärztlich dokumentierten Arzneimitteln nimmt die Patientin 46 (!) weitere Präparate regelmäßig ein. Neben rezeptfreien Over-the-counter (OTC)-Präparaten, homöopathischen und anthroposophischen Arzneimitteln handelt es sich größtenteils um Nahrungsergänzungsmittel (NEM). Außerdem kaut die Patientin 7–13 bittere Aprikosenkerne pro Tag. Bei den

NEM handelt es sich unter anderem um Präparate mit pflanzlichen Inhaltsstoffen (u. a. Weihrauch, Curcumin, Broccoli), diverse Multivitamin- und Mineralstoffpräparate und ein Produkt mit Pangamsäure. Als Anwendungsgrund gibt die Patientin zumeist ihre Krebserkrankung, aber auch verschiedenste andere Beschwerden – beispielsweise Ermüdung und Immunschwäche – an. An OTC-Medikamenten werden unter anderem verschiedene Antazida gegen Sodbrennen und diverse Laxantien bei Obstipation eingenommen. Bezogen werden die Präparate über das Internet, öffentliche Apotheken sowie Drogeriemärkte.

► Pharmazeutische Beurteilung

Auf die oben angegebenen verordneten Medikamente wird im Weiteren nicht eingegangen, da der Fokus auf der Selbstmedikation der Patientin liegen soll.

Es zeigen sich diverse arzneimittelbezogene Probleme:

- Einnahme zahlreicher NEM ohne nachgewiesene Wirksamkeit
- Nutzung fragwürdiger und riskanter komplementärmedizinischer Verfahren (z. B. bittere Aprikosenkerne, Pangamsäure)
- Mehrfachmedikationen (z. B. zwei Antazida mit Natriumalginat, drei Präparate mit B-Vitaminen)
- Einnahme einiger Präparate ohne ersichtliche Indikation (z. B. Selen, Silymarin)
- Überdosierungen (z. B. Multivitaminpräparate)

Bei genauer Durchsicht der Deklaration der Präparate fiel auf, dass in vielen NEM Vitamine und Spurenelemente zugesetzt

sind, die auf den ersten Blick meist nicht ersichtlich sind. Es zeigte sich eine zum Teil erhebliche Überschreitung der empfohlenen Maximaldosen (beispielsweise Vitamin E 280 %, B-Vitamine bis zu 12.000 %, Biotin 17.000 %). Bei der Patientin bestand – mit Ausnahme von Vitamin D3 – keine Indikation für die Substitution dieser Wirkstoffe. Bei einem unkontrollierten Dauergebrauch können toxische Folgen daher nicht ausgeschlossen werden.

► Wechselwirkungspotential der Selbstmedikation

Bei dieser Masse an Substanzen kommen Interaktionsdatenbanken sicherlich an ihre Grenzen, zumal Inhaltsstoffe wie Curcumin oder Weihrauch dort meist nicht gelistet sind. Der Schwerpunkt wurde daher auf der Vermeidung möglicher Interaktionen mit dem neu verordneten Tumortheraeutikum Olaparib gelegt.

Folgende Informationsquellen zur Beurteilung des Wechselwirkungspotentials der NEM wurden genutzt:

- Onkopedia-Leitlinie „Komplementäre und alternative Therapieverfahren“ [7]
- Homepage des National Research Center in Complementary and Alternative Medicine (NAFKAM) [8]
- Homepage des Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) [9]

Für Curcumin, Rosenwurzel und Weihrauch ist eine CYP3A4-Inhibition, für Beifuß eine CYP3A4-Induktion beschrieben [7, 8, 9]. Da Olaparib hauptsächlich über CYP3A4/5 metabolisiert wird (siehe auch Übersichtsarbeit zur Arzneimitteltherapiesicherheit oraler Antitumortheraeutika [10]), sollten diese NEM

vorsorglich im Hinblick auf den Punkt „Potentielle Wechselwirkung mit Olaparib“ abgesetzt werden.

► Der Einsatz bitterer Aprikosenkerne in der Onkologie

Bittere Aprikosenkerne enthalten Amygdalin, welches beim Verzehr Blausäure freisetzt. Die These, dass dies gezielt in Krebszellen stattfindet, wurde bereits in den 1980er Jahren widerlegt [1]. Eine weitere Theorie besagt, dass Krebs durch einen Vitaminmangel entstehe, der durch Amygdalin – kurzerhand zu „Vitamin B17“ erklärt – ausgeglichen werden kann. Auch diese Behauptung entbehrt jeglicher wissenschaftlichen Grundlage [1]. Es sind zahlreiche, zum Teil tödliche Fälle von Blausäure-Intoxikationen nach dem Verzehr bitterer Aprikosenkerne beschrieben, so dass onkologische Fachgesellschaften und das BfArM dringend von dieser „Tumortheraeutik“ abraten [1–4]. Obwohl 2017 ein zulässiger Höchstgehalt an Blausäure in Aprikosenkernen festgelegt wurde, zeigen Untersuchungen der Lebensmittelüberwachung, dass im Handel verfügbare Produkte den Grenzwert teilweise um mehr als das 100-fache überschreiten [5, 6]. Im Internet werden bittere Aprikosenkerne und „Vitamin B17“ massiv beworben. Bei eigenen Recherchen wird klar, wie einfach es ist, solche Produkte zu erwerben. Einige Anbieter deklarieren die Kerne kurzerhand als Saatgut oder Dekorationsmaterial, um den festgelegten Grenzwert zu umgehen.

► Der Einsatz von Pangamsäure in der Onkologie

Besonders negativ fiel das NEM auf, das Pangamsäure und andere Substanzen enthält. Pangamsäure ist ein Zwischenprodukt des Cholinstoffwechsels, das fälschlicherweise auch als „Vitamin B15“ bezeichnet wird [11]. Als Antioxidans soll es angeblich die Sauerstoffversorgung der Zelle verbessern und den Körper „entgiften“, so dass es unter anderem als Krebstherapeutikum beworben wird. Zur Verstärkung der antioxidativen Wirkung sind Vitamin A und E zugesetzt. Davon abgesehen, dass der Nutzen dieses Produktes nicht belegt ist, wirft die Deklaration Fragen auf (s. Tab. 1):

Die Umrechnung der Vitaminverbindungen in aktives Vitamin E und A ist nicht korrekt, so dass die Referenzmengen zu niedrig angegeben sind. Eine Menge von



Abb. 1: Auswahl der eingenommenen Nahrungsergänzungsmittel und OTC-Präparate

ca. 38 mg Vitamin A-Acetat würde außerdem dem 4200 %-fachen der empfohlenen Referenzmenge an Vitamin A entsprechen. Nach Rücksprache mit dem Hersteller des Produktes wurde schriftlich bestätigt, dass es sich tatsächlich um 38 mg – und nicht etwa 38 µg – handeln soll. Auf den Hinweis, dass die Deklaration falsch und diese Menge an Vitamin A kritisch ist, kam es von Seiten des Herstellers leider zu keiner weiteren Rückmeldung. Aus pharmazeutischer Sicht ist dieses Präparat höchst fragwürdig. Es besteht keinerlei Indikation für die Zufuhr dieser Vitaminmengen, so dass bei dauerhafter Einnahme Hypervitaminosen drohen.

► Pharmazeutische Intervention

Aus pharmazeutischer/pharmakologischer Sicht sollten bei dieser Patientin folgende Ziele erreicht werden:

- Kein Verzehr bitterer Aprikosenkerne mehr
- Absetzen potentiell wechselwirkender Produkte
- Absetzen von Produkten ohne nachgewiesene Wirksamkeit bzw. ohne Indikation
- Patientenaufklärung über mögliche Risiken bei der Bestellung von NEM über das Internet
- Dosierungen reduzieren, Dopplungen absetzen (insbesondere Vitamine/Spurenelemente)

- Information des behandelnden Ärzteteams über die Selbstmedikation der Patientin

Neben diesen rein rationalen Zielen ist der psychische Einfluss der Selbstmedikation auf die Patientin nicht zu vernachlässigen. Der Einsatz komplementärmedizinischer Verfahren soll an dieser Stelle keineswegs grundsätzlich in Frage gestellt werden. Eine, wie in diesem Fall, unkontrollierte Anwendung ohne Wissen der behandelnden Ärzte ist jedoch höchst fragwürdig und birgt Risiken für die Patientin.

Problematisch war in diesem Fall vor allem die starke psychische Fixierung auf die über die Zeit angehäuften Präparate. Die onkologische Erkrankung der Patientin ist mit einer sehr schlechten Prognose assoziiert. Daher schrieb sie den (ungewöhnlich langen) Krankheitsverlauf auch ihrer Selbstmedikation sowie dem Konsum der bitteren Aprikosenkerne zu. Sie hatte daher große Angst, Präparate abzusetzen, obwohl ihr bewusst war, dass für die meisten Produkte kein Wirksamkeitsnachweis besteht und der Konsum bitterer Aprikosenkerne zu Vergiftungen führen kann. Trotzdem war die Hoffnung auf ein Wunder stärker als die Vernunft. Präparate zu „verbieten“ oder als „Humbug“ abzutun hätte daher nicht zum Ziel geführt und das aufgebaute Vertrauen der Patientin zerstört.

Zusammensetzung	2 Kaps.	Referenzmenge*
Aprikosenpulver	500 mg	**
Natrium Pangamat B15	100 mg	**
D,L-alpha Tocopherolacetat	80 mg	**
(darin enthalten, Vitamin E	36,8 mg	306,67 %)
Vitamin A acetat	38,26 mg	**
(darin enthalten, Vitamin A	3750 mg	468,75 %)

Tab. 1: Deklaration des NEM mit Pangamsäure

* NRV (nutrient reference values), % der empfohlenen Tageszufuhr für Erwachsene gemäß LMIV

** es liegen keine Referenzmengen vor

Zunächst wurde eine nach Indikationen sortierte Medikationsliste für die Patientin erstellt. Eine verminderte Wirkung von Olaparib wollte sie keinesfalls riskieren, da durchaus Vertrauen in die schulmedizinische Tumorthherapie bestand. Daher wurde in Rücksprache mit der Patientin vermerkt, welche Präparate aus pharmazeutischer Sicht abgesetzt werden könnten und welche abgesetzt werden sollten, z. B. wegen Interaktionen oder Überdosierung.

In den folgenden Wochen erhielt die Patientin außerdem Informationen zu seriösen Kontakten bezüglich anderer komplementärmedizinischer und supportiver Maßnahmen, die nicht mit der Tumorthherapie interagieren können (Ernährungsberatung, Bewegungstherapie, psychoonkologische Unterstützung) sowie Informationsmaterialien zu den Themen

- bittere Aprikosenkerne
- empfohlene Tagesdosen von Vitaminen und Spurenelementen
- Erkennen unseriöser Produkte und Vertriebswege

Eine Information der behandelnden Ärzte lehnte die Patientin aus Angst vor Ablehnung zu Beginn strikt ab, so dass dementsprechend (zunächst) keine ärztliche Rücksprache erfolgte.

► Ergebnis und weiterer Verlauf

Leider konnten nicht alle gesteckten Ziele erreicht werden. Drei Präparate, die möglicherweise die Wirkung von Olaparib abschwächen, wurden abgesetzt oder zumindest in der Dosis reduziert. Einige doppelt (und mehrfach) eingenommene Vitaminpräparate wurden ebenfalls abgesetzt. Von dem Pangamsäure-Produkt sowie den bitteren Aprikosenkernen wollte sich die Patientin leider auch nach einer Betreuungszeit von insgesamt zwölf Wochen nicht trennen. Immerhin wurde die Dosis des Pangamsäure-Präparates jedoch im Verlauf um etwa die Hälfte reduziert.

Nach zwölf Wochen war die Patientin zumindest damit einverstanden, dass das behandelnde Ärzteteam über ihre Medikation in Kenntnis gesetzt wird. Eine ärztliche Einmischung in „ihre Therapie“ war allerdings weiterhin unerwünscht.

Die Tumorthherapie mit Olaparib wurde insgesamt gut vertragen. Zwischenzeitlich litt die Patientin unter Übelkeit, Stomatitis, Geschmacksstörungen sowie zunehmender Fatigue. Mit Ausnahme der Fatigue konnten die Symptome durch entsprechende Supportivtherapie gut gemildert werden. Leider zeigte die Kontrolluntersuchung nach 3 Monaten Therapie mit Olaparib eine Progredienz der Pleurakarzinose.

Die Patientin wurde im Rahmen der prospektiven, randomisierten Versorgungsforschungsstudie AMBORA („Arzneimitteltherapiesicherheit bei der Behandlung mit neuen oralen Antitumor-Wirkstoffen“) beraten, die den Effekt einer klinisch pharmazeutischen/pharmakologischen Therapiebegleitung auf Patientensicherheit, -wissen und -befinden evaluierte [12].

Danksagung

Unsere Arbeiten zur Arzneimitteltherapiesicherheit neuer oraler Tumorthapeutika werden von der Stiftung Deutsche Krebs-hilfe gefördert (AMBORA Versorgungsforschungsstudie: Förderkennzeichen 70112447/70112457; AMTS-Kompetenzzentrum AMBORA: Förderkennzeichen 70114066/70114067).

Korrespondenzadresse

Pauline Dürr
 Fachapothekerin für klinische Pharmazie
 Onkologische Pharmazeutin (DGOP)
 Apotheke des Universitätsklinikums
 Erlangen und Lehrstuhl für Klinische
 Pharmakologie und Klinische Toxikologie
 Friedrich-Alexander-Universität
 Erlangen-Nürnberg

Referenzen

- [1] BfArM – Bulletin zur Arzneimittelsicherheit. Amygdalin – fehlende Wirksamkeit und schädliche Nebenwirkungen. Ausgabe 3, September 2014. <https://www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Bulletin/2014/3-2014.html> (Letzter Zugriff: 01.02.2020)
- [2] Ellison NM et al: Special report on Laetrile: the NCI Laetrile Review. Results of the National Cancer Institute's retrospective Laetrile analysis. *N Engl J Med.* 1978;299(10):549-552
- [3] Aktualisierte Stellungnahme Nr. 009/2015 des BfR. 7. April 2015. Bundesinstitut für Risikobewertung. <https://www.bfr.bund.de/cm/343/zwei-bittere-aprikosenkerne-protag-sind-fuer-erwachsene-das-limit-kinder-sollten-darauf-verzichten.pdf> (Letzter Zugriff: 01.02.2020)
- [4] Stellungnahme der Arbeitsgemeinschaft Prävention und Integrative Onkologie (PRIO) der Deutschen Krebsgesellschaft zu Vitamin B17 (Amygdalin). http://prio-dkg.de/wp-content/uploads/2017/11/Stellungnahme_Amygdalin_20170424.pdf (Letzter Zugriff: 01.02.2020)
- [5] Verordnung (EU) 2017/1237 der Kommission vom 7. Juli 2017. <https://eur-lex.europa.eu/eli/reg/2017/1237/oj/deu> (Letzter Zugriff: 01.02.2020)
- [6] Aprikosenkerne – Gesundheitsrisiken durch Blausäure. Stand: 01.03.2018. Chemisches und Veterinäruntersuchungsamt Sigmaringen. https://www.ua-bw.de/pub/beitrag.asp?subid=4&Thema_ID=2&ID=2660&Pdf=No&lang=DE (Letzter Zugriff: 02.02.2020)
- [7] Onkopedia Leitlinie Komplementäre und alternative Therapieverfahren. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines> (Letzter Zugriff: 02.02.2020)
- [8] Homepage des NAFKAM. <http://cam-cancer.org/en> (Letzter Zugriff: 01.02.2020)
- [9] Homepage des MSKCC. <https://www.mskcc.org/cancer-care/diagnosis-treatment/symptom-management/integrative-medicine/herbs/search> (Letzter Zugriff: 01.02.2020)
- [10] Schlichtig K, Dürr P, Dörje F, Fromm MF: New oral anti-cancer drugs and medication safety. *Dtsch Arztebl Int* 2019; 116: 775 – 82.
- [11] Hahn A. Vitamine. In: *Lebensmittelchemie*. Springer Spektrum, Berlin, Heidelberg 2016
- [12] Dürr P, Schlichtig K, [...], Dörje F, Fromm MF: The randomized AMBORA trial: impact of pharmacological/pharmaceutical care on medication safety and patient-reported outcomes during treatment with new oral anticancer agents. DOI: 10.1200/JCO.20.0388. *J Clin Oncol* (in press).