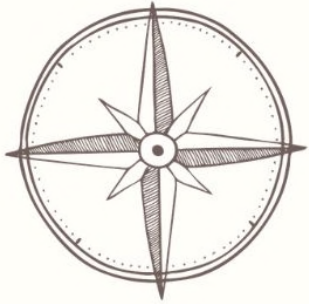




Was essen
bei Krebs?



Wenn das Essen der Therapie in die Suppe spuckt

Wechselwirkungen in der Onkologie

9. Juni 2026

Jürgen Barth

Ganz kurz allgemeine Vorbemerkungen zu:

BIOVERFÜGBARKEIT UND AUC

Begriffserklärungen

- Bioverfügbarkeit (BV) von Oralien
- BV ist eine pharmakologische Messgröße für den Anteil [%] eines Wirkstoffes, der unverändert im Blutkreislauf ankommt
- Warum kommt nicht alles an?
- Auf dem Weg durch den Magen-Darm-Trakt ins Blut können Medikamente verstoffwechselt werden oder sich teilweise zersetzen
- Bei Arzneimitteln, die intravenös verabreicht werden, ist die Bioverfügbarkeit definitionsgemäß 100 %.
 - Eine s.c. Gabe *kann*, muss aber keine 100%ige BV aufweisen!

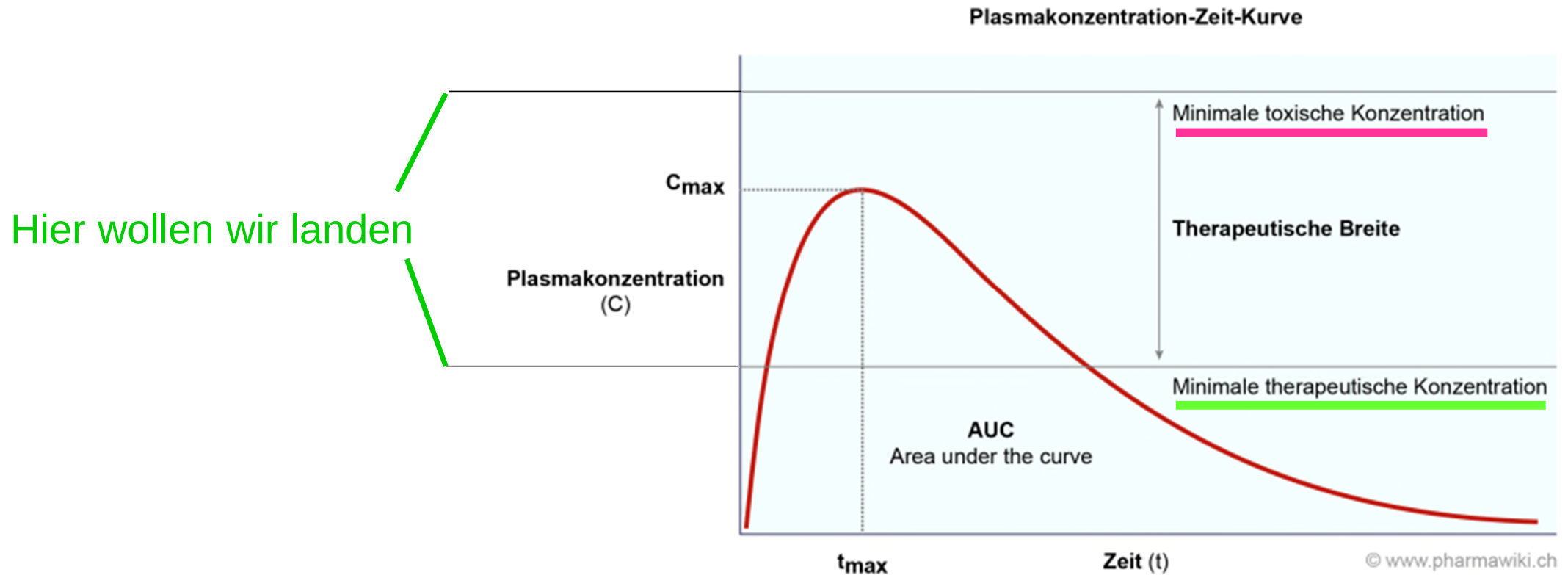
AUC - Fläche unter der Blutspiegel-Zeit-Kurve

- AUC – **A**erea **U**nder the **C**urve, auch Bateman-Funktion
- Je größer die Fläche umso mehr wurde der Körper einem Medikament „ausgesetzt“
 - Hängt natürlich auch von der Dosis ab
- Im Rahmen der Arzneistoffentwicklung wird ermittelt
 - Welche AUC man haben muss um eine **gewünschte Wirkung** zu bekommen $\Rightarrow$ Unterdosierung vermeiden
 - Welche Größe die AUC nicht überschreiten darf, damit es nicht zu **giftig** wird $\Rightarrow$
- Damit kommen wir zum $\Rightarrow$

Therapeutischen Fenster

- Bei der Verabreichung eines pharmazeutischen Wirkstoffs treten die **gewünschten Effekte** erst ab einer bestimmten Dosis beziehungsweise der entsprechenden Konzentration im Blutplasma ein.
- Wird umgekehrt eine bestimmte Dosis überschritten, treten vermehrt **unerwünschte Wirkungen** und schließlich **Vergiftungssymptome** ☠ auf.
- Der Bereich zwischen der minimalen therapeutischen und der minimalen toxischen Plasmakonzentration wird als **therapeutisches Fenster** bezeichnet.
 - Dabei ist zu beachten, dass selbstverständlich bereits im therapeutischen Bereich Nebenwirkungen auftreten können.

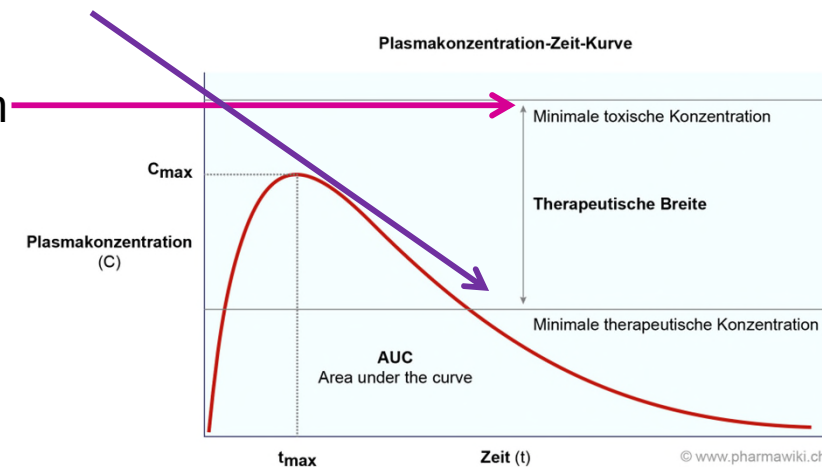
Therapeutisches Fenster



AUC

Fläche unter der Blutspiegel-Zeit-Kurve

- AUC – **A**erea **U**nder the **C**urve, auch Bateman-Funktion
 - Obige Zusammenhänge bedingen auch das Applikationsintervall
 - o 1 x tgl., 2 x tgl.,...
- Einige Oralien müssen mehrfach täglich eingenommen werden um
 - Einen $\pm$ konstanten Wirkspiegel zu bekommen $\Rightarrow$ ähnlich einer Dauerinfusion
 - Und weil sie bei größeren Intervallen wie 1 x täglich unter die Wirkschwelle fallen und/oder
 - Oder bei einmaliger, doppelter Dosis zu **toxisch** werden



AUC - Fläche unter der Blutspiegel-Zeit-Kurve

- AUC – **A**erea **U**nder the **C**urve, auch Bateman-Funktion
- Je größer die Fläche umso mehr wurde der Körper einem Medikament „ausgesetzt“
 - Hängt natürlich auch von der Dosis ab
- Im Rahmen der Arzneistoffentwicklung wird ermittelt
 - Welche AUC man haben muss um eine **gewünschte Wirkung** zu bekommen $\Rightarrow$ Unterdosierung vermeiden
 - Welche Größe die AUC nicht überschreiten darf, damit es nicht zu **giftig** wird $\Rightarrow$
 - Obige Zusammenhänge bedingen auch das Applikationsintervall
 - 1 x tgl., 2 x tgl.,...
 - Beides, Unterdosierung oder Toxizität, ist möglich durch **Falschanwendung!**
 - Z. B.: Falsche(r) Einnahmezeitpunkt(e) von Oralien

Doppelte Dosis
an nur 1 Zeitpunkt

Mehrfacheinnahme von Zytoralia, beispielhaft

INN	Dosis [mg/d]	INN	Dosis [mg/d]
Abemaciclib	2 x 200 / 2 x 150	Nintedanib	2 x 200
Acalabrutinib	2 x 100	Olaparib	2 x 300 (2 x 2 x 150)
Adagrasib	2 x 600 (2 x (3 x 200))	Olutasidenib	2 x 150
Alectinib	2 x 600 (2 x (4 x 150))	Pexidartinib	2 x 400 (2 x 2 x 200)
Axitinib	2 x 5 + X	Rucaparib	2 x 600 (2 x 2 x 300)
Binimetinib	2 x 45 (2 x (3 x 15))	Ruxolitinib	2 x 10 + X, individualisiert
Capmatinib	2 x 400 (2 x 2 x 200)	Selpercatinib	2 x 120 - 160 (2 x 80 + 40 oder 2 x 80)
Crizotinib	2 x 250	Selumetinib	2 x 25/m ²
Dabrafrenib	2 x 150	Sorafenib	2 x 400
Duvelisib	2 x 250	Tazemetostat	2 x 800 (2 x 4 x 200)
Larotrectinib	2 x 100 mg > 1 mg ² KOF / 2 x 100 mg/m ²	Tucatinib	2 x 300 (2 x 2 x 150)
Midostaurin	2 x 50 (100)/2 x 100 (200)	Vemurafenib	2 x 960 (2 x 4 x 240)
Nilotinib	2 x 300/2 x 400		

Wie muss man die Tabelle lesen?

In dem Zusammenhang

- *Kann ich die doppelte Dosis nicht auf einmal nehmen?*
- oder
- *Kann ich die Tagesdosis nicht auf 2 x aufteilen?*

Wo werden Wirkstoffe denn resorbiert?

1) Im Magen?

2) Im Darm?

3) Im Magen **und** im Darm?

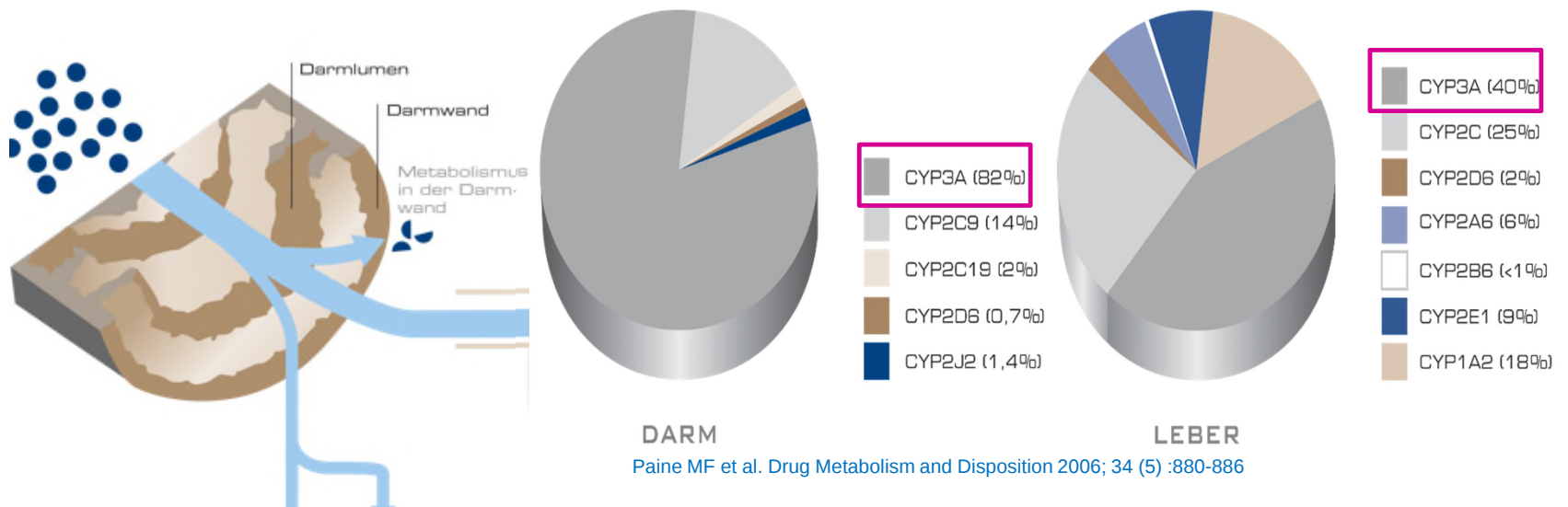
Magenphysiologie und Arzneistoffe

- Aufgabe(n):
- Vorverdauung von vor allem Proteine
- Fette passieren den Magen größtenteils ungehindert, sie werden durch die Peristaltik (Magenbewegung) jedoch weicher gemacht
 - Werden dort nur leicht vorverdaut
 - Liegen ± schwer im Magen
- Kohlenhydrate passieren den Magen genauso ungehindert = unvorverdaut
- Tabletten und Kapseln setzen frei / zerfallen
 - Von dort gehen sie aber **nicht** ins Blut
 - ⇒ Magen-Darm-Transition
 - o Magen-Darm-Transitzeit

Verstoffwechselung von Xenobiotika

Vorkommen der Enzyme

- 1st Pass Effekte in Darm und Leber ⇒
 - Auf dem Weg durch die **Darmwand** ins Blut werden Medikamente teilweise zum ersten mal verstoffwechselt
 - Im Darm überwiegend durch CYP**3A4**



Nein, aber Einfluss der Nahrung auf.....

- Nahrung oder Nahrungsbestandteile als auch deren Einnahmezeitpunkt können zu nachteiligen Reaktionen führen. Z.B.
 - **Verzögerte** Magenpassage → **Verzögerung** der Resorption
 - o Was wenn Sie schnelle Spitzenspiegel brauchen? ⇨ Antibiotika, Analgetika,
 - Zersetzung, verringerte Löslichkeit, Reaktionen mit, Nahrungsbestandteilen → **Verminderung** der Bioverfügbarkeit ⇨ negativer **Food Effect**
 - Beispiel: Afatinib ist ein kinaseselektives Alkylans
 - Muss nüchtern eingenommen werden, da Nahrungsbestandteile, v. a. Proteine, alkyliert werden ⇨
 - Im System kommt nichts an

Nicht vergessen...

- Nahrung oder Nahrungsbestandteile als auch deren Einnahmezeitpunkt können zu nachteiligen Reaktionen führen. Z.B.
 - **Verzögerte** Magenpassage → **Verzögerung** der Resorption
 - o Was wenn Sie schnelle Spitzenspiegel brauchen? ⇒ Antibiotika, Analgetika,
 - Zersetzung, verringerte Löslichkeit, Reaktionen mit, Nahrungsbestandteilen → **Verminderung** der Bioverfügbarkeit ⇒ negativer **Food Effect**
 - Verbesserung der Auflösung ⇒ **Steigerung** der Bioverfügbarkeit bis zur **Toxizität** ⇒ Positiver **Food-Effect** ⇒ die Kalorien „schleppen`s“ mit; Beispiele
 - o Erlotinib, Lapatinib, Nilotinib, Pazopanib, Atripla® (Efavirenz-**Tox.**!), Abirateron **BV+** sodass **AUC x 10!**
- Merke jedoch: ein positiver **Food Effect*** hängt in erster Linie von Kalorien als solche ab, nicht zwingend von Fett

Nintedanib Kapseln sind oral anzuwenden, vorzugsweise zu einer Mahlzeit; sie müssen unzerkaut im Ganzen mit Wasser ge-

- Beispiel: **nBV** Nintedanib = 4,69%, mit Nahrung +20% ↑

StiL Studienzentrale Individuelle Lernformen + nahrungsinduzierte Erhöhung ↑ der Bioverfügbarkeit (**BV+**) - kann erwünscht sein – muss evtl. vermieden werden!

Mitotan braucht fettreiche Nahrung

- **FI** Die gesamte Tagesdosis kann entsprechend dem Bedarf des Patienten in zwei oder drei Dosen aufgeteilt werden. Die Tabletten sollten zu Mahlzeiten, **die fettreiche Lebensmittel enthalten**, mit einem Glas Wasser eingenommen werden (siehe Abschnitt 4.5).
Fettreiche Nahrungsmittel: Daten für verschiedene Mitotan-Formulierungen lassen darauf schließen, dass durch die Einnahme mit **fettreichen Nahrungsmitteln die Resorption von Mitotan erhöht** wird.
- **EPAR** = European Public Assessment Report

Kurzhinweis

Merke

Positiver *Food Effect* =

nahrungsinduzierte Erhöhung ↑ der Bioverfügbarkeit (BV+)

Kann erwünscht sein – muss evtl. vermieden werden!

Magenverweildauer



- <30min: Alkohol, Traubenzucker, Honig
- 0,5- 2h: Kaffee ohne Zucker, Mineralwasser, Tee, fettarme Brühe, Buttermilch
- 1 - 2h: Kaffee mit Milch und Zucker, Milch, Kakao, Joghurt, gekochter Reis, fettarmer Weichkäse, Weißbrot, weiche Eier, Kochfisch, Kartoffelpüree, Kompott
- 2 - 3h: gekochte Milch, Bananen, Tartar, gekochte Möhren, Spinat, mageres gekochtes Fleisch, Rührei, Pellkartoffeln
- 3 - 4h: Rührei, gekochtes Hühnerfleisch, grüner Salat, rohes Obst, gedünstetes junges Gemüse, Käse, Huhn, gegrilltes Kalbfleisch, Schwarzbrot, Beefsteak, Bratkartoffeln, Schinken, gegrilltes Filet
- 4 - 5h: Hülsenfrüchte, Vollkornbrot, magerer Braten, Hering, gebratenes Steak, Erbsen, Schnittbohnen, Rauchfleisch, Linsen
- 6 - 7h: Gurkensalat, Pommes, Karpfen, Pilze, Speck, geräucherter Lachs, Thunfisch in Öl, Speck
- >8h: sehr fettes Fleisch, insbesondere geräuchertes (z.B. **Schweinshaxe**, Gänsebraten), Ölsardinen, Räucheraal, aber auch Grünkohl

Noch mehr Risiken / Probleme

- Oft außerhalb onkologischer Indikationen: Einnahme mit einer Mahlzeit um die **BV** zu maximieren
 - Sofern keine nachteiligen Effekte durch die Nahrung
- In der Onkologie: AM mit stark positivem *Food Effect* sollen nüchtern eingenommen werden
- Gründe: Nahrungs*gehalt* ist schwankend, ebenso die Nahrungs*menge*
 - Man isst weder immer das gleiche noch die gleiche Menge ⇒
 - Unvorhersehbare inter- und intraindividuelle Schwankungen ⇒
 - Zwischen **Unterdosierung** ⇔ und **Toxizität**
 - o Szmulewitz & Ratain. Clin Pharmacol Ther. 2013 Mar;93(3):242-4. doi: 10.1038/clpt.2012.245

Beispiel Nilotinib

- Hat einen starken, positiven **Food Effekt** ⇒ **BV+**
- Soll daher nüchtern eingenommen werden.
- Durch die Einnahme mit einer Mahlzeit erhöht sich nicht nur die **BV**, sondern auch das QT verlängernde Potenzial der Substanz
⇒ **Black Box Warning** in **FPI**

– Szmulewitz & Ratain. Clin Pharmacol Ther. 2013 Mar;93(3):242-4.

Clinical Pharmacology & Therapeutics

Practice

Playing Russian Roulette With Tyrosine Kinase Inhibitors

R Z Szmulewitz, M J Ratain

First published: 18 December 2012 | <https://doi.org/10.1038/clpt.2012.245> | Citations: 9

WARNING: QT PROLONGATION and SUDDEN DEATHS

See full prescribing information for complete boxed warning.

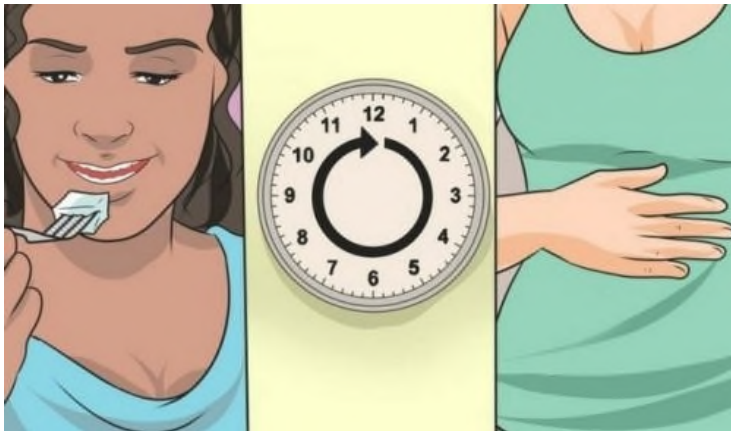
- **Tasigna prolongs the QT interval.** Prior to Tasigna administration and periodically, monitor for hypokalemia or hypomagnesemia and correct deficiencies. (5.2) Obtain ECGs to monitor the QTc at baseline, seven days after initiation, and periodically thereafter, and following any dose adjustments. (5.2, 5.3, 5.7, 5.12)
- **Sudden deaths have been reported in patients receiving Tasigna.** (5.3) Do not administer Tasigna to patients with hypokalemia, hypomagnesemia, or long QT syndrome. (4, 5.2)
- **Avoid use of concomitant drugs known to prolong the QT interval and strong CYP3A4 inhibitors.** (7.1, 7.2)
- **Avoid food 2 hours before and 1 hour after taking the dose.** (2.1)

Helfen die Fachinformationen?



Packungsbeilage

- **MUSS** unabhängig von der Mahlzeit eingenommen werden bedeutet:
 - Außerhalb einer Mahlzeit
 - Ohne eine Mahlzeit also
 - **NÜCHTERN**



© Didactical Archive J. Barth

Moderne Tumortheraeutika - Oralia

- Zum Januar 2026 gab es 126 orale Tumortheraeutika
 - Klassische Zytostatika + niedermolekulare Kinase- & Enzyminhibitoren
 - OHNE antihormonelle Substanzen
- Ein für ca. 60 Jahre unterschätztes Problem: korrekter Einnahmezeitpunkt
 - Nüchtern, zwingend – mit der Nahrung, zwingend – egal
 - Wird mit Einführung der modernen Wirkstoffe offenkundig
 - o Anwendungssicherheit





Drei Einnahmezeitpunkte

EGAL –

zwingend MIT DER NAHRUNG –

zwingend NÜCHTERN –

Orale Tumortheraeutika und Bioverfuegbarkeit –

✌️ 3 Situationen - **egal**

- Nahrung hat keinen Einfluss auf die **BV** und auch nicht auf die Wirkstoffstabilität an sich



- Wunderbar, weder Arzt noch Patient müssen sich etwas merken

Orale Tumortheraeutika und Bioverfuegbarkeit –

✌ 3 Situationen – zwingend mit der Nahrung

- Wirkstoff benoetigt Nahrung/Kalorien um ausreichend resorbiert werden zu koennen $\Rightarrow$ positiver *Food Effect* notwendig - oder um besser veraeglich zu sein
- Beispiele:
 - Bosutinib $AUC_{\text{nuechtern}}$ 1,7fach geringer als mit einer Mahlzeit, wird aber benoetigt $\Rightarrow$ Steady State
 - Ibrutinib $\Rightarrow$ **BV** $\downarrow$ $\Rightarrow$ AUC nur 60% i. Vgl. mit Nahrungsaufnahme
 - Imatinib $\Rightarrow$ bessere GI Veraeglichkeit
 - Midostaurin $\Rightarrow$ **BV** nuechtern zu gering

Orale Tumortheraeutika und Bioverfügbarkeit – ✌️ 3 Situationen – zwingend nüchtern; 2 Gründe

Negativer *Food Effect*

- Zersetzung, verringerte Löslichkeit, Reaktionen mit, Nahrungsbestandteilen ⇒
Verminderung ↓ der Bioverfügbarkeit
⇒ Unterdosierung
- Beispiel:
 - Asciminib, **BV** ↓↓

Positiver *Food Effect*

- Verbesserung der Auflösung ⇒
Steigerung ↑ der Bioverfügbarkeit bis zur **Toxizität** ⇒ Positiver *Food-Effect* ⇒
die Kalorien „schleppen`s“ mit;
- Beispiel:
 - Nilotinib **BV** ↑↑↑ + **Toxizität** + **QT-Risiko** ↑↑
 - Erlotinib **BV** ↑↑↑ + **Toxizität allg.** ↑↑

Merke jedoch: ein positiver *Food Effect** hängt in erster Linie von Kalorien als solche ab, nicht zwingend von Fett



BV = Bioverfügbarkeit

* nahrungsinduzierte Erhöhung ↑ der Bioverfügbarkeit (BV+) - kann erwünscht sein – muss evtl. vermieden werden!

Weitere Einnahmemodalitäten

- Womit wird am besten eingenommen?
- Mit möglichst weichem (Leitungs-)Wasser
 - Ca^{2+} & Mg^{2+} arm, also wenig $\downarrow$ mehrwertige Ionen $\Rightarrow \text{Fe}^{2+}$, Zn^{2+} , ...
- Unterdosierung durch Bildung schwer-/unlöslicher Komplexe $\Rightarrow$
 - Tetrazykline
 - Bisphosphonate $\Rightarrow$ Komedikation bei Knochenmetastasen
 - Gyrasehemmer $\Rightarrow$ Infekte
 - o Cipro-, Moxifloxacin
 - Eltrombopag $\Rightarrow$ ITP
 - Ledipasvir [in Harvoni®]
- Was aber, wenn ich hartes Leitungswasser habe?

Apropos Wasser.....

WIEVIEL DENN?

Womit wird am besten eingenommen?

- Mit möglichst weichem (Leitungs-)Wasser
- In ausreichender Menge
 - Min. 100 ml $\Rightarrow$ eher 250 ml
- Und hinreichend großen Schlucken!
 - D. h. $\gg$ 10 ml/Schluck

Warum?

Körperhaltung und Schluckvolumen

- Testtablette mit 12,5 mm Durchmesser, BaSO₄
- „Rückenlage“ ⇔ ⇔ ⇔ ⇔ ⇔ ⇔ ⇔ ⇔ ⇔ ⇔ ⇔ ⇔ ⇔ ⇔

Trinkvolumen Wasser [ml]	Hängen gebliebene Tabletten [%]
0	91
15	61
30	44
60	30
100	18

Gallo et al. Gastrointest. Endosc. 1996; 44: 181-184.

(C) DscheyBie

Keinesfalls mit Milch

- Ca^{2+} Quelle
- Und enthält XOT
 - Xanthinoxidase
- 6-MP wird über die XOT verstoffwechselt
- Inkubationsversuche mit Kuhmilch zeigen:
nach 30 Min. sind **30%** Wirkstoff **abgebaut**
 - Rivard et al. *Am J Pediatr Hemat/Oncol* 1989; 11:402-406
 - Hinweis: Magen-Darm-Transitzeit > 30'

Kaffee / Tee?

- Insbesondere Kaffee, Schwarz- und Grüntee enthalten Gerb- & Ballaststoffe und komplexe Säuren
- Diese können Arzneistoffe an sich binden und/oder komplexieren und so deren Aufnahme im Darm behindern.
- Also auch 
- Fruchtsäfte? Oftmals mit Ca^{2+} und „irgendwas“ angereichert
- Nur weiches Wasser $\Rightarrow$ siehe auch 



ZytOralia

Merke:

Orale Zytostatika sind hochpotente Arzneimittel, auch wenn die Darreichungsform „harmlos“ klein aussieht.

Sowohl deren eigenes Toxizitätsprofil als auch Interaktionen mit Nahrungsmitteln und deren Einnahmezeitpunkte dürfen nicht unterschätzt werden ⇒ Es handelt sich um äußerst erklärungsbedürftige

StiL Arzneimittel

StiL-Logo

ZytOralia

Merke:

Orale Zytostatika sind die
b e r a t u n g s i n t e n s i v s t e n
Arzneimittel die wir haben.

Die Antwort auf die scheinbar leichte Frage:

„Wie muss ich die Tabletten/Kapseln einnehmen?“

lautet nicht:

„Mit dem Mund.“

Rechtliches - Was sind Lebensmittel?

- Nahrungsmittel
 - Vitamine
 - Mineralstoffe
 - Spurenelemente
 - Novel Food
 - Functional Food
 - Fortified Food
 - Superfood
- Botanicals
- Pharmakonutrient
- Pharmanutricials
- Nutraceutical

Rechtliches - Was sind Lebensmittel?

- Lebensmittel sind keine Arzneimittel und umgekehrt
 - „Klassische“ Arzneimittel
 - Phytopharmaka
 - Homöopathika
- Leider ist die Grenze fließend
 - Kann von der Dosis abhängen ⇒ Vitamin D ⇒
 - Vom NEM im „Subbamaakt“ bis zur Apothekenrezeptpflicht
 - o Johanniskraut dito NEM oder Arzneimittel? 📖 📖 📖 📖 📖 📖 📖

Handelsname	Verschreibungspflicht?
Cesradyston 425 mg*	nein, ap-AM
Esbericum 250 mg*	nein, ap-AM
Fellis 425*	nein, ap-AM
Hyperforat 250 mg*	nein, ap-AM
Hypericum Stada 425 mg*	nein, ap-AM
Jarsin 300*	nein, ap-AM
Jarsin 450 mg*	nein, ap-AM
Jarsin 750 mg*	nein, ap-AM
Jarsin RX 300 mg*	ja
Johanniskraut AL*	nein, ap-AM
Johanniskraut Dragees H*	nein, nicht-ap-AM
Johanniskraut Frischpflanzensaft	nein, Lebensmittel
Kneipp Johanniskraut Dragees H*	nein, nicht-ap-AM
Laif 900*	ja
Laif 600*	nein, ap-AM
Laif 612*	nein, ap-AM
Laif 900 Balance*	nein, ap-AM
Neuroplant*	ja
Neuroplant aktiv*	nein, ap-AM
Neuroplant 300 mg Novo*	nein, ap-AM
Texx 300*	nein, ap-AM
Texx RP 300 mg*	ja

ap-AM = apothekenpflichtiges Arzneimittel
Ohne Anspruch auf Vollständigkeit

Was ist nun der richtige

EINNAHMEZEITPUNKT FÜR DIE MODERNEN ONKOLOGIKA?

Siehe auch

Orale Krebstherapie

Für Fachkreise Für Patienten & Angehörige Über uns

Oralia-Datenbank
Oralia-Newsletter
Veranstaltungen
Beratungstools
Informationsquellen
SIG (Special Interest Group)
Aktuelles

Beratungstools

- Patienteninformation- Umgang mit oralen Zytostatika im häuslichen Bereich >
- Übersicht zu oralen Krebsmedikamenten mit moderatem bis hoch-emetogenem Risiko >
- Übersicht zu Einnahmezeitpunkten Oraler Krebsmedikamente >**
- Orale Krebsmedikation und ILD >
- Übersicht zu problembehafteten Kombinationen von oralen Zytostatika und ausgewähltem Obst (z.B. Grapefruit, Klementinen...) >
- Fachbegriffe in Patientensprache erklärt >
- Pharmazeutische Dienstleistung (pDL) „Pharmazeutische Betreuung bei bei oraler Antitumorthérapie“ >
- Steckbriefe zu oralen Krebsmedikamenten >
- AMBORA- Arzneimitteltherapiesicherheit bei oraler Tumorthérapie >

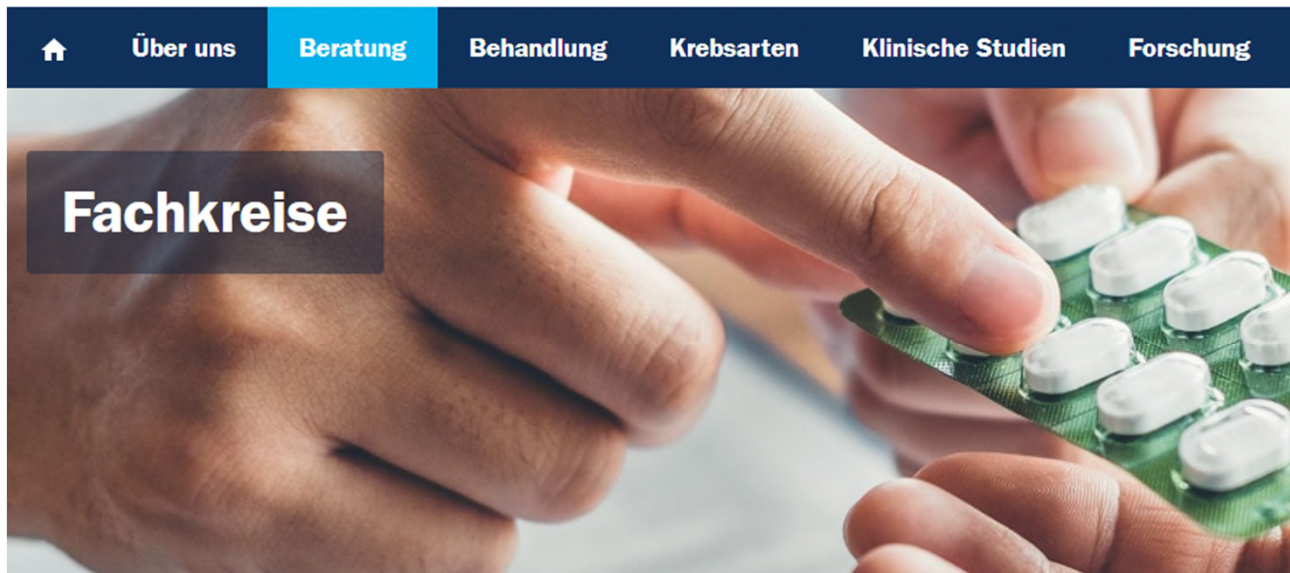
DGOP Deutsche Gesellschaft für Onkologische Pharmazie
Oralia-Imagefilm

AMBORA Projekt Uni Erlangen

Uniklinikum
Erlangen



CCC
Erlangen-EMN
Comprehensive
Cancer
Center
Europäische Metropolregion Nürnberg



+ > CCC Erlangen-EMN > Beratung > Orale Tumorthherapie (AMBORA) > Fachkreise

Orale Tumorthherapie (AMBORA) Arzneimitteltherapiesicherheit bei der Behandlung mit neuen oralen Antitumorstoffen

Angeborene Leistungen für Fachkreise (Auswahl)

<https://www.ccc.uk-erlangen.de/beratung/orale-tumorthherapie-ambora/>

Arzneimittelmerkblätter

Bitte beachten Sie, dass sämtliche Angaben (z.B. Indikationen) angepasst werden. Diese Merkblätter sind als Ergänzung zu den Fachinformationen zu verstehen.

Die Aktualität der jeweiligen Fach-/Gebrauchsinformationen ist zu beachten.

Letzte Überarbeitung: Juni 2022

- Abemaciclib (Verzenio) [↗](#)
- Abirateron (Zytiga bzw. Generika) [↗](#)
- Acalabrutinib (Calquence) [↗](#)
- Afatinib (Giotrif) [↗](#)
- Alectinib (Alecensa) [↗](#)
- Alpelisib (Piqray) [↗](#)
- Anagrelid (Xagrid bzw. Generikum) [↗](#)
- Anastrozol (Arimidex bzw. Generikum) [↗](#)
- Apalutamid (Erleada) [↗](#)
- Avapritinib (Ayvakyt) [↗](#)
- Axitinib (Inlyta) [↗](#)
- Azacitidin (Onureg) [↗](#)
- Bexaroten (Targretin) [↗](#)
- Bicalutamid (Androcal bzw. Generikum) [↗](#)
- Binimetinib (Mektovi) + Encorafenib (Braftovi) [↗](#)
- Bosutinib (Bosulif) [↗](#)
- Brigatinib (Alunbrig) [↗](#)
- Busulfan (Myleran) [↗](#)

Gibt es im Darm (weitere) Interaktionen mit

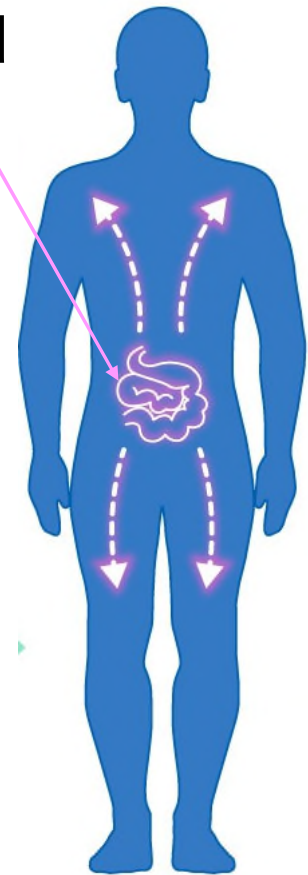
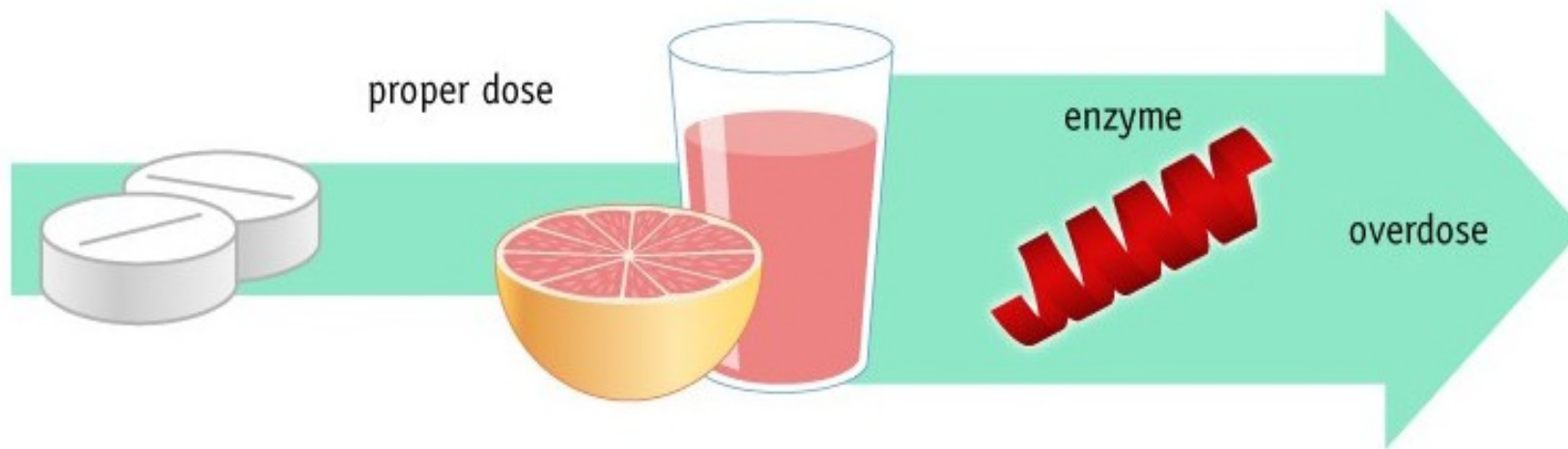
LEBENSMITTELN?

DER Präzedenzfall

- 29 jähriger Mann aus Michigan
- Allergische Rhinitis
- Seit 1 Jahr 2 x tgl. Terfenadin
- September
 - 2 Gläser Grapefruitsaft getrunken
 - Unwohlsein beim Rasenmähen
 - Kollabiert im Hauseingang und stirbt
 - Obduktion: abnormal hohe Terfenadinspiegel, Todesursache: Herzrhythmusstörungen
 - Spence JD. Drug interactions with grapefruit: whose responsibility is it to warn the public?
Clin Pharmacol Ther 1997;61:395-400.

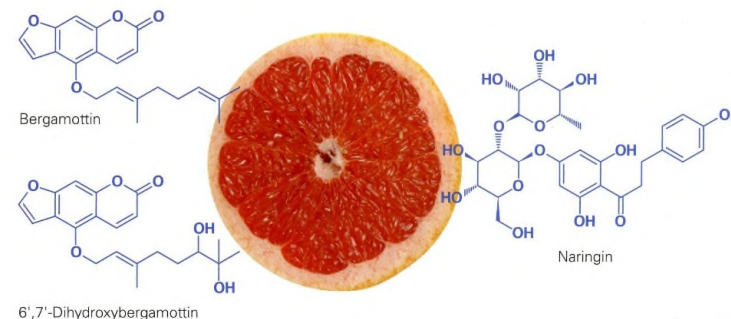
Mögliche Effekte von Grapefruitinhaltsstoffen auf orale Medikamente

- Enzymhemmung während des 1st-Pass in der Darmwand
- Folge: Überdosierung ↑
 - Beispiele: Antihistaminika, Ca²⁺Antagonisten, CSE-Hemmer, bestimmte orale Tumortheraeutika, u.a.m.



Ungewollte **BV** Erhöhung

- Eine Hemmung des gastrointestinalen CYP**3A4** kann die **BV** von Medikamenten in toxische Bereiche erhöhen
- Klassisches Beispiel: Inhaltsstoffe von Grapefruit(saft)
 - Verantwortliche Inhaltsstoffe:
 - Naringin
 - Bergamottin
 - 6',7'-dihydroxy-bergamottin
- Mechanismus-basierte **IRREVERSIBLE** Hemmung von CYP**3A4** in der Darmwand
- Langfristige Hemmung auch nach Einmalgabe
- Normalaktivität nach de-novo Synthese von CYP3A4
- Re-Synthese-Halbwertszeiten: 44-144 h
 - Khojasteh et al. Drug Metabolism and Pharmacokinetics Quick Guide. Springer Verlag 2011



Grapefruit-suzzeptile Arzneistoffe

MERKE:

Je *niedriger* die Bioverfügbarkeit (BV) umso stärker der Inhibitoreffekt !

(z.B. Simvastatin, Nisoldipin $BV < 5\%$)

Grapefruit-suzzeptile Arzneistoffe

MERKE:

BV sehr gering < 10%, gering 10% - 30 %, mittel 30% - 70%, hoch > 70%

Arzneistoff	Orale Bioverfügbarkeit*	Unerwünschte Wirkungen (dosisabhängig)	Interaktionsrisiko
Zytostatika/Onkologika			
Crizotinib, Nilotinib	mittel	TdP-Arrhythmie, Knochenmarktoxizität	hoch
Erlotinib	mittel	Knochenmarktoxizität	hoch
Everolimus	gering	Knochenmark-, Nierentoxizität	hoch
Lapatinib, Pazopanib	„unvollständig“	TdP-Arrhythmie, Knochenmarktoxizität	hoch
Dasatinib, Sunitinib, Vandetanib, Venurafenib	unbekannt	TdP-Arrhythmie, Knochenmarktoxizität	hoch

Modifiziert nach [Bailey et al. Grapefruit interactions: Forbidden fruit or avoidable consequences Can Med Assoc J 2012; DOI: 10.1503/cmaj.120951](#)

Relevante Lebensmittelinteraktionen **BV+**

nicht nur durch Grape(fruit)

- Ibrutinib
 - Grapefruit, Bitterorangen
- Olaparib
 - Grapefruit, Bitterorangen
- Venetoclax
 - Grapefruit, Bitterorangen, Sternfrucht
- Panobinostat
 - Grapefruit, Bitterorangen, Sternfrucht, Granatapfel

Grapefruit et al. Stand 2026-03

Frucht ⇨ INN ↓	Grapefruit	Klementinen / Bitterorangen	Sternfrucht	Granatapfel	Frucht ⇨ INN ↓	Grapefruit	Klementinen / Bitterorangen	Sternfrucht	Granatapfel
Abemaciclib	X				Lorlatinib	X			
Acalabrutinib	X	X			Mobocertinib	X			
Axitinib	X				Neratinib	X			
Bosutinib	X				Nilotinib	X			
Brigatinib	X				Nirogacestat	X	X	X	
Cabozantinib	X				Olaparib	X	X (FPI)		
Capivasertib	X				Palbociclib	X			
Ceritinib	X				Panobinostat	X	X	X	X
Cobimetinib	X (FI)				Pazopanib	X			
Crizotinib	X				Pemigatinib	X			
Dasatinib	X				Pexidartinib	X			
Elacestrant	X				Ponatinib	X			
Encorafenib	X				Regorafenib	X			
Entrectinib	X				Ribociclib	X			X
Everolimus	X (n.u.)				Sebavertinib	X			
Futibatinib	X				Selumetinib	X			
Ibrutinib	X	X			Sunitinib	X			
Infigratinib	X				Taletrectinib	X			
Ivosidenib	X				Venetoclax	X	X	X	
Lapatinib	X				Zanubrutinib	X	X		
Larotrectinib	X								

Frage

IMBRUVICA als Einzelsubstanz oder in Kombination mit Rituximab oder Obinutuzumab oder Venetoclax ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) (siehe Abschnitt 5.1).

- Ich habe eine neu diagnostizierte CLL und bekomme Venetoclax in Kombination mit Ibrutinib für 1 Jahr
- Ich darf jetzt also für die Zeit dieser Oraliatherapie kein Grapefruit/Pomelo, keine Bitterorangenmarmelade und auch keine Sternfrüchte verzehren?

Siehe auch

The screenshot displays the 'Orale Krebstherapie' website. At the top, there is a header with the title 'Orale Krebstherapie' and three navigation buttons: 'Für Fachkreise' (highlighted in red), 'Für Patienten & Angehörige', and 'Über uns'. Below the header, a left sidebar contains a menu with the following items: 'Oralia-Datenbank', 'Oralia-Newsletter', 'Veranstaltungen', 'Beratungstools' (highlighted), 'Informationsquellen', 'SIG (Special Interest Group)', and 'Aktuelles'. The main content area is titled 'Beratungstools' and lists several resources with right-pointing arrows: 'Patienteninformation- Umgang mit oralen Zytostatika im häuslichen Bereich', 'Übersicht zu oralen Krebsmedikamenten mit moderatem bis hoch-emetogenem Risiko', 'Übersicht zu Einnahmezeitpunkten Oraler Krebsmedikamente', 'Orale Krebsmedikation und ILD', 'Übersicht zu problembehafteten Kombinationen von oralen Zytostatika und ausgewähltem Obst (z.B. Grapefruit, Klementinen...)', 'Fachbegriffe in Patientensprache erklärt', 'Pharmazeutische Dienstleistung (pDL) „Pharmazeutische Betreuung bei bei oraler Antitumorthérapie“', 'Steckbriefe zu oralen Krebsmedikamenten', and 'AMBORA- Arzneimitteltherapiesicherheit bei oraler Tumorthérapie'. At the bottom left of the sidebar, there is a logo for 'DGOP Deutsche Gesellschaft für Onkologische Pharmazie' and a QR code labeled 'Oralia-Imagefilm'.

Magen pH

WEITERE „PHYSIKALISCHE“ INTERAKTIONEN

Einfluss des Magen-pH auf die Absorption

- Ceritinib
 - Crizotinib
 - Dasatinib
 - Erlotinib
 - Gefitinib
 - Lapatinib
 - Nilotinib
 - Palbociclib (Kps; nPPI AUC/C_{max} ↓ 62/80)
 - Pazopanib
 - Sorafenib
 - Und weitere!
- Haben eine pH-abhängige Löslichkeit.
 - Bei steigendem pH (> 5) sinkt die Bioverfügbarkeit auf fragwürdige Größe
 - [Van Leeuwen et al. Lancet Oncol 2014; 15: e315-326](#)
 - [Budha et al. Clin Pharmacol Ther. 2012 Aug; 92\(2\): 203-13](#)
 - Div. FI & FPI

– CAVE: PPI

- Omeprazol
- Esomeprazol
- Pantoprazol
- Lansoprazol
- Rabeprazol

H2B

- Cimetidin
- Ranitidin
- Famotidin

ARA

- NaHCO₃
- Al-Mg-Salze

nmKI + PPI – Realitätsbezug?

Original Article

The Concomitant Use of Tyrosine Kinase Inhibitors and Proton Pump Inhibitors: Prevalence, Predictors, and Impact on Survival and Discontinuation of Therapy in Older Adults With Cancer

Manvi Sharma, RPh, MBA, PhD ¹; Holly M. Holmes, MD, MS, AGSF^{2,3}; Hemalkumar B. Mehta, PhD^{3,4}; Hua Chen, MD, PhD³; Rajender R. Aparasu, PhD, FAPhA³; Ya-Chen T. Shih, PhD⁵; Sharon H. Giordano, MD, MPH, FASCO⁵; and Michael L. Johnson, PhD³

- Um 16 % erhöhtes Sterberisiko

The 16% increased risk of death in the overall cohort, which consisted of patients who were receiving different TKIs indicated for different cancers, indicates that there may be a drug-class effect, possibly because of the reduced absorption of TKIs in the presence of PPIs. TKIs

Study Design and Population

The inclusion criteria for the study were as follows: age ≥66 years; at least 1 claim for ≥7 days of any 1 of the following TKIs: erlotinib, sunitinib, imatinib, dasatinib, lapatinib, sorafenib, or nilotinib between July 1, 2007 and

Cancer. 2019 Apr 1;125(7):1155-1162. doi: 10.1002/cncr.31917

Einfluss des Magen-pH auf die Absorption

- Was aber, wenn ein pH-empfindliches Medikament 2 x täglich eingenommen werden muss und ein PPI eingenommen wird?
- Trial & Error – unlösbares Problem
 - Kein Garant für die volle Wirksamkeit
- **CAVE:** PPIs sind nicht (mehr) verschreibungspflichtig

Moderne Onkologika mit mehrmals täglicher Einnahme

Stand 02/2022

INN	Dosis [mg/d] sofern nicht anders angegeben	
Abemaciclib	2 x 200 / 2 x 150	👍
Acalabrutinib	2 x 100 → neue Galenik (USA 2022)	👍
Adagrasib	2 x 600 (2 x (3 x 200))	👍
Alectinib	2 x 600 (2 x (4 x 150))	👍
Axitinib	2 x 5 + X	👍
Binimetinib	2 x 45 (2 x (3 x 15))	👍
Capmatinib	2 x 400 (2 x 2 x 200)	AUC ↓ -25% Und? 😞
Crizotinib *	2 x 250	
Dabrafenib *	2 x 150	
Duvelisib	2 x 250	👍
Larotrectinib	2 x 100 mg > 1 m ² KOF / 2 x 100 mg/m ² < 1m ² KOF	👍
Midostaurin	2 x 50 (100) / 2 x 100 (200) je nach Indikation	👍
Nilotinib *	2 x 300 / 2 x 400 je nach Erkrankungsphase	
Nintedanib	2 x 200	👍
Olaparib	2 x 400 (2 x [8 x 50])	👍
Olutasidenib	2 x 150	👍
Pexidartinib	2 x 400 (2 x 2 x 200)	Keine PPIs, Pexidartinib 2 h vor oder 10 h nach H2B oder 2 h vor oder nach ARA
Rucaparib	2 x 600 (2 x 2 x 300)	👍
Selpercatinib	2 x 120 - 160 (2 x 80 + 40 oder 2 x 80)	2 h vor oder 10 h nach H2B oder 2 h vor oder nach ARA,
Selumetinib	2 x 25/m ² → Tbl. Zu 10 mg + 25 mg	👍 & WENN PPI dann mit Nahrung
Sorafenib	2 x 400	👍
Tazemetostat	2 x 800 (2 x 4 x 200)	👍
Tucatinib	2 x 300 (2 x 2 x 150)	👍
Vemurafenib	2 x 2 x 240 (960)	👍

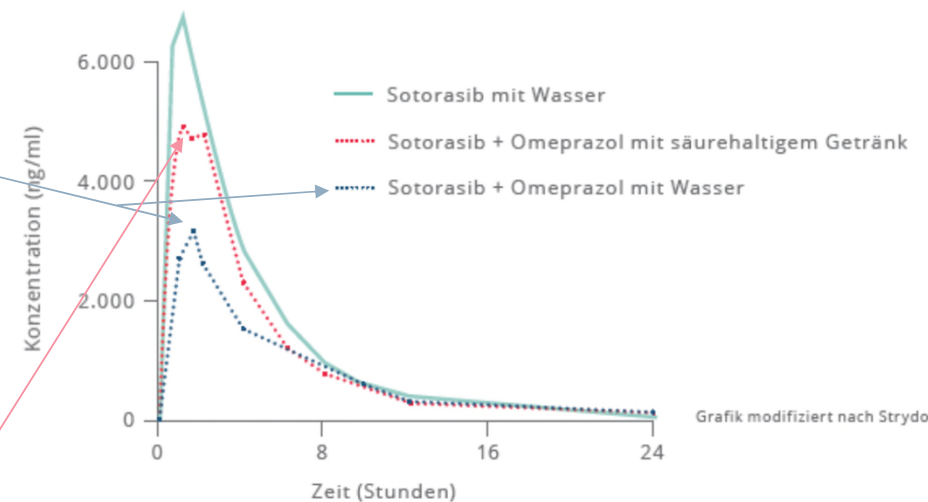
Drugs that alter the pH of the upper GI tract (e.g., proton pump inhibitors, H2-receptor antagonists, antacids) may alter the solubility of X and reduce its bioavailability.

However, no formal clinical trial has been conducted to evaluate the effect of gastric pH-altering agents on the systemic exposure of X

Manchmal kann man den gepufferten Magen ansäuern

- Oder: die Cola reißt's raus
- Sotorasib **FI**: die gleichzeitige Anwendung von Sotorasib mit PPI (Omeprazol) oder H₂-Rezeptor-Antagonisten (Famotidin) führte zu einer Verringerung der Sotorasib-Konzentration.
- In einer solchen Situation sollte Sotorasib zusammen mit einem säurehaltigen Getränk (wie z. B. Cola) eingenommen werden.

Mittlere Sotorasib-Plasmakonzentrationszeitprofile²



Grafik modifiziert nach Strydom N et al. 2023



Vom Magen ins Blut - kommen wir zur

EFFEKTSTÄRKE VON CYTOCHROM INHIBITOREN UND INDUKTOREN IN DER LEBER

Cytochrome - was ist klinisch relevant?

Inhibitoren

- Ein **starker Inhibitor** verursacht einen **> 5-fachen** Anstieg der Plasma-AUC Werte oder eine **$\geq 80\%$ verminderte Clearance**.
- Ein **moderater Inhibitor** verursacht einen **> 2-fachen** Anstieg der Plasma-AUC Werte oder eine **50 bis $\leq 80\%$ verminderte Clearance**.
- Ein **schwacher Inhibitor** verursacht einen **1.25 bis 2-fachen** Anstieg der Plasma-AUC Werte oder eine um **$\leq 50\%$ verminderte Clearance**.
- **Alle anderen Inhibitoren**

Induktoren

- Ein **starker Induktor** verursacht eine um **> 80% verminderte** Plasma-AUC.
- Ein **moderater Induktor** verursacht eine um **50 bis $\leq 80\%$ verminderte** Plasma-AUC.
- Ein **schwacher Induktor** verursacht eine um **$\leq 50\%$ verminderte** Plasma-AUC
 - **Jeweils gemessen nach oraler Midazolam Einnahme**
 - o EMA

Weitere Interaktionen

WECHSELWIRKUNGEN DURCH ARZNEISTOFF

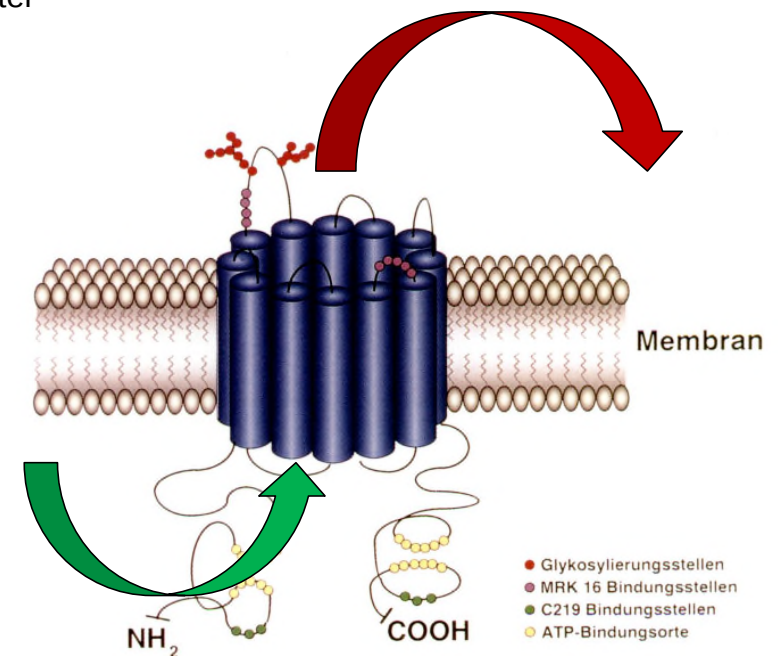


Wichtige Wechselwirkung durch Transporter

- Wir kennen Induktion/Inhibition von
 - Verstoffwechselnden Enzymen
 - o Cytochrome - CYP_{ssp}
 - Konjugationsreaktionen
 - o Phase-II-Reaktionen ⇔ Sulfatierungen, Glucuronidierungen,...
 - Arzneistofftransportern
 - o P-gp170 - P Glykoprotein 170
 - o OATP - Organic anion transporter polypeptid
 - o OCTP - Organic cation transporter polypeptid
 - o BCRP - Breast cancer resistance protein
 - o MATE - Multidrug and toxic compound extrusion proteins

P-gp170 - P Glykoprotein 170

- Viel bedeutender als die CYP-Induktion ist der Einfluss auf Arzneistofftransporter
- Konkret: P-Glykoprotein 170, kurz Pgp170
 - Auch Multidrug-Resistance-Protein 1 - MDR1
- In der Natur weit verbreitet, in den 1970er Jahren entdeckt
 - Säuger
 - Malariaerreger
 - Hefen
- Die Funktion von Pgp170 ist die einer „Ausflusspumpe“
- Im Sinne eines Entgiftungsmechanismus; Schutzfunktion
- Substrate: oft Naturstoff(derivate), die wir onkologisch nutzen
 - Anthrazykline und Verwandte
 - Vinca-Alkaloide
 - Epipodophyllotoxinderivate
 - Taxane
 - Actinomycin D
- Kann induziert werden, auch durch subtherapeutische Dosen von
 - In/auf Tumorzellen, nicht dosisabhängig!
 - Daher: **Eine unterdosierte CTX ist schlechter als gar keine**
- Problem: CYP- Induktion ist reversibel, Pgp **bei Tumoren** nicht!
 - Überlebensvorteil im Darwin'schen Sinne



Natürliches Vorkommen von P-gp

• Physiologische Verteilung von P-gp

- Das für Pgp170 kodierende Gen (MDR-1) ist in vielen Normalgeweben vorhanden, was die These eines physiologischen Entgiftungssystems unterstützt.
- Gewebe mit dem MDR-1-Gen sind
- Eine Induktion führt zur „**Multidrug-Resistance**“ - **Klassische MDR**

nach: Zeller/zur Hausen. Onkologie

Hohe Expression	Mittlere Expression	Niedrige bis gar keine Expression
Nebennierenrinde	Nebennierenmark	Haut
Niere (proximale Tubuli)	Trachea	Skelettmuskulatur
Leber (Gallengänge)	Lunge (Hauptbronchien)	Herz
Plazenta	Prostata	Ösophagus
Kolon	CD34+ Progenitorzellen	Magen
Dünndarm	Lymphozyten (CD4+, CD8+, CD56+)	Ovarien
Gehirn (Endothelzellen)	Fetales Gewebe	
Hoden (Endothelzellen)	Mittlere Expression	
Pankreas (Epithelzellen)		
Makrophagen		

Resistenz durch P-gp

- „Multidrug-Resistance“ - Klassische MDR:
 - Maligne Erkrankungen mit MDR1-Genexpression

Solide Tumore		Hämatologische Tumore
Blasenkarzinome*	Ovarialkarzinome	Akute Leukämien*
Kolonkarzinome*	Pankreaskarzinome*	Chronische Leukämien*
Endometriumkarzinome*	Phäochromozytome*	Myelodysplastische Syndrome*
Leberzellkarzinome*	Chondrosarkome	Multiple Myelome
Lungenkarzinome* (alle)	Ewing-Sarkome*	Hodgkin Lymphome
Magenkarzinome*	Glioblastome*	Non- Hodgkin Lymphome
Mammakarzinome	Neuroblastome*	
Meningeome	Osteosarkome*	
Nebennierenkarzinome*	Retinoblastome	
Nierenzellkarzinome*	Weichteilsarkome*	
Ösophaguskarzinome		
* Hohe MDR-Expression oftmals bereits bei Diagnosestellung		

P-gp Induktoren und -Inhibitoren

Induktoren

- Carbamazepine
- Clotrimazole
- Dexamethasone
- Fosamivir
- Indinavir
- Morphine
- Nelfinavir
- Phenobarbital
- Phenothiazines (ex. promethazine, trifluoperazine)
- Phenytoin
- Prazosin
- Retinoic acid
- Rifampin
- Ritonavir
- Saquinavir
- Spironolactone
- St. John's Wort
- Tipranavir

**Arzneistoff
wird schneller
eliminiert,
verminderte
Wirksamkeit,
Resistenz bei
Tumoren!**

Inhibitoren

- Amiodarone
- Atorvastatin
- Azithromycin
- Boceprevir
- Bromocriptine
- Captopril
- Carvedilol
- Clarithromycin
- Cobicistat (part of Stribild®)
- Conivaptan
- Cyclosporine
- Daclatasvir
- Diltiazem
- Doxazosin
- Dronedarone
- Erythromycin
- Felodipine
- Fluvastatin
- Indinavir
- Itraconazole
- Ketoconazole
- Ledipasvir
- Linagliptin
- Lopinavir and ritonavir
- Lovastatin
- Mefenamic acid
- Methadone
- Nelfinavir
- Nicardipine
- Paritaprevir
- Pentazocine
- Progesterone
- Quercetin (supplement)
- Quinidine
- Ranolazine
- Reserpine
- Ritonavir

**Tox. des
Arzneistoffs
steigt,
da schlechter
eliminiert**

„Problemkind“ Johanniskraut

- **Johanniskraut** ⇒ Induktion von Cytochrom-P450-Isoenzymen
 - z.B.: CYP**3A4**, **1A2**, **2D6** und **2C9** ⇐ in absteigender Effektstärke
- Drugdex® Datenbank
 - 2003: listet **189 Interaktionen** durch Johanniskraut auf
 - 2010: **343 „relevant occurrences“**
 - 2019: **1105 Ergebnisse**
- Induktion der Effluxpumpe P-Glykoprotein 170
 - P-gp170
- Ist nicht reversibel auch wenn Johanniskraut weggelassen wird
 - Überlebensvorteil für die Tumore im **Darwin'schen Sinne**
- Die Tumore werden resistent, die Therapie versagt
 - MDR Überwindung bis dato misslungen
 - MDR = Multi Drug Resistance

P-gp Substrate in der modernen Onkologie (Auswahl)

Was ist mit „Altsubstanzen“?



INN	Drug-Transportersubstrat
Abemaciclib	P-gp , BCRP
Acalabrutinib	P-gp , BCRP
Afatinib	BCRP, P-gp
Alectinib	M4-Metabolit: P-gp
Bosutinib	P-gp
Brigatinib	P-gp , BCRP
Ceritinib	P-gp
Cobimetinib	P-gp , UGT2B7
Dabrafenib	BCRP, P-gp
Erlotinib	P-gp
Everolimus	P-gp
Gefitinib	P-gp
Lapatinib	BCRP, OATP1B1, P-gp
Lenvatinib	P-gp , BCRP
Nilotinib	P-gp
Nintedanib	UGT1A1, UGT1A7, UGT1A8, UGT1A10, P-gp
Osimertinib	P-gp , BCRP
Pazopanib	BCRP, P-gp
Trametinib	(BSEP), P-gp
Vemurafenib	P-gp , UGT
Ixazomib	P-gp (low-affinity)
Niraparib	P-gp , BCRP
Olaparib	P-gp
Rucaparib	P-gp , BCRP
Talazoparib	P-gp , BCRP
Venetoclax	P-gp , BCRP

FI
FPI

Zusammenfassung (I) bis hier

- Interaktionen können durch Induktoren und Inhibitoren hepatischer Cytochrome auftreten
- Interaktionen über Arzneistofftransporter sind möglich.
- Am bekanntesten und relevantesten sind Interaktionen mit Pgp170
 - Ziel: eine Pgp-Induktion bei Tumoren zu vermeiden
- Daher 

Johanniskraut

- Botschaft: **KEIN** Johanniskraut für Krebspatienten



- Weder als Arzneimittel, Tee oder (niedrig dosiertes) NEM

Die dunkle Seite der
Nahrungsergänzungsmittel
+
der pflanzlichen Arzneimittel

Hinweis

- Es geht im Folgenden nicht darum, potenzielle „*Health Claims*“ von NEM in Abrede zu stellen
- Es geht um arzneimittelbezogene **Probleme** durch NEM
 - Mit anderen Worten:
 - o Wechselwirkungen
 - o Interaktionen
 - o „*Unerwünschte Dinge*“ inkl. falsche Versprechungen, Täuschungen
- Allgemeine Frage: können NEM i. w. S. schädlich sein?
- Allgemeine Antwort 

Unerwünschte Wirkungen durch DS, CNP, MN & CAM (?)

- Im US / (UK) Sprachgebrauch auch bezeichnet als: *Dietary supplements, such as herbal or complementary nutritional products and micronutrients (vitamins and minerals)*
- Nicht vermischen mit CAM = Complementary and alternative medicine is the term for medical products and practices that are not part of standard medical care.
- Def. ⇒  **NATIONAL CANCER INSTITUTE**
- Jedoch: Non-Adhärenz auf Grund von Nebenwirkungen durch Selbstmedikation
 - DS
 - CNP
 - MN
 - NEM
 - Sonstiges

Nebenwirkungen durch Selbstmedikation

- 2004 – 2013
- 63 Notaufnahmen
- 3667 Fälle
- Davon 21,2% unbeaufsichtigte Kinder
 - Hinweis: für derartige Produkte sind kindersichere Verpackungen nicht vorgeschrieben

Anders gefragt

- Können Nahrungsergänzungsmittel
 - NEM
 - Supplemente
- Pflanzliche Arzneimittel
 - Phytopharmaka
- Die antitumorale Therapie negativ beeinflussen?
 - Klassische CTX
 - Moderne, niedermolekulare Kinaseinhibitoren

Meinungen zu Vitaminen Antioxidanzien?

- Warum nicht?
- Wird schon nix schaden...
- Was versprechen Sie sich davon?
- Ich will schneller wieder regenerieren/meine gesunden Zellen schützen
- Warum sollte der Tumor das nicht auch können/wollen?
 - Falsche Vorstellungen/selektive Wahrnehmung

Gibt es überhaupt antioxidative Vitamine?

- Sollen geeignet sein die (schädliche) Oxidation von Biomolekülen zu verhindern bzw. zu modulieren
- „Oxidativer Stress“ durch die Induktion reaktiver Sauerstoffspezies
- Oxidative Veränderung des Erbmateri als möglich (Mutationen)
- Liegt vor bei Ungleichgewicht zwischen pro- und antioxidativen Faktoren
- Therapeutisch induzierter oxidativer Stress:
 - Bestrahlung, MMC, Bleomycin, Anthrazykline
 - Antioxidanzien sind kontraproduktiv bei antitumoraler RTX/CTX

Vitamine - antioxidative

- Endogene Antioxidanzien:
- Vit E, Vit C, Provitamin A (Betacarotin), Carotinoide, Flavonoide, Spurenelemente (Se, Mn, Mb, Cu...)
 - 50-100 Verbindungen geschätzt
- Aber: Vernetzung der Antioxidanzien unbekannt
- Ebenso Wirkort, notwendige Gewebekonzentration
- Teilweise gewebeselektive Wirkung
 - Provitamin-A-Carotinoide: Lunge, Haut
 - Lutein, Zeaxanthin: Auge
- Wirkungsweisen nur exemplarisch nachgewiesen

CARET Studie

- Multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Primärpräventionsstudie
 - Beta-Carotene and Retinol Efficacy Trial
- Untersuchte die Wirkung einer Kombination aus 30 mg Beta-Carotin + 25.000 IE Retinol (Vitamin A) jeweils pro Tag auf den primären Endpunkt, Inzidenz von Lungenkrebs, im Vergleich zu Placebo
- Insgesamt 18.314 Raucher, Ex-Raucher und asbestexponierte Arbeiter

Idee: Chemoprävention, weil sich die Substanzen in der Lunge anreichern (akkumulieren) und antioxidativ wirksam sind

- Die Verumgruppe hatte ein relatives Risiko für Lungenkrebs von 1,28 (95 %-Konfidenzintervall: 1,04 bis 1,57; $p = 0,02$).
- Im Vergleich zur Placebogruppe zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede im Risiko für andere Krebsarten.
- In der Verumgruppe betrug das relative Risiko für Tod jeglicher Ursache 1,17 (95%-Konfidenzintervall: 1,03 bis 1,33)
- Für Tod durch Lungenkrebs 1,46 (95%-Konfidenzintervall: 1,07 bis 2,00) und
- Für Tod durch Herz-Kreislauf-Erkrankungen 1,26 (95%-Konfidenzintervall: 0,99 bis 1,61).
- Aufgrund dieser Ergebnisse wurde die randomisierte Studie 21 Monate früher als geplant abgebrochen; die Nachbeobachtung wird für weitere 5 Jahre fortgesetzt.
- Schlussfolgerungen.
- Nach durchschnittlich vier Jahren der Einnahme von Beta-Carotin und Vitamin A zeigte die Kombination keinen Nutzen und hatte möglicherweise sogar negative Auswirkungen auf die Häufigkeit von Lungenkrebs und das Sterberisiko durch Lungenkrebs, Herz-Kreislauf-Erkrankungen und jegliche Ursache bei Rauchern und asbestexponierten Arbeitern
 - N Engl J Med 1996; 334: 1150-5

Vitamine – antioxidative „Risiken“?

Arzneimittelkommission der Deutschen Apotheker

kel 2 allerdings erst zum 1. April 2006 in Kraft.

In Abstimmung mit der Überwachungsbehörde werden die oben genannten Arzneimittel jedoch schon ab 1. Januar 2006 mit der Angabe „verschreibungspflichtig“ gekennzeichnet.

Sollten Sie Fragen dazu haben, bitten wir Sie, sich mit uns unter der Telefonnummer (08 00) 22 88 66-0 in Verbindung zu setzen.“

INFORMATION

BfArM-Bescheid zu Beta-Carotin

AMK. Mit Bescheid vom 7. Dezember 2005 hat das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) eine Ergänzung beziehungsweise Änderung der Gebrauchs- und Fachinformation angeordnet.

Ab 1. Mai 2006 muss in die Gebrauchs- und Fachinformationen von Arzneimitteln, die Beta-Carotin als Wirkstoff enthalten, nachfolgender Text aufgenommen werden, andernfalls die betroffenen Arzneimittel nach diesem Datum nicht mehr verkehrsfähig sind. Für pharmazeutische Unternehmer, die die Texte des Anhörungsschreibens bereits übernommen haben, gilt der 1. Juli 2006 (siehe auch DAZ Nr. 25 vom 19. Juni 2003, Seite 14):

„[Arzneimittel] darf von starken Rauchern (20 oder mehr Zigaretten/Tag) nicht eingenommen werden. In klinischen Studien war das Risiko für das Auftreten von Lungenerkrankungen bei Rauchern erhöht, wenn zusätzlich zur normalen Ernährung täglich 20 mg Beta-Carotin über einen längeren Zeitraum (bis 24 Monate) eingenommen werden.“

Dieser Text ist einzufügen bei Arzneimitteln, deren empfohlene tägliche maximale Einnahme 20 mg Beta-Carotin überschreitet, in den Abschnitt „Gegen-

anzeigen“, bei Arzneimitteln, deren empfohlene tägliche maximale Einnahme zwischen 2 und 20 mg Beta-Carotin liegt, in den Abschnitt „Besondere Warn- und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“.

Widerruf der Zulassung

Für Arzneimittel, die Beta-Carotin als Hilfsstoff enthalten und bei deren Anwendung mehr als 2 mg Beta-Carotin pro Tag eingenommen werden, wird die Zulassung zum 1. Juli 2006 widerrufen. Der Hilfsstoff Beta-Carotin ist entweder auszutauschen oder auf weniger als 2 mg Tagesdosis zu reduzieren (Anzeige an das BfArM gemäß § 29 AMG).

Begründung

Mit dieser Entscheidung hat das BfArM Konsequenzen aus den Ergebnissen zweier großer randomisierter klinischer Studien gezogen, die beide die Hypothese, ob unter anderem Beta-Carotin eine Reduzierung der Lungenerkrankungsinzidenz in Risikopopulationen bewirke, verneinten. In der Alpha-Tocopherol Beta Carotene Cancer Prevention Study (ACTB-Studie) mit 29.133 Teilnehmern und dem Beta-Carotene and Retinol Efficacy Trial (CARET-Studie) mit 18.314 Teilnehmern ergab sich für die mit Beta-Carotin behandelten Gruppen eine um 18 Prozent bis 28 Prozent erhöhte Inzidenz von Lungenerkrankungen. Ebenfalls erhöht war die Gesamtsterblichkeit (17 Prozent) und die Sterblichkeit aus kardiovaskulären Gründen (26 Prozent), so dass ein vorzeitiger Studienabbruch nötig wurde. Hinweise existieren, dass auch das langfristige Lungenerkrankungsrisiko und die Gesamtsterblichkeit noch sechs Jahre nach Studienende erhöht sein könnten.

Die AMK weist darauf hin, dass von dieser Entscheidung des BfArM die fortgesetzte Verwendung von synthetischem Beta-Carotin in Nahrungsergänzungsmitteln jedoch gänzlich unberührt bleibt. Für diese Verwendung gibt es

nach der Europäischen Richtlinie 2002/46/EG keine verbindliche Höchstmenge und auch keine Notwendigkeit eines Warnhinweises. Derzeit sind Nahrungsergänzungsmittel im Handel, bei denen nach den Verzehrsempfehlungen der Hersteller 10 bis 20 mg und mehr täglich aufgenommen werden. Hinzu kommen Getränke, die bis zu 36 mg/l zugesetztes Beta-Carotin enthalten. Aus ernährungsphysiologischer Sicht besteht keine Notwendigkeit für den Zusatz von Beta-Carotin, da die Vitamin-A-Versorgung in Deutschland mehr als ausreichend ist (DAZ Nr. 6 vom 8. Februar 2001, Seite 11).

INFORMATION

Neuordnung der Verschreibungspflicht von Arzneimitteln

AMK. Durch die 14. AMG-Novelle wurden die bisherigen Paragraphen 48 und 49 („Verschreibungspflicht“ und „Automatische Verschreibungspflicht“ für neue Wirkstoffe) in einem neuen Paragraphen 48 zusammengefasst. Die automatische Verschreibungspflicht entfällt. Künftig wird die Verschreibungspflicht nur noch in einer Verordnung geregelt. Neue Wirkstoffe, deren Wirkungen in der Medizin noch unzureichend bekannt sind und die früher zunächst der fünfjährigen automatischen Verschreibungspflicht unterfielen, müssen daher nun aktiv durch den Verordnungsgeber der Verschreibungspflicht unterstellt und gegebenenfalls auch wieder aktiv aus der Verschreibungspflicht entlassen werden.

Zur Unterscheidung künftiger von früheren Änderungsverordnungen wird der Titel der Verordnung redaktionell geändert in „Verordnung über die Verschreibungspflicht von Arzneimitteln (Arzneimittelverschreibungsverordnung AMVV)“. Die Verordnung und die Anlage werden neu gefasst. Der Verordnungstext wird nicht wesentlich geändert: Neben einigen redaktionellen Änderungen werden in Übereinstimmung mit den vorgesehenen Datenfeldern des elektronischen Rezepts inhaltliche Anpassungen vorgenommen. Die Verord-

„Schuld“

- Nicht-enzymatischer, oxidativer Abbau zu:
 - **4-Hydroxynonenal**
 - Aldehydisches Lipidperoxidationsprodukt
 - **Apocarotenalen**
 - **Carbonylen**
 - **Epoxiden**
 - **uam.**
- Hoch reaktiv, toxisch, karzinogen

Vitamine – antioxidative „Risiken“?

- Können Vitamine strahlenbedingte Nebenwirkungen bei Pat. mit Kopf-Hals-Tumoren reduzieren?
 - Xerostomie, Mukositis
- **Prospektiv,**
- **Randomisiert,**
- **Placebo kontrolliert,**
- **Verblindet**
- **α -Tocopherol (400 U/d = 120 μ g), RDA* = 800 μ g**
- **β -Carotin = Pro Vit. A (30 mg/d)**

StiL • *= Recommended Daily Allowance

Randomized Trial of Antioxidant Vitamins to Prevent Acute Adverse Effects of Radiation Therapy in Head and Neck Cancer Patients

Isabelle Bairati, François Meyer, Michel Gélinas, André Fortin, Abdenour Nabid, François Brochet, Jean-Philippe Mercier, Bernard Tétu, François Harel, Belkacem Abdous, Éric Vigneault, Sylvie Vass, Pierre del Vecchio, and Jean Roy†

A B S T R A C T

Purpose

Many cancer patients take antioxidant vitamin supplements with the hope of improving the outcome of conventional therapies and of reducing the adverse effects of these treatments. A randomized trial was conducted to determine whether supplementation with antioxidant vitamins could reduce the occurrence and severity of acute adverse effects of radiation therapy and improve quality of life without compromising treatment efficacy.

Patients and Methods

We conducted a randomized, double-blind, placebo-controlled trial among 540 head and neck cancer patients treated with radiation therapy. Patients were randomly assigned into two arms. The supplementation with α -tocopherol (400 IU/d) and β -carotene (30 mg/d) or placebos was administered during radiation therapy and for 3 years thereafter. During the course of the trial, supplementation with β -carotene was discontinued because of ethical concerns.

Results

Patients randomly assigned in the supplement arm tended to have less severe acute adverse effects during radiation therapy (odds ratio [OR], 0.72; 95% CI, 0.52 to 1.02). The reduction was statistically significant when the supplementation combined α -tocopherol and β -carotene for adverse effects to the larynx (OR, 0.38; 95% CI, 0.21 to 0.71) and overall at any site (OR, 0.38; 95% CI, 0.20 to 0.74). Quality of life was not improved by the supplementation. The rate of local recurrence of the head and neck tumor tended to be higher in the supplement arm of the trial (hazard ratio, 1.37; 95% CI, 0.93 to 2.02).

Conclusion

Supplementation with high doses of α -tocopherol and β -carotene during radiation therapy could reduce the severity of treatment adverse effects. However, this trial suggests that use of high doses of antioxidants as adjuvant therapy might compromise radiation treatment efficacy.

J Clin Oncol 23:5805-5813. © 2005 by American Society of Clinical Oncology

Vitamine – antioxidative „Risiken“?

- Können Vitamine strahlenbedingte Nebenwirkungen bei Pat. mit Kopf-Hals-Tumoren reduzieren
 - Xerostomie, Mukositis
 - Prospektiv, randomisiert, verblindet
- Ja!
- Aber nach 8 Jahren sind 10% der Pat. im Verumarm **verstorben**
- Vitamine haben die Effektivität der RTX vermindert

Ein paar Worte zu Vit. C

Use of Antioxidants During Chemotherapy and Radiotherapy Should Be Avoided

Gabriella M. D'Andrea, MD

Ein paar Worte zu Vit. C

Use of Antioxidants During
Chemotherapy and Radiotherapy
Should Be Avoided

- For example, the mechanism by which oxidized dehydroascorbic acid universally **enters cells via glucose transporters** and **accumulates inside the cells in its reduced state** (ascorbic acid) has been well described
 - Vera et al. Nature 1993; 364: 79–82.
- Cancer cells have been shown to exhibit **upregulation of these facilitative glucose transporters** and hence take up more glucose and more vitamin C than their normal neighbors
 - Vera et al. J Biol Chem 1995; 270: 23706–23712.
- This would suggest that the **protective effect of vitamin C might be even greater for tumors than for normal cells.**
- It has been empirically demonstrated that **cancer cells can become resistant to oxidative injury by treatment with vitamin C.**
 - Guaiquil et al. J Biol Chem 2001; 276: 40955–40961.

Obwohl....

- High-dose Vitamin C (Ascorbic Acid) Therapy in the Treatment of Patients with Advanced Cancer
 - 10-50 g(!) oder 4 g/kg
 - Das stärkste Reduktionsmittel bekommt im Tumorgewebe oxidative Eigenschaften?
 - Übergangsmetalle (Cu^+ , Fe^{3+}) werden reduziert und reagieren dann mit H_2O_2 zu Radikalen?
 - Im Normalgewebe seien genügend Antioxidanzien, dass das dort nicht passiert
 - OHNO et al.: High-dose Vitamin C (Ascorbic Acid) Therapy in the Treatment of Patients with Advanced Cancer ANTICANCER RESEARCH 2009; 29: 809-816

Ascorbat ± Gem/nab-Paclil I von III

- **Background:** Patients with metastatic pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC) have poor 5-year survival.
- Pharmacological ascorbate (P-Asch⁻, high dose, intravenous, vitamin C) has shown promise as an adjunct to chemotherapy.
- We hypothesized adding P-Asch⁻ to gemcitabine and *nab*-paclitaxel would increase survival in patients with metastatic PDAC.
- **Methods:** Patients diagnosed with stage IV pancreatic cancer randomized 1:1 to gemcitabine and *nab*-paclitaxel only (SOC, control) or to SOC with concomitant P-Asch⁻, 75 g three times weekly (ASC, investigational).
- The primary outcome was overall survival with secondary objectives of determining progression-free survival and adverse event incidence.
- Quality of life and patient reported outcomes for common oncologic symptoms were captured as an exploratory objective.
- Thirty-six participants were randomized; of this 34 received their assigned study treatment.
- All analyses were based on data frozen on December 11, 2023.

Ascorbat ± Gem/nab-Pacli II von III

- **Results:** Intravenous P-AsCH⁻ increased serum ascorbate levels from micromolar to millimolar levels.
- P-AsCH⁻ added to the gemcitabine + nab-paclitaxel (ASC) **increased overall survival to 16 months** compared to **8.3 months** with gemcitabine + nab-paclitaxel (SOC)
 - HR = 0.46; 90 % CI 0.23, 0.92; p = 0.030
- Median **progression free survival was 6.2** (ASC) **vs. 3.9 months** (SOC)
 - HR = 0.43; 90 % CI 0.20, 0.92; p = 0.029.
- Adding P-AsCH⁻ did not negatively impact quality of life or increase the frequency or severity of adverse events.
- **Conclusions:** P-AsCH⁻ infusions of **75 g** three times weekly in patients with metastatic pancreatic cancer prolongs overall and progression free survival without detriment to quality of life or added toxicity
 - [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02905578) number NCT02905578

Ascorbat ± Gem/nab-Pacll II von III

Serious adverse events and selected routine grade 3 or 4 adverse events.

Number of participants at risk:	SOC (n = 16)	ASC (n = 18)
Serious Adverse Events^a, total (rate)	27 (1.7)	23 (1.2)
Fever	5	3
Cholangitis	2	3
Sepsis	0	3
Atrial Fibrillation	0	2
Clostridium Difficile Enteritis	2	0
Death, not otherwise specified	0	2
Febrile Neutropenia	2	0
Pneumonia	1	1
Small Intestinal Obstruction	2	0
Thrombosis	1	1
Vomiting	2	0
Abdominal Pain	0	1
Bile Duct Stenosis	0	1
Biliary Obstruction	0	1
Cardiac Arrest	0	1
Catheter Infection	1	0
Colonic Hemorrhage	1	0
Diverticulitis, Perforated	0	1
Endocarditis Infective	1	0
Gastric Obstruction	1	0
Hyperkalemia	1	0
Hypovolemic Shock	0	1
Inguinal Hernia	1	0
Lung Infection	1	0
Nausea	1	0
Platelet Count Decreased	1	0
Prolonged Qtc	1	0
Transient ischemic attack	0	1

e

	SOC (n = 16)		ASC (n = 18)	
Selected Grade 3 or 4 Adverse Events^b	3	4	3	4
Neutrophil count decreased	5	5	4	2
Platelet count decreased	1	2	1	0
Febrile neutropenia	2	0	0	0
Anorexia	1	0	0	0
Constipation	0	0	2	0
Diarrhea	2	0	2	0
Fatigue	1	0	3	0
Nausea	2	0	0	0
Peripheral sensory neuropathy	0	0	1	0
Vomiting	2	0	0	0
Weight loss	0	0	1	0
Hypertension	1	0	1	0
Pain ^c	3	0	2	0
Infection ^c	11	0	6	2

Das Thema HDVC ist nicht final beantwortet

Studie / Autor	Tumorart	Jahr	Studiendesign	Verträglichkeit	Klinischer Benefit	OS/PFS-Effekt
Ma et al.	Verschiedene solide Tumoren	2014	Phase I	Sehr gut	Teilweise Krankheitsstabilisierung	Kein signifikanter OS/PFS-Vorteil
Welsh et al.	Pankreas-karzinom	2013	Phase I/II (HDVC + Gemcitabin)	Gut	Verbesserte Lebensqualität, teils verzögerte Progression	Kein signifikanter OS-Vorteil
Monti et al.	Ovarialkarzinom	2012	Phase I (HDVC + Carboplatin/Paclitaxel)	Sehr gut	Weniger Chemotherapie-Nebenwirkungen	Kein signifikanter OS/PFS-Vorteil
Stephenson et al.	Verschiedene Tumoren	2013	Phase I	Gut	Teilweise Krankheitsstabilisierung	Keine Verbesserung von OS/PFS
Riordan Clinic Studien	Verschiedene Tumoren	2000–2010	Mehrere Phase I/II	Sehr gut	Symptomverbesserung, QoL-Benefit	Keine signifikanten Überlebensvorteile
Hoffer et al.	Verschiedene Tumoren	2008	Phase I	Sehr gut	Stabilisierung bei einigen Patienten	Keine OS/PFS-Verbesserung
Padayatty et al.	Verschiedene Tumoren	2006	Fallserien / frühe klinische Daten	Sehr gut	Einzelfälle mit Ansprechen	Keine kontrollierten OS/PFS-Daten

Thiamin – Vit. B 1

- Coenzym für Pyruvatdehydrogenase E1, α -Ketoglutarat-Dehydrogenase, α -Ketosäure-Dehydrogenase
- Wird tumorseits für die nicht-oxidative Transketolasereaktion benötigt
 - Glukoseturnover zur Synthese von Ribose für DNA/RNA
- Höherer Gehalt an Vitaminen im Tumorgewebe der Patienten
 - Biopsiert
 - Autopsiert
 - o Boros et al. Thiamine supplementation to cancer patients: a double edged sword. Anticancer Res. 1998 Jan-Feb;18(1B):595-602.
- Our results show that thiamine supplementation sufficient to correct existing thiamine deficiency stimulates tumour proliferation as predicted by MCA^{*}.
 - o Comin-Anduix et al. The effect of thiamine supplementation on tumour proliferation Eur. J. Biochem. 2001; 268: 4177-4182

Vitamine

- Frage 1: Welche Patientensubgruppe braucht eine Vitaminsupplementierung und mit welchem Vitamin/Vitaminen?
- Antwort 1:
 - Pat. mit operativer Entfernung des Magens
- Frage 2+3: Welches Vitamin und warum?
- Antwort 2+3:
 - Vit **B12** (i.m.)
 - da der zur Resorption notwendige *Intrinsic Factor* nicht mehr vorhanden ist

Vitamine und verwandte Verbindungen – therapeutisch Notwendige

- Folate + Vit. **B12** + Pemetrexed →
- Patienten müssen vor Therapiebeginn mit Folsäure + Vit. **B12** „aufgesättigt“ werden
- Therapeutische Breite/Dosistoleranz steigt um ~ den Faktor 10 !
 - 350-1000 µg **CF** oral, min. (!) 5 x ab Tag –7 vor Pem. Dann weitere 21 Tage +
 - 1000 µg Vit **B12** i.m. in der Woche vor Pem. Applikation

Nahrungsergänzungsmittel / Vitamine / Spurenelemente

- Von therapeutisch notwendig bis leider toxisch
- Beispiel: Folsäure ist notwendig zur Biomodulation von i. v. 5-FU
- Die Einnahme von Folsäure/Folinsäure verstärkt die Toxizität von Capecitabin

BEDROHLICH

Nahrungsergänzungsmittel / Vitamine / Spurenelemente

Folsäure kann Tumorwachstum fördern

Versuche bei Ratten mit Mammakarzinom beunruhigen

Die Einnahme von Folsäure ist weit verbreitet, teils zur Prävention fetaler Missbildungen, teils zur Verhinderung von Herz- und kardio-

erkrankung in Nordamerika größere Mengen an Folsäure zu sich nehmen – sei es als Nahrungsergänzungsmittel oder durch Anreicherung von Lebens-

Nach diesen zwölf Wochen wurden die Tiere getötet und Wächterlymphknoten und das weitere Brustgewebe histologisch untersucht. Ferner wurden die

- Der Tumor profitiert auch von den Vitaminen/Spurenelementen

- DAZ 2014, Nr. 9, S. 38, 27.02.2014
- Manshadi S et al. PLOS ONE 9(1):e84634 doi: 10.1371/journal.pone.0084635.

Relativ neue Erkenntnisse

TUMOR PROMOVIERENDE EFFEKTE VON V/A

CANCER

Antioxidants can increase melanoma metastasis in mice

Kristell Le Gal,^{1,2} Mohamed X. Ibrahim,^{1,3} Clotilde Wiel,^{1,3} Volkan I. Sayin,^{2,4}
Murali K. Akula,^{1,3} Christin Karlsson,^{1,3} Martin G. Dalin,^{1,3*} Levent M. Akyürek,²
Per Lindahl,^{2,4} Jonas Nilsson,^{1,5} Martin O. Bergo^{1,3†}

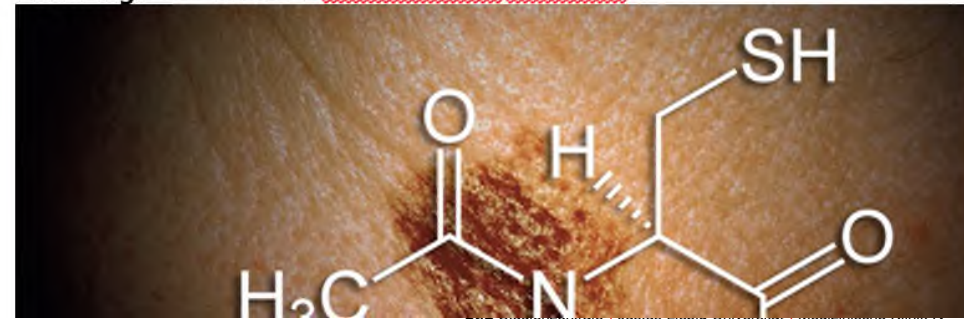
Antioxidants in the diet and supplements are widely used to protect against cancer, but clinical trials with antioxidants do not support this concept. Some trials show that antioxidants act

that antioxidants accelerate the progression of primary lung tumors. In the progression of other types of cancer, N-acetylcysteine (NAC) increases lymph node metastasis. Both antioxidants increased the rate of lymph node metastases, and the increased rate of lymph node metastases and Trolox increased the activation of the RHOA signaling pathway. Antioxidant thione system play a previously unappreciated role in the progression of cancer.

Antioxidantien fördern Metastasen

Vermeintlich gesunde Radikalfänger begünstigen die Ausbreitung von Hautkrebs

Von wegen gesund: Statt zu helfen, können Antioxidantien eine Krebs-Erkrankung sogar noch schlimmer machen, wie ein Experiment zeigt. Bei Mäusen verdoppelte sich die Metastase-Rate von Hautkrebs, wenn die Tiere die vermeintlich gesunden Radikalfänger erhielten. Ähnliches zeigte sich bei menschlichen Haut- und Lungenkrebszellen. Krebspatienten sollten daher solche Nahrungsergänzungsmittel lieber meiden, warnen die Forscher im Fachmagazin "Science Translational Medicine".



Süddeutsche Zeitung
SZ.de Zeitung Magazin



Politik Wirtschaft Panorama Sport München Bayern Kultur Wissen Digital Chancen Reise

ANZEIGE



Home > Gesundheit > Medizin - Was dem Krebs hilft

15. Oktober 2015, 20:48 Uhr Medizin

Was dem Krebs hilft



Ganz kurz: ein „*Vitamin*“, das keins ist



- BfArM 76. Routinesitzung, 21. April 2015

Amygdalin Historie



Amygdalin (Mandelonitril, Laetrile, oder „Vitamin B 17“)

- cyanogenes Glucosid
- spaltet in Gegenwart von Wasser und dem Enzym β -Glucosidase Blausäure (Cyanid) ab.
- ist eine natürlich vorkommende Substanz (z.B. in Aprikosen-, Pfirsich-, Pflaumen- und bitteren Mandelkernen).
- wird in der Alternativmedizin selektive Wirkung gegen Krebszellen zugeschrieben.
- Wirksamkeit als Krebsmedikament ist nach wissenschaftlichen Gesichtspunkten nicht belegt^{1,2}
- abgespaltene Blausäure ist toxisch^{1,2}



Update: Bedenklichkeit von oralem Amygdalin



- September 2014: veröffentlichte, umfassende wissenschaftliche Bewertung von Amygdalin mit dem Ergebnis (Bulletin Artikel)⁶
 - unwirksam in der Krebstherapie.
 - nach oraler Einnahme nachgewiesene Toxizität.
- Weiterhin bedenkliches Arzneimittel (i. S. d. § 5 AMG)
Gilt  auch für Rezeptursubstanz; seit 1987
- Dezember 2014: lebensbedrohliche Cyanid-Intoxikation nach Einnahme von Amygdalin bei einem 4-jährigen Jungen (Deutsches Ärzteblatt)⁷
- Februar 2015: Nachweis des Anstiegs von Blutcyanidspiegeln nach der Einnahme von reinem Amygdalin (BfR-Publikation)⁸



¹ Milazzo S et al.: Laetrile treatment for cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2011;(11):CD005476

² Moertel CG et al.: A clinical trial of amygdalin (Laetrile) in the treatment of human cancer. N Engl J of Med. 1982;306:201-206

⁶ Lilienthal N: Amygdalin – fehlende Wirksamkeit und schädliche Nebenwirkungen. Bulletin zur Arzneimittelsicherheit 2014; 5(3): 7-13.

⁷ Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft: "Cyanid-Intoxikation nach oraler Amygdalin-Behandlung", Deutsches Ärzteblatt, Jg 111, Heft 50, 12. Dezember 2014

⁸ Abraham K, Buhrke T, Lampen A. Bioavailability of cyanide after consumption of a single meal of foods containing high levels of cyanogenic glycosides: a crossover study in humans. Arch Toxicol. 2015 Feb 24 [Epub ahead of print]

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte | Das BfArM ist ein Bundesinstitut im Geschäftsbereich des Bundesministeriums für Gesundheit

Immer wieder als Positivstudie zitiert

- **Abstract I von II**
- One hundred seventy-eight patients with cancer were treated with amygdalin (Laetrile) plus a "metabolic therapy" program consisting of diet, enzymes, and vitamins.
- The great majority of these patients were in good general condition before treatment.
- None was totally disabled or in preterminal condition.
- One third had not received any previous chemotherapy.
- The pharmaceutical preparations of amygdalin, the dosage, and the schedule were representative of past and present Laetrile practice.

Immer wieder als Positivstudie zitiert

- **Abstract II von II**
- **No substantive benefit was observed** in terms of cure, improvement, or stabilization of cancer, improvement of symptoms related to cancer, or extension of life span.
- The **hazards of amygdalin therapy** were evidenced in several patients by symptoms of **cyanide toxicity** or by **blood cyanide levels approaching the lethal range**.
- Patients exposed to this agent should be instructed about the danger of cyanide poisoning, and their blood cyanide levels should be carefully monitored.
- Amygdalin (Laetrile) **is a toxic drug that is not effective as a cancer treatment**.
 - N Engl J Med. 1982; 306:201–6.

Wie ist das mit Vitamin D?

- Mangel weit verbreitet
 - Wer ≥ 1.000 km nördlich oder südlich des Äquators lebt, für den reicht die Sonneneinstrahlung allein nicht mehr aus.
- Viele Pat. sind defizitär
 - Niedriger Vit. D-Spiegel bei Diagnosestellung war häufiger mit einer Stadium III Erkrankung verbunden
 - o Churilla et al. *Nutrition and Cancer* 2012; 64: 521-525

Vitamin D

- Diverse Publikationen zu besserem Outcome wenn Vit. D „gut“
 - Kolorektal
 - o Zgaga et al. Plasma Vitamin D Concentration Influences Survival Outcome After a Diagnosis of Colorectal Cancer J Clin Oncol. 2014; 32: 2430-2439
 - Mamma
 - o Mohr et al. Meta-analysis of Vitamin D Sufficiency for Improving Survival of Patients with Breast Cancer Anticancer Res. 2014; 34(3):1163-1166
 - CLL
 - o Molica et al. Vitamin D insufficiency predicts time to first treatment (TFT) in early chronic lymphocytic leukemia (CLL) Leuk Res (2011), doi:10.1016/j.leukres.2011.10.004
 - NHL
 - o Drake et al. Vitamin D Insufficiency and Prognosis in Non-Hodgkin's Lymphoma J Clin Oncol. 2010; 28: 4191-4198
 - NSCLC
 - o Zhou et al. Circulating 25-Hydroxyvitamin D Levels Predict Survival in Early-Stage Non–Small-Cell Lung Cancer Patients. J Clin Oncol 2007; 25: 479-485
- Reduktion von Nebenwirkungen → AI
 - o Rastelli et al. Vitamin D and aromatase inhibitor-induced musculoskeletal symptoms (AIMSS): a phase II, double-blind, placebo-controlled, randomized trial Breast Cancer Res Treat. 2011;129:107-116

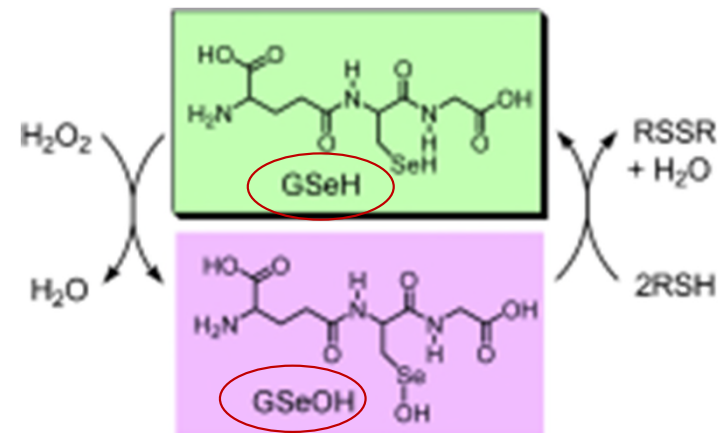
Selen

- Schwierig
- Zwischen
 - Krebsprävention
 - Supportivum zur Reduktion von CTX Nebenwirkungen
 - Bis hin zum Krebsmedikament
- Ist alles publiziert
- Gesunde Zellen werden geschützt Tumorzellen werden vernichtet – kann man das glauben?



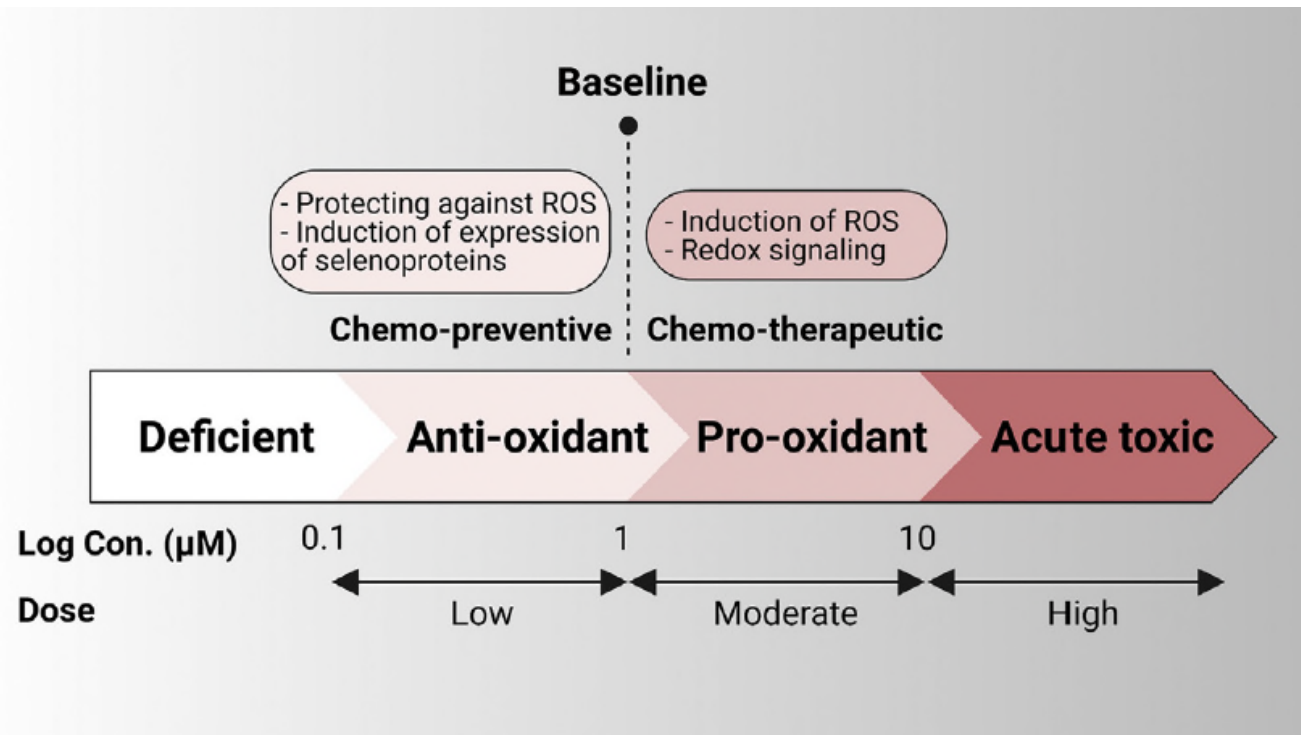
Selen

- Spurenelement
- Antioxidans
- Bestandteil von Reparaturenzymen
 - Auch bei Tumoren!



Das Selenparadoxon

- Zwischen Reduktions- und Oxidationsmittel?
 - Razaghi et al. *European Journal of Cancer* 155 (2021) 256e267



ASCO 2010

- **Selenium Does Not Benefit - and May Harm - Most Patients With NSCLC**
 - 1561 patients
 - early-stage nonsmall-cell lung cancer (NSCLC)
 - Resection
 - Randomization to daily selenium or placebo for 4 years
 - 1.36 cases of a second primary lung tumor per 100 person-years among patients taking placebo
 - 1.91 cases among selenium users ($P = .15$)
 - Difference was **not** statistically significant
 - „Although it is not entirely clear if selenium caused harm, there was **definitely no evidence of benefit**“, said the study's lead author

SELECT Studie

the **s**elenium and vitamin **E** cancer prevention **t**rial

- Schrotty, ruf MICH an.....



SELECT Studie

the **s**elenium and vitamin **E** cancer prevention trial

- Faktorielles 2 x 2 Design nicht geeignet die Frage zu beantworten
 - Inzidenz des Prostatakarzinoms
 - Inzidenzreduktion um 25% - sehr „sportlich“
- Kein Selenmangel bei den Probanden
 - Methodischer Fehler, denn: gar nicht untersucht
- Supplementierung mit 200 µg Selen als gereinigtes Selenmethionin
- Statt Natriumselenit
 - Kumuliert bis zur Tox.
 - Wird wie Schwefelmethionin bei der Proteinbiosynthese „verbraten“
 - Steht den „Selenenzymen“ nicht zur Verfügung

Selen + Placebo, N = 8752

Vit. E + Placebo, N = 8738

Selen + Vit. E., N = 8703

Placebo + Placebo, N = 8696

Periodensystem der Elemente

Periodensystem der Elemente																	
I (1)																	VIII (18)
1 1 H Wasserstoff																	2 He Helium
2 3 Li Lithium	4 4 Be Beryllium																
3 11 Na Natrium	12 12 Mg Magnesium																
4 19 K Kalium	20 20 Ca Calcium	21 21 Sc Scandium	22 22 Ti Titan	23 23 V Vanadium	24 24 Cr Chrom	25 25 Mn Mangan	26 26 Fe Eisen	27 27 Co Cobalt	28 28 Ni Nickel	29 29 Cu Kupfer	30 30 Zn Zink	31 31 Ga Gallium	32 32 Ge Germanium	33 33 As Arsen	34 34 Se Selen	35 35 Br Brom	36 36 Kr Krypton
5 37 Rb Rubidium	38 38 Sr Strontium	39 39 Y Yttrium	40 40 Zr Zirkon	41 41 Nb Niob	42 42 Mo Molybdän	43 43 Tc Technetium	44 44 Ru Ruthenium	45 45 Rh Rhenium	46 46 Pd Palladium	47 47 Ag Silber	48 48 Cd Cadmium	49 49 In Indium	50 50 Sn Zinn	51 51 Sb Antimon	52 52 Te Tellur	53 53 I Jod	54 54 Xe Xenon
6 55 Cs Cäsium	56 56 Ba Baryum	57-71 Lanthanoide	72 72 Hf Hafnium	73 73 Ta Tantal	74 74 W Wolfram	75 75 Re Rhenium	76 76 Os Osmium	77 77 Ir Iridium	78 78 Pt Platin	79 79 Au Gold	80 80 Hg Quecksilber	81 81 Tl Thallium	82 82 Pb Blei	83 83 Bi Bismut	84 84 Po Polonium	85 85 At Astat	86 86 Rn Radon
7 87 Fr Francium	88 88 Ra Radium	89-103 Actinoide	104 104 Rf Rutherfordium	105 105 Db Dubnium	106 106 Sg Seaborgium	107 107 Bh Bohrium	108 108 Hs Hassium	109 109 Mt Meitnerium	110 110 Ds Darmstadtium	111 111 Rg Roentgenium	112 112 Cn Copernicium	113 113 Nh Nihonium	114 114 Fl Flerovium	115 115 Mc Moscovium	116 116 Lv Livermorium	117 117 Ts Tenness	118 118 Og Oganesson
Lanthanoide		57 57 La Lanthan	58 58 Ce Cer	59 59 Pr Praseodym	60 60 Nd Neodym	61 61 Pm Promethium	62 62 Sm Samarium	63 63 Eu Europium	64 64 Gd Gadolinium	65 65 Tb Terbium	66 66 Dy Dysprosium	67 67 Ho Holmium	68 68 Er Erbium	69 69 Tm Thulium	70 70 Yb Ytterbium	71 71 Lu Lutetium	
Actinoide		89 89 Ac Actinium	90 90 Th Thorium	91 91 Pa Protactinium	92 92 U Uran	93 93 Np Neptunium	94 94 Pu Plutonium	95 95 Am Americium	96 96 Cm Curium	97 97 Bk Berkelium	98 98 Cf Californium	99 99 Es Einsteinium	100 100 Fm Fermium	101 101 Md Mendelevium	102 102 No Nobelium	103 103 Lr Lawrencium	

SELECT Studie

the **selenium** and vitamin **E** cancer prevention trial

- 6 Jahre später....
- Eine weitere Studie hat diese initiale Analyse aktualisiert.
- Die damaligen Untersucher hatten den Selengehalt in den Zehennägeln der Studienteilnehmer gemessen und diese Daten gespeichert.
- Diese Analyse untersuchte unter anderem, ob der Selen-Ausgangswert einen Einfluss auf die Entwicklung von Prostatakrebs hatte.
- Die Autoren stellten fest, dass sich bei Männern **ohne Selensupplementierung** die Entwicklung von Prostatakrebs im Laufe der Zeit **nicht veränderte**.
- Männer hingegen, die Selen einnahmen und **bereits einen hohen Selenspiegel baseline** aufwiesen, hatten ein signifikant erhöhtes Risiko für die Entwicklung von Hochrisiko-Prostatakrebs, das sich fast verdoppelte..
 - Frankel et al. [Baseline selenium and prostate cancer risk: comments and open questions. J Natl Cancer Inst. Natl Cancer Inst. 2014 Feb 22.](#)

Selen

Sehverlust unter Selen

Fallbericht sensibilisiert für Folgen einer Überdosierung

Eine etwa 50-jährige Frau klagte über einen seit zwei Monaten fortschreitenden

Ein Jahr vor der aktuellen Vorstellung, als sie nach eigenen Angaben eine Tablette pro Tag einnahm, lag ihr Serum-Selenspiegel bei 193 µg/l und somit bereits oberhalb des Normwerts von 63 – 158 µg/l. Zwischenzeitlich hatte sie die Dosis auf sechs bis acht Tabletten pro Tag (1200 bis 1600 µg) gesteigert, was sich in einem massiv erhöhten Selen-Spiegel von 5370 µg/l manifestierte. Nach Absetzen der Supplemente normalisierte sich ihr Zustand sowohl in Bezug auf die Sehfähigkeit als auch auf den MRT-Befund innerhalb von zwei Jahren. Dieser Fall illustriert eindrucksvoll die Gefahren einer unkritischen



Fazit bis hier

- Vitamine/Antioxidanzien können sicherlich CTX/RTX assoziierte **Akuttox.** reduzieren
- Patientenrelevante Langzeiteffekte
 - OS, PFS, EFS
- Sind zu eruieren und zu berücksichtigen
 - „unbequem“
 - Wie so etwas lange dauert bis man ein Ergebnis / Publikation hat
- Antioxidanzien können die (Langzeit-) Effekte der CTX/RTX *klinisch relevant* abschwächen
- Studiendurchführung ist (ethisch) schwierig

Vitamine und Chemo?

Faustregel

Außer Vitamin D

eher **keine** Vitamin-/Antioxidanzien-supplementierung

A close-up photograph of a blister pack containing several capsules. One capsule is open, and instead of a white pill, it contains a green, crumbly, plant-based powder. The background is blurred, showing other capsules in the pack.

Pflanzliche Arzneimittel - Phytopharmaka

GRÜN IST DOCH GUT...????

Begriffswirrwar

Arzneimittel

- „Klassische“ Arzneimittel
- Phytopharmaka
- Homöopathika

Rechtliches - Was sind Lebensmittel?

- Nahrungsmittel
- Vitamine
- Mineralstoffe
- Spurenelemente
- Novel Food
- Functional Food
- Fortified Food
- Superfood



Botanicals



Pharmakonutrient

Pharmanutriticals

Nutraceutical

Nutraceuticals



Jürgen Barth | Apotheker für Klinische Pharmazie -ONKOLOGISCHE PHARMAZIE-

© Didactical Archive J. Barth

StiL-Studienzentrale | Justus-Liebig-Universität | Medizinische Klinik IV

NEM

- Nahrungsergänzungsmittel (NEM) zählen rechtlich zu den Lebensmitteln.
- Ihnen werden unterschiedliche, **positive**, **gesunderhaltende** oder **gesundheitsfördernde** Aspekte zugeschrieben.
- Viele NEMs sind Mikronährstoffe, werden aber wie Makronährmedien konsumiert
 - Viel hilft viel

Phytopharmaka - Wahrnehmung

- Ohne Rezept – damit ist es ungefährlich
- Pflanzlich..... „*natürlich*“
- Natur ist gesund → i. S. von harmlos
- Natur ist unverletzlich
- Verletzlichkeit der Natur wird vernachlässigt
- Man „*heilt mit der sanften Natur*“ statt mit der „*harten Chemie*“.
 - Assoziation: lauschige Wälder, blühende Wiesen, saubere Waldluft
- **Aber:** sowohl durch NEM als auch durch **Phytopharmaka** kann eine (antitumorale) Therapie negativ beeinflusst werden

Viele Zytostatika stammen aus der Natur

Aclarubicin	<i>Streptomyces galileus</i>	U
(PEG-)Asparaginase, Erwinase	<i>E. coli</i> , <i>E. Crysanthemi</i>	(D)/U
Bleomycin	<i>Streptomyces verticillus</i>	U
Camptothecin	<i>Camptotheca acuminata</i> (Chin. Baum)	U
Cytosinarabinosid	Vollsynthetisches Derivat der C-Nukleoside Sponguridin/Spongthymidin aus <i>Cryptothethya crypta</i> , einem Schwamm	D
Daunorubicin	<i>Streptomyces parvulus</i>	U
Daunorubicin	<i>Streptomyces caeruleorubidus</i>	U
Docetaxel	<i>Taxus paucata</i> (Eibenart)	D
Doxorubicin	<i>Streptomyces caeruleorubidus</i>	D
Epirubicin	<i>Streptomyces caeruleorubidus</i>	D
Etoposid, Etoposidphosphat	<i>Podophyllum peltatum</i> (Maiapfel, Mandargora, mandrake)	D
Idarubicin	<i>Streptomyces caeruleorubidus</i>	D
Irinotecan (CPT-11)	Camptothecinderivat, s.o.; <i>Camptotheca acuminata</i> (Chin. Baum)	D
Mitomycin C	<i>Streptomyces caespitosus</i>	U
Paclitaxel	<i>Taxus brevifolia</i> (Eibenart)	U
Pentostatin	<i>Streptomyces antibioticus</i>	U
Streptozocin (= Streptozotocin)	<i>Streptomyces achromogenes</i> var. 128	U
Teniposid	<i>Podophyllum peltatum</i> (Maiapfel, Mandargora, mandrake)	D
Topotecan	Camptothecinderivat, s.o. ; <i>Camptotheca acuminata</i> (Chin. Baum)	D
Vinblastin	<i>Vinca roses</i> (syn. <i>Catharanthus rosea</i> ; Halbstrauch, Hundsgiftgewächse)	U
Vincristin	(Immergrün)	U
Vindesin	<i>Vinca roses</i> (syn. <i>Catharanthus rosea</i> Halbstrauch, Hundsgiftgewächse)	D
Vinorelbin	(Immergrün Halbstrauch, Hundsgiftgewächse)	D



Merke

Pflanzlich = „*natürlich*“ $\neq$ sicher

„Pflanzliches“

Leberschäden: Phytos als potenzieller Auslöser oder Verstärker



Arzneimittel-induzierte Leberschäden sind keine Seltenheit und können tödlich enden. Das betonte Professor Dr. Christian P. Strassburg vom Universitätsklinikum Bonn am Freitag beim Fortbildungskongress Pharmacon in Meran. Der Hepatologe verwies auf eine Studie aus Schweden, nach welcher 17 Prozent aller Fälle von akutem Leberversagen Arzneimittel-induziert sind. Während in den USA und England die Paracetamol-Toxizität führend sei, spielte in europäischen Analysen neben nicht steroidalen Antirheumatika (NSAR) vor allem auch die Gabe der Fixkombination aus Amoxicillin/Clavulansäure eine wichtige Rolle.

«Die Leberschädigung macht bei diesen Präparaten die Clavulansäure», stellte Strassburg klar.

Hepatitis, Cholestase oder Fibrose: Wie der Mediziner informierte, lassen sich praktisch sämtliche Lebererkrankungen auch durch Medikamente hervorrufen. «Die Medikamentenanamnese der vergangenen sechs Monate abzufragen, gehört deshalb immer zum praktischen Vorgehen bei Hepatotoxizität.»

Strassburg unterschied zwischen drei typischen Reaktionsmustern: die direkte (intrinsische) Toxizität sowie die idiosynkratische (nicht vorhersehbare) Toxizität, die mit oder ohne immunallergische Zeichen auftreten kann. Die Diagnose einer direkten Toxizität wie sie zum Beispiel durch Paracetamol ausgelöst wird, sei in der Regel einfacher. Sie tritt prompt ein und ist dosisabhängig. In der Praxis träten aber idiosynkratische Reaktionen häufiger auf. Letztere seien nicht dosisabhängig und nicht im Tierversuch reproduzierbar. Zudem träten sie mit einer Latenz von bis zu 100 Wochen auf.

«Auch Phytotherapeutika wie Schöllkraut und Johanniskraut können idiosynkratische Reaktionen hervorrufen», sagte Strassburg. Zudem betonte er, dass sie oft pharmakokinetische Modulatoren sind, das heißt als Enzyminduktoren oder -hemmer wirken, und so in den Metabolismus anderer Pharmaka eingreifen. Deshalb frage er seine Patienten auch immer, ob und falls ja, welche pflanzlichen Arzneimittel oder Nahrungsergänzungsmittel sie einnehmen oder im vergangenen Halbjahr eingenommen haben. (ss)

Pharmacon 2018,
Meran 01.06.2018 | PZ
PHARMAZEUTISCHE
PZ ZEITUNG DIE ZEITSCHRIFT DER DEUTSCHEN APOTHEKER

Moderne Kinaseinhibitoren und Leberwerte

- Bei vielen neuen Kinaseinhibitoren muss zum Therapiebeginn innerhalb der ersten 3 Monate auf die Leberfunktion geachtet werden.

Bei Patienten, die Bosutinib erhalten, sollten vor Behandlungsbeginn, während der ersten 3 Behandlungssyklen und anschließend alle 2 Wochen Leberwerte (AST, ALT und GGT) bestimmt werden. Bei Erhöhung der Leberwerte sollte das Medikament abgesetzt werden. Bei Patienten, die das Medikament erhalten, sollten vor Behandlungsbeginn, während der ersten 3 Behandlungssyklen und anschließend alle 2 Wochen Leberwerte (AST, ALT und GGT) bestimmt werden. Bei Erhöhung der Leberwerte sollte das Medikament abgesetzt werden.

- Vor Einleitung der Behandlung mit XXX werden. Nach Beginn der Behandlung sollte erneut LFTs (Leberfunktionswerte) und anschließend alle 2 Wochen Leberwerte (AST, ALT und GGT) bestimmt werden. Bei Erhöhung der Leberwerte sollte das Medikament abgesetzt werden.

Es wurden Fälle von Leberschäden, einschließlich Leberversagen und Lebernekrosen berichtet. Bei der Kombination von Imatinib mit hoch dosierter Chemotherapie eines jeden der folgenden 4 Zyklen

Lebertoxizität

Ponatinib kann erhöhte Werte für ALT, AST, Bilirubin und alkalische Phosphatase zur Folge haben. Es wurde Leberschaden (auch mit tödlichem Ausgang) berichtet.

CDK4/6i: Abemaciclib, Ribociclib

EGFRi: Lapatinib, Neratinib, Tucatinib

Erkenntnis aus der FAKOS-Studie



Paul-Ehrlich-Institut 

BULLETIN ZUR ARZNEIMITTELSICHERHEIT

Informationen aus BfArM und PEI

INHALT Ausgabe 3 | September 2014



Paul-Ehrlich-Institut 

// ARZNEIMITTEL IM BLICK //

03

Wirkstoff(-kombination)	Fälle n (%)	Kontrollen n (%)	OR (95 % KI)
Fenofibrat	4 (3,9)	3 (0,4)	12,2 (2,3 – 69,1)
Teufelskralle	3 (2,9)	3 (0,4)	12,0 (1,9 – 74,3)
Baldrian	3 (2,9)	4 (0,5)	10,3 (1,7 – 53,4)
Formoterol + Budesonid	3 (2,9)	4 (0,5)	6,3 (1,1 – 32,1)
Ramipril + Hydrochlorothiazid	6 (5,9)	11 (1,5)	5,8 (1,7 – 18,0)
Lisinopril	4 (3,9)	10 (1,3)	5,4 (1,4 – 17,5)
Azathioprin	9 (8,8)	11 (1,5)	5,1 (1,9 – 13,5)
Mesalazin	7 (6,9)	10 (1,3)	3,3 (1,1 – 9,5)

// Medikamentös induzierte Pankreatitis – die Berliner
Fall-Kontroll-Surveillance-Studie (FAKOS) //



Hepatotoxizität von Phytopharmaka und Nahrungs- ergänzungsmitteln

Greuter, Müllhaupt, Stickel internistische praxis 2017; 57: 123–133

Ideosynkratisch:
überempfindlich gegen bestimmte Stoffe und Reize
<https://www.duden.de/rechtschreibung/ideosynkratisch>

■ Einleitung

Pflanzliche Medikamente und Nahrungsergänzungsmittel (PMN) sind seit Jahrtausenden in Gebrauch und erfreuen sich in jüngerer Zeit wachsender Beliebtheit [1]. Da PMN in den meisten Fällen nicht als eigentliche Medikamente gelten, sind sie frei erhältlich und nicht den restriktiven Regulationen, welche für Arzneimittel gelten, unterworfen. Trotz der sehr limitierten Evidenz für deren Wirksamkeit sind PMN extrem populär, während deren potenzielle Nebenwirkungen ausgeklammert werden. Was natürlich ist, gilt gemeinhin auch für die Nebenwirkungen, die durch ein Medikament verursacht werden. Weiter kann die Medikamenten-induzierte Leberschädigung in eine toxische und eine ideosynkratische Schädigung unterteilt werden [18]. Während Erstere vorhersehbar und dosisabhängig ist – bekanntestes Beispiel ist die Paracetamolintoxikation – ist Letztere weder vorhersehbar noch abhängig von der Dosis, und dadurch relativ selten. Sie ist in Tierversuchen auch meist

TCM

- Lebertoxizität traditioneller chinesischer Medizin
- Oft Pyrrolizidinalkaloide
 - Verunreinigungen
 - Verwechselungen

AP&T Alimentary Pharmacology and Therapeutics

Review article: herbal hepatotoxicity – an update on traditional Chinese medicine preparations



R. Teschke*, A. Wolff†, C. Frenzel‡ & J. Schulze§

An Shu Ling <i>Lycopodium seratum</i> or, rarely, several unrelated herbal species including <i>Corydalis</i> species, <i>Panax ginseng</i> , <i>Pseudo ginseng</i> , or two species of <i>Stephania</i>
Bai Fang <i>Angelica sinensis</i> , <i>Cyperus rotundus</i> , <i>Ginseng</i> , <i>Ligusticum wallichii</i> , <i>Paeonia alba</i> and <i>Rehmannia glutinosa</i>
Bai Xian Pi <i>Dictamnus dasycarpus</i>
Ban Tu Wan <i>Angelica sinensis</i> , <i>Chaenomeles</i> , <i>Codonopsis pilosula</i> , <i>Notopterygium</i> , <i>Polygonum multiflorum</i> , <i>Rehmannia</i> and <i>Schisandra</i>
Bo He <i>Mentha haplocalyx</i>
Bo Ye Qing Niu Dan <i>Tinospora crispa</i>
Bofu Tsu Sho San <i>Angelica</i> , <i>Atractylis</i> , <i>Cnidium</i> , <i>Gardenia</i> , <i>Ephedra</i> , <i>Forsythia</i> , <i>Glycyrrhiza</i> , <i>Gypsum fibrosum</i> , <i>Ledebouriella</i> , <i>Mentha</i> , <i>Paeonia</i> , <i>Platycodon</i> , <i>Rheum</i> , <i>Schizonepeta</i> , <i>Scutellaria</i> and <i>Zingiber</i> ; <i>Kadunum</i> (talcum powder), and sodium sulfuricum.
Boh Gol Zhee <i>Psoralea corylifolia</i>
Cang Er Zi <i>Xanthium sibiricum</i>
Chai Hu <i>Bupleurum falcatum</i> , commonly as an ingredient of various mixtures consisting of multiple TCM herbs
Chaso <i>Camellia sinensis</i> , <i>Cassia tora</i> (syn. <i>Senna</i>), <i>Crataegus</i> , <i>Chrysanthemum morifolium</i> Ramat., <i>Lotus</i> and <i>Lycium barbarum</i> ; <i>N-nitroso-fenfluramine</i>
Chi R Yun <i>Breynia officinalis</i>
Chinese herbal mixtures (various) <i>Dictamnus dasycarpus</i> (syn. <i>Bai Xian Pi</i>), <i>Gentiana scabra</i> , <i>Hedyotis diffusa</i> , <i>Paeonia suffruticosa</i> , <i>Paris polyphylla</i> , <i>Rehmannia glutinosa</i> , <i>Smilax glabra</i> and <i>Sophora subprostrata</i> ; <i>Angelica sinensis</i> , <i>Bupleurum chinese</i> , <i>Dictamnus dasycarpus</i> , <i>Paeonia suffruticosa</i> , <i>Philodendron chinese</i> , <i>Saposhnikovia divaricata</i> , <i>Shisandra chinensis</i> , <i>Shizonepeta tenuifolia</i> and <i>Tribulus terrestris</i> ; <i>Cacculus trilobus</i> , <i>Dictamnus dasycarpus</i> , <i>Erysolen gracilis</i> , <i>Glycyrhiza</i> , <i>Lophatherum</i> , <i>Paeonia</i> , <i>Potentilla</i> and <i>Rehmannia glutinosa</i> ; <i>Alisma plantago aquatica</i> , <i>Artemisia capillaris</i> , <i>Bupleurum</i> , <i>Chrysanthemum morifolium</i> , <i>Circuma</i> , <i>Gardenia jasminoidis</i> , <i>Gentiana scabra</i> , <i>Glycyrhiza</i> , <i>Magnolia</i> , <i>Paeonia</i> , <i>Plantago asiatica</i> and <i>Saussurea lappa</i> .
Chuan Lian Zi <i>Melia toosendan</i>
Ci Wu Jia <i>Acanthopanax senticosus</i>
Da Chal Hu Tang <i>Bupleurum falcatum</i> , <i>Ginseng</i> , <i>Glycyrrhiza glabra</i> , <i>Pinellia</i> , <i>Scutellaria</i> , <i>Zingiber officinale</i> and <i>Zizyphus jujuba</i>
Da Huang <i>Rheum palmatum</i>
Du Huo <i>Angelica archangelica</i>
Gan Cao <i>Glycyrrhiza uralensis</i> , syn. <i>Liquorice</i>
Ge Gen <i>Pueraria lobata</i> , syn. <i>Arrowroot</i>
Ho Shou Wu <i>Polygonum multiflorum</i> , syn. <i>He Shou Wu</i>
Hu Bohe You <i>Mentha pulegium</i> , syn. <i>Pennyroyal oil</i>
Hu Zhang <i>Polygonum cuspidatum</i>
Huang Qin <i>Scutellaria baicalensis</i>
Huang Yao Zi <i>Dioscorea bulbifera</i>
Hwang Geun Cho <i>Corydalis speciosa</i>
Ji Gu Cao <i>Abrus cantoniensis</i>
Ji Ji <i>Chloranthus serratus</i>
Ji Xue Cao <i>Centella asiatica</i> , syn. <i>Gotu Kola</i>
Jia Wei Xia Yao San <i>Atractylodes macrocephala</i> , <i>Angelica sinensis</i> , <i>Bupleurum</i> , <i>Gardenia</i> , <i>Glycyrhiza uralensis</i> , <i>Mentha haplocalyx</i> , <i>Paeonia alba</i> , <i>Paeonia suffruticosa</i> , <i>Poria</i> and <i>Zingiber officinale</i>
Jiguja <i>Hovenia dulcis</i>
Jin Bu Huan <i>Lycopodium seratum</i> or, rarely, several unrelated herbal species including <i>Corydalis</i> species, <i>Panax ginseng</i> , <i>Pseudo ginseng</i> , or two species of <i>Stephania</i>
Jue Ming Zi <i>Cassia obtusifolia</i> , syn. <i>Senna obtusifolia</i>
Kamishoyosan <i>Angelica sinensis</i> , <i>Atractylodes racosa</i> , <i>Bupleurum falcatum</i> , <i>Gardenia</i> , <i>Glycyrrhiza glabra</i> , <i>Mentha haplocalyx</i> , <i>Moutan</i> , <i>Paeonia alba</i> , <i>Scleritium Pariae Cocos</i> and <i>Zingiber officinale</i>
Kudzu <i>Pueraria thunbergiana</i>
Lei Gong Teng <i>Tripterygium wilfordii</i> Hook.
Long Dan Xie Gan Tang <i>Acebia</i> , <i>Alisma</i> , <i>Angelica sinensis</i> , <i>Bupleurum</i> , <i>Gardenia</i> , <i>Gentiana</i> , <i>Glycyrhiza</i> , <i>Plantago</i> , <i>Rehmannia</i> and <i>Scutellaria</i>
Lu Cha <i>Camellia sinensis</i> , syn. green tea, also as an ingredient of various mixtures consisting of multiple TCM herbs
Ma Huang <i>Ephedra sinica</i>
Mao Guo Tian Jie Cai <i>Heliotropium lasiocarpum</i>
Onshido <i>Aloe</i> , <i>Camellia sinensis</i> , <i>Crataegus</i> , <i>Gynostemma pentaphyllum makino</i> and <i>Raphanus</i> ; <i>N-nitroso-fenfluramine</i>
Qian Li Guang <i>Senecio scandens</i>
Polygonum multiflorum
Ren Shen <i>Panax ginseng</i>

P&T Alimentary Pharmacology and Therapeutics

atotoxicity – an update on traditional tions

raditional Chinese medicine with ingredients

Table 1 (Continued)
Sairei To <i>Alisma</i> , <i>Atractylis</i> , <i>Bupleurum</i> , <i>Cinnamomum</i> , <i>Ginseng</i> , <i>Glycyrhiza</i> , <i>Pinellia</i> , <i>Polyponus</i> , <i>Poria</i> , <i>Scutellaria</i> , <i>Zingiber</i> and <i>Zizyphus</i>
Shan Chi <i>Gynura segetum</i>
Shen Min Black cohosh, Burdock, Cayenne pepper, Ginkgo biloba, Horse chestnut, <i>Piper nigrum</i> , <i>Polygonum multiflorum</i> and <i>uva ursi</i> ; biotin, collagen (hydrolysed), niacin, pantothenic acid, silica (from plant sources), soy isoflavones, vitamin A and vitamin B ₆
Shi Can <i>Teucrium chamaedrys</i> , syn. <i>Gemander</i>
Shi Liu Pi <i>Pericarpium granati</i>
Shou Wu Pian <i>Achyranthes bidentata</i> , <i>Cuscuta chinensis</i> , <i>Eclipta prostrata</i> , <i>Ligustrum lucidum</i> , <i>Lonicera japonica</i> , <i>Manus alba</i> , <i>Polygonum multiflorum</i> , <i>Psoralea corylifolia</i> , <i>Rehmannia glutinosa</i> , <i>Rosa laevigata</i> , <i>Sesemum indicum</i> and <i>Siegesbeckia orientalis</i>
Tian Hua Fen <i>Trichosanthes kirilowii</i>
White flood Beet root, caffeine, cocoa bean, <i>Evodia rutaecarpa</i> , <i>Huperzia semata</i> and vinpocetine (from <i>Vinca</i> plant); acesulfame potassium, calcium silicate, carnitine tartrate, Carno-Syn beta-alanine, citrulline, cryptoxanthin, folic acid, gamma-aminobutyric acid (GABA), glucuronolactone, selenium, L-norvaline, L-tyrosine, lutein, malic acid, ornithine, potassium gluconate, sucralose, sugar cane, watermelon flavour and zeaxanthin
Wu Bei Zi <i>Galla chinensis</i>
Xi Shu <i>Camptotheca acuminata</i>
Xiao Chai Hu Tang <i>Bupleurum falcatum</i> , <i>Ginseng</i> , <i>Glycyrhiza glabra</i> , <i>Pinellia tuber</i> , <i>Scutellaria baicalensis</i> , <i>Zingiber officinale</i> and <i>Zizyphus jujuba</i>
Yin Chen Hao <i>Artemisia capillaris</i>
Zexie <i>Alisma orientalis</i>
Zhen Chu Cao <i>Phyllanthus urinaria</i>

TCM

- Besteht nicht nur aus Kräutern....
- Schlangengift
- Getrocknete Polypiden
 - Vorderkörper; frei bewegliche Teile von Moostierchen
 - Oder Skorpionen
 - o Quan Xie
 - Oder 1.000-Füßler
 - o Wu Gong
- Getrocknete Larven
 - *Bombyx batryticatus* (Seidenraupenspinner)
 - Die mit *Batrytis bassiana* (einem Schimmel) infiziert und getötet wurden

Bombyx Batryticatus

Bombyx Batryticatus is also named **Jiang Can**, 僵蚕, 僵蚕, **Bai Jiang Can**, 白僵蚕, 白僵蚕

Naming

Jiang Can (Bombyx Batryticatus) —Shen Nong Ben Cao Jing (Shen Nong's Herbal)

Origin

The dry letalis rigid polypide of four to five instar larvae infected by Batrytis bassiana of Bombyx mori Lef. and the dry letalis rigid polypide of inoculated Batrytis bassiana of Beauveria bassiana (Bals.) Vuillant of family Bombycidae.

Location

Zhejiang, Jiangsu and Sichuan and so on sericulture provinces in China.

Harvest

Collected in spring or autumn.

The actual smell and taste

Slight fishy smell, slightly salty taste.



Jiang Can



Jiang Can2

Darf ich abends meinen grünen Tee trinken ?

- Grüner Tee – Hauptinhaltsstoffe
- Coffein (+ weitere Methylxanthine)
- Catechine
 - Epicatechin ein **Flavan-3-ol**, Grundbaustein der Catechin-Gerbstoffe
 - o Epicatechin (EC)
 - o Epicatechingallat (ECG)
 - o Epigallocatechin (EGC)
 - o **Epigallocatechingallat** (EGCG)

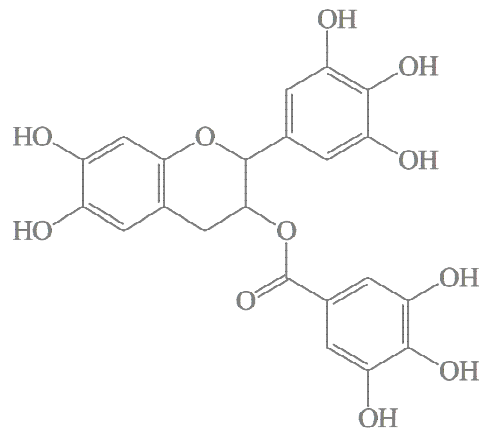
Der „Fall“ Hunstein (Amyloidose)

- Nicht abwarten sondern Tee trinken?
 - 3 l / Tag!
- Lambda-Leichtkettenamyloidose seit 2001
- Grüner Tee verbessert die Symptome und den AZ inkl. myokardialer Deformationen
 - [Blood 2007; 110: 2216](#)



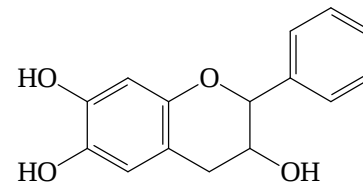
„Gun powder“



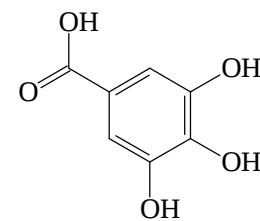


Epigallocatechin-gallat

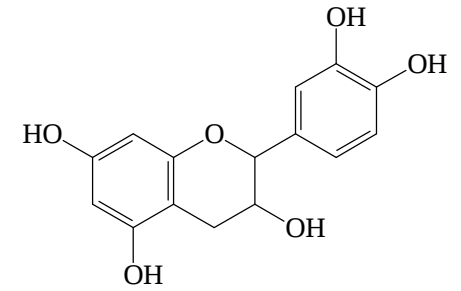
Polyphenole



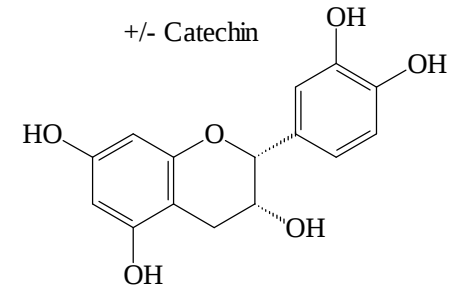
Flavan-3-ol



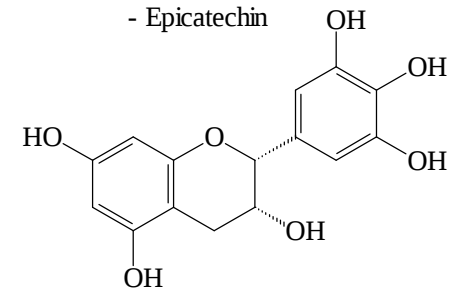
Gallsäure



+/- Catechin



- Epicatechin



- Epigallocatechin

Grüner Tee und pflanzliche Gerbstoffe

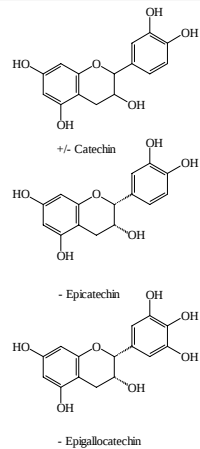
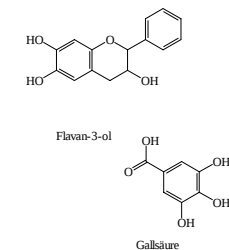
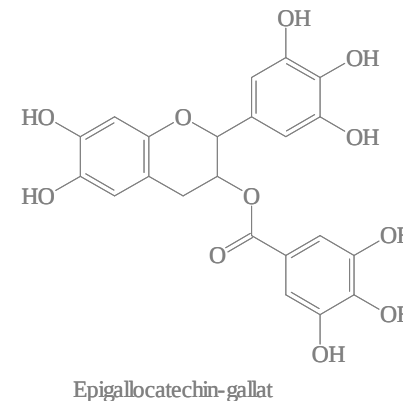
(Polyphenole = „Enzymgifte“)

- Pflanzenheilkunde:

- Adstringierend/blutstillend
 - o Wundschutz, Wundheilung
- Entzündungshemmend
- Antibakteriell
- Antiviral
- Gift neutralisierend
 - o Schwermetalle, Alkaloide

- **In höherer Dosierung wirken sie jedoch oft selbst schädlich.**

- Langzeitanwendung Leberschäden
- Bei zu hohen Dosen Magenschleimhautentzündung oder Brechreiz
 - o [Clin Cancer Res 2003; 9:3312-3319](#)
- Verminderte Resorption basischer Arzneimittel
- NICHT bei Verstopfung, trockenen Ekzemen oder trockenen Schleimhäuten anwenden!



Polyphenole - Wirkungen

Green tea polyphenols block the anticancer effects of bortezomib and other boronic acid-based proteasome inhibitors

- Antioxidant
 - Teilv Encouse B. Golden,¹ Philip Y. Lam,² Adel Kardosh,³ Kevin J. Gaffney,⁴ Enrique Cadenas,² Stan G. Louie,⁵ Nicos A. Petasis,⁴ Thomas C. Chen,^{1,6} and Axel H. Schönthal³

Enzymhemmung

- Klassenwirkung der Polyphenole

„Krebspräventiv“

Epigallocatechingallat (EGCG)

- Potentestes antioxidativ wirkendes Catechin
- Hemmt die schnell-bindende reversible Fettsäuresynthase
- Erhöht die Tyrosinphosphorylierung des Insulinrezeptors
- Hemmt bestimmte TKR
 - VEGF-R; [Blood 2004 104: 788-794](#)
- Verminderte Resorption von Sunitinib
 - [J Mol Med \(Berl\). 2011 Jun;89\(6\):595-602](#)
- Inaktiviert Bortezomib

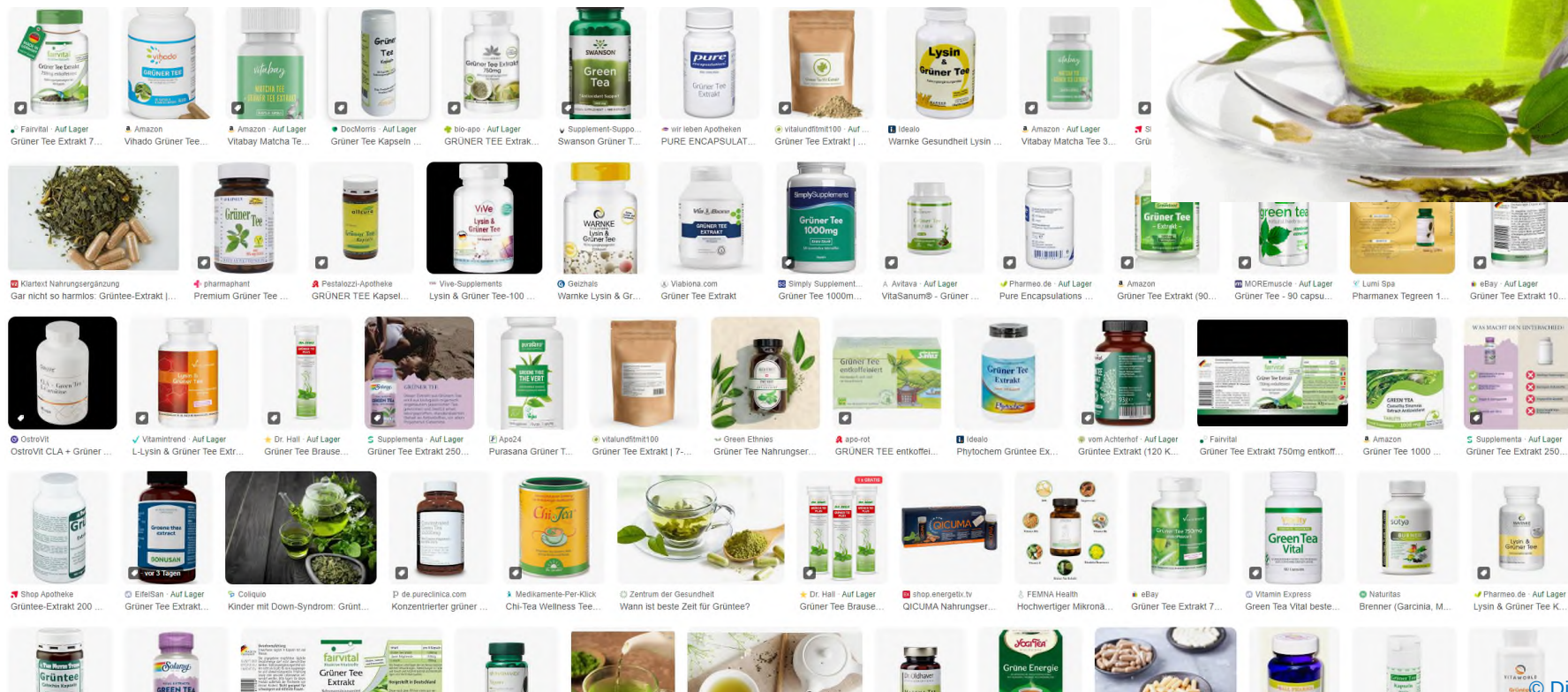
- Schützt humane DNA vor V-DNA Strahlenschäden
- Fördert die Apoptoseinduktion
- Kann die Elastase aktivieren

→ Amyloidogenese bei Alzheimer reduziert;
[J Biol Chem 2006; 281: 16419-16927](#)
[J Clin Invest 2004;113: 1384-1387](#)

- Kann proapoptotische Signalwege aktivieren
 - M. Myelom; [Blood 2006 108: 2804-2810](#)
- Immunsuppressiv(?)
 - [J Allergy Clin Immunol. 2007 Oct 10;](#)
- Enzymmodulierend (CYP P450)
 - [TOXICOLOGICAL SCIENCES 2003; 76: 262-270](#)

Grüner Tee – schmeckt nicht jedem...

- I got a NEM 4 it....



In dem Zusammenhang

How Healthy Is Too Healthy? EU Warns About Green Tea Supplements

By Reuters Staff

April 19, 2018

SCIENTIFIC OPINION

ADOPTED: 14 March 2018
doi: 10.2903/j.efsa.2018.5239



Scientific opinion on the safety of green tea catechins

BRUSSELS (Reuters) - Taking high doses of supplements containing **green tea extracts** may be associated with liver damage, according to new research from the European Food Safety Authority (EFSA).

Tea infusions, as used for brewed tea, are still considered safe. Instant tea drinks are also fine as they contain lower levels of the **antioxidants** naturally present in green tea, Parma-based EFSA said.

Consuming **too many** of these **antioxidants** can be harmful, which is why the amount contained in supplements can have a harmful effect on the **liver**.

Most supplements provide an intake of 5 mg to **1000 mg** while tea infusions typically only contain **90 mg to 300 mg**, EFSA, which oversees food safety in the European Union, said.

Low Concentration of Quercetin Antagonizes the Cytotoxic Effects of Anti-Neoplastic Drugs in Ovarian Cancer

Na Li¹, Chaoyang Sun¹, Bo Zhou¹, Hui Xing², Ding Ma¹, Gang Chen^{1*}, Danhui Weng^{1*}

- Quercetin, ein Flavonoid; derzeit en vogue
- Wir „befragen“ z. B. 
- Flavonoide sind (auch) stark antioxidativ wirksam
 - Gilt auch für Traubenkernextrakt, sog OPC = oligomere Proanthocyanidine
- Inaktivieren Boronsäurederivate wie Bortezomib und Ixazomib

Dietary flavonoids inhibit the anticancer effects of the proteasome inhibitor bortezomib

*Feng-Ting Liu,¹ *Samir G. Agrawal,¹ Zanyar Movasaghi,² Peter B. Wyatt,³ Ihtesham U. Rehman,² John G. Gribben,⁴ Adrian C. Newland,¹ and Li Jia¹

¹Centre for Haematology, Institute of Cell and Molecular Science, ²Department of Materials/IRC in Biomedical Materials, ³School of Biological and Chemical Sciences, and ⁴Centre for Experimental Cancer Medicine, Institute of Cancer, Queen Mary University of London, London, United Kingdom

Vit C und Boronsäurederivate

- Eine Zusatzsubstitution von 1 g Vit C/d vermindert die Wirksamkeit von Bortezomib
 - In vivo
 - o [Leukemia 2009; 23, 1679–1686](#)
- Last but not least

Leukemia (2009) 23, 1679–1686

© 2009 Macmillan Publishers Limited All rights reserved 0887-6924/09 \$32.00

www.nature.com/leu



ORIGINAL ARTICLE

Ascorbic acid inhibits antitumor activity of bortezomib *in vivo*

G Perrone^{1,2}, T Hideshima¹, H Ikeda¹, Y Okawa¹, E Calabrese¹, G Gorgun¹, L Santo¹, D Cirstea¹, N Raje¹, D Chauhan¹, M Baccarani², M Cavo² and KC Anderson¹

Infoseite im Internet von Laboren

Daher ist für ein zielgerichtetes differenzialdiagnostisches Vorgehen neben einer körperlichen Untersuchung eine ausführliche Anamnese unerlässlich:

- Medikamenteneinnahme, pflanzliche Substanzen, Tees, —————→ „Genußtees“ wie schwarzer Tee meist nicht gemeint, eher neuartige „Heiltees“, „Wundertees“ etc., nicht allgemein bekannt
- Nahrungsergänzungsmittel, Anabolika
- Alkohol-, Drogenabusus
- Hepatitisrisiken (Transfusionen, intravenöser Drogenmissbrauch, Tätowierungen, häufig wechselnde Geschlechtspartner, Auslandsaufenthalte)
- Exposition am Arbeitsplatz
- Lebererkrankungen in der Familie
- extrahepatische Erkrankungen wie Herzinsuffizienz, metabolisches Syndrom, Diabetes mellitus, Schilddrüsenerkrankungen, rheumatoide Arthritis, Sprue, Lupus erythematoses
- Muskel- oder Gelenkschmerzen
- Hautausschläge
- Blutungsneigung
- Juckreiz, Ikterus, Stuhl- und Urinverfärbungen
- Gewichtsverlust
- Schwangerschaft

Leberwerte erhöht sein?

Typische, auf eine Lebererkrankung hinweisende körperliche Symptome wie Spider naevi, Caput medusae oder Palmarerythem lassen sich meist erst in späten Stadien der Erkrankung feststellen.

Studienzentrale

Leitlinie der AASLD 2023

American Association for the Study of Liver Diseases

- Folgende Nahrungsergänzungsmittel können der Leber schaden
- Ashwagandha (*Withania somnifera*) – „Schlafbeere“

Behauptungen zu Ashwagandha

- Verringerung von Stresssymptomen, die zu Angstzuständen und Depressionen führen können
- Erhöhte Fruchtbarkeit bei Männern
- Hilfe für Menschen mit Schlaflosigkeit
- Erhöhung von Muskelmasse, Kraft, Ausdauer und Energie
- Verringerung von Entzündungen (z. B. zur Verhinderung von Knorpelschäden bei [Arthrose](#))
- Senkung des Cholesterin- und Triglyzeridspiegels
- Senkung des Blutdrucks
- Verbesserung der Gehirnfunktion (einschließlich Gedächtnis)
- Reduzierung der Blutzuckerwerte bei Diabetikern
- Abtöten von Krebszellen
- Reduzierung der mit Cortisol (ein Hormon, das als Reaktion auf Stress freigesetzt wird) assoziierten Gewichtszunahme

BfR warnt vor Schlafbeeren-Präparaten

- Die Wurzeln und Blätter der Schlafbeere werden in der ayurvedischen Medizin eingesetzt.
- Die postulierten **positiven** Effekte des Schlafbeeren-Extraktes, wie Leistungssteigerung oder schnelleres Einschlafen, **konnten wissenschaftlich nicht belegt werden**.
- Durch Ashwaganda-Präparate kann es zu **akuten Beschwerden** des Verdauungstraktes wie Übelkeit, Erbrechen und Durchfall sowie Benommenheit, Kopfschmerzen, Schwindel, Schläfrigkeit und Hautausschläge kommen.
- Außerdem gibt es Hinweise, dass das Immunsystem und das endokrine System beeinflusst werden könnten
- Präparate könnten **Leberschäden** und andere Beschwerden auslösen



Botschaft

- Sollte ein Patient, der auf einen Kinaseinhibitor mit Lebermonitoring gut eingestellt ist
- Plötzlich mit seinen Leberwerten „*aus dem Ruder laufen*“
- Fragen Sie ihn, ob er sich etwas „*grünes*“ gekauft hat
 - Gilt auch für Heil-/Arzneitees
- NEM/Phytos bei der Interaktionsrecherche nicht ausschließen!



© Abb.: Didactical Archive J. Barth