

# **Nahrungsergänzungsmittel – Vertrieb über Ärzte und Apotheker**

**Fortbildungsveranstaltung 2007  
für den Öffentlichen Gesundheitsdienst**

**Berlin, 21. März 2007**

Rolf Großklaus

Fachgruppe Diätetische Lebensmittel, Ernährung und Allergien

Abteilung Lebensmittelsicherheit

Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR)

# Nahrungsergänzungsmittel – Vertrieb über Ärzte und Apotheker

## ***Gliederung***

- Problemstellung
- Nahrungsergänzungsmittel - Definition, Abgrenzung zu Arzneimitteln
- Risikogruppen für eine unzureichende Versorgung mit Mikronährstoffen
- Evidenzbasierte Supplementtherapie mit Mikronährstoffen und sonstigen Stoffen
- Risikobewertung von Mikronährstoffen und sonstigen Stoffen
- Fazit

## ***Ziel***

Darstellung von Sinn und Unsinn von Nahrungsergänzungsmitteln sowie der Grenzen einer rationellen Supplementtherapie bei chronischen Krankheiten wie Diabetes mellitus, Herz-Kreislaufkrankheiten und Krebs

# Problemstellung

Nahrungsergänzungsmittel werden zunehmend nicht nur über Internet, Verkaufs-Versand und Apotheken, sondern auch über Arztpraxen vertrieben



# Problemstellung

## Verbotene Geschäfte in der Arztpraxis

- ◆ Ärzte dürfen keine Nahrungsergänzungsmittel oder (ergänzende) bilanzierte Diäten verkaufen.
- ◆ Der Verkauf von Nahrungsergänzungsmitteln oder (ergänzenden) bilanzierten Diäten in oder auch nur über die ärztliche Praxis verstößt gegen das ärztliche Berufsrecht und stellt einen Verstoß gegen das *Gesetz gegen den unlauteren Wettbewerb (UWG)* dar.
- ◆ Die Ärztekammer gibt jeden bekannt gewordenen Fall an die Wettbewerbszentrale weiter.

Die neuste Variante ist deshalb, eine Gewerbeanmeldung auf den Namen des Ehepartners des Praxisinhabers oder eines anderen Angehörigen abzuschließen. Die Produkte werden trotzdem in der ärztlichen Praxis verkauft oder es wird zumindest die Geschäftsbeziehung mit den Patienten geknüpft.

**Fragen zur rechtlichen Situation wird aber Klaus Henning beantworten.**

# Nahrungsergänzungsmittel – Vertrieb über Ärzte und Apotheker

## Fragen, die sich jeder Arzt und Apotheker in der Ernährungsberatung stellen sollte

- ◆ Ist eine Nahrungsergänzung nötig und sinnvoll?
- ◆ Gibt es Unterschiede zu Arzneimitteln?
- ◆ Gibt es Risikogruppen bzw. Risikopatienten für Vitamin- und Mineralstoffdefizite?
- ◆ Selbstmedikation durch hohe Dosen - Sicher oder gefährlich?
- ◆ Können sie mit anderen Medikamenten eingenommen werden?
- ◆ Tue ich das Richtige für meine Patienten?

# Nahrungsergänzungsmittel - Definition, Abgrenzung zu Arzneimitteln

## ◆ **Nahrungsergänzungsmittel - Definition, Angebotsform**

Sie sind definiert als Lebensmittel, die dazu bestimmt sind, die allgemeine Ernährung zu ergänzen und ein Konzentrat von Nährstoffen oder sonstigen Stoffen mit ernährungsspezifischer oder physiologischer Wirkung allein oder in der Zusammensetzung darstellen.

Sie können angeboten werden als:

1. Mono-Präparate
2. Multi-Präparate

Folgende Stoffe können u.a. verwendet werden:

- Vitamine (A, D, E, C, Folsäure etc.)
- Mengenelemente (Calcium, Magnesium etc.)
- Spurenelemente (Eisen, Jod, Fluorid, Selen etc.)
- Sekundäre Pflanzenstoffe (Flavonoide, Phytoöstrogene etc.)
- Essenzielle Fettsäuren (n-3-, n-6- Fettsäuren)
- Ballaststoffe (Kleie, Inulin etc.)
- Aminosäuren / stickstoffhaltige Verbindungen (Carnitin, Taurin)
- Stoffe, Stoffgemische oder Lebensmittel in Trockenform (Gelee Royale, Sojaextrakt etc.)

# Nahrungsergänzungsmittel - Definition, Abgrenzung zu Arzneimitteln

Bei der Kennzeichnung sind anzugeben

- die Verkehrsbezeichnung „Nahrungsergänzungsmittel“,
- die empfohlene tägliche Verzehrmenge,
- ein Warnhinweis, dass diese Menge nicht überschritten werden darf,
- dass Nahrungsergänzungsmittel eine ausgewogene Ernährung nicht ersetzen können.
- Aussagen, die sich auf die Beseitigung, Linderung oder Verhütung von Krankheiten beziehen, sind - wie bei anderen Lebensmitteln auch – sowohl auf der Verpackung, als auch in der Werbung verboten.

## § 4 (2) der Verordnung über Nahrungsergänzungsmittel (NemV, BGBL. I 204, 1011)

Da Nahrungsergänzungsmittel Lebensmittel sind, gilt für sie das Lebensmittelrecht und nicht das Arzneimittelrecht. Daher müssen die Hersteller weder einen Wirksamkeits- noch einen Unbedenklichkeitsnachweis führen. Sie unterliegen nur einem Anzeigeverfahren beim Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit (BVL). Dabei sind die Hersteller für die Einhaltung der lebensmittelrechtlichen Bestimmungen selbst verantwortlich.

# Nahrungsergänzungsmittel oder Arzneimittel?



## Zusammensetzung

Genetisch unveränderter Sojaextrakt, Isoflavon-Konzentrat (17,5 mg Isoflavone je Kapsel).

Exipient: Maltodextrine, Trennmittel:

Magnesiumstearat.

Kapselhülle: Hypromellose.

## Anwendungsgebiet

Nahrungsergänzung in den Wechseljahren

## Verzehrempfehlung

Orale Verabreichung, 2 Kapseln täglich, je 1 morgens und abends (das entspricht 35 mg Isoflavone pro Tag)

<http://www.awamed.de>



# Nahrungsergänzungsmittel - Definition, Abgrenzung zu Arzneimitteln

*Was ist der Unterschied zu Arzneimitteln?*

- ◆ *Arzneimittel: zur Behandlung, Vorbeugung von Krankheiten*
  - Nachweis der Sicherheit
  - Wirksamkeitsnachweis in Bezug auf krankhafte Erscheinungen
  - Zulassungsverfahren: Nutzen > Risiko, ggf. Risiko – Risiko-Abschätzung (§ 5 AMG)
  
- ◆ *Nahrungsergänzungsmittel: zur Ergänzung der allgemeinen Ernährung*
  - Gesundheitlich unbedenklich
  - kein Zulassungsverfahren
  - Positivlisten (Vitamine, Mineralstoffe)
  - Anzeigeverfahren (§ 5 NemV)
  - Verbot der Irreführung (§ 11 LFBBG)
  - Verbot der krankheitsbezogenen Werbung (§ 12 LFBBG)

# Mineralstoffmangel, Vitaminmangel, Kurzsichtigkeit? Vitaminmangel vorbeugen, warum?



**70% der Todesursachen**  
**Billionen Zellen werden**  
**ernährungsbedingt eing**  
Sie noch lachen... Aber V  
Spurenelementmangel ste  
Hauptrisikofaktor für unser Ze  
Wieso erreichen bis zu 90% der Bevölkerung  
die minimale Zufuhr für lebensnotwendige  
Nährstoffe von 5 mal Obst am Tag nicht?  
Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Krebs,  
Diabetes, Altersstar, verminderte Schlagkraft  
des Immunsystems und verringerte  
Leistungsfähigkeit sind nun mal die Folgen,  
die in den häufigsten Todesursachen  
Deutscher Altersheime münden. Die  
Folgekosten der Volkskrankheiten werden  
immer höher...

Ist Deutschland ein  
Vitaminmangelland?

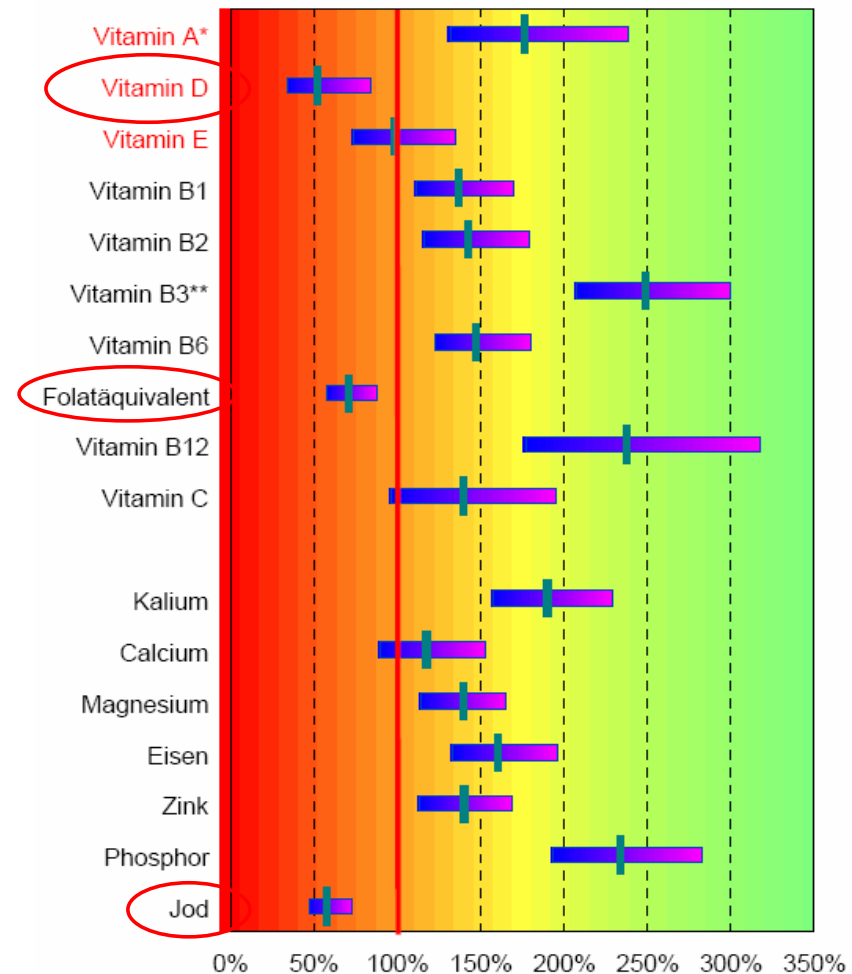
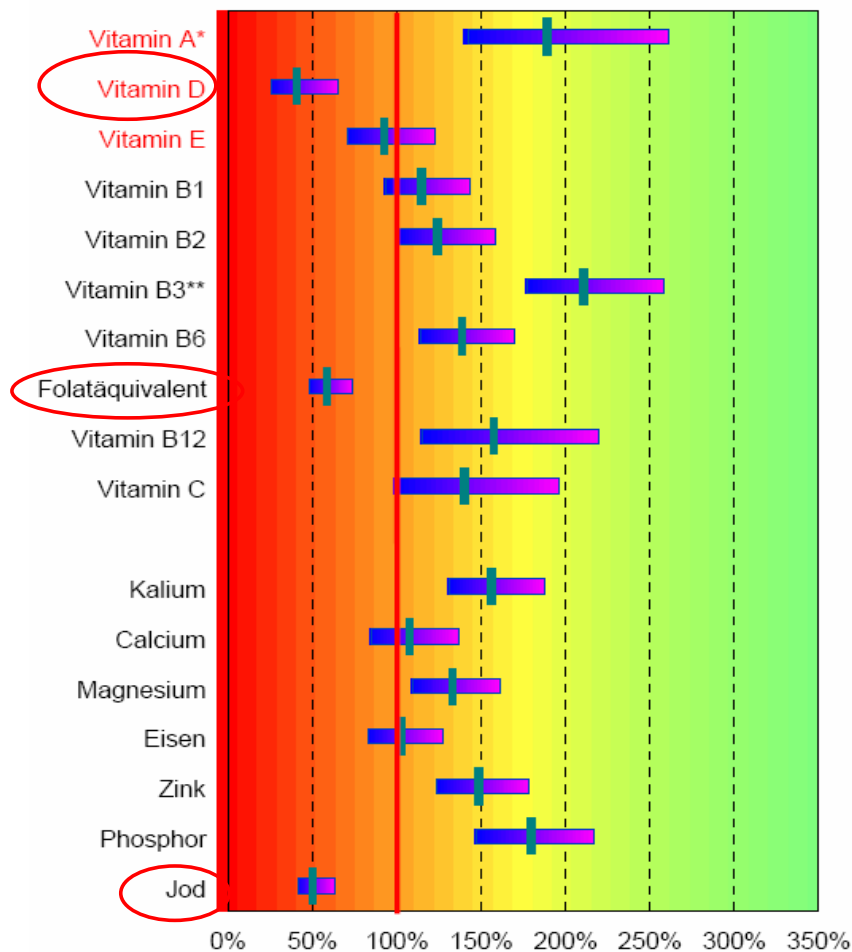
[http://www.nahrungsergaenzung.de/shop/buecher\\_risiko\\_vitaminmangel.htm](http://www.nahrungsergaenzung.de/shop/buecher_risiko_vitaminmangel.htm)

# Risikogruppen für eine unzureichende Versorgung mit Mikronährstoffen

Nährstoffaufnahme im Vergleich zu den Zufuhrempfehlungen (Median, P 25 und P 75)

Frauen

Männer



\*Retinol Äquivalent \*\* Niacin Äquivalent  
(inkl. Supplemente; gewichtet; DGE 2000)

G.B.M. Mensink, 2001

## *Risikogruppen für eine unzureichende Versorgung mit Mikronährstoffen*

- ◆ Freiwillig oder unfreiwillig geringe Nahrungsaufnahme bei negativer Energiebilanz (z.B. bei energiereduzierten Diäten oder im Alter bei Appetitverlust)
- ◆ Erhöhter Bedarf durch Schwangerschaft und Stillzeit
- ◆ Chronisch hoher Genussmittelkonsum (Zigaretten, Alkohol)
- ◆ Störungen der Verdauung, Resorption und Verwertung
- ◆ Stark einseitige Ernährungsgewohnheiten
- ◆ Vegane oder andere alternative Kostformen
- ◆ Regelmäßiger Gebrauch von Arzneimitteln

**nach DGE-Info 5: 68-72 (2003)**

# Patienten mit Dauermedikation

## Wechselwirkungen von Vitaminen und Mineralstoffen mit Arzneimitteln

Nährstoff	Arzneimittel	Interaktion bzw. Mechanismus
Vitamine A, D, E, K	- Colestyramin, Neomycin, Paraffinöl	Malabsorption von fettlöslichen Vitaminen
Vitamin D	- Diphenylhydantoin, Phenobarbital	Vitamin-D-Mangel infolge eines beschleunigten Abbaus durch Enzyminduktion
Vitamin K	- Antikonvulsiva - Antibiotika, Sulfonamide	Induzieren enzymatische Inaktivierung von Vitamin K Verminderte Vitamin-K <sub>2</sub> -Synthese der Darmflora
Vitamin E	- Warfarin - Colestipol, Orlistat	Erhöhtes Risiko für Hämorrhagien Verminderte Wirksamkeit von Vitamin E
Folsäure	- Colestipol - Acetylsalicylsäure - Phenytoin	Verminderte Bioverfügbarkeit Erhöhte Ausscheidung von Folsäure Erhöhte Neigung zu Krämpfen
Eisen	- Aluminiumhydroxid, -phosphat, Colestyramin, Doxycyclin, Enoxacin, Tetracyclin	Verminderte Wirksamkeit von Eisen
Zink	- Penicillamin - Eisen	Verminderte Zinkabsorption Verminderte Zink- oder Eisenabsorption

nach MICROMEDEX Healthcare Series [Database Online] 2006; Vol 128 (expires 6/2006)

# Risikogruppen für eine unzureichende Versorgung mit Mikronährstoffen

## Risikopatienten mit hoher Prävalenz für Vitamindefizite

- onkologische Patienten (nach Strahlen- und Zytostatikatherapie, Tumorkachexie)
- Patienten mit HIV-Infektion oder AIDS
- Patienten mit chronischen Krankheiten wie z.B. entzündliche Darmerkrankungen, die zu Malabsorption, Katabolie und Anorexie neigen
- Patienten mit Maldigestion, z.B. nach Magenresektion, Kurzdarmsyndrom, exkretorische Pankreasinsuffizienz
- Diabetiker
- Dialyse-Patienten
- Patienten mit Leberinsuffizienz
- Patienten mit Anorexia nervosa, Bulimia nervosa
- Adipöse (BMI > 30)
- Patienten mit Dauermedikation

**nach I.C. Golly (2005)**

# Evidenzbasierte Supplementtherapie mit Mikronährstoffen

## Indikationen

Kriterien	Evidenz
Mäßiges bis hohes Risiko für Mangelernährung	Grad B, C
Einseitige Ernährung bzw. unzureichende Nährstoffqualität der Nahrungsaufnahme durch Ausschluss einer oder mehrerer Lebensmittelgruppen	Allgemein anerkannt
Unzureichende quantitative Aufnahme (< 1200 kcal/d)	Grad B
Mäßiger oder schwerer Gewichtsverlust	Grad C
Chronische Malabsorption, Diarrhöen oder Erbrechen infolge gastro-intestinaler Erkrankungen, chirurgischer Eingriffe oder medikamentöser Behandlung	Allgemein anerkannt
Chronische Wunden und Ulzera	Grad A, B, C
Multiple Traumen bei signifikantem Gewichtsverlust und subklinischen Mangelzuständen	Grad B, C
Ältere Patienten erfordern eine individuelle Bewertung, um die Notwendigkeit der Supplementierung zu bestimmen	Grad A, C

**mod. nach D.E. Wildish: J. Am. Diet. Assoc. 104 (2004) 779-786**

# Evidenzbasierte Supplementtherapie mit Mikronährstoffen

## Kontraindikationen

Identifizierte Risikofaktoren	Evidenz
Enterale Ernährung mit balanzierten Diäten	Kalkuliert
Ältere Patienten mit möglichen Risiko für Vitamin A-Toxizität	Grad A, B, C
Schwangere	Grad B
Chronische Niereninsuffizienz	Grad C
Onkologische Patienten unter aktiver Behandlung (Strahlentherapie, Zytostatika) erfordern eine individuelle Prüfung der erforderlichen Supplementierung	Grad C

**mod. nach D.E. Wildish: J. Am. Diet. Assoc. 104 (2004) 779-786**



# Studien zur Supplementierung mit Folsäure, Vitamin B<sub>2</sub>, B<sub>6</sub> und B<sub>12</sub>

Autor	n	Studienkollektiv/ Studienaufbau	Supplement	Dosis / Dauer	Ergebnis
Arsand u. Carlson, 1998	30	Typ 2-Diabetiker mit langzeitiger Metformin- behandlung (1000 mg/d), RCT	Folat + Eisen vs. Eisen als (Placebo)	0,25 mg/d + 60 mg/d 12 Wo	↓ Homocysteinspiegel (13,9% nach 4 Wo, 21,7% nach 12 Wo) ↑ Vitamin B <sub>12</sub> - und Folatspiegel
Baliga et al., 2000	53	Insulin- u. nicht insulinpflichtige Typ 2-Diabetiker mit u. ohne Hyperhomocysteinämie, placebokontrolliert	Folsäure + Vitamin B <sub>6</sub>	15 mg/d + 600 mg/d 3 Monate	↓ Homocysteinspiegel-Peak (nach Methioninladung) u. Plasmaspiegel ▪ keine Veränderung anderer kardiovaskulärer Risikofaktoren
Child et al., 2004	27	Typ 2-Diabetiker	Folsäure	10 mg/d 3 Monate	↓ Homocysteinspiegel ↑ Glutathionkonzentration ▪ inverse Korrelation zw. HbA1c-, TG-, HDL-Chol- und der Glutathionkonzentration
Chait et al., 1999	491	Patienten mit KHK-Risiko, Teil einer multizentrischen Parallelinterventionsstudie (Metaanalyse)	Folsäureauf- nahme mit der Nahrung vs. selbstgewählte Ernährung	10 Wo	↓ Homocysteinspiegel ↑ Vitamin B <sub>12</sub> - und Folatspiegel (Gruppe zubereitete Mahlzeiten) ▪ keine Veränderung der Homocysteinspiegel (Gruppe selbst gewählte Ernährung)
McNulty et al., 2004	85	Gesunde Probanden, Querschnittsuntersuchung	Vitamin B <sub>2</sub> vs. Placebo	1,6 mg/d 6 Wo	↓ Homocysteinspiegel bei homozygot Betroffenen (TT Genotyp der Methylentetra- hydrofolatreduktase)

# Norwegische Interventionsstudie - NORVIT

## Studiendesign

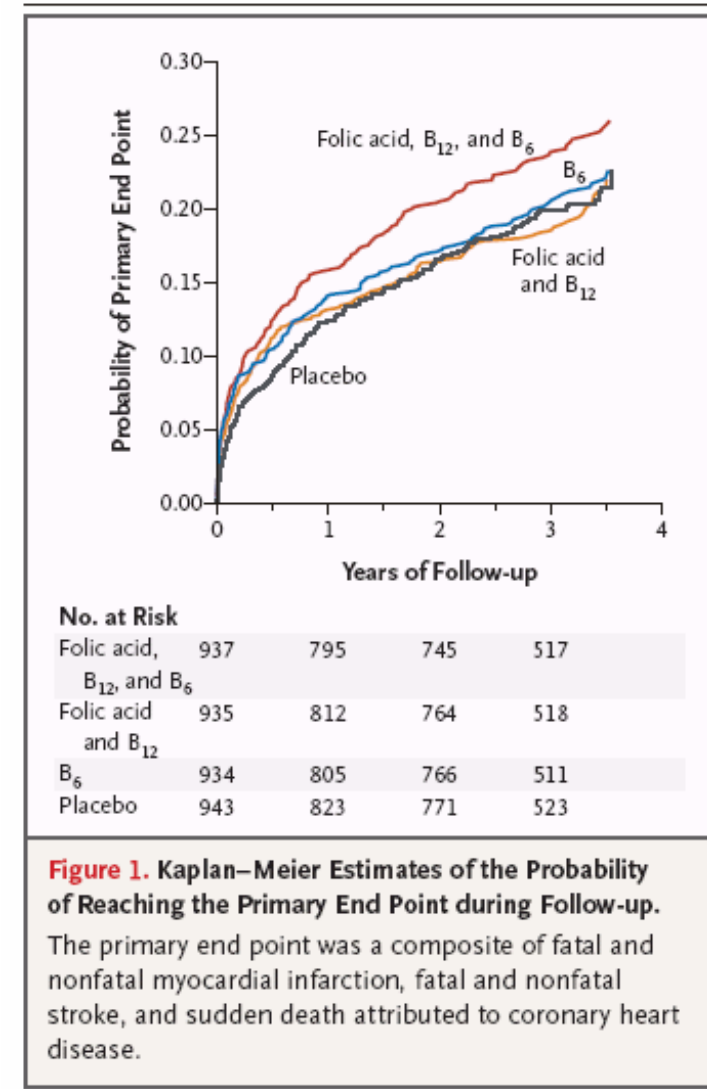
n = 3749 Patienten (38 - 84 J) mit einem Myokardinfarkt vor Studienbeginn

- Gruppe 1: 0,8 mg Folsäure pro Tag
- Gruppe 2: 40 mg Vitamin B<sub>6</sub> pro Tag
- Gruppe 3: 0,8 mg Folsäure, 0,4 mg Vitamin B<sub>12</sub> und 40 mg Vitamin B<sub>6</sub> pro Tag

Die durchschnittliche Beobachtungsdauer betrug 3,5 Jahre.

## Ergebnisse

- Folsäure allein und in der Kombination mit allen 3 Vitaminen führt zu einer Senkung der Homocystein-konzentration (Hcy) im Plasma um 28%, während die Hcy in den Kontrollen und in der Gruppe 2 unverändert blieben.
- Innerhalb des Beobachtungszeitraumes trat in Gruppe 3 in 23% der Fälle ein erneuter Myokardinfarkt auf, während sowohl bei Kontrollen als auch Gruppe 2 und 3 in 18% ein erneuter Myokardinfarkt festgestellt wurde.



**K.H. Bonna et al.: NEJM 354 (2006) <http://content.nejm.org/cgi/reprint/NEJMoa055227v1.pdf>**

## Welche Schlussfolgerungen müssen aus den vorliegenden negativen Ergebnissen dieser Studien gezogen werden?

- ◆ Personen, die bereits einen Myokardinfarkt (oder ein anderes kardiovaskuläres Ereignis) erlitten haben, sollten die Einnahme von hochdosierten Präparaten mit Folsäure und/oder Vitamin B<sub>6</sub> und B<sub>12</sub> meiden.
- ◆ Die Ergebnisse dieser Studien sind nicht geeignet, allgemeine Aussagen über die Effektivität der zusätzlichen Einnahme von Folsäure und/oder den Vitaminen B<sub>6</sub> und B<sub>12</sub> auf das Risiko der Entstehung von kardiovaskulären Krankheiten bei Personen ohne Krankheitsanzeichen (primäre Prävention) abzuleiten.
- ◆ Die Ergebnisse der sekundären Interventionsstudien zeigen, dass eine zusätzliche Zufuhr von Vitaminen nicht in jedem Fall und in jeder Dosierung positive Wirkungen auf die Gesundheit hat. Die sicherste Form der Zufuhr ausreichender Mengen an Vitaminen ist eine abwechslungsreiche Ernährung mit viel Obst und Gemüse.
- ◆ Da die Zufuhrempfehlungen für Folsäure in Deutschland von einem großen Teil der Bevölkerung nicht erreicht werden, kann es sinnvoll sein, dieses Vitamin - eventuell in Kombination mit Vitamin B<sub>12</sub> - über Nahrungsergänzungsmittel zu supplementieren. Die Dosierungen der Vitamin- (und Mineralstoff) supplemente sollten jedoch ungefähr im Rahmen der Zufuhrempfehlungen der D-A-CH-Gesellschaften liegen.

## Studien zur Magnesiumsupplementierung bei Patienten mit und ohne Typ-2-Diabetes

Autor	n	Studienkollektiv	Supplement	Dosis	Ergebnis
Rodriguez-Morán et al., 2003	63	Typ 2-Diabetiker	MgCl <sub>2</sub>	2,5 g	Abnahme der Nüchtern-Glucose, verbessert Insulinsensitivität
Paolisso et al., 1992	12	Typ 2-Diabetiker	Mg-pidolat	4,5 g	Abnahme der Nüchtern-Glucose, Anstieg des postprandialen Insulin
Yokota et al., 2002	9	Typ 2-Diabetiker	Natürliches Mg	300 mg	Abnahme der Insulin- und Triglyceridspiegel, verbessert Insulinsensitivität
Paolisso et al., 1994	9	Typ 2-Diabetiker	Mg-pidolat		Keine Wirkungen auf Glucose-spiegel, verbessert Insulinsensitivität
Eibl et al., 1995	40	Typ 2-Diabetiker	Mg-citrat	30 mmol	Keine Wirkungen auf Glucose- und Insulinspiegel
De Valk et al., 1998	50	Typ 2-Diabetiker	Mg-aspartat	15 mmol	Keine Wirkungen auf Glucose- und Insulinspiegel
Lima et al., 1998	128	Typ 2-Diabetiker	Mg-oxid	20,7 mmol	Keine Wirkungen auf Glucose-spiegel
Gullestad et al., 1994	56	Typ 2-Diabetiker	Mg-citrat	15 mmol	Keine Wirkungen auf Glucose- und Insulinspiegel
Guerro-Romero et al., 2004	60	Insulin-resistenz	MgCl <sub>2</sub>	2,5 g	Verbessert die Insulinsensitivität

nach F. Guerro-Romero und M. Rodríguez-Morán: Arch. Medical Res. 36: 250-257 (2005)

## Zusammenfassung der Evidenz für Lebensstilfaktoren und dem Risiko für die Entwicklung eines Typ-2-Diabetes (nach WHO, 2003)

Evidenz	reduziertes Risiko	keine Assoziation	erhöhtes Risiko
<b>überzeugend</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Gewichtsreduktion bei Übergewicht/Adipositas</li> <li>- regelmäßige, körperliche Aktivität</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>- Übergewicht und Adipositas</li> <li>- Abdominale Adipositas</li> <li>- körperliche Inaktivität</li> <li>- mütterlicher Diabetes</li> </ul>
<b>wahrscheinlich</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Nicht-Stärke-polysaccharide (NSP)</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>- gesättigte Fettsäuren</li> <li>- Intrauterine Wachstumsretardierung</li> </ul>
<b>möglich</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- n-3-Fettsäuren</li> <li>- LM mit niedrigem GI</li> <li>- ausschließliches Stillen</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>- Gesamtfettzufuhr</li> <li>- Trans-Fettsäuren</li> </ul>
<b>unzureichend</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Vitamin E</li> <li>- Chrom</li> <li>- Magnesium</li> <li>- mäßiger Alkoholkonsum</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>- hoher Alkoholkonsum</li> </ul>

# Supplementtherapie bei der Ernährung von Diabetikern: Mikronährstoffe

- Es gibt keine eindeutige Evidenz für einen positiven Effekt einer Supplementierung mit Vitaminen oder Mineralstoffen, sofern kein Mangel vorliegt.  
**Ausnahmen:** Folsäure zur Prävention von Neuralrohrdefekten, Calcium zur Prävention von Osteoporose (Evidenzgrad B)
- Von routinemäßiger Supplementierung mit Antioxidantien wird abgeraten wegen Unsicherheiten hinsichtlich langfristiger Effizienz und Sicherheit (Evidenzgrad B).
  - Bei einem Mangel an Mikronährstoffen kann eine Supplementierung einen günstigen Effekt haben.
  - Möglicher positiver Effekt durch Multivitaminpräparate bei Senioren, Schwangeren, Stillenden, Veganern und Kalorienreduktion.

**American Diabetes Association (ADA):  
Nutrition Principles and Recommendations in Diabetes.  
Diabetes Care 27: 936-946 (2004)**

# Meta-Analyse der Wirksamkeit von Vitamin E im Vergleich zu Placebo auf Herzinfarkt, Schlaganfall und kardiovaskuläre Mortalität (= Ergebnisse) im Rahmen der Primär- und Sekundärprävention

Studie	Tagesdosis mg	Dauer Jahre	Patienten Anzahl	Placebo Ergebnisse (%)	Vitamin E Ergebnisse (%)	Reduktion der Ergebnisse (%)	Relatives Risiko (95% CI)
ATBC	50	5,3	904	21,5	20,2	1,3	0,90 (0,67; 1,22)
CHAOS	400/800	1,4	2002	6,6	4,0	2,6	0,53 (0,34; 0,83)
GISSI	300	3,5	11334	10,3*	10,1	0,2	0,98 (0,87; 1,10)
HOPE	400	4,5	9541	15,5	16,2	-0,7**	1,05 (0,95; 1,16)

CI = Konfidenzintervall

\*unbehandelte Kontrollgruppe

\*\* Minuswerte bedeuten Risikoerhöhung durch Vitamin E!

**ATBC:** Männliche Raucher zwischen 50 und 69 Jahren. Primärprävention. Ereignisse: Koronarer Herztod oder nicht tödlicher Herzinfarkt (Rapola et al., 1997)

**CHAOS:** Patienten mit angiografisch bestätigter koronarer Atherosklerose. Sekundärprävention. Ereignisse: Kardiovaskulärer Tod oder nicht tödlicher Herztod (Stephens et al., 1996)

**GISSI:** Patienten mit Herzinfarkt in den letzten drei Monaten. Sekundärprävention. Ereignisse: Kardiovaskulärer Tod, nicht tödlicher Herzinfarkt oder Schlaganfall (GISSI, 1999)

**HOPE:** Patienten mit hohem Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse. Sekundärprävention. Ereignisse: Kardiovaskulärer Tod, nicht tödlicher Herzinfarkt oder Schlaganfall (HOPE, 2000)

**nach F.P. Meyer: Dt. Ärztebl. 97 (2000) A2360**

## Zusammenfassung der Evidenz für Faktoren, die eine Entstehung von Herz-Kreislaufkrankungen fördern oder verhindern (nach WHO, 2003)

Evidenz	reduziertes Risiko	keine Assoziation	erhöhtes Risiko
<b>überzeugend</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- körperliche Aktivität</li> <li>- n-3-Fettsäuren</li> <li>- Gemüse &amp; Obst</li> <li>- mod. Alkoholkonsum</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Vitamin E-Suppl.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Myristin-/Palmitinsäure</li> <li>- Trans-Fettsäuren</li> <li>- hohe Na-Zufuhr</li> <li>- Übergewicht</li> <li>- hoher Alkoholkonsum</li> </ul>
<b>wahrscheinlich</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Ballaststoffe</li> <li>- Ölsäure</li> <li>- ungesalzene Nüsse</li> <li>- Folsäure</li> <li>- Pflanzensterole</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Stearinsäure</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Nahrungscholesterin</li> <li>- ungefilterter Kaffee</li> </ul>
<b>möglich</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Flavonoide</li> <li>- Sojaprodukte</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>- <math>\beta</math>-Carotin-Supplemente</li> </ul>
<b>unzureichend</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Calcium, Magnesium</li> <li>- Vitamin C</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>- Kohlenhydrate</li> <li>- Eisen</li> </ul>



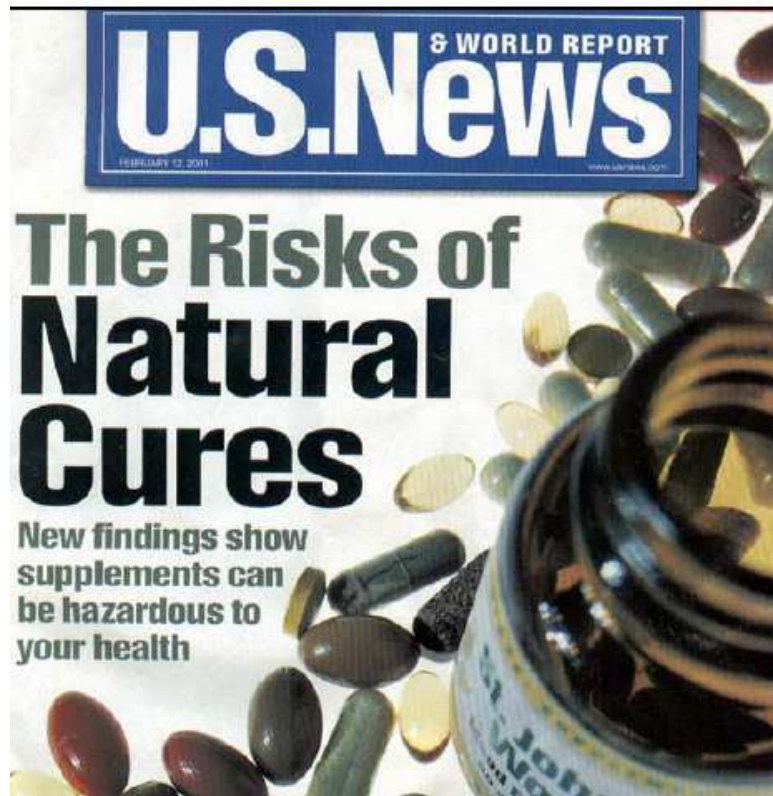
## Kohortenstudien mit Multivitamin/Mineralstoffsupplementen (MVM) zur Prävention von Krebs

Studie	n	Relatives Risiko (95% CI)	Bemerkungen	Referenz
Established Populations for Epidemiologic Studies of the Elderly	761	1.06 (0.82, 1.37)	Gesamtmortalität an Krebserkrankungen	Losconczy et al., 1996
Cancer Prevention Study II	8587	1.09 (1.03, 1.15)	Männer, kein Krebs	Watkins et al., 2000
	2771	1.24 (1.14, 1.35)	Männer, mit Krebs	
	6333	1.04 (0.98, 1.10)	Frauen, kein Krebs	
	3434	1.03 (0.96, 1.11)	Frauen, mit Krebs	Stevens et al., 2005 Jacobs et al., 2002
	5585	1.07 (0.99, 1.15)	nur Prostatakrebs	
	1013	0.91 (0.76, 1.09)	Magenkrebs, Männer	
	543	0.87 (0.69, 1.10)	Magenkrebs, Frauen	
Nurses' Health Study (NHS), Brustkrebsinzidenz	1439	0.94 (0.78, 1.24)	MVM 5-9 Jahre	Hunter et al., 1993
		1.00 (0.83, 1.20)	MVM $\geq$ 10 Jahre	Zhang et al., 1999
	2523	0.88 (0.76, 1.02)	MVM 5-9 Jahre	
		0.96 (0.85, 1.09)	MVM $\geq$ 10 Jahre	
Health Professionals Follow-Up Study (HPFS), Blasenkrebsinzidenz	320	1.45 (1.05, 2.13) 1.17 (0.87, 1.57)	MVM 6-9 Jahre MVM $\geq$ 10 Jahre	Michaud et al., 2000
Lungenkrebsinzidenz, gepoolte Daten von 8 Kohorten)	3206	1.08 (0.98, 1.20)	Alle	Cho et al., 2006
		1.17 (1.04, 1.32)	Frauen	
		0.97 (0.84, 1.12)	Männer	

## Zusammenfassung der Strenge der Evidenz für Lebensstilfaktoren, welche die Entstehung von Krebs fördern oder verhindern (nach WHO, 2003)

Evidenz	reduziertes Risiko	erhöhtes Risiko
<b>überzeugend</b>	Körperliche Aktivität (Dickdarm)	Übergewicht und Adipositas (Ösophagus, kolorektal, Brustdrüse postmenopausal, Endometrium, Niere) Alkohol (Mundhöhle, Rachen, Kehlkopf, Ösophagus, Leber, Brustdrüse) Aflatoxin (Leber) Chin. Gesalzener Fisch (Nasen-Rachen)
<b>wahrscheinlich</b>	Obst und Gemüse (Mundhöhle, Ösophagus, Magen, kolorektal) Körperliche Aktivität (Brustdrüse)	Konserviertes Fleisch (kolorektal) mit Salz konservierte Lebensmittel und Salz (Magen) Sehr heiße Getränke und Lebensmittel (Mundhöhle, Rachen, Ösophagus)
<b>möglich / unzureichend</b>	Ballaststoffe, Soja, Fisch, n-3-Fettsäuren, Carotinoide, Vitamine B <sub>2</sub> , B <sub>6</sub> , C, D, E, B <sub>12</sub> , Folsäure, Calcium, Zink, Selen, sekundäre Pflanzenstoffe, z.B. Flavonoide, Isoflavone	Tierische Fette Heterozyklische Amine Polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe (PAK) Nitrosamine

## Risikobewertung von Mikronährstoffen und sonstigen Stoffen

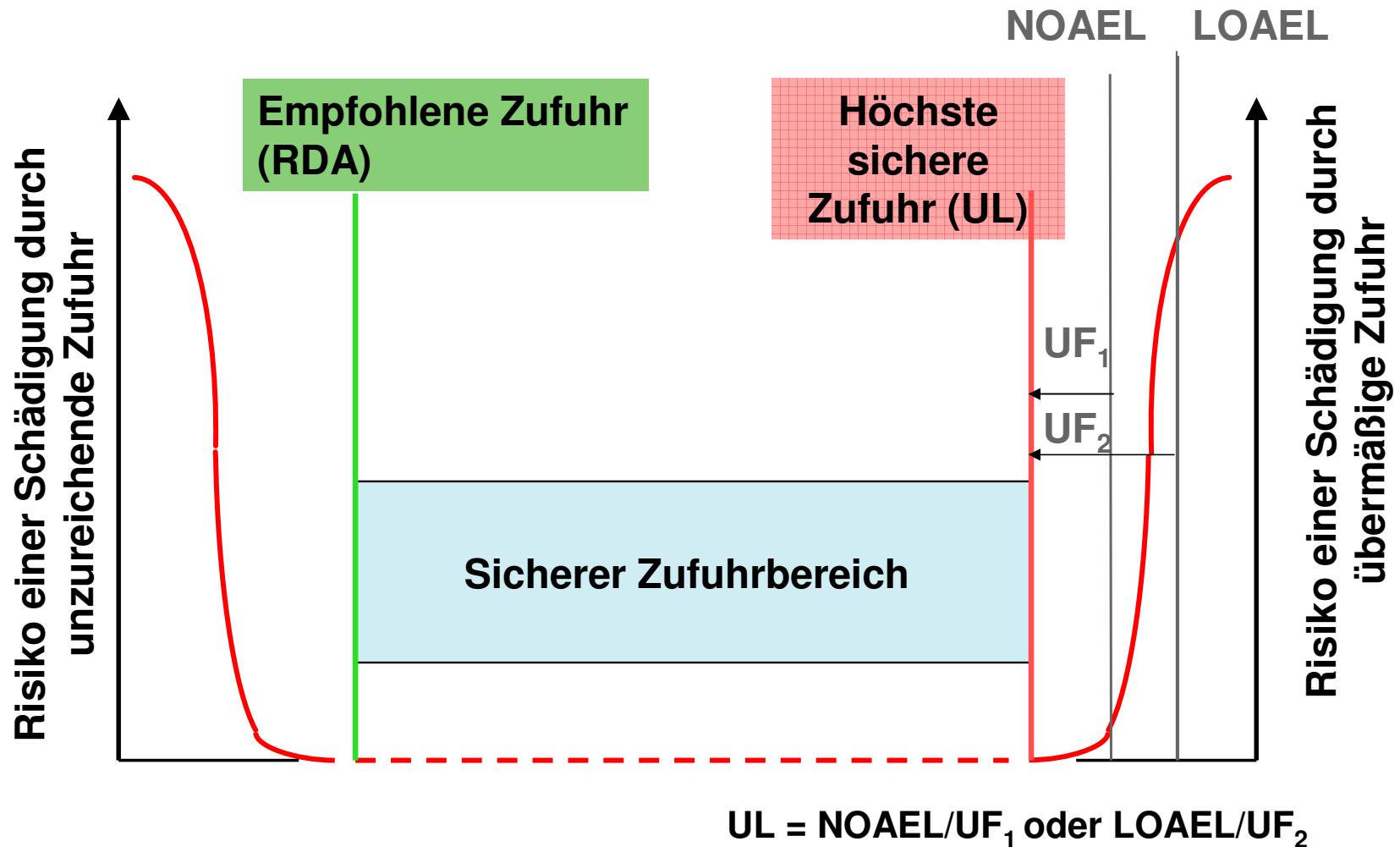


„Da es sich bei Supplementen um konzentrierte Quellen von Nährstoffen handelt, die typischerweise nicht gekaut oder von Wasser oder Makronährstoffen begleitet sind, besteht ein größeres Risiko als bei Lebensmitteln für die Toxizität, Interaktionen mit anderen Nährstoffen oder Arzneimitteln und möglichen unerwünschten Nebenwirkungen.“

**Position of the American Dietetic Association:  
Fortification and Nutritional Supplements.  
J. Am. Diet. Assoc. 105 (2005) 1300-1311**

# Risikobewertung von Mikronährstoffen und sonstigen Stoffen

## Konzept eines sicheren Zufuhrbereiches



**Beziehungen zwischen der empfohlenen Aufnahmemenge (RDA) und LOAEL, NOAEL sowie der Ableitung des UL von Nährstoffen**

# Risikobewertung von Mikronährstoffen und sonstigen Stoffen

## Wie sicher sind Vitamin- und Mineralstoffsupplemente?

### Beobachtete unerwünschte Wirkungen sind:

- Zunahme von Lungenkrebs bei starken Rauchern und Asbestarbeitern nach  $\beta$ -Carotin (ATBC Study: N Eng J Med 1994; 330: 1029-1035; Omenn et al.: N Engl J Med 1996; 334: 1150-1155)
- Zunahme von Speiseröhrenkrebs bei älteren chinesischen Patienten, die mit Selen-,  $\beta$ -Carotin- und Vitamin E-Supplementen behandelt wurden (Blot et al.: J Natl Cancer Inst 1993; 85: 1483-1492)
- Zunahme von Prostatakrebs bei Patienten mit erhöhtem Prostataspezifischen Antigen (PSA)-Werten nach Multivitamin/Mineralstoffsupplementierung (Meyer et al.: Int J Cancer 2005; 116: 182-186)
- Erhöhtes Risiko für Nierensteine bei bestimmten Patienten nach Vitamin D und Calcium (Diaz-Lopez & Cannata-Andia: Nephrol Dial Transplant 2006; 21: 2375-2377)

Das Potential für gesundheitlich nachteilige Wirkungen ist besonders hoch bei Personen, welche mehr als die als sicher betrachtete Gesamttageszufuhr (UL) an diesen Stoffen konsumieren. Dies kann erfolgen durch Nichteinhalten der empfohlenen Verzehrsmenge eines Nahrungsergänzungsmittels oder aber auch in Kombination mit dem Verzehr an angereicherten Lebensmitteln (Mehrfachexposition).

Aus diesem Grunde ist es aus Gründen des gesundheitlichen Verbraucherschutzes zwingend erforderlich, dass einheitliche Höchstmengen für Nahrungsergänzungsmittel und für angereicherte Lebensmittel in Europa festgelegt werden müssen.

# Risikobewertung von Mikronährstoffen und sonstigen Stoffen

## Mögliche gesundheitsschädliche Wirkungen von sekundären Pflanzeninhaltsstoffen

- ◆ prooxidativ β-Carotin, Myricetin
- ◆ genotoxisch Quercetin, Genistein, Coumestrol, Pyrrolizidinalkaloide mit einem 1,2 ungesättigten Necin-Gerüst
- ◆ hepato- und nephrotoxisch bestimmte Glucosinolate, Rutin, Catechin, Pyrrolizidinalkaloide, Aristolochiasäure, Methyloxymethanol
- ◆ thyreotoxisch Goitrin
- ◆ pro- und antikanzerogene Effekte Phytoöstrogene (Biochanin A, β-bei Sitosterol, Daidzein, Genistein)
- ◆ Interaktionen mit Arzneimitteln Johanniskrautextrakt, Glucosinolate, Isothiozyanate

# Phytoestrogene

## Natürliche Vorkommen von Phytoestrogenen

- **Lignane (Enterolakton, Enterodiol)**
  - Flachssamen, Leinsamen
  - Hülsenfrüchte
  - Getreide-Vollkornflocken
  - Beeren
  - Gemüse
  
- **Isoflavone (Genistein, Daidzein)**
  - Sojabohnen
  - Kichererbsen
  - Klee

	Bioaktivität von Phytoestrogenen *)
17 $\beta$ -Estradiol	100
Coumestrol	0,202
Genistein	0,084
Equol	0,061
Daidzein	0,013
Biochanin A	<0,006

\*) Bioassay mit humaner Endometrium-Ca-Zellkultur



**Lignane und Isoflavone haben eine schwache estrogene und zum Teil antiestrogene Wirkung. Darüber hinaus wird ihnen eine antimikrobielle, antikarzinogene und entzündungshemmende Wirkung zugeschrieben.**

# Risikobewertung von Mikronährstoffen und sonstigen Stoffen

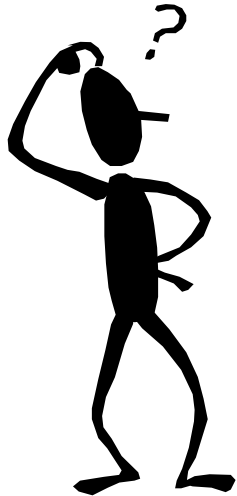
## Isolierte Phytoestrogene (Isoflavone) aus Soja und Rotklee

- ◆ Die Sicherheit von Produkten, die isolierte Phytoestrogene in Nahrungsergänzungsmitteln oder ergänzenden balanzierten Diäten anbieten, ist nicht ausreichend belegt.
- ◆ In Abwägung der nicht nachgewiesenen positiven Wirkungen und nicht auszuschließenden schwerwiegenden gesundheitlichen Folgen bei Frauen in den Wechseljahren kann die langfristige Einnahme von solchen Produkten als Lebensmittel nicht empfohlen werden.
- ◆ Das BfArM stuft derartige Produkte als Arzneimittel ein, weshalb solche Produkte auch wegen des Erfordernisses der sachgerechten Angabe von Risiken und Hinweisen für Patienten nach Vorlage entsprechender wissenschaftlicher Belege nur als Arzneimittel eingesetzt werden sollten.



# Evidenzbasierte Supplementtherapie mit Mikronährstoffen

## Grenzen der rationellen Supplementtherapie



- ◆ Supplementierung ist weder sicher noch nutzbringend
- ◆ Fehlende Wirksamkeit in klinisch kontrollierten Studien
- ◆ Gefahren durch unerwünschte Nebenwirkungen und Interaktionen

## Fazit (I)

- Nahrungsergänzungsmittel sind Lebensmittel, die dazu bestimmt sind, die allgemeine Ernährung zu ergänzen.
- NEM benötigen keine Zulassung beim Inverkehrbringen. Der Hersteller oder Inverkehrbringer ist für die gesundheitliche Unbedenklichkeit eines NEM verantwortlich und dafür, dass es den lebensmittelrechtlichen Bestimmungen entspricht.
- Deutschland ist entgegen der Behauptungen einiger Hersteller kein „Vitaminmangel-Land“.
- Eine unzureichende Nährstoffversorgung kann in erster Linie als Folge von einer einseitigen oder zu geringen Nahrungsaufnahme auftreten. Auch ist der Bedarf an bestimmten Nährstoffen in der Schwangerschaft und Stillzeit erhöht.
- Chronisch kranke, ältere Menschen bedürfen der besonderen Aufmerksamkeit, da aufgrund von Kau- und Schluckbeschwerden und von Appetitverlust eine sicher ausreichende Bedarfsdeckung mit allen essenziellen Nährstoffen nur schwer möglich ist.
- Eine gezielte Supplementierung unter ärztlicher Kontrolle bei Patienten zur Vorbeugung, Behandlung und Heilung von Krankheiten wie z.B. bei Mangelernährung oder chronischen gastrointestinalen Erkrankungen sollte evidenzbasiert sein.

## Fazit (II)

- Die Ergebnisse von Interventionsstudien mit Vitaminen (A, C, E,  $\beta$ -Carotin, Folsäure, Vitamin B<sub>6</sub> und B<sub>12</sub>) zeigen, dass eine zusätzliche Zufuhr von Vitaminen nicht in jedem Fall und in jeder Dosierung positive Wirkungen auf die Gesundheit hat. Vor einer Selbstmedikation mit hohen Dosen sollte gewarnt werden.
- Die Höchstmengen für Vitamine und Mineralstoffe in NEM und ggf. zur Anreicherung von Lebensmitteln sollten nach den Vorschlägen des BfR risikobasiert sein und bei Fehlen von Tolerable Upper Intake Level (UL) sich an den Zufuhrempfehlungen der D-A-CH-Gesellschaften orientieren.
- Die zunehmende Verwendung von Pflanzenextrakten (Isoflavone, Johanniskraut u.a.m.) ist kritisch zu betrachten, da sie oft weder sicher noch nutzbringend sind, sodass sich ihre Verwendung in Nahrungsergänzungsmitteln ohnehin verbietet.
- Die beste Ernährungsstrategie zur Förderung einer optimalen Gesundheit und Reduzierung von Risiken für chronische Erkrankungen ist eine ausgewogene und abwechslungsreiche Ernährung mit viel Obst und Gemüse. NEM sind kein Ersatz.
- Ärzte und Apotheker tragen eine besondere Verantwortung, ihre Patienten unabhängig von wirtschaftlichen Interessen zu beraten, um auch deren Vertrauen nicht zu gefährden.



„Lieber Freund, ich rate Dir dringend abzunehmen“

# **DANKE FÜR IHRE AUFMERKSAMKEIT**

Rolf Großklaus



Bundesinstitut für Risikobewertung

Thielallee 88-92 • D-14195 Berlin

Tel. 0 30 - 84 12 - 3230 • Fax 0 30 - 84 12 - 3715

Rolf.Grossklaus@bfr.bund.de • [www.bfr.bund.de](http://www.bfr.bund.de)