

Vom Arzneimittel über die Diagnose zur evidenzbasierten Zusatzempfehlung

Dr. rer. biol. hum. Markus Zieglmeier

30. März 2025

Fachapotheker für Klinische Pharmazie

- Medikationsmanager BA KlinPharm®
- Geriatrische Pharmazie
- Ernährungsberatung

mzieglmeier@gmail.com

Vom Arzneimittel über die Diagnose zur evidenzbasierten Zusatzempfehlung

Agenda

Die Ausgangssituation und wie wir damit umgehen sollten

- Ablehnung der NEM durch „kritische Medien“
- Evidenzbasiertheit als Antwort

Empfehlungsmanagement: Die drei Ansätze in der Apotheke

- Ansatz 1: Welche Mangelrisiken sind mit welchen Arzneimittel assoziiert?
- Ansatz 2: Welche Mangelrisiken sind mit welcher Krankheit assoziiert?
 - Nebenaspekt: Wie erkenne ich die Krankheit am Rezept oder Medikationsplan?
- Ansatz 3: Es muss nicht immer ein Mangel sein
 - Welche komplementären Therapien werden von Leitlinien empfohlen?

NEM: Gebrauch und Missbrauch

Ausgangssituation

- Ablehnung in den „kritischen Medien“: Wer sich **ausgewogen** ernährt, braucht keine Nahrungsergänzung (NEM)! Mehr Schaden als Nutzen durch NEM! – Belege:
 - CARET-Studie: Mehr Lungenkrebs bei Rauchern durch synthetisches Betacarotin
 - Iowa women's health study: Eher Verkürzung des Lebens durch die meisten Supplemente
- Fazit: Supplementation nur bei gemessenem Mangel! – Problem:
 - Messung wird meist von den Krankenkassen nicht bezahlt (IGeL-Leistung).
 - Viele Parameter sind unzuverlässig (z.B. B12) oder Momentaufnahmen (Thiamin).
- „Hidden Hunger“ ist eine verbreitete Form der Mangelernährung
 - Bestimmte Mikronährstoff-Mängel sind endemisch (z.B. Selen, Jodid im Süden).
 - Einige Arzneimittel (AM) verursachen Mikronährstoff-Mängel.
 - Einige Krankheiten sind mit einer hohen Prävalenz von Mängeln assoziiert.

NEM: Gebrauch und Missbrauch

Fragestellungen für die Apotheke

- In welchen Situationen empfehle ich grundsätzlich NEM? – Aussagen der DGE u.a.:
 - Jodid und Folsäure (Mangelrisiko durch Instabilität) in der Schwangerschaft
 - Jodmangel aber auch in Deutschland allgemein (Nord-Süd-Gefälle der Versorgung)
 - Selenarme Böden in Mitteleuropa (Risiko der regional-saisonalen Ernährung)
- Welche Arzneimittel sind mit Mangelrisiken assoziiert?
 - z.B. Calcium, Magnesium, Zink und Vitamin B12 unter PPI
 - z.B. Vitamin B12 unter Metformin
- Welche Krankheiten sind mit Mangelrisiken assoziiert?
 - z.B. Thiaminmangel bei Diabetes und Herzinsuffizienz
- ... und wie erkenne ich die Krankheit am Rezept?
 - Leitlinienwissen aus Fort- und Weiterbildung



die hohe Schule
der Pharmazie!

Ansatz 1: Mikronährstoffmängel durch Arzneimittel

Protonenpumpenhemmer (PPI) und Vitamin B12

- Gomm et al. 2016: Langzeiteinnahme von PPI erhöht bei geriatrischen Patienten das Risiko der zusätzlichen Diagnose Demenz um 44 %.
- Khan et al. 2020: Metaanalyse findet keinen statistischen Zusammenhang zwischen PPI und Demenz
- Fazit: Einen direkten Effekt gibt es wohl nicht. Was passiert also?
 - Zusammenhang zwischen PPI und Vitamin-B12-Mangel
 - Zusammenhang zwischen Vitamin-B12-Mangel und kognitiven Defiziten
- Mechanismus:
 - Bindung des Vitamins an den intrinsic factor wird verhindert
 - Reduzierte Aufnahme im terminalen Ileum
- Maßnahme: Spiegelmessung? → als Holo-TC! (Herrmann u. Obeid 2008) /Substituieren?

Ansatz 1: Mikronährstoffmängel durch Arzneimittel

Protonenpumpenhemmer (PPI) und mehrwertige Kationen

- Hintergrund: Mg, Ca, Zn u.a. liegen in der Nahrung größtenteils als unlösliche Salze vor, z.B. Phosphate und Carbonate.
- Im sauren Magen werden sie in lösliche und resorbierbare Chloride umgewandelt.
- Konsequenzen für die Beratung:
 - Calcium (Osteoporose-Risiko): Substitution als Brausetablette, nicht als Kautablette! Vorsicht bei KHK-Patienten!
 - Magnesium: Substitution als organisches Salz
 - Zink: Substitution als organisches Salz mit > 10 mg / Tag, da unter PPI auch die Aufnahme der Supplemente vermindert ist (Farrell et al. 2011).

Ansatz 1: Mikronährstoffmängel durch Arzneimittel

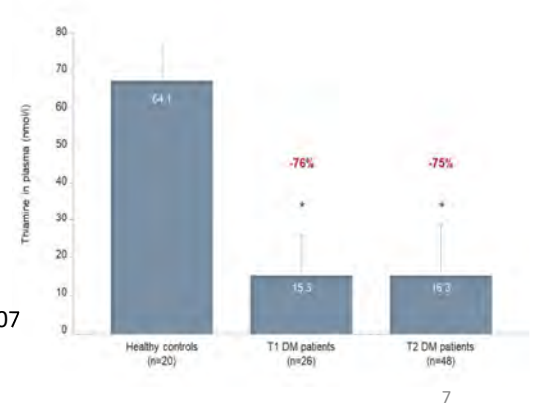
Metformin und Vitamin B12

- Anlagerung an biologische Membranen und Störung von Transportvorgängen
- Hemmung von Gluconeogenese (Leber) und Glucoseresorption (Darm)
- Hemmung der Resorption von Vitamin B12 als Nebeneffekt

Gesamtbild beim Typ-2-Diabetiker

- Mangel an Vitamin B12
 - Mangel an Vitamin B1
 - Mangel an Zink → Bestandteil von Insulin!
 - Weitere Mängel wahrscheinlich
- ➔ Risiko einer Polyneuropathie

Abb.: Thornalley et al. 2007



(C) Dr. Markus Zieglermeier 2025

Ansatz 1: Mikronährstoffmängel durch Arzneimittel

Mikronährstoffe für den Typ-2-Diabetiker

- Vorschlag der orthomolekularen Medizin (Uwe Gröber: Mikronährstoffe in der Orthomolekularen Medizin, WVG 2003)
 - Vitamine C, E, β -Carotin, B-Komplex (50-100mg, B1 als Benfotiamin), Niacinamid, Folsäure, Biotin
 - Magnesium, Zink, Chrom, Mangan, Selen
 - Coenzym Q10, L-Carnitin
 - Bioflavonoide, Anthocyane
- Bei Polyneuropathie (PNP) zusätzlich α -Liponsäure, Benfotiamin, γ -Linolensäure
- Bei Hyperlipidämien (Triglyceride) ω 3-Fettsäuren

→ Was davon ist wirklich sinnvoll?

Ansatz 1: Mikronährstoffmängel durch Arzneimittel

Mikronährstoffe für den Typ-2-Diabetiker

- Metaanalyse von 2020 (Hannon et al: Use and abuse of dietary supplements in persons with diabetes)
 - Bedeutung von Vitamin B12-Substitution nur unter Metformin
 - Keine Daten zu Vitamin B1 (Thiamin)
 - Folsäure: Reduziertes Schlaganfallrisiko bei Einnahme mit ACE-Hemmer
 - Vitamin B6 widersprüchlich, Benefit bei diabetischer PNP
 - Zinksubstitution hat in 30 von 36 ausgewerteten Studien positive Effekte
 - Chrom: Widersprüchliche Ergebnisse
- Resultierende Empfehlung:
 - Zink grundsätzlich immer mit 10 – 20 mg,
 - B1 und B6 (evtl. als B-Komplex) bei PNP-Risiko, alternativ Benfotiamin
 - Vitamin B12: Spiegelmessung (Holo-TC) oder Substitution unter Metformin (v.a. + PPI)
 - Folsäuresubstitution oder sehr grüne Ernährung bei Patienten unter ACE-Hemmern

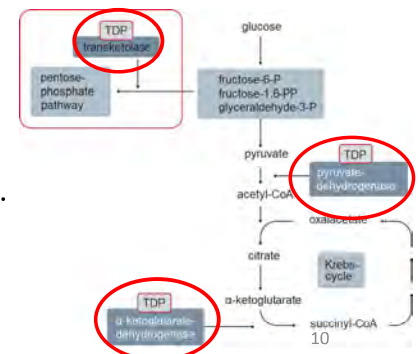
(C) Dr. Markus Ziegmeier 2025

9

Ansatz 1: Mikronährstoffmängel durch Arzneimittel

Zurück zu Vitamin B1 (Thiamin): Einfluss von Diuretika

- Vitamin mit der kürzesten Halbwertszeit im Organismus
- Ausscheidung im Urin → Polyurie beim Diabetiker und Alkoholiker sowie Diuretika können zu Thiaminmangel führen
- Beri-Beri als absoluter Mangel
 - Dry Beri-Beri: Neurologische Ausfallerscheinungen (→ Gangstörungen u.a.), kognitive Defizite (u.a. Wernicke-Enzephalopathie beim Alkoholiker)
 - Wet Beri-Beri: Herzinsuffizienz
- Hintergrund: Thiamindiphosphat
 - Cofaktor im Kohlenhydratstoffwechsel
 - Nervenzellen und Herz sind Gewebe mit hohem Energieverbrauch...
 - und Glucose als hauptsächlicher Energiequelle



(C) Dr. Markus Ziegmeier 2025

Ansatz 2: Mikronährstoffmängel bei Krankheiten

Noch einmal Thiamin: Herzinsuffizienz

- Circulus vitiosus: Diuretika → Thiaminmangel → wet Beri-Beri
- Woran erkenne ich herzinsuffiziente Patienten? – leitliniengerechte Therapie (NVL chronische Herzinsuffizienz) ab NYHA II:
 - ACE-Hemmer, alternativ Sartan
 - Alternativ Sacubitril / Valsartan → beweisend für die Diagnose!
 - Betablocker, alternativ oder zusätzlich Ivabradin
 - Aldosteronantagonist (Spironolacton oder Eplerenon)
 - Diuretika (i.d.R. Schleifendiuretika, meist Torasemid)
 - Herzglykoside nur als Reserve ab NYHA III (meist zur Rhythmuskontrolle bei VHF)
 - Empagliflozin oder Dapagliflozin → bei Nicht-Diabetikern ohne Niereninsuffizienz beweisend für die Diagnose

Ansatz 2: Mikronährstoffmängel bei Krankheiten

Selen bei Hashimoto-Thyreoiditis

- Prävalenz 5 – 10 % → ein erheblicher Anteil der Patienten mit L-Thyroxin-Rezepten sind Hashimoto-Patient(inn)en. Die mit zusätzlich Selen fast immer.
 - Hintergrund: Die Dejodinase (T4 → T3) ist ein Selenoprotein. Selen wird daher nach Jodid für das zweitwichtigste Spurenelement bei Schilddrüsenerkrankungen gehalten.
 - Systematisches Cochrane-Review (2013): Nur vier Studien auswertbar → Nutzen der Selensubstitution mangels ausreichender Daten und Studienqualität nicht sicher belegt
 - Pirola et al. 2016: 192 Hashimoto-Patienten mit subklinischer Hypothyreose randomisiert in Verum- (83 µg Selenomethionin) und Placebogruppe. Nach 4 Monaten sind 31,3% vs. 3,1% euthyreot.
- Evidenz entwickelt sich zunehmend in Richtung Benefit einer Selen-Substitution v.a. in frühen Stadien

Ansatz 2: Mikronährstoffmängel bei Krankheiten

Selen und Eisen beim Restless-Legs-Syndrom (RLS)

- Selen senkt den IRLS-Score (0 – 40 Punkte) z.T. um > 10 Punkte (Rahimdel et al. 2012).
- Dosierung: 50 µg ist 200 µg nicht unterlegen.
- Magnesiumsubstitution bringt nichts (S2k-LL RLS).
- Eisenmangel im ZNS wird von den meisten RLS-Forschern als Hauptursache gesehen.
- Neue Leitlinie empfiehlt primär Eisensubstitution
- Fazit:
 - nach Eisenstatus fragen (neue LL: Ferritinwert > 75 µg/l bzw. TSAT > 20 %)
 - Selensubstitution mit 50 µg empfehlen
 - (→ keine Empfehlung, da keine Evidenz aus RCT für Pycnogenol)



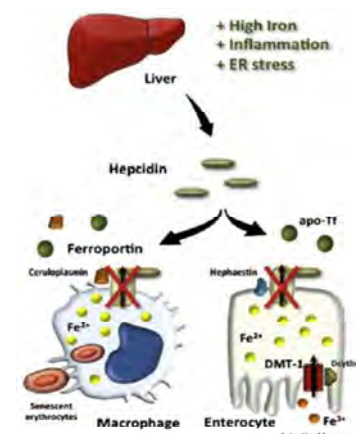
(C) Dr. Markus Ziegmeier 2025

13

Ansatz 2: Mikronährstoffmängel bei Krankheiten

Orale Eisensubstitution (z.B. bei RLS-Patienten)

- Bioverfügbarkeit um 10 % mit dem Essen, bis zu 30 % nüchtern – Fazit:
- Abgabehinweis: Nüchterneinnahme, bei schlechter Verträglichkeit (Bauchschmerzen, Obstipation oder Durchfälle u.a.) melden → Maßnahmen:
- Ansatz 1: Lactoferrin
 - Antagonisierung der Feedback-Hemmung durch Hepcidin
 - Bestandteil der Muttermilch, als NEM vermarktet
 - Studiendaten bei Schwangeren (Paesano R et al. 2009 und 2010)
- Ansatz 2: Lactobazillen als Probiotika
 - L. plantarum 299v erhöht die Eisenaufnahme bei Frauen (Hoppe M et al. 2015)
 - Vermarktet als NEM mit Eisen, Vitamin C und Folsäure
 - Geringere Evidenz als bei Lactoferrin



(C) Dr. Markus Ziegmeier 2025

14

Ansatz 2: Mikronährstoffmängel bei Krankheiten

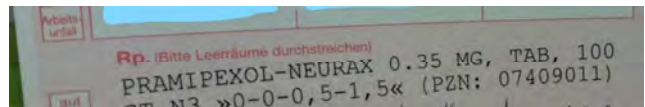
Morbus Parkinson

- Levodopa (unret.) mehrmals täglich
- Levodopa (ret.) zur Nacht **Add-on:**
- Dopaminagonisten (Pramipexol, Ropinrol, Rotigotin TTS) zusätzlich
- COMT-Hemmer* (v.a. Entacapon)
- MAO-B-Hemmer* (v.a. Rasagilin)
- Amantadin* u.a. (seltener)

Beweisend für M. Parkinson: alle mit *

Restless Legs Syndrom

- Levodopa (unret./ret.) v.a. abends und zur Nacht, kaum tagsüber (schwindender Stellenwert basierend auf neuer LL)
- Dopaminagonisten *statt* Levodopa
- Niemals COMT- Und MAO-B-Hemmer
- Gabapentin, Pregabalin
- Opioide: Oxycodon / Naloxon oder Tilidin / Naloxon, gelegentlich andere
- Kombination dopaminerger Stoffe mit Eisenpräparaten



(C) Dr. Markus Ziegemeier 2025

15

Ansatz 2: Mikronährstoffmängel bei Krankheiten

Vitamin D bei verschiedenen Krankheitsbildern

- Bekannte Fakten zu Vitamin D:
 - Es ist eher ein Hormon als ein Vitamin und hat verschiedene Funktionen, u.a. im Knochenstoffwechsel und im Immunsystem.
 - Bildung in der Haut unter UV-B-Strahlung (cave Sunblocker!), nur geringe Mengen werden mit der Nahrung aufgenommen.
 - Die Synthesekapazität der Haut sinkt im Alter drastisch (Biesalski 2016). Vitamin-D-Mangel ist daher heute v.a. eine geriatrische Problematik
 - Die Spiegelmessung liefert valide Werte.
- Viele Krankheitsbilder verlaufen schwerer bei Vitamin-D-Mangel, z.B.:
 - Chronischer Schmerz
 - Infektionen, v.a. der Atemwege
 - Depressionen

(C) Dr. Markus Ziegemeier 2025

16

Ansatz 2: Mikronährstoffmängel bei Krankheiten

Vitamin D bei verschiedenen Krankheitsbildern: Depression

- Substitution erst nach Spiegelmessung!

(NVL Depression 2022)

- Ebenso alle anderen NEM

- Argument 1: Aktivierung des Patienten
- Argument 2: Risiko der Ablehnung evidenzbasierter Therapien

Empfehlung	Empfehlungsgrad
9-13 neu 2022 Wenn kein Mangel an Mikronährstoffen vorliegt, sollen Patient*innen mit depressiven Störungen Nahrungsergänzungsmittel nicht empfohlen werden.	↓↓
9-14 neu 2022 Patient*innen mit depressiven Störungen sollen dazu ermuntert werden, sich ausgewogen und gesund zu ernähren.	↑↑

Die konsensbasierte Empfehlung für eine gesunde und ausgewogene Ernährung zielt nicht nur auf die Erhaltung oder Verbesserung der allgemeinen Gesundheit, sondern auch auf die Überwindung von Antriebslosigkeit und die Aktivierung der Patient*innen, mit denen die Beschaffung gesunder Lebensmittel und die Zubereitung von Mahlzeiten verbunden ist.

(C) Dr. Markus Zieglermeier 2025

17

Ansatz 2: Mikronährstoffmängel bei Krankheiten

Vitamin D bei verschiedenen Krankheitsbildern: COPD

Nährstoffe beim COPD-Patienten

- Einteilung in zwei Typen (Claassen / Diehl / Kochsieck: Innere Medizin)

- Generelle Mangelernährung beim „Pink Puffer“ (Emphysem-Typ mit Atemnot-Symptomen aufgrund schlechter CO₂-Diffusion bei guter O₂-Sättigung) → Hochkalorische Trinknahrung enthält alle nötigen Mikronährstoffe; Vitamin D zusätzlich
- Guter bis adipöser Ernährungszustand beim „Blue Bloater“ (Bronchitis-Typ mit Auswurf, meist ohne Atemnot; guter CO₂-Diffusion und schlechter O₂-Sättigung; Ödeme, Stauungsleber) → Keine Ernährungstherapie, nur Vitamin D

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
4-12 Krankheitsbedingt untergewichtigen ¹ Patient*innen mit COPD soll eine ausgewogene hochkalorische Nahrungsergänzung zur Erhöhung des Körpergewichtes empfohlen werden.	↑↑



(C) Dr. Markus Zieglermeier 2025

18

Ansatz 2: Mikronährstoffmängel bei Krankheiten

Vitamin D bei verschiedenen Krankheitsbildern: COPD

- Hintergrund: Hohe Prävalenz eines Vitamin-D-Mangels, Korrelation mit dem Risiko, COPD zu entwickeln und den Verlauf der Krankheit hinsichtlich Schwere, nicht jedoch der Zahl der Exazerbationen, hier widersprüchliche Daten. (Zhu et al. 2016 (Metaanalyse))
- Klärung: Vitamin-D-Substitution reduziert die Zahl der Exazerbationen bei Patienten mit einem ursprünglichen Spiegel (25-OH-Vit.D) < 25 ng/L, nicht aber bei höheren Spiegeln (Jolliffe et al. 2019 (Metaanalyse))

→ Konsequenzen:

- Vitamin D empfehlen, ggf. nach Spiegelmessung (Winter!)
- Sonstige Vitamine ggf. in der Menge der empfohlenen Aufnahme, keinesfalls hoch dosierte Antioxidanzien (s. CARET-Studie mit Betacarotin!)

Ansatz 2: Mikronährstoffmängel bei Krankheiten

Vitamin D bei verschiedenen Krankheitsbildern: COPD

- COPD-Patienten an der Medikation erkennen (NVL COPD 2021) :
 - LABA / LAMA-Kombinationen (...-ol + -inium / -onium, z.B. Ultibro: Indacaterol + Glycopyrronium)
 - LABA / LAMA / ICS-Kombinationen (z.B. Trimbow: Formoterol + Glycopyrronium + Budesonid), wenn der Patient auf ICS anspricht
 - Ab GOLD III zunehmend Exazerbationen, erkennbar an oralen CS (i.d.R. Prednisolon)
 - Bei infektgetriggerten Exazerbationen häufig Antibiotika im Medikationsplan
 - Dauertherapie mit Makroliden (Azithromycin) in Ausnahmefällen ab GOLD IV
 - Unterschiede zum Asthma oft fließend, es gibt auch Asthma-COPD-Overlap!

Ansatz 3: Es muss nicht immer ein Mangel sein

Komplementäre Ansätze bei Colitis ulcerosa (S3-Leitlinie Colitis ulcerosa, 2020)

- Flohsamen (Psylli semen aus *Plantago ovata*)
 - Erhöht die Butyratkonzentration im Stuhl
 - Keine NW festgestellt (Studie mit 102 CU-Pat. in Remission)
- Curcumin (NEM)
 - Komplementär zu Sulfa- / Mesalazin untersucht
 - Senkung von Rezidivhäufigkeit und CU-activity-index
- Myrrhinil Intest
 - Remissionserhaltung -> Nichtunterlegenheit zu Mesalazin
 - Sehr gute Verträglichkeit

EMPFEHLUNG 6.2.8

Plantago ovata kann komplementär in der remissionserhaltenden Behandlung eingesetzt werden.
Evidenzgrad 2, Empfehlungsgrad 0, Konsens

STATEMENT 6.2.9

Für die Therapie mit Curcumin komplementär zu einem Aminosalizylat liegen Studien mit positiven Ergebnissen in der Remissionsinduktion sowie in der Remissionserhaltung vor. Curcumin steht in Deutschland nicht als Arzneimittel zur Verfügung.
Evidenzgrad 2, Empfehlungsgrad 0, Mehrheitliche Zustimmung

EMPFEHLUNG 6.2.10

Eine Kombination aus Myrrhe, Kamilleblütenextrakt und Kaffeebohle kann komplementär in der remissionserhaltenden Behandlung eingesetzt werden.
Evidenzgrad 2, Empfehlungsgrad 0, Konsens

(C) Dr. Markus Ziegmeier 2025

21

Ansatz 3: Es muss nicht immer ein Mangel sein

Erkennen und Charakteristika von CED-Patienten

- Rezepte v.a. von Gastroenterologen (Differenzierung v.a. bei Monoklonalen Antikörpern (MAB) bedeutsam)
- Immunmodulation v.a. mit Azathioprin, Budesonid und MAB wie Adalimumab
- Therapieziele: Symptomkontrolle, Vermeidung von Komplikationen
 - Ileus und Fisteln v.a. bei M. Crohn
 - Blutverluste und Colon-Ca v.a. bei CU
- Unterscheidung der CED anhand der Medikation ist z.T. schwierig. Ausnahmen:
 - Rektale AF (Suppos, Klistiere, Schäume) deuten auf CU hin
 - Mehr Budesonid bei MC (bei leichter Entzündungsaktivität, weniger UAW als Prednisolon)



extrem hoher
Leidensdruck !

(C) Dr. Markus Ziegmeier 2025

22

Ansatz 3: Es muss nicht immer ein Mangel sein

Neurologische Erkrankungen und das Darmmikrobiom / -metabolom

- Beispiel: Propionsäure bei multipler Sklerose (MS)
 - Nach Prof. Haghikia, Uni Magdeburg
 - Verändertes Darmmikrobiom bei MS-Patienten → weniger Propionsäureproduktion
 - Gabe der Darmbakterien (Probiotika) nicht zielführend
 - Studien mit 2 x 500 mg Propionsäure
 - Reduktion der Schubrate um 50 % (allerdings bei 30 % Non-Respondern)*
 - Besserung der Fatigue-Symptomatik relativ schnell, neuroprotektive Effekte erst später
 - Erste positive Ergebnisse auch bei anderen neurodegenerativen Erkrankungen
- MS-Patienten am Rezept erkennen:
 - Interferon und Glatirameracetat sind rückläufig
 - Zunahme bei Dimethylfumarat (Tecfidera), Teriflunomid (AUBAGIO) und Fingolimod (Gilenya)
 - Gelegentlich Natalizumab (Tysabri)

*Duscha et al. 2020

**Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit
und
viel Spaß bei der Umsetzung!**