

Aus der Klinik für Geriatrie und Altersmedizin  
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Stellenwert von Nahrungsergänzungsmitteln bei Patientinnen und  
Patienten mit hämatologisch-onkologischen Erkrankungen in  
ambulanten Behandlungseinrichtungen

Significance of dietary supplements in patients with cancer treated in  
ambulatory settings

zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Maja Tank

Datum der Promotion: 25. Juni 2023

**Für die Tapferen, die Hoffnungsvollen, die Unerschrockenen!**

## Inhaltsverzeichnis

<b>Abkürzungen</b> .....	<b>4</b>
<b>1 Abstrakt</b> .....	<b>5</b>
1.1 <i>Deutsch</i> .....	5
1.2 <i>Englisch</i> .....	6
<b>2 Einleitung</b> .....	<b>7</b>
<b>3 Ziel der Dissertation</b> .....	<b>10</b>
<b>4 Methodik</b> .....	<b>11</b>
4.1 <i>Fragebogen</i> .....	11
4.2 <i>Rekrutierung</i> .....	12
4.3 <i>Statistik</i> .....	13
<b>5 Ergebnisse</b> .....	<b>15</b>
5.1 <i>Studienpopulation</i> .....	15
5.2 <i>Einnahme von Nahrungsergänzungsmitteln</i> .....	16
5.3 <i>Änderung der Ernährungsgewohnheiten</i> .....	17
<b>6 Diskussion</b> .....	<b>18</b>
6.1 <i>Limitationen</i> .....	23
6.2 <i>Schlussfolgerung und Ausblick</i> .....	24
<b>7 Literaturverzeichnis</b> .....	<b>25</b>
<b>8 Eidesstattliche Versicherung</b> .....	<b>30</b>
<b>9 Anteilserklärung an der erfolgten Publikation</b> .....	<b>31</b>
<b>10 Druckexemplar der Publikation</b> .....	<b>32</b>
10.1 <i>Auszug aus der Journal Summary List</i> .....	33
10.2 <i>Publikation: Maja Tank, Kristina Franz, Emanuele Cereda, Kristina Norman; Dietary supplement use in ambulatory cancer patients: a survey on prevalence, motivation and attitudes; Journal of Cancer Research and Clinical Oncology 2021; 147(7): 1917-1925</i> .....	38
<b>11 Lebenslauf</b> .....	<b>48</b>
<b>12 Publikationsliste</b> .....	<b>49</b>
<b>13 Danksagung</b> .....	<b>50</b>

## **Abkürzungen**

BMI	Body-Mass-Index
CYP3A4	Cytochrom P 450 - Isoenzym 3A4
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie
EPIC	European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition
IQR	Interquartilbereich
KI	Konfidenzintervall
KAM	Komplementäre und alternative Medizin
KOKON	Kompetenznetz Komplementärmedizin in der Onkologie
NEM	Nahrungsergänzungsmittel
NHANES	National Health and Nutrition Examination Survey
OR	Odds Ratio
PRIO	Prävention und Integrative Onkologie
TCM	Traditionelle Chinesische Medizin
V	Effektstärke nach Cramers

# 1 Abstrakt

## 1.1 Deutsch

Untersuchungen von Patientinnen und Patienten mit hämatologisch-onkologischen Erkrankungen zeigen, dass Nahrungsergänzungsmittel (NEM) wie Mineralstoffe, Spurenelemente, Vitamine, aber auch pflanzliche Heilstoffe und Supplemente häufig konsumiert werden. Problematisch ist dies aufgrund potentieller pharmakologischer Wechselwirkungen mit konventionellen Medikamenten, einer häufig unklaren Nutzenbewertung von NEM und einer unrealistischen Erwartungshaltung auf Patientenseite. In Ergänzung zu bisherigen, in Krebszentren und Krankenhäusern durchgeführten Erhebungen untersuchte die hier präsentierte Studie mittels eines Fragebogens das Verhalten von 1217 Patientinnen und Patienten, die überwiegend in onkologischen Schwerpunktpraxen behandelt wurden, hinsichtlich der Einnahme von NEM, der Art der NEM und der Beweggründe hierfür. Außerdem wurden Angaben zu soziodemografischen Charakteristika, dem Ernährungsverhalten und der Art der Informationsbeschaffung erhoben. Es konnte gezeigt werden, dass annähernd die Hälfte der Patientinnen und Patienten (47,2%) in ambulanter Behandlung NEM einnahmen. Die am häufigsten benannten NEM waren Magnesium (16,6%), Calcium (14,3%) und Multivitamine (12,0%), aber auch medizinische Tees und pflanzliche Heilstoffe und Supplemente wurden von jeder/jedem 6. bzw. 8. Studienteilnehmenden eingenommen. Die häufigsten genannten Gründe für die Einnahme von NEM waren die Stärkung des Immunsystems (26,4%), die Verhinderung einer Mangelernährung (18,8%) und die Steigerung der Lebensqualität (15,7%). Frauen (51,9%,  $p = 0,001$ ), Patientinnen und Patienten mit akademischer Ausbildung (55,9%,  $p = 0,028$ ) und Nichtraucherinnen und Nichtraucher (49,3%,  $p = 0,023$ ) nahmen NEM signifikant häufiger ein. Außerdem gaben annähernd die Hälfte der Patientinnen und Patienten (49,6%) unserer Studie an, die Ernährung verändert zu haben und ein Großteil (79,7%) hatte Informationen zum Einfluss der Ernährung auf die Erkrankung bezogen, jedoch nur jede/jeder 6. Befragte durch eine professionelle Ernährungsberatung. Schließlich ist festzustellen, dass sich das Verhalten von Patientinnen und Patienten, die in onkologischen Schwerpunktpraxen behandelt werden, nicht von dem in Krankenhäusern, Krebszentren oder Tageskliniken Betreuten unterscheidet. Daher sollte ein Screening hinsichtlich der Einnahme von NEM routinemäßig auch im ambulanten Bereich integriert werden, um einen möglichen Informationsbedarf auf Seite der Patientinnen und Patienten zu erkennen oder frühzeitig eine potentiell problematische Einnahme von NEM zu erfassen.

## 1.2 Englisch

Studies have shown that patients with hematological or solid tumor diseases often use dietary supplements, such as minerals, trace elements, vitamins and herbal supplements. In fact, there are increasing concerns regarding potential pharmacological interactions with conventional cancer medication as well as an unknown benefit and an often unrealistic expectation by patients. In addition to a range of studies, mainly conducted at comprehensive cancer centers or hospitals, this study represents a pre-specified patient clientele, which is treated in an ambulatory setting at specialized doctors' offices. A self-reported questionnaire was used to describe patients' behaviour regarding the use of dietary supplements, preferred types of supplements and patients' motivation. We also asked for sociodemographic and clinical data, changes in dietary habits and sources of information. Almost half of the patients (47.2%) reported the use of dietary supplements. Magnesium (16.6%), Calcium (14.3%) and multivitamins (12.0%) were the most frequently named dietary supplements, but medicinal teas as well as herbal supplements were reported by every 6<sup>th</sup> and 8<sup>th</sup> patient in our study, respectively. As main reasons for using dietary supplements, patients quoted support of the immune system (26.4%), avoidance of malnutrition (18.8%) and improvement of quality of life (15.7%). Women (51.9%,  $p = 0.001$ ), patients with an academic background (55.9%,  $p = 0.028$ ) and non-smokers (49.3%,  $p = 0.023$ ) were more inclined to use dietary supplements. These results are in line with other studies, conducted in a hospital setting. In addition, in our study almost every second patient (49.6%) reported to have changed his/her dietary habits. Despite the fact that a majority of patients (79.7%) reported having received information about dietary habits, only every 6<sup>th</sup> patient was counselled by a professional nutritionist. In conclusion, we found a similar prevalence of dietary supplement use and preferences regarding the type of dietary supplements among ambulatory patients with cancer compared to study estimates from patients treated in comprehensive cancer centers or in hospitals. Therefore, doctors should also screen their patients with cancer routinely for dietary supplement use to become aware of patients' needs and prevent potential harmful interactions with conventional cancer medication.

## 2 Einleitung

Die Einnahme von Nahrungsergänzungsmitteln (NEM) durch Gesunde als auch Kranke liegt in Abhängigkeit von der befragten Zielgruppe und der Art des Supplements weltweit auf einem konstant hohen Niveau von bis zu 87% (1, 2, 3, 4).

Dabei nahmen im Vergleich zu gesunden Studienteilnehmerinnen und -teilnehmern Erkrankte häufiger NEM ein (3, 5). Entsprechend bilden auch die jährlich steigenden Umsatzzahlen für NEM, welche in den USA auf 37 Milliarden Dollar und in Deutschland für das Jahr 2018 auf 1,44 Milliarden Euro geschätzt wurden, die anhaltende Popularität von NEM ab (6, 7). Die Gründe hierfür sind vielfältig. Sie zählen zu den häufigsten angewandten Methoden der komplementären und alternativen Medizin (KAM) (8, 9). Gesunde als auch Erkrankte versprechen sich durch die Einnahme von NEM gesundheitliche Vorteile und einen therapeutischen Nutzen, wie den Ausgleich bzw. die Vermeidung von Mangelzuständen, die Linderung von Symptomen oder Nebenwirkungen einer konventionellen Therapie und die Verbesserung des Allgemeinbefindens und der Leistungsfähigkeit. Weitere Gründe für die Häufigkeit einer Einnahme von NEM sind der einfache Zugang und deren Einschätzung als ungefährliche und nebenwirkungsfreie Produkte (10, 11). Zwei deutsche Erhebungen konnten zeigen, dass der Wunsch zu mehr Eigenverantwortlichkeit, Kontrolle und Autonomie und die ausführlichere Beratung und intensivere Betreuung durch den zu NEM beratenden Therapeuten weitere Beweggründe für die Einnahme von NEM sind (12, 9).

Innerhalb der Europäischen Union sind NEM definiert als Produktgruppe, angereichert mit bestimmten Inhaltsstoffen mit ernährungsspezifischer Wirkung zur dosierten Verabreichung in Form von Tabletten, Kapseln, Pulver oder in flüssiger Form. Zu den NEM gehören sowohl Vitamine, Mineralien, Spurenelemente, Aminosäuren, essentielle Fettsäuren als auch Pflanzen- und Kräuterextrakte. Obgleich die European Food and Safety Authority im Fall von NEM, die nicht in einer Liste von erlaubten Stoffen enthalten sind, Gutachten zu Nährstoffquellen und Sicherheitsgutachten erstellen kann, liegt die eigentliche Produktverantwortlichkeit bei den Herstellern bzw. Vertreibenden, da NEM dem Lebensmittelrecht unterliegen und damit als Lebensmittel gelten. Eine Wirksamkeitsprüfung oder Prüfung auf Verträglichkeit bzw. Unbedenklichkeit ist nicht vorgeschrieben (13). Die Nahrungsergänzungsmittelverordnung setzt die europäischen Vorgaben einschließlich der Definition von NEM in deutsches Recht um. NEM müssen vor dem ersten Inverkehrbringen beim Bundesamt für Verbraucherschutz angezeigt werden, welches jedoch keine ausdrückliche Zulassung ausspricht, da die Verantwortung für das Produkt und die Einhaltung lebensmittelrechtlicher Vorschriften weiterhin beim Hersteller bzw.

Vertreibenden liegen (14). Auch in den USA und Kanada gelten NEM als Lebensmittel und benötigen keine Zulassungserlaubnis zum Vertrieb, solange sie eindeutig als NEM deklariert sind und nicht mit einem therapeutischen Nutzen beworben werden (15). Zusammen mit den oben genannten Beweggründen auf Seiten der Patientinnen und Patienten führen der weitestgehend unregulierte Marktzugang und die einfache Verfügbarkeit von NEM auch ohne fachliche Beratung schließlich zu einem weit verbreiteten Einsatz.

Parallel zu dieser Entwicklung wurden in den letzten 20 Jahren stetig neue Erkenntnisse zu potentiell toxischen pharmakologischen Wechselwirkungen zwischen NEM und konventionellen Medikamenten gewonnen (16, 17, 18). Schlagzeilen machte Ende der 1990er Jahre die Einnahme von Johanniskraut als Antidepressivum, welches durch Induktion des Cytochrom P 450 Isoenzym 3A4 (CYP3A4) zu einem klinisch relevanten Plasmaspiegelabfall verschiedener tuberkulostatischer, antiretroviraler und immunsuppressiver Medikamente führte. Außerdem wurde eine gesteigerte Expression von p-Glykoprotein, welches als Membrantransporter für Medikamente fungiert, durch den Bestandteil Hyperforin nachgewiesen (19). Auch Omega-3-Fettsäuren gehören seit Jahrzehnten zu den beliebtesten NEM. Untersuchungen einer niederländischen Forschergruppe am Mausmodell konnten die Induktion einer Resistenz gegen Cisplatin, Irinotecan und Oxaliplatin durch die Gabe von physiologischen Mengen an Omega-3-Fettsäuren, wie sie auch in Meeresfischen enthalten sind, belegen. Der Mechanismus ist komplex und verläuft über die Freisetzung von Lysophospholipiden aus Milz-Makrophagen, welches zur Resistenz von Tumorzellen gegen Zytostatika-induzierte DNA-Schäden führt (20, 21). Aus ethischen Gründen wurden hierzu keine weiterführenden Versuche am Menschen durchgeführt, jedoch warnte unter anderem auch der Deutsche Krebsinformationsdienst vor einem Verzehr von Makrelen und Hering vor Cisplatin-haltiger Therapie (22).

Aktuell sind Kurkuma-haltige NEM vor allem bei Patientinnen und Patienten mit rheumatischen Erkrankungen aber auch bei Gesunden und Tumorpatientinnen und -patienten sehr beliebt (1). Kurkuminoide weisen aufgrund ihres hydrophoben Charakters eine schlechte Bioverfügbarkeit auf, weshalb sie auch in mizellaren Formulierungen und als Extrakte mit deutlich besserer Bioverfügbarkeit erhältlich sind. Hsieh et al. gelang es im Tiermodell, die CYP3A4 Induktion durch Kurkuminoide nachzuweisen, welches zu einem deutlichen Abfall der untersuchten Plasmaspiegel von Everolimus, einem in der Transplantationsmedizin und in der Onkologie verwendeten Medikamentes, führte (23). Auch in einer aktuellen Untersuchung mit Acalabrutinib, einem erst kürzlich für die Therapie der chronischen lymphatischen Leukämie zugelassenen Brutons Tyrosinkinase-Inhibitor der 2. Generation, fanden sich Hinweise für eine pharmakokinetische Interaktion mit Kurkuminoiden (24). Andere, ebenfalls an Tumorzelllinien



durchgeführte Untersuchungen zeigen wiederum einen vorteilhaften Effekt von Kurkuminoiden bei Chemotherapie-resistenten Zelllinien, was die Komplexität der Bewertung solcher Untersuchungen verdeutlicht (25). Ein weiteres Beispiel bezieht sich auf pharmakologische Wechselwirkungen zwischen den in Zitrusfrüchten, vor allem Grapefruits und Bitterorangen, enthaltenen Furanocoumarinen und einer Reihe von Medikamenten. Ibrutinib wird bei der chronischen lymphatischen Leukämie und beim Mantelzelllymphom angewendet. Grapefruitsaft führte zu einem Anstieg der Plasmaspiegel von Ibrutinib um das 3,3-fache bzw. zu einer annähernden Verdopplung der Bioverfügbarkeit mit toxischen Effekten aufgrund einer CYP3A4 Inhibition in intestinalen Zellen (26, 27). Entsprechend enthalten die Fachinformation als auch Patientenbroschüren Hinweise zum Verzicht auf Grapefruitsaft während der Einnahme von Ibrutinib.

Die geschilderten Beispiele demonstrieren die Komplexität der zu beachtenden potentiellen Wechselwirkungen zwischen NEM und Lebensmitteln einerseits und konventionellen Medikamenten andererseits und verdeutlichen die Wichtigkeit evidenzbasierter Empfehlungen bzw. Leitlinien zur Bewertung von KAM und insbesondere NEM. Dies erscheint umso dringlicher, da das Interesse und Informationsbedürfnis auf Seiten der Patientinnen und Patienten aber auch bei Ärztinnen, Ärzten, Therapeutinnen und Therapeuten ungebrochen hoch ist (28, 29, 30). In Deutschland gibt es mittlerweile mehrere Plattformen, die evidenzbasierte Informationen über KAM anbieten. Das Kompetenznetz Komplementärmedizin in der Onkologie (KOKON) konnte mit Förderung durch die Deutsche Krebshilfe 2020 ein siebenjähriges Forschungsprojekt zur Implementierung einer evidenzbasierten Informationsplattform über Komplementäre Medizin für Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler, Ärztinnen und Ärzte und Patientinnen und Patienten erfolgreich zum Abschluss bringen (31): auf der Leitlinienplattform Onkopedia der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO) wurden umfangreiche Informationen zu KAM-Methoden als auch zu zahlreichen pflanzlichen Heilmitteln und Supplementen, Vitaminen und Spurenelementen inklusive Beschreibungen potentieller Wechselwirkungen und Warnungen frei zugänglich veröffentlicht (32). Auch die Deutsche Krebsgesellschaft bietet von der Arbeitsgruppe Prävention und Integrative Onkologie (PRIO) erarbeitete Faktenblätter für Patientinnen und Patienten als auch für Fachpersonal über zahlreiche KAM-Methoden und auch zur Ernährung an (33).

### **3 Ziel der Dissertation**

Die Studie *NEM - Häufigkeit der Einnahme von Nahrungsergänzungsmitteln und nicht verschreibungspflichtigen Arzneimitteln bei onkologischen Patientinnen und Patienten* untersuchte vor dem Hintergrund wachsender Erkenntnisse über kritisch zu bewertende pharmakokinetische Wechselwirkungen zwischen NEM und onkologischen Therapien die Häufigkeit der Einnahme von NEM bei Patientinnen und Patienten mit unterschiedlichen onkologischen, hämatologischen und chronisch verlaufenden, nicht malignen hämatologischen Erkrankungen im Kontext mit soziodemografischen Charakteristika, Erkrankungs- und Behandlungsart, Einstellungen gegenüber NEM und der Motivation zur Einnahme von NEM.

Im Gegensatz zu stationären Einrichtungen ist für die Zertifizierung onkologischer Schwerpunktpraxen durch die Deutsche Krebsgesellschaft eine frühzeitige Ernährungsberatung an Praxen nicht vorgeschrieben. Nur eine Minderheit der Patientinnen und Patienten in onkologischen Schwerpunktpraxen erhielt laut einer aktuellen Untersuchung eine Ernährungsberatung (39). Da die bisher in Deutschland durchgeführten Studien zum allergrößten Teil Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer an spezialisierten Krebszentren rekrutierten, welche eine Ernährungsberatung routinemäßig in den Behandlungsablauf inkludieren, zielte diese Studie auf das Verhalten von Patientinnen und Patienten ab, die überwiegend in onkologischen Schwerpunktpraxen behandelt wurden.

Die vorliegende Dissertation befasst sich daher mit folgenden Fragestellungen:

1. Erfassung der Häufigkeit der Einnahme und Art der NEM bei ambulant behandelten Patientinnen und Patienten.
2. Einordnung der Studienergebnisse in den aktuellen wissenschaftlichen Kontext durch Vergleich mit internationalen und deutschen Studienresultaten, die größtenteils an stationär behandelten Patientinnen und Patienten erhoben wurden.
3. Beschreibung von Zusammenhängen zwischen der Einnahme von NEM und dem soziokulturellen Hintergrund, Erkrankungscharakteristika, Medien- und Informationseinflüssen, der Patienteneinstellung gegenüber NEM sowie der Beweggründe für die Einnahme von NEM.

## 4 Methodik

### 4.1 Fragebogen

Im Rahmen der Studie *NEM - Häufigkeit der Einnahme von Nahrungsergänzungsmitteln und nicht verschreibungspflichtigen Arzneimitteln bei onkologischen Patientinnen und Patienten* wurde ein deskriptiver Fragebogen entwickelt, der in fünf Abschnitten Informationen zur Einnahme von NEM erfasste. Die Konzeption des Fragebogens zielte darauf ab, dass dieser nach einer einführenden Erklärung eigenständig von den Patientinnen und Patienten ausgefüllt werden konnte. In Anlehnung an den Fragebogen des National Health and Nutrition Examination Survey 2009 (NHANES) erfasste er Angaben zur Art des NEM, Dosierung, Einnahmefrequenz und -dauer im zeitlichen Zusammenhang zur onkologischen Erkrankung (63). Die Angabe zur Einnahme von NEM bezog sich hierbei auf den Zeitpunkt der Befragung. Die Antworten konnten sowohl als Freitext den Bereichen pflanzliche Inhaltsstoffe und Heilmittel, spezielle Tees und immunstimulierende Präparate zugeordnet werden als auch aus einer Vorauswahl an definierten Vitaminen, Spurenelementen, Mineralien und Omega-3-Fettsäuren gewählt werden. Zur Verbesserung der Übersichtlichkeit wurden dabei 9 Vitamine und Spurenelemente einschließlich Multivitamine mit der Möglichkeit von Freitext-Ergänzungen vorgegeben. Dosisangaben konnten als Freitext angegeben werden. Bei Angabe von Markennamen oder Fertigprodukten wurden die Inhaltsstoffe im Rahmen der Datenerfassung den entsprechenden Kategorien von NEM zugeordnet. Hochkalorische Trinknahrung und verschreibungspflichtige Medikamente wurden nicht berücksichtigt. Die Motivation zur Einnahme von NEM wurde in Anlehnung an eine von Molassiotis et al. (11) mit 956 Patientinnen und Patienten durchgeführte europäische Studie zur Nutzung von KAM durch acht vorgegebene Aussagen erfasst:

- Verbesserung der Immunabwehr (ja/ nein)
- Bekämpfung der Krebserkrankung (ja/ nein)
- Steigerung der Lebensqualität (ja/ nein)
- Verminderung von Therapie-assoziierten Nebenwirkungen (ja/ nein)
- Ergänzung der konventionellen Therapie (ja/ nein)
- Verhinderung einer Krankheitsprogression (ja/ nein)
- Andere Gründe (Freitext)

Es konnten mehrere Antwortmöglichkeiten gleichzeitig gewählt werden.

Zur Bewertung der persönlichen Einstellung gegenüber NEM wurden fünf Antwortmöglichkeiten in Form von Multiple Choice vorgegeben, welche folgende Aussagen umfassten:

- Befürwortung von NEM bei Mangel oder erhöhtem Bedarf (ja/ nein)
- Befürwortung von NEM zur Vorbeugung eines Mangels (ja/ nein)
- Befürwortung von NEM zur Förderung der Heilung (ja/ nein)
- Ablehnung von NEM bei ausreichender Versorgung durch Ernährung (ja/ nein)
- Ablehnung wegen eines gesundheitlichen Risikos durch NEM (ja/ nein)

Außerdem wurde in Multiple Choice Format erfragt, woher Patientinnen und Patienten Informationen zur Ernährung und deren Einfluss auf ihre Erkrankung bezogen hatten. Unterschiedliche medizinische Professionen, Medien als auch Familie und Freunde wurden vorgegeben.

Ebenso wurde nach Veränderungen des Ernährungsverhaltens nach Diagnosestellung gefragt. Im Freitext konnten bevorzugte Lebensmittel, spezielle Krebsdiäten und Lebensmittel, auf die verzichtet würde, benannt werden.

Schließlich beinhaltete der Fragebogen Angaben zu Patientencharakteristika wie Alter, Geschlecht, Gewicht und Größe, Raucherstatus, Bildungsabschluss, Beziehungsstatus und Angaben zur Erkrankung wie onkologische Diagnose, Dauer der Erkrankung, Therapieform und Nebendiagnosen.

Die Rückgabe des Fragebogens und der Einwilligungserklärung erfolgte postalisch oder in der onkologischen Einrichtung. Um die Anonymität zu wahren, wurde die Einwilligungserklärung nach Prüfung auf Vollständigkeit separiert aufbewahrt.

Der Fragebogen wurde in einer Vorphase an 20 Patientinnen und Patienten hinsichtlich seiner Verständlichkeit und Handhabung evaluiert: die Angaben im Fragebogen wurden mit den Antworten aus einem persönlich geführten Interview mit gleichem Inhalt verglichen. Außerdem wurden die im Fragebogen angegebenen Präparate mit den von den Teilnehmenden mitgebrachten Produkten verglichen.

## **4.2 Rekrutierung**

Die Rekrutierung der Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer erfolgte an drei onkologischen Einrichtungen in Berlin: im Zeitraum September 2011 bis Oktober 2012 wurden in der Tagesklinik der Klinik für Gastroenterologie und Onkologie der Charité – Universitätsmedizin Berlin Patientinnen und Patienten durch wissenschaftliche Mitarbeiterinnen rekrutiert. Die Charité bietet als überregionaler universitärer Versorgungsstandort ein umfassendes

medizinisches Angebot einschließlich einer ambulanten professionellen Ernährungsberatung an. In der Zeit September 2017 bis Dezember 2019 wurden Patientinnen und Patienten in der onkologischen Schwerpunktpraxis am Segelfliegerdamm und im Medizinischen Versorgungszentrum Tempelhof durch die Promovendin im Rahmen der ärztlichen Konsultationen in die Studie eingeschlossen. An beiden Praxisstandorten werden bis zu 2000 Patientinnen und Patienten im Quartal fachärztlich beraten und behandelt. Neben der Durchführung von Chemotherapien finden auch supportivmedizinische Beratungen und Behandlungen statt, jedoch keine Ernährungsberatung. Alle Patientinnen und Patienten mit onkologischen Erkrankungen als auch mit hämatologischen Neoplasien und hämatologischen nicht malignen Erkrankungen konnten eingeschlossen werden. Die Teilnehmenden befanden sich zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses in chemotherapeutischer Behandlung oder in der Verlaufskontrolle bzw. Nachsorge.

Das Studienvorhaben wurde 2011 von der Ethikkommission der Charité – Universitätsmedizin Berlin bewilligt. 2017 und 2018 erfolgte die Bestätigung des Ethikvotums für die Standorte Treptow und Tempelhof und unter Berücksichtigung der Novellierung des Berliner Datenschutzgesetzes durch die Ethikkommission der Charité. Außerdem wurden die Datenschutzerklärungen der jeweiligen Schwerpunktpraxen eingeholt.

Alle Patientinnen und Patienten wurden vor Studienteilnahme mündlich und schriftlich über das Ziel der Studie, deren anonymen Charakter und die Freiwilligkeit einer Teilnahme informiert. Es wurden die schriftlichen Einverständnisse aller Teilnehmerinnen und Teilnehmer eingeholt.

### **4.3 Statistik**

Zur Auswertung der Daten wurde die Statistik-Software SPSS Version 23 (IBM®) verwendet.

Die Beschreibung der Häufigkeit der Einnahme von NEM wurde als Punktprävalenz (am Tag der Erfassung) in Prozent der Stichproben (n=1217) angegeben.

Häufigkeiten nominalskalierten Variablen, unter anderem die Einnahme von NEM, Veränderung des Ernährungsverhaltens und die Art der konsumierten NEM, wurden auf der Grundlage ihrer absoluten und relativen Häufigkeiten angegeben. Die deskriptive Beschreibung der metrischen Variablen Patientenalter, Dauer der Erkrankung und BMI erfolgte durch Angabe von Mittelwerten und Standardabweichungen bzw. durch Mediane und die 25- bis 75-Prozent Quantile (Interquartilbereich IQR). Unterschiedliche Häufigkeiten der Einnahme von NEM in Abhängigkeit von nominalskalierten Variablen wie dem Geschlecht, Raucherstatus, Bildungsstand, Beziehungsstatus, Tumordiagnose, Einstellung zu NEM und Informationsquelle wurden mittels Chi-Quadrat und bei Fallzahlen kleiner 10 mit Fisher's exact Test beschrieben.

Ebenso wurden Gruppenunterschiede zwischen den Patientenkohorten der verschiedenen Erhebungsstandorte bzw. des Ernährungsverhaltens in Abhängigkeit von oben genannten diskreten Merkmalen beschrieben. Bei signifikanten Ergebnissen wurde die Effektstärke mittels Cramer's V auf der Grundlage von Chi-Quadrat bestimmt. Bei einem Wert von  $V = 0,1$  wurde ein schwacher Effekt, bei  $V = 0,3$  ein mittlerer und bei  $V = 0,5$  ein starker Effekt angenommen (35). Cramer's V wurde im Ergebnisteil bei einer Effektstärke von mindestens 0,3 angegeben. Unterschiede bezüglich der Veränderung des Ernährungsverhaltens bzw. zwischen den Patientenkohorten der Tagesklinik und den Schwerpunktpraxen in Abhängigkeit vom Patientenalter und der Dauer der Erkrankung wurden mittels Mann-Whitney-U-Test beschrieben. Bei der deskriptiven Analyse des Gruppenunterschieds bezüglich der Einnahme von NEM in Abhängigkeit vom Patientenalter, BMI und Erkrankungsdauer als auch zwischen den Erkrankungsentitäten solide/ hämatologisch/ hämatologisch, nicht maligne und der Erkrankungsdauer wurde die Einfaktorielle ANOVA nach Kruskal-Wallis angewandt. Bei einem Signifikanzniveau von  $p \leq 0,05$  (2-seitig) wurde statistische Signifikanz angenommen.

## 5 Ergebnisse

### **Publikation: Dietary supplement use in ambulatory cancer patients: a survey on prevalence, motivation and attitudes**

Maja Tank, Kristina Franz, Emanuele Cereda and Kristina Norman. J Cancer Res Clin Oncol. 2021; 147(7): 1917-1925. doi: 10.1007/s00432-021-03594-7.

---

#### **5.1 Studienpopulation**

Die Ergebnisse der Studie *NEM - Häufigkeit der Einnahme von Nahrungsergänzungsmitteln bei onkologischen Patientinnen und Patienten* wurden in oben genannter Veröffentlichung in Teilen publiziert. Von 1217 eingeschlossenen Patientinnen und Patienten wurden 329 in der Tagesklinik der Charité – Universitätsmedizin Berlin – und 888 in onkologischen Schwerpunktpraxen rekrutiert. Während sich die Geschlechterverteilung (Tagesklinik Frauen 52,6% versus 50,8%,  $p = 0,578$ ), der Raucherstatus (Tagesklinik Raucher 16,9% versus 17,4%,  $p = 0,825$ ) und der Beziehungsstatus (Tagesklinik alleinstehend 31,1% versus 30,8%,  $p = 0,927$ ) standortabhängig nicht signifikant unterschieden, wurden in der Tagesklinik mehr Patientinnen und Patienten mit akademischer Ausbildung als in den Schwerpunktpraxen eingeschlossen (24,9% versus 14,6%,  $p < 0,001$ ). Ebenso waren die Teilnehmenden in der Tagesklinik im Median jünger: 62,0 Jahre (IQR 52 - 70) versus 74,0 Jahre (IQR 63 - 79), ( $p < 0,001$ ). Bezüglich der Art der Erkrankung wurde ein signifikant größerer Anteil an Patientinnen und Patienten in der Tagesklinik wegen einer soliden Tumorerkrankung behandelt (64,3% versus 50,9%,  $p < 0,001$ ). Da Erkrankungen der Geschlechtsorgane einschließlich Mammakarzinomen (Tagesklinik 21,6% versus 14,6%) und Karzinome des Gastrointestinaltraktes (Tagesklinik 20,4% versus 18,2%) in beiden Kohorten die häufigsten Tumorentitäten waren und kein Unterschied in der Häufigkeit der Einnahme von NEM (Tagesklinik 42,5% versus 49,1%,  $p = 0,124$ ) bzw. der Veränderung des Ernährungsverhaltens nach Diagnosestellung (Tagesklinik 52,9% versus 48,4%,  $p = 0,161$ ) festgestellt wurde, wurde bei den weiteren Analysen auf eine Unterteilung der Patientengruppen nach Standort verzichtet.

51,3% ( $n = 624$ ) der Teilnehmenden waren Frauen mit einem Altersmedian von 69 Jahren (IQR 58 - 77) versus 71 Jahre (IQR 61 - 78) bei den männlichen Teilnehmern. Die Erkrankungsdauer unterschied sich signifikant zwischen Patientinnen und Patienten mit soliden Tumorerkrankungen (54,5%, Median 18 Monaten, IQR 5 - 44), hämatologischen Neoplasien

(39,2%, Median 29 Monaten, IQR 8 - 70) und hämatologischen, nicht malignen Erkrankungen (6,3%, Median 38 Monaten, IQR 16 - 71),  $p < 0,001$ .

## **5.2 Einnahme von Nahrungsergänzungsmitteln**

47,2% der Patientinnen und Patienten gaben an, NEM zu nehmen. Der Anteil war bei weiblichen Teilnehmerinnen (51,9% versus 42,3%,  $p = 0,001$ ), bei Nichtraucherinnen und Nichtrauchern (49,3% versus 37,2%,  $p = 0,023$ ), Akademikerinnen und Akademikern (55,9% versus 45,9%,  $p = 0,028$ ) und in der Gruppe derjenigen, die ihre Ernährung veränderten (59,9% versus 40,1%,  $p < 0,001$ ) höher.

Patientinnen und Patienten, die NEM aus folgenden Gründen befürworteten, nahmen NEM signifikant häufiger ein: 1. bei Mangel:  $n = 535$ , 62,1% versus 35,7%,  $p < 0,001$ ; 2. zur Vorbeugung:  $n = 218$ , 83,5% versus 39,4%,  $p < 0,001$ ,  $V = 0,358$ ; 3. zur Heilung:  $n = 391$ , 89,5% versus 27,3%,  $p < 0,001$ ,  $V = 0,607$ . Umgekehrt nahmen Patientinnen und Patienten, die NEM ablehnten, diese signifikant seltener ein,  $p < 0,001$ ,  $V = 0,603$ .

In Abhängigkeit davon, von wem Patientinnen und Patienten Informationen über den Einfluss der Ernährung auf ihre Erkrankung erhalten hatten, war die Einnahme von NEM signifikant häufiger, wenn die Beratung durch Apothekerinnen/ Apotheker ( $n = 45$ , 68,9% versus 46,5%,  $p = 0,011$ ), durch eine Ernährungsberatung ( $n = 226$ , 56,2% versus 45,2%,  $p = 0,002$ ), durch Heilpraktikerinnen/ Heilpraktiker ( $n = 47$ , 83,0% versus 45,8%,  $p < 0,001$ ), durch andere Gesundheitsfachkräfte ( $n = 71$ , 64,8% versus 46,3%,  $p = 0,009$ ), durch Freunde/ Familie ( $n = 338$ , 57,4% versus 43,4%,  $p < 0,001$ ), durch das Internet ( $n = 227$ , 60,4% versus 44,4%,  $p < 0,001$ ) und durch Zeitschriften ( $n = 385$ , 55,6% versus 43,5%,  $p < 0,001$ ) erfolgte. Die Beratung durch Hausärztinnen und Hausärzte ( $n = 332$ ,  $p = 0,445$ ), Onkologinnen und Onkologen ( $n = 362$ ,  $p = 0,367$ ) und Informationen durch Fernsehsendungen ( $n = 222$ ,  $p = 0,052$ ) führten hingegen nicht zu einem unterschiedlichen Verhalten bezüglich der Einnahme von NEM. Insgesamt gaben 20,0% aller Teilnehmenden an, keinerlei Informationen erhalten zu haben.

Es wurde außerdem kein Unterschied in Abhängigkeit vom Patientenalter ( $p = 0,558$ ), Body-Mass-Index (BMI) ( $p = 0,123$ ), der Anzahl an Nebenerkrankungen (Median 2,83 Nebenerkrankungen,  $p = 0,72$ ), dem therapeutischen Vorgehen ( $p = 0,980$ ) und dem Beziehungsstatus ( $p = 0,962$ ) festgestellt.

Die am häufigsten genannten Vitamin- und Mineralstoffprodukte waren Magnesium (16,6%), Calcium (14,3%), Multivitamine (12,0%) und Vitamin D3-haltige Präparate (10,9%). Die Spurenelemente Zink (5,7%), Eisen (5,1%) und Selen (4,1%) wurden hingegen deutlich seltener benannt. Weniger als 5% der Befragten machten Angaben zur Dosierung der genannten



Präparate, weshalb eine genauere Auswertung dieser nicht sinnvoll erschien. Bei den nicht-Vitamin-nicht-Mineralstoffpräparaten wurden am häufigsten spezielle medizinische Teezubereitungen (16,4%) und pflanzliche Heilmittel und Supplemente (12,6%) genannt. Die in Form von Freitextbeiträgen genannten Einzelstoffe umfassten mehr als 50 verschiedene pflanzliche Inhaltsstoffe, wobei Kurkuma-haltige Produkte am häufigsten erwähnt wurden (1,9%, n = 23).

Bezüglich der Gründe für die Einnahme von NEM wurde am häufigsten die "Verbesserung der Immunabwehr" (26,4%) angegeben, gefolgt von "Verhinderung einer Mangelernährung" (18,8%), "Steigerung der Lebensqualität" (15,7%), "Bekämpfung der Krebserkrankung" (11,8%), "Verminderung von Therapie-assoziierten Nebenwirkungen" (9,3%), "Ergänzung der konventionellen Therapie" (8,6%) und "Verhinderung einer Krankheitsprogression" (6,7%). 11,1% gaben außerdem "andere Gründe" an.

### **5.3 Änderung der Ernährungsgewohnheiten**

49,6% der Teilnehmenden gaben an, nach der Krebsdiagnose ihre Ernährung verändert zu haben. Frauen (55,6% versus 44,4% der Männer,  $p = 0,003$ ), Alleinstehende (53,8% versus 47,7%,  $p = 0,05$ ) und an soliden Tumoren Erkrankte (55,3% versus 45,6% Hämoblastosen versus 36,8% nicht maligne hämatologische Erkrankungen,  $p < 0,001$ ) änderten ihre Ernährung signifikant häufiger, wohingegen der Bildungsstand ( $p = 0,339$ ) und Raucherstatus ( $p = 0,574$ ) keinen Einfluss hatten. Patientinnen und Patienten, die ihre Ernährung änderten, waren im Mittelwert jünger (65,7 Jahre,  $\pm 12,99$  versus 69,49 Jahre  $\pm 12,576$ ,  $p < 0,001$ ), wohingegen die Dauer der Erkrankung keine Rolle spielte ( $p = 0,367$ ). Spezifische Krebsdiäten wurden in nur 2,4% der Angaben erwähnt. 58,8% der Patientinnen und Patienten, die Informationen zum Einfluss der Ernährung auf ihre Erkrankung erhalten hatten, gaben eine Veränderung der Ernährung an im Vergleich zu 13,6% in der nicht informierten Gruppe ( $p < 0,001$ ,  $V = 0,362$ ). Dieser statistisch signifikante Unterschied war unabhängig von der Art der Informationsquelle.

## 6 Diskussion

Einer der Gründe für das zunehmende wissenschaftliche Interesse an NEM als Teil einer komplementären und alternativen Therapie und an deren Wechselwirkungen, insbesondere zwischen hochdosierten Vitaminen, pflanzlichen Heilmitteln und Supplementen einerseits und Medikamenten andererseits, liegt in der Häufigkeit, mit der NEM konsumiert werden. Zahlreiche Studien belegen, dass Patientinnen und Patienten mit hämatologischen und onkologischen Erkrankungen besonders häufig NEM einnehmen (3, 5, 36, 37, 38). Da die Studien in vielfacher Hinsicht sehr heterogen sind, insbesondere in Bezug auf die adressierten Studienteilnehmenden, die Befragungsmethoden, die Erkrankungsentitäten und die Definition der NEM, sind deren Schlussfolgerungen nur begrenzt vergleichbar. Als kleinster gemeinsamer Nenner der bisherigen Studien, die unabhängig von großen Kohortenstudien wie NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey) und EPIC (European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition) durchgeführt wurden, ist der Umstand zu benennen, dass sie Patientinnen und Patienten rekrutierten, die stationär oder in Klinik-Ambulanzen behandelt wurden. Im Hinblick darauf, dass in Deutschland ein Großteil der Patientinnen und Patienten mit onkologischen und hämatologischen Erkrankungen in spezialisierten Facharztpraxen behandelt wird, fokussierte unsere Studie auf diese Patientenklientel (34). Da die Ernährungsberatung ein niederschwelliges Gesprächsangebot auch für Fragen bezüglich NEM bietet, stellte sich außerdem die Frage, woher Patientinnen und Patienten im ambulanten Setting Informationen zur Ernährung und NEM bezogen. Unsere Studie untersuchte daher auch diesen Aspekt.

Die größte multinationale europäische Studie zur Nutzung von KAM, in welcher mittels eines Fragebogens 956 Patientinnen und Patienten in stationärer oder teilstationärer onkologischer Behandlung befragt wurden, wurde von Molassiotis et al. veröffentlicht. 35,9% der Teilnehmenden gaben an, KAM zu nutzen und 24,9% NEM zu nehmen, wobei die Hälfte der Befragten damit erst nach Diagnosestellung begann (11). Dabei wurden erhebliche länder-spezifische Präferenzen deutlich: während in Italien 73,1% der Befragten die Nutzung von KAM angaben, waren es in Griechenland nur 14,8%. Da Deutschland an dieser Studie nicht teilnahm, wurde zur Einordnung unserer Studienergebnisse eine Reihe von deutschen Studien herangezogen.

Drozdoff et al. befragten 448 Patientinnen mit gynäkologischen Tumoren an einer universitären Tagesklinik mittels eines selbst auszufüllenden Fragebogens zur Nutzung von NEM. Der hohe Anteil von 74,1% der Teilnehmerinnen, die NEM einnahmen, erklärte sich möglicherweise auch durch das Angebot, das ortsansässige Zentrum für Integrative Gynäkologie und Geburtshilfe

(ZIGG) zu nutzen (40). Auch die Patientinnen in der Studie von Zeller et al. waren an gynäkologischen Malignomen erkrankt und wurden an einem überregionalen Krebszentrum behandelt. 48% von ihnen gaben an, NEM einzunehmen (41). Weitere Studien mit Patientinnen mit gynäkologischen Tumoren wurden von Fremd et al., Schuerger et al. und Hammersen et al. durchgeführt. In ersterer wurde ein validierter Fragebogen der PRIO-Arbeitsgruppe an Patientinnen und Patienten mit Brustkrebs verteilt. 575 Fragebögen gingen in die Bewertung ein, 56,4% der Teilnehmenden gaben an, mindestens eine KAM-Methode anzuwenden, unter anderem Vitamine (23,8%) und andere NEM (23,3%) (42). In der Studie von Schuerger et al. wurden 182 Patientinnen mit gynäkologischen Tumoren, die stationär behandelt wurden, mittels eines institutsintern entwickelten Fragebogens befragt. Pflanzliche Heilmittel (32%), Homöopathie (29%) und Vitamine (28%) waren die häufigsten angewandten Heilmethoden (43). In der Untersuchung von Hammersen et al. wurden junge Mütter mit Brustkrebs im Rahmen einer onkologischen Rehabilitation mittels eines Fragebogens befragt. 62,5% der Teilnehmerinnen gaben an, KAM zu nutzen, von denen Vitamine und Mineralien die am häufigsten genannten waren (73,9%) (44). In der Studie von Schultz et al. wurden Patientinnen und Patienten mit Hals-Nasen-Ohren Malignomen mittels eines institutsintern erstellten Fragebogens zur Einnahme von NEM befragt, welches von 62,6% bejaht wurde. Die Teilnehmenden wurden während der Stationsvisiten oder in der Tagesklinik rekrutiert (45).

Es wurden wenige Studien mit einer gemischt hämatologisch-onkologischen Patientenklientel durchgeführt. In der Studie von Hübner et al. wurden mittels eines von der PRIO Arbeitsgruppe der Deutschen Krebsgesellschaft entwickelten, standardisierten Fragebogens 165 Patientinnen und Patienten im Rahmen einer Beratungssprechstunde für KAM an einem Comprehensive Cancer Center der Universitätsklinik Frankfurt rekrutiert. 60% der Teilnehmenden gaben an, KAM zu nutzen, vor allem Spurenelemente (41,8%), Vitamine (33,9) und andere Supplemente (38,2%) (9). In der von König et al. veröffentlichten Studie, in der an einer Tagesklinik 251 Patientinnen und Patienten mit hämatologischen und onkologischen Erkrankungen rekrutiert wurden, gaben 18% an, KAM-Methoden zu nutzen, von denen 31% diese als NEM näher spezifizierten (46). In die bisher größte Studie von Maschke et al. wurden 1335 Patientinnen und Patienten mit unterschiedlichen hämatologischen und onkologischen Erkrankungen eingeschlossen. Die Distribution der Fragebögen erfolgte über zwei überregionale Selbsthilfeorganisationen. Mehr als die Hälfte aller Teilnehmenden litt an Brustkrebs. Insgesamt gaben 24,1% der Befragten an, NEM zu nehmen (47).

Die erste Studie, die explizit Patientinnen und Patienten in onkologischen Schwerpunktpraxen rekrutierte, wurde März 2020 von Holzapfel et al. publiziert. Die Auswertung von 765

Fragebögen ergab, dass 48,6% der Teilnehmenden NEM einnahmen, darunter Mineralstoffe (56,7%), Vitamine (52,4%) und "andere" NEM (35,5%). Das Studienkollektiv setzte sich aus Patientinnen und Patienten mit hämatologischen als auch onkologischen Erkrankungen zusammen (48). Die Patientenklientel unserer Studie lässt sich am ehesten mit dieser Studienpopulation vergleichen. Auch in unserer Studie gaben 47,2% der Befragten an, NEM zu nehmen, von denen 40,1% erst nach der Krebsdiagnose damit begannen. Frauen und insbesondere an Brustkrebs Erkrankte nahmen in beiden Studien signifikant häufiger NEM ein. Mineralstoffe, vor allem Magnesium und Calcium, und Vitamine waren die häufigsten genannten NEM auch in unserer Studie, wobei ein direkter Vergleich nicht möglich war, da in der Studie von Holzapfel et al. die Art der NEM anders kategorisiert wurde.

Klinische Relevanz erhält die Tatsache, dass in den zitierten Studien 24% bis 74% der befragten Patientinnen und Patienten NEM einnahmen, durch potentielle pharmakokinetische Wechselwirkungen mit konventionellen Medikamenten. Wenige Studien untersuchten parallel auch diesen Aspekt: Drozdoff et al. werteten die Angaben von 448 Patientinnen mit gynäkologischen Tumoren aus. Bei einer Patientin wurde eine klinisch relevante und bei 81 Patientinnen wurden potentielle pharmakokinetische Wechselwirkungen zwischen der reportierten Einnahme von pflanzlichen Heilmitteln und Supplementen und den laufenden Chemotherapien gefunden. Die Feststellung einer "potentiellen Wechselwirkung" basierte meist auf den pharmakokinetischen Wirkungen an Cytochrom P 450 und p-Glykoprotein und in-vitro Untersuchungen. Es wurden in keinem Fall potentielle Wechselwirkungen zwischen Antioxidantien (Vitamin A, C, E) bzw. Mineralien/Spurenelementen (Selen, Magnesium, Zink) und Chemotherapien beschrieben (49). Eine andere Studie mit Patientinnen mit gynäko-onkologischen Erkrankungen zur Nutzung von KAM beschrieb bei 29% der Patientinnen potentielle Wechselwirkungen zwischen NEM inklusive Misteltherapie und Traditioneller Chinesischer Medizin (TCM) und der konventionellen Therapie (Chemotherapie, antihormonelle Therapie, Antikörpertherapie). Die häufigsten Wechselwirkungen wurden zwischen Kombinationen aus Antioxidantien und Chemotherapie, Vitamin E und antihormoneller Therapie und chinesischen Kräutern bzw. Misteltherapie und Antikörpertherapie vermutet (41). Alsanad et al. beschrieben in einer britischen Studie insgesamt 1255 NEM-Medikamenten-Kombinationen im untersuchten Studienkollektiv, von denen in 97,6% keine potentiellen Wechselwirkungen zu erwarten waren. Allerdings wurden 22 Kombinationen als kritisch, fünf Kombinationen als potentiell schädlich, eine Kombination als schädlich und eine Kombination als lebensbedrohlich eingestuft (50). In einer anderen Studie wurden auf der Grundlage einer Patientenbefragung 378 mögliche Kombinationen zwischen 14 Zytostatika bzw. antihormonell

wirkenden Präparaten und 27 pflanzlichen Heilmitteln bzw. Supplementen evaluiert. Auch hier wurde der Großteil hinsichtlich pharmakokinetischer Wechselwirkungen als unauffällig oder theoretisch eingestuft, jedoch wurden potentielle Wechselwirkungen vor allem zwischen Zitrusfrüchten, Johanniskraut-Produkten, Kurkumaextrakten bzw. Mariendistel und Medikamenten beschrieben (51). Ein anderer Aspekt wurde in einer Studie zur Assoziation zwischen der Nutzung von KAM und dem Beginn bzw. der Verzögerung einer adjuvanten Chemotherapie bei Patientinnen mit Brustkrebs untersucht: 87% gaben bei Studieneinschluss an, KAM zu nutzen. Im Ergebnis konnte gezeigt werden, dass Patientinnen, die NEM oder mehrere KAM-Methoden (außer Mind-Body-Methoden) nutzten, eher auf die adjuvante Chemotherapie verzichteten als Patientinnen, die keine KAM nutzten (52). Eine weitere Studie konnte darlegen, dass Patientinnen und Patienten, die KAM nutzten, eher auf konventionelle Therapien (Chirurgische Maßnahmen, Chemotherapien, antihormonelle Therapien, Strahlentherapien) verzichteten als nicht-KAM Nutzerinnen und Nutzer - einhergehend mit einem schlechteren 5-Jahres Überleben (53).

Auch wenn die Häufigkeit von potentiell toxischen Wechselwirkungen in den genannten Studien insgesamt niedrig erscheinen, so spiegelt sich die klinische Relevanz von Nebenwirkungen durch NEM auch in den hohen Zahlen von Meldungen bei Gift-Notrufzentralen und von 1. Hilfe Vorstellungen wider. Eine US-amerikanische Studie wertete 274.998 Vergiftungsfälle durch NEM im Zeitraum 2000 bis 2012 aus, von denen 4,5% schwerwiegend waren. Neben "Energie"-Getränken waren pflanzliche Supplemente (vor allem Yohimbin und Ephedra-Pflanzen-Produkte) die häufigsten Verursacher von Nebenwirkungen (54). Eine andere, hochrangig publizierte Studie ermittelte, dass in den USA jährlich 15.477 Erste-Hilfe-Fälle (exklusive Kinder  $\leq 19$  Jahre) auf Nebenwirkungen, allergische Reaktionen oder Überdosierungen durch NEM zurückgingen. 65,9% waren durch pflanzliche Heilmittel bzw. Supplemente und 31,8% durch Vitamine und Mineralien verursacht (55).

Der potentiellen Gefahr durch Einnahme von NEM, insbesondere hochdosierten Vitaminen, Mineralstoffen und pflanzlichen Heilmitteln und Supplementen, sind sich Patientinnen und Patienten häufig nicht bewusst. Sie assoziieren diese als "natürlich" und "ungefährlich" (56). Patientinnen und Patienten erleben KAM als positives Therapieelement. Untersuchungen zeigten, dass speziell die Einnahme von NEM häufig mit dem Ziel erfolgte, das Immunsystem zu stärken, das Allgemeinbefinden zu verbessern, Nebenwirkungen zu verringern, den Krebs zu bekämpfen und Eigenverantwortlichkeit wieder zu erlangen (57, 46). Schließlich war auch die Annahme, dass NEM "sicher" wären, ein wichtiger Beweggrund (10). Die Ergebnisse unserer Studie zur Motivation waren vergleichbar: häufige Gründe für die Einnahme von NEM waren

ebenfalls die Stärkung des Immunsystems, die Verbesserung des Allgemeinbefindens und der Kampf gegen den Krebs.

Obleich ein großes Bedürfnis an Informationen über KAM auf Seite der Betroffenen existiert, beschrieben mehrere Studien einen relevanten Anteil von Patientinnen und Patienten, die gegenüber ihren behandelnden Ärztinnen und Ärzten die Verwendung von NEM verschwiegen. Ben-Ayre et al. befragten 452 Patientinnen und Patienten in stationärer Behandlung zur Einnahme von NEM und darüber, ob ihr behandelndes Ärzteteam darüber informiert wäre. 29,9% der Hausärztinnen und Hausärzte und 65,9% der behandelnden Krankenhausärztinnen und -ärzte waren hierüber nicht in Kenntnis gesetzt worden (58). In einer deutschen Studie von Ebel et al. vorenthielten 43,4% der Teilnehmenden mit Krebserkrankung diese Information ihren Onkologinnen und Onkologen (12). Ähnlich hohe Zahlen wurden auch in anderen Studien berichtet (59, 60, 8). Als häufigste Begründungen für die Zurückhaltung der Informationen über die Einnahme von NEM wurden folgende Argumente genannt: Ärztinnen und Ärzte fragten nicht danach, sie würden NEM mutmaßlich ablehnen oder sich hierfür nicht interessieren (60, 61).

Tatsächlich wurde auch das Interesse und der Informationsbedarf bezüglich KAM auf Seite der Ärztinnen und Ärzte untersucht: Lee et al. veröffentlichten die Ergebnisse einer Studie mit 392 internistischen Onkologinnen und Onkologen, die mit 41% ihrer Patientinnen und Patienten die Einnahme von pflanzlichen Heilmitteln und Supplementen erörterten, wobei diese Gespräche nur in 26% der Fälle von den Behandelnden initiiert wurden. Sie lehnten gegenüber Erkrankten in einem kurativen Setting zu 80% die gleichzeitige Einnahme von pflanzlichen Heilmitteln und Supplementen aufgrund von Bedenken bezüglich potentieller Wechselwirkungen mit konventionellen Therapien ab, obgleich 64% der befragten Onkologinnen und Onkologen angaben, sich nicht kompetent zu fühlen, Fragen zu pflanzlichen Heilmitteln und Supplementen zu beantworten (30). Zu einer ähnlichen Einschätzung kam eine Studie der KOKON-Arbeitsgruppe: während 55% der befragten Onkologinnen und Onkologen es für wichtig befanden, über KAM gut informiert zu sein, fühlten sich nur 12% für eine Beratung ihrer Patientinnen und Patienten ausreichend geschult. 69% der befragten Onkologinnen und Onkologen gaben an, dass das Thema KAM in der Praxis häufig bis sehr häufig adressiert würde (29). In unserer Studie gab eine Mehrheit der Patientinnen und Patienten an, sich Informationen über den Einfluss der Ernährung und NEM beschafft zu haben, wobei ein Zusammenhang zwischen dem Informationserhalt allgemein und der Einnahme von NEM festgestellt wurde. Neben Printmedien, dem Internet und Freunden/Familie bestand ein Zusammenhang zwischen der Konsultation von Ernährungsberaterinnen und -beratern und der Einnahme von NEM, was

die Frage nach der evidenzbasierten Ausrichtung der Beratungsgespräche aufwirft. Dem Bedarf für evidenzbasierte Informationen zu KAM und speziell NEM kommt neben der im deutschsprachigen Raum verfügbaren Informationsplattform Onkopedia und den durch die PRIO-Arbeitsgruppe erstellten "Faktenblättern" nun auch die erste S3 Leitlinie "Komplementärmedizin in der Behandlung von onkologischen PatientInnen" unter Federführung von Frau Prof. Dr. med. J. Hübner entgegen, die am 22.07.2021 veröffentlicht wurde (62).

## **6.1 Limitationen**

Folgende Limitationen müssen diskutiert werden: der Fragebogen unserer Studie wurde in der Absicht konzipiert, von Patientinnen und Patienten eigenständig ausgefüllt zu werden. Dies birgt das Risiko einer Über- bzw. Unterschätzung der Angaben zu Häufigkeit, Art, Einstellung und Motivation zu NEM durch die Befragten. Da es sich jedoch um selbstberichtete Daten handelt, wären die Angaben auch in anderen Szenarien der Datenerfassung nicht valide überprüfbar. Vielmehr fand dieses Vorgehen Bestätigung angesichts der oben zitierten Studien zu einem hohen Patientenanteil, der - aus unterschiedlichen Gründen - Informationen zur Einnahme von NEM vorenthielt (60). Es war in erster Linie unser Ziel, dass Patientinnen und Patienten ohne äußere Beeinflussung oder der Befürchtung einer Ablehnung durch die behandelnden Ärztinnen und Ärzte ihre Aussagen trafen. Mit derselben Absicht wurde auch ein anonymisiertes Vorgehen gewählt, mit dem Nachteil, dass fehlende oder widersprüchliche Angaben auf den Fragebögen nach Abgabe nicht hinterfragt werden konnten. Der freiwillige Charakter der Befragung birgt zudem ein Einschluss-Bias, da davon ausgegangen werden kann, dass thematisch interessierte Patientinnen und Patienten eher an der Studie teilnahmen. Ein Vergleich der Patientencharakteristika mit der Gruppe der Patientinnen und Patienten, die eine Studienteilnahme ablehnten, war jedoch aus datenschutzrechtlichen Gründen nicht vorgesehen. Diskussionswürdig ist sicherlich auch die Verwendung eines nicht standardisierten Fragebogens. Zum Zeitpunkt des Studienentwurfs lagen nach unserer Kenntnis keine standardisierten Fragebögen für Patientinnen und Patienten mit hämatologisch-onkologischen Erkrankungen für eine entsprechende Fragestellung vor. In der Studie von Molassiotis et al. von 2005, bei der deutsche Zentren nicht teilnahmen, wurden die Fragebögen auf die unterschiedlichen kulturellen Gepflogenheiten und entsprechend den Vorgaben der jeweiligen Ethik-Voten der teilnehmenden Europäischen Länder angepasst. Aus der Publikation geht nicht hervor, ob und in welcher Form der Fragebogen validiert war (11). Der PRIO-Arbeitsgruppe liegt ein validierter Fragebogen vor, der uns jedoch 2011 nicht zur Verfügung stand und nicht frei zugänglich ist (9). Analog dem Vorgehen der übrigen zitierten Studien wurde deshalb ein institutsinterner Fragebogen

entwickelt und an einer Gruppe von 20 Patientinnen und Patienten validiert. Gegen ein Interview-basiertes Befragungsmodell analog der NHANES Datenerhebung mittels eines häuslichen Interviews und einer telefonischen Rückmeldung sprachen die Vorteile eines Fragebogens, welche in einem deutlich geringeren zeitlichen Aufwand auch für die Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer und der Vermeidung einer äußeren Beeinflussung liegen. Entsprechend konnte eine große, Entitäten-übergreifende Patientengruppe - bei hoher Rücklaufquote - rekrutiert werden.

## **6.2 Schlussfolgerung und Ausblick**

Fast jede zweite erkrankte Person mit hämatologisch-onkologischer Erkrankung, die in einer niedergelassenen Schwerpunktpraxis in Deutschland behandelt wird, nimmt NEM ein. Mineralstoffe und Vitamine sind die am häufigsten genannten NEM. Allerdings werden auch pflanzliche Heilmittel und Supplemente häufig in therapeutischer Absicht konsumiert. Die Häufigkeit der Einnahme von NEM bei ambulant behandelten Patientinnen und Patienten ist somit vergleichbar mit der bei einem im Krankenhaus behandelten Patientenkollektiv, ebenso wie die Art der NEM und die Beweggründe für die Einnahme. Nur jede/jeder sechste Teilnehmende in unserer Studie erhielt eine professionelle Ernährungsberatung. Im Hinblick auf zahlreiche potentielle Wechselwirkungen und eine oftmals noch unklare Bewertung von NEM erscheint es daher umso wichtiger, dass sich Ärztinnen und Ärzte und andere Therapeutinnen und Therapeuten über die Häufigkeit der Einnahme von NEM durch ihre Patientinnen und Patienten bewusst sind.

In Kenntnis der hier vorliegenden Ergebnisse sollten ambulant tätige Onkologinnen und Onkologen im Austausch mit ihren Patientinnen und Patienten routinemäßig nach der Einnahme von NEM fragen, um potentielle Wechselwirkungen mit konventionellen Medikamenten frühzeitig einschätzen zu können. Ebenso wäre in Ergänzung zu Web-basierten Informationsmöglichkeiten auch ein barrierefreier Zugang zu Interaktionsdatenbanken und eine stärkere Präsenz dieses Themas auf onkologischen Kongressen zum evidenzbasierten Einsatz und Nutzen von NEM wünschenswert. Außerdem sollte angesichts des freien Marktzuganges einer größer werdenden Zahl von NEM die Forschung bezüglich pharmakokinetischer Wechselwirkungen zwischen NEM und konventionellen Medikamenten vorangetrieben werden.



## 7 Literaturverzeichnis

1. Skiba MB, Hopkins LL, Hopkins AL, Billheimer D, Funk JL. Nonvitamin, Nonmineral Dietary Supplement Use in Individuals with Rheumatoid Arthritis. *J Nutr.* 2020;150(9):2451-9.
2. Li J, Li X, Gathirua-Mwangi W, Song Y. Prevalence and trends in dietary supplement use among US adults with diabetes: the National Health and Nutrition Examination Surveys, 1999-2014. *BMJ Open Diabetes Res Care.* 2020;8(1).
3. Li C, Hansen RA, Chou C, Calderón AI, Qian J. Trends in botanical dietary supplement use among US adults by cancer status: The National Health and Nutrition Examination Survey, 1999 to 2014. *Cancer.* 2018;124(6):1207-15.
4. Kantor ED, Rehm CD, Du M, White E, Giovannucci EL. Trends in Dietary Supplement Use Among US Adults From 1999-2012. *Jama.* 2016;316(14):1464-74.
5. Li K, Kaaks R, Linseisen J, Rohrmann S. Vitamin/mineral supplementation and cancer, cardiovascular, and all-cause mortality in a German prospective cohort (EPIC-Heidelberg). *Eur J Nutr.* 2012;51(4):407-13.
6. Bradley J. The US supplement industry is \$37 billion, not \$12 billion. *NUTRA ingredients-usa.com*; 2015.
7. Lebensmittelverband Deutschland Arbeitskreis NEM. Markt für Nahrungsergänzungsmittel in Deutschland 2018. <https://www.lebensmittelverband.de>; 2018.
8. Wilkinson JM, Stevens MJ. Use of complementary and alternative medical therapies (CAM) by patients attending a regional comprehensive cancer care centre. *J Complement Integr Med.* 2014;11(2):139-45.
9. Huebner J, Micke O, Muecke R, Buentzel J, Prott FJ, Kleeberg U, Senf B, Muenstedt K. User rate of complementary and alternative medicine (CAM) of patients visiting a counseling facility for CAM of a German comprehensive cancer center. *Anticancer Res.* 2014;34(2):943-8.
10. Tangkiatkumjai M, Boardman H, Walker DM. Potential factors that influence usage of complementary and alternative medicine worldwide: a systematic review. *BMC Complement Med Ther.* 2020;20(1):363.
11. Molassiotis A, Fernández-Ortega P, Pud D, Ozden G, Scott JA, Panteli V, Margulies A, Browall M, Magri M, Selvekerova S, Madsen E, Milovics L, Bruyns I, Gudmundsdottir G, Hummerston S, Ahmad AM-A, Platin N, Kearney N, Patiraki E. Use of complementary and alternative medicine in cancer patients: a European survey. *Ann Oncol.* 2005;16(4):655-63.
12. Ebel MD, Rudolph I, Keinki C, Hoppe A, Muecke R, Micke O, Muenstedt K, Huebner J. Perception of cancer patients of their disease, self-efficacy and locus of control and usage of complementary and alternative medicine. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2015;141(8):1449-55.
13. <https://www.efsa.europa.eu/de/topics/topic/food-supplements>.
14. [https://www.bvl.bund.de/DE/Arbeitsbereiche/01\\_Lebensmittel/04\\_AntragstellerUnternehmen/03\\_NEM/lm\\_nahrungsErgMittel\\_node.html](https://www.bvl.bund.de/DE/Arbeitsbereiche/01_Lebensmittel/04_AntragstellerUnternehmen/03_NEM/lm_nahrungsErgMittel_node.html).
15. <https://www.fda.gov/food/dietary-supplements>.
16. Aznar-Lou I, Carbonell-Duacastella C, Rodriguez A, Mera I, Rubio-Valera M. Prevalence of Medication-Dietary Supplement Combined Use and Associated Factors. *Nutrients.* 2019;11(10).

17. Harvie M. Nutritional supplements and cancer: potential benefits and proven harms. 2014/05/27 ed2014. e478-86 p.
18. Frenkel M, Abrams DI, Ladas EJ, Deng G, Hardy M, Capodice JL, Winegardner MF, Gubili JK, Yeung KS, Kussmann H, Block KI. Integrating dietary supplements into cancer care. *Integr Cancer Ther.* 2013;12(5):369-84.
19. Markowitz JS, Donovan JL, DeVane CL, Taylor RM, Ruan Y, Wang JS, Chavin KD. Effect of St John's wort on drug metabolism by induction of cytochrome P450 3A4 enzyme. *Jama.* 2003;290(11):1500-4.
20. Daenen LG, Cirkel GA, Houthuijzen JM, Gerrits J, Oosterom I, Roodhart JM, van Tinteren H, Ishihara K, Huitema ADR, Verhoeven-Duif NM, Voest EE. Increased Plasma Levels of Chemoresistance-Inducing Fatty Acid 16:4(n-3) After Consumption of Fish and Fish Oil. *JAMA Oncol.* 2015;1(3):350-8.
21. Houthuijzen JM, Daenen LG, Roodhart JM, Oosterom I, van Jaarsveld MT, Govaert KM, Smith ME, Sadatmand SJ, Rosing H, Kruse F, Helms BJ, van Rooijen N, Beijen JH, Haribabu B, van de Lest CHA, Voest EE. Lysophospholipids secreted by splenic macrophages induce chemotherapy resistance via interference with the DNA damage response. *Nat Commun.* 2014;5:5275.
22. <https://www.krebsinformationsdienst.de/aktuelles/2011/news105.php>.
23. Hsieh YW, Huang CY, Yang SY, Peng YH, Yu CP, Chao PD, Hou YC. Oral intake of curcumin markedly activated CYP 3A4: in vivo and ex-vivo studies. *Sci Rep.* 2014;4:6587.
24. Pilla Reddy V, Heeseung J, Neuhoff S. Food Constituent- and Herb-Drug Interactions in Oncology: Influence of Quantitative Modeling on Drug Labeling. *Br J Clin Pharmacol.* 2021.
25. Lu WD, Qin Y, Yang C, Li L, Fu ZX. Effect of curcumin on human colon cancer multidrug resistance in vitro and in vivo. *Clinics (Sao Paulo).* 2013;68(5):694-701.
26. de Jong J, Skee D, Murphy J, Sukbuntherng J, Hellemans P, Smit J, de Vries R, Jiao JJ, Snoeys J, Mannaert E. Effect of CYP3A perpetrators on ibrutinib exposure in healthy participants. *Pharmacol Res Perspect.* 2015;3(4):e00156.
27. de Vries R, Smit JW, Hellemans P, Jiao J, Murphy J, Skee D, Snoeys J, Sukbuntherng J, Vliegen M, de Zwart L, Mannaert E, de Jong J. Stable isotope-labelled intravenous microdose for absolute bioavailability and effect of grapefruit juice on ibrutinib in healthy adults. *Br J Clin Pharmacol.* 2016;81(2):235-45.
28. Horneber M, van Ackeren G, Fischer F, Kappauf H, Birkmann J. Addressing Unmet Information Needs: Results of a Clinician-Led Consultation Service About Complementary and Alternative Medicine for Cancer Patients and Their Relatives. *Integr Cancer Ther.* 2018;17(4):1172-82.
29. Klein GE, Guethlin C. Information and Training Needs Regarding Complementary and Alternative Medicine: A Cross-sectional Study of Cancer Care Providers in Germany. *Integr Cancer Ther.* 2018;17(2):380-7.
30. Lee RT, Barbo A, Lopez G, Melhem-Bertrandt A, Lin H, Olopade OI, Curlin FA. National survey of US oncologists' knowledge, attitudes, and practice patterns regarding herb and supplement use by patients with cancer. *J Clin Oncol.* 2014;32(36):4095-101.
31. Güthlin C, Bartsch HH, Joos S, Längler A, Lampert C, Ritter C, Schildmann J, Weis J, Wilhelm M, Witt CM, Horneber M. KOKON: A Germany-Wide Collaborative Research

- Project to Identify Needs, Provide Information, Foster Communication and Support Decision-Making about Complementary and Alternative Medicine in Oncology. *Complement Med Res.* 2020;27(2):105-11.
32. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines>. [abgerufen am 21.03.2021].
  33. <https://www.stiftung-perspektiven.de/Wissensportal/Informationen-zur-Naturheilkunde-bei-Krebs/>. [abgerufen am 21.03.2021].
  34. Heidt V, Hermes-Moll Kerstin, Heymanns J, Osburg S, Walawgo T. Qualitätsbericht der hämatologischen und onkologischen Schwerpunktpraxen. WINHO Wissenschaftliches Institut der Niedergelassenen Hämatologen und Onkologen GmbH; 2020.
  35. Ellis PD. *The essential guide to effect sizes: statistical power, meta-analysis, and the interpretation of research results*: Cambridge University Press. 2010.
  36. Du M, Luo H, Blumberg JB, Rogers G, Chen F, Ruan M, Shan Z, Biever E, Zhang FF. Dietary Supplement Use among Adult Cancer Survivors in the United States. *J Nutr.* 2020;150(6):1499-508.
  37. Song S, Youn J, Lee YJ, Kang M, Hyun T, Song Y, Lee JE. Dietary supplement use among cancer survivors and the general population: a nation-wide cross-sectional study. *BMC Cancer.* 2017;17(1):891.
  38. Farmer-Miller M, Bellizzi KM, Sufian M, Ambs AH, Goldstein MS, Ballard-Barbash R. Dietary supplement use in individuals living with cancer and other chronic conditions: a population-based study. *J Am Diet Assoc.* 2008;108(3):483-94.
  39. Hauner H, Kocsis A, Jaeckel B, Martignoni M, Hauner D, Holzapfel C. [Prevalence of malnutrition risk in patients of cancer outpatient clinics - a cross-sectional survey]. *Dtsch Med Wochenschr.* 2020;145(1):e1-e9.
  40. Drozdoff L, Klein E, Kiechle M, Paepke D. Use of biologically-based complementary medicine in breast and gynecological cancer patients during systemic therapy. *BMC Complement Altern Med.* 2018;18(1):259.
  41. Zeller T, Muenstedt K, Stoll C, Schweder J, Senf B, Ruckhaeberle E, Becker S, Serve H, Huebner J. Potential interactions of complementary and alternative medicine with cancer therapy in outpatients with gynecological cancer in a comprehensive cancer center. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2013;139(3):357-65.
  42. Fremd C, Hack CC, Schneeweiss A, Rauch G, Wallwiener D, Brucker SY, Taran F-A, Hartkopf A, Overkamp F, Tesch H, Fehm T, Hadji P, Janni W, Lüftner D, Lux MP, Müller V, Ettl J, Belleville E, Sohn C, Schuetz F, Beckmann MM, Fasching PA, Wallwiener M. Use of complementary and integrative medicine among German breast cancer patients: predictors and implications for patient care within the PRAEGNANT study network. *Arch Gynecol Obstet.* 2017;295(5):1239-45.
  43. Schuerger N, Klein E, Hapfelmeier A, Kiechle M, Brambs C, Paepke D. Evaluating the Demand for Integrative Medicine Practices in Breast and Gynecological Cancer Patients. *Breast Care (Basel).* 2019;14(1):35-40.
  44. Hammersen F, Pursche T, Fischer D, Katalinic A, Waldmann A. Use of Complementary and Alternative Medicine among Young Patients with Breast Cancer. *Breast Care (Basel).* 2020;15(2):163-70.
  45. Schultz JD, Stegmüller M, Faber A, Thorn C, Hörmann K, Nowack R, Sauter A. Complementary and alternative medications consumed by patients with head and neck

- carcinoma: a pilot study in Germany. *Nutr Cancer*. 2012;64(3):377-85.
46. König J, Geschwill K, Lang A, Tauchert FK, Hofheinz RD, Kripp M. Use of Complementary and Alternative Medicine in Cancer Patients: A Prospective Questionnaire-Based Study in an Oncological Outpatient Clinic. *Oncol Res Treat*. 2016;39(5):260-5.
  47. Maschke J, Kruk U, Kastrati K, Kleeberg J, Buchholz D, Erickson N, Huebner J. Nutritional care of cancer patients: a survey on patients' needs and medical care in reality. *Int J Clin Oncol*. 2017;22(1):200-6.
  48. Holzapfel CK, A; Jaeckel, B; Martignoni, M; Hauner, D; Hauner, H. Dietary habits and intake of nutritional supplements in patients of outpatient cancer clinics. *Ernaehrungs Umschau international*. 2020.
  49. Drozdoff L, Klein E, Kalder M, Brambs C, Kiechle M, Paepke D. Potential Interactions of Biologically Based Complementary Medicine in Gynecological Oncology. *Integr Cancer Ther*. 2019;18:1534735419846392.
  50. Alsanad SM, Howard RL, Williamson EM. An assessment of the impact of herb-drug combinations used by cancer patients. *BMC Complement Altern Med*. 2016;16(1):393.
  51. Jermini M, Dubois J, Rodondi PY, Zaman K, Buclin T, Csajka C, Orcurto A, Rothuizen LE. Complementary medicine use during cancer treatment and potential herb-drug interactions from a cross-sectional study in an academic centre. *Sci Rep*. 2019;9(1):5078.
  52. Greenlee H, Neugut AI, Falci L, Hillyer GC, Buono D, Mandelblatt JS, Roh JM, Ergas IJ, Kwan ML, Lee M, Tsai WY, Shi Z, Lamerato L, Kushi LH, Hershman DL. Association Between Complementary and Alternative Medicine Use and Breast Cancer Chemotherapy Initiation: The Breast Cancer Quality of Care (BQUAL) Study. *JAMA Oncol*. 2016;2(9):1170-6.
  53. Johnson SB, Park HS, Gross CP, Yu JB. Complementary Medicine, Refusal of Conventional Cancer Therapy, and Survival Among Patients With Curable Cancers. *JAMA Oncol*. 2018;4(10):1375-81.
  54. Rao N, Spiller HA, Hodges NL, Chounthirath T, Casavant MJ, Kamboj AK, Smith GA. An Increase in Dietary Supplement Exposures Reported to US Poison Control Centers. *J Med Toxicol*. 2017;13(3):227-37.
  55. Geller AI, Shehab N, Weidle NJ, Lovegrove MC, Wolpert BJ, Timbo BB, Mozersky RP, Budnitz DS. Emergency Department Visits for Adverse Events Related to Dietary Supplements. *N Engl J Med*. 2015;373(16):1531-40.
  56. Salamonsen A. Mind the gap! Lay and medical perceptions of risks associated with the use of alternative treatment and conventional medicine. *Forsch Komplementmed*. 2015;22(1):24-9.
  57. Huebner J, Prott FJ, Micke O, Muecke R, Senf B, Dennert G, Muenstedt K. Online survey of cancer patients on complementary and alternative medicine. *Oncol Res Treat*. 2014;37(6):304-8.
  58. Ben-Arye E, Attias S, Levy I, Goldstein L, Schiff E. Mind the gap: Disclosure of dietary supplement use to hospital and family physicians. *Patient Educ Couns*. 2017;100(1):98-103.
  59. Mehta DH, Gardiner PM, Phillips RS, McCarthy EP. Herbal and dietary supplement disclosure to health care providers by individuals with chronic conditions. *J Altern Complement Med*. 2008;14(10):1263-9.
  60. Davis EL, Oh B, Butow PN, Mullan BA, Clarke S. Cancer patient disclosure and patient-

- doctor communication of complementary and alternative medicine use: a systematic review. *Oncologist*. 2012;17(11):1475-81.
61. Guzman JR, Paterniti DA, Liu Y, Tarn DM. Factors Related to Disclosure and Nondisclosure of Dietary Supplements in Primary Care, Integrative Medicine, and Naturopathic Medicine. *J Fam Med Dis Prev*. 2019;5(4).
  62. <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/032-055OL.html>. [abgerufen am 12.09.2021].
  63. <https://wwwn.cdc.gov/nchs/nhanes/continuousnhanes/questionnaires.aspx?BeginYear=2009>

## 8 Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Maja Tank, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: *Stellenwert von Nahrungsergänzungsmitteln bei Patientinnen und Patienten mit hämatologisch-onkologischen Erkrankungen in ambulanten Behandlungseinrichtungen (Significance of dietary supplements in patients with cancer treated in ambulatory settings)* selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit der Erstbetreuerin angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; [www.icmje.org](http://www.icmje.org)) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

## 9 Anteilserklärung an der erfolgten Publikation

Maja Tank hatte folgenden Anteil an der Publikation:

**Maja Tank**, Kristina Franz, Emanuele Cereda, Kristina Norman. *Dietary supplement use in ambulatory cancer patients: a survey on prevalence, motivation and attitudes*. Journal of Cancer Research and Clinical Oncology 2021; 147(7): 1917-1925.

Beitrag im Einzelnen:

- Screening und Rekrutierung: 888 von 1217 Studienteilnehmerinnen und -teilnehmern wurden durch die Promovendin gescreent, aufgeklärt und rekrutiert.
- Datendokumentation: Die Datensätze von 888 Studienteilnehmenden zu je 123 Variablen wurden von der Promovendin in eine Datenbank zur deskriptiven Analyse mittels SPSS übertragen.
- Literaturrecherche: Die vollständige Literaturrecherche im Rahmen der Manuskripterstellung erfolgte durch die Promovendin.
- Statistische Analysen: Die statistische Analyse von 1217 Datensätzen zu den in der Publikation genannten Ergebnissen erfolgte durch die Promovendin.
- Erstellung aller Tabellen: Die Tabellen 1 - 4 in der Publikation wurden durch die Promovendin konfiguriert.
- Erstellung des Manuskriptes: Die Erstellung des ersten Manuskriptentwurfs erfolgte selbstständig durch die Promovendin.

---

Unterschrift, Datum und Stempel der erstbetreuenden Hochschullehrerin,  
Frau Prof. Dr. rer. medic. Kristina Norman

---

Unterschrift der Doktorandin, Frau Maja Tank

## 10 Druckexemplar der Publikation

**Maja Tank**, Kristina Franz, Emanuele Cereda, Kristina Norman

Dietary supplement use in ambulatory cancer patients: a survey on prevalence, motivation and attitudes

Journal of Cancer Research and Clinical Oncology 2021; 147(7): 1917-1925.

**DOI-Verlinkung:** <https://doi.org/10.1007/s00432-021-03594-7>

**Impact Factor:** 4,553

**Kategorie:** Onkologie

**Ranking:** 102/244



## 10.1 Auszug aus der Journal Summary List

Journal Data Filtered By: **Selected JCR Year: 2020** Selected Editions: SCIE,SSCI Selected Categories: **“ONCOLOGY”** Selected Category Scheme: WoS **Gesamtanzahl: 242 Journale**

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
1	CA-A CANCER JOURNAL FOR CLINICIANS	55,868	508.702	0.105140
2	Nature Reviews Clinical Oncology	17,973	66.675	0.038760
3	NATURE REVIEWS CANCER	62,391	60.716	0.059170
4	JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY	189,443	44.544	0.249030
5	LANCET ONCOLOGY	72,804	41.316	0.138530
6	Cancer Discovery	27,030	39.397	0.072460
7	ANNALS OF ONCOLOGY	61,542	32.976	0.117180
8	JAMA Oncology	22,382	31.777	0.080430
9	CANCER CELL	50,839	31.743	0.081040
10	Molecular Cancer	24,931	27.401	0.030030
11	Journal of Hematology & Oncology	10,615	17.388	0.018360
12	SEMINARS IN CANCER BIOLOGY	11,552	15.707	0.012110
13	Journal of Thoracic Oncology	24,405	15.609	0.042780
14	Trends in Cancer	4,237	14.226	0.012440
15	Journal for ImmunoTherapy of Cancer	11,042	13.751	0.028830
16	JNCI-Journal of the National Cancer Institute	42,005	13.506	0.038260
17	CANCER RESEARCH	159,236	12.701	0.105150
18	CLINICAL CANCER RESEARCH	105,958	12.531	0.131040
19	NEURO-ONCOLOGY	17,812	12.300	0.029210
20	CANCER TREATMENT REVIEWS	11,834	12.111	0.016910

Selected JCR Year: 2020; Selected Categories: “ONCOLOGY”

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
21	Journal of the National Comprehensive Cancer Network	10,050	11.908	0.021920
22	Liver Cancer	1,579	11.740	0.002800
23	LEUKEMIA	34,181	11.528	0.045940
24	Clinical and Translational Medicine	2,201	11.492	0.003110
25	JOURNAL OF EXPERIMENTAL & CLINICAL CANCER RESEARCH	16,717	11.161	0.023310
26	Cancer Immunology Research	11,185	11.151	0.027290
27	Blood Cancer Journal	4,691	11.037	0.011440
28	BIOCHIMICA ET BIOPHYSICA ACTA- REVIEWS ON CANCER	7,025	10.680	0.007000
29	Cancer Communications	1,307	10.392	0.002530
30	ONCOGENE	77,576	9.867	0.059180
31	Annual Review of Cancer Biology-Series	703	9.391	0.002910
32	CANCER AND METASTASIS REVIEWS	7,809	9.264	0.006010
33	EUROPEAN JOURNAL OF CANCER	40,294	9.162	0.046490
34	CANCER LETTERS	42,174	8.679	0.040130
35	npj Precision Oncology	931	8.254	0.002500
36	Therapeutic Advances in Medical Oncology	3,021	8.168	0.005350
37	Oncolmmunology	14,987	8.110	0.030230
38	JOURNAL OF PATHOLOGY	22,441	7.996	0.017610
39	BRITISH JOURNAL OF CANCER	54,924	7.640	0.042070
40	Oncogenesis	4,065	7.485	0.008320
41	European Urology Oncology	1,413	7.479	0.004350

Selected JCR Year: 2020; Selected Categories: "ONCOLOGY"

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
42	INTERNATIONAL JOURNAL OF CANCER	64,014	7.396	0.059180
43	Gastric Cancer	7,698	7.370	0.011490
44	Molecular Therapy-Oncolytics	1,582	7.200	0.002970
45	INTERNATIONAL JOURNAL OF RADIATION ONCOLOGY BIOLOGY PHYSICS	50,525	7.038	0.039410
46	CANCER IMMUNOLOGY IMMUNOTHERAPY	11,382	6.968	0.012190
47	npj Breast Cancer	1,236	6.923	0.004060
48	CANCER	79,706	6.860	0.059500
49	CELLULAR ONCOLOGY	2,462	6.730	0.002430
50	CANCER SCIENCE	18,834	6.716	0.020010
51	Cancers	28,128	6.639	0.039860
52	Molecular Oncology	8,378	6.603	0.012250
53	Clinical Epigenetics	5,526	6.551	0.011550
54	ESMO Open	2,452	6.540	0.006880
55	Translational Lung Cancer Research	3,169	6.498	0.006560
56	BREAST CANCER RESEARCH	13,841	6.466	0.013840
57	CRITICAL REVIEWS IN ONCOLOGY HEMATOLOGY	10,934	6.312	0.014090
58	RADIOTHERAPY AND ONCOLOGY	22,462	6.280	0.024940
59	STEM CELLS	23,967	6.277	0.017860
60	MOLECULAR CANCER THERAPEUTICS	23,832	6.261	0.024000
61	JACC: CardioOncology	267	6.250	0.000230
62	Frontiers in Oncology	24,690	6.244	0.040290
63	Advances in Cancer Research	3,144	6.242	0.002690

Selected JCR Year: 2020; Selected Categories: "ONCOLOGY"

<b>Rank</b>	<b>Full Journal Title</b>	<b>Total Cites</b>	<b>Journal Impact Factor</b>	<b>Eigenfactor Score</b>
64	American Journal of Cancer Research	7,833	6.166	0.012710
65	Biomarker Research	1,170	6.148	0.001720
66	CANCER GENE THERAPY	3,768	5.987	0.002720
67	SEMINARS IN RADIATION ONCOLOGY	2,837	5.934	0.002710
68	MOLECULAR CANCER RESEARCH	11,253	5.852	0.013250
69	Journal of Hepatocellular Carcinoma	520	5.828	0.000910
70	BIODRUGS	2,581	5.807	0.003770
71	Cancer Cell International	7,159	5.722	0.008460
72	NEOPLASIA	9,289	5.715	0.007520
73	LUNG CANCER	15,504	5.705	0.019660
74	ENDOCRINE-RELATED CANCER	8,775	5.678	0.009680
75	INTERNATIONAL JOURNAL OF ONCOLOGY	21,346	5.650	0.019210
76	ONCOLOGY RESEARCH	3,615	5.574	0.004740
77	PROSTATE CANCER AND PROSTATIC DISEASES	3,161	5.554	0.005150
78	BONE MARROW TRANSPLANTATION	16,801	5.483	0.015200
79	GYNECOLOGIC ONCOLOGY	29,012	5.482	0.027670
80	Cancer & Metabolism	1,259	5.469	0.001800
81	ANNALS OF SURGICAL ONCOLOGY	37,490	5.344	0.043690
82	ORAL ONCOLOGY	13,860	5.337	0.014090
83	CANCER CYTOPATHOLOGY	3,904	5.284	0.004350
84	HEMATOLOGICAL ONCOLOGY	2,224	5.271	0.004660
85	CLINICAL & EXPERIMENTAL METASTASIS	4,158	5.150	0.002860

Selected JCR Year: 2020; Selected Categories: "ONCOLOGY"

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
86	Experimental Hematology & Oncology	891	5.133	0.001300
87	Cancer Nanotechnology	533	5.095	0.000480
88	Chinese Journal of Cancer Research	2,176	5.087	0.003090
89	Current Oncology Reports	3,252	5.075	0.004970
90	CURRENT TREATMENT OPTIONS IN ONCOLOGY	2,418	5.036	0.004070
91	GENES CHROMOSOMES & CANCER	6,108	5.006	0.004810
92	CARCINOGENESIS	22,136	4.944	0.009010
93	SEMINARS IN ONCOLOGY	5,713	4.929	0.004550
94	BREAST CANCER RESEARCH AND TREATMENT	25,781	4.872	0.027350
95	JCO Precision Oncology	2,232	4.853	0.009420
96	Clinical Lung Cancer	4,202	4.785	0.008040
97	MOLECULAR CARCINOGENESIS	7,350	4.784	0.007820
98	CANCER BIOLOGY & THERAPY	9,681	4.742	0.006280
99	Pigment Cell & Melanoma Research	5,765	4.693	0.004800
100	Cancer Research and Treatment	3,716	4.679	0.006980
101	Frontiers of Medicine	2,679	4.592	0.002830
102	JOURNAL OF CANCER RESEARCH AND CLINICAL ONCOLOGY	10,431	4.553	0.011360
103	Expert Review of Anticancer Therapy	3,948	4.512	0.004500
104	Targeted Oncology	1,965	4.493	0.004070
105	Clinical Colorectal Cancer	2,521	4.481	0.004180
106	JOURNAL OF IMMUNOTHERAPY	3,872	4.456	0.003070
107	Cancer Medicine	12,144	4.452	0.023440

Selected JCR Year: 2020; Selected Categories: "ONCOLOGY"

**10.2 Publikation: Dietary supplement use in ambulatory cancer patients: a survey on prevalence, motivation and attitudes**

Dietary supplement use in ambulatory cancer patients: a survey on prevalence, motivation and attitudes.

Tank M, Franz K, Cereda E, Norman K. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2021 Jul;147(7):1917-1925.

<https://doi.org/10.1007/s00432-021-03594-7>

Dietary supplement use in ambulatory cancer patients: a survey on prevalence, motivation and attitudes.

Tank M, Franz K, Cereda E, Norman K. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2021 Jul;147(7):1917-1925.

<https://doi.org/10.1007/s00432-021-03594-7>



Dietary supplement use in ambulatory cancer patients: a survey on prevalence, motivation and attitudes.

Tank M, Franz K, Cereda E, Norman K. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2021 Jul;147(7):1917-1925.

<https://doi.org/10.1007/s00432-021-03594-7>

Dietary supplement use in ambulatory cancer patients: a survey on prevalence, motivation and attitudes.

Tank M, Franz K, Cereda E, Norman K. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2021 Jul;147(7):1917-1925.

<https://doi.org/10.1007/s00432-021-03594-7>

Dietary supplement use in ambulatory cancer patients: a survey on prevalence, motivation and attitudes.

Tank M, Franz K, Cereda E, Norman K. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2021 Jul;147(7):1917-1925.

<https://doi.org/10.1007/s00432-021-03594-7>

Dietary supplement use in ambulatory cancer patients: a survey on prevalence, motivation and attitudes.

Tank M, Franz K, Cereda E, Norman K. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2021 Jul;147(7):1917-1925.

<https://doi.org/10.1007/s00432-021-03594-7>

Dietary supplement use in ambulatory cancer patients: a survey on prevalence, motivation and attitudes.

Tank M, Franz K, Cereda E, Norman K. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2021 Jul;147(7):1917-1925.

<https://doi.org/10.1007/s00432-021-03594-7>

Dietary supplement use in ambulatory cancer patients: a survey on prevalence, motivation and attitudes.

Tank M, Franz K, Cereda E, Norman K. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2021 Jul;147(7):1917-1925.

<https://doi.org/10.1007/s00432-021-03594-7>

Dietary supplement use in ambulatory cancer patients: a survey on prevalence, motivation and attitudes.

Tank M, Franz K, Cereda E, Norman K. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2021 Jul;147(7):1917-1925.

<https://doi.org/10.1007/s00432-021-03594-7>

## **11 Lebenslauf**

Aus datenschutzrechtlichen Gründen steht mein Lebenslauf in der elektronischen Version der Arbeit nicht zur Veröffentlichung zur Verfügung.

Ort, Datum und Unterschrift



## 12 Publikationsliste

### Originalarbeiten

Tank M, Franz K, Cereda E, Norman K. Dietary supplement use in ambulatory cancer patients: a survey on prevalence, motivation and attitudes. J Cancer Res Clin Oncol. 2021; 147(7): 1917-1925.

doi: 10.1007/s00432-021-03594-7.

Impact Factor 4,553.

Cereda E, Pedrazzoli P, Lobascio F, Masi S, Crotti S, Klersy C, Turri A, Stobäus N, Tank M, Franz K, Cutti S, Giaquinto E, Filippi AR, Norman K, Caccialanza R. The prognostic impact of BIA-derived fat-free mass index in patients with cancer. Clin Nutr. 2021; 40(6): 3901-3907.

doi: 10.1016/j.clnu.2021.04.024.

Impact Factor 7,324.

### Kongressbeiträge

Tank M, Otten L, Stobäus N, Heßling J, Franz K, Norman K. Prevalence of dietary supplement use in patients with cancer. Oncol Res and Treat. 2020; 43 (suppl 1): 205.

34. Deutscher Krebskongress 19. - 22.02.2020.

Tank M, Otten L, Stobäus N, Franz K, Norman K. Häufigkeit der Einnahme von Nahrungsergänzungsmitteln bei onkologischen Patienten. Aktuelle Ernährungsmedizin. 2020; 45 (03): 244. doi: 10.1055/s-0040-1710275.

Ernährung 2020, 19. Dreiländertagung der AKE, DGEM und GESKES 2020.

## **13 Danksagung**

Frau Prof. Dr. rer. medic. Kristina Norman gebührt mein großer Dank für die Überlassung dieses, für meine tägliche Praxis hochrelevanten Promotionsthemas, die vertrauensvolle Begleitung während der Datenerhebung, den Zuspruch und die kritische Bewertung während der statistischen Analysen und der Manuskripterstellung, die wissenschaftliche Einordnung und - ganz allgemein - für die umsichtige Anleitung, die ich während meines erkenntnisreichen Exkurses in die Welt der Wissenschaft erhielt.

Viel Unterstützung erhielt ich von Frau Dr. rer. medic. Kristina Franz, die trotz der sicherlich erhöhten Arbeitsbelastung am Institut während der Pandemiezeit mir telefonisch bei Fragen jederzeit zur Verfügung stand und wertvolle Impulse und Anregungen während der Manuskripterstellung beisteuerte.

Ich danke Frau Antje Urmersbach und Frau Dr. med. Inez von Bülow, Herrn Peter Martin, Herrn Dr. med. ital. Knut Ulbrich und Herrn Dr. med. Jörg Heßling für ihre Bereitschaft, Patientinnen und Patienten in ihren Praxen für die Studie rekrutieren zu dürfen.

Mein größter Dank gebührt meiner Familie: meinem Mann und meinen Söhnen, meinen Eltern und meiner Mutter für endlose Geduld, Verständnis und emotionalen Rückhalt in dieser aufregenden Zeit.

Diese Arbeit widme ich den tapferen Patientinnen und Patienten, denen ich täglich begegne - für mich sind sie Heldinnen und Helden.