

ARZNEIMITTELKOMMISSION DER DEUTSCHEN ÄRZTESCHAFT

„Aus der UAW-Datenbank“

Cyanid-Intoxikation nach oraler Amygdalin-Behandlung

Amygdalin kommt in den Kernen von z. B. Pfirsichen oder Aprikosen vor. Strukturell sehr ähnlich ist das halbsynthetische **Laevo-Mandelsäurenitril- β -Glucuronid** (Laetril). Aus beiden Verbindungen kann Cyanid (Blausäure) freigesetzt werden. Obwohl Behörden und wissenschaftliche Einrichtungen Amygdalin und Laetril als unwirksam und toxisch bzw. bedenklich einschätzen (1–5), werden bittere Aprikosenkerne bzw. Amygdalin-/Laetril-haltige Fertigrpräparate im Internet für die alternativmedizinische Prophylaxe und Behandlung von Krebs stark beworben.

Der AkdÄ wurde der Fall eines vierjährigen Jungen (110 cm, 18 kg) mit einer Cyanid-Intoxikation nach Behandlung mit Amygdalin gemeldet (AkdÄ Fallnummer 163180): Das Kind war an einem anaplastischen Ependyom (WHO Grad 3) erkrankt, welches zunächst reseziert wurde. Nach sechs Monaten machte ein Tumorrezidiv eine neuerliche Operation erforderlich. Ein halbes Jahr später wurde erneut ein Tumorrezidiv sowie eine spinale Metastasierung diagnostiziert, die durch Bestrahlung behandelt wurden. Etwa eineinhalb Jahre nach Erstdiagnose erfolgte in der palliativen Situation eine alternativmedizinische Behandlung mit Amygdalin: Der Junge hatte täglich „Vitamin B17“ (Amygdalin) intravenös sowie zusätzlich ca. zehn bittere Aprikosenkerne pro Tag oral erhalten. Ferner wurden ihm zahlreiche Vitaminpräparate, Spurenelemente sowie Mikrogrünalgen verabreicht. Fünf Tage nach Beginn dieser Behandlung nahm er erstmalig 500 mg eines Amygdalin-Präparates oral ein. 15 Minuten später wurde der Junge plötzlich agitiert, er verkrampfte Arme und Hände und verdrehte die Augen. Die Vigilanz war wechselnd, eine Zyanose bestand nicht. Das Kind wurde unter dem Verdacht einer Cyanid-Intoxikation vom Notarzt ins Krankenhaus eingeliefert. Laborchemisch bestand eine Laktatazidose (pH 7,13; Laktat 11,8 mmol/l). Der Cyanid-Blutspiegel lag bei 514 $\mu\text{g/l}$ (toxischer Bereich: > 200 $\mu\text{g/l}$). Nach Gabe des Antidots Natriumthiosulfat besserte sich der Zustand des Jungen. Er konnte nach zweitägiger stationärer Behandlung entlassen werden.

Wirkung von Amygdalin

Die Bezeichnungen Amygdalin und Laetril werden oftmals synonym benutzt oder die Bezeichnung „Vitamin B17“ verwendet. Letztere ist jedoch irreführend, da weder Amygdalin noch Laetril die Kriterien für ein Vitamin erfüllen (5–7).

Amygdalin/Laetril ist ein cyanogenes Glykosid und enthält die Cyanidstruktur. Für die Freisetzung von Cyanid sind spezifische Enzyme erforderlich, die in der mikrobiellen Darmflora

vorkommen (8). Nach intravenöser Applikation von Amygdalin steigt der Cyanidspiegel im Blut nicht an, da Enzyme, die zur Freisetzung erforderlich sind, fehlen (9). Nach oraler Einnahme können die Freisetzung von Cyanid und ein Anstieg des Blutspiegels erfolgen (8). Zur Freisetzung von Cyanid nach oraler Aufnahme trägt zusätzlich bei, dass Kerne von bitteren Aprikosen, Mandeln und anderen neben Amygdalin auch Cyanid-freisetzende Enzyme enthalten (5).

Amygdalin/Laetril wird in der Alternativmedizin eine Wirksamkeit gegen Krebs zugeschrieben. In malignen Zellen komme es durch deren veränderte Enzymausstattung zu einer vermehrten Freisetzung und zu einem verminderten Abbau von Cyanid, das für die zytotoxische Wirkung verantwortlich gemacht wird. Eine andere unbelegte Behauptung ist der Ausgleich eines postulierten Mangels an „Vitamin B17“, der Krebs erkrankungen begründe (5, 7, 10).

Cyanid ist eine toxische Substanz und kann zu lebensbedrohlichen Vergiftungen führen, indem es die mitochondriale Atmungskette und die Bildung des intrazellulären Energielieferanten Adenosintriphosphat (ATP) blockiert. Typische Symptome einer Cyanid-Intoxikation sind je nach Schweregrad Kopfschmerzen, Übelkeit, Schwindel, Tachy- oder Dyspnoe, Hyper- oder Hypotension, Arrhythmien, Bewusstseinsverlust, Krämpfe, Herz-Kreislauf-Versagen und Tod. Laborchemisch bestehen häufig eine metabolische Azidose und ein erhöhtes Laktat (11).

Wirksamkeit

Die wissenschaftliche Evidenz für die Wirksamkeit von Amygdalin/Laetril bei Krebs muss als widerlegt gelten (5). Zwar gibt es eine Vielzahl anekdotischer Fallberichte zur vermeintlichen Wirksamkeit von Amygdalin/Laetril, methodisch hochwertige, randomisierte kontrollierte Studien am Menschen liegen jedoch nicht vor. Einem Cochrane-Review aus dem Jahre 2011 zufolge beziehen sich die meisten Publikationen auf konsekutive und nicht-konsekutive Fallserien (10). In einer aktuellen Medline-Recherche konnten wir keine weiteren relevanten Studien identifizieren.

Eine viel zitierte Studie an 178 Patienten mit histologisch gesicherter Krebserkrankung erbrachte keinen Beleg für eine Wirksamkeit von Amygdalin (12). Die Patienten wurden zunächst intravenös mit Amygdalin behandelt und erhielten anschließend eine orale Erhaltungstherapie. Eine Amygdalin-freie Kontrollgruppe hatte diese Studie nicht. Nur ein Patient erfuhr eine Partialremission seiner Erkrankung, verstarb aber 37 Wochen nach Beginn und unter Fortführung der Behandlung nach deutlicher Krankheitsprogression. Das mediane Überleben für alle Patienten betrug 4,8 Monate. Trotz Monitoring des Cyanid-Blutspiegels traten toxische Symptome auf. Die Autoren folgern, dass Amygdalin eine toxische Substanz ohne Wirkung in der Krebsbehandlung ist (12). Das US-amerikanische National Cancer Institute veranlasste eine retrospektive Fallauswertung (13). Über 450 000 Ärzte und Angehörige anderer Gesundheitsberufe wurden aufgefordert, über positive Verläufe nach Behandlung mit Laetril zu berichten. Diese Fälle sowie „Kontrollfälle“ aus dem Register des Instituts wurden dann von zwölf Onkologen beurteilt, die nicht wussten, welche Behandlung (Laetril, keine oder konventionelle Behandlung) die Patienten erhalten hatten. Obwohl man zum damaligen Zeitpunkt von etwa 70 000 mit Laetril behandelten Patienten in den USA ausging,

wurden nur 93 Fälle zur Bewertung eingereicht. Von diesen konnten 26 wegen unzureichender Dokumentation nicht beurteilt werden. Trotz des Selektionsbias wurde lediglich in sechs der vollständig erfassten Fälle eine Response festgestellt. Obwohl nur nach positiven Verläufen unter Laetril gefragt worden war, berichteten 220 Ärzte darüber hinaus über insgesamt mehr als 1 000 Patienten, die keinen Nutzen von der Laetril-Behandlung erfahren hatten (13).

Toxizität

Dem fehlenden Nachweis der Wirksamkeit steht die Toxizität von Amygdalin/Laetril gegenüber. In einer Studie wurde sechs Patienten mit Krebserkrankung Amygdalin intravenös und später oral verabreicht (9). Während bei intravenöser Applikation von Amygdalin kein Cyanid im Blut nachweisbar war, stieg nach oraler Einnahme der Cyanidspiegel im Blut an. Dieser Anstieg variierte erheblich zwischen den Studienteilnehmern. Unter den sechs Patienten entfaltete nur eine Patientin klinische Symptome einer Cyanid-Intoxikation. Diese hatte jedoch zusätzlich zu Amygdalin eine große Menge roher Mandeln zu sich genommen (9). Ein Beleg für die Sicherheit und Verträglichkeit von Amygdalin kann aus dieser Studie an nur sechs Patienten in einem definierten Setting jedoch nicht abgeleitet werden. Auch in der bereits erwähnten Fallserie an 178 Patienten (12) wurden interindividuell stark unterschiedliche Blutspiegel von Cyanid gemessen. Beobachtete toxische Symptome wie Übelkeit, Erbrechen, Kopfschmerzen, Benommenheit und Bewusstseinsstörung waren dabei nicht immer mit hohen Spiegeln assoziiert (12). In der Literatur finden sich einige Fälle von Cyanid-Intoxikationen nach akzidenteller oder „therapeutischer“ Einnahme von Amygdalin, teilweise mit letalem Ausgang (5, 14–18). Die Toxizität ist insbesondere erhöht nach oraler Einnahme (10).

Einer Recherche des NDR zufolge wird auf den Verpackungen von bitteren Aprikosenkernen eine Dosierung von bis zu acht Kernen pro Tag angegeben (19). Das Bundesinstitut für Risikobewertung rät in seiner Stellungnahme zu bitteren Aprikosenkernen jedoch, dass Erwachsene nicht mehr als ein bis zwei Kerne pro Tag (entsprechend etwa 0,5–1 mg Blausäure) verzehren oder ganz darauf verzichten sollten. Für Menschen tödlich sind etwa 0,5–3,5 mg Cyanid pro Kilogramm Körpergewicht (2). Im vorliegenden Fall hatte der Junge 500 mg Amygdalin oral eingenommen, was etwa 28 mg gebundenem Cyanid (1,6 mg/kg Körpergewicht) entspricht. Bei rascher Freisetzung von Cyanid reicht diese Dosierung aus, um die toxischen Symptome zu verursachen.

Aktuelle Einschätzungen

Das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) stellte kürzlich klar, dass „Amygdalin-haltige Produkte, die zur Behandlung von Tumorerkrankungen angeboten werden, [...] gemäß § 2 Abs. 1 Arzneimittelgesetz (AMG) Arzneimittel und damit als Fertigarzneimittel zulassungspflichtig [sind]“ (5). Eine Zulassung als Fertigarzneimittel besitzt Amygdalin jedoch nicht. Das BfArM stellt darüber hinaus fest, dass der Einsatz von Amygdalin mit erheblichen Risiken behaftet ist, eine Wirksamkeit in der Behandlung von Tumorerkrankungen jedoch als widerlegt gelten muss. Nach Einschätzung des BfArM ist Amygdalin als „bedenkliches Arzneimittel“ im Sinne des § 5 AMG einzustufen. „Bedenkliche Arzneistoffe dürfen danach nicht in Verkehr gebracht werden und nicht an anderen

Menschen angewendet werden. Eine Abgabe ist somit für Amygdalin selbst dann unzulässig, wenn eine ärztliche Verordnung vorliegt“ (5).

Bei fehlender Wirksamkeit und erheblicher Toxizität rät die AkdÄ von der Anwendung von Amygdalin-haltigen Fertigarzneimitteln und anderen Amygdalin-haltigen Produkten ab.

LITERATUR

1. Arzneimittelkommission der Deutschen Apotheker (AMK): Bedenkliche Rezepturarzneimittel: <http://www.akdae.de/Arzneimittelsicherheit/Weitere/Bedenkliche-Rezepturarzneimittel.pdf>. Informationen der Arzneimittelkommission der Deutschen Apotheker (AMK) vom September 2013. Zuletzt geprüft: 15. August 2014.
2. Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR): Verzehr von bitteren Aprikosenkernen ist gesundheitlich bedenklich: http://www.bfr.bund.de/cm/343/verzehr_von_bitteren_aprikosenkernen_ist_gesundheitlich_bedenklich.pdf. Stellungnahme Nr. 014/2007 vom 3. Mai 2007. Zuletzt geprüft: 15. August 2014.
3. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: Warnung vor Laetrile. Dtsch Arztebl 1978; 75: 362.
4. Kennedy D, Whitehorn WV, Martin EW: Toxicity of laetrile. FDA Drug Bulletin 1977; 26–32.
5. Lilienthal N: Amygdalin – fehlende Wirksamkeit und schädliche Nebenwirkungen. Bulletin zur Arzneimittelsicherheit 2014; 5(3): 7–13.
6. Unproven methods of cancer management. Laetrile. CA Cancer J Clin 1991; 41: 187–92.
7. Lerner IJ: Laetrile: a lesson in cancer quackery. CA Cancer J Clin 1981; 31: 91–5.
8. Carter JH, McLafferty MA, Goldman P: Role of the gastrointestinal microflora in amygdalin (laetrile)-induced cyanide toxicity. Biochem Pharmacol 1980; 29: 301–4.
9. Moertel CG, Ames MM, Kovach JS, et al.: A pharmacologic and toxicological study of amygdalin. JAMA 1981; 245: 591–4.
10. Milazzo S, Ernst E, Lejeune S, et al.: Laetrile treatment for cancer. Cochrane Database Syst Rev 2011; Issue 11: CD005476.
11. Lawson-Smith P, Jansen EC, Hyldegaard O: Cyanide intoxication as part of smoke inhalation--a review on diagnosis and treatment from the emergency perspective. Scand J Trauma Resusc Emerg Med 2011; 19: 14.
12. Moertel CG, Fleming TR, Rubin J, et al.: A clinical trial of amygdalin (Laetrile) in the treatment of human cancer. N Engl J Med 1982; 306: 201–6.
13. Ellison NM, Byar DP, Newell GR: Special report on Laetrile: the NCI Laetrile Review. Results of the National Cancer Institute's retrospective Laetrile analysis. N Engl J Med 1978; 299: 549–52.
14. Smith FP, Butler TP, Cohan S, Schein PS: Laetrile toxicity: a report of two cases. JAMA 1977; 238: 1361.
15. O'Brien B, Quigg C, Leong T: Severe cyanide toxicity from 'vitamin supplements'. Eur J Emerg Med 2005; 12: 257–8.
16. Beamer WC, Shealy RM, Prough DS: Acute cyanide poisoning from laetrile ingestion. Ann Emerg Med 1983; 12: 449–51.
17. Braico KT, Humbert JR, Terplan KL, Lehotay JM: Laetrile intoxication. Report of a fatal case. N Engl J Med 1979; 300: 238–40.
18. Sadoff L, Fuchs K, Hollander J: Rapid death associated with laetrile ingestion. JAMA 1978; 239: 1532.
19. Norddeutscher Rundfunk (NDR): Gefährliches „Wundermittel“ gegen Krebs: <http://www.ndr.de/ratgeber/verbraucher/Vergiftungen-durch-bittere-Aprikoskerne,aprikoskerne100.html>. Zuletzt geprüft: 15. August 2014.

Sie können sich unter www.akdae.de/Service/Newsletter für einen Newsletter der AkdÄ anmelden, der auf neue Risikoinformationen zu Arzneimitteln hinweist.

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Herbert-Lewin-Platz 1, 10623 Berlin, Postfach 12 08 64, 10598 Berlin, Telefon: 030 400456-500, Fax: 030 400456-555, E-Mail: info@akdae.de, Internet: www.akdae.de □