

# Food-Drug-Interaktionen: Wenn Nahrung-Medikamenten-Kombinationen Therapieziele stören

Seitdem die Menschheit sich in der globalisierten Welt weniger standorttreu ernährt, hat die Bedeutung von Interaktionen zwischen Lebensmitteln und Medikamenten stark zugenommen. Nahrung enthält Hunderte von Makro- und Mikronährstoffen sowie sekundäre Pflanzeninhaltsstoffe. Letztere, besonders wenn sie neu und fremd sind, will der menschliche Körper entgiften. Mit der Zeit kann sich der ungeübte Metabolismus an die neuen Nahrungsmittel anpassen und besser abbauen oder verwerten. Die Adaptation geschieht z. T. kurzfristig epigenetisch, z. T. langfristig über Generationen durch genetische Mutationen.

Prof. Dr. Helena Jenzer, Sandra Büsser und Dr. Leila Sadeghi

Lebensmittelinhaltsstoffe müssen aus ihrer Matrix herausgelöst werden, ähnlich dem Gewinn von Erzen und anderen Bodenschätzen aus der Erdkruste. Handelt es sich um verwertbare Makro- und Mikronährstoffe, so dienen sie dem Aufbau und dem Erhalt des Lebens. Handelt es sich jedoch um nicht verwertbare fremde Stoffe, sogenannte Xenobiotika, so wehrt sich der Körper gegen sie und will sie loswerden. Die Pflanze bildet diese Inhaltsstoffe grundsätzlich zum Überleben der eigenen Art. Sie dienen u.a. der Abwehr gegen Befall und Frass und können auch für den

Menschen ungesund sein. Geschmack, Geruch und Textur können Warnhinweise sein, nicht unbedacht zu essen.

## Interaktionen zwischen Nahrung und Medikament

Lebensmittel und Medikamente sind zwar durch sich unterscheidende Gesetze geregelt und voneinander aufgrund der zulässigen Mengen der Inhaltsstoffe abgegrenzt. Die Natur kümmert sich jedoch nicht um diese Gesetze. Die biochemischen Pfade sind dieselben für biologische

Pflanzeninhaltsstoffe und für synthetische Wirkstoffe, was mitunter zu gegenseitiger Störung führen kann, besonders wenn diese biochemischen Pfade überladen sind. Die Dosis-Wirkungs-Beziehung nach Paracelsus, wonach einzig die Menge (und nicht die Konzentration) eines eingenommenen bioaktiven Substrates bestimmt, ob etwas Wirkstoff oder Gift ist, ist massgebend dafür, ob Nahrung adjuvante Effekte auf Pharmakotherapien haben kann. Kritische Grenzen können dabei mit kurzfristig hoher Einnahme (akute Toxizität) oder langfristig geringe Einnahme (chronische Toxizität) überschritten werden.

Die Situation wird umso komplizierter, je mehr bioaktive Stoffe kombiniert sind und gleichzeitig im Metabolismus auftauchen. Die Kombination von 2 Wirkstoffen weist ein Interaktionsrisiko von 13 % auf, diejenige von 4 schon 38 %, und bei 7 Wirkstoffen, was eine häufige Situation in Spitälern und bei älteren Personen darstellt, gar 82 % (Goldberg 1996). Da in Lebensmitteln die Anzahl Inhaltsstoffe viel höher liegt als in pharmazeutischen Produkten, wird das Interaktionsrisiko sehr schnell erheblich. Die bei Ernährungsfachleuten bekanntesten Interaktionen sind diejenigen von Grapefruit und Johanneskraut. Grapefruit ist ein starker Hemmer der Isoenzyme 3A4,5,7. Werden nun Medikamente, die ebenfalls über die Isoenzyme 3A4,5,7 metabolisiert werden, oft und mit viel Grapefruitsaft zusammen eingenommen, so entspricht das infolge der Enzymhemmung einer Überdosierung des Wirkstoffes. Der umgekehrte Fall liegt bei Johanneskraut vor, welches ein starker Induktor der Isoenzyme 3A4,5,7 ist. Hier würde das Medikament durch die erhöhte Aktivität viel schneller abgebaut, was einer Unterdosierung entspricht.

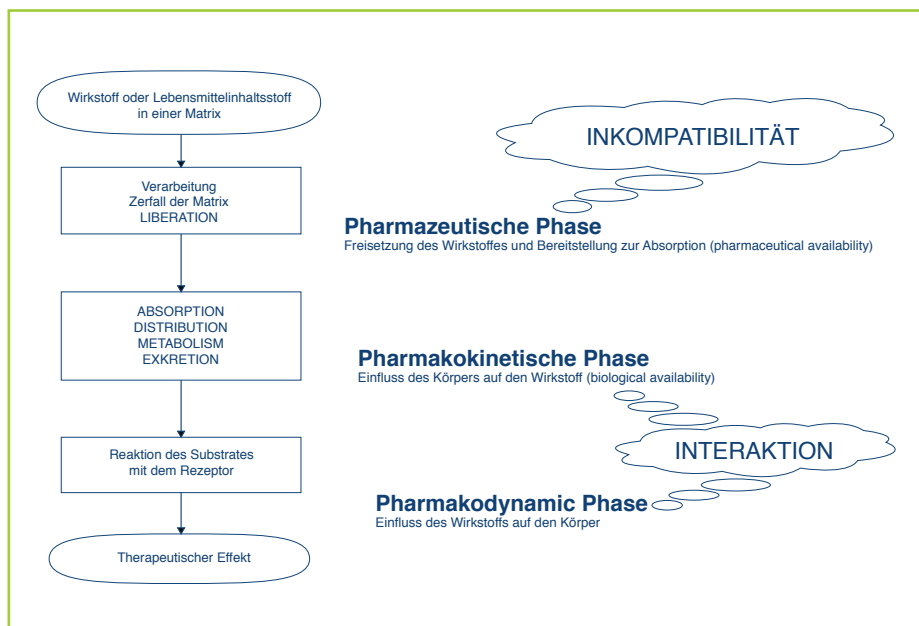


Fig. 1: LADME: Freisetzung (**L**iberation), Aufnahme (**A**bsorption), Verteilung (**D**istribution), Metabolisierung (**M**etabolism) und Exkretion (**E**xcretion) einer verabreichten Menge (in einem Medikament oder in einem Lebensmittel). Das ursprüngliche Schema wurde in den 60er-Jahren vom Pharmakologen E.J. Ariens aus Nijmegen entworfen.

## LADME

Um «Substantia non grata» effizient loszuwerden, hat der menschliche Körper im

Verlauf der Evolution auf verschiedenen Stufen des biochemischen Pfades (LADME: liberation, absorption, distribution, metabolism, excretion) Abwehrmöglichkeiten entwickelt. Die Nahrungseinnahme (wie auch die Medikamenteneinnahme) beschreitet diesen Weg. Dabei wird auf jeder Stufe ein Teil der eingenommenen Menge verloren. Nur der Teil, der den Wirk- und Zielort, z.B. ein Rezeptor auf einer Zelloberfläche, erreicht, kann eine Wirkung auslösen (Fig. 1). Interaktionen können auf dem gesamten Weg auftreten.

### **Liberation (Freisetzung)**

Bei vielen Gemüsen ist die Zersetzung während des Kochprozesses erwünscht, um die Speisen essbar zu machen. Wenn ein Kochprozess der Inaktivierung von Mikroorganismen und unerwünschten Inhaltsstoffen dient, so ist leicht einzusehen, dass auch erwünschte Inhaltsstoffe verloren gehen. Broccoli beispielsweise verliert während des Kochprozesses 55 % des Proteinanteils, 61,5 % Arginin und 86,5 % Isoleucin, entweder durch Verlust im Kochwasser oder durch Zersetzung. Antioxidantien und Aromatasehemmer von Tomaten, Heidelbeeren oder Grüntee sind ebenfalls z. T. thermolabil und/oder sind wasserdampflich. Italienischer Sugo, nach Tiptopf zubereitet, bewahrt 95 % Lutein, gedämpfte Tomaten jedoch nur 41 %. Die entsprechenden Werte für  $\beta$ -Carotin sind 79 % und 30 %, für Lycopin 54 % und 18 %. Beim Zubereiten von Heidelbeerkonfitüre mit einstündiger Hitzezufuhr verbleiben nur 3 % des ursprünglichen Cyanidins. Ein Aufguss von Grüntee mit Wasser von 80 °C während 2 Minuten scheint ein schonender Vorgang zu sein. Die Schlüssel-Inhaltsstoffe bleiben zu 50 bis 95 % erhalten.

Dieser Schritt in der Kinetik fällt bei pharmazeutischen Produkten und parenteraler Ernährung weitgehend weg, da Reinstoffe verwendet werden.

### **Absorption (Aufnahme)**

Besonders ekelerregende oder mikrobiell belastete «Nahrung» wird oft schon durch Erbrechen oder Diarrhöe ausgeschieden und gelangt nur marginal zur Wirkung. Er-

brechen herbeizuführen oder die Bindung an Aktivkohle ist bei Vergiftungsfällen essenziell, um die Absorption weitgehend zu bremsen.

Gleichzeitig im Magen-Darm-Trakt vorhandene Lebensmittelinhaltsstoffe und Wirkstoffe können um aktive Transporter und passive Diffusion konkurrieren, womit ein Anteil verloren geht. Häufiger wird die Aufnahme nur verzögert, was jedoch besonders für gleichmässige Blutspiegel lebenswichtiger Therapien ein grösseres Problem darstellt. Besonders schlecht untersucht und verstanden ist der Einfluss der Darmflora und von Efflux-Mechanismen (Nicholson 2012). Letztere pumpen unerwünschte Stoffe direkt aus den Zellen des Bürstensaums zurück ins Darmlumen. Sie sind als P-Glycoprotein 1 (P-gp) oder Multidrug Resistance Protein 1 (MDR1) bekannt.

### **Distribution (Verteilung)**

Die aufgenommenen Moleküle werden entsprechend ihrer hydrophilen und lipophilen Eigenschaft in die wässrigen oder fettreichen Gewebe verteilt. Je weniger fettlöslich die Substanz ist, desto weniger wird in tiefere Gewebe verteilt. Das Ablagern oder Wieder-Herauslösen aus tieferen Kompartimenten wird durch besondere Stoffwechsellagen begünstigt, z.B. Stress, Hunger oder Alter. Flashbacks sind bekannte Phänomene bei psychotropen Stoffen wie Cannabis-Inhaltsstoffen. Die Bioakkumulation von Schwermetallen aus industrieller Produktion und Umweltverschmutzung (z.B. Quecksilber, Blei und Cadmium) in der Nahrungskette von Plankton bis zum Vertebraten und zum Menschen sind Folgen der Löslichkeits-Eigenschaften dieser Schwermetalle. In iodarmen Regionen mit hoher Kropfprävalenz und Verzehr von Kohlarten (Brassica-Faktoren, Glucosinolate) konkurrieren die gebildeten Thiocyanate mit Iod um die Aufnahme in die Schilddrüse. Bei Überwiegen von Thiocyanat wird das Iodid-Trapping und somit die Biosynthese der Schilddrüsenhormone blockiert. Das Organ versucht mit Volumenzunahme (sichtbare Kropfbildung) den Iodmangel zu kompensieren.

### **Metabolism (Metabolisierung)**

Fremdstoffe fließen mit dem Blut durch verschiedene Organe, wo sie z. T. um- und abgebaut werden. Hierbei ist v. a. die Leber bei der Entgiftung zentral. Zur Metabolisierung der Xenobiotika dienen die hepatischen Isoenzyme. Bis heute sind 57 Isoenzyme der Cytochrom P450 Superfamilie (abgekürzt: CYP450) bekannt. Familien 1 bis 3 umfassen 10 wichtige unspezifische polyvalente Enzyme, die sehr viele Substrate zu metabolisieren in der Lage sind. Die Familien 4 bis 57 umfassen Isoenzyme mit spezifischer Funktion im Vitamin- und Hormonhaushalt. In der Medizin und Pharmakologie sind die unspezifischen polyvalenten Isoenzyme wichtig und seit Jahren den Medizinalpersonen im Rahmen von Drug-Drug-Interaktionen bekannt (Flockhart und SuperCYP-Tabellen). Die Relevanz der Lebensmittel und spezifischen Isoenzyme wird hingegen immer noch verkannt.

Ist ein Xenobiotikum Substrat für eines der hepatischen Isoenzyme, so wird die Hauptmenge bereits bei der ersten Leberpassage (first pass) so metabolisiert, dass es direkt oder gekoppelt an körpereigene Substrate als Glucuronate, Acetate, Sulfate etc. vorwiegend renal ausgeschieden werden kann. Die Aktivitäten der CYP450 Isoenzyme sind abhängig vom Phänotyp und somit von der ethnischen Zugehörigkeit, vom Geschlecht und vom Alter. Die Expression der Gene kann von Umwelteinflüssen, Nahrung, Lebensweise etc. abhängen. Das bedeutet, dass der Körper sich langfristig durch Mutationen und kurzfristig epigenetisch an neue Nahrungsgegebenheiten anpassen kann. Somit wird die Ernährung individualisiert (personalised nutrition): One size does not fit all! (Freire 2011, Knox 2011, Marino 2011)

Substrate, Inhibitoren und Induktoren der CYP450 Isoenzyme finden sich häufig im Pflanzenreich, besonders bei Gemüsen der Gattung Brassica (Broccoli, Rosenkohl, Blumenkohl, Kabis, Chinasalat, Grünkohl), bei weiteren Pflanzen wie Tabak, Johanniskraut, Grapefruit, Sternfrucht oder Cassia (chinesischer Zimt). Isoenzymmodulierende Inhaltsstoffe sind Anthocyanidine, Flavonoide, Vitamine (besonders A, B1, B2, D, E), Koffein, Quercetin, Chinin etc. Ein ande-

1A1	2A6	3A4	4A11	5A1	7A1	8A1	11A1	17A1	19A1	20A1	21A2	24A1	26A1	27A1	39A1	46A1	51A1
1A2	2A7	3A5	4A22		7B1	8B1	11B1						26B1	27B1			
1B1	2A13	3A7	4B1				11B2						26C1				
	2B6	3A43	4F2														
	2C8		4F3														
	2C9		4F8														
	2C11		4F11														
	2C18		4F12														
	2C19		4F22														
	2D6		4X1														
	2E1		4V2														
	2F1		4Z1														
	2J2																
	2R1																
	2S1																
	2U1																
	2W1																

Fig. 2: 57 humane CYP450 Isoenzyme sind derzeit bekannt. Die 10 orange hinterlegten Zellen zeigen die wichtigsten polyvalenten Isoenzyme. Die spezifischen Isoenzyme (nicht orange hinterlegt) der Familien 4–57 umfassen Schlüsselenzyme des Vitamin- und Hormonhaushaltes.

res für die Ernährung relevantes Beispiel ergibt sich bei Grillfleisch. Ernährt sich jemand regelmässig mit Fleisch vom Holzkohlegrill, so wird die Bildung des zur Entgiftung von Kohlewasserstoffen zuständigen Isoenzym CYP1A2 erhöht («induziert»), um den massiven Anfall der Verbrennungsprodukte zu bewältigen. Die Aktivität von CYP1A2 kann bei Männern mit Vorliebe zu Grillfleisch bis zum 40-fachen Wert des Wertes von veganen Frauen erhöht sein. Das führt zum beschleunigten Abbau und damit kürzeren und schwächeren Effekt von tricyclischen Antidepressiva, Koffein, Neuroleptika, Estradiol, einigen Antikoagulantien, nicht steroidal Entzündungshemmern und Betablockern etc. Eine weitere interessante und therapeutisch wohl nutzbare Interaktion zeigt sich bei der Aromatase (CYP19A1). Dieses Isoenzym bildet Estrogene aus den steroidal Vorstufen Testosteron und Androstendion. Aufgrund einer chemischen Ähnlichkeit können Stilben derivate wie Resveratrol die Aromatase hemmen und eine

prophylaktische Wirkung auf estrogenabhängige Brusttumoren entwickeln, insbesondere bei Tumoren, die post-menopausal entstehen.

### Ausscheidung (Exkretion)

Die Nieren sind das wichtigste Ausscheidungsorgan, aber nicht das einzige. Haut, Lungen und Gallenwege tragen ebenfalls dazu bei, Xenobiotika auszuscheiden.

### Interaktionen an den Rezeptoren

Grosse Mengen Wirkstoffe und Nahrungsmittelinhaltsstoffe verdrängen physiologische Substrate kompetitiv von ihren Bindungsstellen. Die Komponente mit der höchsten lokalen Konzentration besitzt die grösste Wahrscheinlichkeit, am Rezeptor gebunden zu werden. Der Effekt kann eine vollständige Blockade sein, wenn ein Blocker derart fest gebunden wird, dass er die Bindungsstelle gar nicht mehr freigibt. Es ist jedoch auch denkbar, dass es sich

nicht um einen Antagonisten, sondern um einen Agonisten handelt, welcher möglicherweise eine stärkere Wirkung als das physiologische Substrat bewirken kann. Die Bindung an Rezeptoren unterliegt den stereochemischen Prinzipien, d.h. nur eines der Enantiomere kann Agonist sein, das andere ist Antagonist. Beim Stilbenderivat Resveratrol hat das trans-Isomere einen estrogenen Effekt, das cis-Isomere einen antiestrogenen Effekt. Isoflavone besitzen nur etwa ein Promille der Potenz des physiologischen 17 $\beta$ -Estradiols, aber sie können das physiologische Substrat so vom  $\alpha$ -Rezeptor verdrängen, dass die estrogenabhängige tumorigene Wirkung unterdrückt wird. Das relative Mengenverhältnis zwischen Estradiol und den Isoflavonen an diesem Rezeptor bestimmt somit den langfristigen prophylaktischen Erfolg.

#### Vertiefende Lektüre

- Flockhart DA. Drug Interactions: Cytochrome P450 Drug Interaction Table. Indiana University School of Medicine. <http://medicine.iupui.edu/clinpharm/ddis/>, accessed 24.04.2012.
- Freire AC1, Basit AW, Choudhary R, Piong CW, Merchant HA. Does sex matter? The influence of gender on gastrointestinal physiology and drug delivery. *Int J Pharm.* 2011; 415(1–2): 15–28.
- Goldberg RM, Mabee J, Chan L, Wong S. Drug-drug and drug-disease interactions in the ED: analysis of a high-risk population. *Am J Emerg Med* 1996; 14: 447–50.
- Knox C, Law V, Jewison T, Liu P, Ly S, Frolkis A, Pon A, Banco K, Mak C, Neveu V, Djoumbou Y, Eisner R, Guo AC, Wishart DS. DrugBank 3.0: a comprehensive resource for «omics» research on drugs. *Nucleic Acids Res* 2011; 39: D1035–41. PMID: 21 059 682. <http://www.drugbank.ca/>. Retrieved on 10.03.2013.
- Marino M, Mesella R, Bulzomi P, Campesi I, Malorni W, Franconi F. Nutrition and human health from a sex-gender perspective. *Molecular aspects of Medicine* 2011; 32: 1–70.
- Nicholson JK, Holmes E, Kinross J, Burcelin R, Gibson G, Jia W, Petterson S. Host-gut microbiota metabolic interactions. *Science* 2012; 336 (6086): 1262–7.
- Preissner S, Kroll K, Dunkel M, Goldsobel G, Kuzmann D, Senger S, Günther S, Winnenburger R, Schreoder M, Preissner R. SuperCYP: a comprehensive database on Cytochrome P450 enzymes including a tool for analysis of CYP-drug interactions. *Nucleic Acids Res* 2010; 38: D237–43. <http://bioinformatics.charite.de/supercyp>, accessed on 24.04.2012.

## Neues Free-From-Backbuch: Gluten- und laktosefreie Rezepte für jede Jahreszeit

**In der Schweiz haben rund zwei Millionen Menschen eine Nahrungsmittelunverträglichkeit. Am verbreitetsten sind Intoleranzen gegenüber Gluten und Milchzucker. Auch für Menschen mit einer Unverträglichkeit ist die Freude am Essen wichtig. Deshalb publiziert Coop nun das Free-From-Backbuch «Backen – Gluten- und laktosefreie Rezepte» mit 30 gluschtigen Rezepten ohne Gluten oder Laktose.**

Genuss und Wohlbefinden sind zentrale Bedürfnisse – ganz speziell für Menschen mit einer Lebensmittelunverträglichkeit. Deshalb bietet Coop unter Free From seit vielen Jahren laktose- und glutenfreie Produkte an. Nach dem Erfolg des ersten Kochbuchs «Glutenfrei geniessen» bietet Coop nun einen weiteren Band voller gluschtiger Rezepte an.

### Neues Free-From-Backbuch

Das neue Free-From-Backbuch bietet 30 genussvolle Rezepte – alle sowohl gluten- als auch laktosefrei. Die Rezepte sind nach den vier Jahreszeiten gegliedert, mit auf die Sai-

son abgestimmten Früchten und Gemüse. Mit hilfreichen Tipps und Tricks für das gluten- und laktosefreie Backen sowie wertvollen Hinweisen zu Spezialprodukten ist das Backbuch für jeden Haushalt ideal – für Betroffene, Angehörige oder alle, die sich von phantasievollen gluten- und laktosefreien Ideen inspirieren lassen möchten.

### Breites Free-From-Sortiment

Seit nun bald 10 Jahren engagiert sich Coop für Menschen, die von einer Nahrungsmittelunverträglichkeit betroffen sind. Vor allem gluten- und laktosefreie Produkte spielen dabei eine wichtige Rolle. Daher erweitert Coop laufend das Sortiment. Die Zutaten der Rezepte finden Sie in grösseren Coop-Verkaufsstellen oder online unter: Coop@home.

### Für weitere Informationen und Fragen:

Coop Fachstelle Ernährung,  
Gottesackerstrasse 4, 4133 Pratteln,  
Tel. 0848 888 444,  
[www.coop.ch/konsumentendienst](http://www.coop.ch/konsumentendienst)



Das Free-From-Sortiment umfasst rund 85 Produkte – zum Beispiel um ein gluten- und laktosefreies Adventsfrüchtbrot zu backen.



Das neue Backbuch von Free From mit 30 genussvollen Rezepten fürs ganze Jahr.

### «Backen – Gluten- und laktosefreie Rezepte» für CHF 19.90

Ob Johannisbeer-Cupcakes, Rüeblkuchen oder eine Brokkoli-Quiche mit Lachs. Lassen Sie sich von vielen gluschtigen Rezepten inspirieren und bestellen Sie sich jetzt das neue Free-From-Backbuch «Backen – Gluten- und laktosefreie Rezepte» für nur CHF 19.90 (inkl. Versand) unter: [www.coop.ch/freefrom](http://www.coop.ch/freefrom)

