

Pharmakologisches Institut der Universität Hamburg

## Wechselwirkung zwischen Ernährung und Arzneimitteln

G. C z o k

Mit 2 Abbildungen und 1 Tabelle

(Eingegangen am 22. Oktober 1975)

Arzneimittel werden meist in Form von Tabletten, Dragees oder Lösungen peroral aufgenommen, d. h. also auf dem gleichen Wege zugeführt, wie es auch bei den Nahrungsmitteln üblich ist. Da außerdem Arzneimittel häufig über Wochen und Monate eingenommen werden, wie etwa Schmerz-, Schlaf- und Abführmittel oder Kontrazeptiva, muß auch mit Wechselwirkungen zwischen Ernährung und Arzneimitteln gerechnet werden.

Bei den Wechselwirkungen zwischen Ernährung und Arzneimitteln sind grundsätzlich die folgenden zwei Möglichkeiten gegeben:

1. Die Ernährung bzw. die Nahrungsaufnahme kann auf das gleichzeitig einverlebte Arzneimittel einwirken und dessen Pharmakokinetik beeinflussen. Dabei kann beispielsweise die Resorption des Arzneimittels aus dem Darm, seine Verteilung und Metabolisierung im Organismus oder auch seine Ausscheidung über den Harn verändert werden;
2. können aber auch Arzneimittel die Ernährung bzw. den Ernährungszustand beeinflussen, und zwar in der Weise, daß die Resorption bzw. Verwertung wichtiger Nahrungsfaktoren etwa von Vitaminen, Mineralstoffen und Spurenelementen beeinträchtigt wird. Es muß dann unter Umständen mit dem Auftreten entsprechender Mangelercheinungen oder sogar von Mangelkrankheiten gerechnet werden.

Betrachten wir zunächst die erstgenannte Möglichkeit einer Wechselwirkung zwischen Arzneimitteln und Ernährung, wobei also die Ernährung bzw. Nahrungsaufnahme das Arzneimittel und dessen biologische Verfügbarkeit im Organismus beeinflußt.

Unter diesem besonderen Gesichtspunkt sind vor allem die *Antibiotika* eingehender untersucht worden. So konnten *Heatley* (16), *Klein et al.* (28, 29) und *Sabath et al.* (57) nach Gabe von kristallinem Penicillin K, Benzylpenicillin G, Oxacillin und 2-Biphenylpenicillin erniedrigte Blutspiegel dieser Antibiotika dann nachweisen, wenn die betreffenden Patienten  $\frac{1}{2}$  bis 1 Stunde vor der Antibiotikagabe Nahrung aufgenommen hatten. Bei anderen nahe verwandten Antibiotika wie Phenoxybenzylpenicillin (V) und  $\alpha$ -Aminobenzylpenicillin konnte dagegen ein derartiger Effekt nicht festgestellt werden (16, 29).

Den Einfluß bestimmter Nahrungsmittel auf die Resorption von Neomycin hat *Proskuryakowa* (52) näher untersucht. Hierbei ergab sich nach Aufnahme von Wasser oder trockenem Brot keine Beeinflussung der

Neomycinblutspiegel. Dagegen sanken die Blutspiegel von Neomycin nach Brot mit Fett oder nach Milch um 33 %, nach gesüßtem Tee um 50 %, nach Weizenschleim mit Wasser um 75 % und nach Weizenschleim mit Milch und Butter um mehr als 90 %.

Auch bei Tetracyclin beobachteten *Schreiber* und *Altmeier* (58) eine gehemmte Resorption und entsprechend erniedrigte Blutspiegel dieses Antibiotikums, wenn zuvor Vollmilch, Buttermilch oder Hüttenkäse verzehrt worden waren. Die verringerte Resorption von Tetracyclin nach Verabreichung von Milchprodukten hat zwei verschiedene Ursachen. Einmal bildet Tetracyclin in Anwesenheit von Milchprodukten schwer lösliche und daher auch schlecht resorbierbare Calcium-Caseinat-Tetracyclin-Komplexe, zum anderen aber bedingt der durch die Milchprodukte ausgelöste Anstieg der pH-Werte im Darm eine weitere Verschlechterung der Tetracyclin-resorption. Vom Calcium abgesehen, kann Tetracyclin auch noch mit anderen mehrwertigen Kationen, wie z. B. mit Magnesium und Aluminium, Komplexverbindungen bilden, was dann gleichfalls eine verringerte Resorption zur Folge hat. So fielen beispielsweise die Blutspiegel von Tetracyclin auf  $\frac{1}{3}$  bis  $\frac{1}{4}$  der Normalwerte ab, wenn gleichzeitig 30 ml  $\text{Al}(\text{OH})_3$ , 50 ml  $\text{Mg}(\text{OH})_2 + \text{Al}(\text{OH})_3$ , 50 ml Magnesiummilch, 226 ml Milch oder 113 g Hüttenkäse gleichzeitig aufgenommen wurden (*Michel et al.* 1950). Aus diesem Grunde sollten Antazida und Milchprodukte bei einer Behandlung mit Tetracyclin möglichst vermieden, zumindest aber nicht gleichzeitig verabreicht werden. Das gleiche dürfte für das Tuberkulostatikum Isoniazid gelten. Auch hier wurde eine stark herabgesetzte Resorption bei Ratte und Mensch festgestellt, wenn gleichzeitig Antazida verabreicht wurden (25).

Der hemmende Einfluß einer Nahrungsaufnahme auf die Resorption von Antibiotika wird von *Hirsch* und *Finland* (20) auf die dabei auftretende Anregung der Salzsäurebildung im Magen bezogen. Sie schließen dies aus Untersuchungen, in denen die Resorption von Erythromycin nach vorheriger Nahrungsaufnahme bei Personen mit normaler bzw. herabgesetzter oder fehlender Salzsäurebildung geprüft wurde. Hierbei ergab sich eine gehemmte Resorption dieses Antibiotikums nur dann, wenn durch die Nahrungsaufnahme eine gesteigerte Salzsäurebildung im Magen ausgelöst wurde, nicht aber in den Fällen, bei denen infolge einer perniziösen Anämie auch nach Nahrungszufuhr eine unzureichende oder fehlende Salzsäurebildung bestand. Die hier erhobenen Befunde sind wohl am einfachsten mit einer Beeinflussung der Magenentleerung zu erklären, die bei gesteigerter Salzsäurebildung bekanntlich verlangsamt, bei fehlender Salzsäurebildung aber beschleunigt erfolgt.

Es scheint aber auch von der Art des Antibiotikums abzuhängen, ob seine Resorption durch vorherige Nahrungsaufnahme beeinflusst wird. So konnte beispielsweise bei Lincomycin eine deutliche Resorptionshemmung mit erniedrigten Blutspiegelwerten nach vorheriger Nahrungszufuhr beobachtet werden (40), während dies bei dem Antibiotikum Clinimycin nicht der Fall war (68).

Andere Arzneimittel sind hinsichtlich einer möglichen Beeinflussung durch die Ernährung nur in wenigen Fällen geprüft worden. So konnte für die Sulfonamide Sulfadimethoxin, Sulfamethoxypyridazin und Sulfisoxa-

zol (38) sowie für Acetylsalicylsäure und verwandte Verbindungen (72) eine verringerte Resorption festgestellt werden, wenn diese Arzneimittel nach Nahrungsaufnahme eingenommen wurden.

Bei einer Reihe von Arzneimitteln ist es also offenbar möglich, deren Resorption im Darm durch eine gleichzeitige Nahrungsaufnahme zu beeinträchtigen. Die diesem Vorgang zugrunde liegenden Wirkungsmechanismen sind allerdings bis heute noch weitgehend ungeklärt. Dies ist vor allem dadurch bedingt, weil durch die Nahrungsaufnahme gleichzeitig verschiedene für die Arzneimittelresorption bedeutsame Parameter im Darm sich ändern, wie z. B. pH-Wert, Osmolarität, Motilität und Sekretion (15).

Darüber hinaus kann die zugeführte Nahrung aber auch noch auf andere Art und Weise die Resorption von Arzneimitteln beeinflussen. So ist es beispielsweise möglich, daß zwischen der in Nahrungsmitteln enthaltenen Stärke und Arzneimitteln unlösliche Komplexverbindungen gebildet werden oder daß ein Arzneimittel in einer bestimmten Nahrungskomponente von gleicher Polarität sich löst und auf diese Weise leicht zur Resorption gelangt. Das Antibiotikum Griseofulvin ist dafür ein typisches Beispiel. Griseofulvin ist praktisch unlöslich in Wasser, löst sich aber sehr gut in Fett oder Öl. Wird daher beispielsweise dieses Arzneimittel mit einer fettreichen Mahlzeit eingenommen, so wird es sehr schnell resorbiert werden, so daß signifikant erhöhte Blutspiegel dieses Antibiotikums nachweisbar sind (9).

Nitrofurantoin, ein bei Harninfektionen viel verwendetes Chemotherapeutikum, ist ein weiteres Arzneimittel, das bei gleichzeitiger Nahrungsaufnahme eine verstärkte Wirkung entfaltet. Die biologische Verfügbarkeit dieses Arzneimittels, die aufgrund seiner Ausscheidung über die Niere ermittelt wurde, erhöhte sich nach Bates et al. (1974) gegenüber der Nüchternaufnahme bei Verabreichung in mikrokristalliner Form um 30 % und bei Gabe in makrokristalliner Form sogar um 80 %. Für diesen auffallenden Effekt wird folgende Erklärung gegeben: Die durch die Nahrungsaufnahme bedingte längere Verweildauer von Nitrofurantoin im Magen führe zu einer verbesserten Lösung dieses Arzneimittels, so daß es dann im Dünndarm optimale Resorptionsbedingungen vorfindet.

Gelegentlich können aber einige in gewissen Nahrungsmitteln enthaltene und sonst völlig harmlose Inhaltsstoffe sehr bedrohliche oder sogar fatale Wirkungen im Organismus entfalten, und zwar dann, wenn gleichzeitig bestimmte Arzneimittel eingenommen werden. Bei den fraglichen Substanzen handelt es sich um die sog. *Monoaminoxidasehemmer*, auch kurz MAO-Hemmer genannt. Die MAO-Hemmer wie z. B. Iproniazid, Isocarboxazid, Nialamid, Tranylcypromin und Phenelzin sind Hydrazinderivate, die hauptsächlich zur Behandlung von depressiven Zuständen verwendet werden. Die günstige Wirkung von MAO-Hemmern bei depressiven Zuständen stellt man sich so vor, daß bestimmte im Gehirn vorkommende biogene Amine, wie z. B. Noradrenalin, Dopamin und Serotonin, durch die MAO-Hemmer im Abbau gehemmt werden, sich dabei im Gehirn anreichern und auf diese Weise einen antidepressiven Effekt auslösen. Durch Verabreichung der MAO-Hemmer wird aber auch die im Darm und in der Leber befindliche Monoaminoxidase gehemmt. Dies hat aber zur Folge, daß mit Nahrungsmitteln aufgenommene biogene Amine wie Noradrenalin,

Dopamin, Serotonin und insbesondere Tyramin jetzt nicht mehr durch die Monoaminoxidase abgebaut und inaktiviert werden und der Organismus diesen biologisch stark wirkenden Substanzen schutzlos ausgeliefert ist. Tyramin wirkt im Körper über eine Freisetzung von Noradrenalin an den sympathischen Nervenendigungen und vermag dann, wenn es in größeren Mengen in den Organismus gelangt, Kopfschmerzen, Erbrechen und Schwindel, ferner starke Blutdrucksteigerungen und gelegentlich sogar tödlich verlaufende Gehirnblutungen auszulösen. Tyramin wird vor allem in Schimmelkäsesorten wie Cheddar, Gruyères, Stilton, Emmental, Brie, Camembert in größeren Mengen gefunden (22) und dort durch Decarboxylierung von Tyrosin gebildet. Darüber hinaus enthalten noch Heringskonserven (48) und Innereien, insbesondere aber Hühnerleber (17), sehr große Mengen an Tyramin. Von alkoholischen Getränken ist hauptsächlich im Chianti-Wein ein höherer Gehalt an Tyramin festgestellt worden (22).

Eine Übersicht über den Tyramingehalt in verschiedenen Lebensmitteln gibt folgende Tabelle:

Tab. 1. Tyramingehalt in verschiedenen Lebensmitteln.

| Nahrungsmittel<br>und Getränke | Autoren               | Tyramin<br>$\mu\text{g/kg}$ bzw.<br>$\mu\text{g/ml}$ |
|--------------------------------|-----------------------|--|
| Käse                           |                       |  |
| Cheddar                        | Horwitz et al. (1964) | 1416   |
| Gruyères                       |                       | 516  |
| Stilton                        |                       | 466  |
| Emmental                       |                       | 255  |
| Brie                           |                       | 120  |
| Camembert                      |                       | 86   |
| Milchprodukte                  |                       |  |
| Sahne                          |                       | < 0,2  |
| Yoghurt                        |                       | < 0,2  |
| Konserven                      |                       |  |
| Hering                         | Nuessle et al. (1965) | 3030   |
| Innereien                      |                       |  |
| Hühnerleber                    | Hedberg et al. (1966) | 94–113   |
| Bier                           |                       |  |
| A                              | Horwitz et al. (1964) | 1,8  |
| B                              |                       | 2,3  |
| C                              |                       | 4,4  |
| Wein                           |                       |  |
| Chianti                        |                       | 25,4   |
| Sherry                         |                       | 3,6  |
| Riesling                       |                       | 0,6  |
| Sauternes                      |                       | 0,4  |
| Port                           |                       | 0,2  |

Nach Einführung der MAO-Hemmer ist es durch den gleichzeitigen Genuß derartiger tyraminhaltiger Nahrungsmittel vielfach zu Zwischenfällen gekommen. So berichteten *Blackwell* und *Marley* (4) über 250 Fälle, bei denen es nach dem Verzehr von Schimmelkäsesorten unter der gleichzeitigen Behandlung mit MAO-Hemmern zu beträchtlichen Blutdrucksteigerungen gekommen war. 20 Personen waren sogar an den Folgen einer Hirnblutung oder eines Herzversagens gestorben.

Die Ernährung kann aber auch den Stoffwechsel von Arzneimitteln beeinflussen und auf diese Weise deren Wirksamkeit verändern. Der Arzneimittelstoffwechsel erfolgt hauptsächlich in der Leberzelle und ist nach *Williams* (69) meist durch zwei aufeinanderfolgende Phasen gekennzeichnet.

In der 1. Phase werden in den Arzneimitteln durch Oxidation, Reduktion oder Hydrolyse meist reaktive Gruppen freigesetzt oder eingeführt, an denen dann in der 2. Phase synthetische Reaktionen ablaufen, wie z. B. Acetylierungen, Methylierungen, Bildung von Glukuroniden oder Sulfaten. Da diese Prozesse eine ausreichende Synthese von Enzymproteinen, etwa von Cytochrom P 450, und eine entsprechende Bereitstellung der Kopplungssubstrate voraussetzen, wird bei unzureichender Nahrungszufuhr und der damit einhergehenden verringerten Proteinzufuhr auch eine Hemmung des Arzneistoffwechsels zu erwarten sein.

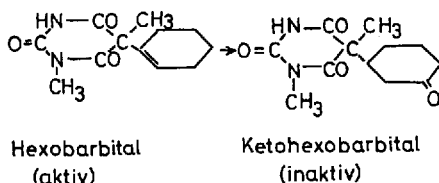


Abb. 1. Biotransformation von Hexobarbital im Organismus.

Bemerkenswerterweise kann aber eine Hemmung des Arzneistoffwechsels in manchen Fällen zu einer abgeschwächten, in anderen dagegen zu einer verstärkten Arzneimittelwirkung führen. Eine verstärkte Wirkung ist immer dann zu erwarten, wenn das verabreichte Arzneimittel selbst in wirksamer Form vorliegt, da dann der Abbau zu unwirksamen Metaboliten verlangsamt erfolgt. Ein Arzneimittel, das in diese Gruppe einzuordnen wäre, ist Hexobarbital, das selbst in aktiver Form vorliegt und durch den Arzneimittelstoffwechsel in das inaktive Keto-hexobarbital verwandelt wird. Bei Hemmung des Arzneimittelstoffwechsels ist dagegen eine abgeschwächte Arzneimittelwirkung dann zu erwarten, wenn das Arzneimittel selbst unwirksam ist und erst durch den Arzneimittelstoffwechsel in die aktive Form übergeführt wird. Als Beispiel sei das bekannte *Prontosil*® erwähnt, das erst nach Spaltung in die wirksame Verbindung, das Sulfanilamid, übergeführt wird.

Da toxische Substanzen, wie z. B. Pestizide, chlorierte Kohlenwasserstoffe, aber ebenso wie die Arzneimittel in der Leberzelle metabolisiert werden und ihre Aufnahme gleichfalls entweder in aktiver oder in inaktiver Form erfolgen kann, ergeben sich auch für diese Substanzen im Eiweißmangel vergleichbare Verhältnisse. So wirken beispielsweise die Pestizide Endosulfan, Diazinon und Dieldrin, die selbst bereits in aktiver Form vor-

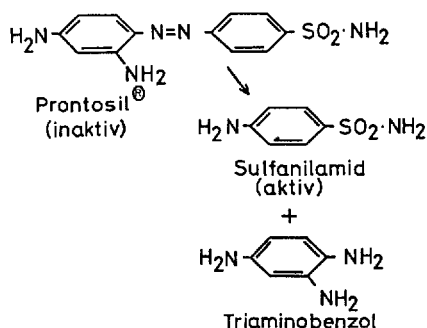


Abb. 2. Biotransformation mit Prontosil® im Organismus.

liegen, im Eiweißmangelzustand verstärkt toxisch, während solche Substanzen, die erst durch Metabolisierung in die wirksame Form übergehen, wie Tetrachlorkohlenstoff, Dimethylnitrosamin und Heptachlor, unter den gleichen Bedingungen eine deutlich abgeschwächte Toxizität aufweisen (5, 6, 39, 43, 71).

Es sei in diesem Zusammenhang noch erwähnt, daß es auch möglich ist, eine durch Proteinmangel ausgelöste Hemmung des Arzneistoffwechsels zu beheben. Dies gelingt durch Substanzen, die wie etwa Phenobarbital eine Enzyminduktion, d. h. eine Stimulierung des arzneimittelabbauenden Enzymsystems, auslösen. Unter diesen Bedingungen würden dann die toxischen Wirkungen von Endosulfan, Diazinon und Dieldrin abgeschwächt, die von Tetrachlorkohlenstoff, Dimethylnitrosamin und Heptachlor aber verstärkt werden.

Durch eine überhöhte Zufuhr bestimmter Nahrungsfaktoren kann unter Umständen auch das Metabolisierungsmuster einiger Arzneimittel geändert werden. Ein derartiger Effekt war bei Salicylamid zu beobachten, wenn es zusammen mit einer größeren Ascorbinsäuremenge (1 g) eingenommen wurde. Da sowohl Ascorbinsäure als auch Salicylamid vorzugsweise in sulfatierter Form in den Harn ausgeschieden werden, verringerte sich unter diesen Bedingungen die Sulfatausscheidung von Salicylamid in signifikanter Weise, während die Ausscheidung von Salicylamidglukuronsäure gleichzeitig zunahm. Die Gesamtausscheidung von Salicylamid war dabei nicht verändert (23).

Die Zusammensetzung der Nahrung und die dadurch ausgelöste Beeinflussung des Harn-pH-Wertes kann gleichfalls die Ausscheidung von Arzneimitteln über den Harn beeinflussen. So werden beispielsweise mit einem sauren Harn, wie er bei einer eiweißreichen tierischen Kostform zu finden ist, basische Arzneimittel beschleunigt ausgeschieden, wie etwa Amphetamin, Chloroquin, Imipramin, Chinin und Chinidin. Umgekehrt werden aber bei Bildung eines alkalischen Harns, bedingt durch eine vorwiegend lacto-vegetabile Kostform, saure Arzneimittel wie Salicylsäure, Phenobarbital, Phenylbutazon und Sulfathiazol leichter mit dem Harn eliminiert (53). Hiernach sollte man auch erwarten, daß bei einer fleischreichen Kost saure Arzneimittel verstärkt, basische dagegen abgeschwächt wirken. Bei einer gemüsereichen Kost müßten aber saure Arzneimittel eine abgeschwächte, basische jedoch eine verstärkte Wirkung aufweisen.

Wir kommen jetzt zu der 2. Möglichkeit einer Wechselwirkung zwischen Arzneimittel und Ernährung. Sie besteht darin, daß Arzneimittel die Ernährung bzw. den Ernährungszustand beeinflussen. Eine derartige Wechselwirkung ist besonders bei langandauernder Zufuhr bestimmter Arzneimittel zu erwarten. Dabei ist dann die Aufnahme und Verwertung bestimmter wichtiger Nahrungsfaktoren, etwa von Vitaminen, Mineralstoffen und Spurenelementen, meist erheblich gestört, so daß entsprechende Mangelzustände oder sogar Mangelkrankheiten in Erscheinung treten. Im folgenden soll auf einige Arzneimittelgruppen eingegangen werden, die bei chronischer Anwendung gar nicht so selten die Versorgung des Organismus mit bestimmten wichtigen Nahrungsfaktoren beeinträchtigen können.

Die *Antibiotika* seien auch hier an erster Stelle genannt, da sie in besonderem Maße die Versorgung des Organismus mit den benötigten Nährstoffen zu gefährden vermögen. So können beispielsweise nach Neomycin bei längerer Verabreichung (tgl. 8 g 7 Tage lang) folgende Veränderungen im Darm festgestellt werden: ein Dünnerwerden der Darmschleimhaut, verbunden mit entzündlichen Veränderungen und einer deutlichen Verkleinerung der Darmzotten, eine starke Hemmung der Lactase-, Cellobiase-, Saccharase- und Maltase-Aktivität, eine Spaltung von Gallensäurenkonjugaten und eine vermehrte Bildung von dehydrierten Gallensäuren. Die durch diese Veränderung ausgelösten Störungen in der Resorption von Nährstoffen führen dabei zu dem sog. Malabsorptionssyndrom, das mit gehäuften Darmentleerungen und gleichzeitiger Ausscheidung großer Fettmengen einhergeht. Die im oberen Dünndarm freigesetzten Gallensäuren wirken dabei gleichfalls fördernd auf die Darmentleerungen (13). Die Schädigung der Darmmukosa führt auch zu einer gestörten Resorption von Vitamin B<sub>12</sub>. Es wird in diesem Zusammenhang auch die Möglichkeit diskutiert, daß die unter der Antibiotikabehandlung sich entwickelnde abnorme Bakterienflora das mit der Nahrung aufgenommene Vitamin B<sub>12</sub> verbraucht (Coscino et al. 1970).

Nach anderen Antibiotika wie Streptomycin, Terramycin, Depotcillin konnten gleichfalls starke Vitaminverluste bei Gesunden und Kranken nachgewiesen werden, wobei insbesondere Lactoflavin und Nicotinsäureamid betroffen waren. Als auslösende Ursachen für diese Vitaminverluste werden angenommen: 1. eine direkte Antivitaminwirkung der Antibiotika, 2. eine Hemmung der Vitaminsynthese durch Darmbakterien und 3. eine Hemmung der Vitaminresorption aus dem Darm (69). Durch Tetracyclin kann auch die Resorption von Eisen in erheblichem Ausmaß gehemmt werden, wenn Eisen gleichzeitig mit diesem Antibiotikum peroral verabreicht wird. So war nach 500 mg Tetracyclin die Eisenresorption bei Probanden mit normalen bzw. erschöpften Eisenreserven um 78 bzw. 65 % vermindert. Die Hemmung der Eisenresorption wird auf eine Bildung stabiler, schlecht resorbierbarer Eisen-Tetracyclin-Komplexe bezogen. Um diesen Effekt zu verhüten, sollen daher Eisen und Tetracyclin nicht gleichzeitig, sondern mit einem zeitlichen Abstand von 3 Stunden eingenommen werden (18).

Im folgenden sei noch kurz auf den *Alkohol* eingegangen, der vom Standpunkt des Pharmakologen auch als Arzneimittel angesehen werden kann. Nach chronischem Alkoholkonsum wurde vor allem eine gestörte

Aufnahme und/oder Ausscheidung bestimmter Vitamine und Spurenelemente gefunden. In erster Linie war eine stark herabgesetzte Resorption von Vitamin B<sub>1</sub> festzustellen, wie unter Verwendung von <sup>35</sup>S-markiertem Thiamin nachgewiesen werden konnte (63). Dieser Effekt war besonders bei chronischem Alkoholismus ausgeprägt (65). Da Alkohol auch diuretisch wirkt, d. h. die Harnausscheidung zu erhöhen vermag, muß aber ebenfalls mit einer vermehrten Ausscheidung von Vitamin B<sub>1</sub> über den Harn gerechnet werden. Daß eine erhöhte Harnausscheidung auch die renale Elimination von Vitamin B<sub>1</sub> zu steigern vermag, konnte Kasper (27) in Untersuchungen an Ratten und am Menschen nachweisen, bei denen die Harnausscheidung durch Verabreichung von Wasser oder von Diuretika (Harnstoff, Hydrochlorothiazid) deutlich erhöht worden war. Da die Vitamin-B<sub>1</sub>-Konzentration im Harn gleichzeitig anstieg, wird vermutet, daß unter diesen Bedingungen auch die tubuläre Rückresorption von Vitamin B<sub>1</sub> gehemmt wird.

Die Versorgung des Organismus mit Vitamin B<sub>12</sub> kann durch Alkohol ebenfalls beeinträchtigt werden. So zeigten beispielsweise Versuchspersonen, bei denen während einer Dauer von 3–8 Wochen die Nahrungskohlenhydrate durch Alkohol ersetzt worden waren, eine deutlich verringerte Vitamin-B<sub>12</sub>-Resorption, die mittels <sup>57</sup>Co-Cyanocobalamin gemessen wurde, und eine entsprechend erniedrigte Ausscheidung dieses Vitamins in den Harn (Lindenbaum and Lieber 1969).

Interessanterweise zeigten aber auch Ratten dann einen erhöhten Alkoholkonsum, wenn in dem Futter wichtige Nahrungsfaktoren in unzureichender Menge vorhanden sind (44, 45, 46). Im einzelnen ergab sich ein erhöhter Alkoholkonsum dann, wenn mit dem Futter unzureichende Mengen an Thiamin, Riboflavin, Pantothensäure, Nikotinsäure und Pyridoxin aufgenommen wurden (3, 8). Ein entsprechender Effekt, d. h. ein erhöhter Alkoholkonsum, war auch nach Verabreichung eines kohlenhydratarmen Futters festzustellen (31).

Alkohol begünstigt außerdem die Resorption von Eisen (12), was durch den Genuß bestimmter Weine mit hohem Eisengehalt noch gefördert werden kann (1). Da aber insbesondere bei chronischem Alkoholismus und der dabei oft vorhandenen Leberzirrhose die Verwertung von Eisen gestört ist, kommt es dann sehr häufig zu einer Eisenablagerung in der Leber, und zwar in den Zellen des retikuloendothelialen Systems (37).

Darüber hinaus bewirkt Alkohol auch eine vermehrte Ausscheidung von Zink, so daß erniedrigte Zinkkonzentrationen im Blut und in der Leber gefunden werden (49, 67). Außerdem wurde nach Alkohol auch eine vermehrte Ausscheidung von Magnesium im Harn nachgewiesen (26, 36, 41, 42). Infolgedessen war bei Alkoholikern auch eine signifikante Verminderung des Magnesiumgehalts in der quergestreiften Muskulatur (um etwa 35 %) festzustellen (32). Interessanterweise werden nach Alkoholentzug ähnliche Erscheinungen beobachtet wie bei Magnesiummangel, z. B. Auftreten von Krämpfen (66, 70). Da diese Alkoholentzugserscheinungen auch durch Verabreichung von Magnesium zu beseitigen sind, dürfte eine Mitbeteiligung von Magnesium bei der Auslösung von Alkoholentzugserscheinungen sehr wahrscheinlich sein.

Von besonderem Interesse ist in diesem Zusammenhang auch die Frage, ob und inwieweit die als „Pille“ oral verabreichten Kontrazeptiva mit der



Ernährung bzw. mit bestimmten Nahrungsfaktoren interferieren. Dies ist vor allem deshalb wichtig, weil Kontrazeptiva im allgemeinen über lange Zeit eingenommen werden. Auf die Vitaminversorgung des Organismus sind nach regelmäßigem Gebrauch der Pille die folgenden Auswirkungen festgestellt worden: Es ergaben sich erhöhte Serumkonzentrationen für Vitamin E und außerdem für Vitamin A, die hier auf einen beschleunigten Abbau von Carotin zurückzuführen sind. Im Gegensatz hierzu waren die Serumkonzentrationen von Vitamin C, Vitamin B<sub>12</sub>, Folsäure und Pyridoxalphosphat meist mehr oder weniger deutlich herabgesetzt (21, 34, 61, 50). Die erniedrigten Folsäure-Serumspiegel sind auf eine verringerte Folatresorption zurückzuführen, die dadurch zustande kommt, daß die mit der Nahrung aufgenommenen Pteroylpolyglutaminsäuren (= Folsäuren) durch Hemmung der Folatkonjugase nicht in die resorbierbare Pteroylmonoglutaminsäure umgewandelt werden können. Durch den Mangel an Folsäure werden bestimmte Blutveränderungen ausgelöst wie die Ausbildung sehr großer und unreifer Blutzellen, sog. Megaloblasten, die dann zu einer Blutarmut, der Megaloblastenanämie, führen können (10, 34, 62).

Auf einen Mangel an Vitamin B<sub>6</sub> werden gewisse Beschwerden bezogen, die bei Einnahme der Pille gelegentlich auftreten und sich in Kopfschmerzen, Konzentrationsschwäche, Reizbarkeit, Schlafstörungen und Depressionen äußern können. Auch entzündliche Hautveränderungen im Bereich des Mundes, die mitunter bei einer kontrazeptiven Behandlung beobachtet werden, sollen auf einem Mangel an Vitamin B<sub>6</sub> beruhen. Da die erwähnten Beschwerden und Hautveränderungen durch eine Verabreichung von Vitamin B<sub>6</sub> in den meisten Fällen beseitigt werden konnten, dürfte ein ursächlicher Zusammenhang mit einem Vitamin-B<sub>6</sub>-Mangelzustand sehr wahrscheinlich sein (2, 7, 55).

Bei der Versorgung des Organismus mit Mineralstoffen konnten unter der Einnahme von Kontrazeptiva die folgenden Befunde erhoben werden: Der Serumeisen- und Serumkupfergehalt zeigten meist eine deutliche Erhöhung, der Serumzinkgehalt dagegen eine Abnahme. Die Serumkonzentrationen von Calcium und Magnesium wurden durch die Einnahme der Pille nicht auffällig geändert (35, 51).

Die Kontrazeptiva können aber unter bestimmten Bedingungen ihre empfängnisverhütende Schutzwirkung verlieren. Wie englische Ärzte in diesem Zusammenhang kürzlich feststellten, ist vor allem am Urlaubsort kein Verlaß auf die Pille, da dann dort infolge der sehr häufig auftretenden Magen- und Darmstörungen auch mit einer verschlechterten und nicht ausreichenden Resorption der Pille gerechnet werden kann. Zum anderen ist aber eine unzureichende Wirkstoffkonzentration der Kontrazeptiva im Blut und in den Körpergeweben auch dann zu befürchten, wenn infolge einer Stimulierung der arzneimittelabbauenden Leberenzyme ein beschleunigter Abbau der Kontrazeptiva erfolgt. Eine derartige Stimulierung der Leberenzyme kann vor allem durch den chronischen Gebrauch von Schlafmitteln oder Beruhigungsmitteln, insbesondere aus der Gruppe der Barbiturate, ausgelöst werden. Bei Anwendung der Pille sollten also die zuletzt erwähnten Arzneimittel tunlichst vermieden werden.

Über eine Stimulierung des arzneimittelabbauenden Enzymsystems können auch *Antikonvulsiva*, d. h. krämpfeverhütende Substanzen wie

Phenobarbital oder Diphenylhydantoin, zu erheblichen Störungen im Stoffwechsel von Vitamin D führen. Diese Störungen, die in 15–25 % der mit Antikonvulsiva behandelten Patienten nachgewiesen werden konnten, äußerten sich in Knochenerweichungen, einer sog. Osteomalazie. Diese Knochenveränderungen sind die Folge eines Mangels an Vitamin D, dessen Entstehen man in folgender Weise erklären kann: Unter normalen Bedingungen wird das dem Körper zugeführte oder aus 7-Dehydrocholesterin der Haut gebildete Vitamin D (= Calciferol) in Leber bzw. Niere zu den biologisch wirksamen Verbindungen 25-Hydroxycalciferol bzw. 1,25-Hydroxycalciferol oxydiert. Diese Verbindungen regulieren dann im Darm, in der Niere und im Knochen die Resorption, Ausscheidung bzw. Ablagerung von Calcium und Phosphat. Bei einer Stimulierung der arzneimittelabbauenden Enzyme durch die genannten Antikonvulsiva wird das in der Leber gebildete 25-Hydroxycalciferol in erhöhtem Umfang zu nicht wirksamen Metaboliten abgebaut, so daß dann die eigentlichen Wirkformen von Vitamin D, 25-Hydroxycalciferol und 1,25-Dihydroxycalciferol, das erst in der Niere durch Oxidation von 25-Hydroxycalciferol gebildet wird, in unzureichender Menge im Körper zur Verfügung stehen. Der Mangel an Vitamin D führt dann zu den erwähnten Knochenerweichungen (11, 24, 30, 56).

Abschließend soll hier noch auf eine weitere Arzneimittelgruppe eingegangen werden, die sich sehr großer und allgemeiner Beliebtheit erfreut und erfahrungsgemäß sehr häufig zu Wechselwirkungen mit bestimmten Nahrungsfaktoren Anlaß gibt. Es sind dies die *Abführmittel*. Die Abführmittel müssen aber vor allem deshalb mit besonderer Vorsicht beurteilt werden, weil ihre Anwendung sehr häufig über lange Zeit, gar nicht selten über Monate und Jahre und meist auch ohne ärztliche Kontrolle erfolgt. Die Hauptgefahr bei der chronischen Anwendung von Abführmitteln besteht aber in erster Linie darin, daß mit den meist dünnflüssigen und gehäuften Darmentleerungen große Mengen an Elektrolyten, und zwar insbesondere an Natrium und Kalium, ausgeschieden werden und damit dem Körper verlorengehen (19, 60). Da aber insbesondere Kalium für die normale Zellfunktion unerlässlich ist, führen Kaliummangelzustände zu erheblichen Funktionsstörungen in vielen Organen. Besonders betroffen sind dabei die Nieren, das Herz und die glatte Muskulatur des Magen-Darm-Kanals.

So kommt es bei Kaliummangel in der Niere zu einer vermehrten Ausscheidung von Kalium, so daß der bestehende Kaliummangelzustand sich dadurch noch verschlimmert. Am Herzen verursacht Kaliummangel schwere Störungen der Herzaktivität, die in der Herzstromkurve (Ekg) deutlich zu erkennen sind. Am Darm kommt es schließlich bei Kaliummangel zu einer Erschlaffung der glatten Muskulatur. Dadurch wird aber eine bestehende Verstopfung noch weiter verschlimmert und verstärkt. Durch die Verabreichung von Abführmitteln kann also ein typischer „Circulus vitiosus“ in Gang gesetzt werden. Das wegen einer Darmträgheit eingenommene Abführmittel führt zu einem Kaliummangel, der Kaliummangel bewirkt eine weitere Verschlimmerung der Obstipation, es werden dann Abführmittel in erhöhter Menge genommen, und der Kreislauf beginnt wieder von vorn. Werden diese wichtigen Zusammenhänge in ihrer Tragweite nicht richtig erkannt, und erhöht der Patient von sich aus immer weiter die Abführmitteldosis, so kann der Kaliummangel schließ-

lich ein solches Ausmaß erreichen, daß die dabei auftretende Herzschädigung zum Tod durch Herz- und Kreislaufversagen führt.

Ein viel verwendetes Abführmittel, das aber bei chronischer Zufuhr auch aus anderen Gründen noch als bedenklich erscheinen muß, ist flüssiges Paraffin. Da die Vitamine A, D, E und K in Paraffinum liquid. sehr gut löslich sind und Paraffinum liquid. selbst, ohne resorbiert zu werden, wieder aus dem Körper ausgeschieden wird, können daher bei längerer Anwendung dieses Abführmittels entsprechende Vitaminmangelkrankheiten auftreten: bei Vitamin A Nachtblindheit und Blendungsempfindlichkeit, was für Autofahrer störend und sogar gefährlich sein kann, bei Vitamin D Knochenerweichungen, bei Vitamin E Muskelschwund und Störungen im Leberstoffwechsel und bei Vitamin K Störungen in der Blutgerinnung.

Wegen der hier erwähnten Schädigungsmöglichkeiten für den Organismus sollte daher eine längerdauernde Einnahme von Abführmitteln nach Möglichkeit vermieden werden oder nur unter ständiger ärztlicher Kontrolle erfolgen. Außerdem sollte aber auch bei Einnahme von Abführmitteln für eine ausreichende Zufuhr von Vitaminen, etwa in Form von Obst und Gemüse und insbesondere auch von Kalium, gesorgt werden. Als Nahrungsmittel mit einem hohen Kaliumgehalt sind dabei vor allem Bananen, Datteln, Rosinen und Aprikosen zu empfehlen.

#### *Zusammenfassung*

Nach diesen Darlegungen kann es offenbar zu Wechselwirkungen zwischen Arzneimitteln und der Ernährung kommen, die auf zweierlei Art und Weise auslösbar sind. Einmal kann die Nahrungsaufnahme bzw. die Nahrungszusammensetzung in qualitativer und quantitativer Hinsicht bestimmte Arzneimittel beeinflussen und deren Pharmakokinetik ändern. So wird die Arzneimittelresorption durch gleichzeitige Nahrungszufuhr meist verschlechtert, gelegentlich aber auch verbessert. Unter einer proteinarmen Kost muß ferner mit einer Hemmung des Arzneistoffwechsels gerechnet werden, und bei Kostformen, die einen vorwiegend sauren bzw. alkalischen Harn bilden, ist eine beschleunigte Ausscheidung von basischen bzw. sauren Arzneimitteln zu erwarten.

Zum anderen können aber Arzneimittel auch die Ernährung beeinflussen. So kann es bei langdauernder Aufnahme von Antibiotika, Äthanol, Kontrazeptiva, Antikonvulsiva und Laxantien zu einer verschlechterten Aufnahme und/oder Verwertung wichtiger Nahrungsfaktoren kommen, etwa von Vitaminen, Mineralstoffen und Spurenelementen, so daß dann entsprechende Mangelerscheinungen oder sogar krankhafte Zustände auftreten.

#### *Summary*

It is only recently that the question of interaction between nutrition and drugs has been investigated. Generally there are two ways by which such an interaction may occur. On the one hand the food-intake and its composition may influence the effects of drugs by altering their pharmacokinetics. In most cases the absorption of drugs and thereby also their biological effects are decreased when they are taken together with food, by only a few drugs the opposite effects have been observed. Furthermore the biotransformation of drugs may be inhibited by giving a diet poor in proteins. A diet rich in meat or in vegetables may also influence the urine pH in the more acid or basic direction and in this way the renal excretion of drugs may be changed considerably since drugs are generally either weak organic acid or bases. On the other hand drugs

may also interfere with the availability and utilization of certain nutrients e.g. vitamins, electrolytes or trace elements. Such interaction could be observed when giving for example antibiotics, alcohol, contraceptives, anticonvulsives or laxatives over a long period. Deficiency of certain nutritional factors or even diseases can then be the consequence of such interactions.

### Literatur

1. Aron, E., C. Paoletti, P. Jobard, C. Gosse, Arch. Mal. Appar. dig. **50**, 745 (1961). – 2. Baumbala, H. M., F. Winston, Lancet **1970/1**, 832. – 3. Beerstecher, E. Jr., J. G. Reed, W. D. Brown, L. J. Berry, Univ. Tex. Publ. No. 5109, 115 (1951). – 4. Blackwell, B., E. Marley, Brit. J. Pharmacol. **26**, 120 (1966). – 5. Boyd, E. N., I. Dubos, Arch. int. Pharmacodyn. **178**, 153 (1969). – 6. Boyd, E. N., E. Carsky, Acta Pharmacol. Toxicol. **27**, 284 (1969). – 7. Brown, P. R., D. P. Rose, I. M. Price, Ann. N.Y. Acad. Sci. **166**, 44 (1969). – 8. Brown, R. V., Quart. J. Stud. Alcohol **30**, 592 (1969). – 9. Crouse, R. G., J. Invest. Derm. **37**, 529 (1961). – 10. Davis, R. E., A. J. Woodliff, M. J. Austr. **2**, 1070 (1971). – 11. Dent, C. E., A. Richens, D. J. P. Rowe, T. C. B. Atamp, Brit. med. J. **4**, 69 (1970). – 12. Charlton, R. W., P. Jacobs, H. Seftel, T. H. Bothwell, Brit. med. J. **11**, 1427 (1964). – 13. Dobbins, W. O., Gastroenterology **54**, 1193 (1968). – 14. Coscino, J. J., S. Waxman, V. Herbert, Amer. J. Med. **48**, 562 (1970). – 15. Fordtran, J. S., T. W. Locklear, Amer. J. Dig. Dis. **11**, 503 (1966). – 16. Heatley, N. G., Antibiotic. Med. **2**, 33 (1956). – 17. Hedberg, D. L., M. W. Gordon, B. C. Glueck, Amer. J. Psychiat. **122**, 933 (1966). – 18. Heinrich, H. C., K. H. Opitz, E. E. Gabbe, Klin. Wschr. **52**, 493 (1974). – 19. Heizer, W. D., A. L. Warshaw, T. A. Waldman, Amer. Int. Med. **68**, 839 (1968). – 20. Hirsch, H. A., M. Finland, Amer. J. Med. Sci. **237**, 693 (1959). – 21. Horwitt, M. K., C. C. Harvey, Ch. H. Dahm, Amer. J. Clin. Nutr. **28**, 403 (1975). – 22. Horwitz, D., W. Lovenberg, K. Engelman, A. Sjoerdsma, J. Amer. med. Ass. **188**, 1108 (1964). – 23. Houston, J. B. G. Levy, Nature **225**, 78 (1975). – 24. Hunter, J., J. D. Maxwell, D. A. Stewart, Y. Parsons, R. Williams, Brit. Med. J. **4**, 202 (1971). – 25. Hurwitz, A., D. Schlozman, Amer. Rev. Respir. Dis. **109**, 41 (1974). – 26. Kalbfleisch, J. M., R. D. Lindeman, H. E. Ginn, W. O. Smith, J. Clin. Invest. **47**, 1411 (1963). – 27. Kasper, A., Bibl. Nutritio et Dieta **11**, 23 (1969). – 28. Klein, I. O., L. D. Sabath, M. Finland, Amer. J. Med. Sci. **245**, 399 (1963). – 29. Klein, I. O., M. Finland, C. Wilcox, Amer. J. Med. Sci. **245**, 544 (1963). – 30. Kraft, D., D. v. Herrath, K. Schaefer, Münch. Med. Wschr. **116**, 1579 (1974). – 31. Lester, D., L. A. Greenberg, Quart. Stud. Alcohol **13**, 553 (1952). – 32. Lim, P., E. Jacob, Metabolism N.Y. **21**, 1045 (1972). – 33. Lindenbaum, J., Ch. S. Lieber, Nature **224**, 806 (1969). – 34. Lindenbaum, J., N. Whitehead, F. Regner, Amer. J. Clin. Nutr. **28**, 346 (1975). – 35. Margen, S., J. S. King, Amer. J. Clin. Nutr. **28**, 392 (1975). – 36. Martin, H. E., F. K. Bauer, Proc. R. Soc. Med. **55**, 912 (1962). – 37. MacDonald, R. A., R. N. M. MacSween, Ann. N. Y. Acad. Sci. **165**, 156 (1969). – 38. MacDonald, H., V. A. Place, H. Falk, Chemotherapia (Basel) **12**, 282 (1967). – 39. McLean, A. E. M., H. G. Vershuren, Brit. J. exp. Path. **50**, 22 (1969). – 40. McCall, C. E., N. H. Steibigel, M. Finland, Amer. J. Med. Sci. **254**, 144 (1967). – 41. McCollister, R. J., E. B. Flink, M. D. Lewis, Amer. J. Clin. Nutr. **12**, 415 (1963). – 42. McCollister, R., A. S. Prasad, R. P. Dol, E. B. Flink, J. Lab. Clin. Med. **52**, 928 (1958). – 43. Magee, P. N., K. Y. Lee, Biochem. J. **91**, 35 (1964). – 44. Mardones, R. J., N. Segovia, E. Onfray, Arch. Biochem. (N.Y.) **9**, 401 (1946). – 45. Mardones, R. J., Quart. J. Stud. Alcohol **12**, 563 (1951). – 46. Mardones, R. J., Ann. N.Y. Acad. Sci. **57**, 788 (1954). – 47. Michel, J. C., R. J. Sayer, W. M. M. Kirby, J. Lab. Clin. Med. **36**, 623 (1950). – 48. Nuessle, W. F., F. C. Norman, H. E. Miller, J. Amer. med. Ass. **192**, 726 (1965). – 49. Prasad, A. S., D. Oberleas, I. A. Halsted, J. Lab. Clin. Med. **66**, 508 (1965). – 50. Prasad, A. S., K. Y. Lei, D. Oberleas, K. S. Moghissi, J. C. Stryker, Amer. J. Clin. Nutr. **28**, 385 (1975). – 51. Prasad, A. S., D. Oberleas,

- K. Y. Lei, K. S. Moghissi, J. C. Stryker, Amer. J. Clin. Nutr. **28**, 377 (1975). – 52. Proskuryakowa, M. G., Antibiotici (Moscow) **15**, 1019 (1970). – 53. Reidenberg, M. M., Renal Function and Drug Action, pp. 9–11 (Philadelphia 1971). – 54. Renier, E., M. Patterson, Clin. Res. **14**, 49 (1966). – 55. Reinken, L., O. Dapunt, H. Kammerlander, Int. Z. Vitaminforsch. **43**, 20 (1973). – 56. Richens, A. D., J. F. Rowe, Brit. Med. J. **4**, 73 (1970). – 57. Sabbath, L. D., J. O. Klein, M. Finland, Amer. J. Sci. **246**, 129 (1963). – 58. Schreiner, J., W. A. Altemeier, Surg. Gynec. Obstet. **114**, 9 (1962). – 59. Schroeder, H., M. Fuchs, Klin. Wschr. **33**, 278 (1955). – 60. Schwarz, W. B., A. S. Relman, J. clin. Invest. **32**, 258 (1953). – 61. Smith, J. L., G. A. Goldsmith, J. D. Lawrence, Nutr. **28**, 371 (1975). – 62. Streiff, R. R., J. Amer. Med. Ass. **214**, 105 (1970). – 63. Thomson, A., H. Baker, C. M. Leevy, Amer. J. Clin. Nutr. **21**, 537 (1968). – 64. Thomson, A., H. Baker, C. M. Leevy, J. Lab. Clin. Med. **76**, 34 (1970). – 65. Tomasulo, P. A., R. M. H. Kater, F. L. Iber, Amer. J. clin. Nutr. **21**, 134 (1968). – 66. Talbott, G. D., O. Gander, Maryland St. med. J. **23**, 81 (1974). – 67. Vallee, B. L., W. E. C. Wacker, A. F. Bartholomay, F. L. Hoch, Ann. intern. Med. **50**, 1077 (1959). – 68. Wagner, J. G., E. Novak, N. C. Patel, Amer. J. Med. Sci. **256**, 25 (1968). – 69. Williams, R. T., Ditoxication mechanisms (London 1959). – 70. Wolfe, S. M., M. Victor, Ann. N.Y. Acad. Sci. **162**, 973 (1969). – 71. Wong, D. T., L. C. Terriere, Biochem. Pharmacol. **14**, 375 (1965). – 72. Wood, J. H., Lancet **1967/2**, 212.

Anschrift des Verfassers:

Professor Dr. med. Georg Czok,  
Pharmakologisches Institut der Universität Hamburg,  
Martinistraße 52, D-2000 Hamburg 20