

Zeitschrift für Ernährungswissenschaft

Journal of Nutritional Sciences

Journal des Sciences de la Nutrition

Band 17

Heft 3

September 1978

Z. Ernährungswiss. 17, 129-139 (1978)
© 1978 Dr. Dietrich Steinkopff Verlag, Darmstadt
ISSN 0044-264 X

Pharmakologisches Institut der Universität Hamburg

Arzneimittel und Vitaminversorgung*)

G. Czok

(Eingegangen am 15. Juni 1978)

Arzneimittel können vor allem bei peroraler Aufnahme gar nicht so selten mit der Ernährung interferieren. Dies wird insbesondere dann ernstere Folgen haben, wenn Arzneimittel die Versorgung des Körpers mit essentiellen Nahrungsfaktoren, also beispielsweise mit Vitaminen, beeinträchtigen. Ein derartiger Effekt kann auf unterschiedliche Art und Weise zustande kommen. So können Arzneimittel die Resorption von Vitaminen im Darm im hemmenden Sinn und/oder deren Ausscheidung aus dem Organismus im fördernden Sinne beeinflussen. Arzneimittel können aber darüber hinaus auch dadurch einen Vitaminmangelzustand erzeugen, daß sie mit der Verwertung von Vitaminen im Körper in irgendeiner Weise interferieren. Eine genauere Kenntnis derartiger Arzneimittelwirkungen ist aber deshalb besonders wichtig, weil sich damit auch bestimmte therapeutische Konsequenzen ergeben. So wird man beispielsweise bei Anwendung von Arzneimitteln, die nachweislich bei bestimmten Vitaminen Mangelzustände auslösen können, die betreffenden Vitamine zusätzlich und in höherer Dosierung verabreichen und dadurch die Störungen in der Vitaminversorgung verhindern können.

Im folgenden soll auf einige Vitamine näher eingegangen werden, bei denen eine Interaktion mit Arzneimitteln beobachtet werden konnte. Hierbei soll, soweit dies möglich ist, auch auf die dabei beteiligten Wirkungsmechanismen näher eingegangen werden.

Thiamin, früher auch Vitamin B_1 oder Aneurin genannt, enthält einen Pyrimidin- und einen Thiazolring und wird von Pflanzen oder Mikroorganismen synthetisiert. Nach Aufnahme mit der Nahrung wird Thiamin rasch vom Darm resorbiert – die normalen Blutspiegel betragen etwa 1 $\mu\text{g}/100 \text{ ml}$ – und in der Leber durch das Enzym Thiaminkinase in Thiaminpyrophosphat, die eigentliche Wirkform, übergeführt.

Thiaminpyrophosphat ist das Coenzym für die Dekarboxylierung von α -Ketosäuren und die Transketolaserreaktion. Thiamin wird in der Niere

*) Herrn Prof. Dr. Dr. K. Lang zum 80. Geburtstag gewidmet.

dephosphoryliert und als freies Vitamin oder in konjugierter Form als Sulfatester im Harn ausgeschieden (Lang 1974).

Die wünschenswerte Höhe der Thiaminzufuhr beträgt nach den Empfehlungen der DGE für Männer 1,6 und für Frauen 1,4 mg pro Tag (DGE 1975). Die tatsächliche Thiaminaufnahme ist jedoch im Vergleich dazu keineswegs als optimal und wünschenswert zu bezeichnen. Sie betrug nämlich laut Ernährungsbericht der DGE 1976 für die Jahre 1973-1975 bei Männern und Frauen nur 1,08 bzw. 0,96 mg pro Tag. Bei dieser Sachlage wird somit bei Arzneimitteln, die in irgendeiner Weise mit Thiamin interferieren, ganz besonders auf sich entwickelnde Thiaminmängelzustände zu achten sein.

Thiamin ist empfindlich gegen Erhitzen, so daß bereits beim Kochen der Speisen Thiaminverluste von 30-50 % auftreten können. Thiamin zeigt ferner eine große Labilität und daher leichte Zerstörbarkeit in neutraler oder alkalischer Lösung. Wegen dieser Eigenschaft kann aber die Anwendung von Antazida sich ungünstig auf die Thiaminversorgung auswirken. Von den Antazida dürften die vom neutralisierenden Typ wie z. B. Natriumbikarbonat, Kalziumkarbonat, Magnesiumoxyd, Magnesium-peroxyd besonders nachteilig sein, da hier vor allem bei höherer Dosierung der pH-Wert des Magensaftes bis zum Neutralpunkt oder sogar bis in den schwach alkalischen Bereich verschoben werden kann. Die Antazida vom adsorbierenden Typ wie Aluminiumhydroxygel oder Dimagnesium-trisilikathydrat sind in dieser Hinsicht sicher weniger bedenklich, da hier noch eine gewisse Restazidität bestehen bleibt. Es wäre allerdings durchaus denkbar, daß diese Gruppe der Antazida auch Thiamin adsorptiv zu binden vermag und dadurch seine Verwertung im Organismus beeinträchtigt.

Thiamin ist ebenfalls empfindlich gegenüber oxydierenden Einflüssen. Es wird daher leicht zerstört durch schweflige Säure oder durch Sulfite, die bei der Erzeugung und Verarbeitung von Lebensmitteln eine Rolle spielen.

Es sei in diesem Zusammenhang noch auf bestimmte in Tieren und Pflanzen vorkommende Inhaltsstoffe verwiesen, welche Thiamin zerstören und damit eine Antithiaminwirkung entfalten können. So wurde in rohem Fisch eine Thiaminase, d. h. ein thiaminspaltendes Enzym, gefunden, bei dessen Einwirkung auf Thiamin die Bruchstücke 2-Methyl-4-amino-oxymethylpyrimidin und 4-Methyl-5-oxyäethylthiazol gebildet werden. Man wurde auf dieses Enzym erstmals dadurch aufmerksam, als man rohen Fisch in größerer Menge auf Silberfuchsfarmen verfütterte. Die Tiere erkrankten an einer Lähmung (Chastek-Paralyse); sie konnten nur schlecht und schwerfällig mit den Hinterbeinen laufen. Später kam es zu Muskelkrämpfen, beschleunigter Atmung und Herzaktion, d. h. zu Erscheinungen, wie sie bei einem experimentellen B₁-Mangel (Beri-Beri) der Tauben und Ratten beobachtet werden (Lang 1974).

Bestimmte Pflanzen, z. B. Adlerfarnkraut (*Pteridium aquilinum*) vermögen die Thiaminwirkung deutlich zu hemmen, d. h. einen Antithiamineffekt zu entfalten. Als wirksamer Pflanzeninhaltsstoff wurde Kaffeesäure (3,4-Dihydroxyzimtsäure) festgestellt. Darüber hinaus war nachzuweisen, daß auch eine große Zahl anderer o-Diphenole wie z. B. Brenzkatechin,

3,4-Dihydroxybenzoësäure, 3,4-Dihydroxyzimtsäure, Trihydroxyzimtsäure, 3,4-Dihydroxyphenylalanin, 3,4-Dihydroxyphenolessigsäure und Chlor-3,4-Dihydroxyphenylalanin, 3,4-Dihydroxyphenylessigsäure und Chlorogensäure einen derartigen thiamininaktivierenden Effekt entfalten (Somogyi und Bönische 1969). Bei In-vitro-Versuchen konnte weiterhin eine Inaktivierung von Thiamin durch Kaffeeaufgüsse nachgewiesen werden, was angesichts des relativ hohen Chlorogensäuregehalts von Kaffee nicht verwunderlich ist (Bönische und Czok 1969). Das in der Therapie von Leber- und Gallenkrankheiten verwendete Cynarin ist eine 1,5-Dicaffeoylchinasäure, d. h. nahe verwandt mit Chlorogensäure und damit gleichfalls verächtig, Thiamin zu zerstören.

Vom Alkohol ist seit langem bekannt, daß es unter seinem Einfluß, insbesondere aber nach chronischer Zufuhr, zu einem Thiaminmangel im Organismus kommen kann. Die dabei zugrundeliegenden Mechanismen konnten allerdings erst in neuerer Zeit aufgeklärt werden. Der durch Alkoholzufuhr hervorgerufene Thiaminmangel ist danach auf zwei verschiedene Ursachen zurückzuführen. Einmal bewirkt Äthanol, wie durch Versuche mit ^{35}S -markiertem Thiamin nachgewiesen werden konnte, eine deutliche Hemmung der Resorption von Thiamin aus dem Darm ins Blut (Thomson and Leevy 1972). Zum anderen kommt es aber ganz allgemein nach diuretisch wirkenden Stoffen, und dazu muß ja auch der Alkohol gerechnet werden, zu einer erhöhten Ausscheidung des gut wasserlöslichen Thiamins über den Harn. Da unter diesen Bedingungen die Thiaminkonzentration des Harns deutlich ansteigt, wird vermutet, daß Äthanol in der Niere neben einer erhöhten glomerulären Filtration auch eine verminderte tubuläre Rückresorption von Thiamin bewirkt (Kasper 1969). Interessanterweise fanden sich nach dem Ernährungsbericht 1976 bei Frauen mit stärkerem Genußmittelkonsum (Nikotin, Alkohol, Kaffee) ebenfalls überdurchschnittlich häufig niedrige Meßwerte für die Thiaminversorgung.

Unter Pyridoxin oder der Vitamin-B₆-Gruppe werden drei Verbindungen zusammengefaßt, welche die gleiche Vitaminwirksamkeit haben und im Stoffwechsel gegenseitig ineinander umgewandelt werden können. Es sind dies Pyridoxol, Pyridoxal und Pyridoxamin. Diese Verbindungen werden in neutraler oder alkalischer Lösung durch Lichteinwirkung rasch zerstört. Pyridoxal ist außerdem im Gegensatz zu Pyridoxol und Pyridoxamin auch gegen Hitze empfindlich. In tierischen Nahrungsmitteln sind hauptsächlich Pyridoxal und Pyridoxamin, in pflanzlichen dagegen Pyridoxol enthalten. Die eigentliche Wirkform im Organismus ist Pyridoxalphosphat; Pyridoxol und Pyridoxamin werden vorher zu Pyridoxal oxidiert. Pyridoxalphosphat wirkt im Körper als Koenzym und ist u. a. beteiligt bei der Transaminierung und Dekarboxylierung von Aminosäuren, bei der Synthese von δ -Aminolävulinsäure und ferner von Bedeutung für den Stoffwechsel von Tryptophan (Lang 1974).

Bei Pyridoxin bzw. der Vitamin-B₆-Gruppe ist die derzeitige Aufnahme in der Bundesrepublik mit der Nahrung nach dem Ernährungsbericht 1976 durchaus optimal und überschreitet deutlich die wünschenswerte Zufuhr von 2 mg/Tag. Es gibt allerdings eine Reihe von Arzneimitteln, die mit Pyridoxin interferieren und auf diese Weise einen entsprechenden

Vitaminmangelzustand hervorrufen können. Es sind dies in erster Linie einige in der Tbc-Behandlung eingesetzte Arzneimittel, und zwar Isoniazid (= INH) und Thiosemicarbazid. Diese Arzneimittel können bei höherer Dosierung auf zweierlei Weise einen Vitamin-B₆-Mangelzustand erzeugen. Sie erhöhen einmal die Ausscheidung dieses Vitamins über den Harn und bilden ferner mit Pyridoxalphosphat Hydrazonkomplexverbindungen, was eine Inaktivierung des Vitamins zur Folge hat (Dickerson and Labadarios 1972). Da bei der Tbc gleichzeitig ein gesteigerter Eiweißumsatz vorliegt, könnte auch ein erhöhter Bedarf an Vitamin B₆ bestehen und auf diese Weise das Auftreten dieser Mangelzustände begünstigt werden. Als Folge eines Mangels von Vitamin B₆ werden hauptsächlich Neuritiden, d. h. entzündliche Nervenveränderungen, beobachtet. Mitunter können sogar Krämpfe auftreten. Ein Auftreten von Krämpfen fand man übrigens auch bei Säuglingen, wenn sie mit Milchpräparaten ernährt wurden, in denen Vitamin B₆ durch Hitzebehandlung weitgehend zerstört worden war (May 1954, Coursin 1961). Die erhöhte Krampferregbarkeit dürfte dadurch zustande kommen, daß γ -Aminobuttersäure und Serotonin, welche bekanntlich einen zentraldämpfenden Effekt hervorrufen, in unzureichender Menge gebildet werden. Der Grund hierfür ist aber die im Vitamin-B₆-Mangel nur schlecht durchführbare Dekarboxylierung von Glutaminsäure zu γ -Aminobuttersäure bzw. von 5-Hydroxytryptophan zu 5-Hydroxytryptamin (= Serotonin). Um ein Auftreten der hier aufgezeigten Vitamin-B₆-Mangelzustände zu verhindern, wird daher vorgeschlagen, eine Behandlung mit INH (Isoniazid) oder Thiosemicarbazid nur mit gleichzeitiger Zugabe hoher Dosen von Pyridoxin (150–450 mg/Tag) durchzuführen.

Frauen, die regelmäßig Kontrazeptiva einnehmen, klagen oft über Kopfschmerzen, Konzentrationsschwäche, Reizbarkeit, Schlafstörungen und Depression, und man ist geneigt, auch hier diese Störungen auf einen Vitamin-B₆-Mangel zurückzuführen. Dafür spricht vor allem die gute Beeinflussung derartiger Störungen durch Verabreichung von Vitamin B₆. Die Kontrazeptiva bewirken möglicherweise eine Störung des Tryptophanstoffwechsels. In diesem Zusammenhang wird eine Zunahme des Enzyms Tryptophanoxygenase diskutiert, wodurch dann weniger des vorhandenen Tryptophans in 5-Hydroxytryptamin (= Serotonin) umgewandelt werden dürfte. Die Abnahme des Tryptophangehalts im Blut und die Verminderung der Gehirnkonzentration an Serotonin könnten dann die nach Kontrazeptiva zu beobachtenden zentralnervösen Störungen auslösen (Adams et al. 1973).

Interessanterweise gibt es aber auch ein Beispiel, wo ein Arzneimittel bei gleicher Aufnahme größerer Mengen von Pyridoxin sogar völlig wirkungslos werden kann. Es handelt sich um L-Dopa, das zur Behandlung der Parkinson-Krankheit verwendet wird. Die Parkinson-Krankheit, gekennzeichnet durch Fingertremor, Gesichtsstarre und Steifigkeit der Muskulatur, beruht auf einem Mangel an Dopamin in bestimmten basalen Hirnkerngebieten. Zur Behandlung verwendet man L-Dopa, weil es leicht die Bluthirnschranke passiert. Anschließend erfolgt im Gehirn die Umwandlung in Dopamin durch Dekarboxylierung. Wird aber L-Dopa zusammen mit größeren Mengen von Pyridoxin eingenommen, so wird

L-Dopa entweder überhaupt nicht oder nur in verschwindend kleinen Mengen ins Gehirn gelangen, da dann L-Dopa bereits in der Peripherie zu Dopamin dekarboxyliert wird. Dopamin vermag aber im Gegensatz zu L-Dopa nicht die Bluthirnschranke zu passieren. Bei Behandlung mit L-Dopa sollten daher über die übliche Zufuhr von 2 mg/Tag hinausgehende Pyridoxinmengen nicht aufgenommen werden. Neuerdings ist außerdem L-Dopa noch zusätzlich mit einem Dekarboxylasehemmer kombiniert, um möglichst einen peripheren Abbau zu Dopamin zu verhindern (Dickerson and Labadarios 1972).

Nicotinsäure und *Nicotinsäureamid* sind in gleicher Weise als Vitamin wirksam; beide Substanzen werden als *Niacin* bezeichnet. Da der Körper Nicotinsäure auch aus Tryptophan bilden kann, sind bei der Versorgung mit Niacin

ein exogener Anteil (Nahrung) und
ein endogener Anteil (Tryptophanstoffwechsel)

zu unterscheiden. Niacinbedarf bzw. wünschenswerte Zufuhr werden in Niacinäquivalenten angegeben:

$$\begin{aligned} 1 \text{ Niacinäquivalent} &= 1 \text{ mg Nicotinsäure} \\ &= 60 \text{ mg Tryptophan.} \end{aligned}$$

Für den Erwachsenen beträgt die wünschenswerte Niacinzufuhr 17 Niacinäquivalente. Dies kann durch Zufuhr von 7 mg Niacin + dem in 60 g Protein enthaltenen Tryptophan gedeckt werden.

Nicotinsäure wirkt im Körper in Form der Koenzyme NAD und NADP (Lang 1974).

Niacinmangel führt zur Pellagra. Die wichtigsten Symptome sind Erytheme und Pigmentierungen an Gesicht, Hals und Extremitäten, entzündliche Veränderungen im Bereich des Verdauungstraktes mit Durchfällen und Blutungen und schließlich Schädigungen des zentralen und peripheren Nervensystems, die sich in Ataxie, Reflexstörungen, Lähmungen und epileptoiden Anfällen äußern.

Nach Behandlung mit INH (Isoniazid) wurden pellagraähnliche Erscheinungen beobachtet. Sie konnten durch kombinierte Behandlung mit Niacin und Pyridoxin zum Verschwinden gebracht werden. Der Niacinmangel ist hier sekundäre Folge eines Pyridoxinmangels, da Pyridoxin zur Umwandlung von Tryptophan in Nicotinsäure erforderlich ist. Die Entwicklung einer Pellagraerkrankung ist besonders zu befürchten, wenn die INH-Behandlung unter einer Niacin-armen Kost erfolgt (Dickerson and Labadarios 1972). Man könnte in solchen Fällen, abgesehen von einer zusätzlichen Zufuhr von Niacin, auch den Rat geben, täglich mehrere Tassen Bohnenkaffee zu trinken. In der Kaffeebohne ist nämlich Trigonellin enthalten, das beim Röstprozeß in großem Umfang in Nicotinsäure umgewandelt wird. Eine Tasse Kaffee enthält etwa 1-2 mg Nicotinsäure, so daß bei einer täglichen Aufnahme von 4-5 Tassen 20-25 % des Niacinbedarfs gedeckt werden könnten (Czok 1977).

Ascorbinsäure (Vitamin C) kann, abgesehen von den Primaten, dem Meerschweinchen und einigen Vogelarten, von allen Tierspezies im eige-

nen Stoffwechsel gebildet werden. Die wichtigsten Funktionen der Ascorbinsäure im Organismus sind u. a. die folgenden:

1. Beteiligung bei Hydroxylierungen (Umwandlung von Prolin in Hydroxyprolin, von Dopamin in Noradrenalin, von Tryptophan in 5-Hydroxytryptophan)
2. Beteiligung beim Einbau von Eisen in Ferritin
3. Beteiligung beim Elektronentransport
4. Beteiligung bei Hydrierung von Folsäure zu Tetrahydrofolsäure.

Bei schwerem Ascorbinsäuremangel, der heute aber nicht mehr beobachtet wird, kommt es zur bekannten Erkrankung an Skorbut.

Die wünschenswerte Zufuhr an Ascorbinsäure wird von der DGE mit 75 mg pro Tag angegeben. Ein erhöhter Bedarf an Ascorbinsäure besteht bei einigen Krankheiten (Tuberkulose, Schilddrüsenüberfunktion, Magen-Darm-Ulcera, malignen Tumoren) ferner während der Schwangerschaft und der Stillperiode (Crandon et al. 1961, Goldsmith 1961).

Nach Tetracyclinen wurde eine Erniedrigung der Ascorbinsäurekonzentration in Leukozyten beobachtet (Dickerson and Labadarios 1972). Rauchen bewirkte gleichfalls eine deutliche Senkung des Ascorbinsäureblutspiegels, bei starken Rauchern bis zu 50 %. Der Wirkungsmechanismus ist unbekannt. In vitro wird nämlich Ascorbinsäure durch Nicotin nicht beeinflußt (Calder et al. 1963). – Hohe Dosierungen von Ascorbinsäure, wie sie besonders zur Prophylaxe von Erkältungen und Schnupfen von Pauling 1972 empfohlen wurden (4–5 g/Tag und mehr), können auch unerwünschte Auswirkungen haben. So wird unter diesen Bedingungen ein saurer Harn ausgeschieden. Dies hat aber zur Folge, daß gleichzeitig verabreichte sauer reagierende Arzneimittel wie z. B. Salicylsäure oder Sulfonamide verzögert ausgeschieden werden. Es ist dann mit einer verstärkten und verlängerten Arzneimittelwirkung zu rechnen und unter Umständen sogar eine Ausfällung und Konkrementbildung in der Niere zu befürchten. Umgekehrt werden basisch reagierende Arzneimittel wie etwa Amphetamin oder trizyklische Antidepressiva nach hoher Ascorbinsäurezufuhr beschleunigt über den Harn ausgeschieden, so daß unter Umständen eine zu schwache und zu kurz anhaltende Wirkung zu erwarten ist.

Da außerdem beim Abbau von Ascorbinsäure auch Oxalsäure entsteht, muß auch mit einer erhöhten Oxalurie und unter Umständen mit der Entstehung von Oxalatsteinen gerechnet werden (Lamden and Chrystowski 1954).

Eine erhöhte Ausscheidung von Ascorbinsäure ist nach bestimmten Arzneimitteln, und zwar nach Salicylaten, Antipyrin, Atropin, Barbituraten und Sulfonamiden, beobachtet worden (Jawetz 1968).

Durch Ascorbinsäurezufuhr in hoher Dosierung kann auch die Biotransformation eines gleichzeitig verabreichten Arzneimittels beeinflußt werden. Dies war für Salicylamid nachzuweisen, das im Organismus ebenso wie Ascorbinsäure in großem Umfang sulfatiert wird. Bei hoher Ascorbinsäurezufuhr verminderte sich die Ausscheidung von Salicylamid-sulfat im Harn, während die Ausscheidung von Salicylamid-glukuronid zunahm (Houston and Levy 1975).

Werden hohe Dosierungen von Ascorbinsäure zusammen mit den Hauptmahlzeiten eingenommen, so wird das gleichzeitig zugeführte Vitamin B₁₂ in großem Umfang zerstört. Die Zerstörung betrug bis zu 95 % wenn 500 mg Ascorbinsäure aufgenommen wurden. Es ist somit die Entstehung einer B₁₂-Hypovitaminose bei längerer hochdosierter Ascorbinsäurezufuhr durchaus gegeben (Herbert and Jacob 1974).

Folsäure = Pteroylglutaminsäure

Die Bezeichnung wird auf alle Verbindungen angewandt, die einen Pteridinring, eine p-Aminobenzoësäure und einen oder mehrere Glutaminsäurereste enthalten. Die Aufnahme erfolgt meist in Form von Pteroylpolyglutaminsäure. Dann kommt es zum Abbau durch Konjugasen zu Pteroylmonoglutaminsäure (= Folsäure). Anschließend erfolgen Hydrierungen, zunächst durch Folatreduktase zu 7,8-Dihydrofolsäure und schließlich durch 7,8-Dehydrofolatreduktase zu 5,6,7,8-Tetrahydrofolsäure, welche die eigentliche Wirkform darstellt. Tetrahydrofolsäure ist als Coenzym bei der enzymatischen Aktivierung von Einkohlenstoffeinheiten, bei ihrer oxydativen und reduktiven Umwandlung ineinander und ihrer Übertragung auf verschiedene Akzeptoren beteiligt.

Die Folsäureaufnahme mit der Nahrung beträgt etwa 150–200 µg; darüber hinaus erfolgt noch eine Synthese von Folsäure durch Darmbakterien. Bei Folsäuremangel kommt es zur Megaloblasten-Anämie, zu Schleimhautveränderungen in der Mundhöhle und im Magen-Darm-Trakt und entzündlichen Hautveränderungen.

Nach langdauernder Aufnahme von Kontrazeptiva wurden erniedrigte Folatkonzentrationen im Serum nachgewiesen und auch Fälle von Megaloblastenanämie beschrieben. Über den dabei zugrundeliegenden Wirkungsmechanismus der Kontrazeptiva bestehen bis jetzt nur gewisse Vermutungen. Eine besagt, daß die Kontrazeptiva mit der Resorption der Nahrungsfolate interferieren. Da die Nahrungsfolate aber in der Regel als Pteroylpolyglutaminsäuren vorliegen, muß zwecks Resorption zuvor ihre Umwandlung durch Konjugasen in Pteroylmonoglutaminsäure erfolgen. Die Wirkung der Kontrazeptiva könnte demnach durch einen hemmenden Einfluß auf die Konjugasen zustande kommen. In diesem Sinne spricht auch die Beobachtung, daß Pteroylmonoglutaminsäure sehr schnell und quantitativ, Pteroylpolyglutaminsäure jedoch nur zu 50 % vom Darm resorbiert wird. Da andere Untersucher unter dem Einfluß von Kontrazeptiva neben erniedrigten Folatkonzentrationen im Serum auch eine erhöhte Ausscheidung von Formiminoglutaminsäure im Harn feststellen konnten, wird eine Störung des Folatstoffwechsels bei gleichzeitiger Einnahme von Kontrazeptiva vermutet (Dickerson and Labadarios 1972).

Die Antikonvulsiva, d. h. Stoffe, welche Krampfanfälle verhüten, wie Phenobarbital, Phenytoin oder Primidon, sind weitere Arzneimittel, bei deren Anwendung das Auftreten einer Megaloblastenanämie beobachtet wurde. Da hierbei ein Mangel an Vitamin B₁₂ nicht nachzuweisen war, mußte auch bei diesen Arzneimitteln eine Interaktion mit Folsäure vermutet werden (Dickerson and Labadarios 1972). So fanden Davis und Woodliff 1971 in 47 % bzw. 68 % mit Antikonvulsiva behandelten Männern bzw. Frauen deutlich erniedrigte Serumfolatkonzentrationen. Bei der Auslösung

eines Folsäuremangels durch Antikonvulsiva wird ebenfalls eine Hemmwirkung auf die Folatkonjugase angenommen, darüber hinaus soll aber eine noch nicht näher bekannte Störung des Folatstoffwechsels vorliegen.

Einen Folsäuremangel kann man ferner durch die Folsäureantagonisten Aminopterin (4-Aminofolsäure) und Amethopterin (4-Amino-10-methylfolsäure) auslösen. Beide Verbindungen hemmen die 7,8-Dihydrofolatreduktase und verhindern damit die Umwandlung zu Tetrahydrofolsäure, d. h. zur aktiven Wirkform. Die Folsäureantagonisten werden in der Tumorbehandlung zur Hemmung des Zellwachstums verwendet. Bei chronischer Anwendung ist an die Entwicklung einer Megaloblastenanämie zu denken, die dann durch Gaben von Tetrahydrofolsäure zu behandeln wäre (Dickerson and Labadarios 1972).

Vitamin B₁₂ (Cyanocobalamin)

Das Cobalamin ist ein Corrinderivat und unterscheidet sich dadurch vom Porphyrinringssystem, daß die 4 Pyrrolringe nur über 3 Methingruppen verknüpft und teilweise hydriert sind. Cobalamin besitzt ein zentrales Cobaltatom, an das ohne Änderung der biologischen Wirkung eine Cyano-, Hydroxylgruppe oder ein Wassermolekül bzw. ein Nitrit-, Chlorid- oder Sulfatrest gebunden sein kann. Aquocobalamin soll die physiologische Speicherform des Vitamins darstellen. Vitamin B₁₂ wird von Bakterien, nicht jedoch von höheren Pflanzen und Tieren synthetisiert. Seine Resorption erfolgt erst im unteren Dünndarmabschnitt und ist an die Anwesenheit des „intrinsic factor“ gebunden. Der „intrinsic factor“ wird im Magen gebildet. Er verbindet sich mit Vitamin B₁₂ unter Bildung eines Vitamin-B₁₂-„intrinsic-factor“-Komplexes, der dann im Ileum resorbiert wird. Der Tagesbedarf des Menschen an Vitamin B₁₂ beträgt etwa 2,5 µg. Bei unzureichender Versorgung mit Vitamin B₁₂, bedingt durch Fehlen des „intrinsic factor“, kommt es zu Störungen in der Blutbildung, einer perniziösen Anämie und zu pathologischen Veränderungen im Zentralnervensystem, die sich in einer Degeneration der Hinter- und Seitenstränge des Rückenmarks äußern.

Für zahlreiche Arzneimittel konnte nachgewiesen werden, daß sie die Resorption von Vitamin B₁₂ beim Menschen zu hemmen vermögen, wenn sie in höherer Dosierung und über längere Zeit verabreicht werden. Ein derartiger Hemmeffekt auf die Vitamin-B₁₂-Resorption konnte beispielsweise für die als Antidiabetika verwendeten Biguanide (Herbert 1972), ferner für Alkohol (Lindenbaum et al. 1973), p-Aminosalicylsäure (Toskes and Deren 1972), Kontrazeptiva (Wertalik et al. 1972) und Tabakrauch (Foulds et al. 1969) nachgewiesen werden. Bei der Ratte führten Cycloheximid (Yeh and Shils 1969) und Phenobarbital (Hui et al. 1972) zu Störungen der Vitamin-B₁₂-Resorption. Darüber hinaus können auch Antibiotika wie etwa Neomycin durch Schädigung der Darmflora eine verringerte Resorption von Vitamin B₁₂ bedingen. Dieser Effekt könnte aber möglicherweise auch dadurch zustande kommen, daß eine unter diesen Bedingungen sich entwickelnde abnorme Darmflora selbst das mit der Nahrung zugeführte Vitamin B₁₂ verbraucht, so daß dann für die Resorption nur noch wenig oder überhaupt kein Vitamin B₁₂ mehr zur Verfügung steht (Coscino et al. 1970). Die Resorption von Vitamin B₁₂ kann auch durch

Gerbstoffe wie z. B. Tanninsäure verschlechtern werden, da dann unresorbierbare Komplexe aus Vitamin B₁₂, Tannin und den Glykoproteiden des Darmsaftes entstehen (Carrera et al. 1974).

Bemerkenswerterweise können bestimmte Arzneimittel die Resorption von Vitamin B₁₂ sogar begünstigen und deutlich verbessern. Ein derartiger Effekt ist nach Verabreichung von Histamin, Coffein oder coffeinhaligem Kaffee beobachtet worden (Desai et al. 1973). Histamin und Coffein führen bekanntlich zu einer Anregung der Magensekretion, dabei wird aber gleichzeitig der „intrinsic factor“ in vermehrtem Umfang gebildet und freigesetzt und somit die Voraussetzungen für eine optimale Resorption von Vitamin B₁₂ gegeben. Da die Säurebildung im Magen und damit auch die Sekretion des „intrinsic factor“ besonders häufig bei älteren Personen vermindert und unzureichend ist, sollte man in solchen Fällen die regelmäßige Aufnahme von Kaffee empfehlen. Dabei wäre aber, von der erhöhten Resorptionsrate von Vitamin B₁₂ abgesehen, auch eine verbesserte Magenverdauung insbesondere von Eiweißsubstanzen wegen der Aktivierung des Pepsins zu erwarten.

Bei den fettlöslichen Vitaminen A (Retinol), D (Calciferol), E (Tocopherol) und K (Phyllochinon) ist vor allem dann eine stark herabgesetzte Resorption aus dem Magen-Darm-Trakt zu erwarten, wenn Abführmittel mit Paraffinum liquidum über längere Zeit genommen werden. Es können dann unter Umständen auch entsprechende Vitaminmangelscheinungen auftreten, und zwar bei Vitamin A Nachtblindheit und Blendungsempfindlichkeit, bei Vitamin D Knochenerweichungen, bei Vitamin E Muskelschwund und Störungen im Leberstoffwechsel und bei Vitamin K Störungen der Blutgerinnung (Krondl 1970).

Eine verringerte Resorption von Vitamin A und E ist gleichfalls bei der Behandlung mit Cholestyramin festgestellt worden (West and Lloyd 1975). Im Gegensatz hierzu fanden sich erhöhte Serumkonzentrationen an Vitamin A und E, wenn Kontrazeptiva genommen wurden (Smith et al. 1975).

Die Antikonvulsiva, beispielsweise Phenobarbital oder Diphenylhydantoin, können in besonderer Weise mit Vitamin D interferieren und dadurch eine Knochenerweichung, eine sogenannte Osteomalazie, hervorrufen (Kraft et al. 1974). Um diesen Effekt besser verstehen zu können, seien die derzeitigen Vorstellungen zum biochemischen Wirkungsmechanismus von Vitamin D vorangestellt (Norman 1974).

Vitamin D kann mit der Nahrung entweder als Vitamin D₂ (= Ergocalciferol) oder als Vitamin D₃ (= Cholecalciferol) aufgenommen werden. Darüber hinaus vermag der Organismus aber auch selbst in gewissem Umfang Vitamin D₃ zu synthetisieren. Vitamin D₃ entsteht dabei aus Cholesterin durch Dehydrierung zu 7-Dehydrocholesterin, das unter UV-Bestrahlung in der Haut in Vitamin D₃ (Cholecalciferol) übergeht. Vitamin D₃ wird dann durch die Mikrosomen der Leber zu 25-Hydroxy-cholecalciferol und schließlich in der Niere zu 1,25-Dihydroxycholecalciferol, der eigentlichen Wirkform des Vitamins, hydroxyliert. Unter dem Einfluß von 1,25-Cholecalciferol wird in der Darmschleimhaut ein spezifisches calcium-bindendes Protein gebildet, das zusammen mit einer calciumabhängigen ATPase die Calciumresorption bewirkt. Am Knochen kommt es dann zu

einer Mineralisierung, d. h. einer Einlagerung von Calcium und Phosphat. Bei normalem oder erhöhtem Blut-Calcium-Spiegel werden anstelle von 1,25-Cholecalciferol 24,25-Dihydroxycholecalciferol bzw. 1,24,25-Trihydroxycholecalciferol gebildet, die eine erheblich geringere biologische Wirksamkeit aufweisen. Das Auftreten von Knochenerweichungen nach Verabreichung von Antikonvulsiva ist wie folgt zu erklären: Die Antikonvulsiva bewirken in den Lebermikrosomen eine Enzyminduktion, d. h. eine erheblich gesteigerte Synthese arzneimittelabbauender Enzyme. Dies hat aber zur Folge, daß Vitamin D₃ nach Hydroxylierung zu 25-Hydroxycholecalciferol anschließend in weitere inaktive Metaboliten umgewandelt wird, die über die Galle ausgeschieden werden. Unter dem Einfluß der Antikonvulsiva wird somit die eigentliche Wirkform von Vitamin D, nämlich 1,25-Dihydroxycholecalciferol in verringertem Umfang gebildet, wodurch schließlich das Auftreten von Knochenerweichungen ausgelöst wird.

Vitamin K ist für die Bildung verschiedener Gerinnungsfaktoren notwendig und dabei vor allem bei der Synthese von Prothrombin von Bedeutung. Ein Vitamin-K-Mangel lässt sich durch Vitamin-K-Antagonisten erzeugen, zu denen die Cumarine gehören. Diese Substanzen werden in der Therapie verwendet, um die Gerinnungsfähigkeit des Blutes herabzusetzen und die Entstehung von Thrombosen zu verhindern. Bei der Anwendung von Cumarinen als Antikoagulanzien sollten daher Präparate und auch Nahrungsmittel mit einem hohen Gehalt von Vitamin K (z. B. Spinat, Blumenkohl) vermieden werden (Koch-Weser, Sellers 1971).

Zusammenfassung

Arzneimittel werden meistens peroral, d. h. über den Magen-Darm-Kanal zugeführt. Damit besteht die Möglichkeit einer Interaktion mit Nahrungsinhaltsstoffen, die aber dann bedeutsam sein dürfte, wenn essentielle Nahrungsfaktoren wie z. B. Vitamine betroffen sind. Für die Vitamine können sich dann folgende Auswirkungen ergeben: eine vorzeitige Zerstörung bzw. Inaktivierung, eine gehemmte Resorption aus dem Magen-Darm-Kanal oder eine quantitativ und qualitativ veränderte Metabolisierung. Anhand von Beispielen werden derartige Auswirkungen von Arzneimitteln auf wasserlösliche und fettlösliche Vitamine aufgezeigt.

Summary

Since most of the drugs are taken orally via the gastrointestinal tract, interactions with food ingredients may lead to alterations in the intake of essential dietary factors. With regard to vitamins the following effects have been demonstrated: early decomposition resp. inactivation, decreased absorption or a qualitatively and quantitatively modified metabolism. Examples of such changes are given with regard to water- and lipid-soluble vitamins.

Literatur

- Adams, P. W., Y. Wynn, D. P. Rose, M. Seed, J. Polkard, R. Strong, Lancet 1973/I, 897-904. - Bönicke, R., G. Czok, 4. Colloque Internat. sur la Chimie des Cafés (Amsterdam 1969). - Calder, J. H., R. C. Curtis, H. Fore, Lancet 1974/I, 556 (1963). - Carrera, G., S. Mitjavila, R. Derache, C. R. Acad. Sci. (Paris) Sér. D., 278, 153-156. - Coscino, J. J., S. Waxman, V. Herbert, Amer. J. Med. 48, 562 (1970). - Coursin, D. B., Amer. J. clin. Nutrit. 9, 304 (1961). - Crandon, J. H.,

R. Lennihan Jr., S. Mikal, A. E. Reis, Ann. N.Y. Acad. Sci. **92**, 246-267 (1961). - Czok, G.: Z. Ernährungswiss. **16**, 248-255 (1977). - Davis, R. E., A. J. Woodliff, M. J. Austr. **2**, 1070 (1971). - Desai, H. G., M. P. Zaveri, F. P. Antia, Gastroenterology **65**, 694-700 (1973). - DGE: Deutsche Gesellschaft f. Ernährung; Empfehlungen für die Nährstoffzufuhr (Frankfurt/Main 1975). - Dickerson, J. W. T., D. Labadarios, Nutrition **26**, 297-303 (1972). - Ernährungsbericht 1976, DGE e. V., Frankfurt/Main. - Foulds, W. S., I. A. Chrisholm, J. Bronte-Steward, Brit. J. Ophthal. **53**, 393 (1969). - Goldsmith, G. A., Ann. N.Y. Acad. Sci. **92**, 230-245 (1961). - Herbert, V., Ann. intern. Med. **76**, 140 (1972). - Herbert, V., E. Jacob, J. Amer. med. Ass. **230**, 241 (1974). - Houston, J. B., G. Levy, Nature **255**, 78-79 (1975). - Hui, Y. H., H. Reyes, G. M. Briggs, Fed. Proc. 56th Ann. Meeting, Abstr. 2929 (1972). - Javetz, E., Ann. Rev. Pharmacol. **8**, 151 (1968). - Kasper, A., Bibl. Nutritio et Dieta **11**, 23-29 (1969). - Koch-Weser, J., E. M. Sellers, N. Engl. J. Med. **285**, 487 (1971). - Kraft, D., D. v. Herrath, K. Schaefer, Münch. Med. Wschr. **116**, 1579-1584 (1974). - Krondl, A., Canad. Med. Ass. J. **103**, 360-364 (1970). - Lamden, M. P., G. A. Chrystowski, Proc. Soc. Exp. Biol. Med. **85**, 190 (1954). - Lang, K., Biochemie der Ernährung, 3. Aufl. (Darmstadt 1974). - Lindenbaum, J., J. R. Saha, N. Shea, C. S. Lieber, Gastroenterology **64**, 762 (1973). - May, C. D., Pediatr. **14**, 269 (1954). - Norman, A. W., Münch. Med. Wschr. **116**, 1585-1598 (1974). - Pauling, L., Vitamin C und der Schnupfen (Weinheim 1972). - Smith, J. L., G. A. Goldsmith, J. D. Lawrence, Amer. J. Clin. Nutr. **28**, 371-376 (1975). - Thomson, A. A., C. M. Leevy, Clin. Sci. **43**, 153-163 (1972). - Somogyi, J. C., R. Bönicke, Internat. J. Vit. Res. **39**, 65-73 (1969). - Toskes, P. P., J. J. Deren, Gastroenterology **62**, 1232 (1972). - Wertalik, L. F., E. N. Metz, A. F. Lo Buglio, J. Amer. med. Ass. **221**, 1371 (1972). - West, R. J., J. K. Lloyd, GUT **16**, 93-98 (1975). - Yeh, S. D., M. E. Shils, Proc. Soc. exp. Biol. **130**, 1260 (1969).

Anschrift des Verfassers:

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