

## Interaktionen von Arzneimitteln und Ernährung

Interaktionen zwischen Arzneimitteln und der Ernährung werden in der öffentlichen Gesundheit stark unterschätzt und kaum wahrgenommen. Das gilt besonders für ältere Menschen, bei denen Multi-Morbidität und Polypharmazie sowie Fehl- oder Mangelernährung häufig vorkommen.

Viele Vitamine und andere Mikronährstoffe sind essentiell und haben zentrale Funktionen im Stoffwechsel mit vielen positiven Wirkungen. Die Interaktionen mit Arzneimitteln und eine unzureichende Verfügbarkeit können jedoch zu kritischen Störungen im Stoffwechsel und klinisch relevanten Beeinträchtigungen führen. Bisher sind mögliche Interaktionen von Arzneimitteln untereinander breit anerkannt, dies gilt jedoch nicht für Interaktionen mit der Ernährung, die in der klinischen Routine nicht etabliert sind. Das Medizinische Zentrum der Universität Groningen führte im April 2016 im Rahmen eines Programms zum gesunden Altern einen Workshop über diese Interaktionen durch.

Experten präsentierten die neuesten Ergebnisse und diskutierten die Rolle der Ernährung im Alter, mit dem Fokus auf Menschen, die pharmazeutische Therapien erhalten. In einer Übersicht werden die wichtigsten Ergebnisse sowie Ausblicke auf die Forschung und

Maßnahmen für die öffentliche Gesundheit vorgestellt. Dabei wird gefordert, dass in die Entwicklung von Medikamenten auch die Ernährung und mögliche Interaktionen einbezogen werden. Man kann ihnen oftmals vorbeugen oder sie sind zu kurieren, wenn sie im frühen Stadium erkannt werden. Mehr Kenntnisse dazu tragen zur verbesserten Gesundheit und zum Wohlbefinden der Patienten bei. Bei der Forschung über Arzneimittel-Ernährungs-Interaktionen könnte eine Klassifizierung helfen. Sie muss den Einfluss von Übergewicht und Fehlerernährung auf Arzneimittelwirkungen, den Einfluss der Ernährung allgemein, den Einfluss von spezifischen Nährstoffen und/oder Nahrungsergänzungen auf Arzneimittelwirkungen berücksichtigen.

Gleiches gilt für die Wirkungen von Arzneimitteln auf den Nährstoffstatus mit seinen Makro- und Mikronährstoffen. Einige der vielen, möglichen Interaktionen werden mit Beispielen vorgestellt.

## Folat-Status bei Frauen im gebärfähigen Alter

Bei unzureichender Folat-Versorgung von Frauen in der frühen Zeit der Schwangerschaft entsteht ein erhöhtes Risiko für Neuraltubendefekte und andere Entwicklungsstörungen beim Fötus. Folsäure-Ergänzungen vor und während der frühen Schwangerschaft könnten solche Defekte senken. Sie tragen allein oder kombiniert mit anderen Mikronährstoffen zur Prävention solcher Schäden bei und sind sicher. Eine Dosis-Wirkungs-Studie zeigte für die Folatwerte in den roten Blutzellen bei der Schwangerschaft, dass Werte von  $\geq 906$  nmol/L (=400 ng/mL) den besten Schutz vor dem Neuraltubendefekt boten. Dabei wurde mit der erhöhten Folsäure-Einnahme von 0,4 mg täglich die Verdoppelung der Folatwerte in den roten Blutzellen erreicht. Dies könnte die Rate von Neuraltubendefekten nahezu halbieren. Tatsächlich nehmen nur relativ wenig

Frauen Folsäure-Ergänzungen in der perikonzeptionellen Periode, erschwerend wirkt, dass der Folat-Status bei Frauen allgemein gering ist. Empfehlungen beziehen daher nicht nur Frauen mit Kinderwunsch in die Folsäure-Ergänzungen ein, sondern beziehen sich auf alle Frauen im gebärfähigen Alter, die schwanger werden können, da rund die Hälfte der Schwangerschaften ungeplant ist. Die Einnahme sollte möglichst einen Monat vor einer möglichen Konzeption beginnen. Berücksichtigt werden müssen u.a. Hinweise, dass die Einnahme oraler Kontrazeptiva den Folat-Status verringern kann, wobei die Ursache dafür nicht genau bekannt ist. Frauen, die orale Kontrazeptiva einnehmen, haben z.B. eine normale Folat-Absorption, jedoch eine erhöhte Clearance und Urinausscheidung von Folat.

## Vitamine D und K zur Prävention von Verkalkungen

Vaskuläre Verkalkungen sind ein komplexer Prozess, die durch das Interagieren von Pro- und Kontra-Faktoren geregelt werden. Die Vitamine D und K beeinflussen diesen Prozess. Tierstudien zeigten, dass Vitamin D eine Schlüsselrolle bei der Prävention von vaskulären Verkalkungen spielt. Übermäßige Gaben führten jedoch zur erhöhten Verkalkung. Ähnliche Wirkungen wurden bei Patienten

beobachtet, z.B. in der PREVENT-Kohorte: Eine inverse Verbindung wurde zwischen 25(OH)D und dem Risiko für Bluthochdruck beobachtet, das Gegenteil war beim aktiven Metaboliten 1.25(OH)<sub>2</sub>-Vitamin D der Fall. Wurde letzteres gesenkt, verringerte sich das Risiko für den Bluthochdruck. Grundsätzlich gilt, dass bei Älteren die Vitamin D-Defizienz mit einem höheren Risiko für die kardiovas-

kuläre Mortalität verbunden ist. Über den Bedarf der allgemeinen Bevölkerung von Vitamin D wird immer wieder diskutiert. Eine Cochrane Meta-Analyse mit Daten aus 56 kontrollierten Studien und mehr als 95.000 Teilnehmern zeigte, dass Cholecalciferol (D3), jedoch nicht Ergocalciferol (D2), Alfacalcidol oder Calcitriol, die Mortalität über längere Zeiten der Behandlung (im Mittel 4,4 Jahre) verringerten. Im Gegensatz dazu vermutete eine neuere Meta-Analyse die begrenzte Wirkung von Vitamin D-Ergänzungen auf andere Körperprozesse, die nicht das Skelett betreffen. Die Methodik dieser Studie wurde jedoch stark kritisiert. Auch Studi-

## Omega-3-Fettsäuren

Die herkömmliche Forschung richtete sich vor allem auf die Aufnahme von Fischöl mit EPA und DHA, wobei es methodische Probleme gibt. Befragungen liefern oft unzureichende Daten, Tabellen sind oft veraltet, Probleme der Bioverfügbarkeit werden oftmals ignoriert. Daher wundert es nicht, dass es bisher keine übereinstimmenden Empfehlungen zu den marinen Omega-3-Fettsäuren gibt. Der Gehalt vieler Zellen an EPA und DHA wird in den Erythrozyten reflektiert, daher wird Erythrozyten-EPA+DHA als Biomarker genutzt. Ein Standardverfahren mit geringer analytischer Variabilität wurde mit dem HS-Omega-3 Index erstellt. Er ist repräsentativ für Herz- und Brustgewebe, Nieren, zerebraler Cortex, Leber, Lungen und Darmgewebe. Der Zielbereich beim HS-Omega-3 Index wurde mit 8-11 % EPA plus DHA in den Gesamterthrozyten-Fettsäuren definiert. Geringere Werte sind mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Krankheiten und die Gesamtmortalität verbunden. Zusammen mit konventionellen Risikofaktoren liefert der HS-Omega-3 Index wichtige Informationen. Menschen mit einem mittleren Risiko für kardiovaskuläre Krankheiten können damit zuverlässiger einem hohen oder niedrigeren Krankheitsrisiko zugeordnet werden.

Kritisiert werden einige Meta-Analysen zu langen Interventionen, in denen EPA und DHA kardiovaskuläre Ereignisse und Sterblichkeitsraten nicht verringern konnten. In diesen Studien wurden EPA und DHA häufig als Kapseln zum Frühstück gegeben, was deren Bioverfügbarkeit verringerte. Außerdem wurden viele Teilnehmer einbezogen, ohne am Studienbeginn die EPA- und DHA-Werte zu untersuchen. Große inter-individuelle Schwankungen der Aufnahme von EPA und DHA waren nicht bekannt, was die Ergebnisse beeinträchtigte. Studien über die Wirkungen von EPA und DHA auf die Hirngesundheit hatten bei höheren Dosierungen deutlich bessere Ergebnisse (z.B. > 750 mg DHA/Tag). Auch eine Reihe anderer Krankheitsrisiken sind mit einem geringen HS-Omega-3 Index oder geringen Werten von EPA und DHA verbunden, z.B. Schlaganfälle, Osteoporose, rheumatoide Arthritis, Psychopathologie sowie Aggressionen oder verzögert auftretende

## Protonenpumpenhemmer und das Mikrobiom

Das Mikrobiom ist ein komplexes Ökosystem, u.a. wichtig für das Immunsystem und den Stoffwechsel. Es wird von vielen Faktoren beeinflusst, z.B. neben Genen, Lebensstil, Arzneimitteln auch von der Ernährung und ihren Metaboliten. Die Wirkung der Interaktionen auf die Entwicklung von Krankheiten ist noch nicht ausreichend bekannt,

en zu Vitamin K lassen vermuten, dass die Gabe eine erfolgreiche Strategie sein könnte, um kardiovaskuläre Risiken zu verringern. Bisher ist jedoch wenig über das Zusammenspiel von Vitamin D und K in Beziehung auf die vaskuläre Verkalkung bekannt. Eine neue Testmethode (Serum Calcification Propensity Assay) könnte künftig Studien über Verkalkungsrisiken verbessern. Eine integrierte Ernährungsintervention, einschließlich der Berücksichtigung von Vitamin D- und K-Defizienzen, kann möglicherweise ein sehr guter Ansatz sein, um vaskuläre Verkalkungen zu verzögern und kardiovaskuläre Prognosen für Hochrisikopatienten zu verbessern.

Muskelschmerzen. Da die Nahrungsquellen für EPA und DHA zunehmend aus der Ernährung verschwinden und die endogene Synthese nicht möglich ist, werden Defizit-Symptome häufiger. So zeigten einige nationale Statistiken einen geringen HS-Omega-3 Index unter dem Zielbereich von 8-11 % bei >80 % der Bevölkerung.

Das oft angeführte Dogma, dass für gesunde Menschen mit normaler Ernährung Nahrungsergänzungen unnötig sind, ist hier völlig falsch. Die Gesundheit von Herz, Gehirn und anderen Organen hängt auch von einem genügenden EPA- und DHA-Status ab. Der verbreitete Einsatz von Lipid-senkenden Therapien mit Statinen kann die Vorkommen von kardiovaskulären Krankheiten und das Risiko für koronare Ereignisse senken. Die aggressive Senkung von LDL-Cholesterin durch Statine ist jedoch mit dem Risiko für verringerte mehrfach ungesättigte Fettsäuren verbunden. Das betrifft auch die gesunden Wirkungen von Ergänzungen mit Omega-3-Fettsäuren. Der Einsatz von Statinen kann ein Faktor sein, der zu Defiziten bei Omega-3-Fettsäuren beiträgt. Das Restrisiko von kardiovaskulären Ereignissen nach der Statin-Therapie könnte zum Teil durch den geringen Omega-3-Status von Patienten erklärt werden.

Ein weiterer, klinisch signifikanter Effekt für die meisten kardiovaskulären Ereignisse wurde für Omega-3-Fettsäuren bei Patienten mit Statin-Therapie beobachtet. Obwohl Statine als eine führende Therapie zur Senkung von kardiovaskulären Risiken eingeführt wurden, scheint es möglich zu sein, diese Risiken durch Omega-3-Fettsäuren zu verringern. Einige Fallberichte haben jedoch die Sorge hervorgerufen, dass hohe Dosen von Omega-3-Fettsäuren Blutungen verstärken können. Dies konnte durch klinische Daten in verschiedenen Studien nicht nachgewiesen werden. Obwohl eine klinisch relevante Interaktion zwischen Arzneien, die die Plättchenfunktionen und/oder das Gerinnungssystem beeinflussen und Omega-3-Fettsäuren angeführt wurden, unterstützen systematische Daten dies bisher nicht.

auch wenn es zahlreiche Studien dazu gibt. So wurde z.B. erkannt, dass Arzneimittel wie Protonenpumpenhemmer, Statine und Antibiotika die Zusammensetzung des Mikrobioms beeinträchtigen. Vor allem Übergewichtige, Ältere und Patienten mit nicht-alkoholischer Fettleber oder Steatohepatitis, Reizdarm und entzündlichen Darmkrankhei-

ten erhalten diese Medikamente. Eine Meta-Analyse zeigte, dass der Einsatz zu einem Anstieg von 65 % von mit Clostridium difficile verbundener Diarrhö führte. Eine weitere Meta-Analyse zeigte, dass Protonenpumpenhemmer das Risiko für Salmonellen, Campylobacter und anderen Darminfektionen erhöhten. Der Einsatz dieser Medikamente ist mit wesentlichen Veränderungen im Mikrobiom verbunden, besonders mit geringerer Bakterienvielfalt. Auch Antibiotika wirken sich negativ auf das Mikrobiom aus. Bekannt sind z.B. verringerte Vorkommen von Bifido-Bakterien (B. longum und adolescentes etc.). Dennoch ist z.B. in den Niederlanden der Effekt von Protonenpumpenhemmern stärker, weil Antibiotika seltener verabreicht werden.

Insgesamt kann die Vernachlässigung von Ernährungsfaktoren zu einer fehlenden Effektivität der pharmakologischen Therapie führen. Das gilt auch für Standardtherapien, die durch Studien untersucht und in geltende Richtlinien aufgenommen sind. Erforderlich ist ein Paradigmenwechsel in Richtung auf die Einbeziehung der Ernährung in die Arzneimittelentwicklung von Beginn an über die klinischen Untersuchungen bis zur Überwachung nach der Einführung. Bei Berichten über Nebenwirkungen sollte dem Bezug zur Ernährung mehr Aufmerksamkeit gewidmet werden. Generell sollten Mediziner, Pharmakologen Forscher etc. über mehr Kenntnisse in der Ernährung verfügen.

Quelle

Péter Szabolcs et al., Public health relevance of drug-nutrition interactions. In: European Journal of Nutrition Vol. 56, Supplement 2, 2017, S. 23-36, doi: 10.1007/s00394-017-1510-3.

## Vitamin D3-Hochdosen könnten bei jungen Frauen die Fertilität erhöhen

Das Anti-Müller-Hormon (AMH) ist ein parakriner Regulator der Ovarfollikel. Vitamin D reguliert die AMH-Produktion in vitro, seine Rolle als Regulator der Ovar-AMH-Bildung ist umstritten. Eine Studie zeigt, dass hoch dosiertes Vitamin D über die AMH-Regulation die Fertilität von Frauen steigern könnte.

Wenn Vitamin D die Ovar-AMH-Produktion tatsächlich beeinflusst, könnte ein akuter Anstieg in den Vitamin D-Werten zu einem direkten Anstieg in den zirkulierenden AMH-Werten führen. Diese Hypothese untersuchten neuseeländische Forscher in einer randomisierten, doppelblinden Studie mit 49 Frauen im Alter von 18 bis 25 Jahren. Die Studie wurde im beginnenden Frühling durchgeführt, wenn die Marker der Vitamin D-Werte meist ihren Tiefpunkt erreichen.

Die Frauen nahmen entweder eine Dosis von 50.000 I.E. Vitamin D3 (n = 27) oder ein Placebo (n = 22) ein. Ihre anfänglichen 25(OH)D-Werte lagen bei 42 von 49 Frauen unter den Werten von 75 nmol/L, entsprechend dem saisonalen Tiefpunkt der Vitamin D-Werte. Alle Frauen mit den Vitamin D-Gaben zeigten innerhalb

eines Tages einen kräftigen Anstieg im Serum-25(OH)D, wobei der Anstieg über eine Woche anhielt. Die zirkulierenden AMH-Werte der Frauen mit Vitamin D3 nahmen progressiv während der folgenden Woche zu, mit einem durchschnittlichen Anstieg von  $12,9 \pm 3,7\%$  (n = 24). Die Studie unterstützt die Annahme, dass Vitamin D positive Wirkungen auf die Fertilität von Frauen haben kann, wozu die Regulierung der Ovar-AMH-Werte beitragen könnte.

Quelle

Nicola A. Dennis et al., Acute Supplementation with High Dose Vitamin D3 Increases Serum Anti-Müllerian Hormone in Young Women. In: Nutrients Vol. 9, Nr. 7, 2017, doi: 10.3390/nu9070719.

### ... und ein Hinweis von PreventNetwork:

Für empfindliche Personen bieten internationale Hersteller hypoallergene Mikronährstoff-Produkte an. Z.B. mit hochgereinigten Omega-3-Fettsäuren in ausgewogenem Verhältnis von EPA/DHA zur optimalen Dosierung, sowie Vitamin D und K, auch in flüssiger Form zur gezielten Dosierung, an (z.B. von Thorne Research).