



# Zur Regulierung der Fließeigenschaft des Blutes mit dem wässrigen Tomatenextrakt Fruitflow®

Sigrun Chrubasik-Hausmann<sup>1</sup>, Paul Erne<sup>2</sup>

## ► Kardioprotektion mit synthetischen Gerinnungshemmern

Seit mehr als 100 Jahren wird Acetylsalicylsäure (ASS) zur Rezidivprophylaxe für kardiovaskuläre Komplikationen eingesetzt (1). Die Primärprävention wird zwar immer wieder diskutiert, doch gibt es noch keinen finalen Konsens (2). Die kardioprotektive ASS-Dosis inaktiviert die Cyclooxygenase in den Thrombozyten bis zu 95% und hemmt die durch Arachidonsäure stimulierte Blutplättchenaggregation irreversibel (partielle Gerinnungshemmung). Das Ausmaß dieser Hemmung liegt zwischen 0 und 100%. Andere Mechanismen der

Thrombozytenaggregation werden durch ASS nicht beeinflusst. Arachidonsäure ist kein potentes Stimulans der Plättchenaggregation, verstärkt nur die Wirkung anderer Plättchenaggregationsstimulanzien. Bis zu 30% der Bevölkerung profitieren unter der Einnahme von ASS nicht von einer Blutverdünnung (1). Es wird vermutet, dass sich die Cyclooxygenase regeneriert, oder dass eine Isoform der Cyclooxygenase gebildet wird (3).

Noch immer ist strittig, welche ASS-Dosis im Bereich zwischen 75 und 325 mg/d verabreicht werden sollte, um bei minimalen unerwünschten Wirkungen (v.a. Blutun-

gen im Magen-Darmtrakt [2]) den größten Effekt auf die Blutgerinnung zu erhalten. Deshalb kommt heute nach Implantation eines koronaren Stents oft eine Kombination aus synthetischen Gerinnungshemmern (ASS plus Clopidogrel) oder Clopidogrel allein zum Einsatz. Clopidogrel ist ein Prodrug, das bei der Resorption durch Cytochrom-P450-3A4 und anschließende Hydrolyse in die aktive Wirksubstanz verstoffwechselt wird. Diese blockiert irreversibel die Bindung von ADP an dessen Thrombozytenrezeptor, sodass die ADP-abhängige Thrombozytenaktivierung über den Glykoprotein-IIb/IIIa-Rezeptorkomplex unterbleibt. Ein Antidot gibt es nicht. Als unerwünschte Wirkung treten häufig Blutungen auf und gelegentlich eine Kardiomyopathie. Auch unter Clopidogrel wird bei etwa 20% der Patienten eine Therapieresistenz beobachtet (4). Die Verwendung von Prasugrel, einem weiteren Thienopyridin, soll in ausgewählten Situationen (z.B. Nicht-ST-Hebungsinfarkt) den anderen Gerinnungshemmern überlegen sein.

## ► Mediterrane Ernährung

Unter einer an Tomaten reichen mediterranen Ernährung ist nicht nur die Mortalität aufgrund kardiovaskulärer Ereignisse geringer als unter anderen Ernährungsweisen, sondern auch die Gesamtmortalität (5). Dies auch bei Patienten, die ein hohes kardiovaskuläres Risiko besitzen (6).

## ZUSAMMENFASSUNG

Mehrere Studien weisen darauf hin, dass ein standardisierter wässriger Tomatenextrakt zur primären und sekundären Prävention kardiovaskulärer Ereignisse geeignet ist. Denn die Inhaltsstoffe im Extrakt hemmen verschiedene Wege der Thrombozytenaggregation und nicht nur einen Weg der Gerinnungskaskade wie die synthetischen Thrombozytenaggregationshemmer Acetylsalicylsäure oder Clopidogrel. Es besteht kein Zweifel daran, dass unter einer mediterranen Ernährung, die reich an Tomaten ist, das Risiko für kardiovaskuläre Komplikationen geringer ist als unter anderen Ernährungsformen. Aufgrund der experimentellen und klinischen Datenlage wurde dem wässrigen, lycopinfreien Tomatenextrakt Fruitflow® (Firma DSM) von der Europäischen Behörde für Lebensmittelsicherheit (EFSA) die gesundheitsbezogene Wirkung „Regulierung der Fließeigenschaft des Blutes“ zuerkannt. Seine Inhaltsstoffe modulieren die Plättchenfunktion an verschiedenen zellulären Strukturen der Thrombozyten. Die Summe dieser Einzelwirkungen ist für die Aktivierung der Gerinnungshemmung verantwortlich. Dabei hemmt der Tomatenextrakt den für die gerinnungshemmende Wirkung von Acetylsalicylsäure verantwortlichen Stoffwechselweg nur schwach. Deshalb ist unter Einnahme von Fruitflow® nicht mit dem Auftreten schwerwiegender unerwünschter Wirkungen zu rechnen. Weitere Studien sind erforderlich, um die Wirksamkeit und Sicherheit von Fruitflow® unter Langzeiteinnahme zu belegen.

## Schlüsselwörter

Tomatenextrakt, Fruitflow®, Nahrungsergänzung, Health Claim, Gerinnungshemmung

<sup>1</sup> Medizinisches Zentrum, CH-7310 Bad Ragaz und Institut für Rechtsmedizin, Universität Freiburg, D-79104 Freiburg

<sup>2</sup> Cardiovasc-Gemeinschaftspraxis, Hirslanden, Klinik St. Anna, St. Annastr. 32, CH-6006 Luzern

Die Tomate ist ein Nachtschattengewächs, das ursprünglich in Südamerika heimisch war (Abb. 1). Die rote Farbe der Tomate wird durch den Inhaltsstoff Lycopin hervorgerufen, der zur Stoffgruppe der Carotinoide gehört. Pflanzliche Farbstoffe sind Radikalfänger, aber die antioxidative Wirkung der Tomate geht über die des Lycopins hinaus (7). Dies weist darauf hin, dass auch andere Inhaltsstoffe der Tomate an der antioxidativen Wirkung und weiterer gesundheitlich vorteilhafter Wirkungen beteiligt sind (7).

Ein wässriger Extrakt aus der Tomate reduzierte in vitro die ADP- und kollagenstimulierte Plättchenaggregation dosisabhängig, ohne dass das zyklische AMP an der Wirkung beteiligt war (8). Bei Mäusen hemmte ein konzentrierter Saft aus Tomaten eine durch Laserstrahlen induzierte Thrombose (9). Eine Pilotstudie mit 20 Diabetikern (43–82 Jahre) zeigte, dass durch tägliche Zufuhr von 250 ml eines konzentrierten, lycopinfreien Tomatensafts (entsprechend einer Entwicklungsstufe von Fruitflow®) über 3 Wochen die kollagenstimulierte Plättchenaggregation um 27% reduziert wurde (10).



Abb. 1: Eine der ersten Tomaten-Darstellungen in Europa: der „Goldapfel“ im „Kreutterbuch“ des Pietro Andrea Mattioli (1500–1577). Ausgabe von 1590. Digitalisat der Universität Straßburg.

### ➤ Kardiovaskuläre Prävention durch Lycopin nicht eindeutig

Lycopin besitzt keine Vitamin-A-Wirkung, es wirkt antioxidativ, blutfettsenkend und entzündungshemmend. Da Lycopin experimentell auch prothrombotische Faktoren hemmt, wurde es als Kandidat für die Therapie kardiovaskulärer Erkrankungen behandelt (11). Aus einer kürzlich erschienenen Übersichtsarbeit zur Prävention kardiovaskulärer Komplikationen mit Lycopin geht hervor, dass trotz vielversprechender Hinweise aus epidemiologischen und experimentellen Arbeiten die klinischen Studien die präventive Wirkung der Lycopinzufuhr nicht zweifelsfrei belegen konnten (12).

### ➤ Der wässrige Tomatenextrakt Fruitflow®

Thrombozyten können durch verschiedene biochemische Stimulanzen aktiviert werden, z.B. durch Arachidonsäure, Kollagen, ADP etc. Bei einer Screeninguntersuchung fiel auf, dass ein Saft aus Tomaten hauptsächlich die ADP- und kollageninduzierte Thrombozytenaggregation bis zu 70% hemmen konnte (13). Diese partielle Beeinflussung der Gerinnung war bei Extrakten aus anderen Früchten wie Grapefruit, Melone oder Erdbeere wesentlich geringer. Der gerinnungshemmende Wirkstoff fand sich im Fruchtfleisch der Tomate und hier insbesondere in der gelblichen Flüssigkeit um die Samen der Tomaten. Die Inhaltsstoffe waren wasserlöslich und relativ wärmostabil (13). Die wesentlichen, für die blutverdünnende Wirkung verantwortlichen Substanzklassen sind Nukleoside/Nukleotide, Polyphenole und Flavonoide. Der wässrige Extrakt enthält kein Lycopin.

Die Nahrungsergänzung Fruitflow® wird aus sonnengereiften, gentechnikfreien Tomaten (*Lycopersicon esculentum* Mill.) hergestellt und ist auf einen Mindestgehalt der für die biologische Wirkung relevanten Fraktionen standardisiert (HPLC-Finger-Print). Gemäß der Europäischen Behörde für Lebensmittelsicherheit (European Food Safety Authority, EFSA) werden als Tagesdosis 3 g in Form von Sirup oder 150 mg Pulver in Tabletten oder anderen galeni-

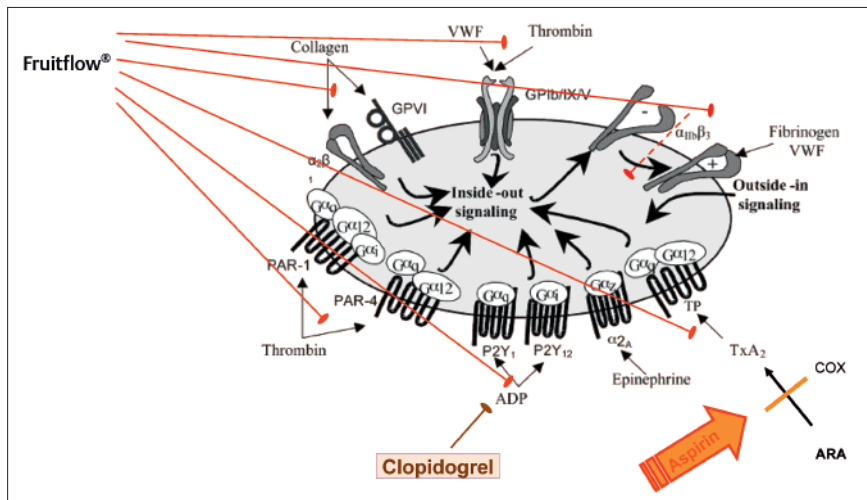
schen Formen mit je 200 ml Flüssigkeit empfohlen. Die Äquivalenz der beiden galenischen Zubereitungen wurde in einer Studie belegt (unveröffentlichte Daten\*). Die durchgeführten Studien legen nahe, dass der wässrige Tomatenextrakt v.a. zur primären Prävention kardiovaskulärer Ereignisse geeignet ist, weil durch die verschiedenen Inhaltsstoffe im Tomatenextrakt unterschiedliche Wege der Thrombenbildung gehemmt werden (low dose multi target effects) und die Wirkung reversibel ist.

### ➤ Belege zur Wirksamkeit von Fruitflow®

Gesundheitsbezogene Angaben auf Nahrungsergänzungsmitteln (Health Claims) bedürfen der Zustimmung der EFSA. Auf der Grundlage von 3 veröffentlichten und 5 noch unveröffentlichten klinischen Studien\* sowie 7 experimentellen Studien wurde dem Tomatenextrakt Fruitflow® die Wirkung „Maintenance of healthy blood flow“ („Regulierung der Fließeigenschaft des Blutes“) zuerkannt (14, 15).

In einer randomisierten, einfachblinden Studie wurde Fruitflow® in einer 6 Tomaten entsprechenden Wirkstoffdosis bei 27 Versuchspersonen im Cross-over-Design gegen Placebo getestet. Drei Stunden nach der Einnahme des Verums war die durch ADP und Kollagen stimulierte Thrombozytenaggregation ex vivo in vitro signifikant gehemmt. Dabei war es egal, ob der Extrakt in 50 oder 200 ml Flüssigkeit verabreicht wurde. Die ADP-stimulierte Hemmung der Thrombozytenaggregation ging mit einer Hemmung der Expression der Glykoproteine GPIIb/IIIa und von P-Selektin einher. Es ist bekannt, dass das Integrin GPIIb/IIIa die Plättchenaggregation stimuliert und dass P-Selektin die Thrombozytenaggregate stabilisiert. Placebo hatte keine nachweisbare Wirkung auf die Gerinnung. Die Thromboplastin- sowie die Prothrombinzeit wurden durch den Tomatenextrakt nicht beeinflusst, was darauf schließen lässt, dass das Präparat die Plättchenfunktion moduliert,

\* Die unveröffentlichten Studien liegen der Europäischen Behörde für Lebensmittelsicherheit EFSA und Autorin SCH vor, sie werden in Kürze von O'Kennedy und Mitarbeitern publiziert.



**Abb. 2:** Der wässrige Tomatenextrakt Fruitflow® hemmt verschiedene Wege in der Gerinnungskaskade (ARA Arachidonsäure, COX Cyclooxygenase, TxA<sub>2</sub> Thromboxan A<sub>2</sub>). Modifiziert nach (17).

das extrinsische System der Gerinnung jedoch nicht beeinflusst. Blutungen wie bei Einnahme von Gerinnungshemmern sind daher nicht zu befürchten (16) (Abb. 2). Inzwischen wurde in einer weiteren Studie belegt, dass die gerinnungshemmende Wirkung nach Einmalgabe von Fruitflow® mehr als 12 Stunden anhält, nach 18 und 24 Stunden aber nicht mehr nachweisbar war (unveröffentlichte Daten\*).

In einer randomisierten placebokontrollierten Cross-over-Studie, in die 90 Versuchspersonen eingeschlossen wurden, konnte gezeigt werden, dass die Hemmung der ADP-stimulierten Thrombozytenaggregation dosisabhängig war. Standardisierter Extrakt entsprechend 6 Tomaten war wirksamer als Extrakt entsprechend 2 Tomaten. Die Hemmung war in den Subgruppen mit erhöhter HomocysteinKonzentration im Plasma und erhöhtem C-reaktivem Protein stärker als bei Personen ohne erhöhte kardiovaskuläre Risikomarker. Die Extraktdosis entsprechend 2 Tomaten senkte die ADP-stimulierte Plättchenaggregation um 8% (7,5 µMol ADP/l) bzw. 13% (3 µMol/l) und die durch Kollagen stimulierte Plättchenaggregation um 15%. Bei etwa der Hälfte der Teilnehmer war die Plättchenaggregation nur partiell gehemmt, entweder bei der ADP- oder bei der Kollagenstimulation. Die globale Gerinnungshemmung betrug 8–25%. Drei der 90 Patienten reagierten weder auf ADP noch auf Kollagen, die Non-Responderrate war somit sehr gering (18).

In einer weiteren doppelblinden kontrollierten Cross-over-Studie an 22 Patienten wurde die Wirksamkeit von Fruitflow® (Tagedosis entsprechend 2–3 Tomaten) über 4 Wochen untersucht. Es fand sich nach 2 und 4 Wochen eine Steady-State-Hemmung der ADP-stimulierten Plättchenaggregation um 11–33% im Vergleich zur Kontrollperiode vor der Intervention. Zwei Wochen nach Beendigung der Tomatenextraktzufuhr war immer noch eine Gerinnungshemmung um 8% nachweisbar (unveröffentlichte Daten\*).

Um den Einfluss von Fruitflow® auf die gerinnungshemmende Wirkung des Aspirins® zu untersuchen, erhielten 47 Probanden placebokontrolliert und im Cross-over-Design im Verum-Arm über 6 Tage zusätzlich zu 75 mg Aspirin® 2 Gaben Tomatenextrakt (Dosis entsprechend 2–3 Tomaten, eine Dosis gleichzeitig mit dem Aspirin und die andere nach 3 Stunden). Der Tomatenextrakt verstärkte die stimulierte Gerinnungshemmung durch Aspirin nicht und erhöhte auch nicht das Blutungsrisiko (unveröffentlichte Daten\*).

### ➤ Fazit

Dem standardisierten wässrigen Tomatenextrakt Fruitflow® wurde von der Europäischen Behörde für Lebensmittelsicherheit (European Food Safety Authority, EFSA) die Wirkung „Regulierung der Fließeigenschaft des Blutes“ zuerkannt. Diese Bewer-

tung stützt sich auf das genannte Erkenntnis material in Form experimenteller und klinischer Studien. Der Wirkungsmechanismus von Fruitflow® ist nicht mit dem von Acetylsalicylsäure identisch. Die Inhaltsstoffe dieses Tomatenextrakts modulieren die Thrombozytenfunktion reversibel an verschiedenen Stellen der Gerinnungskaskade. Deshalb ist bei einem Verzehr von Fruitflow® nicht mit dem Auftreten schwerwiegender unerwünschte Wirkungen zu rechnen. Der Extrakt ist deshalb zur Primärprävention kardiovaskulärer Ereignisse geeignet, v.a. bei Übergewichtigen, Menschen, die wenig Sport treiben, (Prä-)Diabetikern, Rauchern und Senioren. Der Extrakt kann auch von Patienten, die ASS oder andere Gerinnungshemmer zur sekundären Prävention einnehmen, gefahrlos verzehrt werden. Doch müssen Langzeitstudien jetzt belegen, dass der wässrige Tomatenextrakt den Anforderungen an die Primärprävention kardiovaskulärer Ereignisse standhält.

### Interessenskonflikt

SCH: unabhängige Beraterin der Herstellerfirma

PE: kein Konflikt

Prof. Dr. Sigrun Chrubasik-Hausmann

Institut für Rechtsmedizin

Albertstr. 9

79104 Freiburg i. Br.

sigrun.chrubasik@klinikum.uni-freiburg.de

■ Online

<http://dx.doi.org/10.1055/s-0033-1349784>

### ■ LITERATUR

- 1 Patrono C, Rocca B. Aspirin, 110 years later. *J Thromb Haemost* 2009; 7 (Suppl. 1): 258–261
- 2 Patrono C. Aspirin resistance: definition, mechanisms and clinical read-outs. *J Thromb Haemost* 2003; 1: 1710–1713
- 3 MacLough J, Folco G, Patrono C. Eicosanoids and iso-eicosanoids: constitutive, inducible and transcellular biosynthesis in vascular disease. *Thromb Haemost* 1998; 79: 691–705
- 4 Protasiewicz M, Szymkiewicz P, Kuliczowski W et al. Modern antiplatelet therapy – opportunities and risks. *Adv Clin Exp Med* 2013; 22: 875–885
- 5 de Lorgeril M. Mediterranean diet and cardiovascular disease: historical perspective

- and latest evidence. *Curr Atheroscler Rep* 2013; 15: 370
- 6 Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J et al.; PREDIMED Study Investigators. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. *N Engl J Med* 2013; 368: 1279–1290
  - 7 Gitenay D, Lyan B, Rambeau M et al. Comparison of lycopene and tomato effects on biomarkers of oxidative stress in vitamin E deficient rats. *Eur J Nutr* 2007; 46: 468–475
  - 8 Lazarus SA, Garg ML. Tomato extract inhibits human platelet aggregation in vitro without increasing basal cAMP levels. *Int J Food Sci Nutr* 2004; 55: 249–256
  - 9 Yamamoto J, Taka T, Yamada K et al. Tomatoes have natural anti-thrombotic effects. *Br J Nutr* 2003; 90: 1031–1038
  - 10 Lazarus SA, Bowen K, Garg ML. Tomato juice and platelet aggregation in type 2 diabetes. *JAMA* 2004; 292: 805–806
  - 11 Mordente A, Guantario B, Meucci E et al. Lycopene and cardiovascular diseases: an update. *Curr Med Chem* 2011; 18: 1146–1163
  - 12 Böhm V. Lycopene and heart health. *Mol Nutr Food Res* 2012; 56: 296–303
  - 13 Dutta-Roy AK, Crosbie L, Gordon MJ. Effects of tomato extract on human platelet aggregation in vitro. *Platelets* 2001; 12: 218–227
  - 14 European Food Safety Authority. Scientific Opinion: Water-soluble tomato concentrate (WSTC I and II) and platelet aggregation. *The EFSA Journal* (2009) 1101, 1–15 <http://www.efsa.europa.eu/de/efsajournal/doc/1101.pdf>
  - 15 EU-Kommission. Beschluss der Kommission vom 17. Dezember 2009 zur Zulassung einer gesundheitsbezogenen Angabe zur Wirkung eines wasserlöslichen Tomatenkonzentrats auf die Blutplättchenaggregation sowie zur Gewährung des Schutzes geschützter Daten gemäß Verordnung (EG) Nr. 1924/2006 des Europäischen Parlaments und des Rates (Bekannt gegeben unter Aktenzeichen K(2009) 10113). Amtsblatt der Europäischen Union L 336 vom 18.12.2009, S. 55. <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CONSLEG:2009D0980:20101214:DE:PDF>
  - 16 O’Kennedy N, Crosbie L, van Lieshout M et al. Effects of antiplatelet components of tomato extract on platelet function in vitro and ex vivo: a time-course cannulation study in healthy humans. *Am J Clin Nutr* 2006; 84: 570–579
  - 17 Rivera J, Lozano ML, Navarro-Núñez L, Vicente V. Platelet receptors and signaling in the dynamics of thrombus formation. *Haematologica* 2009; 94: 700–711
  - 18 O’Kennedy N, Crosbie L, Whelan S et al. Effects of tomato extract on platelet function: a double-blinded crossover study in healthy humans. *Am J Clin Nutr* 2006; 84: 561–569

## SUMMARY

### Regulation of blood flow with an aqueous tomato extract

Several studies indicate that a standardized aqueous tomato extract is appropriate for the primary and secondary prevention of cardiovascular events. Tomato ingredients inhibit various pathways of platelet aggregation in contrast to acetyl salicylic acid or clopidogrel, both inhibit just one pathway. There is no doubt that during the consumption of Mediterranean nutrition, which is rich in tomatoes, the risk for cardiovascular events is lower than during consumption of other nutrition. Based on experimental and clinical data, the aqueous tomato extract Fruitflow® (DSM Nutritional Products) was acknowledged by the European Food Safety Authority (EFSA) with the health claim “Maintenance of healthy blood flow”. The co-active ingredients of the active principle in Fruitflow® modulate thrombocyte function at various cellular structures of the thrombocyte. The sum of the individual effects results in platelet aggregation inhibition. The pathway involved by acetyl salicylic acid is only weakly inhibited by this tomato extract. Therefore the risk of severe adverse events during the consumption of Fruitflow® is negligible. Further clinical trials are now needed to confirm the effectiveness and safety of this preparation over longer periods.

### Key words

Tomato extract, Fruitflow®, food supplement, health claim, inhibition of platelet aggregation