

Der Erfolg einer medikamentösen Therapie hängt von der Auswahl geeigneter Arzneimittel ab, aber auch davon, dass die eingesetzten Wirkstoffe in einem bestimmten Konzentrationsbereich und für eine gewisse Dauer mit dem Zielgewebe in Kontakt kommen. Niedrigere Konzentrationen können zu einem Therapieversagen, höhere zu Nebenwirkungen bis hin zum Tod führen.

Interaktionen zwischen Nahrung und Arzneimitteln

Einfluss auf die Pharmakokinetik von Arzneistoffen

Prof. Dr. Elisabeth Wisker
 Institut für Humanernährung und Lebensmittelkunde
 Abteilung Humanernährung
 Düsternbrooker Weg 17
 24105 Kiel, Germany
 E-Mail: ewisker@nutrfoodsc.uni-kiel.de

Interessenkonflikt
 Die Autorin erklärt, dass kein Interessenkonflikt im Sinne der Richtlinien des International Committee of Medical Journal Editors besteht.

Welche Menge eines Arzneistoffs bei einer üblichen Dosierung in wirksamer Form im Blut bzw. in Organen/Geweben vorliegt, kann von individuellen physiologischen Faktoren, aber auch von gleichzeitig verabreichten anderen Arzneistoffen und der Nahrung beeinflusst werden.

Während Wechselwirkungen zwischen verschiedenen Arzneimitteln relativ gut dokumentiert sind, gibt es zu Interaktionen zwischen Arzneimitteln und Nahrung bzw. Lebensmitteln deutlich weniger Studien mit teilweise widersprüchlichen Ergebnissen. Potenzielle Interaktionen wurden oft bei gesunden jungen Menschen untersucht, deren Metabolismus sich von dem kranker und/oder älterer Menschen unterscheiden kann. Ältere Menschen bekommen aber deutlich mehr Arzneimittel verordnet als junge und nehmen oft über lange Zeiten mehrere Medikamente gleichzeitig ein [1]. Gerade ältere Menschen sind daher einem erhöhten Risiko für Wechselwirkungen zwischen verschiedenen Arzneimitteln, aber auch zwischen Arzneimitteln und Nahrung bzw. Lebensmittelinhaltsstoffen ausgesetzt [2, 3].

Lebensmittel bzw. Nahrung können sich insbesondere auf die Pharmakokinetik von Arzneistoffen auswirken, d. h. auf Absorption, Verteilung, Stoffwechsel und Ausscheidung dieser Stoffe. Pharmakodynamische Effekte beziehen sich auf die Wirkung von Arzneistoffen. Wenn z. B. zu dem Antiepileptikum Phenytoin zusätzlich Folsäure verabreicht

wird, kann dies zu einer klinisch signifikanten Reduktion der Phenytoinkonzentration im Plasma führen, verbunden mit einer erhöhten Frequenz oder einer längeren Dauer von Anfällen [3]. Bei der großen Zahl von Wirkstoffen (synonym: Arzneistoffe, Pharmaka) und der fast nicht zu überschauenden Flut von Präparaten (synonym: Arzneimittel, Medikamente), die diese Wirkstoffe in teilweise unterschiedlicher galenischer Zubereitung (Tabletten, magensaftresistente Tabletten u. a.) enthalten, können im Folgenden nur einige Beispiele für pharmakokinetische Interaktionen zwischen Nahrung und Arzneimitteln dargestellt werden. Der Einfluss von Supplementen auf pflanzlicher Basis (z. B. Johanniskraut) auf die Pharmakokinetik von Arzneistoffen kann ebenfalls nicht berücksichtigt werden.

Bioverfügbarkeit von oral verabreichten Arzneimitteln

Tabletten, Kapseln und Dragees sind die am häufigsten eingesetzten Arzneiformen. Die in ihnen enthaltenen Wirkstoffe müssen im Gastrointestinaltrakt aus einer Matrix freigesetzt werden und für die Absorption in löslicher Form vorliegen. Nach Passage der Leber werden sie mit dem Blut zu den Geweben transportiert und letztendlich wieder eliminiert. Bevor sie den systemischen Kreislauf erreichen, können variable Anteile einzelner Arzneistoffe bereits in den Mukosazellen des Darms und/oder in der Leber zu



Die Absorption eines Arzneistoffes hängt von chemisch-physikalischen Eigenschaften und der Einnahmeform ab

Metaboliten umgesetzt werden (präsystemische Metabolisierung).

Unter der Bioverfügbarkeit eines Arzneistoffs versteht man den Anteil der Dosis, der den systemischen Kreislauf und damit den Wirkort erreicht. Nach dieser Definition ist ein Arzneistoff bei intravenöser (i.v.) Gabe zu 100 % verfügbar. Mit dem Auftreten des Stoffs im Blut setzen Verteilungs- und Eliminationsvorgänge ein, so dass die anfängliche Konzentration abnimmt. Als Maß für die Bioverfügbarkeit oral verabreichter Wirkstoffe gilt die Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve (AUC = *area under the curve*) im Verhältnis zu der AUC nach i.v. Applikation (◆ Abbildung 1). Im Vergleich zur i.v. Applikation wird bei oraler Gabe die Bioverfügbarkeit in der Regel durch eine unvollständige Absorption und/oder die präsystemische Metabolisierung vermindert. Weitere pharmakokinetische Parameter sind die maximale Konzentration (c_{max}) im Plasma sowie die Zeit, nach der diese Konzentration auftritt (t_{max}). Bei Stoffen, bei denen eine Mindestkonzentration für die Wirkung (MWK) erforderlich ist, ist auch die Zeitspanne von Bedeutung, über welche diese Konzentration aufrecht erhalten wird (Wirkungsdauer) [3, 4].

Einfluss von Nahrung/Lebensmitteln auf die Arzneistoffabsorption

Die Absorption eines Arzneistoffs hängt von seinen chemisch-physikalischen Eigenschaften, der Arzneiform, in der er verabreicht wird, den phy-

siologischen Gegebenheiten eines Patienten und nicht zuletzt von der Art der Einnahme (mit oder ohne Nahrung, Art und Menge der Flüssigkeit) ab. Gleichzeitig aufgenommene Nahrung kann den Zerfall von Tabletten bzw. die Auflösung von Kapseln, die Lösung des Wirkstoffs und damit auch die Geschwindigkeit und Höhe seiner Absorption beeinflussen. Nährstoffe können im Gastrointestinaltrakt mit Arzneistoffen Reaktionen eingehen, um die Aufnahme in die Mukosa konkurrieren und die präsystemische Metabolisierung beeinflussen. Im Allgemeinen unterliegt die Absorption leicht löslicher bzw. gelöster Arzneistoffe geringeren Einflüssen durch die Nahrung als diejenige schwer löslicher Arzneistoffe [5].

Geschwindigkeit der Absorption

Arzneistoffe werden vor allem im Dünndarm absorbiert; der Magen bestimmt aber den Zeitpunkt und die Menge an Stoffen, die in den Dünndarm gelangen. Energiefreie Flüssigkeiten verlassen den Magen nach ca. 10–35 Minuten. Da größere Flüssigkeitsmengen nicht nur die Entleerung stimulieren, sondern auch zur besseren Löslichkeit vieler Arzneistoffe führen, führt die Einnahme auf nüchternen Magen mit ausreichend Flüssigkeit (z. B. 250 ml Wasser) bei vielen Stoffen zu einer schnellen Absorption. Dagegen kann es 3 Stunden und länger dauern, bis die letzten Reste von Mahlzeiten den Magen verlassen haben. Fett, Speisen mit hoher

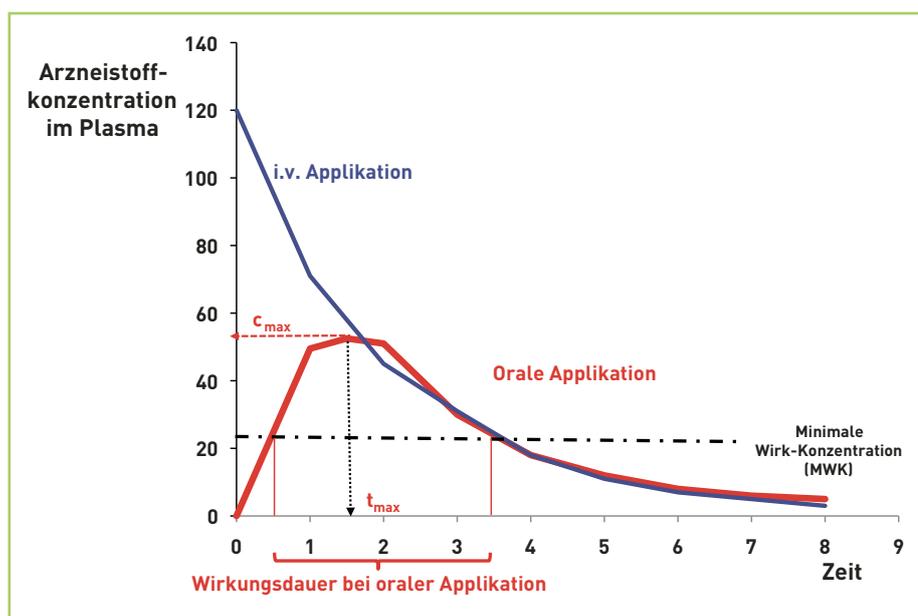


Abb. 1: Konzentrations-Zeit-Kurven nach intravenöser und oraler Verabreichung eines Arzneistoffs

Viskosität und/oder Osmolarität sowie eine ungenügende Zerkleinerung bewirken eine Verzögerung der Entleerung. Gleichzeitig mit oder zeitnah zu Mahlzeiten eingenommene Arzneistoffe werden dann ebenfalls verzögert (und in Portionen) in den Dünndarm abgegeben. Auf die Bioverfügbarkeit kann sich die längere Verweildauer im Magen bzw. die Aufnahme mit bestimmten Lebensmitteln unterschiedlich auswirken (◆ Abbildung 2, ◆ Tabelle 1) [5].

Wenn Analgetika zur akuten Schmerzbekämpfung (Acetylsalicylsäure, Paracetamol, Ibuprofen u. a.) auf nüchternen Magen und mit viel Wasser eingenommen werden, kommt es zu schneller Absorption und somit zu einem schnellen Wirkungseintritt [6, 7, 8]. Bei Einnahme auf nüchternen Magen besteht bei diesen Arzneistoffen allerdings ein erhöhtes Risiko für Schleimhautreizungen. Für gastrointestinale Blutungen sind aber nicht nur lokale Reize, sondern auch systemische Effekte verantwortlich, da diese Analgetika in den Eicosanoidstoffwechsel eingreifen [4].

Die Einnahme von Arzneimitteln zu bzw. kurz vor oder nach einer Mahlzeit verzögert die Absorption der Wirkstoffe. Dies zeigt sich in einer Verminderung von c_{max} und einer Er-

höhung von t_{max} (◆ Abbildung 2), hat bei säurestabilen Arzneistoffen aber nicht unbedingt einen Einfluss auf die Bioverfügbarkeit (AUC). Methotrexat (Zytostatikum, Antirheumatikum) und Verapamil (Kalzium-Kanal-Antagonist) z. B. wurden bei der Einnahme zum Essen zwar verzögert absorbiert, aber die insgesamt aufgenommene Menge (AUC) war ähnlich wie bei der Einnahme auf nüchternen Magen [3]. Bei Chinidin (Antiarrhythmikum) z. B. können bei Einnahme zum Essen durch eine niedrigere c_{max} Nebenwirkungen verringert werden [9].

Einfluss des pH-Wertes und der Verweildauer im sauren Milieu

Im Nüchternzustand beträgt der pH-Wert im Magen etwa pH 1–2; bei Nahrungsaufnahme steigt er, abhängig von Art und Menge der aufgenommenen Lebensmittel, z. T. bis auf pH 5–6 und geht nach einer gewissen Zeit wieder auf den Ausgangswert zurück. Für die Löslichkeit von Arzneistoffen, aber auch für ihre Stabilität, kann der pH-Wert für sich genommen eine Rolle spielen. Oft ist aber auch die Dauer, die Arzneistoffe einem sauren Milieu ausgesetzt sind, von Bedeutung. Gleichzeitige Nahrungsaufnahme kann wegen der län-

geren Kontaktzeit mit Säure die Zersetzung von Arzneistoffen fördern, z. B. von säurelabilen Antibiotika (z. B. Erythromycin-Stearat). Bei Nüchterneinnahme ist die Zersetzungsgefahr trotz des niedrigeren pH-Wertes wegen der kürzeren Verweildauer oft geringer [9].

Auf der anderen Seite ist für die Bioverfügbarkeit von Kalzium aus Supplementen die Einnahme zu einer Mahlzeit von Vorteil, denn durch die längere Verweildauer im sauren Milieu des Magens erhöht sich die Menge an gelöstem Kalzium. Dies hat vor allem Bedeutung für schlecht lösliche Kalziumsalze wie Kalziumcarbonat, weniger für gut lösliche wie Kalzium-Citrat-Malat [10].

Reaktionen zwischen Arzneistoffen und Lebensmittelinhaltsstoffen

Auf nüchternen Magen sollten auch die Arzneimittel eingenommen werden, bei denen es aufgrund von Reaktionen zwischen Wirkstoff und Nahrungsbestandteilen zu einer signifikanten Verminderung der Bioverfügbarkeit kommt.

Die Bioverfügbarkeit vieler Antibiotika wird durch Nahrung reduziert; bei einigen Stoffen kommt es zur Bildung unlöslicher Chelatkomplexe mit Kalzium und anderen Kationen. Dies gilt aber nicht für alle Wirkstoffe einer Gruppe in gleichem Ausmaß. Die Bioverfügbarkeit von Tetracyclin z. B., einem heute nur noch wenig verordneten Antibiotikum [1], wurde durch Nahrung etwa um 50 %, durch Milchprodukte (Kalzium) um 60 % und durch Eisensupplemente um 80 % reduziert. Dies kann zu einem Therapieversagen führen. Die Bioverfügbarkeit von Doxycyclin dagegen, einem Derivat des Tetracyclins (◆ Abbildung 3), wurde durch Nahrung kaum und durch Milch(produkte) nur um ca. 30 % vermindert [9].

Bisphosphonate, die zur Behandlung der Osteoporose eingesetzt werden, haben schon bei Einnahme auf nüchternen Magen eine äußerst geringe Bioverfügbarkeit (ca. 1–3 %). Die

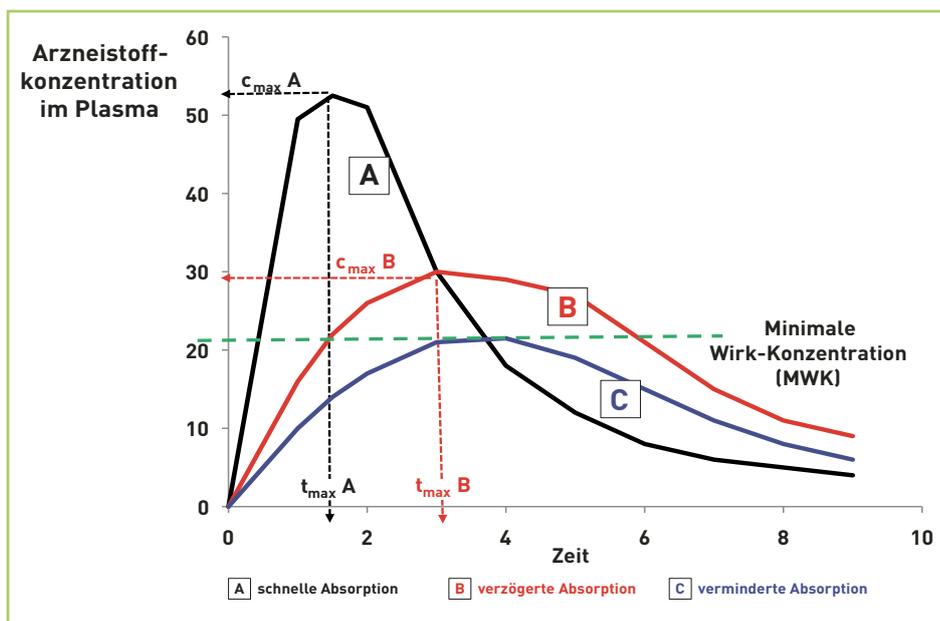


Abb. 2: Konzentrations-Zeit-Kurven bei schneller, verzögerter oder verminderter Absorption eines Arzneistoffs

Arzneistoff	Wirkstoffgruppe/ Indikation	Wirkung von Nahrung/Lebensmitteln
Einnahme auf nüchternen Magen empfohlen		
magensaftresistente monolithische Arzneiformen ¹	nicht-steroidale Entzündungshemmer u. a.	Verlängerung der Magenverweilzeit, stark verspäteter Wirkungseintritt, Risiko für Überdosierung
Acetylsalicylsäure, Paracetamol, Ibuprofen	Schmerzmittel	Verzögerung von Absorption und Wirkungseintritt durch Nahrung
Benzodiazepine u. a.	Schlafmittel	Verzögerung von Absorption und Wirkungseintritt durch Nahrung
Bisphosphonate ^{1,2} (Alendronat, Clodronat u. a.)	Osteoporose	Nahrung, Milch, Kaffee u. a. vermindern die Bioverfügbarkeit
Ampicillin Erythromycin-Stearat	Antibiotikum Antibiotikum	Nahrung vermindert die Bioverfügbarkeit
Ciprofloxacin Norfloxacin	Antibiotikum Antibiotikum	Bioverfügbarkeit vermindert durch Kationen (Ca, Fe, Zn u. a.), Milchprodukte
Tetracyclin, Oxytetracyclin	Antibiotikum Antibiotikum	Bioverfügbarkeit vermindert durch Ca, Fe, Milch, Nahrung
Indinavir Didanosin	Virustatikum (HIV) Virustatikum (HIV)	Nahrung vermindert die Bioverfügbarkeit
L-Tyroxin ²	Schilddrüsenhormon	Nahrung vermindert die Bioverfügbarkeit
Omeprazol, Pantoprazol u. a.	Verminderung der Magensäuresekretion	Nahrung vermindert die Bioverfügbarkeit
Furosemid	Diuretikum	Nahrung vermindert die Bioverfügbarkeit
Halofantrin	Anti-Malaria-Mittel	Erhöhung der Bioverfügbarkeit durch Galle; Gefahr toxischer Nebenwirkungen (Arrhythmien)
Mit Lebensmitteln/Mahlzeiten einnehmen		
Saquinavir	Virustatikum (HIV)	fettreiche Mahlzeiten steigern die Bioverfügbarkeit
Griseofulvin	Antimykotikum	fettreiche Mahlzeiten steigern die Bioverfügbarkeit

¹1–2 Stunden vor, evtl. 2–3 Stunden nach dem Essen; ²morgens nüchtern mindestens 30–60 min vor dem Frühstück

Tab. 1: Beispiele für Einflüsse von Nahrung/Lebensmitteln auf die Absorption von Arzneistoffen [9, 17, 18, 19]

gleichzeitige oder auch nur kurzzeitig versetzte Aufnahme von Nahrung sowie die Chelatbildung mit Calcium (auch aus Mineralwasser) oder Eisen können die Bioverfügbarkeit noch weiter reduzieren, verbunden mit einem hohen Risiko für ein Therapieversagen [9,11]

Die Absorption von Eisenionen aus der Kost wird durch Phytinsäure, Polyphenole und einige Proteine vermindert. Eisen aus Supplementen unterliegt diesen Einflüssen ebenfalls, wenn sie zur Vermeidung von gastro-intestinalen Nebenwirkungen zu Mahlzeiten eingenommen werden.

Die Einnahme zum Essen ist generell mit einer deutlichen Verminderung der Eisenabsorption verbunden und möglicherweise eine Ursache für ein Nicht-Ansprechen auf die Therapie [12].

Magensaftresistente Arzneiformen

Magensaftresistent überzogene Arzneiformen sollen die Magenschleimhaut vor aggressiven Arzneistoffen

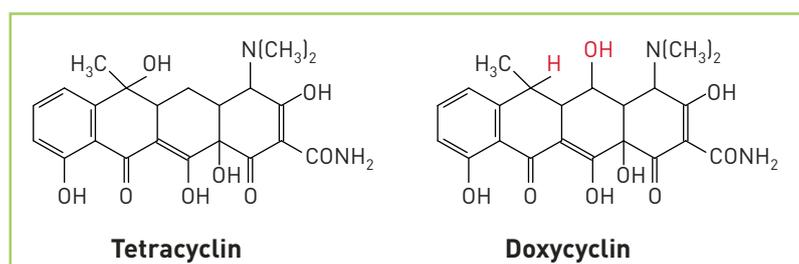


Abb. 3: Strukturformeln von Tetracyclin und Doxycyclin

schützen. Zu diesen gehören nicht-steroidale Antiphlogistika (insbesondere Diclofenac), Eisensalze, Digoxin (Herzglycosid) oder Valproinsäure (Antiepileptikum). Die vorzeitige Inaktivierung säure- bzw. hydrolyseempfindlicher Arzneistoffe durch den Magensaft wird durch magensaftresistente Überzüge ebenfalls verhindert. Dies gilt z. B. für Zubereitungen mit Pankreasenzymen, Protonenpumpeninhibitoren wie Omeprazol oder das Antibiotikum Erythromycin.

Vereinfacht dargestellt gibt es zwei Typen magensaftresistenter Arzneiformen:

1. Wirkstoff-Minitabletten oder -Pellets werden mit einer magensaftresistenten Hülle versehen in normale Kapseln abgefüllt oder zu Tabletten verpresst, die sich im Magen lösen bzw. zerfallen und die kleinen magensaftresistenten Minitabletten oder Pellets freisetzen. Diese können den Magen zusammen mit dem Chymus verlassen [13, 14].
2. Die ganze Arzneiform (Tablette, Kapsel, Dragee) ist außen mit einem magensaftresistenten Film

überzogen und behält deshalb im sauren Milieu des Magens ihre Form bei (monolithische Arzneiformen). Nach der Nahrungsaufnahme reicht die Stärke der Magenperistaltik aber nicht aus, um größere Partikel wie z. B. monolithische Tabletten ins Duodenum zu befördern. Zum Essen eingenommen, verbleiben sie oft für Stunden im Magen. Erst wenn der Magen bis auf große unverdaubare Partikel entleert ist, setzt nach einer Ruhepause und einer Phase ungerichteter Motorik ein definiertes Muster elektrischer und motorischer Aktivität ein, bei dem durch starke propulsive Kontraktionen (Housekeeper-Waves) auch größere Partikel in den Dünndarm ausgetrieben werden [15]. Häufige Mahlzeiten – auch kleine Mengen an Lebensmitteln – verhindern die Housekeeper-Waves, so dass magensaftresistente Tabletten z. T. erst nachts den Magen verlassen, d. h. in großem zeitlichen Abstand zur Einnahme. Werden mehrere Tabletten gemeinsam entleert, besteht die Gefahr toxischer Nebenwirkungen aufgrund einer Überdosierung [16, 17].

Magensaftresistente monolithische Arzneiformen sollten daher auf nüchternen Magen eingenommen werden. Als besonders problematisch gilt in diesem Zusammenhang das Antiphlogistikum Diclofenac. Bei diesem Arzneistoff, der in Form vieler Präparate erhältlich ist, deklarieren die Hersteller die galenische Zubereitung nicht immer und empfehlen z. T. auch für magensaftresistente Monolithen die Einnahme zum Essen. Es gibt allerdings auch Diclofenactabletten zum Auflösen („dispers“ oder „Tabs“), Pellet-Kapseln und Retardformen; diese sollten wie in der Gebrauchsinformation angegeben zum Essen eingenommen werden, denn sie zerfallen im Magen in kleine Einheiten [14, 17].

Steigerung der Absorption durch fetthaltige Mahlzeiten

Bei lipophilen Arzneistoffen fördert die gleichzeitige Aufnahme von Fett und die durch Fett induzierte Sekretion von Galle die Absorption. Fettreiche Mahlzeiten fördern z. B. die Absorption der Malaria-Mittel Halofantrin und Mefloquin sowie des Antimykotikums Griseofulvin. Für Mefloquin und Griseofulvin ist das günstig; bei Halofantrin dagegen steigt durch die höhere Bioverfügbarkeit das Risiko für gravierende Nebenwirkungen. Für Halofantrin wird deshalb die Einnahme auf nüchternen Magen empfohlen [9].

Präsystemische Metabolisierung von Arzneistoffen

Arzneistoffe sind für den Körper Fremdstoffe, die in der Leber, aber auch in der Dünndarmmukosa, von Enzymen der Biotransformation (Phase-I- und Phase-II-Enzyme) umgesetzt werden. Phase-I-Enzyme setzen hydrophobe Stoffe durch Oxidation, Reduktion oder Hydrolyse zu reaktiven elektrophilen Substanzen um. Phase-II-Enzyme überführen diese durch Konjugation mit Glucuronsäure, Essigsäure u. a. in wasserlösliche ausscheidungsfähige Verbindungen. Die wichtigsten Phase-I-Enzyme

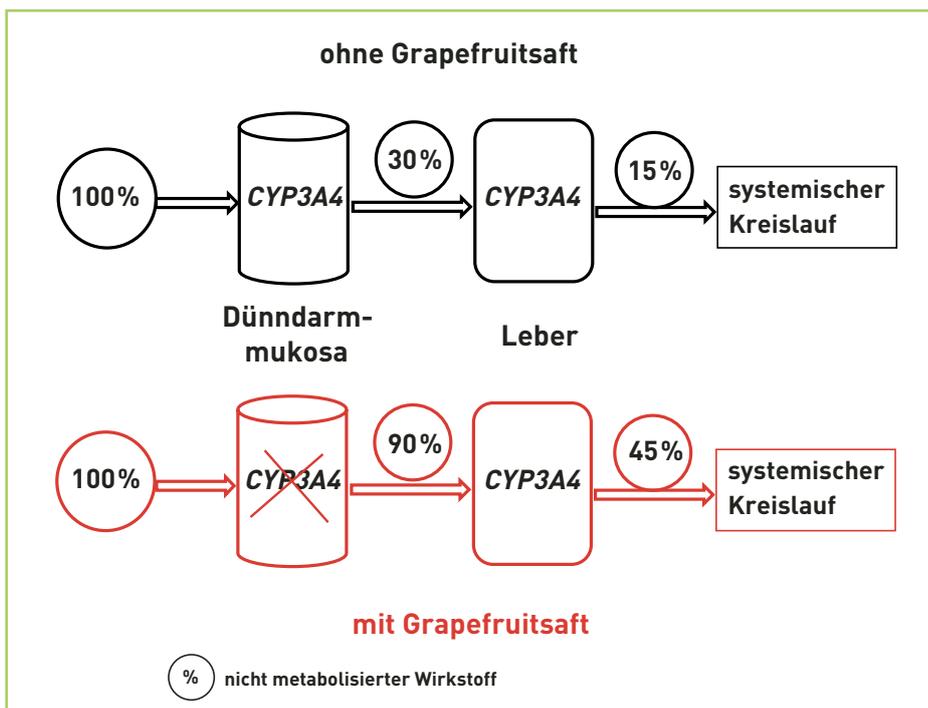


Abb. 4: Beispiel für die Bioverfügbarkeit eines Arzneistoffs mit und ohne Grapefruitsaft

Arzneistoffgruppe/ Wirkstoff	Indikation/Wirkung	Steigerung des Risikos für Nebenwirkungen
Kalzium-Kanal-Antagonisten (Dihydropyridine: Felodipin, Nicardipin, Nisoldipin, Nitrendipin; andere: Verapamil u. a.)	Angina pectoris Hypertonie	Blutdruckabfall, Tachykardie u. a.
HMG-Co-A-Reduktase-Hemmer (= Statine: Simvastatin, Lovastatin, Atorvastatin)	Lipidsenker	Myalgie, Rhabdomyolyse, akutes Nierenversagen
Stoffe mit Wirkung auf das ZNS Benzodiazepine (Diazepam, Triazolam, Midazolam u. a.)	Sedativa, Hypnotika	Schläfrigkeit, Benommenheit, Beeinträchtigung des Muskeltonus
Carbamazepin	Antiepileptikum	allergische Hautreaktionen, Schläfrigkeit u. a.
Buspiron	Anxiolytikum	Schläfrigkeit, Schwindel u. a.
Sertralin	Antidepressivum	Übelkeit, Tremor, Schwindel u. a.
Andere Arzneistoffe Ciclosporin Tacrolimus	Verhinderung der Trans- plantat-Abstoßung	Nierentoxizität, Hypertonie, Zerebralttoxizität
Sildenafil	Potenzsteigerung	Steigerung der Nebenwirkungen (z. B. Blutdruckabfall)
Terfenadin	Antihistaminikum	u. a. ventrikuläre Tachyarrhythmien
Halofantrin	Malariamittel	u. a. ventrikuläre Tachyarrhythmien, Herzstillstand

Tab. 2: Arzneistoffe, deren Bioverfügbarkeit durch Grapefruit(saft) erhöht wird und die potenziellen Auswirkungen einer erhöhten Bioverfügbarkeit [22]

sind die Cytochrom-P450-Enzyme (CYP 450), die aufgrund von Ähnlichkeiten in ihrer Aminosäurezusammensetzung in Familien (z. B. CYP1, CYP2, CYP3) und Subfamilien (z. B. CYP1A, CYP3A) mit einzelnen Isoenzymen (CYP3A4) eingeteilt werden. Die einzelnen Phase-I- und Phase-II-Enzyme sind nicht sehr spezifisch, sondern setzen eine Vielzahl von Substraten um. Sie können auch durch unterschiedliche Substrate induziert bzw. gehemmt werden. An der Metabolisierung von Arzneistoffen sind unterschiedliche CYPs beteiligt, oft kann ein Arzneistoff durch mehrere Enzyme umgesetzt werden. Schätzungsweise 60 % aller Arzneistoffe werden durch CYP3A4 metabolisiert [20].

Viele Arzneistoffe unterliegen schon in der Dünndarmschleimhaut oder beim ersten Durchgang durch die Leber einer Metabolisierung. Dieser Vorgang, als First-pass-Metabolisierung

oder präsystemische Elimination bezeichnet, reduziert die Menge an wirksamer Substanz, die den systemischen Kreislauf erreicht, und ist ein wichtiger Faktor für die Höhe der Bioverfügbarkeit (s. o.). Es gibt allerdings auch Pharmaka, die als sog. Prodrugs verabreicht werden, bei denen die Wirkform erst durch die Umsetzung mit Enzymen der Bio-transformation entsteht. Bei oral zugeführten Arzneistoffen wird der First-pass-Effekt durch eine andere Dosierung im Vergleich zur i. v. Applikation des gleichen Wirkstoffs berücksichtigt. Beispielsweise hat Felodipin wegen seines ausgeprägten First-pass-Metabolismus eine durchschnittliche Bioverfügbarkeit von nur 15 %. Um die gleiche Wirkung wie eine i. v. Dosis von 1,5 mg zu erzielen, müssen oral 10 mg zugeführt werden [20].

Substanzen, welche die Aktivität einzelner CYP-Enzyme beeinflussen, wir-

ken sich auf die Bioverfügbarkeit von Arzneistoffen aus, die durch diese Enzyme umgesetzt werden. Eine geringfügige Verringerung der präsystemischen Abbaurate z. B. führt oft zu einer deutlichen Erhöhung der Bioverfügbarkeit und damit unter Umständen zum Auftreten von unerwünschten Nebenwirkungen (◆ Abbildung 4) [21, 22, 23].

Effekt von Grapefruitsaft auf die präsystemische Metabolisierung

Grapefruitsaft bzw. die Grapefruit hemmen die Aktivität des intestinalen CYP3A4 [24]. Dies war schon bei einer Gabe von 200–300 ml Saft zu beobachten, allerdings mit großen individuellen Unterschieden, die offenbar von der individuellen Menge an CYP3A4 abhängen [25]. Möglicherweise fallen die Hemmeffekte bei ursprünglich hoher Enzymaktivität höher aus als bei niedriger [20, 26]. CYP3A4 in der Leber wurde zumin-

Zusammenfassung

Interaktionen zwischen Nahrung und Arzneimitteln – Einfluss auf die Pharmakokinetik von Arzneistoffen

Elisabeth Wisker, Kiel

Die Nahrung bzw. bestimmte Lebensmittel können die Bioverfügbarkeit von Arzneistoffen über unterschiedliche Mechanismen beeinflussen. Sie wirken sich v. a. auf die Pharmakokinetik, d. h. Absorption, Verteilung, Stoffwechsel und Ausscheidung dieser Stoffe aus. Wirkungsvermindernd ist durch die längere Verweildauer im Magen in vielen Fällen schon die gleichzeitige Zufuhr von Nahrung und Medikament. Milch/-produkte, Kaffee und bestimmte Kationen können je nach Wirkstoff ebenso die Bioverfügbarkeit vermindern. Einige Inhaltsstoffe der Grapefruit dagegen steigern die Bioverfügbarkeit bestimmter Arzneistoffe erheblich; v. a. bei Einnahme von Kalzium-Kanal-Antagonisten (blutdrucksenkend) und bestimmten Statinen (cholesterinsenkend) soll daher auf Grapefruitverzehr verzichtet werden.

Für einzelne Arzneistoffe gibt es nicht immer einheitliche Befunde. Unterschiede in der verwendeten Kost oder der galenischen Zubereitung einzelner Wirkstoffe sowie individuelle Unterschiede in der Aktivität von Enzymen der Biotransformation können zu differierenden Ergebnissen führen. Hinweise zur korrekten Einnahme von Medikamenten und möglichen Wechselwirkungen mit Nahrungsinhaltsstoffen sollten sich auf dem Beipackzettel finden.

Schlüsselwörter: Pharmaka, Pharmakokinetik, Lebensmittel, Bioverfügbarkeit, Grapefruit

Summary

Interactions between Nutrition and Drugs – Effects on Drug Pharmacokinetics

Elisabeth Wisker, Kiel

Nutrition or specific foods may influence drug bioavailability by various mechanisms. The effects are mainly on drug pharmacokinetics - the absorption, distribution, metabolism and elimination of the drugs. Prolongation of the residence time in the stomach may reduce activity. This may simply happen when the drug is taken with food. The bioavailability of some drugs is also reduced by milk, milk products, coffee and specific cations. On the other hand, some components of grapefruit greatly increase the bioavailability of specific drugs. For this reason, especially patients taking calcium channel blockers (antihypertensives) or specific statins (to reduce cholesterol) should not eat grapefruit.

The findings for some drugs are still inconsistent. Disparate results may be caused by differences in the food taken, differences in drug formulation or individual differences in the activities of the enzymes involved in biotransformation. Package leaflets should contain notes on the correct manner of administration and possible interactions with nutrients.

Key words: Drugs, pharmacokinetics, foods, bioavailability, grapefruit

Ernährungs Umschau 57 (2010) S. 142–149

dest durch moderate Saftmengen nicht gehemmt. Das lässt sich z. B. daraus ableiten, dass i. v. applizierte Arzneistoffe durch Grapefruit nicht beeinflusst wurden [27]. Orangen oder Orangensaft haben keine diesbezügliche Wirkung [28].

Verantwortlich für den Hemmeffekt sollen vor allem die Furanocumarine Bergamottin und 6',7'-Dihydroxybergamottin sein [28]. Beide Furanocumarine werden vermutlich von CYP3A4 zu reaktiven Zwischenprodukten umgesetzt, welche mit dem Apoprotein des CYP3A4 irreversible Bindungen eingehen und hierdurch dessen Inaktivierung und Zerstörung bewirken [20]. Dieser Effekt wurde schon durch eine einmalige Aufnahme von Grapefruit ausgelöst und blieb ca. 2–3 Tage bestehen, d. h. etwa über die Lebensdauer der Schleimhautzellen [26]. Erst im Rahmen der Regeneration der Zellen, d. h. dem Ersatz der abgestoßenen durch neue Zellen, war wieder aktives Enzym nachweisbar [20]. Der Einfluss von Grapefruit lässt sich somit nicht dadurch umgehen, dass man Medikamente und Saft bzw. Frucht zu verschiedenen Tageszeiten verabreicht [22]. Betroffen von der Hemmung des CYP3A4 sind vor allem Kalzium-Kanal-Antagonisten und HMG-CoA-Reduktase-Hemmer (Statine), aber auch andere Arzneistoffe (◆ Tabelle 2).

Kalzium-Kanal-Antagonisten wirken erweitert auf die Arteriolen und werden zur Behandlung von Angina pectoris und Hypertonie eingesetzt. Eine exzessive Gefäßerweiterung, hervorgerufen durch erhöhte Plasmaspiegel, ist mit Kopfschmerzen, Beinödemen und Gesichtsrötung verbunden und kann im Extremfall zu symptomatischem Blutdruckabfall bis hin zum Herzinfarkt führen. Viele Kalzium-Antagonisten weisen infolge der Metabolisierung durch CYP3A4 eine geringe Bioverfügbarkeit auf [20]. Bei Einnahme mit Grapefruitsaft anstatt mit Wasser wurde z. B. für Felodipin eine Zunahme der Bioverfügbarkeit bis zum 3-Fachen und c_{\max} von mehr als dem 4-Fachen gefunden [22]. Dieser Effekt scheint bei älteren Menschen ausgeprägter zu sein als bei jüngeren [29] und ist insofern bedenklich, als Felodipin bei älteren Menschen eine längere Verweildauer im Körper hat und sie empfindlicher auf den blutdrucksenkenden Effekt reagieren [30]. Auf der anderen Seite wirkte sich Grape-

fruit nur wenig aus auf die Bioverfügbarkeit von Amplo-
dipin und Nifedipin, zwei in
Deutschland häufig verschrie-
benen Kalzium-Antagonisten
[1], denn diese beiden Stoffe
werden präsystemisch nur
wenig metabolisiert [22].

Statine sind eine Gruppe von
cholesterinsenkenden Arz-
neistoffen mit einer großen
Wirksamkeit, aber auch einer
beachtlichen Toxizität. Das
Risiko für Grapefruit-indu-
zierte Nebenwirkungen be-
trifft vor allem Simvastatin,
das am häufigsten verordnete
Statin, und Lovastatin, das we-
sentlich seltener genutzt wird
[1]. Bei diesen Statinen
wurde eine Erhöhung der
Bioverfügbarkeit bis zum 16-
Fachen beobachtet [22]. Dies
ist insofern problematisch, als
die unerwünschten Neben-
wirkungen mit der Höhe der
Plasmaspiegel korrelieren
[23].

Obwohl die Auswirkungen
Grapefruit-bedingter erhöhter
Plasmaspiegel von Arzneistof-
fen nicht in allen Fällen ge-
klärt sind, sollte bei Ein-
nahme der in [Tabelle 2](#) ge-
nannten, aber auch anderer
Wirkstoffe, auf den Konsum
von Grapefruit(saft) verzich-
tet werden.

Schlussfolgerungen

Die Nahrung bzw. bestimmte
Lebensmittel können die Bio-
verfügbarkeit von Arzneistof-
fen über unterschiedliche
Mechanismen vermindern
oder steigern. Allerdings gibt
es für einzelne Arzneistoffe
nicht immer einheitliche Be-
funde. Unterschiede in der
verwendeten Kost oder der
galenischen Zubereitung ein-
zelner Wirkstoffe sowie indi-
viduelle Unterschiede in der
Aktivität von Enzymen der

Biotransformation können zu
differierenden Ergebnissen
führen. Ob eine Veränderung
der Bioverfügbarkeit gesund-
heitliche Konsequenzen hat,
hängt vom Ausmaß des Ef-
fekts und der therapeuti-
schen Breite (s. dazu das In-
terview ab S. 150) eines Arz-
neistoffs ab, aber auch von
der physiologischen und ge-
sundheitlichen Situation
eines Patienten. Die Übertra-
gung der unter kontrollierten
Bedingungen gewonnenen
Erkenntnisse in die Praxis ist
daher nicht immer einfach.

Nicht bei jedem Medikament
enthält der Beipackzettel adä-
quate Einnahmehinweise. Ge-
rade bei älteren oder multi-
morbiden Patienten werden
Medikamente aus prakti-
schen Erwägungen oder zur
Erhöhung der Compliance
oft zu den Mahlzeiten verab-
reicht.

Für eine Reihe von Arznei-
stoffen (z. B. Furosemid, Phe-
noxymethylpenicillin) hat
eine nahrungsbedingte Ver-
minderung der Bioverfügbar-
keit keine größeren Auswir-
kungen auf den klinischen Ef-
fekt. Demgegenüber kann es
zum Therapieversagen kom-
men, wenn z. B. die Absorp-
tion von Bisphosphonaten,
Tetracyclin oder Indinavir
durch Einnahme zum Essen
signifikant verringert wird.
Toxische Reaktionen wegen
einer unerwartet hohen Wirk-
stoffkonzentration im Plasma
können z. B. bei Halofantrin
oder Terfenadin auftreten,
aber auch bei manchen Stati-
nen. Diese Situationen gilt es
in jedem Fall durch eine sach-
gerechte Einnahme zu ver-
meiden.

Die Literatur zu diesem Artikel finden Sie im
Internet unter [www.ernaehrungs-umschau.
de/service/literaturverzeichnisse/](http://www.ernaehrungs-umschau.de/service/literaturverzeichnisse/)