

Wechselwirkungen zwischen Lebensmittelbestandteilen und Medikamenten können die Therapieziele und effektive Behandlung von Patienten gefährden. Im Interview mit Heike Recktenwald berichtet Prof. Dr. Olaf Adam über Risiken dieser Wechselwirkungen und die wichtigsten zu beachtenden Faktoren.

Stellen Wechselwirkungen zwischen Lebensmitteln und Medikamenten ein Risiko dar?



Prof. Dr. Olaf Adam
Ernährungsmedizin,
Klinischer
Pharmakologe
Physiologikum
der LMU
Pettenkoferstraße
12-14
80336 München
E-Mail: olaf.adam
@lrz.uni-muenchen.de

EU: Wie häufig sind Wechselwirkungen zwischen Lebensmittelbestandteilen und Medikamenten?

ADAM: Wechselwirkungen zwischen Lebensmittelbestandteilen und Medikamenten sind ungeheuer häufig. Sie können wirkungsverstärkend wie auch -vermindernd wirken. Zum Glück haben die meisten Medikamente eine *große therapeutische Breite*. Das bedeutet, dass die Blutkonzentration des Wirkstoffes schwanken kann, ohne dass bei einer erhöhten Konzentration schnell mit gefährlichen Nebenwirkungen zu rechnen ist. Deshalb fallen uns als Ernährungsmediziner Wechselwirkungen zwischen Lebensmittelbestandteilen und Medikamenten meistens nicht auf.

Dabei kann der Effekt von Lebensmittelbestandteilen auf die Blutspiegel von Arzneien erheblich sein. Eine Abschwächung auf die Hälfte oder eine Verstärkung auf das Zehnfache ist ohne weiteres möglich. Vor allem bei Arzneimitteln mit einer geringen therapeutischen Breite kann dies zu Risiken führen, weil hier geringere Erhöhungen der Wirkstoffkonzentration bereits zu unerwünschten Nebenwirkungen führen können.

In der Praxis sind Interaktionen zwischen Arzneimitteln und Lebensmittelbestandteilen am häufigsten, wenn die Einnahmever schrift nicht beachtet wird. Das gilt z. B. für

Knochenschutzpräparate (Mittel gegen Osteoporose, z. B. Bisphosphonate), die niemals zu oder nach einer Mahlzeit eingenommen werden dürfen. Auch Magenschutzmittel wie das Sucralfat verlieren ihre Wirkung, wenn Sie gleichzeitig mit der Nahrung aufgenommen werden.

Die Anweisungen auf der Patienteninformation zum Einnahmezeitpunkt sollten daher immer genau beachtet werden.

EU: Worin besteht der Unterschied, ob man ein Arzneimittel nüchtern, zur Mahlzeit oder nach der Mahlzeit einnimmt?

ADAM: *Nüchtern* bedeutet, dass das Arzneimittel eine bis eine halbe Stunde vor dem Essen eingenommen werden soll. Die oben erwähnten Bisphosphonate, die zur Behandlung der Osteoporose eingesetzt werden, sollen sogar zwei Stunden vor dem Frühstück eingenommen werden, damit Nahrungsbestandteile – vor allem Kalzium – ihre Aufnahme nicht behindern.

Während der Mahlzeit bedeutet, dass die Arznei während des Essens oder innerhalb von fünf Minuten nach dem Essen eingenommen werden muss. Arzneistoffe, die besonders wenig magenfreundlich sind, sollen *nach dem Essen*, das bedeutet innerhalb einer halben bis einer Stunde nach dem Essen, eingenommen werden.



Ballaststoffe und eiweißreiche Nahrung verzögern die Medikamentenaufnahme

EU: Wo im Körper spielen sich Wechselwirkungen zwischen Lebensmittelbestandteilen und Medikamenten ab?

ADAM: Interaktionen können bereits im Magen stattfinden, aber auch im Darm, im Blut und im gesamten Bereich der Verstoffwechslung bis hin zur Ausscheidung.

EU: Spielen nur einzelne Nahrungsbestandteile eine Rolle oder auch die Zusammensetzung der Nahrung insgesamt?

ADAM: Beides spielt eine Rolle. Wird eine Arznei z. B. im Zusammenhang mit bestimmten Nahrungsinhaltsstoffen aufgenommen, so können sich schwerlösliche Verbindungen bilden, die eine Aufnahme des Arzneistoffs völlig verhindern (Chelatbildung, Adsorption). Die in Kaffee, Tee oder Colagetränken enthaltene Gerbsäure bspw. geht mit Eisenpräparaten schwerlösliche Verbindungen ein, die dann eine Aufnahme des Eisens ausschließen. Sehr wirksame Antibiotika, die Tetracycline und Gyrasehemmer, verlieren ihre Wirkung, wenn sie zusammen mit kalziumreichen Produkten, wie Milch, Joghurt, Mineralwasser eingenommen werden. Um diese Chelatbildung zu vermeiden, muss ein Abstand von zwei Stunden eingehalten werden.

Dabei ist zusätzlich zu berücksichtigen, dass eine fettreiche Mahlzeit die Magenentleerung deutlich verzögern kann und damit Interaktionen zwischen Arzneimittel und Lebensmittelbestandteilen im Magen wahrscheinlicher macht. An dieser Stelle

kommt also die Zusammensetzung der Nahrung zum Tragen.

Die verzögerte Magenentleerung nach einer fettreichen Mahlzeit kann sehr unterschiedliche Folgen für die Arzneimittelwirkung haben: Die meisten Arzneimittel werden im unteren Dünndarm resorbiert. Eine verzögerte Magenentleerung verlängert das Intervall, bis das Arzneimittel an den Resorptionsort gelangt. Dies wurde für zahlreiche Antibiotika (Erythromycin, β -Laktam-Antibiotika und Sulfonamide), aber auch für Virustatika (Zidovudin) nachgewiesen.

Eine wichtige Folge der verzögerten Magenentleerung ist auch das lange Einwirken der Magensäure auf das Arzneimittel. Säurelabile Wirkstoffe werden hierdurch abgebaut und die Wirkung des Arzneimittels verringert sich. Andererseits kann die Arzneimittelaufnahme durch die Einwirkung der Magensäure auch beschleunigt werden. Sie bewirkt bei einigen Medikamenten eine vollständige Lösung und damit eine sehr rasche Resorption im Dünndarm. Das wurde für Antibiotika (Nitrofurantoin), Diuretika (Hydrochlorothiazid und Spironolacton) sowie Cholesterinsenker (Lovastatin) nachgewiesen.

Ein weiterer Effekt fettreichen Essens ist, dass es die Wirkung des Beruhigungsmittels Diazepam (z. B. Valium®) erheblich verstärken kann, da die im Blut angestiegenen Fettsäuren das Arzneimittel im Plasma aus seiner Eiweißbindung verdrängen.

Ein dramatischer Effekt kann bei Retard-Präparaten durch die verzögerte Magenentleerung eintreten. Durch

die lange Einwirkung der Magensäure kann es zu einer plötzlichen Freisetzung des Wirkstoffs kommen (Drug-Dumping). Dies kann dazu führen, dass zum Beispiel die Spiegel von Theophyllin in kurzer Zeit auf gefährliche Höhen ansteigen. Fazit: Fettreiches Essen und Arzneimittel vertragen sich oft nicht.

EU: Wirken sich auch Eiweiß- und Ballaststoffgehalt der Nahrung aus?

ADAM: Ja, Ballaststoffe binden Wasser. In ähnlicher Weise können auch – v. a. wasserlösliche – Arzneimittel an Ballaststoffe gebunden werden. Das kann durch Adsorption oder auch durch Ionenaustausch geschehen. Das Resultat ist stets eine verzögerte und oft auch verminderte Aufnahme von Arzneistoffen aus dem Darm. Nachgewiesen wurde dies für Paracetamol (Schmerzmittel) und HMG-CoA-Reduktase-Hemmer (Statine, Cholesterinsenker). Fazit: Zu viele Ballaststoffe können die Arzneimittelwirkung abschwächen.

Zum Eiweiß: Eine eiweißreiche Ernährung, wie sie auch zur Gewichtsabnahme empfohlen wird, stellt einen kompetitiven Hemmstoff für „Arzneimittel-Aminosäuren“ wie L-Dopa (Parkinsonmittel) oder L-Thyroxin (Schilddrüsenhormon) dar. Beide Substanzen konkurrieren mit den Aminosäuren aus der Nahrung um den Transport. Hierdurch kommt es zu einem Wirkungsverlust.

L-Dopa ist eines der wichtigsten Arzneimittel zur Behandlung des Morbus Parkinson. Obwohl es ein sehr wirksames Medikament ist, kann es zu plötzlichem Therapieversagen kom-

men, dessen Ursache bisher nicht bekannt ist. Dieses „On-Off-Phänomen“ lässt sich oft von einer fehlenden Wirkung in Folge der beschriebenen Arzneimittel-Lebensmittel-Interaktion kaum unterscheiden.

EU: Welche Symptome können auftreten, wenn ein Patient blutdrucksenkende Medikamente nimmt und gerne Grapefruit- oder Cranberrysaft trinkt?

ADAM: Das sind die bekanntesten und auch gefährlichsten unter den Wirkungsverstärkern. Die Wechselwirkung findet hier bei der Ausscheidung statt. Von den Blutdruckmitteln sind im Wesentlichen nur die so genannten Kalzium-Antagonisten betroffen. Bei zusätzlichem Genuss von Grapefruitsaft kann es zum Blutdruckabfall bis hin zum Schlaganfall kommen.

Die Ausscheidung von Arzneimitteln über die Niere und Leber erfolgt mit Hilfe eines riesigen Enzymkomplexes, dem Cytochrom P450 (CYP450). Um seinen komplexen Funktionen gerecht zu werden, besitzt dieses Enzym zahlreiche Unterformen, von denen bisher mehr als 20 genauer untersucht sind. Über eine dieser Unterformen, das CYP3A4, werden etwa 50 % aller Arzneistoffe ausgeschieden, über die Unterform CYP2D6 etwa 30 %. Das gleiche Enzymsystem ist auch für die Ausscheidung unverwertbarer Nahrungsbestandteile (Xenobiotika) zuständig. Das Xenobiotikum Naringin, das der Grapefruit den bitteren Geschmack gibt, wird z. B. ausschließlich über das Enzym CYP3A4 ausgeschieden. Es hat eine besonders hohe Bindungsaffinität zu dem Enzym und blockiert damit die Ausscheidung der Arzneimittel, die ebenfalls diesen Ausscheidungsweg benutzen. Die Folge ist eine Zunahme der Arzneimittelkonzentration im Blut, die zu einer Steigerung der Wirkung und der Wirkungsdauer führt. Es ist durchaus möglich, dass dieser Effekt bei Medikamenten mit einer geringen therapeutischen Breite bereits unerwünschte bzw. gefährliche Nebenwirkungen auslöst.

Aber auch andere konzentrierte Nährstoffe, wie Gewürze und Phytotherapeutika, können das Enzym hemmen.

Die wichtigsten über CYP2D6 und über CYP3A4 ausgeschiedenen Arzneimittel:

CYP2D6

Opiate: Codein, Tramadol (werden aktiviert)

β-Blocker: Metoprolol, Timolol, Carvedilol

Antidepressiva: Amitriptylin, Imipramin, Citalopram, Fluvoxamin

Neuroleptika: Haloperidol, Propriodol

Antiarrhythmika: Propafenon, Amiodaron (Inhibitor)

CYP3A4

Opiate: Fentanyl, Alfentanyl, Pethidin

Benzodiazepine: Alprazolam, Midazolam, Diazepam, Triazolam

Antiarrhythmika: Amiodaron

Ca-Antagonisten: Verapamil, Diltiazem, Nifedipin, Nitrendipin

Antiepileptika: Carbamazepin (zusätzlich Induktor!)

Statine: Lovastatin, Simvastatin, Atorvastatin

HIV-Proteasehemmer: Indinavir, Saquinavir, Ritonavir

Immunsuppressiva: Ciclosporin, Sirolimus, Tacrolimus

Makrolid-Antibiotika: Erythromycin, Clarithromycin

Antimykotika: Ketoconazol, Itracozazol

Bedenkt man, dass 25 mg Extrakt der Gewürze Beifuß, Thymian, Gewürznelke, Curcuma, Ingwer und schwarzer Tee eine 80- bis 97-prozentige Hemmung des Enzyms Cyp3A4 bewirken, so wird die Bedeutung der Interaktionen deutlich. Eine 60- bis 70-prozentige Hemmung des Enzyms erfolgt durch Kamille und einige andere Phytotherapeutika wie Kava-Kava, Krallendorn und Teufelskralle.

Andererseits können Lebensmittelbestandteile auch das CYP-450-Enzymsystem induzieren. Die Folge ist eine verstärkte Ausscheidung des Arzneimittels, eine Abnahme der Wirkung bis zum Wirkungsverlust und eine Verkürzung der Wirkdauer. Ein bekanntes Bei-

spiel ist das Johanniskraut, das die Wirkung des Blutverdünnungsmittels Marcumar® (Phenprocoumon), des Immunsuppressivums Ciclosporin (z. B. Sandimmun®) und der Protease-Hemstoffe (z. B. Indinavir) absenkt und deshalb z. B. bei der HIV-Behandlung nicht eingenommen werden sollte.

EU: Welche Arzneimittel sind außerdem betroffen?

ADAM: Alle hochwirksamen Arzneimittel, die nur eine geringe therapeutische Breite haben. Besonders wichtig sind z. B. Antiarrhythmika (Amiodaron®), die blutdrucksenkenden Kalziumkanalblocker (Diltiazem und Nifedipin), cholesterinsenkende Statine (Lovastatin, Simvastatin und Atorvastatin), Virustatika, die bei erworbener Immunschwäche (AIDS) angewendet werden (z. B. Indinavir, Saquinavir) und Immunsuppressiva (Ciclosporin, Sirolimus, Tacrolimus) und verschiedene Antibiotika, Pilzmittel, Opiate und Beruhigungsmittel.

EU: Wie werden die Patienten zur Medikamenteneinnahme informiert?

Schließt diese Information die Wechselwirkung von Lebensmitteln mit ein?

ADAM: Leider ist die Information der Patienten äußerst mangelhaft. Bedenkt man, dass besonders ältere Leute häufig im Durchschnitt vier bis acht Tabletten pro Tag einnehmen, so sind hierdurch schon mindestens zwei Interaktionen der Arzneimittel mit dem CYP450-Enzym zu erwarten. Meist wird nicht einmal auf diese Interaktionen hingewiesen. Ein Hinweis auf Wechselwirkungen mit Lebensmittelbestandteilen erfolgt kaum jemals. Dies könnte zum Beispiel ein wichtiger Informationsspunkt für Ernährungsberater sein.

EU: Welche Information übernimmt der Arzt, worüber informiert die Ernährungsberatung?

ADAM: Der Arzt ist meist bezüglich der Ernährung des Patienten nicht ausreichend informiert. Im Allgemeinen kennt er jedoch die Medikation, die der Patient aktuell erhält. Immer häufiger informiert sich der Arzt auch über Nah-

rungsergänzungsmittel und Supplemente, die fast von allen älteren Personen eingenommen werden. Gerade diese Nahrungsergänzungsmittel weisen häufig hohe Konzentrationen wirksamer Stoffe auf und können sehr häufig mit Arzneimitteln interferieren. Diese Erkenntnisse werden zwar in der Ärzteschaft nicht immer ausreichend beachtet, jedoch steigt hier die Aufmerksamkeit.

Weniger gut sieht es bei der Beratung hinsichtlich der Wechselwirkungen von Lebensmittelbestandteilen und Medikamenten aus.

Dies könnte die eigentliche Domäne der Ernährungsberatung sein. Der Ernährungsberater muss über die genannten Risiken informiert sein, um den Patienten auf mögliche Interaktionen zwischen Lebensmittelbestandteilen und Medikamenten hinzuweisen. Dieser Hinweis genügt in der Regel dem Arzt, um das Risiko abzuschätzen und dem Patienten gegebenenfalls die nötigen Informationen über zu meidende Speisen zu geben. Das Risiko ist nur vom Arzt abschätzbar, da nur er die therapeutische Breite eines Medikaments und die Krankheitssituation des Patienten kennt.

EU: Was also muss der Ernährungstherapeut beachten?

ADAM: Zunächst kann er feststellen, ob der Patient eine pflanzlich betonte Kost einhält, wie dies bei Vegetariern der Fall ist. Dies bedeutet, dass Schlafmittel wie z. B. Barbiturate ihre Wirksamkeit einbüßen, da pflanzliche Kost die bevorzugte Ausscheidung saurer Substanzen bewirkt. Dieser Hinweis genügt dem Arzt, um die eingenommenen Medikamente des Patienten auf eine mögliche Wirkungseinbuße zu prüfen.

Dagegen bewirkt eine eiweißreiche Kost, wie sie bei hohem Fleischverzehr gegeben ist, eine Säuerung des Urins. Hierdurch werden bevorzugt basische Substanzen ausgeschieden. Bei den Medikamenten sind dies z. B. Alkaloide und Schmerzmittel. Auch hier genügt dem Arzt die Mitteilung, dass bei dem Patienten eine vermehrte Ausscheidung von basischen Arzneimitteln stattfindet.

Interaktionen zwischen Lebensmittelinhaltsstoffen und Arzneimitteln sind daneben besonders für Fruchtsäfte (z. B. Grapefruit) und Fruchtsaftkonzentrate, Colagetränke und Alkohol (besonders Rotwein) beschrieben. Gewürze haben zwar einen hohen Anteil an Xenobiotika, werden jedoch meist in geringerer Konzentration angewendet, sodass ernsthafte Interaktionen mit Arzneimitteln nur bei hohem Konsum und bei Arzneimitteln mit geringer therapeutischer Breite zu erwarten sind. Bei den Lebensmitteln sind besonders Kohlsorten, besonders Brokkoli, Brunnenkresse und gegrilltes Fleisch von Bedeutung. Werden diese oder andere Produkte sehr bevorzugt gegessen, sollte dies dem Arzt mitgeteilt werden.

In der Regel sind Interaktionen zwischen Lebensmittelbestandteilen und Medikamenten wie gesagt besonders bei Arzneimitteln mit geringer therapeutischer Breite von Bedeutung. Deshalb kann sich eine Rückfrage beim Arzt lohnen, ob der Patient hochwirksame Arzneimittel wie Antiarrhythmika, Antikonvulsiva, Antibiotika, Virustatika einnimmt. Bei diesen Patienten sollte der Ernährungstherapeut eine besonders sorgfältige Ernährungsanamnese machen. Der Arzt wiederum ist verpflichtet, auf mögliche Interaktionen mit diesen Medikamenten hinzuweisen. Gefährdet sind auch alle Personen mit einer einseitigen Ernährung, besonders wenn diese Nährstoffkonzentrate enthält.

EU: Welche Informationsmaterialien stehen zur Verfügung?

ADAM: Über den richtigen Zeitpunkt der Medikamenteneinnahme informiert immer der Beipackzettel. Diese Vorschriften der Medikamenteneinnahme

in Relation zu den Mahlzeiten müssen unbedingt beachtet werden. Auf den Beipackzetteln finden sich auch Hinweise über Wechselwirkungen mit Alkohol und den wichtigsten Lebensmitteln wie Milch, fettreiche Produkte oder eiweißreiche Produkte. Diese Angaben finden sich immer unter dem Stichwort „Wechselwirkungen“. Der Apotheker kann aus diesen Angaben auch weitere Rückschlüsse ziehen, die er aus den Computerprogrammen für Wechselwirkungen erhalten kann. Ernährungstherapeuten sollten bestimmte Verzehrsmuster bei Medikamenteneinnahme des Patienten dem behandelnden Arzt mitteilen.

EU: Prof. Adam, herzlichen Dank für das Gespräch!

Literatur

- Aktories K: *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie*. Elsevier, Urban und Fischer, München/Jena (2005)
- Lorenz M, Jochmann N, von Krosigk A et al. (2007) Addition of milk prevents vascular protective effects of tea. *European Heart Journal* 28: 219–223
- *Food and drug interactions*. U.S. Food and Drug Administration, National Consumers League (1998)
- Gu CH, Li H, Levons J et al (2007) Predicting effect of food on extent of drug absorption based on physicochemical properties. *Pharmaceutical Research* 24 (6): 1118–1130
- Wunderer H. (1998) Wechselwirkungen: Nicht jeder Arzneistoff verträgt Grapefruitsaft. *Pharm. Ztg.* 143: 2467–2478
- SØRENSEN JM (2002) Herb–drug, food–drug, nutrient–drug, and drug–drug interactions: mechanisms involved and their medical implications. *J. Alternative Complementary medicine* 8 (3): 293–308

Für Ernährungstherapeuten finden sich ausführliche Informationen über Interaktionen zwischen Lebens- und Arzneimitteln z. B. im Loseblattwerk „Ernährungsmedizin in der Praxis“, erschienen im Spitta Verlag oder im Fachbuch „Ernährungsmedizin“, erschienen im Elsevier-Verlag. Spezielle Anfragen können auch an die Hotline des Spitta-Verlags gerichtet werden unter Fax: 07433952777 oder an die Fax-Hotline der Deutschen Akademie für Ernährungsmedizin, FAX 0761-72024.