

1 Wechselwirkungen zwischen Arzneimitteln und Lebensmitteln – Bedeutung für den Therapieerfolg

Die Wechselwirkungen zwischen Arzneimitteln und Lebensmitteln sind erheblich komplexer als die bekannten Arzneimittel-Arzneimittel-Interaktionen, da bereits eine einzige Mahlzeit mehrere Hundert potenziell interagierende, chemische Verbindungen enthalten kann. Auch durch diese Art der Wechselwirkungen kann es unter Umständen zu gravierenden Risiken für die betroffenen Patienten kommen: So können die Folgen einer nicht erkannten Wechselwirkung zwischen einem Arzneimittel und der gleichzeitig aufgenommenen Nahrung von Wirkungsabschwächung und völligem Wirkungsverlust bis hin zu lebensgefährlichen Überdosierungen reichen. Und auch umgekehrt besitzen bestimmte Wirkstoffe direkte Effekte auf den Appetit, das Körpergewicht und den Geschmackssinn, was ebenfalls zu Therapieversagen, vermeidbaren Nebenwirkungen, Überdiagnostik und Übertherapie führen kann. Obwohl die Risiken dieser Wechselwirkungen mitunter erheblich sein können, ist der ursächliche Zusammenhang häufig weder den Patientinnen und Patienten noch den behandelnden Ärztinnen und Ärzten bekannt. In der Praxis reicht der Umgang mit tatsächlichen oder vermuteten Wechselwirkungen zwischen Arzneimitteln und Lebensmitteln von völlig überflüssigen Nahrungsrestriktionen einerseits über zum Teil absurde Einnahmemodalitäten bis hin zur völligen Nichtbeachtung entsprechender, klinisch relevanter Zusammenhänge andererseits.

Der Blick in die jeweiligen Gebrauchs- und Fachinformationen hilft hier meist nur sehr bedingt weiter, da Angaben wie „Vor dem Essen einnehmen“ nicht nur hinsichtlich des Zeitabstandes sehr unpräzise sind und viel Raum für individuelle Interpretation lassen; auch die in den allermeisten Fällen stattfindende Beschränkung auf allgemeine Bezeichnungen wie „Essen“ oder „Mahlzeiten“ spiegelt in keiner Weise das höchst unterschiedliche Wechselwirkungspotenzial verschiedener Nahrungsmittel bzw. Mahlzeiten wider. Es ist offensichtlich, dass aus der zeitidentischen Einnahme eines Arzneimittels vor einer Mahlzeit unterschiedliche Effekte resultieren können, wenn diese Mahlzeit einmal aus einem Frühstücksmüsli mit Milch, ein anderes Mal aus einem fettreichen Fleischgericht besteht. Dies gilt bereits für einfache pharmakokinetische Interaktionen; nahrungsspezifische Interaktionen sind dabei noch gar nicht berücksichtigt.

Die Komplexität darf jedoch angesichts der klinischen Relevanz nicht dazu führen, dass diese Interaktionen außer Acht gelassen werden, da die möglichen Folgen im Einzelfall erheblich sein können. In den folgenden Kapiteln werden die wichtigsten Interaktionen aufgezeigt und entsprechende Handlungsempfehlungen gegeben. Denn trotz aller

Komplexität kann die Berücksichtigung einiger weniger, aber entscheidender Aspekte dazu beitragen, den medizinischen Therapieerfolg zu gewährleisten und gesundheitliche Schäden durch die Wechselwirkung von Arzneimitteln und Lebensmitteln zu verhindern.

2 Einflussfaktoren der Wechselwirkungen

2.1 Arzneimittelspezifische Faktoren

Die **chemische Struktur** eines Arzneistoffs ist Träger der pharmakologischen Wirkungen und bedingt damit auch die physikochemische Reaktivität. Faktisch bestehen Arzneimittel jedoch nicht lediglich aus einem Wirkstoff, sondern sie enthalten nahezu immer auch eine variable Anzahl an technologischen Hilfsstoffen. Bei der Frage nach einer Wechselwirkung zwischen einem Arzneimittel und Lebensmitteln müssen die jeweiligen Hilfsstoffe des einzelnen Präparats ebenso berücksichtigt werden wie der eigentliche Wirkstoff an sich.

Wechselwirkungen in Folge einer direkten physikochemischen Interaktion zwischen Arzneistoffen/Hilfsstoffen und Lebensmitteln sind relativ häufig. Bekanntestes Beispiel hierfür ist die **Komplexbildung** durch in der Nahrung enthaltene, zwei- oder dreiwertige Kationen wie Magnesium, Calcium, Zink, Eisen oder Aluminium. Relevante Quellen dieser polyvalenten Kationen sind Milch und Milchprodukte, Mineralwässer, mit Calcium angereicherte Lebensmittel sowie Obst und Gemüse. Von dieser Interaktion betroffen sind Wirkstoffe aus den Gruppen der Bisphosphonate, der Gyrasehemmer oder auch das Levothyroxin. Die resultierenden Komplexe sind unter den Bedingungen des oberen Dünndarms schlecht löslich und damit schwer resorbierbar, was die Bioverfügbarkeit des jeweiligen Wirkstoffs maßgeblich reduzieren kann. Schwerlösliche Arzneistoffkomplexe können sich auch mit den in Kaffee und Tee enthaltenen Gerbstoffen bilden, was ebenfalls zur Reduktion von Resorptionsgeschwindigkeit und Bioverfügbarkeit führt; diese Art der Wechselwirkung betrifft zahlreiche Antidepressiva und Neuroleptika. So ist es durchaus vorstellbar, dass das Therapieversagen einer antidepressiven Therapie auf die allmorgendliche Einnahme mit Schwarztee zurückzuführen ist.

Aufgrund der unterschiedlichen **Galenik** in verschiedenen Präparaten kann sich das Wechselwirkungspotenzial auch von wirkstoffidentischen Arzneimitteln gravierend unterscheiden. So sollten monolithische magensaftresistente Arzneiformen grundsätzlich auf nüchternen Magen eingenommen werden, da nur so gewährleistet ist, dass die Arzneiform im Magen auf ein ausreichend saures Milieu trifft und der Wirkstoff nicht vorzeitig freigesetzt wird. Bei retardierten Arzneiformen kann es je nach Art des Retardüberzugs zu dessen Schädigung durch gleichzeitig aufgenommene Nahrung kommen. Folge ist dann eine viel zu schnelle Wirkstofffreisetzung in einer viel zu hohen Dosierung.

Bekannte Beispiele hierfür sind bestimmte Opioidpräparate, deren Retardüberzug sich durch alkoholische Getränke auflösen kann, wodurch es zu gefährlichen Überdosierungen kommen kann.

2.2 Nahrungsspezifische Faktoren

Zu den zahlreichen Nahrungsfaktoren, die die Arzneimittelwirkung beeinflussen können, gehören neben Art, Menge und Konsistenz der Nahrung auch jene physiologischen Effekte der Nahrungsaufnahme, die pharmakologisch relevante Folgen haben können; dies sind z. B. postprandiale pH-Verschiebungen im Magen oder Veränderungen von gastrointestinaler Motilität, Gallensekretion oder hepatischem Metabolismus.

Ein besonders häufiger Effekt betrifft die **Magenfüllung**: Im Vergleich zur Nüchtern-einnahme eines Arzneimittels kann es durch den „negativen Food-Effekt“ bei der Einnahme eines Arzneimittels zu einer Mahlzeit aufgrund der dann verlangsamten Magenentleerung auch zu einer Verlangsamung der Wirkstoffanflutung und zu einer Abflachung der Plasmaspiegelkurve kommen (Pfeifer et al. 2010) (► Kap. 4.1.2). Es gibt aber auch den gegenteiligen Fall: Bei sehr schlecht wasserlöslichen Wirkstoffen führt die Einnahme mit der Nahrung unter Umständen zu einer – im Vergleich zur Nüchtern-einnahme – erhöhten Resorptionsrate und einer erhöhten Spitzenkonzentration im Blut. Ursache hierfür sind das dann erhöhte Flüssigkeitsvolumen, die Verlängerung der intestinalen Transitzeit und die Präsenz physiologischer Lösungsvermittler wie Gallensalze oder Lecithin.

Auch die **Exkretion von Arzneistoffen** bzw. deren Metaboliten kann durch Nahrung beeinflusst werden, wenn Nahrungsinhaltsstoffe und Arzneistoffmetaboliten über identische renale Transportsysteme ausgeschieden bzw. zurückresorbiert werden (Masereeuw, Russel 2010). Da die Löslichkeit von Arzneistoffmetaboliten im Harn außerdem von dessen pH-Wert abhängt, wird die Ausscheidung auch von Nahrungsmitteln beeinflusst, die den Harn alkalisieren (z. B. Gemüse) oder ansäuern (z. B. Fleisch). So wird beispielsweise die Ausscheidung von Methotrexat bei Einnahme mit Cola-Getränken infolge der konsekutiven Harnansäuerung in klinisch relevantem Umfang verzögert (Santucci et al. 2010).

2.3 Patientenspezifische Faktoren

Zu den patientenspezifischen Faktoren, die den klinischen Effekt einer Wechselwirkung zwischen Arzneimitteln und Lebensmitteln maßgeblich determinieren, gehören all jene intrinsischen und extrinsischen Faktoren, die auch die alleinige Arzneistoffwirkung beeinflussen. Zu den relevanten intrinsischen Faktoren wie Alter, Geschlecht, Körpergewicht, Ethnizität, Organfunktionen und Grunderkrankungen gehören insbesondere die genetischen Polymorphismen von Enzymen, Transportsystemen und Rezeptoren, die zur Variabilität von Wirkung und Wechselwirkung beitragen. Bei den extrinsischen Faktoren besonders wesentlich sind pharmakologisch relevante Lifestyle-Faktoren (Sport, Rauchen, alkoholische Getränke) und die individuelle Interpretation von Einnahmehinweisen aus Gebrauchsinformation und Beratungsgespräch. Scheinbar eindeutige Hinweise wie „Vor dem Essen einnehmen“ oder „Nüchtern einnehmen“ werden ohne weitere Präzisierung häufig sehr unterschiedlich definiert, sodass selbst bei entsprechenden Erläuterungen durchaus unterschiedliche Einnahmemodalitäten resultieren können. Insbeson-

dere die intrinsischen, patientenspezifischen Faktoren sind im Einzelfall häufig entscheidend dafür, ob eine bestimmte Wechselwirkung klinisch asymptomatisch, symptomarm oder gar lebensgefährlich verläuft. Bei der Beurteilung der Relevanz entsprechender Wechselwirkungen ist daher – ähnlich wie bei den Wechselwirkungen zwischen verschiedenen Arzneistoffen – die pharmakologische Kompetenz der beteiligten Heilberufe gefragt, da nur so die klinischen Konsequenzen abgeschätzt und unnötige Überreaktionen ebenso verhindert werden können wie fahrlässige Nichtbeachtung.

■ **Tab. 4.1** Einflussfaktoren auf die Geschwindigkeit der Magenentleerung. Modifiziert nach Weitschies, Mehnert 2014

Einflussfaktoren	Geschwindigkeit der Magenentleerung
Niedriger pH-Wert des Mageninhalts	↓
Hoher Kaloriengehalt der Nahrung	↓
Hoher Kalorienbedarf des Körpers	↑
Hoher osmotischer Druck der Nahrung	↓
Hoher Plasmaglucosespiegel	↓ (Hemmung bei Plasmaglukose > 8 mmol/L)

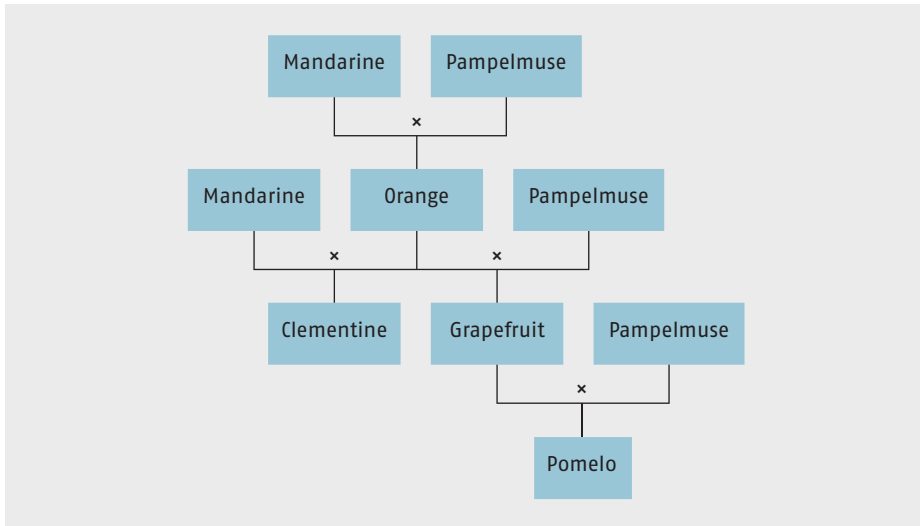
Zusammenfassung

- Die **Einnahme fester oraler Darreichungsformen** sollte grundsätzlich mit aufrechtem Oberkörper und einem großen Glas Leitungswasser erfolgen, um ein Anhaften an der Speiseröhre zu vermeiden und die Auflösung des Arzneistoffs als Voraussetzung für die Resorption zu gewährleisten.
- Bei **gleichzeitiger Aufnahme mit der Nahrung** ist in der Regel mit einer verzögerten systemischen Anflutung des Wirkstoffs zu rechnen. Ob die Nahrung darüber hinaus das Ausmaß der Bioverfügbarkeit beeinflusst (positiver oder negativer Food-Effekt), ist wirkstoffabhängig und muss im Einzelfall geprüft werden.
- **Magensaftresistent überzogene, monolithische Arzneiformen** müssen nüchtern **eingegenommen** werden, da sie den Magen ansonsten unter Umständen erst in der nächsten nächtlichen Nüchternphase verlassen. Bei multipartikulären Darreichungsformen ist dies weniger relevant.
- Auch **monolithische Retardtabletten** können bei Einnahme zu einer Mahlzeit unter Umständen den ganzen Tag im Magen verbleiben. Da aus ihnen jedoch in der Regel kontinuierlich Wirkstoff freigesetzt wird, der den Magen mit dem Nahrungsbrei verlassen kann, ist dies weniger problematisch als bei magensaftresistent überzogenen Monolithen. Sie sollten aber möglichst immer im gleichen Abstand zu einer Mahlzeit eingenommen werden.

4.2 Spezifische Effekte bestimmter Lebensmittel

4.2.1 Grapefruit

Die Grapefruit (*Citrus paradisi*, *C. grandis* x *C. sinensis*) gehört wie die Zitrone, die Orange und zahlreiche weitere tropische und subtropische Pflanzen der Gattung *Citrus* zur Familie der Rautengewächse (*Rutaceae*). Wie die meisten anderen Zitrusfrüchte ist die Grapefruit ein Kreuzungsprodukt. Lediglich die Zedrate (*C. medica*), die Mandarine (*C. reticulata*) und die Pampelmuse (*C. grandis*, syn. *C. maxima*) stellen echte Spezies im botanischen Sinne dar (● Abb. 4.2). Die Grapefruit entstand vermutlich Mitte des 18. Jahrhunderts



○ Abb. 4.2 Grapefruit und Pomelo innerhalb der Citrus-Früchte

auf Barbados aus einer spontanen Kreuzung von Pampelmuse und Orange (*C. sinensis*). Entgegen dem zum Teil verbreiteten Sprachgebrauch ist sie also weder mit der Pampelmuse noch mit der Pomeranze (*C. aurantium*) identisch. Der Name „Grapefruit“ rührt vermutlich von der traubenartigen Anordnung der Blütenstände her (engl. *grape*: Traube). Die USA sind weltweit der größte Produzent und auch Verbraucher von Grapefruits (Zeller 2005).

Interaktionspotenzial

Die mittlerweile wohl bekannteste Wechselwirkung zwischen Arznei- und Lebensmitteln wurde erstmals 1989 von Bailey et al. als Zufallsbefund beschrieben. Die Autoren wollten ursprünglich den Einfluss von Ethanol auf die Wirkung des Calciumantagonisten **Felodipin** untersuchen. Die Ergebnisse deuteten jedoch darauf hin, dass der als Vehikel verwendete Grapefruitsaft pharmakokinetisch mit dem Felodipin interagierte und so dessen Plasmaspiegel erhöhte (Bailey 1989). Diese Hypothese konnte dieselbe Autorengruppe später bestätigen: Die Bioverfügbarkeit von Felodipin stieg auf fast das Dreifache, wenn die Probanden zur Einnahme Grapefruitsaft statt Wasser tranken. Der gleichzeitige Verzehr von Orangensaft zeigte keinen derartigen Effekt. Auch beim ebenfalls untersuchten Nifedipin stieg die Bioverfügbarkeit bei Einnahme mit Grapefruitsaft an, wobei der Effekt hier weniger stark ausgeprägt war als bei Felodipin (Bailey 1991). Kurz darauf wurde eine Inhibition des Abbaus von Felodipin zum inaktiven Metaboliten Dehydrofelodipin als Wirkmechanismus postuliert (Edgar 1992). Aus weiteren Untersuchungen ergab sich, dass die beschriebenen Phänomene hauptsächlich auf einer irreversiblen Hemmung des intestinalen CYP3A4-Systems beruhen (Bailey 1993).

Die Metabolisierung von Xenobiotika und damit auch von Arzneistoffen findet im menschlichen Organismus durch sogenannte Phase-I- und Phase-II-Reaktionen statt. In Phase I werden durch Oxidation, Reduktion, Hydrolyse oder Hydratisierung funktionelle Gruppen in das Molekül eingeführt, die in Phase II mit polaren endogenen Molekülen konjugiert werden. Die so erhöhte Hydrophilie ermöglicht bzw. erleichtert die renale oder

biliäre Ausscheidung der Metaboliten. Die Cytochrom P450-Enzyme sind die Hauptakteure der oxidativen Phase-I-Reaktionen. Charakteristisch ist eine sehr breite Substratspezifität: Arzneistoffe unterschiedlicher chemischer Struktur werden zum Teil durch dasselbe CYP-Enzym metabolisiert. Für den Arzneistoffmetabolismus sind 12 Isoformen relevant, die wichtigste ist dabei das CYP3A4. CYP3A4 macht 30 % der Leberenzyme und 70–80 % der Mukosaenzyme im Dünndarm aus; ca. 50 % der therapeutisch eingesetzten Pharmaka sind Substrate dieses Enzyms (Topletz et al. 2013).

Mechanismen der Interaktion

Zwar erfolgen ca. 95 % der Arzneistoffmetabolisierung durch CYP-Enzyme in der Leber, doch auch in der Mukosa des Dünndarms sind CYP-Enzyme lokalisiert, die Xenobiotika bereits vor dem Übertritt in den Pfortaderkreislauf metabolisieren und somit den Organismus und insbesondere die Leber vor möglichen Schäden durch mit der Nahrung aufgenommene Fremdstoffe schützen (Aktories 2013). Der Haupteffekt der Grapefruitinhaltsstoffe besteht in der irreversiblen Hemmung dieser intestinalen CYP3A4-Enzyme; P-Glykoproteine (P-gp) und organische Anionentransporter des Typs 1A2 (OATP1A2) werden ebenfalls gehemmt (Abb. 4.3 A).

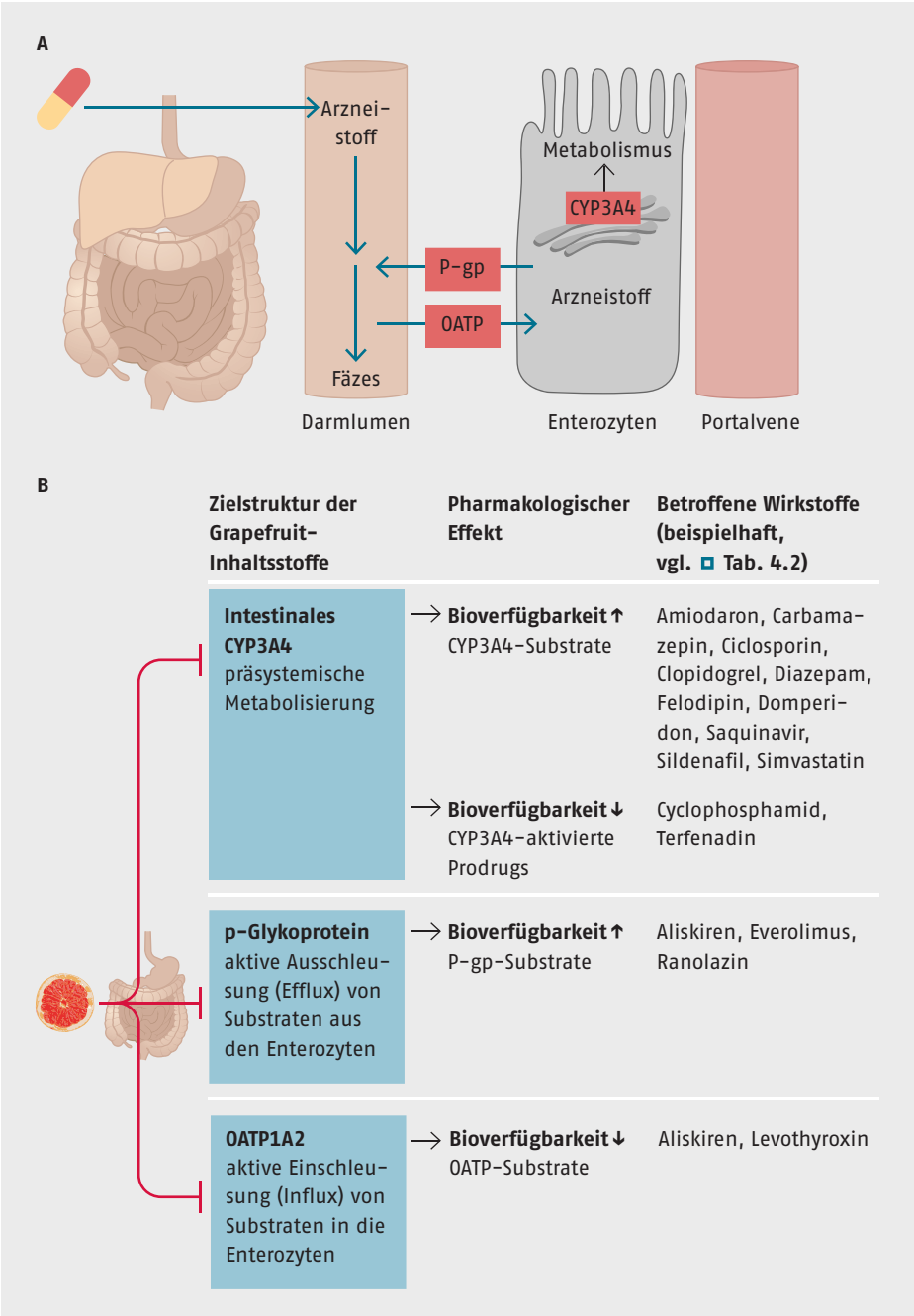
Die intestinalen CYP3A4-Enzyme bewirken eine präsystemische Metabolisierung bestimmter Arzneistoffe bereits in den Enterozyten des Darms (Abb. 4.3 B); die CYP3A4-Hemmung führt so zur Wirkungsverstärkung von Arzneistoffen, die ansonsten durch CYP3A4 normalerweise bereits in der Darmmukosa inaktiviert und damit nicht in vollem Umfang bioverfügbar werden. Umgekehrt führt die CYP3A4-Hemmung durch Grapefruitinhaltsstoffe bei Prodrugs, die erst durch CYP3A4 bioaktiviert werden, zur Wirkungsabschwächung (Boullata, Armenti 2004; Schmidt 2002). Entscheidend ist hierbei die Tatsache, dass bei lebensmittelüblichen Zufuhrmengen von Grapefruitprodukten nur die intestinalen CYP3A4-Enzyme gehemmt werden, während die hepatischen CYP3A4-Enzyme erst bei exzessivem Grapefruitkonsum jenseits der üblichen Verzehrgewohnheiten relevant inhibiert werden (Dahan 2004). Daher besitzt Grapefruitsaft beispielsweise keinen Effekt auf die pharmakokinetischen Parameter von Ciclosporin, wenn dieses nicht oral, sondern intravenös und damit unter Umgehung des intestinalen CYP3A4-Systems appliziert wird (Ducharme 2005).

P-gp fungiert an den Enterozyten als Effluxtransporter für bestimmte Arzneistoffe; diese werden durch P-gp nach ihrer Resorption wieder zurück ins Darmlumen transportiert und somit präsystemisch eliminiert. Eine P-gp-Hemmung so zur erhöhten Bioverfügbarkeit entsprechender P-gp-Substrate.

OATP1A2 fungiert an den Enterozyten als Influxtransporter für bestimmte Arzneistoffe; diese werden durch OATP1A2 aktiv in die Darmepithelzellen aufgenommen und so in ihrer Bioverfügbarkeit erhöht. Entsprechend führt die OATP1A2-Hemmung führt zur reduzierten Bioverfügbarkeit entsprechender OATP1A2-Substrate.

CYP3A4-Inhibition

Da es sich bei der CYP3A4-Inhibition um eine irreversible Suizidhemmung handelt, ist der Effekt bereits kurz nach dem Verzehr üblicher Grapefruitmengen (z. B. 200 ml Saft) voll ausgeprägt und hält bis zu drei Tagen an (Boullata, Armenti 2004; Schmidt 2002). Erst durch die sukzessive Neusynthese des Enzyms wird die Hemmung aufgehoben. Im Unterschied zu Arzneimittelinteraktionen mit anderen Lebensmitteln ist es deshalb bei Grapefruitprodukten nicht ausreichend, einen zeitlichen Sicherheitsabstand von wenigen



○ **Abb. 4.3** Mechanismen der Grapefruit-Interaktionen. A Grapefruitinhaltsstoffe bewirken eine Hemmung von intestinalen CYP3A4-Enzymen, P-Glykoproteinen (P-gp) und organischen Anionentransportern des Typs 1A2 (OATP1A2), B Einfluss von Grapefruitinhaltsstoffen auf die Bioverfügbarkeit von Arzneistoffen