

Wechselwirkungen zwischen Arzneimitteln und Nahrungsmitteln

Dreiländertagung DGEM / AKE / GESKES
Nürnberg, 16. Juni 2012

Dr. Markus Zieglmeier

Fachapotheker für Klinische
Pharmazie

- Geriatrische Pharmazie
- Ernährungsberatung

m_zieglmeier@web.de



Arzneimittelrisiken im Alter

Fallbeispiel: Ursachen für die Sturzneigung

Medikation	Indikation	Anmerkung
Vesikur 400 mg 1-0-0	Dranginkontinenz	anticholinerg
Diovan 160 1-0-0	Hypertonie	
Alendronsäure (immer Sa.)	Osteoporose	
Osteoplus Brause 1-0-0	Osteoporose	
Madopar Depot 7 ⁰⁰ - 22 ⁰⁰	M. Parkinson	
Comtess 200 7 ⁰⁰ - 12 ⁰⁰ - 17 ⁰⁰	M. Parkinson	
Kalium Kps. 1-0-1	Hypokaliämie	
Amitriptylin 75 mg 0-0-0-1	Depression	anticholinerg
Furosemid 40 mg ½-0-0	Ödemneigung	
Carmen 10 mg 1-0-1 (=> Dosis!)	Hypertonie	Nahrungsmittel-WW!
Pantozol 40 1-0-0	Unklar.	Evtl. wg. Alendronat
Metamizol 500 mg 1-1-1-1	Schmerzen n. Sturz	

Interaktionsmöglichkeiten:

WAS?

→ Veränderung der Arzneimittelwirkung durch Nahrung

- Verzögerung der Resorption
- Einfluss auf galenische Effekte
- Verminderung / Erhöhung der Bioverfügbarkeit
- Erhöhung des Risikos unerwünschter Wirkungen
- Veränderung der Pharmakodynamik

Pharmako-
kinetische
Interaktionen

→ Veränderung der Nahrungsverwertung durch Arzneimittel

- Einfluss auf den Appetit und die Verdauung
- Einfluss auf die Nährstoffresorption
- Einfluss auf den Stoffwechsel

Wechselwirkungen zwischen Arzneimitteln und Nahrungsmitteln

Resorptionsverzögerung durch Nahrung

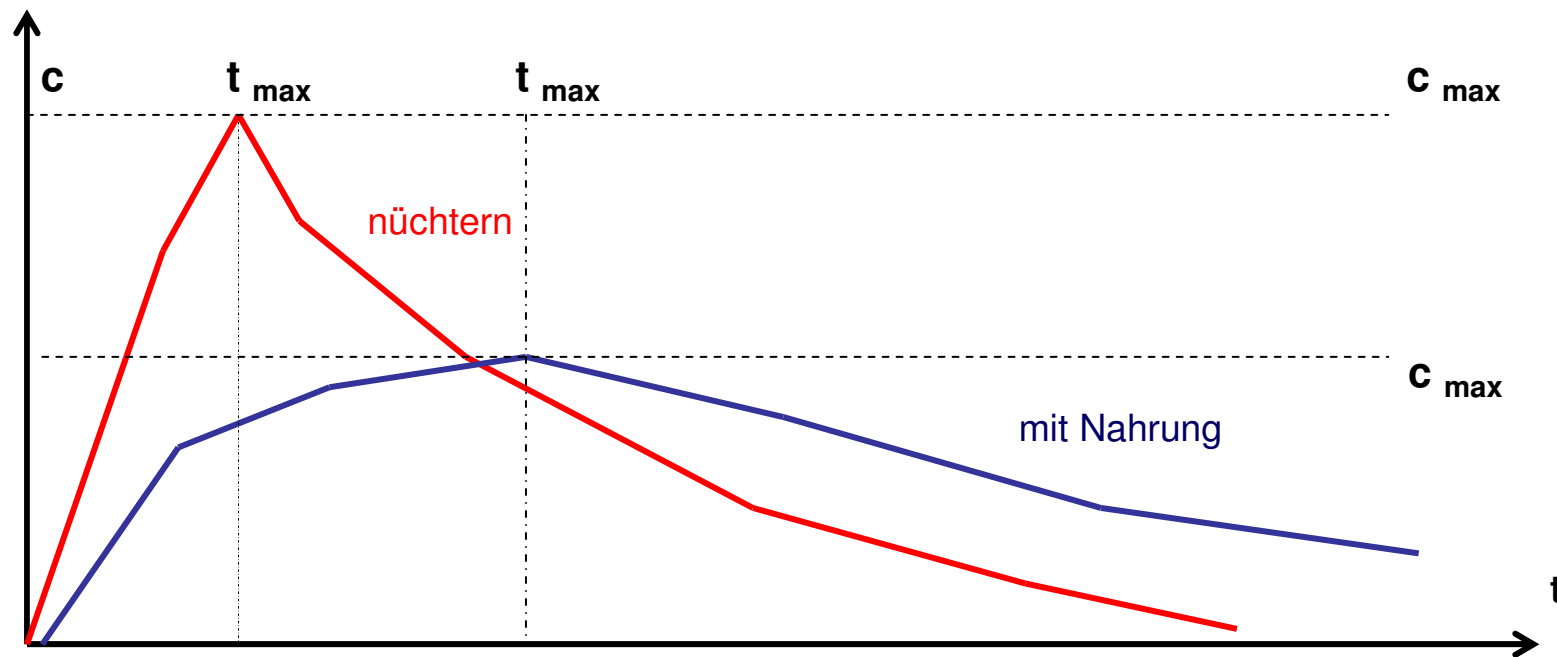
Definitionen: t_{\max} , c_{\max} und AUC

Voller Magen als Retardierungsmoment: Grundsätzliches Schema

t_{\max} steigt \longrightarrow Die Wirkung tritt später ein.

c_{\max} sinkt \longrightarrow Die Wirkung ist schwächer, hält aber länger an.

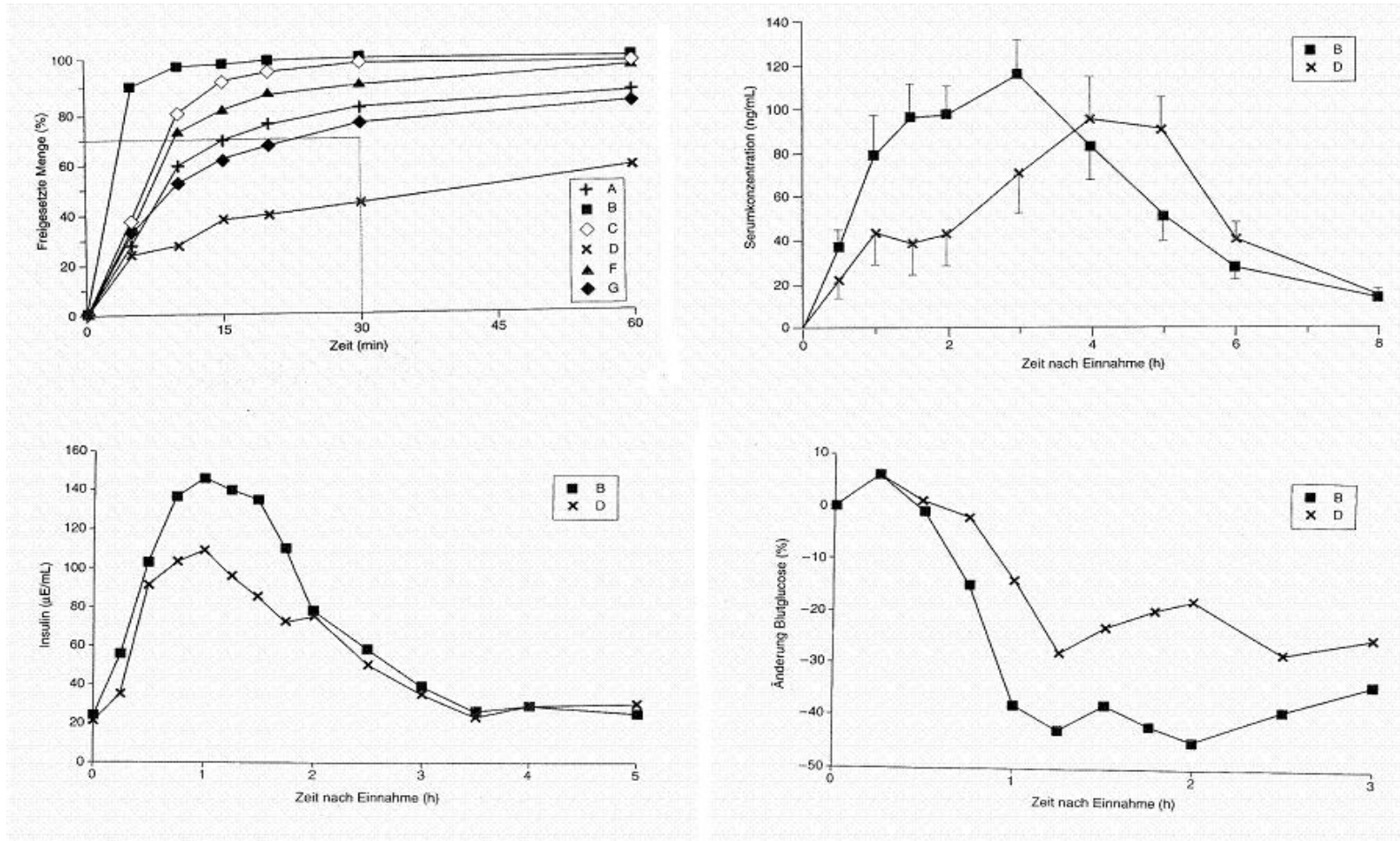
Die Gesamt-AUC ist nicht signifikant verändert.



Wechselwirkungen zwischen Arzneimitteln und Nahrungsmitteln

Einfluss auf galenische Effekte

Beispiel für den Einfluss der Nahrung bei verschiedenen Freisetzungsgeschwindigkeiten von Glibenclamid*

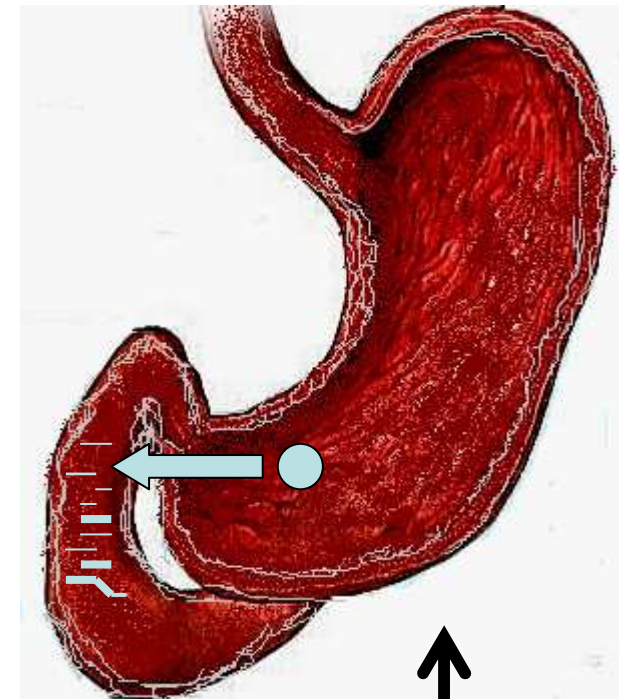
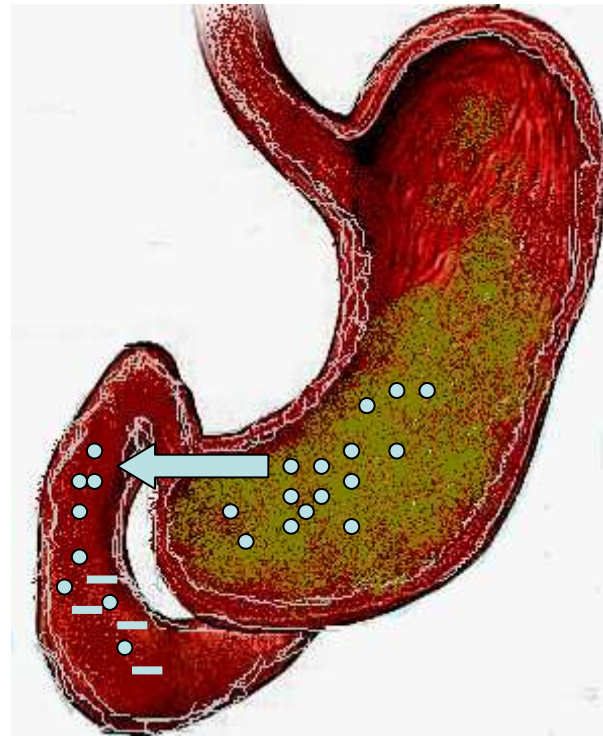
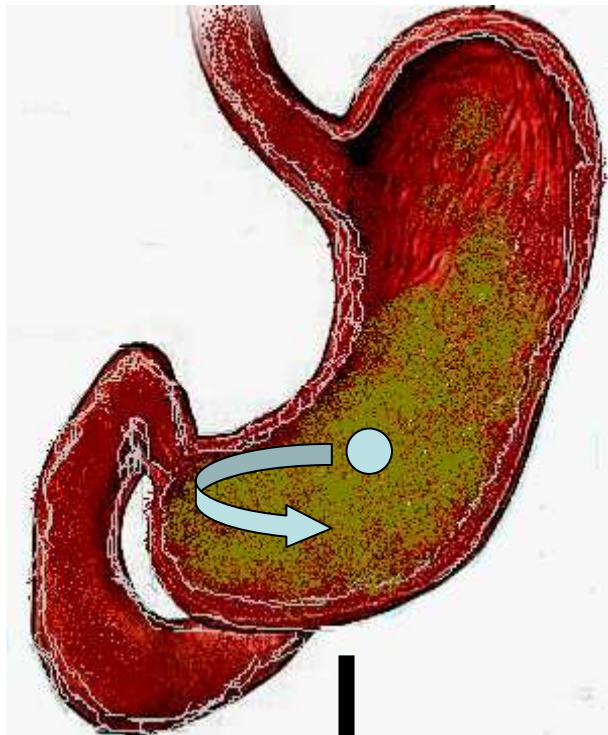


*Blume, 1985

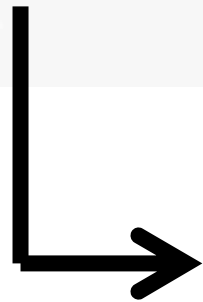
Magensaftresistente Arzneiformen und Nahrung

Voller Magen

Leerer Magen



Peristaltikphasen
(„Putzwellen“)



Magenentleerung (bis 6 Stunden)



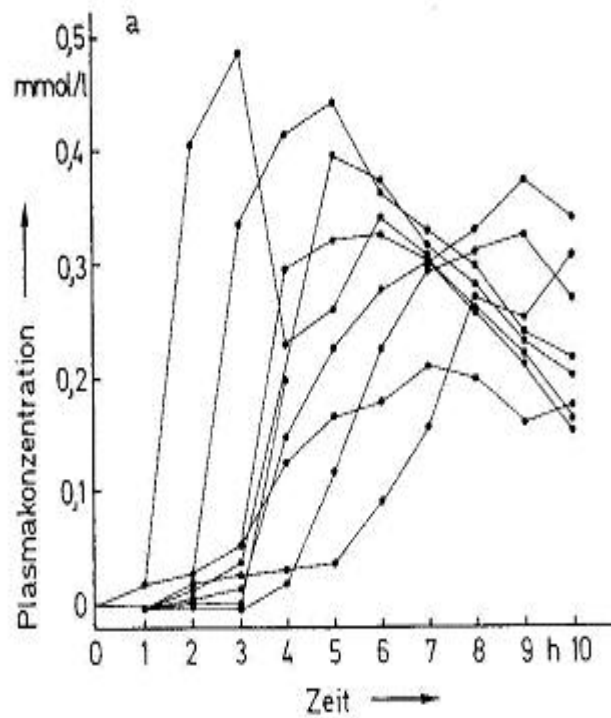
Wechselwirkungen zwischen Arzneimitteln und Nahrungsmitteln
Einfluss auf galenische Effekte

Beispiele (1):

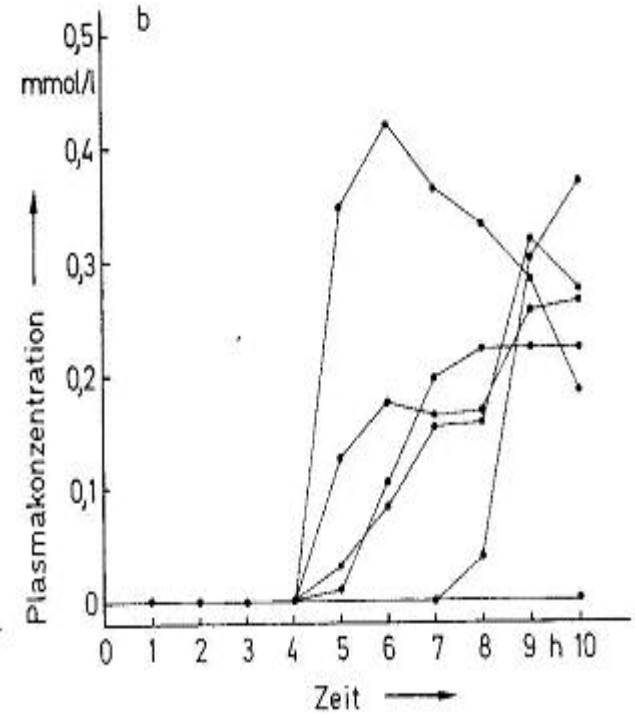
ASS magensaft-resistente Tabletten*

Rechte Grafik:
Bei drei Patienten ist auch acht Stunden nach Einnahme kein Salicylat messbar

*Bogenloft, 1978



nüchtern



nach dem Essen

Gelomyrtol Kapseln: Magensaftresistente Weichgelatine kapseln.
3 x 2 Kapseln wegen Bronchitis bei einem Diabetiker. Effekt der Einnahme zu den Mahlzeiten?

Wechselwirkungen zwischen Arzneimitteln und Nahrungsmitteln
Verminderung / Erhöhung der Bioverfügbarkeit

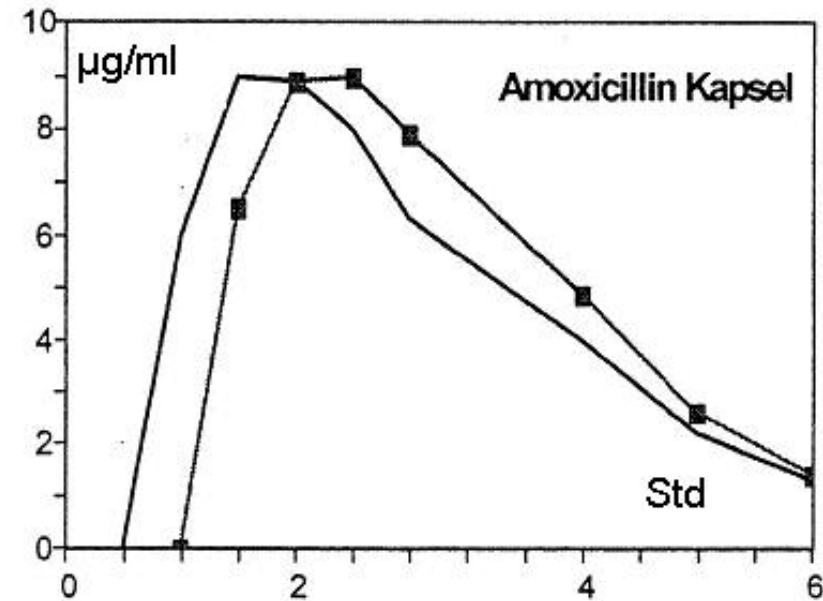
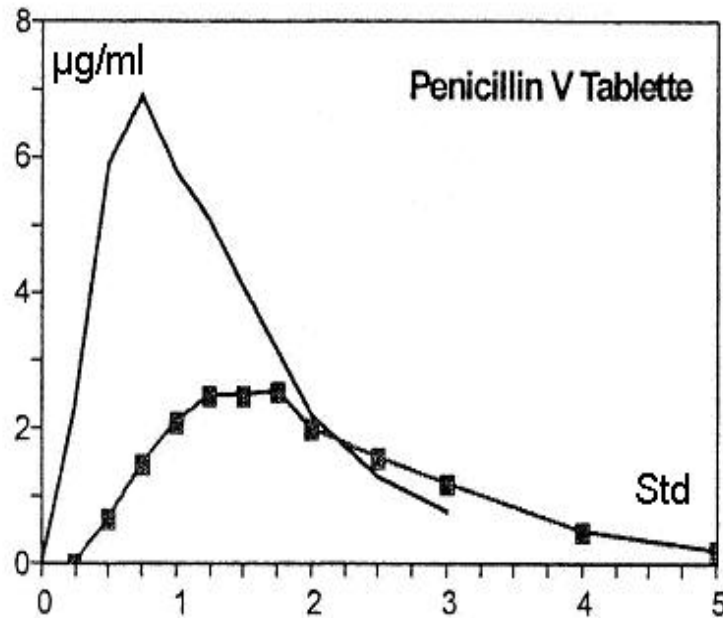
Verminderung der Bioverfügbarkeit durch Nahrung

Penicillin V: AUC↓ um 38 %*
Wirkung↓ UAW↑

Amoxicillin: t_{max} ↑, AUC unverändert**
(Relativ lipophiles Molekül)

(analog: Ampicillin) — nüchtern

■ nach der Mahlzeit



Konsequenz: Penicilline nüchtern einnehmen, nachtrinken!

*Koch, 1986

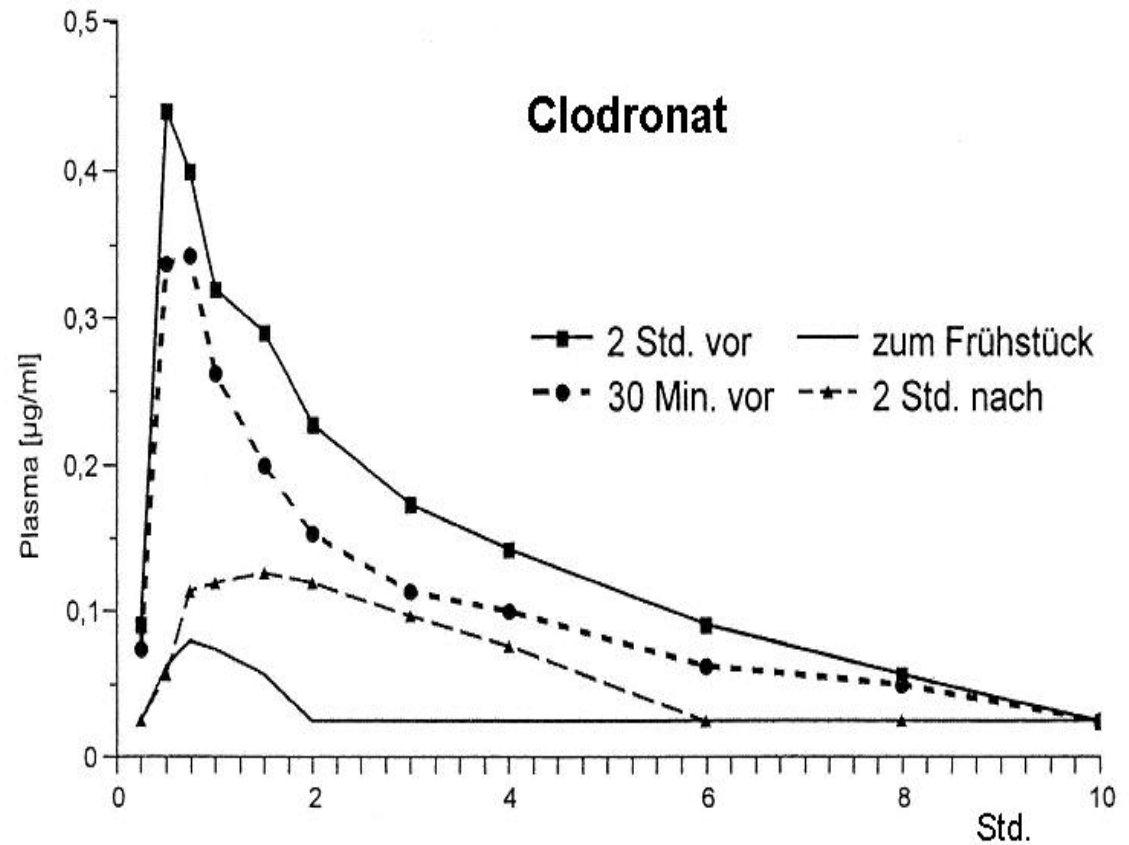
** Eshelman, 1978

Verminderung der Bioverfügbarkeit durch Nahrung

Beispiele:

Bisphosphonate:
Nahrung senkt die Bioverfügbarkeit von Clodronat (Bonfos®) auf 10 % (Einnahme zum Frühstück) bzw. auf 34 % (Einnahme 2 Stunden nach dem Frühstück)*.

* Laitinen, 2000



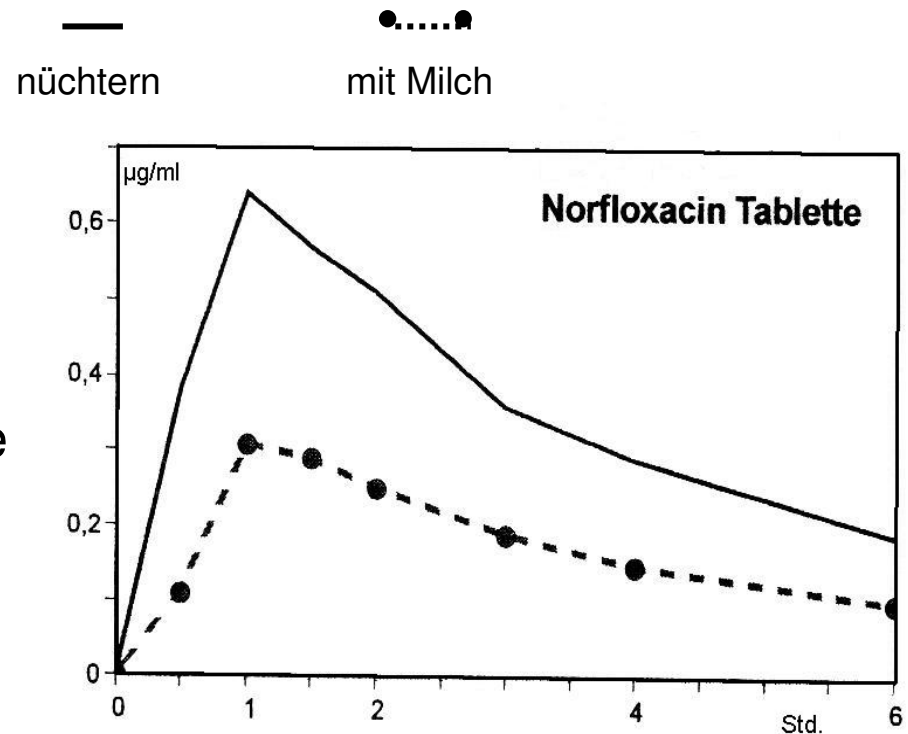
Verminderung der Bioverfügbarkeit durch Nahrungsbestandteile

Komplexbildung mit Calcium (und Magnesium)

Gyrasehemmer:

Verringerung der Bioverfügbarkeit in Abhängigkeit vom Erdalkaliionen-Gehalt der Nahrung (oder NEM).^{*} Therapieversager sind insbesondere unter Norfloxacin und Ciprofloxacin beschrieben (indikationsabhängig).

• Kivistö, 1992



Verminderung der Bioverfügbarkeit durch Nahrungsbestandteile

Komplexbildung mit Calcium (und Magnesium)

Tetracycline: hydrophile



lipophile

Tetracyclin Oxytetracyclin

Doxycyclin Minocyclin

sehr ausgeprägte
klinische hochrelevante

wenig ausgeprägte
klinisch meist nicht relevante

Verringerung der Bioverfügbarkeit durch Milch und Milchprodukte

Wechselwirkungen zwischen Arzneimitteln und Nahrungsmitteln
Verminderung / Erhöhung der Bioverfügbarkeit

Verminderung der Bioverfügbarkeit durch Nahrungsbestandteile

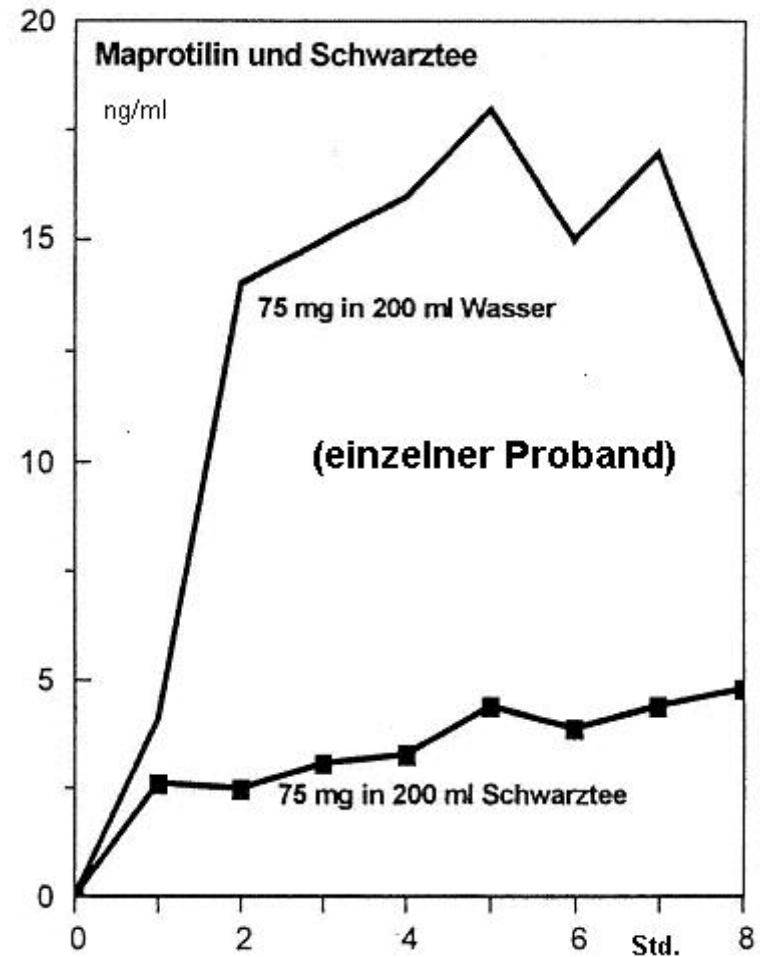
Komplexbildung mit Gerbstoffen (Schwarztee)

**Tri- / tetracyclische Antidepressiva
Neuroleptika vom Phenothiazin-Typ**

Sichtbare Ausfällungen z.B. von Atosil®
Tropfen in Tee

Unterschiedliches Ausmaß der
Resorptionsverminderung

Ähnliche Effekte sind für Eisenpräparate
beschrieben.



Wechselwirkungen zwischen Arzneimitteln und Nahrungsmitteln
Verminderung / Erhöhung der Bioverfügbarkeit

Verminderung der Bioverfügbarkeit durch Nahrungsbestandteile: Komplexbildung mit Gerbstoffen



Zeitlicher Verlauf der Ausfällung bei Tee
(leicht verzögerte Entstehung des Niederschlags, ein zusätzliches Risiko bei der Applikation durch Pflegepersonal) und
Kaffee (sofortige Ausfällung, jedoch schwer erkennbar bei Milchkaffee)



Verminderung der Bioverfügbarkeit durch Ballaststoffe:

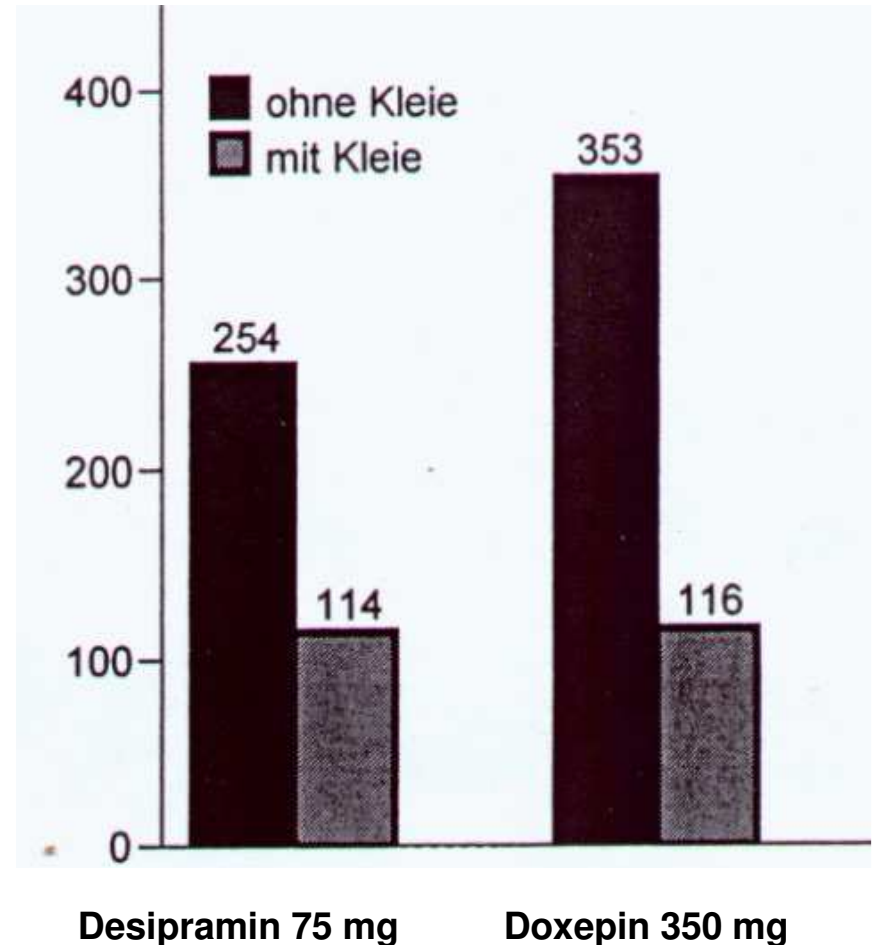
µg / ml

Verminderung der Bioverfügbarkeit von **tricyclischen Antidepressiva***, **Lovastatin**** (Statinen allgemein?) und **L-Thyroxin** (auch bei parenteraler Gabe)

Mechanismus: Adsorption oder Ionen-Austausch

*Stewart, 1992

** Richter, 1991



Steigerung der Bioverfügbarkeit durch Nahrung: Calciumantagonisten

Lercanidipin: Ausgeprägter first-pass-Effekt. Absolute Bioverfügbarkeit

- Nüchtern: 3 – 4 %
 - Mit Nahrung: 10 %
 - Bis 2 h nach fetter Mahlzeit: 40 %
- Einnahmeempfehlung: mindestens 15 min vor einer Mahlzeit

Felodipin:

BV: ca. 15 %

hoher first-pass-effekt, Einnahme nüchtern oder zu einem fettarmen Frühstück

Nifedipin:

BV: 50 – 70 %

geringerer first-pass-Effekt, Einnahme-

Nitrendipin:

BV: 20 – 30 %

empfehlung der FI: Zur bzw. nach der

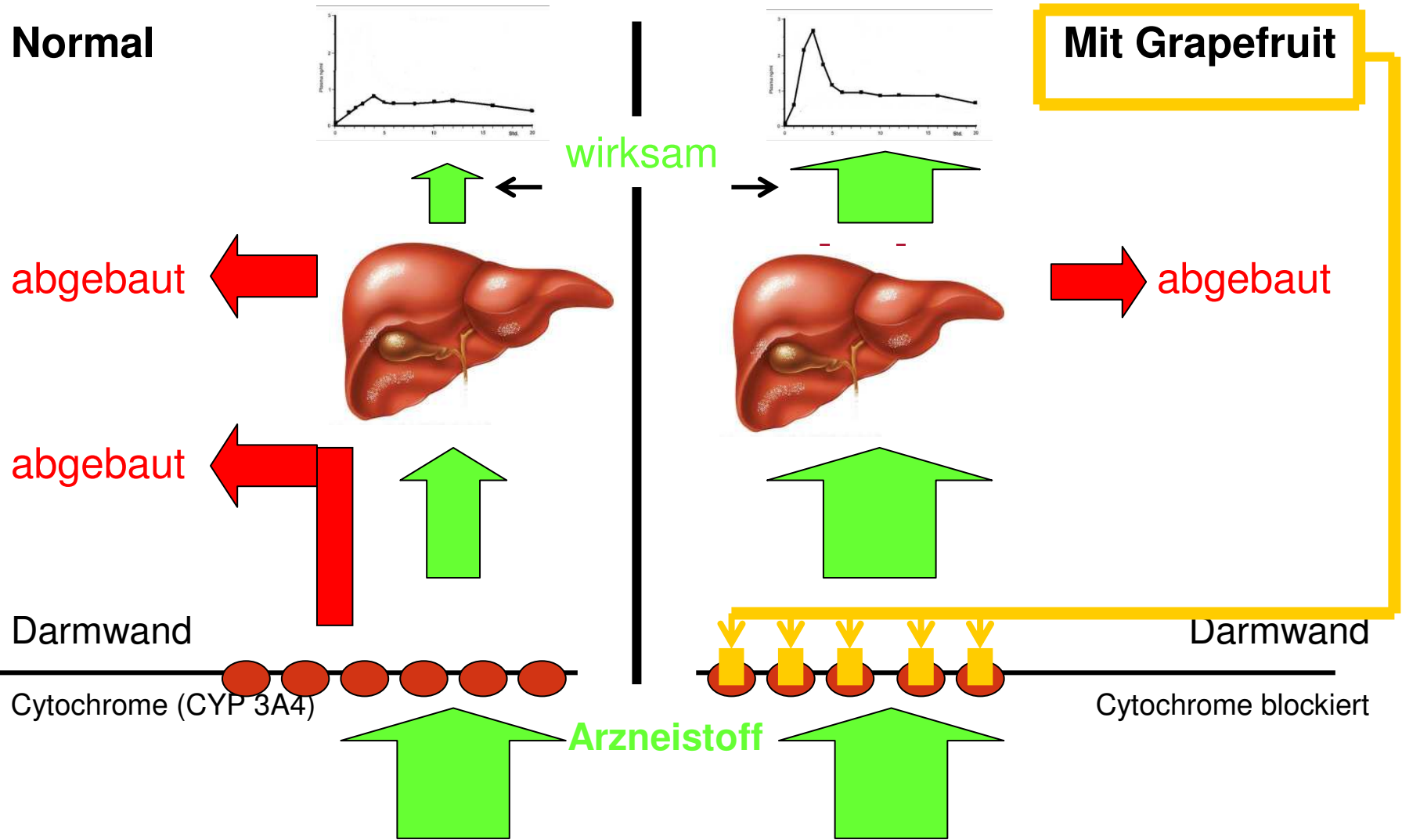
Amlodipin:

BV: 64 – 80 %

Mahlzeit (unretardierte Formen)

Wechselwirkungen zwischen Arzneimitteln und Nahrungsmitteln
Verminderung / Erhöhung der Bioverfügbarkeit

Verminderung des First Pass Effects durch Grapefruit



Wechselwirkungen zwischen Arzneimitteln und Nahrungsmitteln
Verminderung / Erhöhung der Bioverfügbarkeit

Steigerung der Bioverfügbarkeit durch Nahrung: Gefahr bei Kombination mit Grapefruit

Benzodiazepine: Diazepam, Midazolam, Triazolam

Calciumantagonisten: alle, incl. Diltiazem und Verapamil / Gallopamil

CSE-Hemmer: Simvastatin, Lovastatin, Atorvastatin

Immunsuppressiva: Cyclosporin A, Tacrolimus, Sirolimus

Antikonvulsiva: Carbamazepin, Phenytoin, Phenobarbital, Primidon

Psychopharmaka: Pimozid, Quetiapin, Ziprasidon, Buspiron

Lifestyle-Drugs: Sildenafil, Tadalafil, Vardenafil

HIV-Virostatika: praktisch alle. Cave: Viele HIV-Virostatika sind selbst potente Inhibitoren von CYP 3A4!

Antihistaminika: alle, insbesondere Terfenadin

Veränderung der Bioverfügbarkeit durch Nahrung: Weitere Früchte unter Verdacht

Granatapfel: Ähnlich wie Grapefruit, schwächer ausgeprägt, aber zusätzlich Hemmung von CYP 2C9 (Fallbericht einer Rhabdomyolyse durch Rosuvastatin + Granatapfel)

Cranberry (Moosbeere): Eingelegt, frisch oder auch als pflanzliches AM (gegen Harnwegsinfekte): Mehrere Meldungen zu Interaktionen mit Warfarin (USA), darunter ein Todesfall durch Blutung. Verdacht auf Inhibition am CYP 2C9.

Knoblauch: Erhöhung der Blutungsneigung bei Patienten mit oralen Antikoagulanzen (pharmakodynamisch?) – aber: Senkung der Plasmaspiegel von HIV-Virostatika (v.a. Saquinavir, um ca. 50 %)
=> Enzyminduktion ???

Einnahmeempfehlungen: Nutzung der WIPIG-Tabelle

www.wipig.de → Projekte → Einnahmeempfehlungen → downloads

Zusammenstellung der verfügbaren Informationen zu Interaktionen oraler Arzneimittel mit Nahrung und Nahrungsbestandteilen in Tabellenform

Arzneistoff	Produkt-beispiel	Empfehlung	gleichz. Nahrung bewirkt	Bemerkung
Acarbose	Glucobay	zM		mit den ersten Bissen
Cefuroximaxetil	Elobact	zM / nM	BV↑ mit Größe d. Mz	„Resorptionsfenster“

Beeinflussung des Appetits

Appetitsteigerung

Cyproheptadin (Peritol®)
Pepsinwein
Benzodiazepine
Tricyclische Antidepressiva
Neuroleptika (v.a. ältere)
Insulin
Sulfonylharnstoffe
(v.a. Glibenclamid)

Appetitverminderung

Sibutramin (Reductil®), a.H.
Rimonabant (Acomplia®), a.H.
Sympathomimetika allg.
Allopurinol
Digitalisglykoside
Opioide
Zytostatika
Anticholinergika (Speichel!)
Metformin
Methlphenidat, Atomoxetin (?)

Wechselwirkungen zwischen Arzneimitteln und Nahrungsmitteln
Verminderung der Resorption / Beschleunigung der Elimination

Fettlösliche Vitamine (A, D, E, K)

Relevanz erst nach mehreren Tagen bis Wochen!

Paraffin, Colestyramin, Colestipol: Bindung fettlöslicher Vitamine im Darm, Ausscheidung mit dem Stuhl

Wasserlösliche Vitamine

ASS, Tetracycline, Glucocorticoide: Erhöhung der renalen Ausscheidung von Vitamin C

Alkohol: Resorptionsstörungen für B-Vitamine und Folsäure

Furosemid: Mögliche Resorptionsstörung von Folsäure durch Beeinflussung des intestinalen pH-Gradienten („Mikroklima-Hypothese“) infolge der Hemmung des Anionenaustausches (umstritten), erhöhte renale Ausscheidung von Vitamin B₁

Hypovitaminosen

PPI, Metformin: Verschlechterung des Vitamin-B12-Status (z.T. auch Folsäure) → Anämie, kognitive Defizite, neurologische Ausfälle.
Bis zu 30 % der Patienten in der Akutgeriatrie sind betroffen.

Beeinflussung des Stoffwechsels: Abnehmen unter Betablockern???

Propranolol zur Migräneprophylaxe: Gewichtszunahme bis zu 9 kg
Diabetogene Wirkung der Betablocker: „**Sehr selten kann ein latenter Diabetes mellitus manifest werden oder ein bereits bestehender sich verschlechtern.**“ (FI Propranolol) Studienlage: Erhöhung des Risikos, einen Diabetes Typ 2 zu entwickeln, um bis zu 25 % im Vergleich zu anderen Antihypertensiva.

Betarezeptoren und Stoffwechsel

Funktion der β_2 -Rezeptoren (u.a.)

Leber: Glycogenolyse \uparrow
Gluconeogenese \uparrow

Muskel: Glycogenolyse \uparrow

Fettzellen: Lipolyse \uparrow

Bronchien: Erweiterung

Funktion der β_1 -Rezeptoren

Herz: Frequenz \uparrow
Kontraktilität \uparrow



„Mein Freund, ich empfehle dir dringend, abzunehmen!“

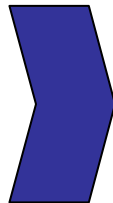
=> Betablocker sind ein Hindernis, wenn der Patient Gewicht verlieren will – unspezifische immer, β_1 -spezifische (Nebivolol) immer dann, wenn das Abnehmen mit Sport verbunden sein soll.

Glucocorticoide und Stoffwechsel

UAW der Corticoide:

Gewichtszunahme

„**Vollmondgesicht**“

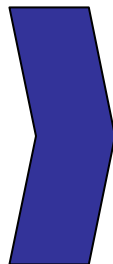


Steroiddiabetes



Osteoporose

(Langzeittherapie)



Ernährungsberatung:

Oft reversibel bei Reduzierung der Dosis. Kalorienreduzierte Ernährung indikationsabhängig (nie onkolog.!).

Evtl. Senkung des glykämischen Index

Ernährungsberatung wie für Patienten, die für Osteoporose gefährdet sind. Medikamentöse Osteoporoseprophylaxe wird dringend empfohlen.

Gewichtszunahme durch Neuroleptika

Hohes Risiko: Phenothiazine, Haloperidol, Clozapin, Olanzapin

Geringeres Risiko: Amisulprid (Solian®), Ziprasidon (Zeldox®)

Mechanismen:

Hemmung des 5-HT_{2c}-Rezeptors

Erhöhung der Leptinspiegel (Clozapin, Olanzapin)

Hemmung des H₁-Rezeptors

Anticholinerge UAW



Mundtrockenheit

Durst



kalorienreiche

Getränke!

Stressreduktion

Veränderte Lebens-
bedingungen



Grundumsatz ↓
regelmäßige
Mahlzeiten



Bewegungsprogramm
Kalorienreduzierung
der Diät