

# 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](mailto: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 <sup>00</sup> - 22 <sup>00</sup>	M. Parkinson	
Comtess 200 7 <sup>00</sup> - 12 <sup>00</sup> - 17 <sup>00</sup>	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
- Pharmakokinetische 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

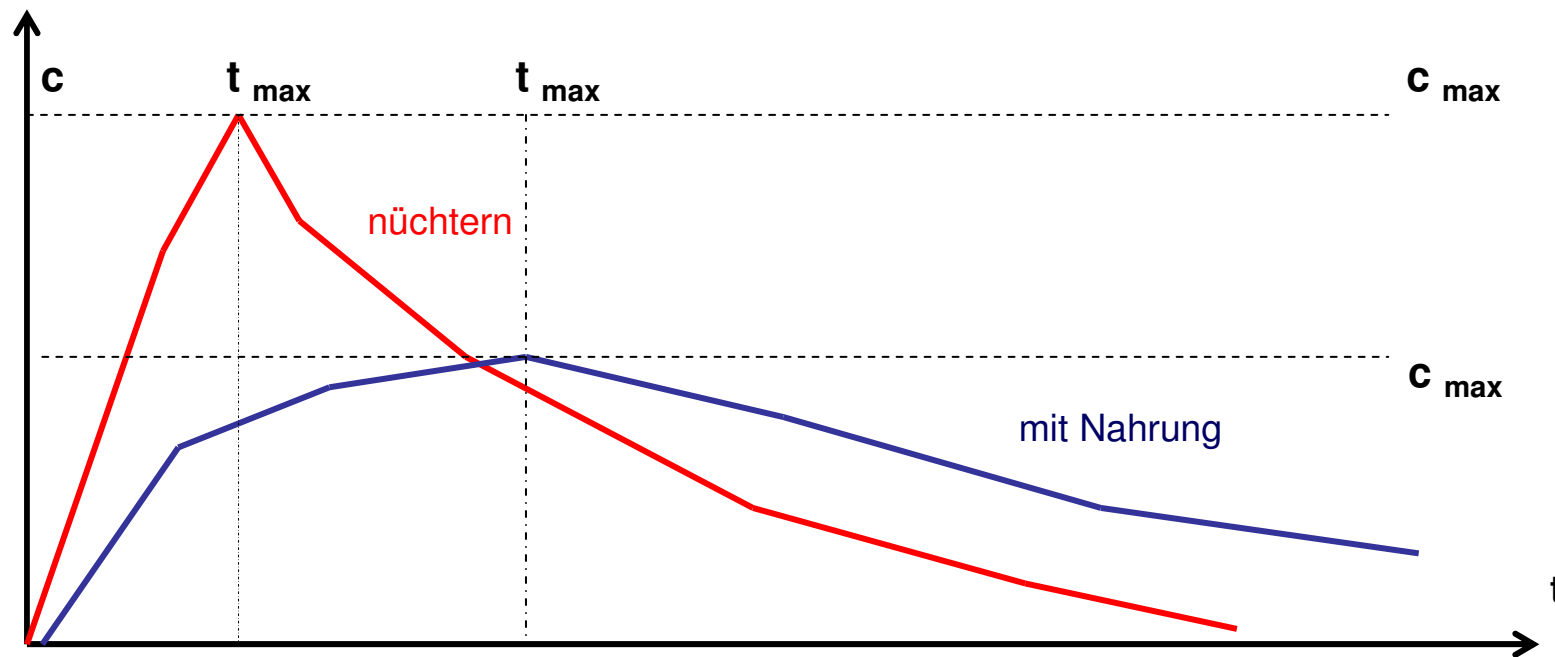
### Definitionen: $t_{max}$ , $c_{max}$ und AUC

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.

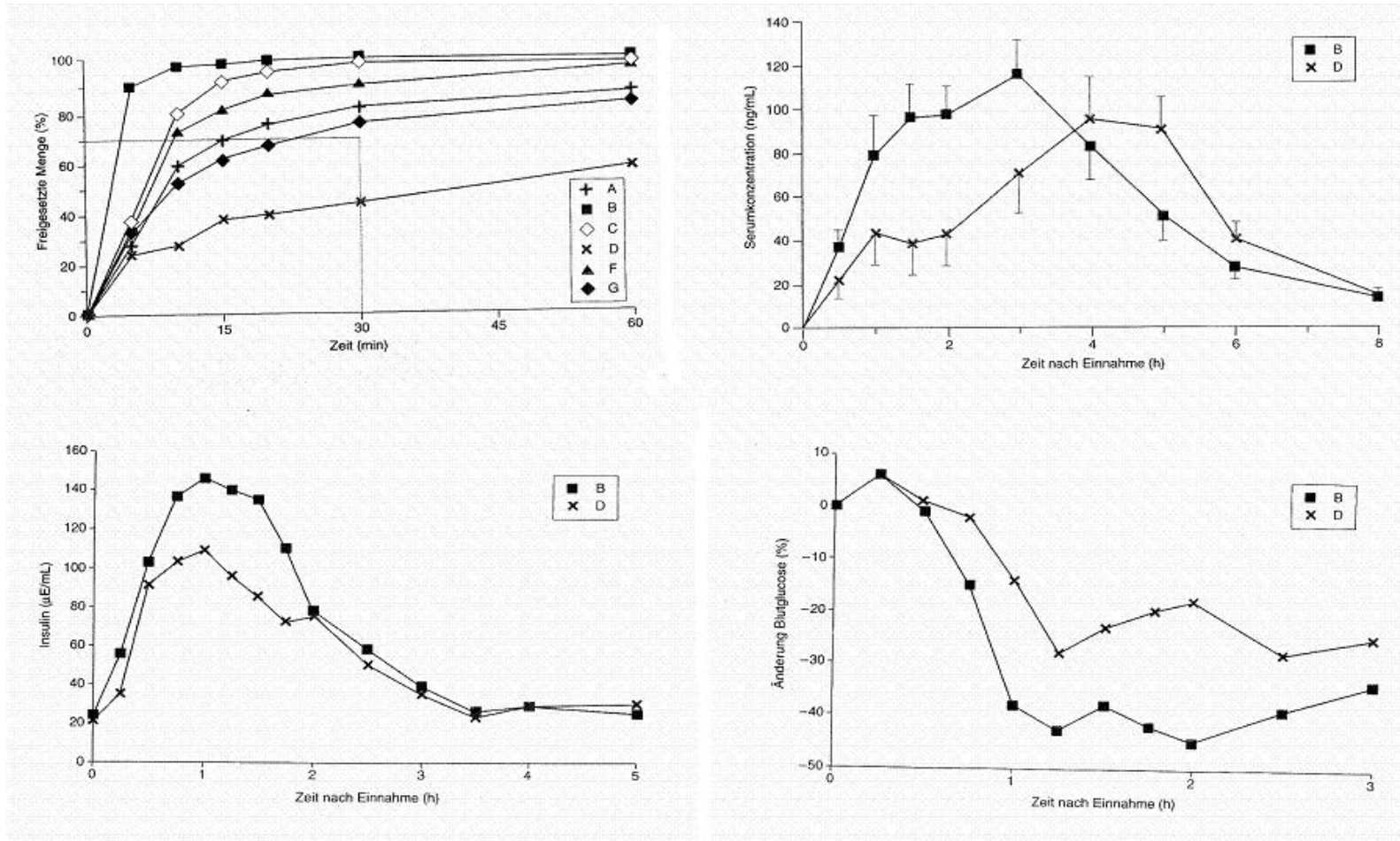
Die Gesamt-AUC ist nicht signifikant verändert.



# Wechselwirkungen zwischen Arzneimitteln und Nahrungsmitteln

## Einfluss auf galenische Effekte

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

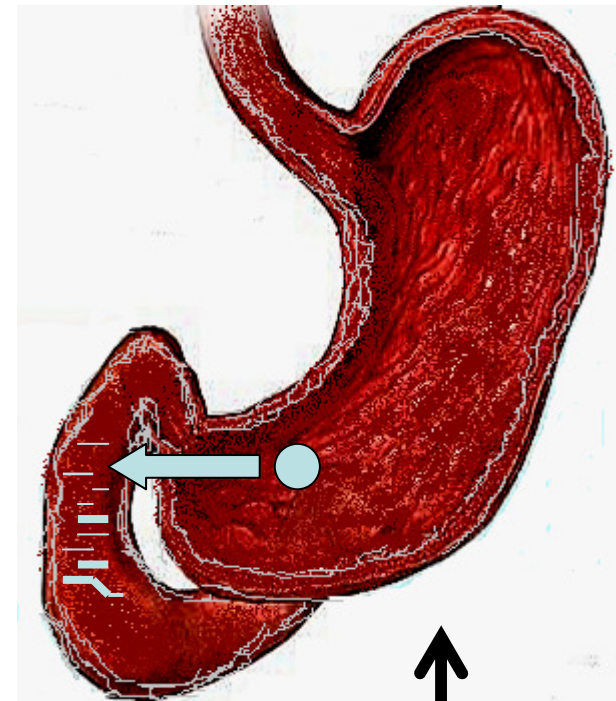
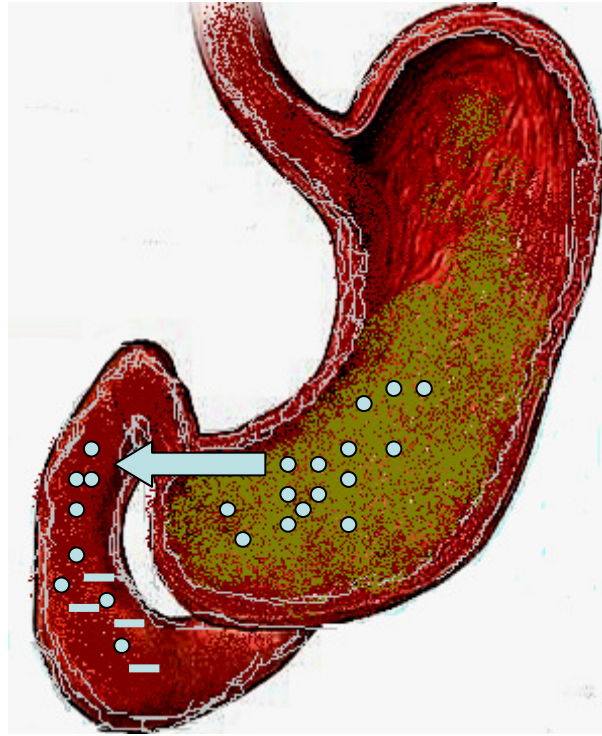
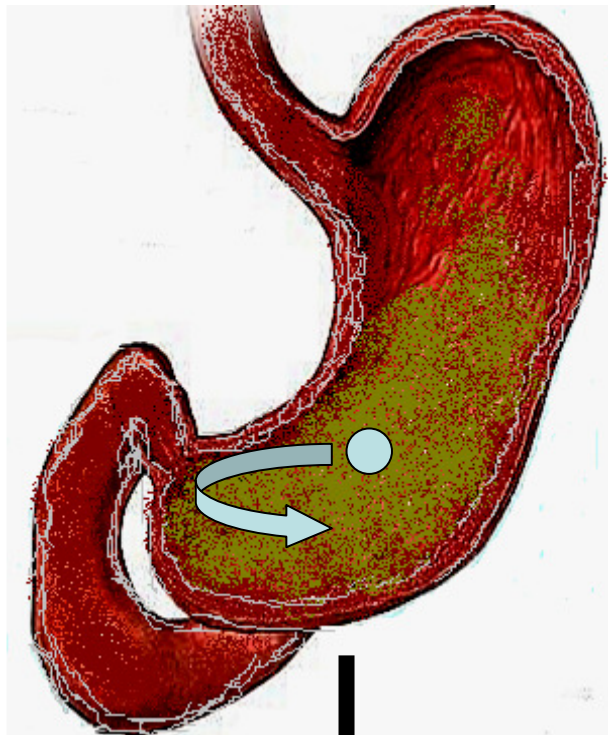


\*Blume, 1985

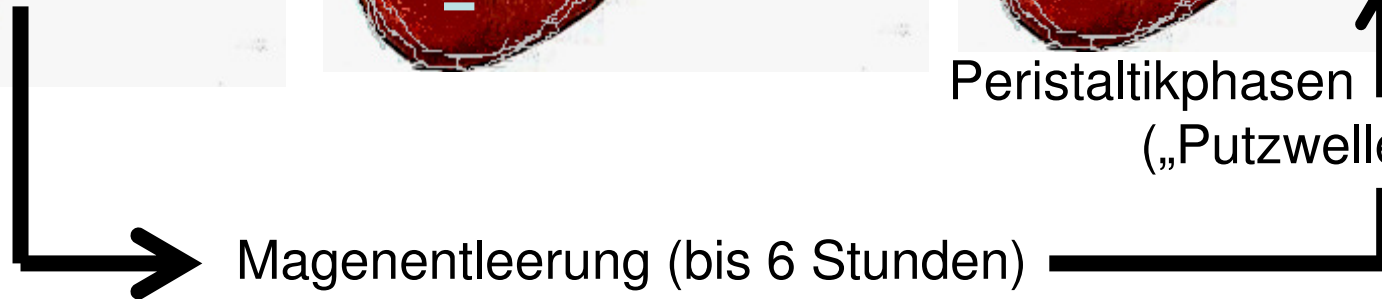
# Magensaftresistente Arzneiformen und Nahrung

Voller Magen

Leerer Magen



Peristaltikphasen  
(„Putzwellen“)



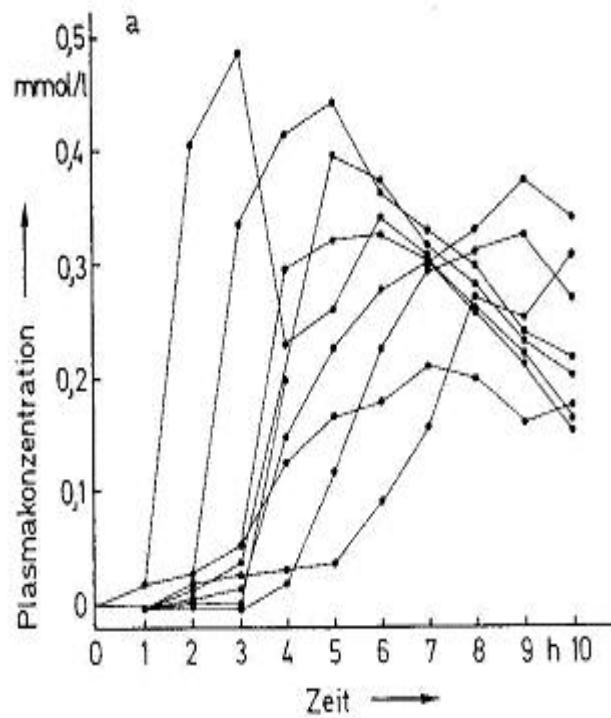
Wechselwirkungen zwischen Arzneimitteln und Nahrungsmitteln  
**Einfluss auf galenische Effekte**

**Beispiele (1):**

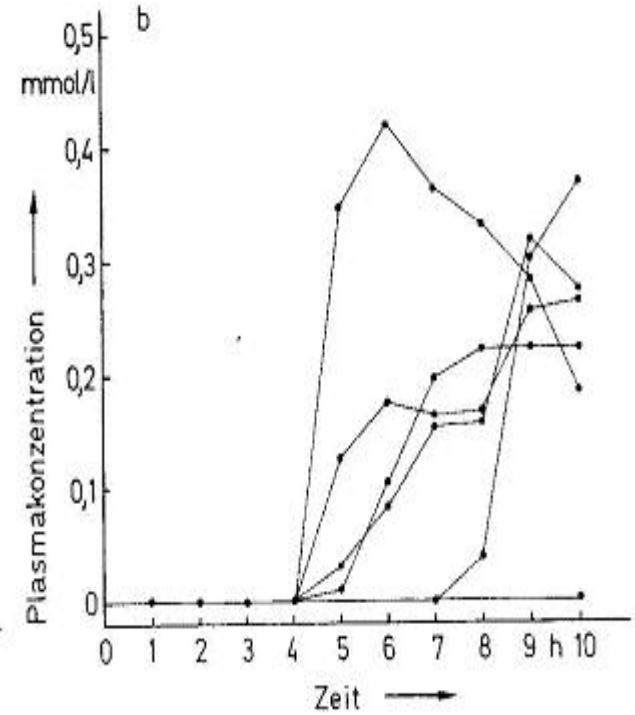
**ASS magensaft-resistente Tabletten\***

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

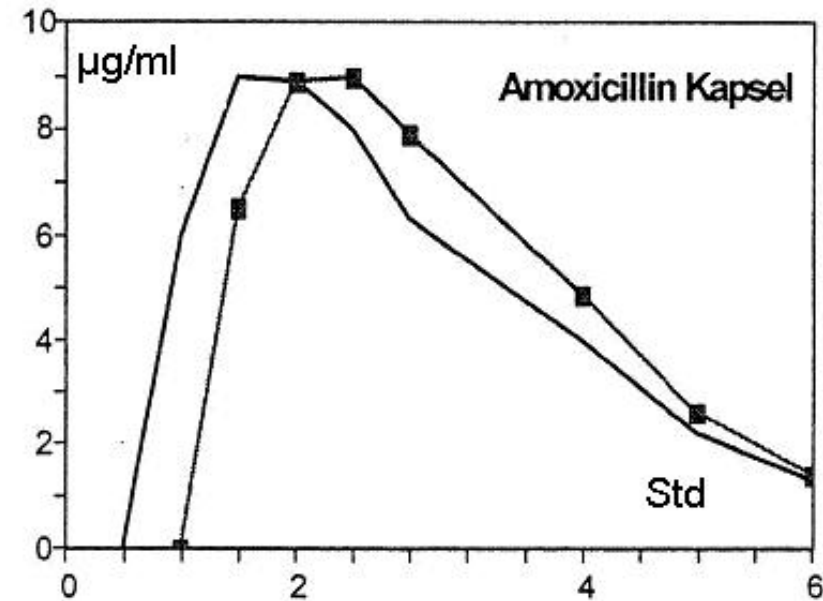
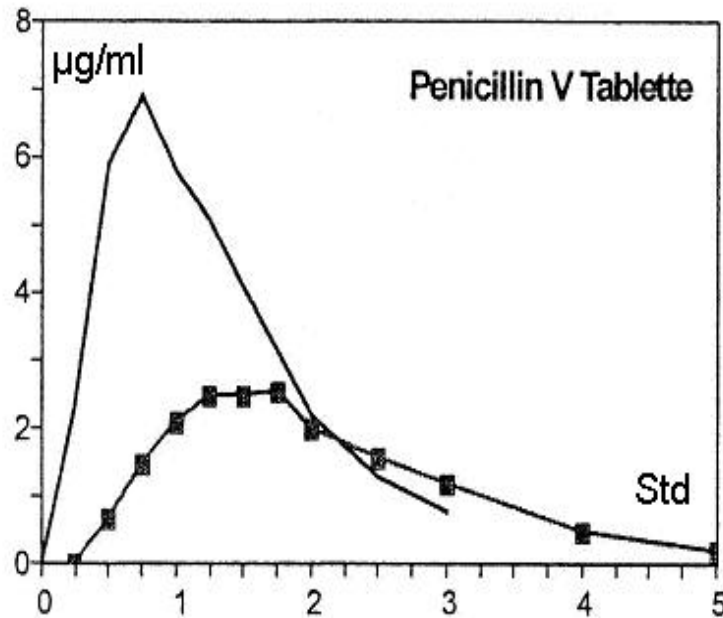
### Verminderung der Bioverfügbarkeit durch Nahrung

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

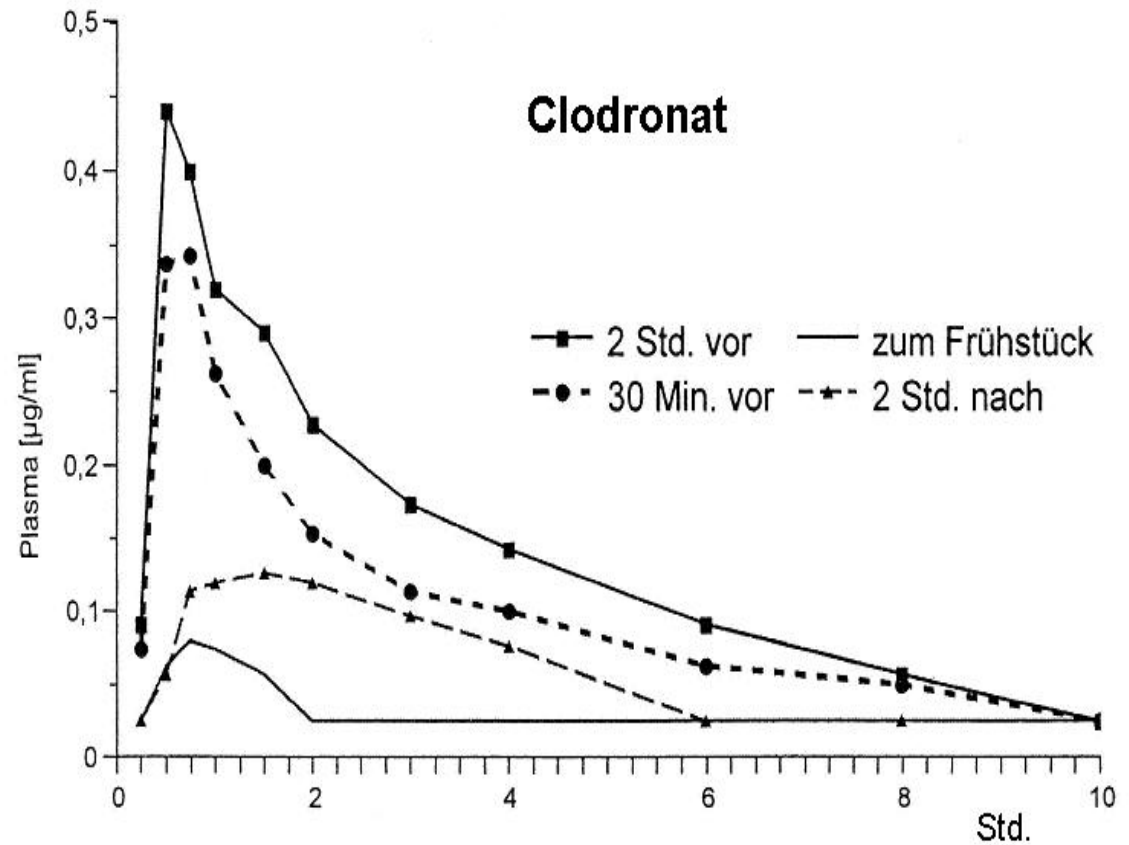


# Verminderung der Bioverfügbarkeit durch Nahrung

## 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



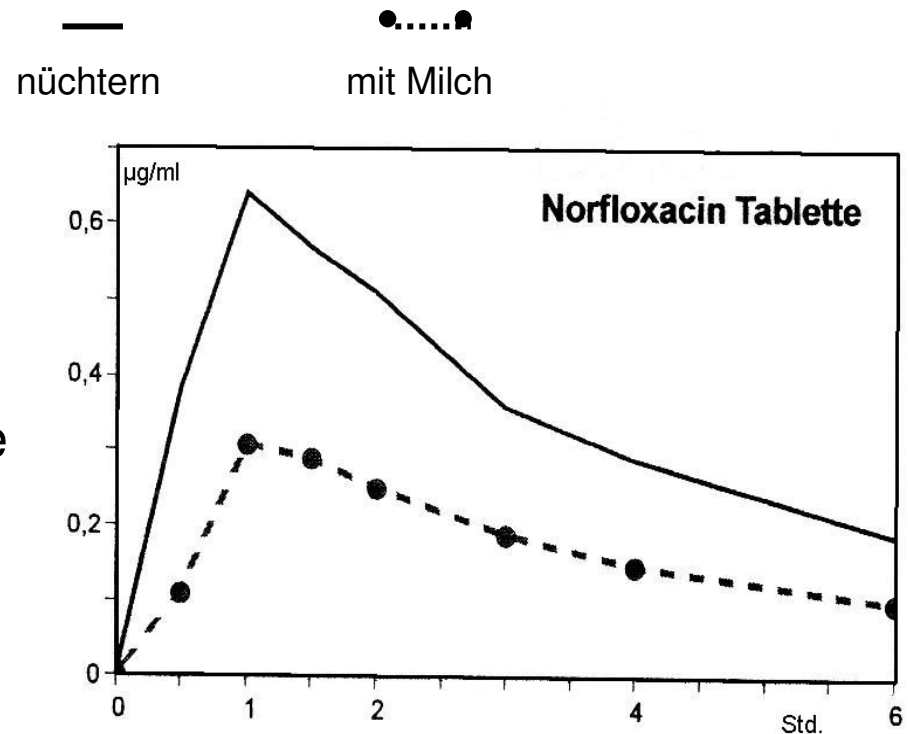
# Verminderung der Bioverfügbarkeit durch Nahrungsbestandteile

## Komplexbildung mit Calcium (und Magnesium)

### Gyrasehemmer:

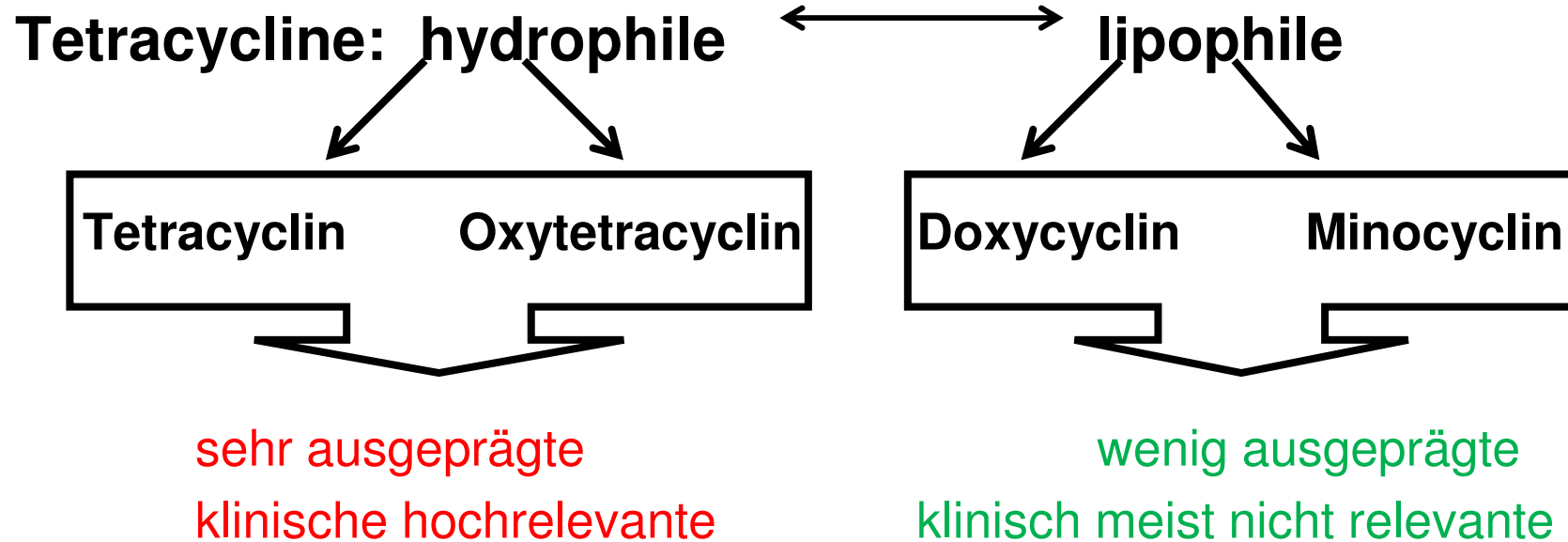
Verringerung der Bioverfügbarkeit in Abhängigkeit vom Erdalkaliionen-Gehalt der Nahrung (oder NEM).<sup>\*</sup> Therapieversager sind insbesondere unter Norfloxacin und Ciprofloxacin beschrieben (indikationsabhängig).

• Kivistö, 1992



## Verminderung der Bioverfügbarkeit durch Nahrungsbestandteile

Komplexbildung mit Calcium (und Magnesium)



Verringerung der Bioverfügbarkeit durch Milch und Milchprodukte

Wechselwirkungen zwischen Arzneimitteln und Nahrungsmitteln  
**Verminderung / Erhöhung der Bioverfügbarkeit**

## Verminderung der Bioverfügbarkeit durch Nahrungsbestandteile

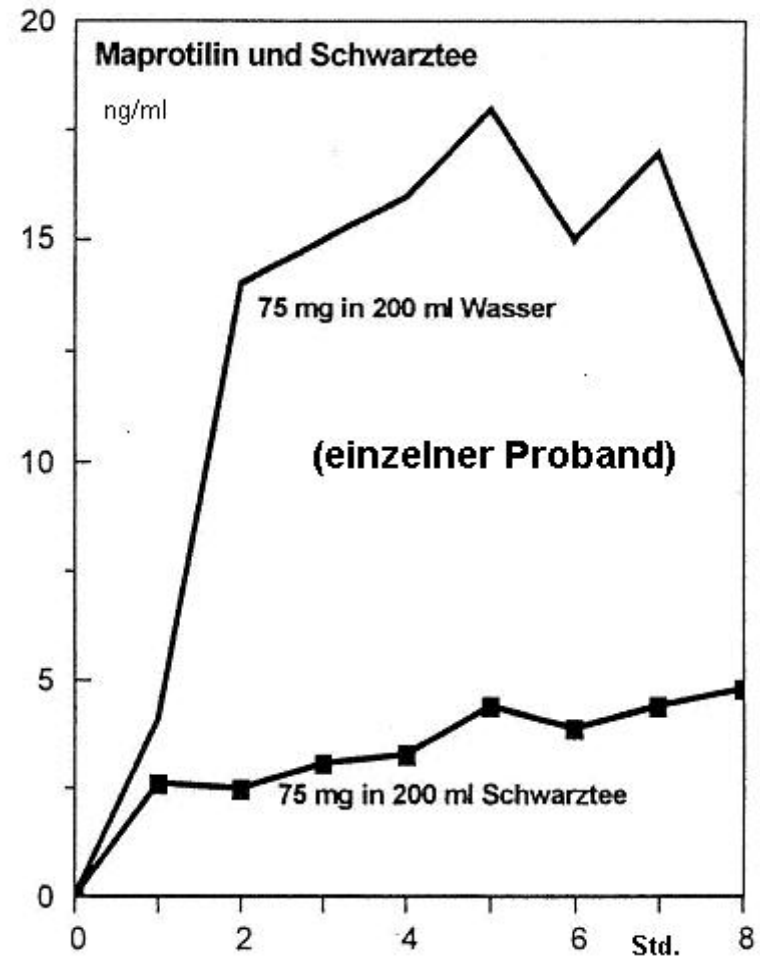
**Komplexbildung mit Gerbstoffen (Schwarztee)**

**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.

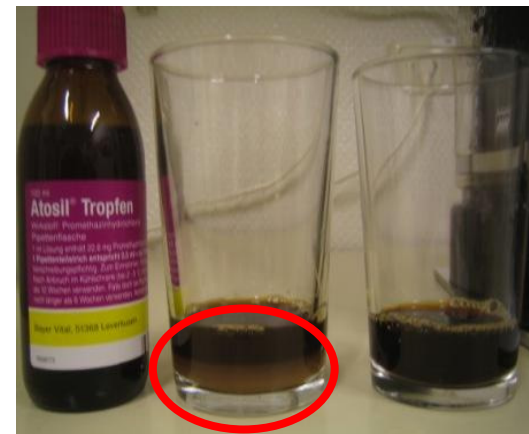


Wechselwirkungen zwischen Arzneimitteln und Nahrungsmitteln  
**Verminderung / Erhöhung der Bioverfügbarkeit**

**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:

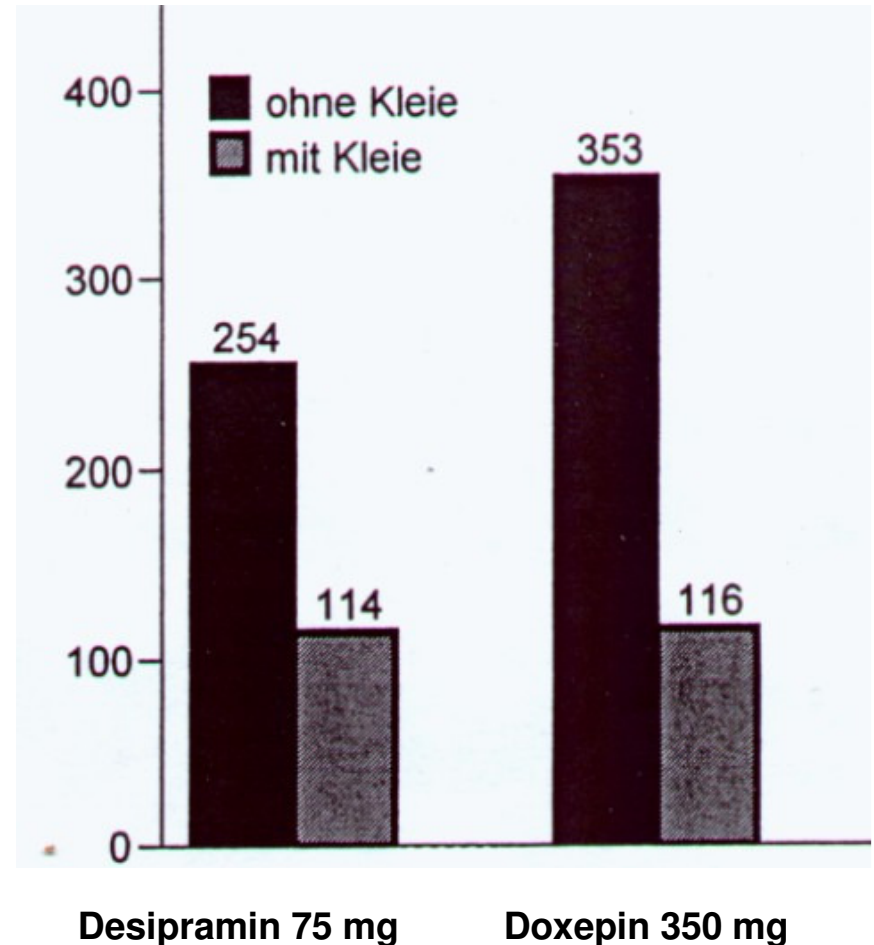
Verminderung der Bioverfügbarkeit von **tricyclischen Antidepressiva\***, **Lovastatin\*\*** (Statinen allgemein?) und **L-Thyroxin** (auch bei parenteraler Gabe)

Mechanismus: Adsorption oder Ionen-Austausch

\*Stewart, 1992

\*\* Richter, 1991

µg / ml



## 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

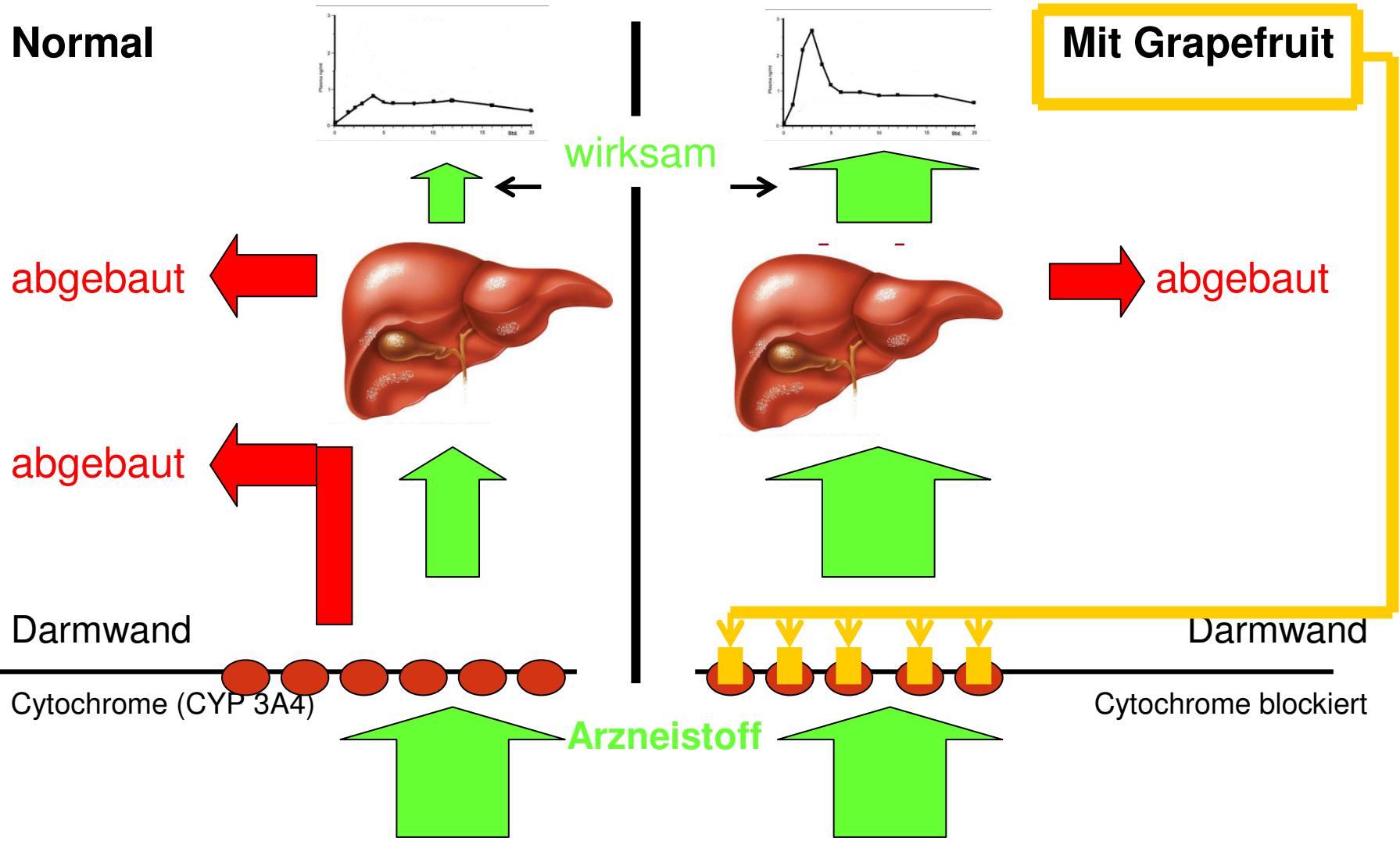
**Amlodipin:**

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 B<sub>1</sub>

## **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 $\beta_2$ -Rezeptoren (u.a.)

**Leber:** Glycogenolyse  $\uparrow$   
Gluconeogenese  $\uparrow$

**Muskel:** Glycogenolyse  $\uparrow$

**Fettzellen:** Lipolyse  $\uparrow$

**Bronchien:** Erweiterung

### Funktion der $\beta_1$ -Rezeptoren

**Herz:** Frequenz  $\uparrow$   
Kontraktilität  $\uparrow$



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

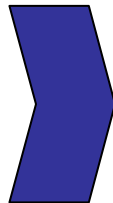
=> Betablocker sind ein Hindernis, wenn der Patient Gewicht verlieren will – unspezifische immer,  $\beta_1$ -spezifische (Nebivolol) immer dann, wenn das Abnehmen mit Sport verbunden sein soll.

## **Glucocorticoide und Stoffwechsel**

### **UAW der Corticoide:**

**Gewichtszunahme**

„**Vollmondgesicht**“

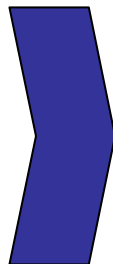


**Steroiddiabetes**



**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<sub>2c</sub>-Rezeptors

Erhöhung der Leptinspiegel (Clozapin, Olanzapin)

Hemmung des H<sub>1</sub>-Rezeptors

Anticholinerge UAW



Mundtrockenheit

Durst



kalorienreiche

Getränke!

Stressreduktion

Veränderte Lebens-  
bedingungen



Grundumsatz ↓  
regelmäßige  
Mahlzeiten



Bewegungsprogramm  
Kalorienreduzierung  
der Diät