

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 Ein-

zelfall 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 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 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 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.

3 Einfluss von Arzneimitteln auf die Nahrungsaufnahme und Nährstoffverwertung

3.1 Appetit

Sehr viele Arzneistoffe wirken sich direkt oder indirekt auf den Appetit aus, was dann sekundär relevante Veränderungen des Ernährungsverhaltens, des Körpergewichts und der Körperzusammensetzung nach sich ziehen kann (▣ Tab. 3.1). Einen direkten Effekt auf den Appetit im Sinne einer **Appetitminderung** besitzen jene Arzneistoffe, die im Rahmen der medikamentösen Adipositas-Therapie eingesetzt werden. Dies sind einerseits Quellstoffe wie Alginsäure oder Guar, andererseits aber auch die pharmakologisch genutzten Amphetamin-Derivate („Anorektika“). Während diese direkt appetitmindernden Effekte in aller Regel therapeutisch beabsichtigt sind, leiden viele Patienten jedoch auch unter indirekten, unerwünschten appetitmindernden Arzneimittelwirkungen. Dabei handelt es sich meist um die „Nebenwirkung der Nebenwirkung“ bestimmter Arzneimittel, also beispielsweise um Geschmacksveränderungen (durch verschiedene Wirkstoffe), Xerostomie (durch Psychopharmaka) oder Stomatitis, Übelkeit und Erbrechen (durch Zytostatika).

Eine direkte **Appetitsteigerung** ist bei vielen Arzneistoffen eine unerwünschte Wirkung, die durch einen pharmakologisch eigentlich erwünschten Effekt auf den Noradrenalin-, Serotonin- und/oder Dopamin-Stoffwechsel zustande kommt. Dies betrifft vor allem die tri- und tetrazyklischen Antidepressiva (Berthold 2006). Relevant ist auch die Gewichtszunahme, die infolge einer Kombination von Appetitsteigerung und verzögertem Sättigungsgefühl, häufig durch die Einnahme von Neuroleptika wie Clozapin oder Olanzapin, eintritt (Deng 2013). In aller Regel erwünscht ist die Appetitsteigerung dagegen bei tumorkachektischen Patienten oder Palliativpatienten durch therapeutisch eingesetzte Cannabinoide.

3.2 Geschmackssinn

Selbst in Fachkreisen ist kaum bekannt, dass zahlreiche Arzneimittel zu anhaltenden Störungen des Geschmackssinns (**Dysgeusie**) führen können (▣ Tab. 3.2). Hierbei kann grob zwischen verschiedenen Geschmacksstörungen (z. B. metallisch, bitter, salzig), reduziertem Geschmackssinn (**Hypogeusie**) sowie dem Verlust des Geschmackssinns (**Ageusie**)

■ **Tab. 3.1** Einfluss verschiedener Arzneistoffgruppen auf den Appetit. Antidepressiva sind in verschiedenen Kategorien genannt, da es sich hier um wirkstoffspezifisch unterschiedliche Effekte handelt. Nach Smollich 2015a

Effekt auf den Appetit	Mechanismus	Wirkstoffgruppen (beispielhaft)
Appetitminderung (indirekt)	Dysgeusie	■ Tab. 3.2
	Stomatitis/Mukositis Übelkeit/Erbrechen	Zytostatika
	Xerostomie	Antidepressiva, Neuroleptika, Nootropika
Appetitminderung (direkt)	Simulation der Magenfüllung	Quellstoffe
	Monoaminfreisetzung im Hypothalamus	Amphetamine („Anorektika“)
Appetitsteigerung (indirekt)	Psychovegetative Entspannung	Antidepressiva, Benzodiazepine
Appetitsteigerung (direkt)	Wirkung auf den Noradrenalin-, Serotonin- und Dopamin-Stoffwechsel	Trizyklische Antidepressiva, tetrazyklische Antidepressiva, Neuroleptika, Cyproheptadin, Cannabinoide

unterschieden werden. Da viele Patienten hinter entsprechenden Geschmacksstörungen keine Arzneimittel vermuten, bleibt die Kausalität oft unentdeckt. Ist ein solcher Zusammenhang dagegen doch einmal offensichtlich, wird er von den Behandelnden meist als trivial und vernachlässigbar im Gegensatz zu anderen, vermeintlich schwerwiegenderen Nebenwirkungen bagatellisiert (Ijpmma 2015).

Diese Einordnung von Geschmacksstörungen als „Nebensächlichkeit“ wird ihrer Bedeutung hinsichtlich ernährungsmedizinischer Konsequenzen und Auswirkungen auf die Therapieadhärenz der Patienten jedoch nicht gerecht. Die Folgen einer arzneimittelbedingten Dysgeusie können sehr belastend sein und sich auch maßgeblich auf die Lebensqualität und den Ernährungszustand des Patienten auswirken (Bahavand 2013). Eine medikamentös verursachte Dysgeusie kann bereits wenige Stunden oder Tage nach Therapiebeginn einsetzen und ist in aller Regel nach Absetzen der Medikation reversibel; die Wiederherstellung eines normalen Geschmackssinns dagegen kann Wochen bis Monate dauern (Aronson 2015).

■ **MERKE** Arzneimittelbedingte Geschmacksstörungen sind keine Nebensächlichkeit. Die daraus resultierenden Folgen können sehr belastend sein und sowohl die Lebensqualität als auch den Ernährungszustand und die Therapieadhärenz des Patienten erheblich beeinträchtigen.

Ein verbreitetes Beispiel für Dysgeusien liefern die Z-Substanzen Zolpidem, Zopiclon und Zaleplon, die nach abendlicher Einnahme häufig zu einem metallisch-bitteren Geschmack am Morgen/Vormittag führen können, sodass der zeitliche Abstand den

▣ **Tab. 3.2** Verschiedene Arten arzneimittelbedingter Dysgeusien. Gekürzt und modifiziert nach Touger–Decker 2014

Wirkstoffgruppe	Wirkstoffe (beispielhaft)	Mögliche Effekte auf den Geschmackssinn
Antibiotika	Ampicillin, Fluorchinolone, Makrolide, Metronidazol, Tetracycline	Dysgeusie (metallisch)
Anticholinergika	Atropin, Butylscopolamin, Scopolamin	Hyposalivation/Xerostomie
Antihistaminika	Cetirizin, Loratadin	Hyposalivation/Xerostomie
Antihypertensiva	ACE-Hemmer, Diltiazem, Dipyridamol	Dysgeusie (unterschiedlich), Hyposalivation/Xerostomie
Antikonvulsiva	Carbamazepin, Phenytoin	Hypogeusie
Cholesterinsenker	Clofibrat, Statine	Dysgeusie (unterschiedlich)
Diuretika	Amilorid, Hydrochlorothiazid, Spironolacton	Dysgeusie (salzig), Ageusie
DMSO-haltige Dermatika	Dimethylsulfoxid	Dysgeusie (knoblauchartig)
Gichtmittel	Allopurinol, Colchicin	Dysgeusie (unterschiedlich)
Glaukommittel (Ophthalmika)	Acetazolamid, Dorzolamid	Dysgeusie (bitter)
Neuroleptika	Chlorpromazin, Perphenazin	Dysgeusie (metallisch)
Schlafmittel	Zaleplon, Zolpidem, Zopiclon	Dysgeusie (metallisch)
Trizyklische Anti-depressiva	Amitriptylin, Clomipramin, Desipramin, Doxepin, Imipramin, Nortriptylin, Opipramol, Trimipramin	Hyposalivation/Xerostomie, Dysgeusie (metallisch)

kausalen Zusammenhang meist unerkannt lässt. Sehr viele Psychopharmaka führen außerdem zu Xerostomie, was sekundär ebenfalls das Geschmacksempfinden deutlich beeinträchtigen kann. Im Einzelfall können sich aus derartigen Geschmacksveränderungen Sekundärkomplikationen entwickeln, die in ihrem Kausalzusammenhang in aller Regel unaufgeklärt bleiben.

Besonders schwierig ist es, einen Zusammenhang zwischen Arzneimitteltherapie und Geschmacksstörungen herzustellen, wenn die Patienten kognitiv beeinträchtigt sind oder wenn die Dysgeusien nicht durch oral applizierte Arzneimittel, sondern durch Ophthalmika oder Dermatika verursacht werden. So gehören zu den Arzneistoffen, die besonders häufig Dysgeusien verursachen, auch die als Augentropfen angewandten Glaukommittel Acetazolamid und Dorzolamid (▣ Tab. 3.3). Zur Identifizierung der verursachenden Wirkstoffe stehen detaillierte Listen zur Verfügung (Doty 2008; Ackerman 1997).

▣ **Tab. 3.3** Häufigkeit arzneimittelbedingter Dysgeusien bei verschiedenen Arzneistoffen. Modifiziert nach Touger–Decker 2014

Wirkstoff	Häufigkeit von Dysgeusien als unerwünschte Arzneimittelwirkung (% der Patienten)
Acetazolamid, Dorzolamid (Ophthalmika)	20–100 %
Maribavir	83 %
Cisplatin	77 %
Zopiclon	16–32 %
Topiramate	8 %
Captopril	2–7 %
Lithium	5 %
Procainamid	3–4 %
Terbinafin	3 %
Amiodaron	1–3 %

3.3 Körpergewicht

Direkte Effekte von Arzneistoffen auf das Körpergewicht sind viel seltener als gemeinhin angenommen. Meist handelt es sich dabei um indirekte (sekundäre) Folgen der oben dargestellten Arzneimittelwirkungen auf den Geschmackssinn oder den Appetit. Ebenfalls nicht überraschend ist die in der Regel beabsichtigte Gewichtszunahme durch Anabolika. Daneben kann es auch zu einer Zunahme des Körpergewichts durch langfristige Anwendung von Glucocorticoiden (Wassereinlagerung und Appetitsteigerung) oder durch Insulin bzw. bestimmte orale Antidiabetika (metabolische Wirkung) kommen.

4 Einfluss von Nahrung auf die Arzneimittelwirkung

4.1 Unspezifische Effekte

Die differenzierte und praxisrelevante Betrachtung des Einflusses von Nahrung auf die Arzneimittelwirkung erfordert eine Unterscheidung zwischen spezifischen Einflüssen bestimmter Nahrungsbestandteile (►Kap. 4.2) und unspezifischen Effekten der Nahrung, wobei letztere durch eine weitgehende Unabhängigkeit von der Art der Nahrung charakterisiert sind. Zur Beschreibung der unspezifischen Nahrungseffekte werden biopharmazeutische Parameter herangezogen. Von Bedeutung ist vor allem die Beeinflussung der Bioverfügbarkeit.

Zur Beschreibung pharmakokinetischer Vorgänge dient das LADME-Modell (*Liberation, Absorption, Distribution, Metabolismus, Exkretion*). In Bezug auf unspezifische Nahrungseffekte sind in erster Linie die Freisetzung und die Resorption des Wirkstoffs von Bedeutung, da sich die späteren Vorgänge größtenteils außerhalb des Gastrointestinaltrakts abspielen. Die Freisetzung ist zumindest bei schnell freisetzenden oralen Darreichungsformen hauptsächlich durch die Löslichkeit des Wirkstoffs charakterisiert. Somit ergeben sich zwei bedeutsame unspezifische Einflussfaktoren der Nahrung: Die gleichzeitige Einnahme mit Flüssigkeit und der Füllungszustand des Magens.

4.1.1 Einfluss von Flüssigkeit

Bis auf wenige Ausnahmen (z. B. Aspirin® effect) sollen feste orale Darreichungsformen laut Gebrauchsinformation mit Flüssigkeit eingenommen werden. In der Regel ist Leitungswasser hierfür am besten geeignet, wobei die in ►Kap. 4.2.2 aufgeführten Einschränkungen beachtet werden müssen. Für den Laien ist allerdings nicht unbedingt bekannt, dass ein Wirkstoff nur in gelöster Form resorbiert werden und den Wirkort erreichen kann. Mangels Verfügbarkeit oder aus Bequemlichkeit kann es daher vorkommen, dass Tabletten und Kapseln ohne Flüssigkeit eingenommen werden. Dass diese Arzneiformen bei Einnahme mit nicht ausreichender Flüssigkeitsmenge oder im Liegen während des Schluckvorgangs an der Speiseröhre anhaften und in Form einer gelartigen Masse stundenlang dort persistieren können, dürfte ebenfalls den wenigsten Patienten bewusst sein (Osmanoglu 2004). Schätzungen gehen davon aus, dass dieses Problem bei etwa 20 % der Einnahmen von Tabletten oder Kapseln auftritt (Washington 2001). Dadurch verzögert sich einerseits der Wirkeintritt, da der Wirkstoff nicht gelöst vorliegt und zunächst nicht

an den Ort der Resorption gelangt. Der Zeitpunkt der Spitzenkonzentration (t_{\max}) wird also nach hinten verschoben. Dies wurde zum Beispiel auch für das weit verbreitete Paracetamol belegt: Bei der Einnahme im Liegen kann sich t_{\max} um bis zu 70 Minuten verzögern, und aufgrund einer gleichzeitigen Erniedrigung der Spitzenkonzentration (c_{\max}) ist von einer verminderten pharmakologischen Wirkung auszugehen (Channer 1985).

Darüber hinaus können zahlreiche Arzneistoffe ernsthafte Ulcerationen an der Ösophagusschleimhaut verursachen. Zu den in diesem Zusammenhang besonders problematischen Wirkstoffen gehören neben den Bisphosphonaten auch nichtsteroidale Antirheumatika sowie Tetracycline, Penicilline und Kaliumpräparate (Jaspersen 2000). In einer beispielhaften Studie wurde ermittelt, unter welchen Bedingungen Testtabletten die Speiseröhre mit einer Wahrscheinlichkeit von $> 95\%$ passieren: Hierfür waren ein um mindestens 45° aufgerichteter Oberkörper und mindestens 60 ml Wasser erforderlich (Gallo 1996). Interessanterweise bemerkten die Probanden in der Regel nicht, wenn die Tablette in der Speiseröhre haften blieb.

■ **MERKE** Um ein Anhaften fester oraler Darreichungsformen in der Speiseröhre zu vermeiden, sollten sie mit einem großen Glas Leitungswasser und möglichst aufrechtem Oberkörper eingenommen werden. Andernfalls besteht die Gefahr ernsthafter Schädigungen der Ösophagusschleimhaut. Außerdem ist mit einem verzögerten Wirkeintritt zu rechnen. Bei bettlägerigen Patienten sollten zerfallende Arzneiformen vor der Einnahme zerkleinert werden, sofern ihre Galenik dies erlaubt.

Auch im weiteren Verlauf des Verdauungsprozesses ist die Anwesenheit von Flüssigkeit in der unmittelbaren Umgebung des Arzneistoffs unbedingt erforderlich. Weder der Magen noch der Dünndarm, der mit seiner Oberfläche von etwa 200 m^2 das Hauptresorptionsorgan sowohl für Nähr- als auch für Arzneistoffe darstellt, enthalten im Nüchternzustand ausreichende Flüssigkeitsmengen, um orale Arzneiformen sicher aufzulösen und so die vollständige Wirkstoffresorption zu ermöglichen. Zwar produzieren Magen und Dünndarm täglich mehrere Liter Sekret, und während des Verdauungsprozesses werden Pankreas- und Gallenflüssigkeit in den Dünndarm sezerniert. Allerdings beträgt im nüchternen Zustand das Flüssigkeitsvolumen im Magen nur 10–50 ml; auch im Dünndarm liegen nur wenige verstreute Flüssigkeitsnester mit insgesamt weniger als 100 ml Flüssigkeit vor (Schiller 2005; Müller-Lissner 2009). Es kann also keinesfalls davon ausgegangen werden, dass eine ohne Wasser eingenommene orale Darreichungsform sich „von selbst“ im Gastrointestinaltrakt auflöst. Daher ist die Einnahme mit viel Flüssigkeit ein Aspekt, dessen Bedeutung insbesondere in der individuellen Patientenberatung gar nicht genug hervorgehoben werden kann.

4.1.2 Einfluss der Magenfüllung

Neben der zwingend notwendigen Anwesenheit von Wasser als Lösungs- und Transportmittel ist der Füllungsstatus des Magens von großer Bedeutung für die Bioverfügbarkeit eines Arzneistoffs. In der Regel korreliert die Menge der im Magen vorhandenen Nahrung mit der Dauer der Magenpassage des Arzneimittels. Ein gefüllter Magen verzögert also tendenziell die Resorption des Arzneistoffs, sodass bei schnell freisetzenden Darreichungsformen wie Lösungen oder unretardierten Tabletten der Zeitpunkt des Erreichens der Spitzenkonzentration (t_{\max}) nach hinten verschoben wird, gleichzeitig sinkt dann die Spitzenkonzentration (c_{\max}) (Boullata 2011; Nimmo 1973). Ob dies zu einer veränderten

oder gar abgeschwächten Wirkung des Arzneistoffs führt, hängt vor allem von seinen pharmakodynamischen Eigenschaften und der jeweiligen medizinischen Indikation ab.

Geht man beispielsweise wie bei einem konzentrationsabhängig wirkenden Antibiotikum davon aus, dass für die antimikrobielle Wirkung eine Mindestplasmakonzentration erforderlich ist, ist es von entscheidender Bedeutung, ob diese Plasmakonzentration auch tatsächlich erreicht wird. Im Extremfall führt also ein stark gefüllter Magen zur Wirkungslosigkeit des Arzneimittels. Gleiches kann auch bei einem zur akuten Schmerzlinderung eingenommenen Analgetikum relevant sein: Die Einnahme auf nüchternen Magen führt in der Regel zum gewünschten schnellen Wirkeintritt, wohingegen ein gefüllter Magen die Schmerzepisode verlängern kann. Relativierend muss jedoch berücksichtigt werden, dass die Resorptionsgeschwindigkeit bei mehrfacher Gabe an Bedeutung verliert, sobald im Rahmen einer über die Einmalgabe hinausgehenden Therapie der **Steady-State-Zustand** erreicht ist.

Ob Arzneimittel nüchtern, zum Essen oder unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden sollen, hängt unter pharmakokinetischen Aspekten hauptsächlich davon ab, wie die Bioverfügbarkeit des Arzneistoffs und vor allem die AUC durch die gleichzeitige Anwesenheit von Nahrung beeinflusst werden (◉ Abb. 4.1). Dabei unterscheidet man drei Kategorien dieses sogenannten Food-Effekts (Lentz 2008).

■ DEFINITION

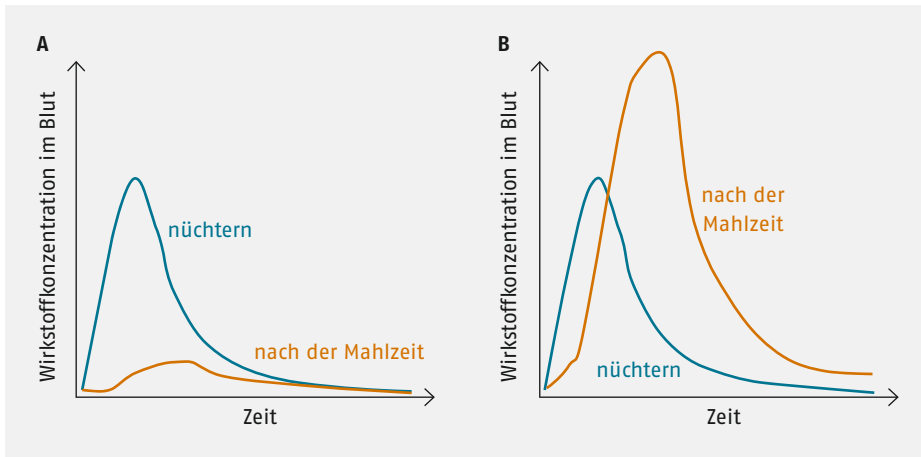
Kein Food-Effekt: Das Ausmaß der Bioverfügbarkeit (die AUC) bleibt konstant, auch wenn sich die Spitzenkonzentration sowie der Zeitpunkt ihres Erreichens verändern können. Die Einnahme des Arzneimittels kann unabhängig von der Mahlzeit erfolgen.

Positiver Food-Effekt: Die gleichzeitige Anwesenheit von Nahrung erhöht die Bioverfügbarkeit; AUC und c_{\max} steigen. Hier ist in der Regel die Einnahme mit einer Mahlzeit sinnvoll.

Negativer Food-Effekt: Bei der Einnahme mit einer Mahlzeit sinkt die Bioverfügbarkeit. Da das Ausmaß der Beeinträchtigung von der Zusammensetzung der Mahlzeit abhängt und nicht sicher vorhergesagt werden kann, müssen derartige Arzneistoffe nüchtern eingenommen werden.

Was heißt „nüchtern“?

Viele Patienten haben im Übrigen häufig unzutreffende Vorstellungen über die Bedeutung des Wortes „nüchtern“. Selbst wenn auf Zwischenmahlzeiten und kalorienhaltige Getränke verzichtet und der Energiebedarf durch drei größere Hauptmahlzeiten im Abstand von fünf oder sechs Stunden gedeckt wird, kann man nicht sicher davon ausgehen, dass der Magen vor der nächsten Mahlzeit vollständig geleert ist. Ein tatsächlicher Nüchternzustand ist in der Regel nur morgens vor dem Frühstück gewährleistet (Weitschies 2014). Die gelegentlich anzutreffende Empfehlung einer mehrfachen täglichen Nüchterneinnahme scheint unter physiologischen Bedingungen daher praktisch unmöglich. Unabhängig davon sind die arzneistoffspezifischen Angaben zur Nüchterneinnahme in Gebrauchs- und Fachinformationen selbst für die nur einmal tägliche Einnahme auf nüchternen Magen häufig unrealistisch knapp gewählt (z. B. 30–60 Minuten vor oder 1–2 Stunden nach einer Mahlzeit).



○ **Abb. 4.1** Beispielhafter Effekt der Magenfüllung auf die Wirkstoffkonzentration im Blut nach Einnahme eines Arzneimittels. A Negativer Food-Effekt: Einnahme nach der Mahlzeit führt zu einem niedrigeren Spitzenspiegel (c_{\max}) und einem späteren Zeitpunkt des Spitzenspiegels (t_{\max}). Die insgesamt resorbierte Wirkstoffmenge (AUC) ist reduziert. B Positiver Food-Effekt: Die Einnahme nach der Mahlzeit führt zu einem höheren Spitzenspiegel, der jedoch später erreicht wird. Die insgesamt resorbierte Wirkstoffmenge ist vergrößert. Modifiziert nach Weitschies, Mehnert 2014

Nicht nüchtern einzunehmende Arzneimittel können entweder vor, zu Beginn oder nach einer Mahlzeit eingenommen werden. Schnell freisetzende Darreichungsformen bzw. der daraus freigesetzte Wirkstoff können durch den nachfolgenden Nahrungsbrei in Richtung Magenausgang geschoben werden, wenn die Einnahme kurz vor oder zu Beginn einer Mahlzeit erfolgt. Eine spätere Einnahme kann den Wirkungseintritt verzögern, was jedoch auch wesentlich vom Löslichkeitsverhalten des Arzneistoffs abhängt. Gut wasserlösliche Substanzen können bei Anwesenheit ausreichender Flüssigkeitsmengen auch bei gefülltem Magen am Speisebrei vorbei in Richtung Dünndarm gelangen und dort rasch resorbiert werden. Diese sogenannte „Magenstraße“ wurde bereits in den 1920er Jahren beschrieben und untersucht (van der Reis, 1926). Bei Arzneistoffen, die schlecht wasserlöslich sind oder die nur sehr langsam resorbiert werden, spielt der Zeitpunkt der Einnahme in Relation zur Mahlzeit nur eine untergeordnete Rolle.

Auf detaillierte Einnahmeempfehlungen zu einzelnen Arzneistoffen wird hier verzichtet; es sei auf die jeweiligen Fachinformationen sowie die einschlägige Literatur hingewiesen (Weitschies 2014; Krauß 2014). Den Patienten muss aber in jedem Fall die therapeutische Relevanz möglichst konstanter Einnahmebedingungen im Zusammenhang mit der Nahrungsaufnahme (Menge und Art) vermittelt werden.

■ **MERKE** Bei der Beratung zu den Einnahmemodalitäten für ein Arzneimittel muss dem Patienten stets auch die **therapeutische Relevanz möglichst konstanter Einnahmebedingungen** im Zusammenhang mit der Nahrungsaufnahme (Menge und Art) vermittelt werden.

Monolithische Arzneiformen

Der menschliche Magen ist in erster Linie ein Speicherorgan, in dem der Nahrungsbrei außerdem durchmischt und vorverdaut wird, um anschließend in Portionen von 2–5 ml in den Dünndarm abgegeben zu werden (Klinke 2009). Die Größe der gerade noch durchgängigen Partikel beträgt ca. 1–3 mm. Größere Partikel werden im Magen zurückgehalten und durch die Muskulatur des Antrums weiter zerkleinert. Eine Ausnahme bilden hierbei nicht zerfallende Arzneiformen (Monolithen), z. B. solche mit magensaftresistentem Überzug: Diese können von der Magenmuskulatur nicht zerkleinert werden und verlassen den Magen erst, wenn der Speisebrei sich komplett in den Dünndarm entleert hat: Erst dann sorgen die sogenannten „housekeeping waves“ in Form periodischer, starker Kontraktionen der Magenmuskulatur für die Befreiung des Magens von unverdaulichen Objekten inklusive der nicht zerfallenen Tabletten oder Kapseln. Wenn tagsüber regelmäßig und in kleinen zeitlichen Abständen Nahrung zugeführt wird, besteht die Gefahr, dass die Arzneiform bis zur nächtlichen Nüchternphase im Magen verbleibt. Problematisch ist dies zum Beispiel bei magensaftresistent überzogenen nichtsteroidalen Antirheumatika (► Praxisbeispiel).

Um diese Probleme zu umgehen, werden Arzneistoffe bei Notwendigkeit eines magensaftresistenten Überzugs häufig als multipartikuläre Systeme formuliert. Diese zerfallen schnell in ausreichend kleine, einzeln magensaftresistent überzogene Partikel, die den Pylorus zusammen mit dem Nahrungsbrei und nicht erst nach vollständiger Magenentleerung passieren können. Dadurch verbessert sich die Berechenbarkeit der Wirkstoffanflutung (Pfeifer 2010).

Praxisbeispiel

Ein Patient nimmt seine magensaftresistent überzogene Diclofenac-Tablette aus Angst vor Reizungen der Magenschleimhaut mit der Mahlzeit ein. Da die Wirkung ausbleibt – die Tablette hat den Magen noch gar nicht verlassen und der Wirkstoff wurde noch nicht resorbiert – nimmt er zu den folgenden Mahlzeiten weitere Dosen ein. Erst in der Nacht, wenn sich sein Magen komplett entleert hat, werden alle über den Tag eingenommenen, noch nicht zerfallenen Tabletten durch die *housekeeping waves* auf einmal in den Dünndarm entleert. So kommt es durch die massiv verstärkte Wirkung unter Umständen zur Mukosaschädigung (Pfeifer 2010).

Weitere Faktoren

Neben magensaftresistenten Arzneiformen können auch retardierte Formulierungen als Monolithie vorliegen, so z. B. Matrixtabletten. Auch diese verlassen den Magen unter Umständen erst während der nächtlichen Nüchternphase, wenn sie zu einer Mahlzeit eingenommen werden. Da sie jedoch in der Regel schon im Magen kontinuierlich Arzneistoff abgeben, der dann zusammen mit dem Nahrungsbrei in Richtung Dünndarm transportiert und dort resorbiert wird, ist dieser Aspekt weniger problematisch.

Die Geschwindigkeit der Magenentleerung und damit die Zeit bis zur möglichen Resorption des Arzneistoffs im Dünndarm hängen neben pH-Wert und osmotischem Druck auch vom Energiegehalt des Speisebreis ab (■ Tab. 4.1). Je höherkalorisch die verzehrten Speisen sind, desto langsamer erfolgt der Weitertransport des Mageninhalts in den Dünndarm. Wasser und andere kalorienfreie Flüssigkeiten werden innerhalb weniger Minuten aus dem Magen heraus transportiert, während eine Mahlzeit mit 1 000 kcal und einem Fettgehalt von 50 % erst nach über sechs Stunden vollständig den Magen verlassen hat (Koziolek 2014).

■ **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 Plasmaglucoosespiegel	↓ (Hemmung bei Plasmaglucoose > 8 mmol/L)

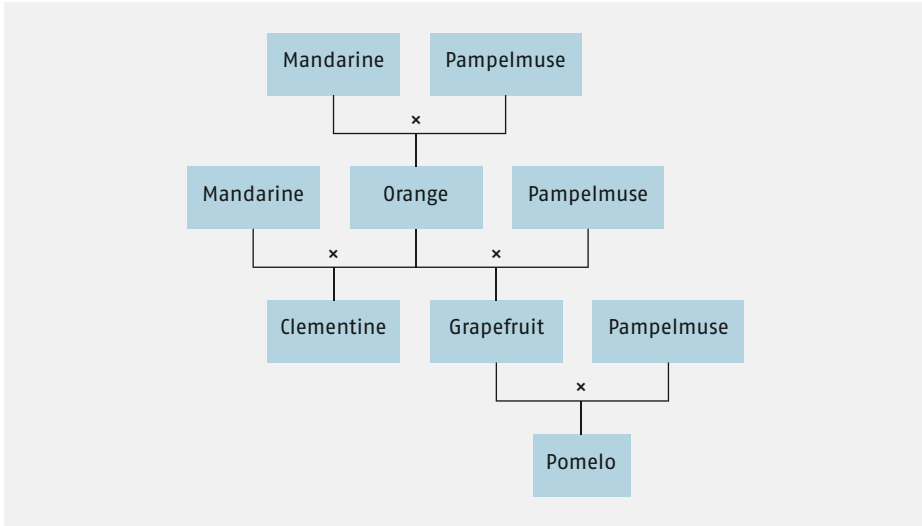
Zusammenfassung

- 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 eingenommen 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 und Fruchtsäfte

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 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 interagiert 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 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).

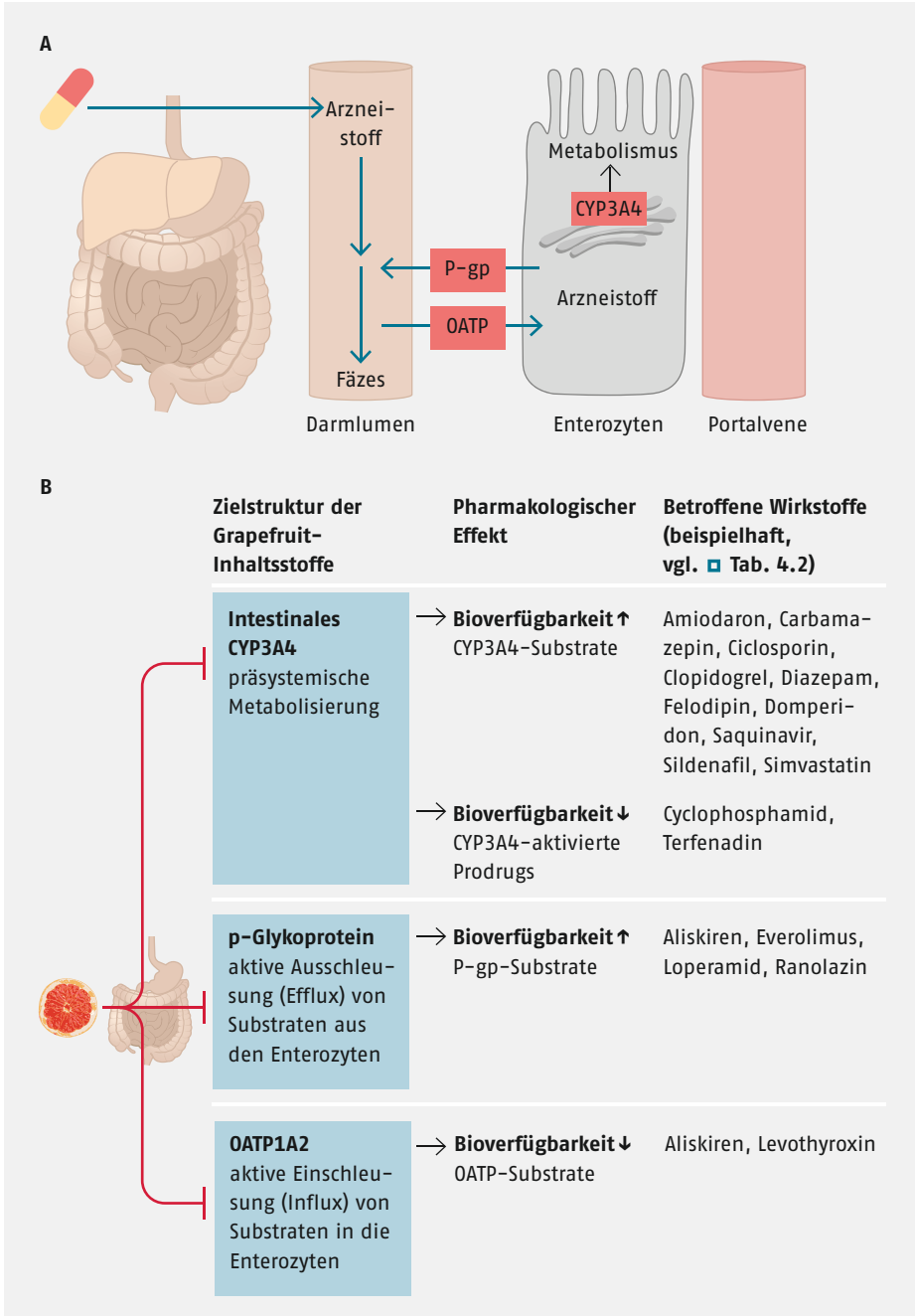
Die intestinalen **CYP3A4-Enzyme** bewirken eine präsystemische Metabolisierung bestimmter Arzneistoffe bereits in den Enterozyten des Darms (Abb. 4.3 B); die CYP3A4-Hemmung führt so zur Wirkungsverstärkung von Arzneistoffen, die ansonsten durch CYP3A4 normalerweise bereits in der Darmmukosa inaktiviert 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 2011; 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 Hemmung des Effluxtransporters erhöht dementsprechend die Bioverfügbarkeit von P-gp-Substraten.

Der organische Anionentransporter OATP1A2 ist dagegen ein Influxtransporter, dessen Substrate aktiv in die Darmepithelzellen aufgenommen werden. Eine Hemmung des Transporters durch beispielsweise Grapefruitsaft führt somit zu einer 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 2011; 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 Stunden



○ **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

▣ **Tab. 4.2** Wirkstoffe, bei deren oraler Anwendung auf Grapefruitprodukte verzichtet werden sollte. Nach Dresser 2000, Mazi-Kotwal 2012, Lilja 1998

Wirkstoffgruppe	Wirkstoffe
Antianginöse Wirkstoffe	Ranolazin
Antiarrhythmika	Amiodaron, Dronedaron
Anxiolytika	Buspiron
Antiemetika	Domperidon
Antihypertensiva	Aliskiren
Antikonvulsiva	Carbamazepin, Phenytoin, Phenobarbital
Antiretrovirale Virustatika	Saquinavir ¹ , Maraviroc, Rilpivirin, Efavirenz
Calciumantagonisten	Amlodipin ² , Felodipin, Nifedipin, Nifedipin, Nimodipin, Nitrendipin, Nisoldipin
H ₁ -Antihistaminika	Terfenadin
Immunsuppressiva	Ciclosporin, Everolimus, Sirolimus, Tacrolimus
Neuroleptika	Pimozid, Quetiapin, Ziprasidon ¹
Opioide	Loperamid
PDE-5-Hemmer	Sildenafil, Tadalafil, Vardenafil
Sedativa	Zaleplon ³ , Zolpidem ³ , Zopiclon ³ Alprazolam ³ , Diazepam ³ , Midazolam ³ , Triazolam ³
Statine	Atorvastatin, Lovastatin, Simvastatin
Thrombozytenaggregationshemmer	Clopidogrel
Tyrosinkinase-Inhibitoren	Lapatinib, Nilotinib
Zytostatika	Cyclophosphamid

¹Grapefruit-Interaktion nach Angabe der Fachinformation praktisch irrelevant.

²Grapefruit-Interaktion findet sich lediglich als Angabe der Fachinformation, keine Auswirkungen an gesunden Probanden.

³Hinweis auf Grapefruit-Interaktion nicht in jeder Fachinformation explizit vorhanden.

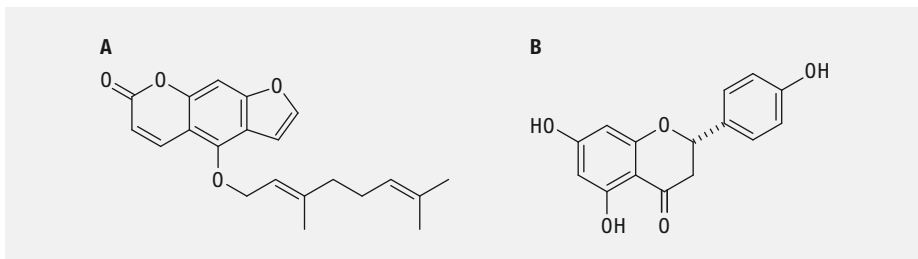
zwischen Arzneimiteleinahme und Lebensmittelverzehr einzuhalten. Selbst ein Zeitabstand von 24 Stunden bietet keine ausreichende Sicherheit. Daher muss der Patient während der gesamten Therapiedauer mit Arzneistoffen, für die diese Art der Interaktion relevant ist, auf Grapefruitprodukte verzichten. Dies ist für medizinische Laien ohne entsprechendes Hintergrundwissen nicht ersichtlich und muss den betroffenen Patienten explizit vermittelt werden.

■ **MERKE** Die CYP3A4-hemmende Wirkung von Grapefruitprodukten ist irreversibel und hält daher bis zur Neusynthese des Enzyms mehrere Tage an. Deshalb müssen Patienten unter Therapie mit den betroffenen Arzneistoffen während der gesamten Therapiedauer auf sämtliche grapefruihaltige Nahrungsmittel verzichten. Eine zeitversetzte Einnahme genügt nicht!

Da bei üblichen Verzehrsmengen lediglich das intestinale, nicht jedoch das hepatische CYP3A4-System gehemmt wird, spielt die beschriebene Interaktion nur bei Wirkstoffen eine Rolle, die normalerweise bereits in der Darmmukosa metabolisiert werden (▣ Tab. 4.2). So ist zum Beispiel zu erklären, dass die AUC des Tyrosinkinaseinhibitors **Imatinib** (Glivec[®]) nach gleichzeitiger Gabe des auch das hepatische CYP3A4 inhibierenden Antimykotikums Ketoconazol um bis zu 40 % steigt (Duttreix 2004), sie bei Einnahme mit Grapefruitsaft jedoch unverändert bleibt (Kimura 2011). Die Metabolisierung von Imatinib durch CYP3A4 findet hauptsächlich in der Leber statt; dieser Vorgang wird durch übliche Mengen Grapefruitsaft daher nicht beeinträchtigt. Lapatinib (Tyverb[®]) und Nilotinib (Tasigna[®]) dürfen dagegen nicht mit Grapefruitprodukten eingenommen werden.

Als für die CYP3A4-Hemmung verantwortliche Inhaltsstoffe wurden das Flavanon Naringenin, sein Glykosid Naringin sowie diverse Furanocumarine identifiziert, z. B. Bergamottin und 6',7'-Dihydroxybergamottin (◉ Abb. 4.4). Die Hauptwirkung ist dabei den Furanocumarinen zuzuschreiben, da diese im Gegensatz zu Naringenin und Naringin eine irreversible Hemmung von CYP3A4 bewirken (Bailey 2000; Goosen 2004). Einige dieser Substanzen sind in geringerem Ausmaß auch in anderen Zitrusfrüchten vorhanden. So enthält die Pomelo als Kreuzungsprodukt aus Grapefruit und Pampelmuse ein ähnliches Inhaltsstoffspektrum wie die beiden Ausgangsarten. Erwartungsgemäß konnte die Hemmung von CYP3A4 durch verschiedene Pomeloextrakte in vitro nachgewiesen werden (Egashira 2004); auch wurden erhöhte Plasmaspiegel des Immunsuppressivums und CYP3A4-Substrats **Tacrolimus** nach dem Verzehr von Pomelosaft beobachtet (Egashira 2003). Eine Übertragbarkeit des beschriebenen Interaktionspotenzials der Grapefruit auf die Pomelo erscheint vor dem biologischen Hintergrund sehr plausibel.

■ **MERKE** Die Pomelo als Kreuzungsprodukt zwischen Pampelmuse und Grapefruit muss als möglicher Interaktionspartner mit CYP3A4-Substraten ebenfalls berücksichtigt werden. Warnhinweise bezüglich des Interaktionspotenzials von Grapefruit gelten auch für die Pomelo, selbst wenn dies im Einzelfall nicht explizit erwähnt wird.



◉ **Abb. 4.4** Strukturformeln von A Bergamottin, B Naringenin