

Interaktionsrisiken

Prost Mahlzeit – Tabletten richtig einnehmen

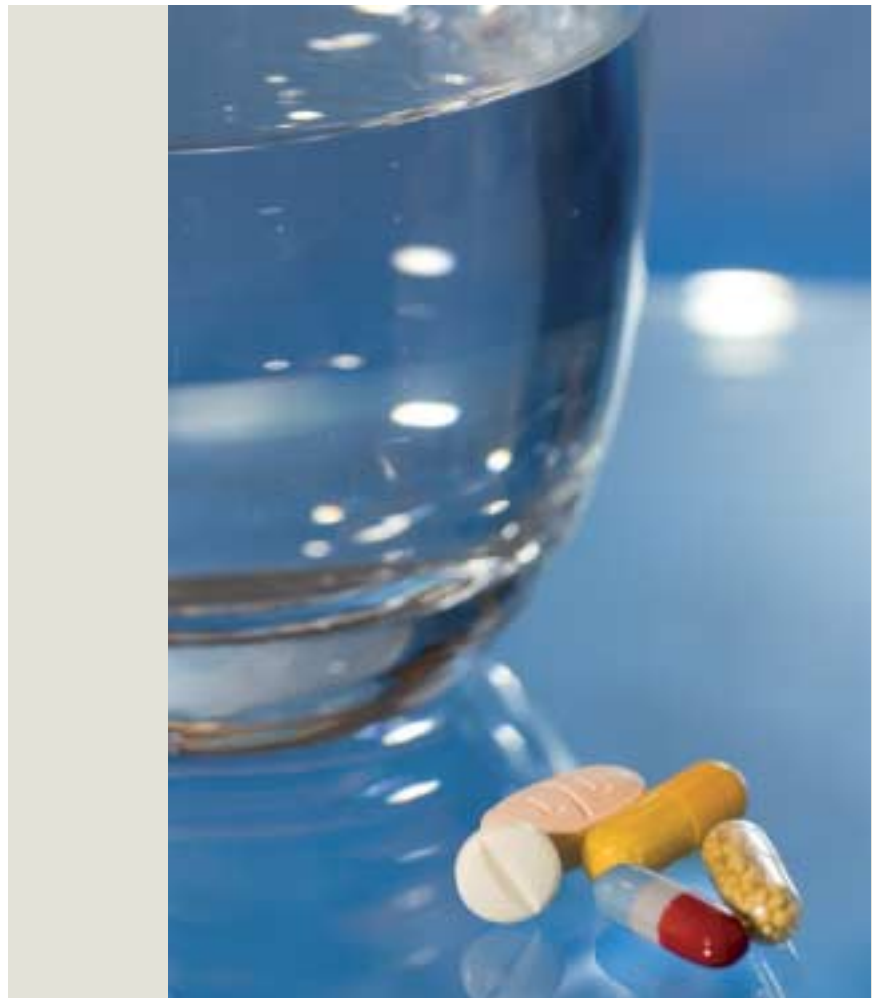
Was machen wir uns nicht für Gedanken, um Patienten das richtige, optimale Medikament zu verordnen. Krankheitsbild, Leitsymptome, mögliche Unverträglichkeiten, Allergien, das Alles bedenken wir, schlagen in Lehrbüchern oder der roten Liste nach. Und damit ist noch lange nicht gesagt, dass die Substanz auch dort ankommt, wo sie hin soll. Eine Patientin fragte mich neulich, warum im Beipackzettel ihres Schilddrüsenhormons stehe, sie solle die Tablette mindestens eine halbe Stunde vor dem Frühstück einnehmen. Ich musste passen. In Ruhe ließ es mich nicht, sondern gab mir Anlass dazu, mit Apothekerin Christine Greiner über die wichtige Frage zu sprechen: Wie müssen Medikamente eingenommen werden, um nicht durch Speisen oder Getränke inaktiviert, in ihrer Wirkung verändert oder verstärkt zu werden?

ALBERT ZACHER

? *Frau Greiner, warum soll man Schilddrüsenhormone gemäß Fachinformation nicht direkt mit dem Frühstück einnehmen?*

Christine Greiner: Schilddrüsenhormone sind die mit am häufigsten verordneten Arzneimittel unserer Zeit, daher sollte jeder Patient über die richtige Anwendung informiert sein. Die Einnahme des Schilddrüsenhormons L-Thyroxin sollte 30 bis 60 Minuten vor der ersten Nahrungsaufnahme des Tages erfolgen, denn die Bioverfügbarkeit des Hormons liegt im nüchternen Zustand bei circa 75–85%. Diese kann bei gleichzeitiger Aufnahme von Nahrung um bis zu 35% verringert werden – damit geht ein Teil der Wirkung verloren. Aus demselben Grund soll L-Thyroxin nicht mit Nahrungsmitteln eingenommen werden, die mehrwertige Kationen enthalten, zum Beispiel Kalzium-, Eisen- oder Aluminiumionen, die in Milchprodukten wie Rohmilch, Käse oder Quark enthalten sind. Eine Hemmung der Aufnahme von Schilddrüsenhormonen geht unter Umständen mit den Symptomen einer Hypothyreose einher: Müdigkeit, Gewichtszunahme und Kälteintoleranz.

? *Welche Psychopharmaka sollte man nicht zusammen mit Speisen einnehmen?*



© Fotolia/Daniel Fuhr



© Archiv

Christine Greiner

Apothekerin, wissenschaftliche Mitarbeiterin in der Klinischen Pharmakologie/Psychopharmakologie der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie, Universität Regensburg, AG Prof. Dr. Haen, Mitglied der Arbeitsgemeinschaft AGATE; www.amuep-agate.de

Greiner: Viele oral verabreichte Arzneimittel sind weniger wirksam, wenn sie nicht mit einem „Sicherheitsabstand“ zur Mahlzeit eingenommen werden. Tabletten, Filmtabletten, Pellets oder Kapseln, die sich erst im Dünndarm auflösen sollen – einerseits wegen der verbesserten Verträglichkeit, andererseits zum Schutz des Wirkstoffes – werden mit einem magensaftresistenten Überzug versehen. Generell soll die Einnahme aller magensaftresistenter Formulierungen mindestens 30 Minuten vor der Nahrungsaufnahme erfolgen, damit der Arzneistoff ungehindert durch den Magen in den Dünndarm, dem Resorptionsort, wandern kann. Ein hoher Füllungsstatus des Magens kann bereits wegen der reduzierten Motilität zu einer schlechteren Resorption führen. Levodopa zur Behandlung des Morbus Parkinson soll mindestens eine Stunde vor oder nach der Mahlzeit eingenommen werden, da die Dopamin-Vorstufe säureempfindlich ist. Sie wird durch die nahrungsbedingte Säureausschüttung im Magen rasch zerstört und in diesem Fall erst gar nicht resorbiert.

? *Gibt es Psychopharmaka, die der Patient direkt mit dem Essen zu sich nehmen sollte?*

Greiner: Ja, die Aufnahme mancher Arzneistoffe wird durch Nahrungsmittel beschleunigt und die Wirkung verbessert. Beispielsweise kann die Bioverfüg-

barkeit des Neuroleptikums Ziprasidon durch Nahrung von 60% auf bis zu 100% gesteigert werden. Die Konzentration des Neuroleptikums Paliperidon, – ein aktiver Metabolit von Risperidon – ist um 50–60% erhöht, wenn es mit einer fett- oder kalorienreichen Mahlzeit eingenommen wird. Es ist aber darauf zu achten, dass die Einnahme nicht alternierend zwischen Nüchternzustand und fettreicher Nahrungsaufnahme stattfindet, um Schwankungen der Wirkkonzentration zu vermeiden. Auch die Resorption des Antidepressivums Venlafaxin wird durch Nahrung geringfügig verbessert. Carbamazepin wird ebenfalls besser aufgenommen, wenn gleichzeitig fettreich gegessen wird: Die dadurch resultierende Säuresekretion führt zur leichteren Löslichkeit der Substanz.

? *Tetrazykline – so hieß es zu meiner Studienzeit – sollen nicht mit Joghurt eingenommen werden, weil sich schwer resorbierbare Kalziumkomplexe bilden. Gilt das auch für manche Medikamente, die wir verordnen?*

Greiner: Alle Milchprodukte wie Milch, Käse, Quark und deren Zubereitungen enthalten Kalzium, das mit komplexen Molekülen wie den Tetrazyklinen nicht-resorbierbare Komplexe bilden kann. Die Wirkung des Antibiotikums sinkt damit. Für Psychopharmaka ist mir ein konkretes Beispiel nicht bekannt.

? *Können Medikamente denn unbedenklich mit Getränken eingenommen werden?*

Greiner: Ebenso wie Speisen können Getränke Inhaltsstoffe enthalten, die mit den verabreichten Psychopharmaka im Sinne einer Arzneimittelinteraktion reagieren. Generell soll der Patient Arzneimittel mit einem großen Glas Wasser im Stehen schlucken. Schwarzer und grüner Tee verringern die Aufnahme von Arzneistoffen aus dem Magen oder Dünndarm, weil enthaltene Gerbstoffe Arzneistoffe adsorbieren und die Schleimhäute des Magen-Darm-Traktes abdichten.

Auf der Stufe der Absorption von Arzneistoffen, respektive Neuroleptika, herrscht Uneinigkeit: Es wird immer wieder behauptet, dass koffeinhaltige Getränke die Absorption von Neurolep-

tika hemmen. Das ist so sicher nicht richtig: In-vitro-Studien haben gezeigt, dass Chlorpromazin in koffeinhaltigen Getränken zu einem Chlorpromazin-Tannin-Komplex ausfällt, wodurch es theoretisch zu einer verminderten Absorption des Chlorpromazin aus dem Darm kommen könnte. In einem Tierversuch mit Ratten und in klinischen Studien zeigte sich aber bei Kaffee im Gegensatz zu Tee keine Abschwächung der Effekte und Erniedrigung des Chlorpromazin.

Koffein, das gern in Form von Cola, Kaffee oder Tee konsumiert wird, kann die Serumkonzentration von Medikamenten erhöhen, die über das Cytochrom-P450-Enzym 1A2 verstoffwechselt werden. Dies gilt vor allem für die Neuroleptika Clozapin und Olanzapin. Die Auswirkung dieser Enzyminhibition will ich an folgendem Beispiel erläutern: Ein Patient, der während seines stationären Aufenthaltes in einer psychiatrischen Klinik auf Clozapin eingestellt wird, hat nach wiederholten Konzentrationmessungen des Wirkstoffes einen im therapeutischen Referenzbereich liegenden Wert; er trinkt jeden morgen ein bis zwei Tassen Kaffee in der Klinik-Cafeteria. Eine Routinekontrolle nach seiner Entlassung zeigt plötzlich eine über dem therapeutischen Referenzbereich liegende Clozapinkonzentration bei sonst unveränderten Bedingungen. Gleichzeitig leidet der Patient erstmals unter vermehrtem Speichelfluss. Was war passiert? Es stellte sich heraus, dass der Patient zu Hause seine Espressomaschine wieder fleißig in Betrieb genommen hatte. Der erhöhte Koffeingehalt hemmte verstärkt CYP 1A2, sodass die Konzentration von Clozapin anstieg. Dies führte letztendlich zu unerwünschtem Speichelfluss.

? *Was ist denn so schlimm am Grapefruit-Saft, dass manche Beipackzettel von einer gleichzeitigen Einnahme abraten?*

Greiner: Grapefruitsaft enthält Flavonoide, die das für den Psychopharmaka-Abbau wichtige Cytochrom-P450-Enzym 3A4 in der Leber hemmen. Drei bis vier Gläser Grapefruitsaft pro Tag reichen dafür aus. Dies wirkt sich hauptsächlich auf über CYP3A4-metabolisierte Arzneistoffe aus, wie das neuere Neuroleptikum

Tabelle

Ernährungsampel für Patienten unter Tranylcypromin-Therapie

Lebensmittelgruppe	Erlaubt	Geringe Mengen erlaubt	Verboten
Milchprodukte	<ul style="list-style-type: none"> ___ frische Rohmilch ___ Trinkmilch ___ H-Milch ___ Butter, Sahne, Quark ___ Schmelzkäse 	<ul style="list-style-type: none"> ___ halbfeste Schnittkäse (20 g) ___ Joghurt, Kefir (ca. 100 ml) 	<ul style="list-style-type: none"> ___ salzlakegereifte Hartkäse ___ Edelschimmelkäse ___ Käse mit Schmierebildung ___ Schokoeis
Fleischprodukte	<ul style="list-style-type: none"> ___ frisches Fleisch, Geflügel, Wild 	<ul style="list-style-type: none"> ___ Schweineleber (max. 100 g) ___ Teewurst, Mettwurst 	<ul style="list-style-type: none"> ___ Rinder- und Geflügelleber ___ Nieren ___ Suppen- und Brühwürfel ___ Fertigsoßen ___ abgehangenes Wild ___ hart ausgereifte Salami
Fischprodukte	<ul style="list-style-type: none"> ___ frischer Fisch ___ gefrorener Fisch ___ Langusten, Austern 	<ul style="list-style-type: none"> ___ saure Heringe, Rollmops (bis 100 g) ___ Thunfischkonserven (bis 50 g) 	<ul style="list-style-type: none"> ___ salzkonservierte Produkte ___ kaltgeräucherter Fisch ___ Tintenfisch ___ Fischsoßen
Eierprodukte	<ul style="list-style-type: none"> ___ frische Eier 		<ul style="list-style-type: none"> ___ Soleier (Salzeier)
Hefeprodukte	<ul style="list-style-type: none"> ___ Backhefe, Hefengebäck 		<ul style="list-style-type: none"> ___ Hefeextrakte, Getränke (Bier, Wein, Sekt)
Getreideprodukte	<ul style="list-style-type: none"> ___ sämtliche Getreide 		<ul style="list-style-type: none"> ___ Gerstenkeimlinge (Malz)
Hülsenfrüchte	<ul style="list-style-type: none"> ___ Erbsen, Linsen ___ Schotenbohnen ___ Sojabohnen 		<ul style="list-style-type: none"> ___ Reife, braune Bohnen; weiße Bohnen ___ Sojasoße
Kakaoerzeugnisse	<ul style="list-style-type: none"> ___ Trinkschokolade ___ Kuvertüre 	<ul style="list-style-type: none"> ___ sämtliche Riegel und Pralinen (bis 20g) 	<ul style="list-style-type: none"> ___ Schokolade in Tafeln ___ Likörpralinen
Obst	<ul style="list-style-type: none"> ___ Ausnahmen siehe „orange“ und „rot“ 	<ul style="list-style-type: none"> ___ schwarze Johannisbeeren, grüne Birnen (50 g), rote Trauben (250 g) ___ Trockenobst (20 g) 	<ul style="list-style-type: none"> ___ hochreife Bananen, Birnen, rote Pflaumen, Avocado, Feigen ___ Rumtopf
Gemüse	<ul style="list-style-type: none"> ___ Ausnahmen siehe „orange“ und „rot“ 	<ul style="list-style-type: none"> ___ pasteurisiertes Weinsauerkraut ___ pasteurisierte Gewürzgurken ___ Karotten 	<ul style="list-style-type: none"> ___ rohes Sauerkraut ___ rohe Salzgurken, Gewürzgurken ___ Mixed Pickles
Nüsse	<ul style="list-style-type: none"> ___ Kokosnuß, Haselnuß, Erdnuß, Cashewnuß, Paranuß, Mandeln 	<ul style="list-style-type: none"> ___ Haselnußnougat 	<ul style="list-style-type: none"> ___ Walnuß
Getränke	<ul style="list-style-type: none"> ___ Ausnahmen siehe „orange“ und „rot“ 	<ul style="list-style-type: none"> ___ industriell hergestellter Orangensaft 	<ul style="list-style-type: none"> ___ Säfte mit Anteil an „verbotenem“ Obst ___ Nektare ___ alkoholische Getränke
sonstige Produkte	<ul style="list-style-type: none"> ___ Honig ___ Zuckerrübensirup 		

Ernährungsampel für Patienten, die mit Tranylcypromin behandelt werden (Modifizierung der Ernährungsrichtlinien, der esparma ArzneimittelGmbH). Diese gilt einen Tag vor Behandlung bis 14 Tage nach Behandlung mit Tranylcypromin. Die Tabelle erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit. Genaue Angaben sind erhältlich unter www.jatrosom.de beziehungsweise direkt über esparma GmbH.

Quetiapin. Durch die Interaktion kann die Serumkonzentration des Arzneistoffes ansteigen und damit das Risiko von Nebenwirkungen, wie Sedierung oder Blutdrucksenkung, erhöht sein. Benzodiazepine sind ebenfalls betroffen und können in ihrer Wirkung verstärkt werden.

? *Warum heißt es bei Psychopharmaka immer: nach Möglichkeit kein Alkohol?*

Greiner: Nicht umsonst lesen Sie in den Fachinformationen der meisten Arzneistoffe den Satz „... die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder zum Bedienen von Maschinen kann durch xy in Verbindung mit Alkohol beeinträchtigt sein“. Alkohol hat in vielfältiger Weise Einfluss auf die Pharmakodynamik und Pharmakokinetik der meisten Arzneistoffe, allen voran Psychopharmaka. Dabei kommt es auf pharmakodynamischer Ebene zu einer Verstärkung der zentralen Wirkungen von Wirkstoff und Alkohol. Betroffen sind zum Beispiel Neuroleptika, trizyklische und nicht-trizyklische Antidepressiva, Antiepileptika, Benzodiazepine und andere Tranquilizer. Unerwünschte Wirkungen wie Sedierung und Atemdepression können durch gleichzeitigen Alkoholkonsum verstärkt werden. Weiterhin erhöht Alkohol die Neurotoxizität dieser Arzneistoffgruppen, damit sind auch extrapyramidal-motorische Störungen vermehrt möglich. Durch die Wirkung auf verschiedene Neurotransmittersysteme und Rezeptoren kommt es zur Blutdrucksenkung durch Neuroleptika wie Haloperidol. Alkohol erweitert zusätzlich die Gefäße, die Blutdrucksenkung wird verstärkt. Interaktionen von Alkohol auf pharmakokinetischer Ebene sind weniger gut zu fassen. Untersuchungen haben gezeigt, dass Alkohol eine Cytochrom-P450-induzierende Wirkung (CYP 2E1 und 3A4) hat. Dies gilt aber nur bei chronischem Alkoholkonsum.

Ein Beispiel für eine derartige Interaktion stellt Phenytoin dar, eine antiepileptisch wirkende Substanz. Durch chronische Alkoholfuhr wird der Abbau von Phenytoin induziert, epileptische Anfälle können sich somit häufen. Beendet der Patient seinen Alkoholkonsum plötzlich, kann die Serumkonzentration von Phenytoin durch Wegfall der indu-

zierenden Wirkung des Alkohols stark ansteigen. Damit muss im Falle einer Alkoholentgiftung gerechnet werden

Aber auch der gegensätzliche Effekt auf CYP-Isoenzyme ist bekannt: So kann beispielsweise die Konzentration von Amitriptylin im Serum durch Inhibition dieser Enzyme auf 100–200% ansteigen. Des Weiteren ist eine enzyminhibierende Wirkung von Alkohol auf CYP-Isoenzyme bekannt, allerdings gilt diese nicht für die chronische, sondern für die akute Einnahme. Von Seiten des behandelnden Arztes bedarf es daher der Aufklärung seines Patienten über die Risiken einer entsprechenden Kombination.

? *Sind noch andere Komplikationen möglich, wenn es um Psychopharmaka, Essen und Trinken geht?*

Greiner: Eine sehr problematische Wechselwirkung kann mit unselektiven Monoaminoxidase-Hemmern auftreten. Moclobemid, ein reversibler MAO-A-Inhibitor, lässt den Abbau von Monoaminen über MAO-B noch weitestgehend zu. Tranylcypromin, ein irreversibler Hemmer von MAO-A und MAO-B, allerdings nicht mehr: Dadurch können biogene Amine wie Tyramin (z. B. enthalten in Käse und Wein) nicht mehr ausreichend abgebaut werden und zu toxischen Symptomen mit Übelkeit, Kopfschmerzen und Blutdruckanstieg führen. Bei Verordnung von Tranylcypromin sollte daher der Patient vorher aufgeklärt und ein Diätplan erstellt werden. Einen Überblick über die betroffenen Lebensmittel gibt die „Ampel“ in einer Tabelle, die ich häufig heranziehe (vergleiche Tabelle, Anmerkung der Redaktion): Grün markierte Nahrungsmittel sind dabei erlaubt, orange nur in geringen Mengen und rot unterlegte verboten.

? *Gibt es auch Medikamente, die im Verdauungstrakt gegenseitig ihre Resorption beeinflussen?*

Greiner: Interaktionen von Arzneistoffen im Verdauungstrakt sind wesentlich von deren physikalisch-chemischen Eigenschaften abhängig. Denken Sie zum Beispiel an die gleichzeitige Einnahme von Medikamenten zur Neutralisierung der Magensäure. Es wird vermutet, dass Antazida für die verminderte Resorption

von Phenytoin verantwortlich sind. Damit ist die antiepileptische Wirkung reduziert, der Patient läuft Gefahr, Anfälle zu erleiden. Im Gegensatz dazu kommt es durch eine Verstärkung der Magen-Darm-Tätigkeit, wie unter Metoclopramid, zu einer schnelleren und vollständigeren Resorption des Parkinsonmedikamentes Levodopa. Durch beschleunigte Magenentleerung zersetzt sich weniger Levodopa im sauren Magenmilieu und kommt verstärkt zur Resorption. Damit steigen allerdings auch die Nebenwirkungen des Parkinsonmittels, weshalb die Stoffe nicht in Kombination verabreicht werden sollten.

Frau Greiner, wir danken Ihnen für das Interview.