

Vor, zum oder nach dem Essen?

Welche Rolle spielen mahlzeitenbezogene Einnahmehinweise auf Medikationsplänen?

Von Sarah Mächler, Andreas D. Meid, Alexander F. J. Send, Renate Quinzler, Julia Freigofas und Walter E. Haefeli | **Um die Planung und Durchführung der Arzneimitteleinnahme für den Patienten zu erleichtern, werden zeitliche Anwendungshinweise häufig nach dem Viererschema basierend auf vier Tageszeiten kommuniziert: morgens – mittags – abends – zur Nacht. Dabei wird die Arzneimitteleinnahme meist automatisch an den Essenszeiten ausgerichtet und mit der Nahrungsaufnahme verbunden. Da Nahrung die Bioverfügbarkeit eines Arzneistoffes beeinflussen kann, sollte der Patient explizit darauf hingewiesen werden, ob und was zu berücksichtigen ist. Während tageszeitliche Dosierungsangaben fester Bestandteil der meisten Medikationspläne sind, fehlen oft standardisierte Hinweise zum genauen Bezug zur Nahrungsaufnahme. Sind solche Angaben auf einem Medikationsplan überhaupt notwendig? Was können die Folgen falscher, fehlender bzw. unvollständiger Angaben für die Arzneimitteltherapiesicherheit sein?**

Warum sind Essenshinweise wichtig?

Wechselwirkungen zwischen Arznei- und Lebensmitteln können die Arzneimittelexposition durch unterschiedliche Mechanismen beeinflussen und somit die Wirksamkeit und/oder Unbedenklichkeit der Arzneimitteltherapie gefährden. Werden Bioverfügbarkeit (gemessen an der Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve, AUC, area under the curve) oder Spitzenkonzentration eines Arzneistoffs durch die Anwesenheit von Nahrung erhöht, so spricht man von einem positiven Nahrungseinfluss (food effect), umgekehrt von einem negativen Nahrungseinfluss, wenn eine Mahlzeit

die genannten Parameter erniedrigt [1]. Pharmakologisch lässt sich diese Beeinflussung pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Interaktionsmechanismen zuordnen. Ausgehend von den in Abbildung 1 dargestellten pathophysiologischen Zusammenhängen werden im folgenden Beitrag die verschiedenen potenziellen Wechselwirkungen zwischen Nahrung und Arzneistoff im Körper diskutiert. Es werden relevante Beispiele genannt, in denen klare, im Idealfall schriftliche Informationen an den Patienten von hoher Relevanz sind, um für eine gleichmäßige und verlässliche Verfügbarkeit des Arzneistoffs zu sorgen und somit Risiken in der Arzneimitteltherapie zu verringern.

Zerfall

Veränderungen der Bioverfügbarkeit eines Arzneimittels durch die Nahrungsaufnahme können zunächst in der Beschaffenheit des Arzneistoffes und der Darreichungsform (Galenik) begründet sein. Der erste Schritt nach der Einnahme von schnell freisetzenden Arzneiformen, wie handelsübliche Tabletten, ist der Zerfall im Magen (siehe 1 in Abb. 1). Dieser Prozess kann durch eine vorherige Nahrungsaufnahme signifikant verlängert oder verzögert werden und ist sowohl von der Arzneiform und deren Zusammensetzung als auch von den Bestandteilen der Mahlzeit (Fett- oder Proteingehalt) abhängig. Die Zerfallszeit von handelsüblichen Tabletten aus Mannitol, unterschiedlichen Cellulose-Arten oder Stärke als typische Füllstoffe wurde in einer experimentellen Anordnung in einem simulierenden Medium, welches dem Speisebrei entsprechen soll, gemessen. Im Vergleich zu einem Medium, das den nüchternen Zustand simuliert, kann die Zerfallszeit von beispielsweise



Foto: slavomir.pancevac – Fotolia.com

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder einem Intranet ohne Zustimmung des Verlags!

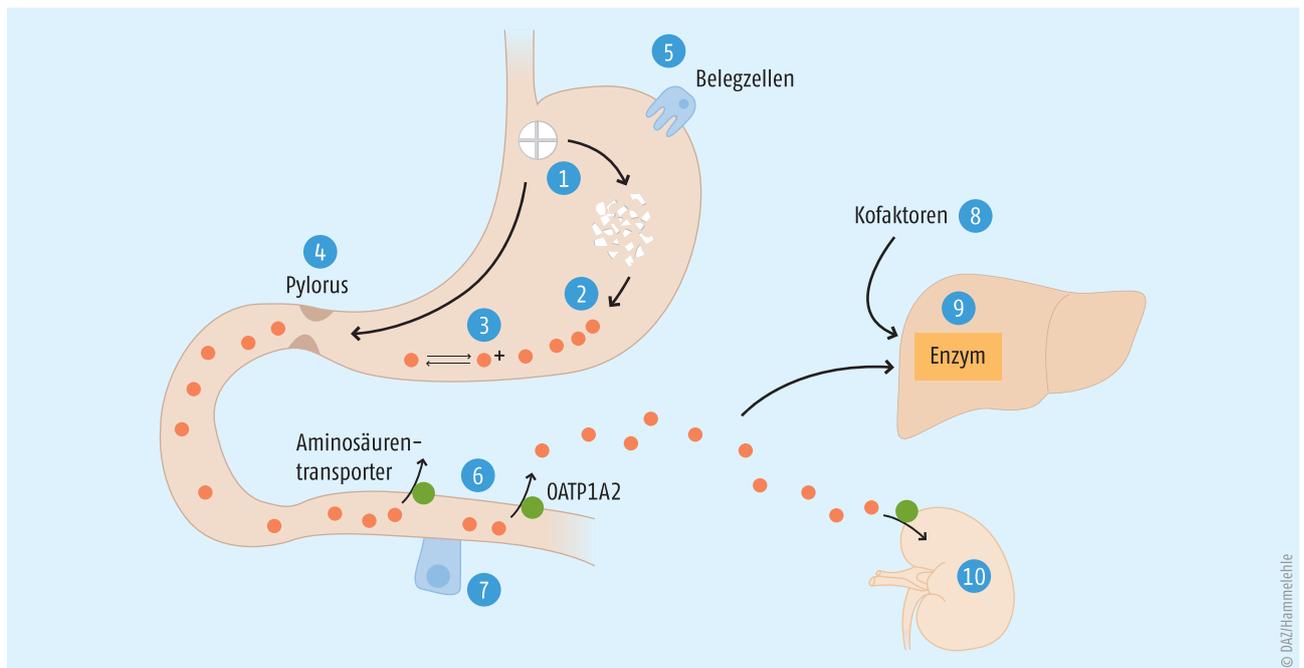


Abb. 1: **Die Arzneimittelfreisetzung kann durch Nahrung** vielfältig beeinflusst werden. Das betrifft sowohl den Zerfall der Arzneiform im Magen (1) als auch den folgenden Auflösungsprozess (2). Viele physikochemische Faktoren wirken sich auf die Löslichkeit und Permeabilität eines Arzneistoffes (3) aus. Die Magenverweildauer, die auch über den Pylorus reguliert wird (4), kann vor allem bei magensaftresistenten Darreichungsformen abhängig vom Speisebrei sein. Nahrungsabhängig wird über die Belegzellen (5) der Magen-pH-Wert verändert. Transporter (6), die Arzneistoffe aus dem Darm befördern, und metabolisierende Enzyme (7), die unmittelbar nach Aufnahme aus dem Magen-Darm-Trakt aktiv werden, können durch Nahrungsbestandteile gehemmt werden. Pharmakodynamische Interaktion durch Kofaktoren (8) können die Bioverfügbarkeit ebenso beeinflussen wie eine Induktion bzw. Hemmung hepatischer Enzyme (9). Auch bei der Ausscheidung über die Nieren (10) spielen Nahrungsmittelinteraktionen eine Rolle. Weitere Details siehe im Text.

© DAZ/Hammelshof

Metoprolol um fünf Minuten bis zu mehr als eine Stunde verlängert sein (mittlere Verzögerung 14 Minuten). Eine Kombination aus Eiweiß-, Fett- und Kohlenhydrat-haltiger Nahrung hatte in diesen Versuchen den stärksten Effekt auf die Zerfallszeit [2].

Dissolution / Auflösung

Mitunter beeinflusst Nahrung auch den auf den Zerfall folgenden Auflösungsprozess erheblich (siehe 2 in Abb. 1). Besonders bei schnell-freisetzenden Arzneiformen mit rasch angestrebtem Wirkungseintritt (z.B. Schmerzmittel, Einschlafmittel, Antiemetika) ist der Zeitpunkt der Einnahme relativ zur Mahlzeit oft entscheidend, um eine rasche Wirkung zu gewährleisten. Hier kann es außerdem wichtig sein, ausreichende Spitzenkonzentrationen (C_{max}) früh zu erreichen, da es sonst möglicherweise gar nicht zum Therapieerfolg kommt. Nimmt man Schmerzmittel wie Paracetamol oder nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR) in schnell-freisetzender Arzneiform mit der Mahlzeit ein, so bleibt die AUC unverändert, allerdings wird die Absorptionszeit verlängert und somit der Wirkeintritt verzögert. Auch C_{max} war bei der Einnahme mit einer Mahlzeit reduziert, ein schnelles Anfluten des Wirkstoffes somit nicht möglich. Dies ist in der akuten Schmerztherapie von großer Bedeutung, da ungenügende C_{max} -Konzentrationen mit geringerer Wirkung und erhöhtem Schmerzmittelgebrauch verbunden sind [3]. Bei Ibuprofen-

Lysinat, einem Salz aus Ibuprofen und der Aminosäure Lysin mit schnellerem Wirkeintritt als Ibuprofen [4], wurde C_{max} mit gleichzeitiger Nahrungseinnahme 45 Minuten später erreicht (t_{max} nüchtern 0,75 Stunden versus t_{max} nach der Mahlzeit 1,5 Stunden; mediane Angaben) [5].

Eine von Patienten oder Personen, die an der Arzneimittelgabe beteiligten sind, häufig praktizierte Methode, um den Schluckvorgang bei Vorliegen von Schluckbeschwerden zu ermöglichen, ist das Zerkleinern von Tabletten. Nachfolgend kann die Arzneimittelaufnahme durch das Mischen mit eingedickten Flüssigkeiten wie Joghurt, Marmelade oder Honig erleichtert, aber auch der Auflösungsprozess verlängert werden [6].

Bei Arzneiformen mit kontrollierter Wirkstofffreisetzung kann – je nach Technologie – der Freisetzungsprozess durch die Nahrung unterschiedlich beeinflusst werden. So hatte die Nahrungsaufnahme keinen Einfluss auf die pharmakokinetischen Eigenschaften eines speziell retardierten Nifedipin-haltigen Arzneimittels (Adalat® Oros). Im Gegensatz dazu unterschieden sich die pharmakokinetischen Eigenschaften bei anders formulierten Nifedipin-haltigen Arzneimitteln: Bei retardiertem Nifedipin war nach einem hochkalorischen Frühstück die C_{max} im Vergleich zur Nüchtern-Einnahme dreifach erhöht [7]. Darauf sollte auch beim Wechsel zwischen Handelspräparaten mit gleichem Wirkstoff (z. B. zur Befolgung von Rabattverträgen) geachtet werden, um eine ungewollte Beschleunigung in der Freisetzung (dose-dumping) zu verhindern [7, 8].

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder einem Intranet ohne Zustimmung des Verlags!

Milieu-abhängige Löslichkeit

Für den weiteren Absorptionsprozess muss der Wirkstoff enteral gelöst vorliegen (siehe 3 in Abb. 1). Besondere Kenngrößen der Absorptionsfähigkeit sind Löslichkeit und Permeabilität eines Arzneistoffes, die durch viele physikochemische Faktoren beeinflusst werden. Im biopharmazeutischen Klassifizierungssystem (biopharmaceutical classification system, BCS) werden Wirkstoffe entsprechend der Eigenschaften in hohe/geringe Löslichkeit und hohe/geringe Permeabilität eingeteilt (siehe Tabelle 1) [9].

Tab. 1: Systematik der BCS-Klassen

	hohe Löslichkeit	geringe Löslichkeit
hohe Permeabilität	<p>Klasse I</p> <ul style="list-style-type: none"> → gute Resorption → Einfluss auf Aufnahme durch Nahrung gering → wenig Effekte von Transportern <p>Beispiel</p> <ul style="list-style-type: none"> - Acetylsalicylsäure - Metoprolol 	<p>Klasse II</p> <ul style="list-style-type: none"> → Resorption durch Lösungsgeschwindigkeit kontrolliert → positiver Food-Effekt <p>Beispiel</p> <ul style="list-style-type: none"> - Atovaquon - Posaconazol
geringe Permeabilität	<p>Klasse III</p> <ul style="list-style-type: none"> → verminderte Bioverfügbarkeit durch Nahrung → Aufnahmetransporter wichtig <p>Beispiel</p> <ul style="list-style-type: none"> - Everolimus - Fexofenadin 	<p>Klasse IV</p> <ul style="list-style-type: none"> → Einfluss von Nahrung variabel → Transporter potenziell von Bedeutung <p>Beispiel</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ciprofloxacin - Ciclosporin A

Die Permeabilität wird in vitro an einem Zellmodell bestimmt: Wird die Substanz zu mehr als 90% resorbiert, wird sie als gut permeabel eingestuft. Löst sich die höchste Einzeldosis einer Substanz vollständig in 250 ml Wasser im physiologischen pH-Bereich von 1 bis 7,5, so gilt sie als gut löslich [10]. Je nach physikochemischen Eigenschaften des Arzneistoffes und damit BCS-Klasse ist deshalb die Resorption durch Nahrung begünstigt, erschwert, variabel oder kaum beeinflusst [11].

Fetteiche Nahrung

Bei lipophilen Arzneistoffen (BCS-Klassen II und IV) kann die Absorption durch eine gleichzeitige fettreiche Mahlzeit gesteigert werden. Durch fettreiche Nahrung wird die Sekretion der Gallensäuren angeregt und ein emulgierender Effekt im Intestinum erreicht, der die Löslichkeit des Arzneistoffes verbessert. Ein Beispiel ist das Malariamittel Atovaquon (u. a. in Malarone®), dessen Bioverfügbarkeit bei Einnahme mit fettreicher Nahrung zwei- bis dreimal und dessen C_{max} fünfmal höher ist als bei Einnahme im nüchternen Zustand [12]. Bei Everolimus (Certican®) hingegen, dem hydrophileren Derivat des Immunsuppressivums Sirolimus, reduziert fettrei-

che Nahrung die AUC um 16% und die C_{max} um 60% [13]. Da diese Variabilität vor allem bei einer Substanz mit enger therapeutischer Breite zu toxischen Effekten oder schweren Folgen bei Therapieversagen führen kann, werden durch den Hersteller begleitende Messungen der Arzneistoffkonzentration im Blut und eine immer gleichbleibende Einnahme in Bezug zur Nahrung empfohlen [14]. Arzneistoffe mit geringer therapeutischer Breite, welche leicht unter- oder überdosiert werden können, werden oft durch begleitende Konzentrations- oder indirekte Effektmessungen (therapeutic drug monitoring, TDM) kontrolliert. Diese Form der individuellen Therapiekontrolle gilt auch für die Schilddrüsenhormon-Substitution mit Levothyroxin. Es wird eine morgendliche Einnahme auf nüchternen Magen mit einem 30-minütigen Abstand zu Frühstück oder Kaffee empfohlen, um eine höhere Bioverfügbarkeit zu erreichen [15, 16]. Die Datenlage für diese Empfehlung ist spärlich, und die Empfehlung beruht auf einer Studie aus dem Jahr 1977, bei der die Bioverfügbarkeit durch Einnahme mit Nahrung um etwa 20% verringert wurde [17]. Es ist jedoch nicht klar, ob die verzögerte Absorption aufgrund der Charakteristika des Wirkstoffs selbst oder aufgrund der Tabletteneigenschaften zustande kam. Ein Teil dieser Interaktion hängt unter anderem mit der Adsorptionsneigung von Levothyroxin an Pflanzenfasern (z. B. Weizenkleie) zusammen [18]. Grundsätzlich kann eine durch Ernährungs-

Wann ist man „nüchtern“?

Nicht nur eine Mahlzeit bringt den Magen aus dem Nüchternzustand. Auch Getränke, die Kohlenhydrate, Fette oder Proteine enthalten, sind dazu in der Lage. Dazu zählen Milch, Cola oder Apfelsaft, aber auch medizinische Saftpräparate oder Lutschpastillen sollten berücksichtigt werden. Nimmt der Patient tagsüber mehrere Mahlzeiten oder nährstoffhaltige Getränke ein, so ist es möglich, dass der Magen während des ganzen Tages nicht mehr den Nüchternzustand erreicht. Eine Nüchtereinnahme ist daher am sichersten morgens 30 bis 60 Minuten vor dem Frühstück möglich. Dabei sollte der Patient mindestens 200 ml Wasser trinken. Soll im Laufe des Tages etwas nüchtern eingenommen werden, so dürfen zwei bis drei Stunden davor und mindestens eine, besser zwei Stunden danach keinerlei nährstoffhaltige Flüssigkeiten, Bonbons oder Speisen aufgenommen werden!

Quelle: Kircher W. Arzneiformen richtig anwenden. Deutscher Apotheker Verlag 2016



Foto: winston - Fotolia.com

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder einem Intranet ohne Zustimmung des Verlags!

© Deutscher Apotheker Verlag

gewohnheiten verminderte Resorption im Einzelfall durch eine Dosiserhöhung ausgeglichen und durch die regelmäßige Blutspiegelkontrolle überwacht werden. Es gilt der Hinweis, die Ernährungs- oder Einnahmegewohnheiten nicht plötzlich umzustellen, wenn die Konzentrationen einmal stabil eingestellt sind [19]. Ein Einfluss der Nahrung auf die Bioverfügbarkeit ist auch bei oralen Zytostatika häufig beschrieben. Vor allem Kinase-Inhibitoren weisen aufgrund ihrer Struktur und oft schlechten Löslichkeit ein hohes Interaktionspotenzial mit Nahrung auf [20]. Bei Lapatinib (BCS II) war die Bioverfügbarkeit nach einem fettreichen Frühstück über viermal höher als im nüchternen Zustand [21]. Um stabile reproduzierbare Verhältnisse zu schaffen, wird deshalb eine Einnahme mindestens eine Stunde vor oder nach der Mahlzeit empfohlen [22].

Getränke

Auch Getränke können einen signifikanten Effekt auf die Löslichkeit und Aufnahme eines Arzneistoffes haben. Posaconazol, Itraconazol und Ketoconazol sind Antimykotika mit niedriger, Nahrungsmittel- und pH-abhängiger Bioverfügbarkeit. Bei diesen Wirkstoffen erhöhte der gleichzeitige Konsum von Coca-Cola® die Löslichkeit im Magen und verbesserte dadurch die systemische Verfügbarkeit erheblich (um 65 bis 80%) [23 - 25].

Milchprodukte

Einen weiteren bekannten Mechanismus, der die Löslichkeit von Arzneimitteln im Magen-Darm-Trakt herunternetzt, stellt die Komplex- oder Salz- bildung von mehrwertigen Kationen aus der Nahrung mit dem Wirkstoff dar. Die Wechselwirkung spielt vor allem bei der gleichzeitigen Einnahme von Antibiotika vom Tetracyclin- oder Chinolon-Typ mit Milchprodukten und dem darin enthaltenen Calcium eine Rolle [26, 27]. So wird die Ciprofloxacin-Bioverfügbarkeit bei gleichzeitigem Verzehr von Milch auf 70% und mit Joghurt auf 64% reduziert [28]. Um ein Therapieversagen zu verhindern, sollte das Antibiotikum deshalb stets nüchtern und zwei Stunden vor der nächsten Nahrungsaufnahme eingenommen werden, sodass ausreichend Zeit zur ungestörten Resorption bleibt.

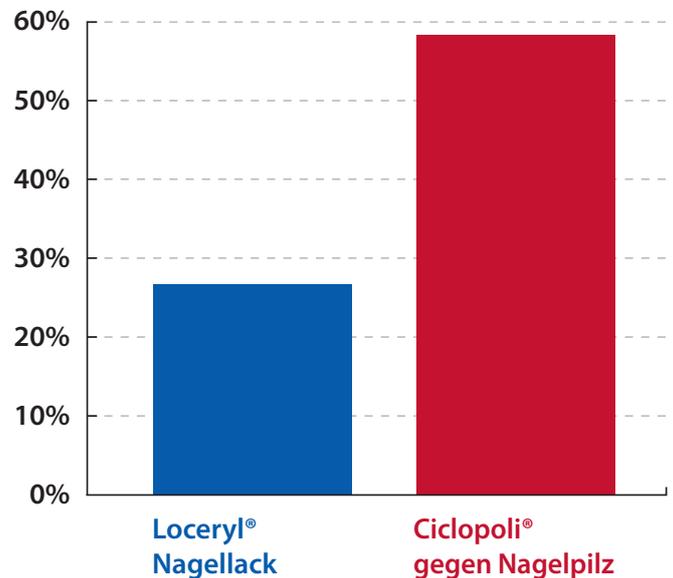
Magenverweildauer

Besonders bei der Einnahme von Tabletten mit magensaftresistentem Überzug kann eine gleichzeitige Nahrungsaufnahme eine längere Magenverweildauer bedeuten (siehe 4 in Abb. 1). Im Gegensatz zu im Magen löslichen Arzneimitteln, die auch bei Anwesenheit des Speisebreis mit der flüssigen Phase über den Pylorus in den Dünndarm wei- ➔

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung
im Internet oder einem Intranet
ohne Zustimmung des Verlags!

Wirkung, die überzeugt!

Behandlungserfolg in %*



Ciclopoli® gegen Nagelpilz

Der einzige wasser-
lösliche Anti-Pilz-Lack

- + Starke Wirkung
- + Einfache Anwendung
- + Ohne lästiges Feilen



*Quelle: Iorizzo M et al. Skin Appendage Disord 2015;1:134-140, erratum in Skin Appendage Disord 2016;1:168. Messwerte zum Studienende nach 48 Wochen.

Randomisierte, monozentrische, 48-wöchige Studie in parallelen Gruppen, die verblindet zentral beurteilt wurden; Patienten: 120; Einschlusskriterium: milde bis moderate Onychomykose des Zehennagels (Befall von 25% bis 75%), bestätigt durch KOH-Mikroskopie und Kultur. Behandlungserfolg = mind. 90% gesundes Nagelwachstum und 100% mykologische Heilung (negatives Nativpräparat + negative Pilzkultur). Prim. Endpunkt „Umwandlung zur neg. mykolog. Kultur“: Nicht-Unterlegenheit nach 12 Wochen erreicht. Sek. Endpunkte weisen nach 48 Wochen auf Überlegenheit hin.

Ciclopoli® gegen Nagelpilz

Wirkstoff: 8% Ciclopirox. **Zusammensetzung:** 1 g wirkstoffhalt. Nagellack enthält 80 mg Ciclopirox. Sonst. Bestandteile: Ethylacetat, Ethanol 96%, Cetylstearylalkohol, Hydroxypropylchitosan, gereinigtes Wasser. **Anwendungsgebiete:** Pilzkrankungen der Nägel durch Dermatophyten und/oder andere Ciclopirox-sensitive Pilze. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen einen Inhaltsstoff. Kinder unter 18 Jahren (fehlende Erfahrung). **Nebenwirkungen:** Sehr selten Rötung, Schuppung, Brennen und Jucken an den behandelten Stellen. **Warnhinweis:** Enthält Cetylstearylalkohol, örtlich begrenzte Hautreizungen (z. B. irritative Kontaktdermatitis) möglich. Apothekenpflichtig. Stand: Juni 2015. Taurus Pharma GmbH, Benzstr. 11, 61352 Bad Homburg.

tertransportiert werden können, um dort resorbiert zu werden, ist der Weitertransport von größeren Arzneiformen (> 5 mm) nur mit peristaltischen Wellen möglich. Nüchtern kommt es alle zwei bis drei Stunden zu einem Transport von größeren Partikeln in den Dünndarm, nach Nahrungsaufnahme verzögern sich aufgrund des Verdauungsvorganges im Magen die peristaltischen Wellen und damit auch die Freisetzung des säuregeschützten Wirkstoffs [29]. Wurde beispielsweise Prednisolon in magensaftresistenter Form zum Essen verabreicht, dann konnte intraindividuell eine unterschiedlich stark verlängerte Absorptionszeit beobachtet werden. In einzelnen Fällen kam es zu einer ausgeprägten Verzögerung von bis zu zwölf Stunden durch den Nahrungsmiteleinfluss [30]. Auch Studien zur Pharmakokinetik magensaftresistenter Arzneiformen in der Arzneimittelzulassung werden meist nüchtern durchgeführt [31], und demnach sollte deren Einnahme stets nüchtern erfolgen, um den besten therapeutischen Effekt zu ermöglichen.

Nahrungsabhängige Hemmung der Säureproduktion und Protonenbildung

Eine Veränderung des Magen-pH-Wertes durch die Nahrung kann die Löslichkeit mancher Arzneistoffe und somit ihre Resorption erheblich beeinträchtigen (siehe 5 in Abb. 1). Davon besonders betroffen sind Arzneistoffe mit schwach basischen Eigenschaften, da bei diesen Substanzen die Löslichkeit bei ansteigendem pH-Wert abnimmt [32]. Nach der Nahrungsaufnahme steigt der pH-Wert im Magen durch die Neutralisation des Speisebreis je nach Art und Menge zunächst auf pH 4 bis 6 und fällt im Verlauf des Verdauungsvorgangs wieder. Acetylsalicylsäure kann als Analgetikum mit sauren Eigenschaften durch das Ionenfallenprinzip bei nüchterner Einnahme und somit niedrigem Magen-pH-Wert bereits nach kurzer Zeit für eine schnelle Schmerzlinderung sorgen [3, 33]; maximale Plasmaspiegel von Acetylsalicylsäure und Salicylsäure werden nach zehn bis 20 Minuten erreicht. Da diese Eigenschaft allerdings laut Hersteller zu einer verstärkten Schädigung der Magenschleimhaut führen kann, wird bei der chronischen Anwendung eine Einnahme nach der Mahlzeit empfohlen, um die Verträglichkeit zu erhöhen [34].

Weitere Beispiele für ganz erhebliche pH-abhängige Bioverfügbarkeit sind die bereits genannten Azol-Antimykotika (z.B. Posaconazol), die sich aufgrund ihrer schwach basischen Eigenschaften bei neutralem pH-Wert viel schlechter lösen [35], und die Protonenpumpen-Inhibitoren (PPI). Für die Wirksamkeit der PPI ist die Aktivität der Protonenpumpe entscheidend, da Protonenpumpen-Inhibitoren in den extrazellulären Kanälen der Belegzellen in einem pH-abhängigen Aktivierungsschritt vom inaktiven Prodrug zum aktiven Metaboliten umgewandelt werden müssen. Da die Protonenpumpe besonders stark durch Mahlzeiten aktiviert wird, hat die zeitliche Abstimmung mit der Nahrungsaufnahme großen Einfluss auf ihre Wirksamkeit. Durch die kurze Plasma-Halbwertszeit der Protonenpumpen-Inhibitoren von circa ei-

ner Stunde ergibt sich ein schmales Fenster, in dem sie aktiviert werden können. Je niedriger der Magen-pH-Wert, desto stärker die Wirkung des Protonenpumpen-Inhibitors, da mehr reaktives PPI-Metabolit gebildet werden kann, welcher kovalent an die Protonenpumpe (H^+/K^+ -ATPase) bindet [36]. So ist das Risiko für ein Therapieversagen bei PPI-Gabe dreifach erhöht, wenn das Arzneimittel unabhängig vom Essen eingenommen wird, statt mit klarem Bezug zum Essen [37].

Aktive Aufnahme

Viele Substanzen können aufgrund ihrer physikalisch-chemischen Eigenschaften (BCS III) kaum resorbiert werden und

Literaturtipp

Einnehmen - aber richtig!

„Hilft das Mittel auch rasch?“
 „Wie lange hält die Wirkung vor?“
 „Welche Dosis kann ich einem Kleinkind geben?“

Drei Fachleute geben die Antworten: blitzschnell, übersichtlich, fundiert! Tipps und Hinweise, die Ärzte oder Apotheker woanders vergeblich suchen. Einnahmempfehlungen für knapp 800 Arzneistoffe. Pharmakokinetik für die Praxis.

Ob ein Arzneimittel wirkt, hängt sehr vom Arzt oder Apotheker ab. Sorgen Sie dafür, dass Dosis, Einnahmezeitpunkt und der Abstand zum Essen stimmen. Denn der Therapieerfolg zählt!

Jürgen Krauß, Petra Müller und Doris Unterreitmeier



Arzneimittelleinnahme für die Kitteltasche Wann – Wie viel – Womit

3., überarbeitete und erweiterte Auflage
 XII, 508 S., Flex, 36,80 Euro
 ISBN 978-3-8047-3138-7
 Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart 2014

Einfach und schnell bestellen

Deutscher Apotheker Verlag, Postfach 10 10 61, 70009 Stuttgart
 Tel. 0711 – 25 82 341, Fax: 0711 – 25 82 290
 E-Mail: service@deutscher-apotheker-verlag.de
 oder unter www.deutscher-apotheker-verlag.de

erreichen wirksame Blutspiegel nur durch eine aktive Aufnahme im Darm. Hierbei kann es an den Uptake-Transportern zu einer Konkurrenz mit Nahrungsbestandteilen bei strukturähnlichen Arzneistoffen kommen (siehe 6 in Abb. 1). Diese Wechselwirkung wird für neutrale Aminosäuren und das Parkinsonmittel Levodopa aufgrund seiner Aminosäure-ähnlichen Struktur diskutiert [38, 39]. Neben der Konkurrenz von Nahrungsbestandteilen an den Aufnahme-Transportern im Darm können Inhaltsstoffe von Zitrusfrüchten (unter anderem Grapefruitsaft) durch eine potente Hemmung wichtiger Aufnahmemechanismen (z.B. OATP1A2) die Bioverfügbarkeit erniedrigen (z.B. Aliskiren, Celiprolol, Fexofenadin) [40].

First-pass-Hemmung durch Nahrungsbestandteile

Unter dem Begriff First-pass-Effekt versteht man die unmittelbare Metabolisierung eines Arzneistoffs nach Aufnahme aus dem Magen-Darm-Trakt, noch bevor dieser den systemischen Blutkreislauf erreicht (siehe 7 und 9 in Abb. 1). Eine Hemmung der beteiligten Enzyme erhöht die Bioverfügbarkeit des Arzneistoffs, wie beispielsweise Grapefruitsaft die Konzentration von Simvastatin über die irreversible Hemmung von CYP3A-Isoenzymen [41].

Pharmakodynamische Interaktion durch Kofaktoren

Ein Beispiel für eine direkte Wirkungsveränderung eines Arzneistoffs durch Nahrungsmittel ist die Senkung der anti-koagulatorischen Wirkung von Vitamin-K-Antagonisten (z.B. Phenprocoumon) bei gleichzeitiger Aufnahme von Vitamin-K-haltigen Nahrungsmitteln wie grünem Blatt- und Kohlgemüse (siehe 8 in Abb. 1) [42]. Durch Vitamin-K-reiche Kost kann dieser Einfluss minimiert werden, so dass geringere Schwankungen im INR-Verlauf resultieren als bei einer Vitamin-K-armen Kost [43]. Dadurch ergibt sich ein mögliches Konzept, bei dem durch gezielte Vitamin-K-Gabe ernährungsbedingte Vitamin-K-Schwankungen verringert werden [44]. Für die orale Supplementation wird diskutiert, dass hierbei Vitamin K₂ aufgrund der längeren Halbwertszeit von ca. drei Tagen eine stabilere Antikoagulation mit

Vitamin-K-Antagonisten ermöglicht [45]. Grundsätzlich ist ein solches Vorgehen patientenspezifisch und im Einzelfall durch den Arzt abzuwägen. Auch für den Patienten unter Vitamin-K-Antagonisten gilt also, die Ernährungsgewohnheiten nicht plötzlich zu ändern, um eine möglichst stabile Einstellung der Antikoagulation zu erreichen [46].

Einfluss auf die Enzymaktivität

Nahrung und Nahrungsbestandteile können die systemische Verfügbarkeit eines Arzneistoffes nicht nur durch akute Beeinflussung der Aufnahme aus dem Magen-Darm-Trakt modulieren, sondern auch die systemische Arzneistoff-Clearance beeinflussen. So üben neben anderen Arzneimitteln oder genetischen Varianten auch Nahrungsmittel einen relevanten Effekt auf die Enzymaktivität vor allem in der Leber aus (siehe 9 in Abb. 1). Neben dem hemmenden Einfluss von Grapefruitsaft kann auch ein steigernder Einfluss auf die Enzymaktivität vorliegen (Induktion): Beispielsweise wurde ein induzierender Effekt von Brokkoli auf CYP1A2 bei hohem Brokkoli-Verzehr von 500 g pro Tag für zwölf Tage beobachtet [47]. Neben CYP3A4 ist auch CYP1A2 ein Enzym, das im Metabolismus wichtiger Arzneistoffe (z.B. Clozapin, Theophyllin) eine zentrale Rolle einnimmt. Wasserkresse zeigte eine hemmende Wirkung auf CYP2E1, ein Stoffwechsellenzym mit geringerer klinischer Bedeutung [48].

Elimination

Arzneistoffe mit enger therapeutischer Breite bergen das Risiko einer Intoxikation oder eines Therapieversagens bereits durch geringe Veränderung der Pharmakokinetik. Als mögliches Beispiel einer Nahrungsmittelinteraktion auf Ebene der Elimination wird Lithium diskutiert, da hier die Elimination des Wirkstoffs mechanistisch eng mit der Natrium-Ausscheidung verknüpft ist. So kann kochsalzarme Ernährung zu einer vermehrten Lithium-Rückresorption in der Niere und potenziell zu einer Überdosierung führen (siehe 10 in Abb. 1). Umgekehrt geht eine kochsalzreiche Kost mit der vermehrten Lithium-Ausscheidung einher, wodurch therapeutische Spiegel unter Umständen nicht erreicht werden können. Ob und wie häufig diese Wech- ➔

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder einem Intranet ohne Zustimmung des Verlags!



HOMÖOPATHISCHE ARZNEIMITTEL

Natürliche Vielfalt für die Gesundheit Ihrer Kunden

Von der klassischen Homöopathie bis zur Naturmedizin – Spagyra ist eines der führenden österreichischen Pharmaunternehmen, wenn es um natürliche Arzneien geht. Rund 200 homöopathische Einzelmittel sind derzeit in Deutschland registriert, und das Sortiment wird laufend erweitert.



SPAGYRA
HOMÖOPATHISCHE ARZNEIMITTEL

DIE 200 HOMÖOPATHISCHEN
EINZELMITTEL ERHALTEN SIE BEI:

- PHOENIX Pharmahandel
- ausgewählten Großhändlern
- Spagyra direkt

Wirkstoff mit Wirkstärke Handelsname	Grund für Anwendung	Morgen	Mittag	Abend	Nacht	Vor/ zum/ nach dem Essen	Hinweise zur Anwendung
 Acetylsalicylsäure (100 mg) Aspirin® protect 100mg, magensaftresistente Tbl.	Blutverdünnung	1 Stück	0	0	0	 Vor dem Essen (ca. 30 min)	 • Tablette nicht teilen
 Calciumcarbonat (1500 mg), Colecalciferol (10 µg) Calcium-Sandoz® D Osteo Brausetabletten, 600 mg/400 I.E	Osteoporose (Knochen- schwund)	0	1 Stück	0	0	Unabhängig	• Vor der Anwendung in einem Glas Wasser auflösen • Anwendung 2h vor oder 2h nach Einnahme von Lebensmitteln, die Oxalsäure (z.B. Spinat, Rhabarber, Tee) oder Phytinsäure (z.B. Vol lkornprodukte, Hülsenfrüchte, Schokolade) enthalten
 Levothyroxin natrium (100 µg) L-Thyroxin Henning® 100, 100 Mikrogramm, Tabletten	Schilddrüsen- unterfunktion	1 Stück	0	0	0	 30 min vor dem Frühstück	
 Eisen (100 mg), Eisen(II)-glycin-sulfat- Komplex (567.7 mg) ferro sanol® duodenal 100mg Hartkapseln	Eisenmangel	0	0	0	1 Stück	 2h Abstand zum Essen	• Nicht mit Kaffee, Tee oder Milch einnehmen • Zum Erleichtern des Schluckens Kopf beim Schlucken nach vorne beugen
 Simvastatin (30 mg) SIMVA BASICS 30 mg Filmtabletten	Senkung erhöhter Cholesterinwerte	1 Stück	0	0	0	Unabhängig	• Keinen Grapefruitsaft trinken

Foto: AiDKlinik®

Abb. 2: **Essenshinweise im validierten Medikationsplan** des Arzneimittelinformationssystems AiDKlinik®

selwirkung klinisch relevant ist, lässt sich jedoch nicht abschließend sagen [49].

Bedeutung bei der Erstellung von Medikationsplänen

Aus den potenziellen Wechselwirkungen von Nahrungsmitteln mit Arzneistoffen und ihrem Einfluss auf bestimmte Darreichungsformen kann eine Fülle an Anwendungshinweisen notwendig werden. Des Weiteren wird bei zeitlicher Abhängigkeit der Arzneimittelaufnahme zur Nahrungsaufnahme ein Essenshinweis zum Dosierungsschema notwendig. Die oben aufgeführten Beispiele verdeutlichen, wie wichtig in vielen Fällen die gezielte Information zu Nahrungsaufnahme und Arzneimittelanwendung sein kann. Nicht nur den Patienten selbst, sondern auch anderen am Medikationsprozess beteiligten Parteien wie Lebenspartnern, Angehörigen oder der Pflege sind diese Zusammenhänge häufig nicht bekannt. Die Tatsache, dass dieser Aspekt bei der Anwendung von mehreren Arzneimitteln mit unterschiedlichen Darreichungsformen zu vielen verschiedenen Informationen bezüglich der Nahrungsaufnahme führen kann, erschwert die Situation noch weiter und kann zu Unsicherheiten und Fehlanwendungen führen. Neben der sorgfältigen Aufklärung durch den behandelnden Arzt und Apotheker kann auch der Medikationsplan hierbei unterstützen, indem er notwendige Informationen vermittelt und den entsprechenden Präparaten klar zuordnen kann.

Wie eine Darstellung aussehen kann, ist beispielhaft anhand eines AiDKlinik®-Medikationsplanes in Abbildung 2 dargestellt. Dieser Medikationsplan wurde entwickelt, um Patienten übersichtlich mit allen erforderlichen Informationen zur sicheren Durchführung ihrer Arzneimitteltherapien zu informieren [50]. Dazu gehören auch Essenshinweise in verständlicher Sprache, die automatisch und mit Piktogrammen versehen in den Plan integriert und in der gewünschten Muttersprache ausgedruckt werden. Informationsgrundlage

sind die Fachinformationen der Hersteller, aktuelle publizierte Evidenz zur entsprechenden Fragestellung sowie die umfassende Bewertung der klinischen Relevanz. In einer klinischen Validierungsstudie konnte mit diesem Plan das Wissen der Patienten zur eignen Arzneimittelanwendung erheblich verbessert werden, ohne den Kommunikationsaufwand der Ärzte relevant zu erhöhen [51].

Tab. 2: **Einnahmehinweise auf Medikationsplänen**

Daten aus der ESTHER-Studie	Anzahl	
	n	%
Medikationspläne insgesamt	561	–
Essenshinweise/Arzneimittel gesamt	161/4297	3,7%
∅ AM/Medikationsplan	7,7	–
potenzielle Hinweise aus AiDKlinik® für ESTHER		
ohne Kenntnis der Arzneiform (ATC-Code bezogen)	5159	100%
darunter die Hinweistexte		
– nüchtern	338	6,6%
– vor dem Essen	1037	20,1%
– zum Essen	674	13,1%
– nach dem Essen	472	9,1%
– Ernährungsumstellungen absprechen	101	2,0%
– Wirkung mit Essen verzögert	9	0,2%
– kein Grapefruitsaft	12	0,2%
– unabhängig von der Mahlzeit	2139	41,5%
zeitlich eindeutige Hinweise unter Berücksichtigung der Arzneiform	3525	68,3%

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder einem Intranet ohne Zustimmung des Verlags!

Mahlzeitenbezogene Einnahmehinweise auf Medikationsplänen im Alltag und ein Ausblick

In einer in E-Health 2014 veröffentlichten Übersichtsarbeit konnten wir die Praxis von Medikationsplänen in der ambulanten Betreuung der älteren Bevölkerung zeigen [52]. Diese Übersichtsarbeit basierte auf der vierten Follow-up-Erhebung der populationsbasierten ESTHER-Studie (epidemiologische Studie zu Chancen der Verhütung, Früherkennung und optimierten Therapie chronischer Erkrankungen in der älteren Bevölkerung im Saarland, Förderkennzeichen: 01GY1320B). In wenigen beispielhaften Illustrationen der 561 Medikationspläne von 560 Teilnehmern wurde eine ernüchternde Bilanz gezogen: Nur ein kleiner Teil der Medikationspläne entsprach den geforderten allgemeinen Qualitätskriterien wie Klarheit, Verständlichkeit und Ausführlichkeit [52]. In einer weiterführenden Analyse der Medikationspläne wurde nun deutlich, dass Hinweise zu Nahrungsmittelwechselwirkungen sowie die Einnahme in Abhängigkeit zur Mahlzeit nur in den wenigsten Fällen auf dem Plan dokumentiert wurden (Tabelle 2). Dies zeigt, dass die Relevanz dieser Problematik weder Arzt und Klinikpersonal bekannt ist, die den Plan in knapp 60% (n = 334) der Fälle erstellten, noch dem Patienten oder seinen Angehörigen. Die insgesamt 4297 aufgeführten Arzneimittel auf ATC-Code-Ebene in den analysierten ESTHER-Medikationsplänen ergeben 5159 potenzielle Essenshinweise durch die Datenbasis der AiDKlinik®-Software. Da aus der ATC-Code-basierenden Auswertung für einen Wirkstoff mehrere Präparate mit unterschiedlichen Darreichungsformen resultieren können, ergibt sich eine höhere Anzahl an Essenshinweisen, als es eigentlich bei Kenntnis der Arzneiform der Fall wäre. Zum Beispiel sind Empfehlungen für Acetylsalicylsäure abhängig von der Darreichungsform: Magensaftresistente Tabletten sollen unzerkaut möglichst vor der Mahlzeit, nicht-überzogene Tabletten möglichst nach der Mahlzeit eingenommen werden. Es resultieren nach Festlegung auf einen zeitlichen Hinweis 3525 eindeutige Essenshinweise (68%), die gegeben werden könnten. Gewiss ist nicht zu jedem Arzneimittel ein spezieller Hinweis notwendig, wie an dem hohen Anteil an Hinweisen zu sehen ist (42%), die in die Kategorie „Einnahme unabhängig von der Mahlzeit“ fallen. Der richtige Einnahmezeitpunkt kann jedoch bei bestimmten Arzneimitteln von entscheidender Bedeutung sein, um die Sicherheit und Wirksamkeit einer Therapie zu gewährleisten. Da viele Patienten mehrere Medikamente erhalten, ist zu prüfen, ob durch geschickte Gruppierung die Komplexität verringert werden kann. So können zum Beispiel Medikamente, die nüchtern eingenommen werden sollen, an einem Zeitpunkt zusammengefasst werden, um so das Behandlungsregime handhabbar zu halten. Darüber hinaus kann bei der betagten Bevölkerung oder generell bei der gleichzeitigen Einnahme mehrerer Arzneimittel eine lückenhafte Angabe zu Essenshinweisen zu Unsicherheit führen. Bei der Erstellung des Medikationsplans sollte diese mögliche Unsicherheit von Patienten oder weiteren beteiligten Personen geklärt und situationsabhängig

entweder nur die minimal notwendigen oder auf Wunsch gegebenenfalls umfangreichere Essenshinweise in den Plan integriert werden. Die eindeutige, standardisierte Angabe zur Nahrungsaufnahme stellt im Bezug zur Arzneimittelanwendung ein wichtiges Element in jedem Medikationsplan dar, der orale Darreichungsformen enthält! |

Literatur

Das vollständige Literaturverzeichnis finden Sie am Ende dieses Beitrages auf DAZ.online unter www.deutsche-apotheker-zeitung.de.

Autoren

Sarah Mächler, Pharmaziestudium an der Albert-Ludwigs-Universität Freiburg; seit Januar 2016 Doktorandin in der Klinischen Pharmakologie und Pharmakoepidemiologie am Universitätsklinikum Heidelberg tätig.



Andreas D. Meid ist als Apotheker und Biometriker in der Klinischen Pharmakologie und Pharmakoepidemiologie am Universitätsklinikum Heidelberg tätig.



Dr. Alexander Send, Fachapotheker für Arzneimittelinformation, studierte an der Johannes Gutenberg-Universität in Mainz; seit März 2016 DFG-Stipendiat im Weill Cornell Medical College in New York.



Dr. Renate Quinzler, Fachapothekerin für Arzneimittelinformation, bis 2015 Leiterin des Bereichs Pharmakoepidemiologie der Klinischen Pharmakologie und Pharmakoepidemiologie am Universitätsklinikum Heidelberg; aktuell bei einer gesetzlichen Krankenkasse im Bereich Versorgungsqualität tätig.



Dr. Julia Freigofas, Fachapothekerin für Arzneimittelinformation; 2015 Dissertation „Quality, use and benefit of medication schedules in elderly ambulatory patients“ am Universitätsklinikum Heidelberg, seitdem in der pharmazeutischen Industrie tätig.

Prof. Dr. Walter E. Haefeli beschäftigt sich seit über 20 Jahren mit Fragen der Risikominimierung in der Arzneimitteltherapie, seit 1999 Leiter der Abteilung Klinische Pharmakologie und Pharmakoepidemiologie des Universitätsklinikums Heidelberg.



autor@deutsche-apotheker-zeitung.de

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder einem Intranet ohne Zustimmung des Verlags!