

Wechselwirkungen von Arzneimitteln mit der Nahrung

Der therapeutische Erfolg samt Wirksamkeit und Verträglichkeit einer medikamentösen Maßnahme kann nicht nur durch die gleichzeitige Einnahme anderer Arzneimittel beeinträchtigt werden. Ebenso sind Wechselwirkungen mit der Nahrung sowie bestimmten Inhaltsstoffen von Lebensmitteln oder Nahrungsergänzungsmitteln möglich. Im Vordergrund stehen dabei pharmakokinetische Nahrungsmittelinteraktionen, die von der Freisetzung bis zur Elimination alle Phasen des Wirkstoffes durch den Körper betreffen können (Abbildung 1). In seltenen Fällen können jedoch auch pharmakodynamische Interaktionen zwischen Nahrung und Arzneimittel von klinischer Bedeutung sein.

Petri, H.

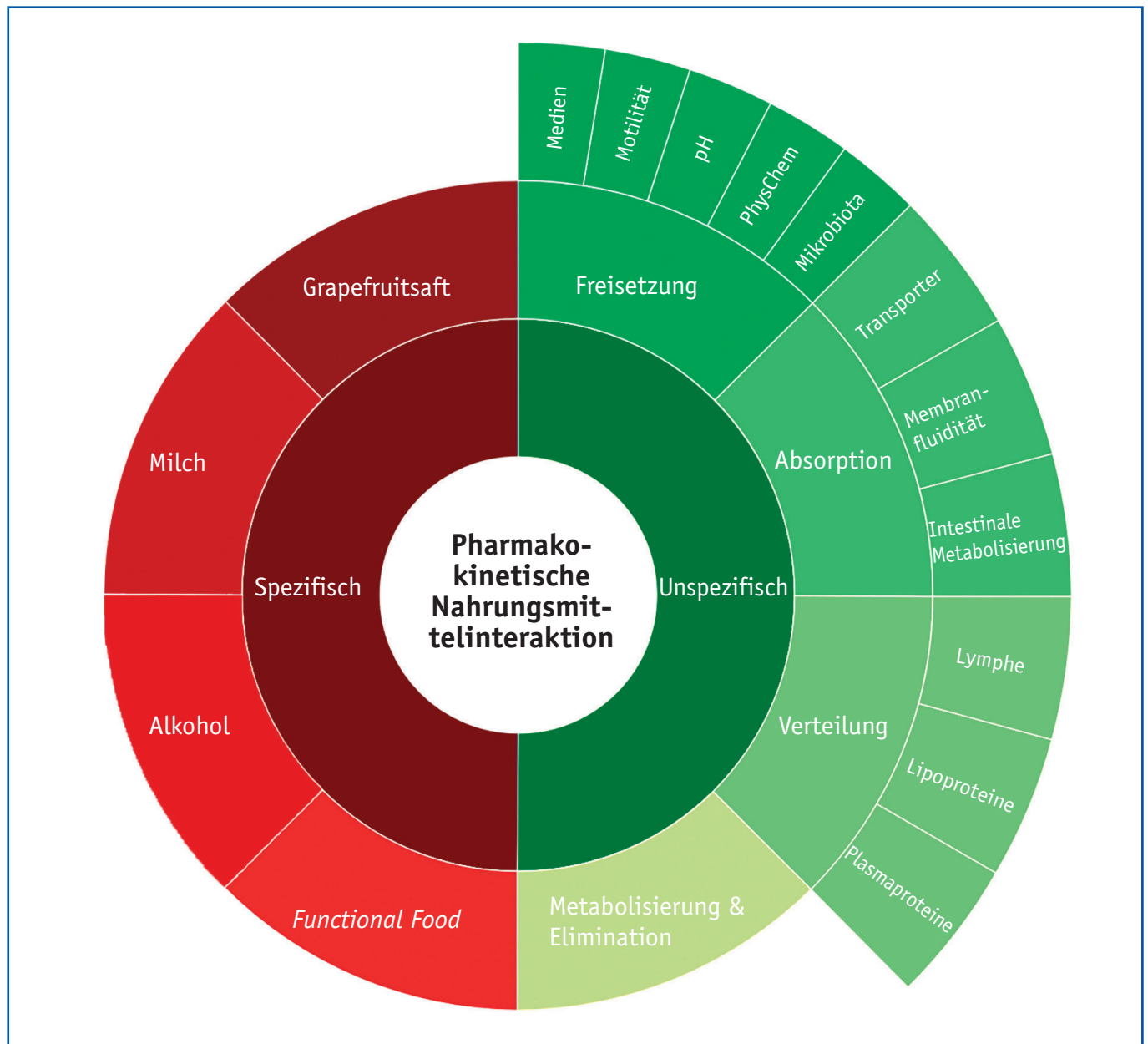


Abbildung 1: Schematische Darstellung der möglichen Interaktionen auf pharmakokinetischer Ebene; modifiziert nach (3); (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Häufig stellen Patienten an den Arzt oder Apotheker die Frage: „Wie soll ich das Medikament einnehmen?“ Die Frage erscheint zunächst banal und der Heilberufler wird der Einfachheit halber auf die Gebrauchsinformation verweisen. Vor dem Hintergrund der zu dem Thema zur Verfügung stehenden Literatur sowie den regulatorischen Anforderungen bei der Zulassung eines Arzneimittels zu der Art der Anwendung erscheint die Beantwortung der Patientenfrage gar nicht mehr so trivial. Für eine korrekte Einnahme des Medikaments kann ein weiterführendes Beratungsgespräch erforderlich werden, um die Ernährungsgewohnheiten des Patienten zu erfassen und entsprechende Hinweise zur Einnahme des Arzneimittels zu vermitteln. Entsprechende Angaben in den Fachinformationen sind allein aus formalen Gründen nicht immer hilfreich und bedürfen dementsprechend weiterer fachlicher Einordnung zur Relevanz möglicher Nahrungsmittelinteraktionen.

Unspezifischer Einfluss von Nahrung auf die Arzneimittlexposition

Die Zufuhr von Nahrung löst vielfältige physiologische Veränderungen im menschlichen Magen-Darm-Trakt aus, was zu unspezifischen Effekten auf die Pharmakokinetik des Arzneimittels führen kann. Diese im Englischen als *Food Effects* bezeichneten Interaktionen lassen sich in drei Kategorien einteilen (Abbildung 2, (2)) (1):

- kein *Food Effect*: Das Ausmaß der Exposition, also die AUC (= *area under the curve*, Fläche unter der Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve), bleibt mit oder ohne Nahrungseinnahme unverändert. Somit kann das Medikament unabhängig von der Mahlzeit eingenommen werden. Jedoch kann die Nahrungsaufnahme die Magenentleerung verlangsamen und in der Folge verzögert sich die Anflutung des Wirkstoffes ($t_{\max}$ steigt). Es kommt in diesem Fall zu einem Abflachen der Plasmaspiegelkurve (die Maximalkonzentration $c_{\max}$ sinkt).
- positiver *Food Effect*: Die Nahrung erhöht die Exposition und $c_{\max}$ steigt an. Dieses Phänomen zeigt sich meist bei Wirkstoffen, die als schlecht wasserlöslich gelten. Häufig wird in diesem Zusammenhang die Einnahme – bis auf begründete Ausnahmen – zur Mahlzeit empfohlen.
- negativer *Food Effect*: Die Einnahme zur Mahlzeit führt zu einer geringeren Bioverfügbarkeit. Für dieses Phänomen kann es unterschiedliche Ursachen geben. Die Nüchtereinnahme ist hier die bevorzugte Art der Anwendung.

Literatur

- 1 Lentz KA. Current methods for predicting human food effect. *AAPS J* 2008; 10(2):282–8. doi: 10.1208/s12248-008-9025-8.
- 2 Weitschies W, Mehnert W. Arzneimittelwirkungen mit der Nahrung. Eschborn: Govi-Verlag; 2014.
- 3 Koziolok M, Alcaro S, Augustijns P, Basit AW, Grimm M, Hens B et al. The mechanisms of pharmacokinetic food-drug interactions – A perspective from the UNGAP group. *Eur J Pharm Sci* 2019; 134:31–59. doi: 10.1016/j.ejps.2019.04.003.

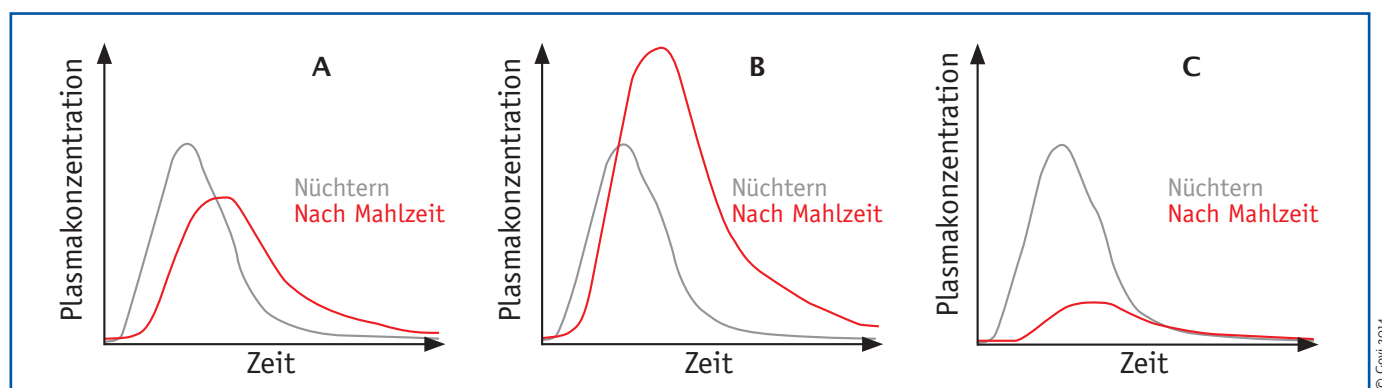


Abbildung 2: Typische Auswirkungen der Einnahme nach einer Mahlzeit auf die Plasmaspiegelverläufe; A) kein Food-Effekt, B) positiver Food-Effekt, C) negativer Food-Effekt; mit freundlicher Genehmigung modifiziert nach (2).

Gründe für Nahrungsmittelinteraktionen

Die durch Nahrungsaufnahme verursachten unspezifischen Wechselwirkungen sind vielschichtig und multifaktoriell, sodass deren Auswirkungen nicht immer vorhergesagt werden können. Sie können auf einer Verlangsamung der Magenentleerung, einer veränderten Wirkstofffreisetzung (etwa in Folge der erhöhten Sekretion von Galle) sowie einer Veränderung des pH-Wertes im Magen oder im oberen Dünndarm beruhen. Die dadurch ausgelösten Änderungen der Wirkstoffkonzentration im Lumen des Gastrointestinaltraktes können direkten Einfluss auf die Resorption haben. Des Weiteren kann es ebenfalls zu kompetitiven Interaktionen der Wirkstoffe mit Nahrungsbestandteilen um Aufnahme- und Effluxtransporter kommen (2, 3).

Nahrungsmittelinteraktionen und die Konsequenzen in der Praxis

Bei Arzneimitteln ohne *Food Effect* kann in einzelnen Situationen die verlangsamte Freisetzung im Magen-Darm-Trakt durch die Mahlzeit von Bedeutung sein. Beispielsweise sind Analgetika bei Akutschmerzen möglicherweise erst später wirksam. Im Falle von gut wasserlöslichen Wirkstoffen wie bestimmten Analgetika, die in flüssigen Darreichungsformen verfügbar sind (z. B. Metamizol und Tramadol), sollte die Einnahme mit ausreichend Flüssigkeit, vorzugsweise mit einem Glas Wasser erfolgen, um das physiologische Phänomen der sogenannten Magenstraße zu nutzen. Hierbei wird ein gelöster Arzneistoff zusammen mit der Flüssigkeit zügig aus dem Magen entleert und kann somit schneller aus dem Dünndarm resorbiert werden. In diesem Fall lässt sich die langsamere Entleerung eines Wirkstoffes aus dem Magen zusammen mit dem Speisebrei vermeiden (4). Diese Empfehlung gilt im Übrigen ebenso für orodispersible Tabletten (umgangssprachlich Schmelztabletten), bei denen nach dem Zerfallen im Mund ebenfalls eine ausreichend große Menge an Flüssigkeit getrunken werden sollte (5, 6). Nach neueren Untersuchungen reichen scheinbar zwei Schlucke Wasser, um den Effekt der Magenstraße auszulösen (7, 8). Bei einigen Hypnotika wird in der Fachinformation darauf verwiesen, dass die Einnahme auf vollen Magen den Wirkeintritt verzögert und es zudem zu *Hangover*-Effekten am nächsten Morgen kommen kann (9).

Der positive *Food Effect* wird in der Regel bei Arzneimitteln genutzt, die zwar gut permeabel und somit gut resorbierbar, aber schlecht wasserlöslich sind. Es werden in diesem Fall Plasmakonzentrationen erreicht, die sich gegenüber der Nüchterneinnahme ansonsten nur mit einer deutlich erhöhten Einzeldosis erreichen lassen. Beispielsweise soll das Neuroleptikum Ziprasidon, das im Vergleich zu anderen Atypika Vorteile im Nebenwirkungsprofil zeigt, mit einer mindestens 500 kcal enthaltenden Mahlzeit eingenommen werden. Dies bedeutet im Umkehrschluss jedoch auch, dass es bei nüchterner Einnahme oder bei Mahlzeiten mit deutlich weniger Kalorien zu einem Therapieversagen kommen kann (10). Auch bei eher selten angewandten Pharmaka ist ein Blick auf die Art der Anwendung in der Fachinformation obligat. Atovaquon kann bei Patienten mit Allergie auf das Antibiotikum Cotrimoxazol als Alternative zur Prophylaxe der *Pneumocystis jirovecii*-Pneumonie (PjP) angewandt werden. Jedoch ist die Anwendung mit einer fettreichen Mahlzeit notwendig, da durch diese die AUC um das 2,7-Fache gesteigert wird (11).

Im Zulassungsverfahren muss der Antragsteller zur Art der Anwendung Untersuchungen zum Einfluss der Nahrung auf die Pharmakokinetik seines Fertigarzneimittels vornehmen.

- 4 Pal A, Brasseur JG, Abrahamsson B. A stomach road or "Magenstrasse" for gastric emptying. *J Biomech* 2007; 40(6): 1202–10. doi: 10.1016/j.jbiomech.2006.06.006.
- 5 Schmerzklinik Kiel. Migäne-Wissen: Rizatriptan – der Schnelle. Kiel [5.9.2025]. Verfügbar unter: <https://schmerzklinik.de/service-fuer-patienten/migraene-wissen/anfallsbehandlung/rizatriptan/>.
- 6 Swan SK, Alcorn H, Rodgers A, Hustad CM, Ramsey KE, Woll S et al. Pharmacokinetic profile of rizatriptan 10-mg tablet and 10-mg orally disintegrating tablet administered with or without water in healthy subjects: an open-label, randomized, single-dose, 3-period crossover study. *J Clin Pharmacol* 2006; 46(2):172–8. doi: 10.1177/0091270005284194.
- 7 Grimm M, Rump A, Meilicke L, Feldmüller M, Keßler R, Scheuch E et al. Comparing Salivary Caffeine Kinetics of ¹³C and ¹²C Caffeine for Gastric Emptying of 50 mL Water. *Pharmaceutics* 2023; 15(2):328. doi: 10.3390/pharmaceutics15020328.
- 8 Grimm M, Aude P, Feldmüller M, Keßler R, Scheuch E, Tzvetkov MV et al. Comparing the gastric emptying of 240 mL and 20 mL water by MRI and caffeine salivary tracer technique. *Eur J Pharm Biopharm* 2023; 184:150–8. doi: 10.1016/j.ejpb.2023.01.021.
- 9 Fachinformationen: Desitin Arzneimittel GmbH. Fachinformationen „Atosil® Filmtabletten 25 mg/Atosil Tropfen“, „Atosil® Injektionslösung N“; Mai 2025. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG. Fachinformation „Lendormin® 0,25 mg Tabletten“; Juni 2018. Viatris Healthcare GmbH. Fachinformation „Remestan mite 10 mg Remestan 20 mg“; April 2022.
- 10 Citrome L. Using oral ziprasidone effectively: the food effect and dose-response. *Advances in Therapy* 2009; 26(8):739–48. doi: 10.1007/s12325-009-0055-0.
- 11 Kalbitz S, Wendt R, Lübbert C. *Pneumocystis-jirovecii*-Pneumonie (PcP): Prophylaxe in Zeiten der Arzneimittelverknappung. *Dtsch Arztebl* 2020; 117(37): [29]. doi: 10.3238/PersInfek.2020.09.11.07.

Um ein *Worst-Case-Szenario* zu simulieren, wird in vielen Fällen ein fettreiches und hochkalorisches Frühstück mit insgesamt 800 bis 1000 kcal und einem Kalorienanteil aus Fett von über 50 % (Abbildung 3) genutzt (2). Dieses beruht auf Empfehlungen der amerikanischen Zulassungsbehörde FDA zur Durchführung von pharmakokinetischen Studien zum Nahrungsmittelinfluss. Zusätzlich wird eine zweite Testmahlzeit mit gesamt 400 bis 500 kcal und einem Kalorienanteil aus Fett von 25 % empfohlen (3). Bei Arzneimitteln mit enger therapeutischer Breite verzichtet man aus Gründen der Arzneimittelsicherheit in der Regel auf eine Gabe zusammen mit Nahrungsmitteln, da es durch hohe intra- und interindividuelle Variabilität zu unvorhersehbaren Blutspiegelschwankungen kommen kann. Beispielsweise sind bei einer kalorien- und fettreichen Mahlzeit AUC und C_{max} des Antiandrogens Abirateron bei gesunden Probanden um das 10- bzw. um das 17-Fache gegenüber Nüchterneinnahme erhöht (12). Auch bei anderen Zytoralia wie etwa den Tyrosinkinase-Inhibitoren Cabozantinib, Nilotinib und Pazopanib ist aus diesem Grund eine nüchterne Einnahme gefordert (13). Folglich sollte das Arzneimittel in der Regel frühestens zwei Stunden nach einer Mahlzeit eingenommen und zudem für mindestens eine Stunde nach Einnahme keine Nahrung aufgenommen werden. Bei Abirateron findet sich bei den meisten, jedoch nicht bei allen Präparaten, der zusätzliche Einnahmehinweis auf leeren Magen (Stand: Juli 2025). Dies hat den Hintergrund, dass selbst die Einnahme des

12 Chien C, Smith M, Porre P de. Effect of Food on Abiraterone Pharmacokinetics: A Review. *Int. J. Pharmacokinet.* 2017; 2(3):183–93. doi: 10.4155/ijpk-2016-0026.

13 Deutsche Gesellschaft für Onkologische Pharmazie. Übersicht zu den Einnahmezeitpunkten von derzeit in der EU- und den USA zugelassenen oralen Krebsmedikamenten. Stand: November 2022. Verfügbar unter: <https://www.orale-krebs therapie.de/fuer-fachkreise/beratungs tools/>.



Abbildung 3: Darstellung eines typischen Frühstücks (1000 kcal, davon rund 500 kcal aus Fett), das in Studien zur Untersuchung von Wechselwirkung zwischen Arzneimittel und Nahrung verwendet wird; KI-generiert mithilfe von Canva in Anlehnung an (2).

Arzneimittels zwei Stunden nach einer Mahlzeit noch zu einer deutlich höheren AUC führt (12). Hier sollte regulatorisch eine einheitliche Sprachregelung für alle Abirateronhaltigen Fertigarzneimittel vorgegeben werden.

Doch was ist ein Anhaltspunkt für einen leeren Magen außer am frühen Morgen nach der Nachtruhe?

Die Frage, wann der Magen wieder als nüchtern betrachtet werden kann, wurde in verschiedenen nuklearmedizinischen und MRT-Untersuchungen geprüft. Diese haben zeigen können, dass gesunde Probanden für eine vollständige Magenentleerung der oben erwähnten kalorien- und fettreichen Testmahlzeit mehr als sechs Stunden benötigen (14). Selbst nach einem leichten Frühstück von nur 255 kcal, was lediglich der Hälfte der fettarmen Testmahlzeit entspricht, können sich zwei Stunden nach Verzehr noch immer bis zu 60 % dieser Mahlzeit im Magen befinden (15). Als grobe Orientierung sind mittlere Magenentleerungszeiten von etwa 2 bis 4 kcal pro Minute zu veranschlagen (16). Bei Patienten mit Gastroparese – etwa infolge erhöhter postprandialer Blutzuckerwerte oder einer Parkinson-Erkrankung – kann sich die Magenverweildauer zusätzlich verlängern. Ähnliche Effekte können bei bestimmten Medikamenten wie etwa Opioiden oder GLP-1-Rezeptoragonisten beobachtet werden.

Es ist davon auszugehen, dass bei vielen Patienten, die im Tagesverlauf neben den drei Hauptmahlzeiten zusätzliche Zwischenmahlzeiten konsumieren, der Nüchternzustand überhaupt nicht erreicht wird. Dies schließt jegliche Kalorienzufuhr, also auch flüssige Nahrung wie Lebensmittel für besondere medizinische Zwecke (sogenannte Astronautenkost) mit ein. Problematisch ist dies vor allem für Arzneimittel, die mehr als einmal am Tag eingenommen werden müssen. Erfolgt die Einnahme jedoch nur einmal täglich, so bietet sich hier vor allem der frühe Morgen (eine Stunde vor dem Frühstück) als idealer Zeitpunkt an. Soll eine andere Tageszeit gewählt werden oder ist eine zweite Einnahme des Arzneimittels am Tag notwendig, so sollte die vorhergehende Mahlzeit von der Kalorienzahl und dem Fettanteil begrenzt sein, damit nach der zweistündigen Karenz der Magen weitgehend leer und die entsprechende Wechselwirkung mit der Nahrung vermieden werden kann. Im Abschnitt „Pharmakokinetische Eigenschaften“ der Fachinformation finden sich die Änderungen der pharmakokinetischen Parameter in Abhängigkeit der Testmahlzeiten. Diese geben einen Hinweis auf das Ausmaß der Nahrungsmittelleffekte und deren mögliche Konsequenzen.

Ein negativer *Food Effect* wird in der Regel umgangen, indem der Patient sein Medikament möglichst nüchtern einnimmt. Nur in ganz wenigen Fällen wird der negative *Food Effect* wie im Falle des Blasen-spasmodikums Trosipiumchlorid therapeutisch genutzt. Bei stark eingeschränkter Nierenfunktion soll Trosipiumchlorid im Sinne einer Dosisanpassung mit der Mahlzeit eingenommen werden, da dies die Bioverfügbarkeit verringert (17). Hier sinken nach einer fettreichen Mahlzeit die mittleren c_{max} und AUC-Werte auf 15–20 % der Werte im Nüchternzustand. Nicht nur eine fettreiche Mahlzeit hat solche Auswirkungen, sondern auch eine niederkalorische Mahlzeit von 500 kcal und 25 % Fettanteil. Beim Fertigarzneimittel Cobenfy handelt es sich um ein Antipsychotikum mit einem neuartigen Wirkansatz. Es enthält eine Fixkombination aus zwei Wirkstoffen: Xanomelin und Trosipiumchlorid. Xanomelin ist ein Agonist an zentralen wie peripheren muskarinischen Acetylcholinrezeptoren und ist für den antipsychotischen Effekt verantwortlich. Um den peri-

14 Koziol M, Grimm M, Garbacz G, Kühn J-P, Weitschies W. Intragastric volume changes after intake of a high-caloric, high-fat standard breakfast in healthy human subjects investigated by MRI. *Mol Pharm* 2014; 11(5):1632–9. doi: 10.1021/mp500022u.

15 Abell TL, Camilleri M, Donohoe K, Hasler WL, Lin HC, Maurer AH et al. Consensus recommendations for gastric emptying scintigraphy: a joint report of the American Neurogastroenterology and Motility Society and the Society of Nuclear Medicine. *J Nucl Med Technol* 2008; 36(1):44–54. doi: 10.2967/jnmt.107.048116.

16 Calbet JA, MacLean DA. Role of caloric content on gastric emptying in humans. *J Physiol* 1997; 498 (Pt 2):553–9. doi: 10.1113/jphysiol.1997.sp021881.

17 Dr. Pflieger Arzneimittel GmbH. Fachinformation „Spasmex® 10 mg, 20 mg, 30 mg, 45 mg Filmtabletten“, „Spasmex® 5 mg Tabletten“; März 2021.

pheren cholinergen Nebenwirkungen zu begegnen, wird Trosipiumchlorid als Antagonist eingesetzt. Der amerikanischen Fachinformation ist zu entnehmen, dass selbst bei niederkalorischer Mahlzeit die Bioverfügbarkeit des Trosipiumchlorids vergleichbar der fettreichen Mahlzeit sinkt und somit eine nüchterne Einnahme geboten ist (18).

Aus Gründen der Adhärenz kann es in der klinischen Praxis sinnvoll sein, die Einnahme von bestimmten Arzneimitteln wie Schilddrüsenhormonen zur Substitution bei Hypothyreose von den Herstellerempfehlungen abweichend zu gestalten. Eine Einnahme zu konstanten Bedingungen – etwa in den späten Abendstunden oder mit einem leichten Frühstück – kann dabei durch eine individuelle Dosisanpassung anhand laborchemischer Parameter und der Beobachtung der Verträglichkeit begleitet werden (19). Für Levodopahaltige Arzneimittel gestaltet sich die strikte Einhaltung der Einnahmenvorgaben gemäß Fachinformation in der klinischen Praxis häufig als herausfordernd. Die intestinale Resorption von Levodopa kann durch eine kompetitive Konkurrenz mit anderen Nahrungsamino-säuren an den aktiven Aminosäure-Transportern vermindert werden (20). Um *On- und Off-Phänomene* zu reduzieren, sollte dementsprechend die Proteinzufuhr tagsüber geringgehalten und proteinreiche Mahlzeiten auf den Abend verlegt werden (21).

Besonderheiten von monolithischen Arzneiformen

Der Magen hat die Funktion eines Speicherorgans, in dem der Nahrungsbrei durchmischt, vorverdaut und in kleinen Portionen in den Zwölffingerdarm abgegeben wird. Dabei werden üblicherweise größere Partikel vom Magenpförtner zurückgehalten, was als *Gastric Sieving* bezeichnet wird. Monolithische Arzneiformen, die im Magen nicht zerfallen und daher unverändert weitertransportiert werden (z. B. magensaftresistent überzogene Tabletten oder bestimmte Retardtabletten), können nur durch intensive Kontraktionen entleert werden, die während der Phase III des die Motilität im nüchternen Zustand beeinflussenden migrierenden motorischen Komplexes (MMC) stattfinden. Die einzelnen Phasen der Nüchternmotilität sind in Abbildung 4 (2) schematisch dargestellt. Die Phase III dient der sogenannten „motorischen Reinigung“ des Magens und während dieser werden nicht verdauliche Bestandteile sowie Fremdkörper aus dem Magen entfernt. Da der MMC nur im Nüchternzustand abläuft, können große, monolithische Arzneimittel bei Einnahme auf einen noch gefüllten Magen zum Teil über Stunden im Magen zurückgehalten werden. Wenn ein Patient über den Tag hinweg regelmäßig isst, kann es im Extremfall dazu kommen, dass sämtliche über den Tag eingenommenen Tabletten erst in den frühen Morgenstunden des Folgetages mit dem Wiedereintreten des Nüchternzustandes aus dem Magen entlassen werden (2, 22).

Was heißt „Einnahme auf nüchternen Magen“?

Neben kalorienreichen Mahlzeiten können auch Getränke, die Energieträger wie Kohlenhydrate, Fette oder Proteine enthalten, zur Unterbrechung des Nüchternzustandes im Magen führen. Hierzu zählen Milch, Cola oder Apfelsaft; selbst zuckerhaltige Lutschpastillen sind zu berücksichtigen (23).

Insbesondere bei magensaftresistent überzogenen monolithischen Arzneiformen, bei denen der Wirkstoff erst im Dünndarm freigesetzt wird, kann jegliche Beeinflussung der Magenverweildauer die Pharmakokinetik verändern. Weniger problematisch ist es bei retar-

18 Bristol-Myers Squibb Company. Prescribing information „Cobenfy“; September 2024.

19 Singer PA, Cooper DS, Levy EG, Ladenson PW, Braverman LE, Daniels G et al. Treatment guidelines for patients with hyperthyroidism and hypothyroidism. Standards of Care Committee, American Thyroid Association. JAMA 1995; 273 (10):808–12.

20 Smollich M, Podlogar J. Wechselwirkungen zwischen Arzneimitteln und Lebensmitteln. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft; 2020.

21 Pincus JH, Barry K. Influence of dietary protein on motor fluctuations in Parkinson's disease. Arch Neurol 1987; 44 (3): 270–2. doi: 10.1001/archneur.1987.00520150026014.

22 Mey C de, Meineke I. Prandial and diurnal effects on the absorption of orally administered enteric coated 5-aminosalicylic acid (5-ASA). Br J Clin Pharmacol 1992; 33(2):179–82. doi: 10.1111/j.1365-2125.1992.tb04021.x.

23 Kircher W. Arzneiformen richtig anwenden. Stuttgart: Deutscher Apotheker Verlag; 2016.

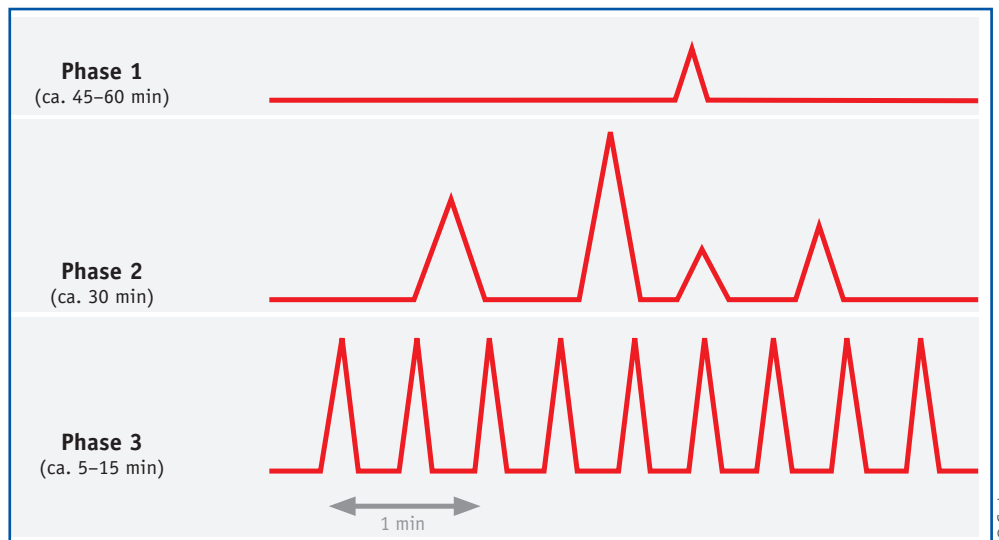


Abbildung 4: Die wesentlichen Phasen der Nüchternmotilität des Magens, die zusammen den migrierenden motorischen Komplex (MMC) bilden; mit freundlicher Genehmigung modifiziert nach (2).

dierten Matrixtabletten. In den meisten Fällen ist der Wirkstoff hier in ein Polymergerüst eingebettet und wird durch Erosion oder Diffusion – bereits im Magen beginnend – sukzessive freigesetzt, sodass dieser im Darm resorbiert werden kann (20). Als Beispiele seien Retardarzneimittel mit Darifenacin, Doxazosin oder Oxycodon/Naloxon aufgeführt.

Spezifischer Einfluss von Nahrung auf die Arzneimittlexposition

Neben den unspezifischen Faktoren können bestimmte Inhaltsstoffe von Lebensmitteln ebenso spezifische Wechselwirkungen mit Arzneimitteln auslösen.

Polyvalente Kationen wie Kalzium und Magnesium sind in Milch, Milchprodukten sowie in Mineralwässern enthalten. Diese mehrwertigen Kationen können mit zahlreichen Wirkstoffen schwerlösliche Chelatkomplexe bilden, was schlussendlich zu einer unzureichenden Resorption führt. Die Bioverfügbarkeit des Fluorchinolonantibiotikums Ciprofloxacin wird beispielsweise durch Milch und Milchprodukte um 30 % reduziert (24). Interessanterweise ist selbst Leitungswasser nicht immer unproblematisch. In Regionen mit besonders hartem Wasser ist der Gehalt an Kalzium höher als in manchen Mineralwässern. Hier kann es bei bestimmten Wirkstoffen wie Bisphosphonaten sinnvoll sein, auf Mineralwasser mit niedrigem Kalziumgehalt auszuweichen (20). Besonders empfindlich ist die Resorption gegenüber mehrwertigen Kationen im Falle des Thrombopoetin-Rezeptoragonisten Eltrombopag. Durch die Einnahme zusammen mit einer kalziumreichen Mahlzeit reduzieren sich die AUC und C_{max} um 75 % bzw. 79 %. Allein Lebensmittel mit einem niedrigen Kalziumgehalt können ohne Probleme verzehrt werden. Darunter werden solche mit einem Kalziumgehalt unter 50 mg verstanden (25).

Es gibt aber auch die Besonderheit, Arzneimittel mit den Mahlzeiten, am besten mit Milch einzunehmen wie etwa bei Acitretin-haltigen Fertigarzneimitteln. Um eine Komplexbildung mit der potenziell vorhandenen Komedikation auszuschließen, sollte die Einnahme analog zum Vitamin-A-Derivat Alitretinoin besser nur mit einer Hauptmahlzeit erfolgen (26).

Von Bedeutung für die Wechselwirkungen von Arzneimitteln mit Kaffee oder anregenden Tees ist das darin enthaltende Koffein (20). Koffein wird in der Leber über das Enzym CYP1A2 metabolisiert. Es gibt verschiedene Arzneistoffe, die ebenfalls über CYP1A2 ver-

24 Neuvonen PJ, Kivistö KT, Lehto P. Interference of dairy products with the absorption of ciprofloxacin. Clin Pharmacol Ther 1991; 50(5 Pt 1):498–502. doi: 10.1038/clpt.1991.174.

25 Novartis Pharma GmbH. Fachinformation „Revolade® Filmtabletten“, „Revolade® 25 mg Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen“; Juni 2025.

26 Fachinformationen: PUREN Pharma GmbH & Co. KG. Fachinformationen „Neotigason® 25, Hartkapseln“; August 2024. GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG. Fachinformation „Toctino 10 mg Weichkapseln, Toctino 30 mg Weichkapseln“; Januar 2024.

stoffwechselt werden. Im Sinne einer kompetitiven Hemmung kann der Metabolismus von CYP1A2-Substraten bei gleichzeitiger Koffeinzufuhr verlangsamt sein, was sich in einem Anstieg des Plasmaspiegels äußern kann. Besonders hervorzuheben ist diesbezüglich das atypische Neuroleptikum Clozapin, das in der antipsychotischen Therapie eine Ausnahmestellung innehat. Clozapin ist ein Substrat von CYP1A2 und verfügt über ein enges therapeutisches Fenster. Aus diesem Grund sollten die Plasmaspiegel regelmäßig durch ein sogenanntes „Therapeutisches Drug Monitoring“ (TDM) überwacht werden (27). Bei stabilen Plasmaspiegeln sollten die Patienten angehalten werden, ihren Kaffeekonsum konstant zu halten (28). Zusätzlich ist im Zusammenhang mit dem Verzehr von Brokkoli ein CYP1A2-induzierender Effekt bekannt. In einer Studie verzehrten die Probanden hierfür über zwölf Tage täglich 500 g Brokkoli (29).

Tannine sind pflanzliche Gerbstoffe, die im Kaffee und im Tee aus Zubereitungen der Stammpflanze *Camellia sinensis* (z. B. schwarzer oder grüner Tee) in relevanten Mengen enthalten sind. Sie können mit einer Reihe von stickstoffhaltigen, basischen Psychopharmaka wie Promethazin oder Risperidon schwer lösliche Komplexe bilden. Diese können die Resorption mindern und so im schlimmsten Fall zu einem Therapieversagen führen (20, 30).

Die Wechselwirkung von Grapefruitsaft mit Arzneimitteln wurde bereits vor mehr als 50 Jahren entdeckt. Der Interaktionsmechanismus beruht darauf, dass Inhaltsstoffe des Grapefruitsaftes, besonders Naringin, mit dem Enzym CYP3A4 in der Darmmukosa eine kovalente Bindung eingehen, wodurch die metabolische Aktivität irreversibel aufgehoben und somit der *First-Pass*-Effekt der jeweiligen Arzneistoffe gemindert wird. Dies bedeutet, dass ein zeitlicher Abstand zwischen Arzneimittelaufnahme und Konsum des Saftes dieser Wechselwirkung nicht vorbeugt. Über CYP3A4 wird der Großteil der heute genutzten Arzneistoffe verstoffwechselt. In bestimmten Fällen können toxische Effekte bei Substraten dieses Enzyms auftreten. Bekannte Beispiele sind Simvastatin (Rhabdomyolyse), Domperidon (*Torsade-de-pointes*-Arrhythmien), Oxycodon (Atemdepression) oder Ciclosporin (Nephrotoxizität). Ähnliche CYP3A4-inhibierende Effekte können auch von anderen Zitrusfrüchten wie etwa der Pomelo, einem Kreuzungsprodukt aus Grapefruit und Pampelmuse, sowie von Bitterorangen ausgehen (31).

Pharmakodynamische Wechselwirkungen

Im Falle von pharmakodynamischen Nahrungsmittelinteraktionen wird die Wirkung bestimmter Arzneistoffe durch einzelne Bestandteile der Nahrung unmittelbar beeinflusst. Diese sind im Gegensatz zu pharmakokinetischen Arzneimittelinteraktionen seltener und nur in wenigen Fällen von klinischer Bedeutung. Relevant werden sie besonders dann, wenn die Patienten ihre Ernährungsgewohnheiten auf drastische Weise ändern. Beispielsweise wurde über lange Zeit empfohlen, unter einer Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten wie Phenprocoumon auf Vitamin-K-reiche Lebensmittel zu verzichten. Da jedoch die Resorption interindividuellen Schwankungen unterliegt und zudem die Darmflora nicht unerheblich zur Vitamin-K-Versorgung beiträgt, ist die früher propagierte, gemüsearme „Marcumar-Diät“ nicht mehr zeitgemäß, solange es nicht zu stark einseitigen Ernährungsumstellungen kommt (32).

27 Hiemke C, Bergemann N, Clement HW, Conca A, Deckert J, Domschke K et al. Consensus Guidelines for Therapeutic Drug Monitoring in Neuropsychopharmacology: Update 2017. *Pharmacopsychiatry* 2018; 51(1-02):9–62. doi: 10.1055/s-0043-116492.

28 Carrillo JA, Herraiz AG, Ramos SI, Benítez J. Effects of caffeine withdrawal from the diet on the metabolism of clozapine in schizophrenic patients. *J Clin Psychopharmacol* 1998; 18(4):311–6. doi: 10.1097/00004714-199808000-00011.

29 Kall MA, Vang O, Clausen J. Effects of dietary broccoli on human in vivo drug metabolizing enzymes: evaluation of caffeine, oestrone and chlorzoxazone metabolism. *Carcinogenesis* 1996; 17(4):793–9. doi: 10.1093/carcin/17.4.793.

30 Aki H, Ohta M, Fukusumi K, Okamoto Y. Evaluation of Compatibility of Risperidone with Soft Drinks and Interactions of Risperidone with Tea Tannin using Isothermal Titration Microcalorimetry. *Iryo Yakugaku (Japanese Journal of Pharmaceutical Health Care and Sciences)* 2006; 32(3):190–8. doi: 10.5649/jphcs.32.190.

31 Wille H. Arzneimittelinteraktionen durch Grapefruitsaft. *Arzneiverordnung in der Praxis* 2014; 41:16-19.

32 Biesalski H-K. Ernährungsmedizin: Nach dem neuen Curriculum Ernährungsmedizin der Bundesärztekammer. 4. Aufl. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2010. Verfügbar unter: <https://eref.thieme.de/ebooks/934983>.

Zu den eher bekannteren pharmakodynamischen Nahrungsmittelinteraktionen gehören ein erhöhter Konsum von Kaffee und sonstigen koffeinhaltigen Lebensmitteln sowie übermäßiger Alkoholkonsum. Hier kann es zu verschiedenen Wechselwirkungen sowohl auf ZNS- als auch auf vegetativer Ebene kommen (20, 33).

Unter der Therapie mit dem Reserveantidepressivum Tranylcypromin muss eine strikte Diät eingehalten werden. Tranylcypromin ist ein nichtselektiver, irreversibler Hemmer der Monoaminoxidase. Die Zufuhr biogener Amine kann zu Bluthochdruckkrisen führen, da deren Abbau blockiert wird („Cheese-Effekt“) (34).

Anmerkungen zur praktischen Einnahme von Medikamenten und Änderungen in den Essgewohnheiten

Es ist grundsätzlich vorteilhaft, Medikamente stets zu den gleichen Bedingungen in Abhängigkeit zur Mahlzeit einzunehmen, wie es zum Beispiel für Blutdrucksenker empfohlen wird (35). Zudem ist es wichtig Arzneimittel mit einer ausreichend großen Menge Flüssigkeit in Form von etwa 250 ml Leitungswasser einzunehmen. Wird aus Bequemlichkeit oder Unkenntnis das Arzneimittel nur mit einem Schluck Flüssigkeit eingenommen, verzögert sich das Auflösen fester Darreichungsformen im Magen und es besteht das Risiko, dass das Arzneimittel in der Speiseröhre für Stunden hängen bleibt, insbesondere in liegender Körperhaltung (36). Einzelne Wirkstoffe wie etwa die Bisphosphonate haben das Potenzial gefährliche Ösophagusulzerationen zu verursachen (37).

Es sei darauf hingewiesen, dass jedwede drastische Änderung im Essverhalten (z. B. Fastenzeit) zu veränderten Plasmaspiegeln führen und somit deutliche Auswirkungen auf die Wirksamkeit und Verträglichkeit eines Arzneimittels haben kann. Auch zu berücksichtigen ist der im klinischen Alltag doch häufig vom *Homesetting* abweichende Tagesablauf der Ausgabe der Hauptmahlzeiten, was manchmal zu unfreiwilligem Intervallfasten führen kann, wenn das Abendbrot gegen 17 Uhr und das Frühstück erst am nächsten Morgen um 7 bis 8 Uhr verteilt wird.

Zusammenfassung

Wechselwirkungen von Mahlzeiten und Nahrungsbestandteilen mit Arzneimitteln sind ein im Alltag in ihrer Bedeutung häufig unterschätztes Problem. Dies gilt sowohl für den Patienten als auch für den Verordner. Zudem sind die Angaben in den Gebrauchsinformationen nicht selten zu unbestimmt oder vielschichtig und bedürfen daher der zusätzlichen Beratung durch Fachpersonal. Die Interaktionen können sowohl von unspezifischer als auch spezifischer Natur sein. Kenntnisse über die einzelnen Mechanismen der jeweiligen Interaktion zwischen Nahrung und Arzneimittel sind unabdingbar für die Sicherstellung der Arzneimitteltherapiesicherheit. Im dargestellten Beitrag sind einige wichtige, aber bei weitem nicht alle infrage kommenden Nahrungsmittelinteraktionen mit Arzneimitteln beschrieben. Es ist daher zwingend erforderlich, bei der Auswahl eines Medikamentes stets einen Blick in die Fachinformation zu werfen. Sollten hier spezifische Forderungen in Bezug auf die Art der Anwendung gestellt werden, müssen diese in den Kontext der Essgewohnheiten des Patienten gesetzt und dieser detailliert beraten werden. Im Bedarfsfall können zudem weitergehende Recherchen notwendig sein.

33 Loeliger B. Coffein. Pharma-Kritik 2022; 43(6):PK1183.

34 Berlin I, Zimmer R, Cournot A, Payan C, Pedarros AM, Puech AJ. Determination and comparison of the pressor effect of tyramine during long-term moclobemide and tranylcypromine treatment in healthy volunteers. Clin Pharmacol Ther 1989; 46(3):344–51. doi: 10.1038/clpt.1989.149.

35 Radermacher J. Blutdruckeinstellung. Gefäßchirurgie 2022; 27(6):472–80. doi: 10.1007/s00772-022-00898-x.

36 Osmanoglou E, van der Voort IR, Fach K, Kosch O, Bach D, Hartmann V et al. Oesophageal transport of solid dosage forms depends on body position, swallowing volume and pharyngeal propulsion velocity. Neurogastroenterol Motil 2004; 16(5):547–56. doi: 10.1111/j.1365-2982.2004.00541.x.

37 Groen PC de, Lubbe DF, Hirsch LJ, Dafotis A, Stephenson W, Freedholm D et al. Esophagitis associated with the use of alendronate. N Engl J Med 1996; 335(14):1016–21. doi: 10.1056/NEJM199610033351403.

Interessenkonflikte

Der Autor erklärt, dass in den letzten drei Jahren bis heute eine berufliche Verbindung zur Fresenius Kabi Deutschland GmbH bestand, im Rahmen von Vortragstätigkeiten zum Thema „Arzneimittelgabe über enterale Sonden“. Es besteht ein potenzieller Interessenkonflikt im Zusammenhang mit der vorliegenden Veröffentlichung.

Holger Petri