

# Interaktionen zwischen Arzneimitteln und Mikronährstoffen

Interaktionen zwischen Arzneimitteln und Mikronährstoffen haben in der Vergangenheit in der medizinischen und pharmazeutischen Praxis keinen – und wenn überhaupt nur einen sehr kleinen – Raum eingenommen. Angesichts einer immer umfangreicher werdenden Pharmakotherapie mit einer stetig wachsenden Anzahl von Arzneimitteln kommt ihrer Häufigkeit eine immer grössere Bedeutung zu. Da solche Interaktionen je nach Behandlungsdauer und Mikronährstoffstatus nicht ohne Folgen auf die Gesundheit des Patienten und die Arzneimitteltherapie bleiben, sollte ihnen von Seiten der Ärzte und Apotheker in Zukunft mehr Aufmerksamkeit geschenkt werden als bisher. Der folgende Beitrag stellt einige Wechselwirkungen heraus, die sich bei entsprechender Beratung vermeiden lassen.

---

Uwe Gröber

---

Aktuelle Ernährungsberichte stellen latente Nährstoffmängel bei nahezu allen Personengruppen fest. Schulkinder, berufstätige Frauen und Männer, Sportler, Schwangere und ältere Menschen sind besonders häufig betroffen. Bedenkt man, dass bereits eine 25-prozentige zelluläre Unterversorgung an Magnesium zu einer 50-prozentigen Aktivitätseinschränkung Mg-abhängi-



ger Enzyme in der Zelle führt, lassen sich die gesundheitlichen Folgen eines lang andauernden, latenten Mikronährstoffmangels nur erahnen. Latente Mangelzustände können rasch in einen klinisch manifesten Mangel übergehen, wenn der Organismus grösseren Belastungen (z.B. grippaler Infekt, physischer und psychischer Stress, regelmässige Medikation) ausgesetzt ist.

## Keine Pharmakotherapie ohne Risiko

Die gezielte Beseitigung eines pathologischen Zustandes durch ein Arzneimittel ist ohne die gleichzeitige Beeinflussung anderer Körper- und Stoffwechselfunktionen nur in den seltensten Fällen möglich. Neben- und Wechselwirkungen sind deshalb vorprogrammiert, wenn ein Arzneistoff oder essenzielle Mikronährstoffe in den gleichen Regelkreis eingreifen oder die gleichen Resorptionswege durchlaufen, denn sie benutzen im Organismus bei der Resorption, Metabolisierung und Elimination die gleichen Transport- und Stoffwechselwege. Werden Arzneimittel eingenommen, besteht daher immer das potenzielle Risiko für Interaktionen mit dem Nährstoffhaushalt. Hierdurch kann sowohl die Wirkung eines Arzneimittels durch einen Mikronährstoff (z.B. Wirksamkeitsverlust von Tetracyclinen durch Kalzium) als auch die physiolo-

gische Funktion eines Vitamins oder Mineralstoffs durch ein Medikament (z.B. Folsäure-Antagonismus von MTX) gestört werden. In wenigen Fällen, wie zum Beispiel bei der Hemmung der Blutgerinnung durch Vitamin-K-Antagonisten wie Phenprocoumon (Marcumar), werden solche Effekte im Sinne einer erwünschten Wirkung genutzt, in der Regel handelt es sich jedoch um unerwünschte Wirkungen, die oft wenig Beachtung finden, aber langfristig den Krankheitsverlauf beeinträchtigen und multiple Störungen des Nährstoffhaushaltes induzieren können.

## Störungen des Mikronährstoffhaushaltes

Vitamine, Mineralstoffe und Spurenelemente besitzen in der Prävention und Therapie ernährungsbedingter Krankheiten ein beachtliches präventivmedizinisches und therapeutisches Potenzial. Eine Beeinträchtigung des Mikronährstoffstatus kann zu schweren metabolischen Störungen führen, da im Organismus kaum ein physiologischer Prozess ohne die Beteiligung eines dieser Biokatalysatoren abläuft. Im Hinblick darauf sollten die negativen Auswirkungen (Abbildung 1) der Pharmakotherapie auf den Mikronährstoffhaushalt stärker als bisher beachtet und dadurch die potenziellen gesundheitlichen Risiken für den Patienten verringert werden.

Zahlreiche Arzneimittel interferieren beispielsweise mit der physiologischen Entgiftung der angio- und neurotoxischen Aminosäure Homocystein

- als direkte oder indirekte Antagonisten der Vitamin-Coenzyme
- durch Störungen der Vitaminresorption und -bioverfügbarkeit
- als Enzymmodulatoren (z.B. Zytochrom-P450-Enzyminduktion) mit der Folge einer Hyperhomocysteinämie. Nachdenklich stimmt die Tatsache, dass sich darunter eine Reihe von Medikamenten (*Tabelle 1*) befindet, die regelmässig in der Therapie von Herz-Kreislauf-Erkrankungen (z.B. Dyslipoproteinämie, Hypertonie) oder Diabetes mellitus eingesetzt werden, häufig ohne das Bewusstsein des hohen gesundheitlichen Risikos, das von einem Anstieg der Homocystein-Plasmaspiegel ausgeht.

Die Erfassung der Homocysteinwerte sowie die therapiebegleitende Substitution von Folsäure, Vitamin B<sub>12</sub> und B<sub>6</sub> sind in der Pharmakotherapie von Herz-Kreislauf-Krankheiten neben der notwendigen Medikation ein wichtiger Baustein zur Senkung des individuellen kardiovaskulären Risikos.

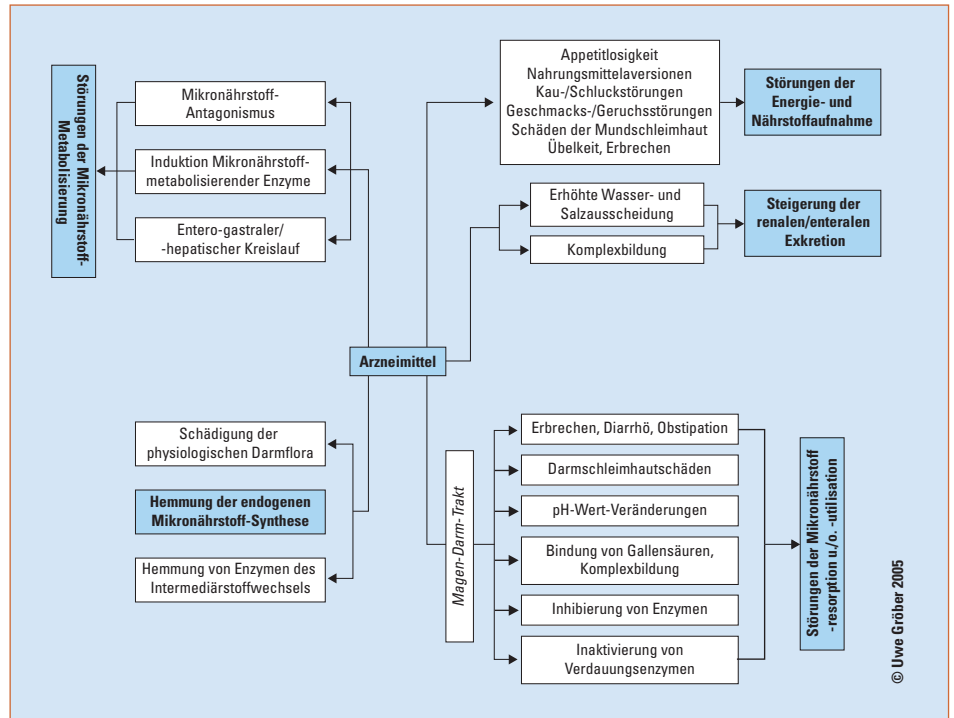


Abbildung 1: Arzneimittel-induzierte Störungen des Mikronährstoffstatus.

## Latenter Mikronährstoffmangel und Folgen

Im klinischen Alltag muss von einer hohen Dunkelziffer Arzneistoff-induzierter Störungen des Mikronährstoffhaushalts ausgegangen werden, die sich nur selten durch manifeste Mangelsymptome zu erkennen geben (*Tabelle 2*). Oft imponieren sie durch die

zierter Störungen des Mikronährstoffhaushalts ausgegangen werden, die sich nur selten durch manifeste Mangelsymptome zu erkennen geben (*Tabelle 2*). Oft imponieren sie durch die

Tabelle 1: Arzneimittel, die den Homocystein-Spiegel erhöhen können

Arzneimittel	Mechanismus
Colestyramin	Folsäure-, Vitamin-B <sub>12</sub> -Resorption ↓
Fibrate (z.B. Fenofibrat)	Störung der Nierenfunktion, verminderte Hcy-Ausscheidung (alternativ: Gemfibrozil)
Diuretika (z.B. Thiazide)	renale Folsäure, Vitamin-B <sub>12</sub> - und Vitamin-B <sub>6</sub> -Exkretion ↑
Metformin	Vitamin-B <sub>12</sub> -Resorption ↓, Folsäure/Vitamin-B <sub>12</sub> -Plasmaspiegel ↓
Nikotinsäure	Vitamin-B <sub>6</sub> -Antagonist (bei 1,5–3 g/d)
Antiepileptika (z.B. Carbamazepin, Phenytoin, Valproinsäure)	Folsäure-Antagonismus, Enzyminduktion, gestörte Folsäureresorption
Ciclosporin A	Nierenfunktion ↓, renale Hcy-Exkretion ↓
L-Dopa	Substrat SAM-abhängiger Methylierungsreaktionen
Isoniazid	Vitamin-B <sub>6</sub> -Antagonist
orale Kontrazeptiva	Interaktion mit Folsäurehaushalt
Laxanzien	Folsäure-Resorption ↓
L-Methionin	Hcy-Präkursor
Methotrexat (MTX)	Folsäure-Antagonismus
Omeprazol	Vitamin-B <sub>12</sub> -Resorption ↓
Sulfasalazin	Folsäure-Resorption ↓
Theophyllin	Vitamin-B <sub>6</sub> -Antagonist
Trimethoprim	Hemmung der Dihydrofolat-Reduktase

Hcy = Homocystein; SAM = S-adenylmethionin

Tabelle 2:  
Symptome eines marginalen Mikronährstoffdefizits (Auswahl)

Mikronährstoff	Symptome
Vitamin B <sub>1</sub>	Lern- und Konzentrationsstörungen
Niacin	Depression, Müdigkeit, Nervosität
Vitamin B <sub>6</sub>	Kopfschmerzen, Müdigkeit, Nervosität
Vitamin B <sub>12</sub>	Apathie, mentale Defizite, Demenz
Folsäure	Apathie, mentale Defizite, Demenz
Vitamin C	physische Leistungseinbußen, depressive Verstimmungen, Infektanfälligkeit
Magnesium	Spannungskopfschmerzen, Stressanfälligkeit, Nervosität
Eisen	Blässe, Müdigkeit, Muskelschwäche
Zink	Infektanfälligkeit, gestörte Wundheilung

Tabelle 3:  
Arzneimittel-Mikronährstoff-Wechselwirkungen – Einflussfaktoren

#### Arzneimittel

- Dosierung und Medikationsdauer
- Resorption, Verteilung, Biotransformation und Ausscheidung (Pharmakokinetik)
- Wirkprofil, Wirkort, -mechanismus und -stärke (Pharmakodynamik)
- Physikalisch-chemische Eigenschaften (Applikationsart, Löslichkeit, Galenik)
- Mono- oder Kombinationstherapie
- Arzneistoff-Arzneistoff-Interaktionen

#### Mikronährstoff

- Biochemische und physiologische Funktionen
- Resorption, Verteilung, Biotransformation, Speicherung und Ausscheidung
- Physikalisch-chemische Eigenschaften (Löslichkeit)

#### Patient

- Alter, Geschlecht, Erkrankung
- Mikronährstoffstatus
- Medikation (inklusive Selbstmedikation)
- Ernährung und Nahrungsergänzung
- Gastrointestinale Funktion
- Leber- und Nierenfunktion
- Genussmittelkonsum (Alkohol, Rauchen, Süßigkeiten)

unspezifischen Befindlichkeitsstörungen eines latenten Mikronährstoffmangels, der sich durch Appetitlosigkeit, allgemeine Schwäche, Lern- und Konzentrationsstörungen, Kopfschmerzen, Nervosität und erhöhte Infekt- oder Stressanfälligkeit äußert. In der medizinischen und pharmazeutischen Praxis wird diesen Symptomen in der Regel keine Aufmerksamkeit geschenkt, oder sie werden als alters-, umwelt- oder gar genetisch bedingte Stoffwechselschwächen hingenommen.

### Einflussfaktoren auf Arzneimittel-Mikronährstoff-Interaktionen

Die Einnahme von Arzneimitteln mit Einfluss auf den Stoffwechsel von Vitaminen und Mineralien ist nicht grundsätzlich mit dem Risiko Arzneimittel-induzierter Mikronährstoffdefizite verbunden. Entscheidend sind die Therapiedauer und der Ernährungsstatus vor Therapiebeginn.

Der Mikronährstoffhaushalt eines gesunden Menschen mit ausgewogener Ernährung wird durch die kurzfristige Einnahme eines Arzneimittels in der Regel nicht nachteilig beeinflusst. Bei bereits bestehender unzureichender Versorgung mit einem Mikronährstoff sowie bei Langzeit- und Polypharmakotherapie sind Wechselwirkungen zwischen Mikronährstoffen und Arzneimitteln allerdings durchaus relevant und sollten daher in die therapeutischen Überlegungen einbezogen werden. Insbesondere für chronisch Kranke (Dauermedikation) und Senioren (Multimorbidität, Polypharmakotherapie) besteht ein erhöhtes Risiko. Die Art und Intensität der Interaktion zwischen einem Arzneimittel und einem Mikronährstoff sind von zahlreichen Einflussfaktoren (Tabelle 3) abhängig. Dazu zählen insbesondere das pharmakologische und toxikologische Wirkprofil des Arzneistoffs, die Medikationsdauer sowie die Ernährungsgewohnheiten und der Mikronährstoffstatus des Patienten zu Beginn der Medikation.

### Interaktionsmechanismen

Interaktionen manifestieren sich dadurch, dass die Wirkung und/oder Nebenwirkung einer Substanz qualitativ oder quantitativ durch eine zweite Substanz verändert wird, indem diese die Resorption, Metabolisierung oder Elimination beeinflusst oder aber an einem Wirkort synergistisch oder antagonistisch eingreift. Die Interaktionen können die Pharmakodynamik und/oder die Pharmakokinetik betreffen.

### Pharmakodynamische Interaktionen

Pharmakodynamische Wechselwirkungen zwischen einem Arzneimittel und einem Mikronährstoff können immer dann auftreten, wenn die miteinander reagierenden Substanzen an einem Wirkort (z.B. Enzym) oder in einem Regelkreis antagonistisch oder synergistisch wirken. Da viele Mikronährstoffe als Koenzyme (z.B. Folsäure) oder Kofaktoren (z.B. Magnesium) wirksam sind, manifestieren sich diese Interaktionen vor allem auf der enzymatischen Ebene.

Die Inhibierung einer Mikronährstoff-spezifischen Wirkung an einem physiologischen Wirkort (Tabelle 4) ist das therapeutische Wirkprinzip von einigen Arzneimitteln, zu denen bei-

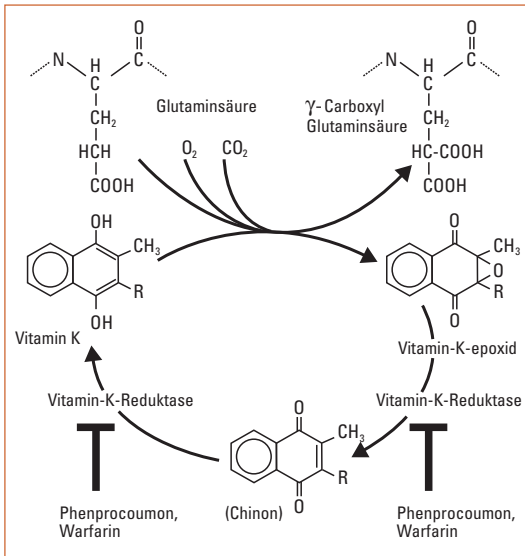


Abbildung 2: Verminderung der Vitamin-K-Synthese durch Antikoagulantien.

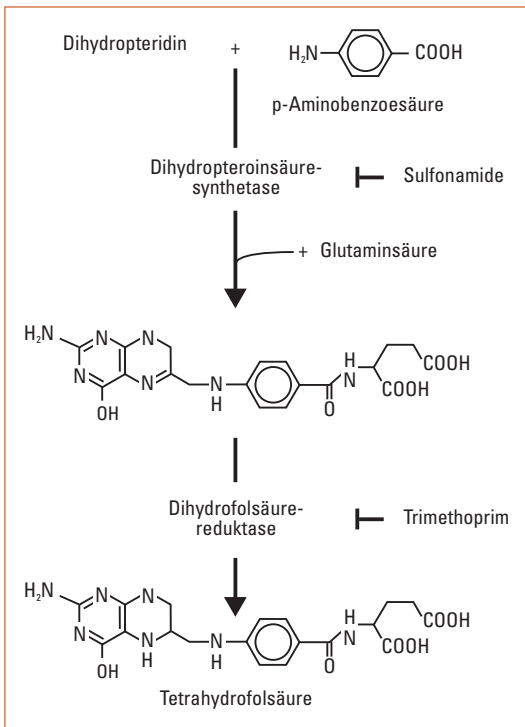


Abbildung 3: Folsäure-Antagonisten und Folsäure-Stoffwechsel.

spielsweise die Antikoagulantien vom Dicoumarol-Typ, die antibakteriell wirksamen Folsäure-Antagonisten oder die Herzglykoside gehören.

### Vitamin K und Dicoumarol-Derivate

Der Vitamin-K-Antagonist Phenprocoumon besitzt eine hohe Strukturanalogie zum natürlichen Vitamin K. Sein therapeutisches Wirkprinzip (Abbildung 2) beruht auf der Hemmung der Vitamin-K-Epoxid-Reduktase im so genannten Vitamin-K-Zyklus, sodass die

Carboxylierung der Vitamin-K-abhängigen Blutgerinnungsfaktoren ausbleibt und damit die Gerinnungsfähigkeit des Blutes abnimmt.

Neben der Blutgerinnung ist Vitamin K essenziell für die  $\gamma$ -Carboxylierung des Knochenmatrixproteins Osteocalcin, das vor allem in den schnell wachsenden Knochenabschnitten vorkommt. Osteocalcin (Oc) ist ein nichtkollagenes Glykoprotein, das in den Osteoblasten gebildet wird und die Knochenneubildung stimuliert. Wenn unter Vitamin-K-Mangel oder unter einer Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten die  $\gamma$ -Carboxylierung unterbleibt, steigt der Anteil des nicht carboxylierten Osteocalcins (ucOc) im Plasma an.

Untercarboxyliertes Osteocalcin ist ein wichtiger Indikator für Störungen im Knochenstoffwechsel. Unter einer Langzeittherapie mit Antikoagulantien vom Dicoumarol-Typ ist deshalb ein erhöhtes Osteoporoserisiko nicht auszuschließen. Da andererseits die Aufnahme grosser Mengen an Vitamin K (z.B. Vitamin-Präparate, Gemüse) die Wirksamkeit der Vitamin-K-Antagonisten abschwächen kann, sollte die Vitamin-K-Zufuhr unter einer Therapie mit Coumarin-Antikoagulantien entsprechend angepasst und die Gerinnungsparameter (Quick-Wert bzw. INR-Wert) engmaschig bestimmt werden.

### Kalium und Herzglykoside

Herzglykoside binden in Abhängigkeit ihrer Konzentration an die Magnesium-abhängige  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPase der Herzmuskelzellen und verringern deren Enzymaktivität. Dadurch nimmt der Transport von Natriumionen aus der Zelle und von Kaliumionen in die Zelle ab. Der Anstieg der intrazellulären Natriumkonzentration erhöht über einen membranständigen  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -Austauscher den Kalzium-Influx in die Zelle. Die Folge ist eine gesteigerte

Kontraktionskraft des Herzmuskels (positiv inotroper Effekt).

Nachteil der Herzglykoside ist ihre geringe therapeutische Breite, die sich vor allem bei Störungen des Kaliumhaushaltes manifestiert. Eine Kaliumverarmung (z.B. durch Thiazid-, Schleifendiuretika, Laxanzien) verstärkt die Herzglykosidwirkung und damit das Risiko für Herzrhythmusstörungen. Auch parenteral applizierte Kalziumsalze steigern die Toxizität. Unter einer Glykosidtherapie sollten deshalb keine Kalzium-haltigen Lösungen injiziert werden. Dagegen wird die therapeutische Wirksamkeit der Herzglykoside durch die Einnahme von Kalium (z.B. Mineralstoffpräparate) oder Kalium-sparenden Diuretika (z.B. Spironolacton, Triamteren) verringert.

Die Glykosidtoleranz kann durch Magnesium verbessert werden, da es regulierend in den Kaliumhaushalt eingreift und als Kalziumantagonist die Herzmuskelzelle vor einer Überladung mit Kalziumionen schützt. Es empfiehlt sich daher, die Kalium- und Magnesiumspiegel bei einer Therapie mit herzwirksamen Glykosiden sorgfältig zu überwachen und gegebenenfalls durch eine Substitution zu korrigieren.

### Folsäure und Folsäure-Antagonisten

Die antibakteriell wirksamen Folsäure-Antagonisten Trimethoprim und Tetroxoprim, die häufig in Kombination mit einem Sulfonamid (Sulfamethoxazol, Sulfadiazin) eingesetzt werden, hemmen die Dihydrofolat-Reduktase in Bakterien (Abbildung 3). Obwohl die Affinität gegenüber der humanen Dihydrofolat-Reduktase für das bakterielle Enzym um mehrere Zehnerpotenzen höher ist, werden bei Patienten, die mit diesen Arzneimitteln behandelt werden, vermehrt Störungen der Hämatopoese (megaloblastäre Anämie) und des Homocysteinestoffwechsels beobachtet. Die gleichen Wechselwirkungen können unter der Therapie mit dem Kalium-retinierenden Diuretikum Triamteren oder dem Antiprotozoenmittel Pyrimethamin auftreten.

### Pharmakokinetische Interaktionen

Pharmakokinetische Interaktionen zwischen Arzneimitteln und Mikronährstoffen zeigen sich unter anderem bei der Resorption, Biotransformation

Tabelle 4:  
Mikronährstoff-Antagonisten (Auswahl)

Mikronährstoff	Antagonist	Enzym (Wirkort)
Folsäure	Methotrexat, Tetroxoprim, Trimethoprim, Triamteren, Pyrimethamin	Dihydrofolat-Reduktase
Vitamin K	Phenprocoumon, Warfarin	Vitamin-K-Epoxid-Reduktase
Kalzium	Magnesium	Muskelzelle (Konkurrenz um membranständige Kalziumkanäle und Bindungsstellen am Troponin)
Kalium	Herzglykoside	Mg-abhängige Na <sup>+</sup> /K <sup>+</sup> -ATP-ase

Tabelle 5:  
Durch Antiepileptika ausgelöste Störungen des Knochenstoffwechsels – Mechanismen

- Aktivierung (Induktion) Zytochrom-P-450-haltiger Monooxygenasen in der Leber, die den Abbau von Vitamin D beschleunigen
- Gesteigerte biliäre Vitamin-D-Exkretion (Ausscheidung mit Gallensäuren)
- Verringerte intestinale und renale Kalziumresorption (z.B. Phenytoin)
- Gesteigerte Parathormonausschüttung durch Abfall der Kalzium- und 25-Hydroxy-Vitamin-D<sub>3</sub>-Spiegel im Serum (sekundärer Hyperparathyreoidismus)
- Hypophosphatämie
- Anstieg des Knochen-Isoenzyms der alkalischen Phosphatase (Knochen-AP) im Serum
- Direkte toxische Effekte (z.B. Carbamazepin, Phenytoin) auf die Osteoblasten
- Hemmung der Calcitoninsekretion (v.a. Phenytoin)

und Ausscheidung. Sie beginnen bereits im Magen-Darm-Trakt mit der verminderten Bioverfügbarkeit eines Arzneimittels oder eines Mikronährstoffs.

### Interaktionen bei der Resorption Mineralstoffe und Antibiotika (Tetrazykline, Gyrasehemmer)

Eine der häufigsten Ursachen für Therapieversager unter den antibakteriell wirksamen Pharmaka ist die gemeinsame Einnahme von Tetrazyklinen (z.B. Doxzyklin) oder Gyrasehemmern (z.B. Ciprofloxacin) mit Kalzium, Magnesium, Eisen und/oder Zink (z.B. Milchprodukte, Mineralstoffpräparate). Durch die Bildung schwer resorbierbarer Mineralstoff-Arzneimittel-Komplexe kommt es zu einem teilweisen oder vollständigen Wirkungsverlust des Antibiotikums. Deshalb sollte in der Regel ein Einnahmeabstand von etwa drei Stunden eingehalten werden.

### Fettlösliche Vitamine und Colestyramin

Die zur Cholesterinsenkung eingesetzten Anionenaustauscherharze Colestyramin und Colestipol fördern Gallensäuren-Exkretion über die Adsorption von Gallensäuren und verkleinern so den hepatischen Gallensäurepool. Durch die Neusynthese von Gallensäuren aus Cholesterin wird einerseits der Cholesterinspiegel im Blut gesenkt, andererseits können Störungen der Fettresorption und -digestion zu einem Mangel an fettlöslichen Vitaminen (A, D, E, K, Provitamin A) führen. Colestyramin bindet an den Intrinsic-Faktor (IF) und beeinträchtigt darüber die Vitamin-B<sub>12</sub>-Resorption.

In Studien an gesunden Probanden, die an vier aufeinander folgenden Tagen 16 g Colestyramin täglich erhielten, sank die Vitamin-B<sub>12</sub>-Resorption um 55 bis 90 Prozent.

Darüber hinaus bilden Anionenaustauscherharze schwerlösliche Komple-

xe mit Eisen, Kalzium oder Magnesium und verschlechtern die Bioverfügbarkeit dieser Mineralstoffe.

### Vitamin B<sub>12</sub> und Ulkustherapeutika (z.B. Omeprazol, Ranitidin)

Protonenpumpenhemmer (z.B. Omeprazol) und H<sub>2</sub>-Blocker (z.B. Ranitidin) können bei langfristiger Anwendung durch eine Reduktion der Vitamin-B<sub>12</sub>-Resorption signifikant verminderte Vitamin-B<sub>12</sub>-Serumspiegel hervorrufen. Vitamin B<sub>12</sub> ist in unserer Nahrung an Proteine gebunden und muss aus dieser Bindung zunächst im Magen pH-abhängig durch Salzsäure und Pepsin freigesetzt werden. Erst dann kann es im oberen Dünndarm an Intrinsic-Faktor (IF) gebunden und mithilfe spezifischer Rezeptoren resorbiert werden. Bis zu 40 Prozent der älteren Menschen (> 60 Jahre) weisen als Folge einer atrophischen Gastritis einen Vitamin-B<sub>12</sub>-Mangel auf. Im Hinblick auf die Vitamin-B<sub>12</sub>-Versorgung ist eine Medikation mit Protonenpumpenhemmern bei diesen Patienten besonders problematisch.

Die Hemmung des Intrinsic-Faktors durch H<sub>2</sub>-Blocker ist für die Bioverfügbarkeit von Vitamin B<sub>12</sub> weniger bedeutsam. Von grösserer Bedeutung ist das Risiko einer Besiedlung der Magenschleimhaut mit pathogenen Bakterien (z.B. *Helicobacter pylori*) infolge der verringerten bakteriziden Wirkung des Magensaftes. Neben der Vitamin-B<sub>12</sub>-Resorption wird durch Antazida auch die pH-Gradient-stimulierte intestinale Folsäure-Resorption und damit deren Bioverfügbarkeit gestört.

### Biotransformation und Metabolisierung

#### Vitamin D und Antiepileptika

Einige Arzneimittel induzieren Xenobiotika abbauende Enzyme in der Leberzelle. Dadurch wird der Metabolismus von Pharmaka und Nährstoffen gleichermassen beeinflusst. So führt beispielsweise die Verabreichung von Phenytoin, Rifampicin oder Griseofulvin innerhalb weniger Tage zu einer erhöhten Aktivität mikrosomaler Monooxygenasen. Antiepileptika wie Phenobarbital, Phenytoin, Primidon oder Carbamazepin induzieren Zytochrom-P-450-haltige Monooxygenasen in der Leber, die den Abbau und die Metabolisierung von Vitamin D beschleunigen (Tabelle 5). Es kommt zu einem signifikanten Abfall der 25-(OH)- und 1,25-(OH)<sub>2</sub>-Vitamin D<sub>3</sub>-Spiegel im Serum

und als Folge der Hypokalzämie zu einem Anstieg des Parathormonspiegels (sekundärer Hyperparathyreoidismus). Die Exkretion von Pyridinolin-Crosslinks steigt als Zeichen der erhöhten Knochenresorption an. Abnehmende Knochendichte und Knochenzellproliferation sind mit einem signifikant erhöhten Frakturrisiko assoziiert.

Ohne eine adäquate Vitamin-D-Substitution führt eine Langzeitmedikation mit Antiepileptika häufig zu einem Vitamin-D-Mangel. Insbesondere Heranwachsende mit geringer körperlicher Aktivität sowie Patienten mit geringer UV-Licht-Exposition sind gefährdet. Nicht selten konsumieren Epileptiker aufgrund der medikamentösen Nebenwirkungen (Müdigkeit) reichlich koffeinhaltige Getränke (z.B. Kaffee), die den Verlust knochenwirksamer Mikronährstoffe zusätzlich steigern. Patienten, die regelmässig Antiepileptika einnehmen müssen, sollten daher auf die Bedeutung des Vitamin-D-Haushaltes und des individuellen Osteoporoserisiko hingewiesen werden.

## Kontrolle und Prävention

Unter Langzeitmedikation mit Antiepileptika sollte eine regelmässige Knochendichtemessung (DXA-Messmethode beim Orthopäden) durchgeführt und grundsätzlich auf eine adäquate Versorgung der Patienten – vor allem in den Wintermonaten – mit knochenwirksamen Mikronährstoffen wie Vitamin D (400–2000 I.E./Tag), Kalzium und Vitamin K geachtet werden. 25-(OH)-Vitamin-D<sub>3</sub>-[Calcidiol]-Serumspiegel von < 70 nmol/l sind bereits ein Hinweis auf eine suboptimale Versorgung mit Vitamin D.

## Grapefruitsaft und Arzneimittel

Zytochrom-P450-Enzyme katalysieren den Metabolismus zahlreicher endogener und exogener Substrate. Allein CYP3A4 metabolisiert knapp 70 Prozent aller Arzneimittel. Sekundäre Pflanzeninhaltsstoffe des Grapefruitsaftes (z.B. Bergamottin, Naringenin) werden ebenfalls durch CYP3A4 abgebaut. Das Trinken von Grapefruitsaft steigert also die Menge der CYP3A4-Substrate im Dünndarm und hemmt dadurch den von CYP3A4 vermittelten First-pass-Effekt einiger Arzneimittel, wie Kalziumkanalblocker (z.Bsp. Felodipin) oder Immunsuppressiva (z.Bsp. Ciclosporin, Tacrolimus). Durch den

Konsum grösserer Mengen Saft ( $\geq 500$  ml/Tag) wird auch der hepatische Abbau dieser Arzneimittel durch CYP3A4 gehemmt. Entsprechend steigt das Risiko toxischer Nebenwirkungen (z.B. erhöhte Nephrotoxizität von Ciclosporin).

## Vitamin B<sub>6</sub> und L-Dopa

Ziel der medikamentösen Parkinsontherapie ist es, das fehlende Dopamin im Zentralnervensystem zu substituieren und die gesteigerte cholinerge Aktivität zu dämpfen. Das wirksamste Antiparkinsonmittel ist immer noch Levodopa (L-Dopa). Der Wirkstoff wird ausschliesslich in Kombination mit den Decarboxylasehemmern Benserazid (z.B. Madopar®) oder Carbidopa (z.B. Nacom®) kombiniert, damit nicht der grösste Teil der oral applizierten Dosis bereits in der Peripherie abgebaut wird, sondern zerebral verfügbar ist und zu den nigro-striatalen dopaminergen Nervenendigungen gelangen kann. Durch diese Kombination werden deutlich geringere Dosierungen von L-Dopa benötigt und damit auch die peripheren vegetativen Nebenwirkungen reduziert.

Die Einnahme höherer Vitamin-B<sub>6</sub>-Dosen (z.B. durch Supplemente) kann allerdings die ZNS-Bioverfügbarkeit und damit die Wirksamkeit von L-Dopa erheblich beeinträchtigen, denn Vitamin B<sub>6</sub> ist in Form des Pyridoxal-5'-Phosphats ein Koenzym der L-Aminosäure-Decarboxylasen und beschleunigt den peripheren Abbau von L-Dopa zu Dopamin. Dies beeinträchtigt nicht nur die spezifische Wirksamkeit von L-Dopa, sondern kann durch die peripher erhöhten Dopaminspiegel auch ausgeprägte gastrointestinale und kardiovaskuläre Störungen verursachen. Obwohl die Kombination von L-Dopa mit einem Decarboxylasehemmer die Problematik dieser Interaktion abschwächt, sollten die betroffe-

nen Patienten Vitamin B<sub>6</sub> nicht in hohen pharmakologischen Dosen (>10 bis 20 mg/Tag, p.o.) einnehmen.

## Elimination/Ausscheidung

Unter einer Therapie mit Diuretika sind aufgrund der renalen Hyperexkretion prinzipiell multiple Mikronährstoffverluste, insbesondere an wasserlöslichen Vitaminen und Mineralstoffen, zu erwarten.

## Mineralstoffe und Diuretika

So führen Schleifendiuretika (z.B. Furosemid, Torasemid) und Thiazide (z.B. Hydrochlorothiazid) zu Verlusten an Kalium, Magnesium und Zink. Im Gegensatz zu Thiaziden steigern Schleifendiuretika auch die Kalziumausscheidung. Unter einer Therapie mit Diuretika sollten daher die Blutelektrolyte sorgfältig überwacht und gegebenenfalls durch Substitution kompensiert werden.

## Vitamin B<sub>1</sub> (Thiamin) und Furosemid

In Untersuchungen an Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz wurde unter Langzeittherapie mit Furosemid ein Thiaminmangel infolge einer unverhältnismässig hohen renalen Thiaminexkretion beobachtet. Vitamin B<sub>1</sub> wird gemäss seiner physiologischen Bedeutung im Energiestoffwechsel nach der gastrointestinalen Aufnahme rasch in Organe und Gewebe entsprechend ihrem energetischen Umsatz verteilt. Mit 3–8 µg/g befindet sich im Myokard der höchste Vitamin-B<sub>1</sub>-Gehalt. Ein Thiamindefizit kann die ohnehin bei einer Herzinsuffizienz beeinträchtigte kardiale Pumpfunktion weiterhin verschlechtern. Unter einer Therapie mit Furosemid sollte der Thiaminstatus regelmässig kontrolliert (Parameter: Thiamin im Vollblut, Transketolase-Aktivität) und durch Substitution gut bioverfügbarer Thiamin-Derivate (z.B. Benfotiamin) kompensiert werden.

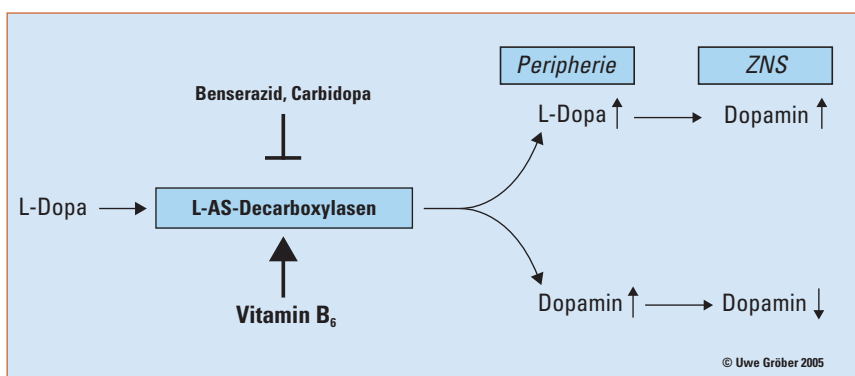


Abbildung 4: Abbaubeschleunigung von L-Dopa durch Enzyminduktion.

## **Lithium und Diuretika**

Die renale Ausscheidung von Lithium ist eng mit der Natriumausscheidung verknüpft. Die Aufnahme von Hydrogencarbonat und grösseren Mengen Natriumchlorid beschleunigt die renale Lithiumelimination und verringert damit die Wirksamkeit des Antidepressivums. Dagegen erhöhen Diuretika (Thiazide, kaliumsparende und Schleifendiuretika) infolge der verringerten renalen Ausscheidung die Lithiumplasmaspiegel und damit die Gefahr einer Lithiumintoxikation.

## **L-Carnitin und Valproinsäure**

Die Niere hat für die Homöostase des Carnitinstoffwechsels eine zentrale Bedeutung. Über 95 Prozent des ultrafiltrierten Carnitins werden wieder rückresorbiert. Die renale Clearance für Acyl-Carnitin liegt signifikant höher (> 3-fach) als für freies Carnitin. Valproinsäure bindet L-Carnitin (Valproyl-Carnitin) und kann über die erhöhte Ausscheidung von Valproyl-L-Carnitin-Estern zu einem iatrogenen Carnitinmangel führen. Da Fettsäuren nur als Carnitin-Ester (Acyl-Carnitin) durch die innere Mitochondrienmembran transportiert werden können, hemmt ein Carnitinmangel ihren Abbau. Valproinsäure beeinträchtigt zudem die Aktivität membranständiger Carnitin-Transporter, wie zum Beispiel der Carnitin-Acylcarnitin-Translokase (CAT) und damit den zellulären Carnitin-Uptake.

Unter Langzeittherapie mit Valproinsäure wurden vor allem bei Kindern,

aber auch bei Erwachsenen erniedrigte L-Carnitin-Plasmaspiegel, ein erhöhtes Verhältnis von Acyl-Carnitin zu Gesamt-Carnitin im Urin sowie eine verminderte tubuläre Rückresorption von freiem L-Carnitin beobachtet. Faktoren, die einen Valproinsäure-induzierten Carnitinmangel begünstigen, sind neben der Langzeitmedikation auch die Kombinationstherapie mit anderen Antiepileptika (Phenobarbital, Phenytoin). Patienten, die langfristig mit dem Antiepileptikum Valproinsäure behandelt werden, können von einer Carnitin-Supplementierung (500–1000 mg/Tag, p.o.) profitieren.

## **L-Carnitin und Pivalinsäure-haltige Antibiotika**

Nach der Hydrolyse des Pivaloyloxymethyl-Esters von Beta-Lactam-Antibiotika bindet die Pivalinsäure an L-Carnitin und wird als Pivaloyl-L-Carnitin renal ausgeschieden. Dadurch können sich vor allem unter einer Therapie mit Pivalinsäure-haltigen Antibiotika (z.B. Cefetamet-Pivoxil) oder Virustatika (wie Adefovirpivoxil) Carnitin-Mangelzustände entwickeln, die sich in Form von Myopathien (z.B. Muskelschwäche), Störungen der Ketogenese und/oder Hypoglykämien äussern.

Studien zum Einfluss von Cefetamet-Pivoxil (z.B. Globocef®) auf den L-Carnitin-Status und den Fettsäurestoffwechsel haben gezeigt, dass unter einer Standarddosierung von täglich 2 x 500 mg des Ester-Prodrugs die Plasmaspiegel an freiem L-Carnitin auf

etwa 40 Prozent der Ausgangswerte abfallen und sich erst 7 Tage nach Absetzen der Antibiotikatherapie wieder normalisieren.

Unter der antikonvulsiven Therapie mit Valproinsäure oder Pivalinsäurehaltigen Medikamenten sollte daher an eine rechtzeitige und adäquate Kompensation der iatrogenen Carnitinverluste gedacht werden. ■

Vom Autor dieses Beitrages erscheint Ende diesen Jahres bei der Wissenschaftlichen Verlagsgesellschaft in Stuttgart ein für Ärzte, Apotheker und verwandte Berufsgruppen konzipiertes Buch, in dem therapeutisch relevante Interaktionen zwischen Arzneimitteln und Mikronährstoffen ausführlich behandelt werden.

### **Autor:**

Apotheker Uwe Gröber  
Rüttenscheider Strasse 66  
D-45130 Essen  
E-Mail: info@vitalstoffmedizin.de

### **Literatur:**

Gröber U: Mikronährstoffe für die Kitteltasche, 248 S., Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart, 2002.  
Gröber U: Orthomolekulare Medizin – Ein Leitfaden für Apotheker und Ärzte. 2., überarbeitete und erweiterte Auflage, 338 S., Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart 2002.  
Gröber U: Der Taxofit-Vitalstoff-Check, 160 S., Knauer Verlag, 2004.

Quelle: Abdruck mit freundlicher Genehmigung der Deutschen Apotheker-Zeitung (DAZ 2005; 145 (14): 44–56.