

Einfluss der Nahrung auf die Arzneimittelwirkung

Die perorale Gabe von Arzneimitteln ist der wichtigste, einfachste und auch günstigste Weg für die Absorption der meisten Arzneistoffe. Diese Arzneimittel werden aus Gründen der Compliance und der vermeintlich besseren Verträglichkeit in der Regel mit der Nahrung eingenommen. Wie weit die Absorption der oralen Arzneimittel durch die gleichzeitige Nahrungsaufnahme beeinflusst wird, ist Gegenstand der vorliegenden Arbeit.

Friedrich Möll, Peter E. Ballmer

Der Einfluss der Nahrung auf die Absorption von Arzneimitteln und somit auch auf deren Wirkung ist sehr vielschichtig. Dabei kommt dem Einfluss der Nahrung auf die Magenentleerung und somit dem Wirkungseintritt vor allem für flüssige und schnell zerfallende Arzneimittel eine sehr wichtige und oft unterschätzte Bedeutung zu. Durch viele direkte und indirekte Wechselwirkungen von Arznei-

stoff und Nahrung ergibt sich zusätzlich je nach Mechanismus eine verminderte oder eine verstärkte Wirkung, was bei vielen Arzneistoffen berücksichtigt werden muss.

Im Zusammenhang mit der Nahrung existieren letztlich nur zwei Zustände des Magens: der nüchterne Zustand (= 1 h vor dem Essen oder 2 h nach dem Essen) und der nichtnüchterne Zustand. Bezeichnungen wie «vor, mit oder nach dem Essen» – wie sie nach wie vor in den Arzneimittelkompendien angegeben werden – sind ungenau und führen zu falscher Arzneimiteleinahme und damit zu ungenügenden oder übermässigen therapeutischen Wirkungen und Nebenwirkungen. Diese wiederum fördern die Non-Compliance, die das eigentliche Hauptproblem der ambulanten peroralen Arzneimitteltherapie ist.

Der folgende Artikel zeigt die verschiedenen Einflüsse der Nahrung auf die Medikamentenwirkung auf und gibt eine Übersicht derjenigen Arzneimittel, bei welchen die gleichzeitige Nahrungszufuhr eine relevante Rolle spielt.

Nahrung und Arzneimittel: Welche Faktoren spielen grundsätzlich eine Rolle?

Mit der Nahrung eingenommene Arzneimittel können schneller, langsamer, länger, stärker, schwächer oder

unbeeinflusst von der Nahrung wirken. Für viele Indikationen, zum Beispiel Schmerz (Analgetika) und Allergien (Antihistaminika), ist der schnelle Wirkungseintritt wichtig. Dieser kann kinetisch mit dem T_{max} (= Zeit bis zum Erreichen von C_{max}) als «Surrogat» bei schnell freisetzenden Arzneiformen beschrieben werden. Dabei wird das C_{max} (= max. Plasmakonzentration) zum zugehörigen Zeitpunkt T_{max} erreicht. Eine schwächere oder stärkere Wirkung kann vor allem durch die Ab- oder Zunahme der Bioverfügbarkeit = AUC («area under the curve») beschrieben werden. Entscheidend sind daher letztlich alle drei Parameter: T_{max} , C_{max} und die AUC – also die Geschwindigkeit und die Menge des Arzneistoffes, der absorbiert wird und am Wirkort vorliegt.

Für den Wirkungseintritt der meisten Arzneistoffe ist der Schnittpunkt der Plasmakurve mit der minimalen effektiven Konzentration (MEC) massgebend und für die Wirkungsdauer die Zeit, während der die Plasmakurve über der MEC verläuft.

Die verschiedenen kinetischen Parameter sind in der *Abbildung 1* dargestellt.

Die Reduktion oder Erhöhung der Bioverfügbarkeit kann durch viele Faktoren beeinflusst werden. Vor der Absorption kann die Stabilität des Wirkstoffes durch den tiefen pH-Wert im Magen beeinträchtigt werden (z.B. Penicillin V, einige Makrolide). Mit der Nahrung steigt dann der pH, der unter

Tabelle 1: Einflussfaktoren der Nahrung und ihre Effekte

Parameter	Einfluss der Nahrung	Relevant bei (z.B.)
T_{max} verzögert	<ul style="list-style-type: none"> ● Magenentleerungsgeschwindigkeit ↓ ● Magenverweilzeit ↑ ● Verweilzeit von magensaftresistenten oder retardierten Arzneiformen 	<ul style="list-style-type: none"> ● Analgetika ● Antihistaminika ● Antidiabetika ● Hypnotika
C_{max} + AUC erniedrigt	<ul style="list-style-type: none"> ● Stabilität im Magen erniedrigt (z.B. durch tiefen pH) ● Bindung an Nahrungsbestandteile ● Antiparkinsonmittel 	<ul style="list-style-type: none"> ● Antibiotika ● Virostatika
C_{max} + AUC erhöht	<ul style="list-style-type: none"> ● Löslichkeit ↑ ● Nahrung beeinflusst Metabolismus in Darm und/oder Leber (z.B. Grapefruit) ● Nahrung erhöht Absorptionsfenster durch längere Verweilzeit 	<p>«Critical Dose Drugs»:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● enge therap. Breite ● steile Dosis-Wirkungs-Kurve ● nichtlineare Kinetik ● tiefe Bioverfügbarkeit

anderem auch die Löslichkeit des Arzneistoffes positiv oder negativ beeinflussen kann. Durch Nahrungsbestandteile, wie Kalzium, Magnesium, Gerbstoffe, Faserstoffe et cetera, werden gewisse Arzneistoffe direkt gebunden und können nicht mehr resorbiert werden (z.B. Bisphosphonate, Chinolone).

Die Nahrung beeinflusst auch den enzymatischen Metabolismus der Arzneistoffe im Dünndarm und in der Leber. Daneben wird durch die Nahrung auch die Durchblutung in der Leber und im Darm verstärkt, was eine beschleunigte Leberpassage zur Folge hat. Der Arzneistoff «entflieht» dabei teilweise der Metabolisierung, was zu einer erhöhten Bioverfügbarkeit führt. Wichtig ist dieser Mechanismus für Arzneistoffe, die einen hohen First-Pass-Effekt beziehungsweise eine tiefe Bioverfügbarkeit haben (z.B. Beta-blocker). Einen ähnlichen Effekt zeigen Inhaltsstoffe der Grapefruit, die vor allem das für die meisten Arzneistoffe relevante Enzym Zytochrom CYP3A4 hemmen und so die Bioverfügbarkeit derjenigen Arzneistoffe erhöhen, die eine tiefe Bioverfügbarkeit haben.

Einige Arzneistoffe besitzen ein so genanntes Absorptionsfenster und werden somit nur in bestimmten Regionen im Dün- und/oder Dickdarm resorbiert (z.B. Furosemid, L-Dopa). Die Verweilzeit an diesen Orten (und somit die Absorption) wird sowohl durch die Nahrung als auch durch die Arzneiform beeinflusst.

Wenn die Bioverfügbarkeit mit der Nahrung zunimmt, können die Plasmakonzentrationen einen Bereich erreichen, in dem mehr Nebenwirkungen zu erwarten sind. Wichtig ist dies insbesondere bei den so genannten «Critical Dose Drugs», die eine enge therapeutische Breite (z.B. Antiepileptika, Antidiabetika, Hormone, Antikoagulanzen, Antiarrhythmika, Herzglykoside, Lithium u.a.), eine steile Dosis-Wirkungs-Kurve (z.B. Zytostatika), eine nichtlineare Kinetik (z.B. Phenytoin, Theophyllin, Salizylate in hohen Dosen) und/oder eine tiefe Bioverfügbarkeit (z.B. Bisphosphonate, Betablocker, Kalziumantagonisten, Phenothiazine, Antidepressiva) aufweisen. Die gleichen Arzneistoffe müssen auch in Bezug auf die Bioäquivalenz von Generika kritisch beurteilt werden.

Der Einfluss der Nahrung wird mit den gleichen Kriterien wie für die

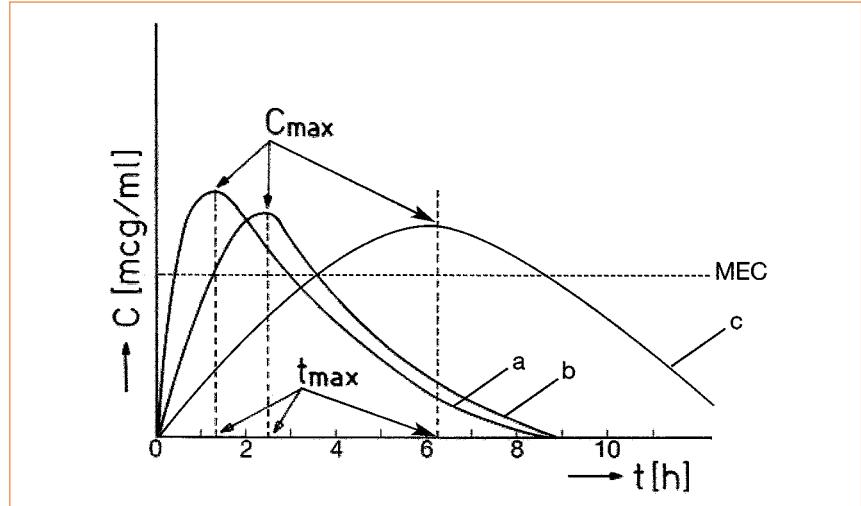


Abbildung 1: Darstellung von T_{max} , C_{max} und Bioverfügbarkeit (nach 3)

Bioäquivalenz betrachtet: Für Arzneistoffe, bei denen ein Einfluss der Nahrung erwartet wird (z.B. schlecht lösliche Arzneistoffe), muss dieser Einfluss abgeklärt werden. Bioäquivalent bedeutet in diesem Fall, dass eine nüch-

terne Einnahme äquivalent zu einer Einnahme zusammen mit einer Standardmahlzeit ist und somit die drei Parameter T_{max} , C_{max} und AUC innerhalb der Grenzen von 80 Prozent und 125 Prozent liegen (1).

Tabelle 2: Faktoren, welche die Magenentleerungsgeschwindigkeit und somit die Magenverweilzeit von Nahrung und Arzneimittel beeinflussen (adaptiert nach 1, 5 und 7)

Verweilzeit im Magen Zunahme	Einflussfaktoren auf die Verweilzeit im Magen
	<ul style="list-style-type: none"> ● Je fettiger und je höher die Kaloriendichte der Nahrung ● Je visköser die Konsistenz der Nahrung ● Anticholinergika, Opiate, trizyklische Antidepressiva u.a. ● Schmerz, Angst, Krankheiten (Depression, Diabetes, Migräne) ● Hohe Osmolarität, Säure ● Hohes Alter, weibliches Geschlecht
Abnahme	<ul style="list-style-type: none"> ● Prokinetika (z.B. Metoclopramid, Erythromycin) ● Flüssigkeit (Volumen), flüssige Nahrung (Ausnahme = Milch) ● Je wärmer die Temperatur der Nahrung ● Stress, Erregung ● Liegen auf der rechten Seite, Fasten, Hunger

Tabelle 3: Einfluss der Arzneiform und der Nahrung auf die Passagezeit in Magen und Dünndarm (Daten aus 10)

Arzneiform	Magen		Dünndarm	
	Transitzeit nüchtern	Transitzeit mit Nahrung	Transitzeit nüchtern	Transitzeit mit Nahrung
Lösung	–	1 ± 0,5 h	–	4 ± 0,5 h
Multiple Units	1 ± 0,5 h	2 ± 0,5 h	4 ± 1 h	3,5 ± 1 h
Single Units	1 ± 0,75 h	4 ± 1,5 h	4 ± 1 h	3,5 ± 1 h

Zahlen bedeuten: geschätzte Mittelwerte ± geschätzte Streuung in Stunden. Mit Nahrung bedeutet leichtes Frühstück (ca. 360 kcal)

Einfluss des Wirkstoffes und der Magen-Darm-Motilität auf die Absorption

Da der Magen selbst von Natur aus kein Absorptionsorgan ist, hängt der Wirkungseintritt eines schnell freisetzenen Medikamentes in erster Linie vom Übertritt in den Dünndarm, das Hauptabsorptionsorgan, und somit insbesondere von der Magenentleerungsgeschwindigkeit ab (1). Die Absorptionsgeschwindigkeit korreliert mit der Magenentleerungsgeschwindigkeit vor allem bei gut löslichen und permeablen Arzneistoffen wie zum Beispiel Paracetamol (2). Diese Medikamente gehören im biopharmazeutischen Klassifizierungssystem (BCS) der Klasse 1 an. Schlecht lösliche, jedoch gut permeable Wirkstoffe, wie zum Beispiel Ketoconazol (Klasse 3), werden hingegen mit fettreicher Nahrung eingenommen besser absorbiert (1). Das schlecht lösliche Ibuprofen wird aus diesen Gründen als Lysin-, Arginat- oder Natrium-Salz angeboten, wodurch seine Löslichkeit verbessert wird und so auf nüchternen Magen eine schnellere Absorption von Ibuprofen erreicht werden kann (3, 4).

Entscheidend ist hier die Frage des geschwindigkeitsbestimmenden Schrittes: Bei gut löslichen Wirkstoffen, bei Brausetabletten und schnell zerfallenden Tabletten übernimmt die Magenentleerungsgeschwindigkeit die Kontrolle des Wirkungseintrittes. Bei schlecht löslichen Arzneistoffen, bei nichtzerfallenden Arzneiformen, wie magensaftresistenten und retardierten Arzneiformen, wird der Wirkungseintritt in der Regel durch den Arzneistoff beziehungsweise die Arzneiform kontrolliert.

Die Magenmotilität bei nüchternem und nichtnüchternem Zustand des Magens unterscheidet sich grundlegend: Im Nüchternzustand durchläuft die Magenmotilität verschiedene Zyklen, die durch längere inaktive Phasen (Phase I), die bis zu 60 Minuten dauern können, und kürzere, aktive Phasen (Phase III) gekennzeichnet sind. Letztere werden auch als «Housekeeper-Waves» oder Putzwellen bezeichnet und befördern das Arzneimittel vom Magen in den Dünndarm. Wann dies passiert, ist im Nüchternzustand «Zufall» – vergleichbar mit einem «Autobus», von dem man die Abfahrtszeit nicht genau weiss und den man erwischt oder gerade nicht mehr erwischt. Nüchtern liegt der Zeitpunkt

Tabelle 4: Einnahmeempfehlungen für die verschiedenen peroralen Arzneiformen und Zustände

Zustand/Arzneiform	Empfohlene Einnahme	Wirkungseintritt
akute Zustände	Nüchtern (= mind. 1 h vor dem Essen oder 2 h nach dem Essen)	Nach ca. 30–60 min
magensaftresistente Arzneiformen	Nüchtern (wie oben)	Nach ca. 2 h
retardierte Arzneiformen	Immer zur gleichen Zeit (wegen Compliance). Vorzugsweise nüchtern (wegen «Dose Dumping»)	Nach ca. 2–8 h
chronische Zustände	Je nach Arzneistoff muss die Einnahme nüchtern oder mit der Nahrung erfolgen	

der Magenentleerung im Mittel rund 45 Minuten nach Einnahme des Arzneimittels (5, 6). Darum definiert man den Nüchternzustand als mindestens 1 Stunde vor oder 2 Stunden nach dem Essen. Die 2 Stunden nach dem Essen rühren daher, dass der Magen nach einer leichten, fettarmen Mahlzeit (Sandwich, Reis, Fisch) nach etwa 1 bis 2 Stunden wieder «nüchtern» ist. Jedoch ist zu beachten, dass nach einer fetten Mahlzeit (Schweinebraten, Fondue) erst nach 8 bis 12 Stunden wieder ein «nüchterner» Zustand erreicht ist. Ein «garantiert nüchterner» Zustand

ist daher streng genommen nur eine Stunde vor dem Frühstück gegeben.

Wird Nahrung zugeführt, so reduziert sich die Motilität grundsätzlich, was sich vor allem in einer Verlangsamung der Magenentleerungsgeschwindigkeit äussert. Infolgedessen verlangsamt sich die Absorptionsgeschwindigkeit praktisch aller Arzneistoffe.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass der Zustand des Magens – also nüchtern oder nicht nüchtern – die Verweilzeit beziehungsweise den Wirkungseintritt entscheidend beein-

flusst. Für den Wirkungseintritt ist der Nahrungseinfluss also relevanter als die Arzneiform selbst (7). In *Tabelle 2* sind die Faktoren zusammengefasst, welche die Magenentleerungsgeschwindigkeit entweder verlangsamen oder beschleunigen.

Eine Verzögerung der Magenentleerung durch die Nahrung kann nicht nur das T_{max} , sondern auch das C_{max} so stark reduzieren, dass die therapeutisch wirksame Plasmakonzentration eines Medikaments nicht mehr erreicht wird. Dies ist zum Beispiel bei Ibuprofen der Fall, wo die Bioverfügbarkeit bei Einnahme mit der Nahrung praktisch unverändert bleibt, jedoch das C_{max} markant abnimmt (8).

Bestimmte Krankheitsbilder, wie Diabetes mellitus (vegetative Neuropathie), können die Magenentleerung bis zur Gastroparese verzögern. Bei Morbus Parkinson sind Fluktuationsphänomene (d.h. wechselnde Magenentleerungszeiten) bei L-Dopa-Gabe bekannt. Migränepatienten wird die Gabe eines Prokinetikums mindestens 30 Minuten vor der Gabe des Migränemittels empfohlen, da bei diesen Patienten die Magenentleerung ebenfalls verzögert ist (6).

Einfluss der Arzneiform auf die Absorption

Bei den oralen Arzneiformen unterscheiden wir so genannte «Multiple Units», das heisst zerfallende Arzneiformen (Pellets, Granulate), und «Single Units», nichtzerfallende Arzneiformen (magensaftresistente und retardierte Tabletten).

Der Magenpylorus spielt für den Beginn einer Absorption eines Arzneistoffes ebenfalls eine Rolle. Er ist in der Nüchternphase weiter geöffnet (ca. 10–12 mm) als in der mit Nahrung gefüllten Phase (ca. 4–6 mm), weshalb nach einer Mahlzeit nur flüssige und kleine Partikel (< 4 mm) durch den Pylorus gelangen können (4). Dies ist ein wichtiger Grund, weshalb Single Units empfindlicher auf Nahrung reagieren. Da die relativ grossen Units nicht zerfallen und vom enger gestellten Pylorus zurückgehalten werden (9), können sie lange im Magen liegen bleiben, was zu ei-

Tabelle 5: Arzneimittel, die nüchtern eingenommen werden müssen

Wirkstoff	Präparat	Empfehlung der Einnahme (aus 17)
Bisphosphonate	Diverse	Mindestens 30 min bis 1–2 h vor dem Essen
Clemastin	Tavegyl	Vor dem Essen
Didanosin	Videx EC	Nüchterngabe (2 h vor oder 2 h nach dem Essen)
Domperidon	Motilium	15–30 min vor dem Essen
Erythromycin	Diverse	Nüchterngabe (auch Spiramycin, Roxithromycin)
Estramucin	Estracyt	Nüchterngabe (1 h vor oder 2 h nach dem Essen)
Furosemid	Lasix u.a.	Nüchterngabe
Glibenclamid	Daonil u.a.	Nüchterngaben (vor der Mahlzeit)
Indinavir	Crixivan	Nüchterngabe (1 h vor oder 2 h nach dem Essen)
Isoniazid (INH)	Rimifon	Nüchterngabe (mind. 30 min vor oder 2 h nach)
Levodopa	In Madopar	Nüchterngabe (30 min vor oder 2 h nach Essen)
Levothyroxin	Eltroxin u.a.	Nüchterngabe (30 min vor dem Essen)
Melphalan	Alkeran	Nüchterngabe
Norfloxacin	Noroxin	Nüchterngabe (1 h vor oder 2 h nach dem Essen)
Penicillamin	Mercaptyl	Nüchterngabe (1 h vor oder 2 h nach dem Essen)
Penicillin V	Ospen u.a.	Nüchterngabe (1 h vor oder 2 h nach dem Essen)
Protonenpumpenh.	Diverse	Nüchterngabe oder zu Beginn des Essens
Rifampicin (RMP)	Rimactan	Nüchterngabe
Stavudin	Zerit	Nüchterngabe (mind. 1 h vor oder mit dem Essen)
Sucralfat	Ulcogant	Vor dem Essen und Schlafengehen
Tacrolimus	Prograf	Nüchterngabe (1 h vor oder 2–3 h nach dem Essen)
Eisen-, Zinksalze	Diverse	Nüchterngabe – Abweichungen je nach Salz
Valsartan	Diovan	Zwischen den Mahlzeiten

Tabelle 6: Arzneimittel, die mit dem Essen eingenommen werden müssen

Wirkstoff	Präparat	Empfehlung der Einnahme (17)
Albendazol	Zentel	Mit dem Essen (v.a. mit fettiger Mahlzeit)
Artemeter + Lumefantrin	Riamet	Mit dem Essen (fettig oder Milch)
Atovaquon	Wellvone u.a.	Mit dem Essen (mit «voller» Mahlzeit)
Cefpodoximprox.	Orelox u.a.	Mit dem Essen
Cefuroximaxetil	Zinat	Mit dem Essen
Chloroquin	Nivaquin	Mit oder nach dem Essen
Exemestan	Aromasin	Nach dem Essen (v.a. fettige Mahlzeit)
Isotretinoin	Roaccutan	Mit dem Essen
Itraconazol	Sporanox	Mit dem Essen (mit v.a. fettige Mahlzeit)
Mefloquin	Lariam u.a.	Mit dem Essen (vorzugsweise)
Nelfinavir	Viracept	Mit dem Essen
Nitrofurantoin	Furadantin	Mit oder unmittelbar nach dem Essen
Ribavirin	Rebetol	Mit dem Essen
Ritonavir	Norvir	Mit dem Essen (Kaps)/nüchtern (Lösung)
Rivastigmin	Exelon	Mit dem Essen
Saquinavir	Invirase u.a.	Innerhalb von 2 h nach dem Essen
Selegilin	Jumexal	Mit dem Essen (vorzugsweise)
Valganciclovir	Valcyte	Mit dem Essen

Tabelle 7: Arzneimittel, deren Wirkung mit Grapefruitsaft verstärkt wird

Wirkstoff	Präparat	Angaben/Hinweise aus (17)
Amiodaron	Cordarone	Hinweis vorhanden
Benzodiazepin	Midazolam u.a.	Hinweis vorhanden (auch Dormicum, Triazolam)
Buspiron	Buspar	Hinweis vorhanden
Carbamazepin	Tegretol	Hinweis vorhanden
Cyclosporin	Sandimmun	Hinweis vorhanden
Erythromycin	Erythrocin u.a.	Kein Hinweis vorhanden
Felodipin	Plendil u.a.	Hinweis vorhanden
Nifedipin	Adalat u.a.	Hinweis vorhanden
PDE-5-Hemmer	Viagra u.a.	Alle haben Hinweise
Quetiapinum	Seroquel	Hinweis vorhanden
Saquinavir	Invirase u.a.	Hinweis vorhanden
Simvastatin	Zocor u.a.	Hinweis vorhanden
Tacrolimus	Prograf	Hinweis vorhanden

nem «Dose Dumping» führen kann. Wenn sich der schon freigesetzte Arzneistoff plötzlich in den Darm entleert, führt dies zu einem plötzlichen starken Anstieg der Absorption und somit der Plasmakonzentrationen (6). Bei Schmerzmitteln passiert es nicht selten, dass bei ungenügender oder fehlender Wirkung eine weitere Dosis ungeachtet des eigentlichen Wirkungseintrittes gegeben wird. Dass dabei die vorher eingenommene Nahrung oder auch die Arzneiform eine beachtliche Rolle spielen kann, wird oftmals verkannt.

Davis und Mitarbeiter (9–11) haben wichtige Untersuchungen mit radioaktiv markierten Arzneimitteln durchgeführt und die Transitzeiten durch den

Gastrointestinaltrakt verschiedener Arzneiformen gemessen. In *Tabelle 3* sind diese Transitzeiten zusammengefasst.

Aus *Tabelle 3* ist ersichtlich, dass Multiple Units, wie Pellets oder Granulate, nicht so empfindlich auf Nahrung reagieren wie Single Units. Aus diesen Daten kann ebenfalls abgeleitet werden, dass mit nüchtern gegebenen Lösungen oder schnell zerfallenden Arzneiformen ein Wirkungseintritt nach 30 bis 60 Minuten erwartet werden darf. Die Transit- oder Verweilzeit im Magen steigt jedoch auch bei Pellets oder Granulaten mit einem leichten Essen auf etwa 2 Stunden, mit einer üppigen Mahlzeit auf rund 4 Stunden an. Bei nichtzerfallenden Arzneiformen, das

heisst Single Units, können die Verweilzeiten mit einer üppigen Nahrung auf bis zu 8 bis 12 Stunden ansteigen, was zum oben genannten «Dose-Dumping» führen kann. Dies kann passieren, wenn tagsüber mehrere Mahlzeiten eingenommen werden und so eine «Nüchternphase» gar nicht mehr erreicht werden kann (12). Die Variation der Transitzeiten steigt zudem dramatisch mit höherer Kalorienzahl und bei der Einnahme von Single Units an (11). Aus diesen Passagezeiten lässt sich auch ableiten, dass magensaftresistente Tabletten (Single Units) nüchtern verabreicht werden sollen, da der magensaftresistente Film nur eine begrenzte Zeit (ca. 2 h) bei einem tiefen pH stabil bleibt (12).

Interessant ist ebenfalls, dass diese Daten zeigen, dass die Transitzeit durch den Dünndarm (Ort der Resorption) weder durch die Arzneiform noch durch die Nahrung beeinflusst werden kann.

Wichtig zu erwähnen ist ebenfalls die Flüssigkeitsmenge, die mit der Arzneiform eingenommen werden soll. Untersuchungen deuten darauf hin, dass die Magenentleerungsgeschwindigkeit mit grösseren Wassermengen und damit kleinerer Viskosität zunimmt. Es ist daher ratsam, die Einnahme eines Arzneimittels zusammen mit einem Glas Wasser (200–300 ml) zu emp-

fehlen.

Zusammenfassend können folgende Empfehlungen zur Einnahme der verschiedenen Arzneiformen abgegeben werden:

Aus *Tabelle 4* ist ersichtlich, dass die meisten Arzneiformen nüchtern gegeben werden müssen beziehungsweise sollten. Ulzerogene Wirkstoffe wurden bisher wegen der potenziellen Irritation der Magenschleimhaut meist mit dem Essen gegeben. Dieses Vorgehen ist aber nicht nachzuvollziehen, da die Verweilzeit gerade bei nüchterner Gabe am kürzesten ist. Mit dem Essen verabreicht, bleiben solche Arzneiformen 4 bis 8 Stunden und länger im Magen liegen und geben den Wirkstoff schon im Magen frei, was man eigent-

lich vermeiden möchte (12). Abgesehen davon lässt sich eine ulzerogene Wirkung auch durch eine parenterale oder rektale Gabe nicht verhindern, da dafür in erster Linie der Wirkungsmechanismus dieser Arzneistoffe (Prostaglandinsynthesehemmung) verantwortlich ist.

Einfluss der Nahrung auf spezifische Arzneistoffe

Die Einnahme mit dem Essen führt für eine Anzahl Arzneistoffe nicht nur zu einer Verzögerung des Wirkungseintrittes, sondern auch zu einer Verringerung der Bioverfügbarkeit und in der Regel auch des C_{max} . In *Tabelle 5* sind Wirkstoffe erwähnt, die deshalb nüchtern eingenommen werden müssen. Die Angaben zu den Tabellen stammen aus verschiedenen Quellen (14–16). Die Empfehlungen sind notabene dem «Schweizerischen Arzneimittel-Kompendium» entnommen (17).

Wird bei Wirkstoffen, die per se eine tiefe Bioverfügbarkeit haben, durch die Nahrung die Bioverfügbarkeit zusätzlich reduziert, so ergeben sich nicht nur Therapieversager, sondern auch stark schwankende Plasmakonzentrationen. Hellriegel und Mitarbeiter (13) haben den Zusammenhang zwischen der Bioverfügbarkeit und dem Variationskoeffizienten der Plasmakonzentrationen anhand von rund 150 Studien mit 100 verschiedenen Wirkstoffen gezeigt. Dieses Phänomen ist bei Arzneimitteln, die regelmässig eingenommen werden müssen (z.B. Furosemid, Valsartan), zu berücksichtigen. Protonenpumpenhemmer sollten alle – vor allem die Single Units – nüchtern eingenommen werden, da die Wirkstoffe säureempfindlich sind. Bei gleichzeitiger Einnahme von Protonenpumpenhemmern mit der Nahrung wurde eine reduzierte Bioverfügbarkeit von bis zu 50 Prozent beschrieben (18). Evident ist eine strenge Nüchterneinnahme bei den Bisphosphonaten, die alle eine sehr tiefe Bioverfügbarkeit im Bereich von 0,5 bis 4 Prozent aufweisen. Mit Nahrungsmitteln und gleichzeitig mit anderen Medikamenten eingenommen, reduziert sich die Bioverfügbarkeit um weitere 50 bis 100 Prozent. Bei den Bisphosphonaten sollte neben Tee, Kaffee, Orangensaft sogar auf kalziumreiches Mineralwasser zur Einnahme verzichtet werden. Am Beispiel von Ibandronat wurde der Einfluss der

optimalen Nüchterngabe auf die Knochendichte auf eindrückliche Weise demonstriert: Eine nur 30-minütige Nüchternphase ergab im Vergleich zu einer 60-minütigen Nüchternphase eine signifikant geringere Knochendichte (19). Für Alendronat konnte gezeigt werden, dass sogar eine 2-stündige Nüchternphase notwendig wäre, um eine Bioverfügbarkeit von wenigstens 0,6 Prozent zu gewährleisten (20). Trotzdem wird im Kompendium nur eine Nüchternphase von 30 Minuten empfohlen. Diese Beispiele zeigen einerseits die Relevanz für das Einhalten der Nüchternphase, spiegeln andererseits aber auch die ungenügenden und je nach Quelle divergierenden Angaben wider.

Eine weitere Anzahl Wirkstoffe ergeben, mit der Nahrung eingenommen, eine erhöhte Bioverfügbarkeit und oft ein erhöhtes C_{max} infolge einer besseren Löslichkeit oder eines verminderten Metabolismus. Viele dieser Arzneistoffe gehören der BCS-Klasse 2 an und sind schwer löslich. Mit fetthaltiger Nahrung eingenommen, erhöht sich die Löslichkeit und somit auch die Absorptionsrate. In *Tabelle 6* sind jene Arzneistoffe erwähnt, die mit dem Essen eingenommen werden müssen.

Grapefruitsaft – ein besonderer Saft mit langem Effekt auf spezifische Arzneimittel

Bestimmte Wirkstoffe, die unter anderem über das Zytochrom CYP3A4 der Leber und auch des Darms abgebaut werden, können durch Inhaltsstoffe der Grapefruit, Pomelo und Bitterorange in ihrem Abbau gehemmt werden. Die Interaktion kann über mehrere Tage anhalten, weshalb der zeitliche Abstand zwischen Einnahme von Grapefruit und Arzneimittel entsprechend gross sein muss. Am Beispiel von Simvastatin konnten Lilja und Mitarbeiter zeigen, dass der Effekt des Grapefruitsafts auf den Arzneimittelabbau erst nach einer Woche nicht mehr nachweisbar war. An diesem Beispiel wird deutlich, dass bei der tiefen Bioverfügbarkeit des Simvastatins von rund 5 Prozent die Hemmung des abbauenden Zytochroms einen grossen Effekt (Faktor 20!) haben kann (22). Am Kantonsspital Winterthur wurde daher Grapefruitsaft aus dem Nahrungsmittelangebot gestrichen. In *Tabelle 7* sind die Arzneistoffe aufgeführt, die nicht mit Grapefruitsaft eingenommen werden dürfen.

Zusammenfassung und

Fazit

Die Nahrung beeinflusst den Wirkungseintritt aller Arzneimittel. In Abhängigkeit der Art und Menge der Nahrung, des Arzneistoffes und der Arzneiform wird dieser Wirkungseintritt mehr oder weniger stark – aber grundsätzlich immer – beeinflusst. Dabei ist der Einfluss der Nahrung entscheidender als die Arzneiform.

Der schnelle Wirkungseintritt vieler Arzneimittel, wie zum Beispiel der Schmerzmittel und der Antihistaminika, ist klinisch äusserst relevant. Mit der Nahrung eingenommen, wirken diese Arzneimittel teilweise stark verzögert. Nicht selten wird dann wegen mangelnder Wirkung eine weitere Dosis eingenommen oder verabreicht und kann in Folge zu einer Überdosierung mit entsprechenden Nebenwirkungen führen.

Viele Antibiotika müssen nicht nur nüchtern, sondern auch im richtigen Abstand eingenommen werden. Bei Betalaktam-Antibiotika ist die Zeit, in der der Plasmaspiegel über der MHK (= minimale Hemmkonzentration) verläuft, der wichtige Zielparameter. Wird diese infolge eines zu langen Zeitintervalls und/oder einer Reduktion der Bioverfügbarkeit mit der Nahrung zu kurz, so sinkt die Empfindlichkeit der Bakterien beziehungsweise steigt die Resistenzrate, was zu Therapieversagen führen kann (23).

Eine Analyse der Arzneimittelliste des Kantonsspitals Winterthur mit rund 1200 Arzneimitteln ergab, dass gemäss den Angaben im «Arzneimittel-Kompendium» rund 94 Prozent unabhängig von der Nahrung, 5 Prozent nüchtern und nur 1 Prozent mit der Nahrung verabreicht werden müssen. Bei Nüchterngabe der üblicherweise unabhängig von der Nahrungsaufnahme verabreichten Arzneimittel sollten potenzielle Irritationen der Magenschleimhaut infolge der kürzeren Verweilzeit im Magen zudem eher geringer sein.

Somit gibt es nur wenige Gründe, Arzneimittel mit dem Essen zu verabreichen: Einerseits sind dies die bereits erwähnten Eigenschaften der wenigen Arzneimittel, die zwingend mit dem Essen verabreicht werden müssen, und andererseits das «Ritual» der ambulanten Medikation. Das bedeutet, dass eine Nüchterngabe für den Patienten «anspruchsvoller» sein kann als die rituelle Gabe mit dem Essen und sich da-

durch die Compliance verschlechtern könnte. Wenn der Patient jedoch die Gründe für eine Nüchterngabe versteht, dann leidet die Compliance nicht, und sie kann beispielsweise mit Dosierhilfen, einmal täglich zu verabreichenden Arzneimitteln und vor allem mit einer schriftlichen und mündlichen Therapieanweisung sogar verbessert werden (24). Die Fähigkeit und der Wille des Patienten, eine Therapie einzuhalten, sind die beiden wichtigsten Pfeiler für eine gute Compliance. Daher werden individuelle Strategien eines Medikamentenmanagements in Zukunft eine wichtigere Rolle spielen müssen als bisher. Dabei ist die Kommunikation der beteiligten Medizinalpersonen essenziell (25). In diesem Zusammenhang sind Angaben wie «vor», «mit» oder «nach» dem Essen nicht genau genug und verwirren den Patienten. Klarer wäre die Angabe von zwei wohl definierten Einnahm Modi, nämlich der Nüchterneinnahme (= 1 h vor oder 2 h nach dem Essen) oder der Einnahme mit dem Essen. ■

Autoren:

Dr. Friedrich Möll
Spitalapotheker FPH, Chefapotheker
Kantonsspitalapotheke Winterthur
Braucherstrasse 17
8400 Winterthur
E-Mail: friedrich.moell@kaw.zh.ch

Prof. Dr. med. Peter E. Ballmer
Chefarzt Medizinische Klinik
Kantonsspital Winterthur
Braucherstrasse 15
8400 Winterthur
E-Mail: peter.ballmer@ksw.ch

Literatur:

1. Langguth P, Fricker G, Wunderli-Allensbach H. Biopharmazie 1. Auflage, Wiley-VCH Verlag GmbH, 2004.
2. Clements et al. Kinetics of acetaminophen absorption and gastric emptying in man; Clin Pharm Ther 24, 4 (1978) 420-431.
3. Möll F, Beutler M. Schweizerische Apotheker Zeitung 13 (2004) 483-485.
4. Sorgel F et al. Pharmacokinetics of ibuprofen sodium dihydrate and gastrointestinal tolerability of short-term treatment with a novel, rapidly absorbed formulation; Int J Clin Pharmacol Ther. 43, 3 (2005) 140-149.
5. Weitschies W. Arzneiformen: Eine Reise durch den Verdauungstrakt; Pharm Ztg 146 (2001) 10-16.
6. «Was bei der Applikation von Medikamenten beachtet werden muss»; Zusammenfassung der Vorträge von Prof. H. Blume und Prof. W. Weitschies; Deutsche Apotheker Zeitung 145, 16 (2005) 86-87.
7. Talukder R, Fassih R. Gastroretentive Delivery Systems: a mini review; Drug Development and Industrial Pharmacy 30, 10 (2004) 1019-1028.
8. Siemon D et al. Fasting and postprandial disposition of R(-) and S(+)-ibuprofen following oral administration of racemic drug in healthy indivi-

duals; Eur J Med Res 28, 2 (1997) 215–219.
9. Wilding IR et al. The role of γ -scintigraphy in oral drug delivery; Advanced Drug Delivery Research 46 (2001) 103–124.
10. Davis SS et al. Transit of pharmaceutical dosage forms through the small intestine; Gut 27 (1986) 886–892.
11. Coupe AJ et al. Variation in Gastrointestinal Transit of Pharmaceutical Dosage Forms in Healthy Subjects; Pharm Res 8, 3 (1991) 360–264.
12. Wunderer H. Monolithen nüchtern einnehmen; in: www.pharmazeutische-zeitung.de/pza/2002-45/pharm3.htm.
13. Hellriegel ET et al. Clin Pharmacol Ther 60 (1996) 601.
14. Wunderer H. Arzneimittel richtig einnehmen: Wechselwirkungen zwischen Medikamenten

und Nahrung; 2. Auflage, Eschborn, Govi-Verlag, 2000.
15. De Luca A. Medikamente und Nahrungsmittel, Pharma-Kritik 23, 6 (2001) oder über den Link: www.infomed.org/pharma-kritik/pk06a-01.html.
16. Pleischer WJ. Einfluss von Nahrung auf Arzneimittelwirkung; in: Grundlagen der Arzneimitteltherapie, 15. Auflage, 2001, Documed AG, 4010 Basel
17. Arzneimittel-Kompendium der Schweiz; 26. Auflage 2005 – deutsche Ausgabe, Documed AG Basel.
18. Spencer CM, Faulds D. Drugs 60 (2000) 321–329.
19. Tanko LB et al. Bone 2003; 32: 421–426.
20. Gertz BJ et al. Clin Pharmacol Ther 58 (1995) 288–298.

21. Lilja JJ et al. Clin Pharmacol Ther 64 (1998) 447–483.
22. Fattinger K, Meier-Abt P. Schweiz Med Forum 4 (2004) 1306–1307.
23. Thomas et al. Antimicrob Agents Chemother 42 (1998) 521–527.
24. Krähenbühl S, Follath F. Pharmakotherapie im Alter; in: Grundlagen der Arzneimitteltherapie, 15. Auflage 2001, Documed AG, 4010 Basel.
25. Kenreigh CA et al. Medication Adherence: A Literature Review; Medscape Pharmacists 6, 2 (2005); posted 10/12/2005; at: www.medscape.com

BUCHBESPRECHUNG

Alles über den Apfel

Heute kennen die meisten Menschen nur noch die wenigen Apfelsorten, die in den Regalen der Supermärkte zu finden sind: gross, fehlerfrei, knackig, aber meist mit wenig Aroma. Immer mehr Sorten verschwinden, teilweise für immer, und auch in den Gärten werden immer öfter ebenfalls die gleichen gängigen Sorten gepflanzt. Gleichzeitig sehnen sich die Menschen nach dem speziellen, intensiven Aroma und der unverwechselbaren Würze, die Äpfel früher hatten. Seit den Achtzigerjahren werden die Bestrebungen zur Erhaltung und zum Wiederaufbau alter Obstsorten wesentlich getragen von der Stiftung Pro Specie Rara und der Vereinigung Fructus. Auf ihre Initiative und mit Unterstützung von Coop Schweiz wurde auch das vorliegende Buch realisiert.

In einem ersten Kapitel wird – wie in einem umfassenden Kompendium wohl unumgänglich – die Geschichte des Apfels vom Ursprung bis ins 19. Jahrhundert dargestellt; dabei werden auch die wichtigsten Sorten seit dem ausgehenden Mittelalter vorgestellt. Im zweiten Kapitel wird gezeigt, wie im Rahmen der Intensivierung und Produktionssteigerung in der Landwirtschaft die Sortenvielfalt abnahm und die Züchtung neuer Sorten von konkurrenzfähigem Tafelobst in den Vordergrund trat. Initiativen zur Sortenerhaltung begannen schon vor



30 Jahren und gingen zunächst fast ausschliesslich von privater Seite aus; im dritten Kapitel werden die Obstgärten für traditionelle Apfelsorten in der Schweiz und im Ausland vorgestellt, die gleichzeitig als Genbanken dienen.

Im vierten und fünften Kapitel wird die Verwertung des Apfels behandelt, zunächst in flüssiger Form, also als süsser Apfelsaft und saurer Most, dann in allen möglichen Formen von gedörtem oder gekochtem Obst bis zu Apfelsmus – selbstverständlich mit entsprechenden Rezepten. Ein letztes kurzes, aber sehr gelungenes Kapitel ist dem Anbau von alten Apfelsorten im Hausgarten gewidmet, ebenfalls mit Emp-

fehlungen von geeigneten Sorten. Im Anhang schliesslich findet sich eine Sortenliste, in der 365 Apfelsorten abgebildet und mit ihren wichtigsten Eigenschaften und Verwendungen beschrieben werden.

Das klar gegliederte, grafisch sehr ansprechende und reich bebilderte Werk ist ein überzeugendes Plädoyer für die Erhaltung der Vielfalt der Lebewesen und Pflanzen im landwirtschaftlichen Raum, veranschaulicht am Beispiel des Apfels.

WG

Zu den Autoren:

Brigitte Bartha-Pichler, Biologin mit Spezialgebiet Ökologie, tätig im Fachjournalismus und in der Öffentlichkeitsarbeit. Autorin des Buches «Haferwurzel und Feuerbohne – alte Gemüsesorten neu entdeckt».

Frits Brunner, einer der erfahrensten Experten in der Sortenbestimmung. Tätig für Pro Specie Rara und verschiedene Projekte zur Erhaltung und Belebung der Obstsortenvielfalt.

Klaus Gersbach, Ing. Obst HTL, Mitarbeit an der Eidgen. Forschungsanstalt Wädenswil und seit 1976 Leiter der Strickhof-Fachstelle Obst in Lindau ZH.

Markus Zuber, promovierter Biologe, seit längerem als freischaffender Fotograf tätig. Autor verschiedener Bildbände zu Natur- und Landschaftsthemen sowie von Kochbüchern.

Brigitte Bartha-Pichler, Frits Brunner, Klaus Gersbach, Markus Zuber: Rosenapfel und Goldparmäne. 365 Apfelsorten – Botanik, Geschichte und Verwendung. 248 Seiten. AT Verlag Baden und München, 2005. ISBN 3-03800-209-7. Preis Fr. 48.–.