Mit Mangelernährung assoziierte Medikamente: ein Problem im Alter?

Direkte Wirkungen von Medikamenten auf den Ernährungszustand sind nicht häufig, aber viele Medikamente könnten indirekt, via Störung der Nahrungsaufnahme und/oder des Verdauungsprozesses, zu Ernährungsstörungen führen. In der Folge wird versucht, einen Einblick in dieses Gebiet zu geben. Leider gibt es fast keine prospektiven Studien, die sich mit dieser Problematik befassen, sodass vieles theoretisch abgehandelt werden muss. Gerade bei älteren Menschen, die sich möglicherweise nicht optimal ernähren und oft mit vielen Medikamenten behandelt werden, könnten Medikamente zur Entwicklung einer Malnutrition beitragen. Deshalb sollte bei der Ergründung der Ursachen einer Malnutrition immer auch die medikamentöse Therapie mit einbezogen werden.

Stephan Krähenbühl

Mangelernährung und Medikamente

Eine in den USA durchgeführte Studie über die Ursachen von Mangelernährung bei hospitalisierten Patienten ergab, dass Depressionen, Krebs, Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, akute Krankheiten und Demenz in mehr als 50 Prozent der untersuchten Patienten die Ursache der Mangelernährung darstellten (*Abbildung 1* [1]). Erst an sechster Stelle kamen Medikamente, die bei etwa 4 Prozent der Patienten als Ursache eruiert wurden. Die Rolle der Medikamente könnte aber bedeutender sein, weil sie auch indirekt, zum Beispiel via Auslösen von Depressionen oder von Störungen im Gastrointestinaltrakt, zu Mangelernährung führen können. Da es zu diesem Thema nur wenig Studien gibt, muss es zumindest teilweise theoretisch abgehandelt werden.

1. Direkte Beeinflussung des Energiestoffwechsels

Einige Arzneistoffe, die wegen einer direkten Wirkung auf den Energiestoffwechsel mit einer Gewichtsabnahme assoziiert sein können, sind in *Tabelle 1* wiedergegeben.

Theophyllin ist wie Coffein eine Methylxanthinverbindung. Beide Substanzen erhöhen den Grundumsatz, am ehesten durch eine Erhöhung der Wärmeproduktion (2, 3). Zusätzlich erhöhen Methylxanthine die Lipolyse (4), was – insbesondere bei adipösen Menschen – ebenfalls zu einer Senkung des Körpergewichts führen könnte. Der Effekt auf das Körpergewicht ist nicht genau untersucht, scheint aber meistens nicht sehr ausgeprägt zu sein.

Thyroxin ist ein Entkoppler der Mitochondrien (5) und führt so, wenn zu hoch dosiert, zu einer Erhöhung der Körpertemperatur und damit zur Gewichtsabnahme. Diesen Effekt hat man für das nicht natürlich vorkommende d-Thyroxin ausgenutzt und die Substanz zur Gewichtsabnahme eingesetzt. Da d-Thyroxin bei hohen Dosen auch zur Hyperthyreose führen kann (6), wurde es aus dem Markt genommen.

Fluoxetin und andere SSRI (selektive Serotonin-Reuptake-Inhibitoren) und SNRI (Serotonin-Noradrenalin-Reuptake-Inhibitoren) erhöhen die Körpertemperatur (7) und damit auch den Grundumsatz *(Abbildung 2)*. Fluoxetin ist primär als Mittel zur Gewichtsabnahme entwickelt worden, die Effekte waren jedoch, wie bei anderen ähnlichen Substanzen, bei den meisten Patienten nur temporär (8). Die Appetithemmung, die mit Serotonin-Reuptake-Hemmern assoziiert sein kann, kommt wahrscheinlich durch eine Stimulation von Proopiomelanocortin (POMC)-Neuronen durch die Serotoninerhöhung im Hypothalamus zustande (9). Beim Fluoxetin wurde der antidepressive Effekt erst später erkannt, womit dann die Entwicklung in diese Richtung gelenkt wurde. Bei der Auswahl von Antidepressiva sollte demnach bei der Verschreibung darauf geachtet werden, dass SSRI und SNRI gewichtsneutral bis gewichtssenkend sind, während tri- und tetrazyklische Antidepressiva eher zu einer Gewichtszunahme führen.

Amphetamine und ähnliche Substanzen sind Appetithemmer und erhöhen zusätzlich den Grundumsatz (am ehesten durch eine Erhöhung der Herzfrequenz), was zusammen die Gewichtsabnahme erklärt. Die Appetithemmung kommt möglicherweise ähnlich zustande, wie weiter oben für Fluoxetin beschrieben.

2. Direkte Beeinflussung von Vitaminen, Spurenelementen und anderen wichtigen Nährstoffen

Der Effekt verschiedener Arzneistoffe auf essenzielle Nahrungsbestandteile ist in *Tabelle 2* wiedergegeben. Einige dieser Interaktionen werden im Folgenden näher besprochen.

Metformin

Gut bekannt, aber oft übersehen, ist die Wirkung von Metformin auf den Vitamin-B_{12}-Stoffwechsel. Nachdem in Case-Reports ein Abfall des Vitamin-B_{12}-Spiegels bis hin zu megaloblastären Anämien (10, 11) bei mit Metformin behandelten Patienten beschrieben worden ist, gibt es nun eine prospektive Studie, in der dieser Sachverhalt exakt untersucht wurde (12). In dieser kürzlich publizierten Studie wurden 745 Typ-2-Diabetiker über 16 Wochen entweder mit Plazebo oder mit Metformin behandelt. Nach dieser Zeit war

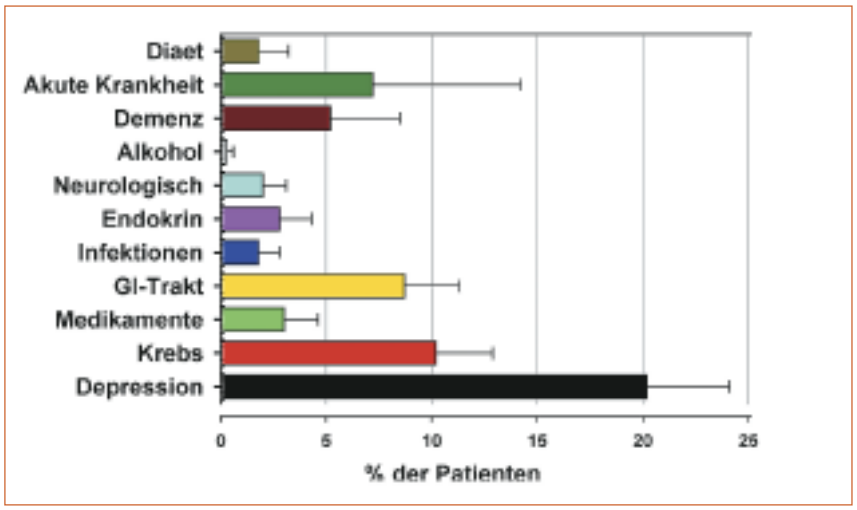

Abbildung 1: Gründe für Mangelernährung bei hospitalisierten geriatrischen Patienten (1). Medikamente sind keine häufige Ursache, könnten aber indirekt auch via andere Krankheiten zur Malnutrition beitragen (z.B. als Auslöser von Depressionen, Störungen im Gastrointestinaltrakt, Endokrinopathien, etc.).

im Vergleich zu den Vorwerten und zur Plazebogruppe der Vitamin-B_{12}-Spiegel im Serum um etwa 15 Prozent gefallen und das Serumhomocystein um etwa 5 Prozent gestiegen. Zu megaloblastären Anämien kam es aber nicht. Andrès et al. untersuchten 162 Patienten mit Vitamin-B_{12}-Mangel und fanden bei zehn von ihnen (6,2%) Metformin als alleinige Ursache (13). Neun dieser zehn Patienten hatten eine leichte Anämie, bei einem Patienten war es eine megaloblastäre Form mit entsprechendem Knochenmarksbefund. Interessanterweise hatten je drei Patienten eine ausgeprägte Asthenie oder eine Polyneuropathie. Diese Studien zeigen, dass nach einer sechsmonatigen Metformin-Therapie rund 10 Prozent der Patienten einen Vitamin-B_{12}-Mangel aufweisen, wobei zwar das Auftreten von megaloblastären Anämien selten ist, aber durchaus vorkommen kann.

Ältere Antiepileptika

Schon lange bekannt ist der Effekt von älteren Antiepileptika, wie Carbamazepin, Phenytoin und Phenobarbital, auf den Knochenstoffwechsel. Das Auftreten von Osteoporose oder Osteomalazie unter antiepileptischer Therapie wurde in zahlreichen Case-Reports und Case-Series beschrieben (14, 15). Als Ursache wird die Beschleunigung des Vitamin-D-Abbaus in der Leber angenommen, der teilweise über das Zytochrom P450 3A verläuft, das durch Phenytoin, Carbamazepin und Phenobarbital induziert wird (16). Entsprechend konnten im Serum von mit Antikonvulsiva behandelten Patienten eine verminderte 25(OH) D3-Konzentration und erhöhte Parathormonkonzentrationen aufgezeigt werden, die mit einer tiefen Mineralisierung des Knochens vergesellschaftet waren (17). Die Zufuhr von Vitamin D konnte die Mineralisierung des Knochens signifikant verbessern. Daneben gibt es aber auch mit Antiepileptika behandelte Patienten, die eine verminderte Mineralisierung des Femurhalses aufweisen, aber normale 25(OH)D3-Spiegel haben (18). Diese Befunde traten unter allen Antiepileptika auf und wurden von den Autoren als direkte Effekte der Antiepileptika auf den Knochen interpretiert. Es scheint also so zu sein, dass ältere Antiepileptika via Induktion des Abbaus von 25(OH)D3 zu einer Hypovitaminose D mit Demineralisierung des Knochens führen, dass aber auch andere Mechanismen für die Knochenpathologie infrage kommen. Bei mit Antiepileptika behandelten Patienten sollten daher die Mineralisation des Knochens und der Vitamin-D-Stoffwechsel periodisch überprüft und allenfalls bestehende Defizite ausgeglichen werden.

Insbesondere für Phenytoin ist auch beschrieben, dass der Folsäurespiegel abnehmen kann (19, 20). In grösseren Studien wird davon berichtet, dass bis zu 50 Prozent der über längere Zeit mit Phenytoin behandelten Patienten einen Folsäuremangel aufweisen, dass es aber selten zu megaloblastären Anämien kommt. Der genaue Mechanismus ist nicht bekannt, diskutiert werden eine verminderte intestinale Absorption wie auch eine beschleunigte hepatische Elimination von Folsäure. Wichtig zu wissen ist in diesem Zusammenhang auch, dass der Serumspiegel von Phenytoin fällt, wenn mit Folat substituiert wird. Es wird deshalb empfohlen, Patienten unter Phenytoin schon bei Therapiebeginn mit Folat zu substituieren (19).

Tabelle 1: Direkte Beeinflussung des Energiestoffwechsels

Arzneistoff	Effekt	Bemerkungen
Amphetaminderivate	Appetithemmung durch Stimulation des Proopiomelanocortinsystems (POMC), zusätzlich ws. erhöhter Grundumsatz	Wegen erheblicher unerwünschter Wirkungen nicht mehr auf dem Markt
Methylxanthine (Theophyllin, Coffein)	Erhöhung der Wärmeproduktion, Förderung der Lipolyse	Effekt auf das Körpergewicht nicht klar dokumentiert
Selektive Serotonin-Reuptake-Hemmer (SSRI)	Erhöhen die Körpertemperatur und können ws. auch den Appetit senken	Für das Fluoxetin ist ein negativer Effekt auf das Körpergewicht belegt
Serotonin-Noradrenalin Reuptake-Hemmer (SNRI)	Senken den Appetit, zusätzlich ws. erhöhter Grundumsatz	Für das Sibutramin ist der Effekt auf das Körpergewicht über 2 Jahre belegt
Thyroxin	Erhöhte Wärmeproduktion und damit erhöhter Grundumsatz	Thyroxin entkoppelt die oxidative Phosphorylierung in Mitochondrien

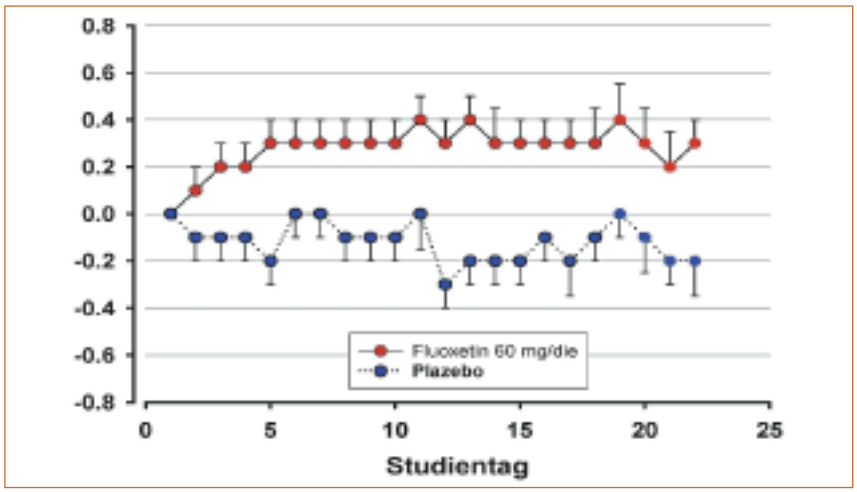

Abbildung 2: Beeinflussung der Körpertemperatur durch Fluoxetin (7). Fluoxetin erhöht die Körpertemperatur durchschnittlich um ca. 0,6 °C, was zu erhöhtem Grundumsatz und damit zu Gewichtsabnahme führt. Der Mechanismus der Zunahme der Körpertemperatur ist nicht klar, möglich wäre ein zentraler Effekt durch die synaptische Erhöhung der Serotoninkonzentration oder eine Entkopplung der Mitochondrien.

Interaktionen mit Carnitin und Acylcarnitinen

Die Cisplatin-Behandlung von Patienten mit malignen Tumoren ist mit einer starken Erhöhung der renalen Ausscheidung von Carnitin und Carnitinestern (Acylcarnitinen) verbunden (21). Die vermehrte Ausscheidung von Carnitin ist rasch reversibel, wenn die Therapie mit Cisplatin gestoppt wird. Ein Nierenschaden besteht nachher nicht, und auch symptomatische Carnitin-Mangelzustände (Kardiomyopathie, Myopathie der Skelettmuskulatur, Enzephalopathie u.a.) sind bisher nicht beschrieben worden. Carnitin und die Acylcarnitine werden renal filtriert und zum grössten Teil proximal tubulär rückresorbiert (22). Cisplatin wird durch organische Kationentransporter in die proximalen Tubuluszellen aufgenommen (23, 24), möglicherweise auch von OCTN2, dem Transporter von Carnitin. Es ist deshalb möglich, dass eine Interaktion zwischen Cisplatin und Carnitin am OCTN2-Transporter zur renalen Ausscheidung von Carnitin und Acylcarnitinen führt, was auch die schnelle, vollständige Reversibilität erklären würde.

Interaktionen bestehen auch zwischen Fettsäuren wie Pivalat oder Valproat und Carnitin (25–27). Diese Fettsäuren werden zum Teil in der Leber aktiviert, also in das entsprechende Acyl-Coenzym A (Acyl-CoA) umgewandelt. Acyl-CoA können mit Carnitin zum entsprechenden Acylcarnitin reagieren, wobei CoASH freigesetzt wird. Die gebildeten Acylcarnitine werden wie Carnitin glomerulär filtriert und durch den renalen Carnitin-Transporter (OCTN2) teilweise rückresorbiert (22). Wenn Acylcarnitine in einer hohen Konzentration im Urin erscheinen, können sie so die Carnitin-Rückresorption hemmen und damit die renale Carnitin-Ausscheidung fördern. Mit der Zeit führt das zu einer Hypocarnitinämie (25–27), die aber meistens nicht mit den Symptomen einer Carnitin-Defizienz vergesellschaftet ist.

Protonenpumpenhemmer

Bei Patienten mit Zollinger-Ellison-Syndrom, die über Jahre mit hohen Dosen von Omeprazol behandelt werden, konnte gezeigt werden, dass die Vitamin-B_{12}-Konzentration im Serum um etwa 30 Prozent sinkt (28). Der Folatspiegel war in dieser Studie nicht betroffen, und die Entwicklung von megaloblastären Anämien wurde nicht beobachtet. Zur Abspaltung von Vitamin B_{12} von Nahrungsproteinen ist offenbar ein saures Milieu notwendig (29), was auch durch Einnahme von Fruchtsäften erreicht werden kann. Es wird deshalb empfohlen, Patienten unter Langzeittherapie mit Protonenpumpenhemmer auf einen Vitamin-B_{12}-Mangel zu überprüfen (29). Eine Substitution müsste parenteral oder nasal erfolgen.

Der Effekt einer Langzeittherapie mit Protonenpumpenhemmern auf den Eisenstoffwechsel wird demgegenüber kontroverser beurteilt. Bei Patienten mit Zollinger-Ellison-Syndrom unter Langzeittherapie mit Omeprazol sind keine Veränderungen im Eisenstoffwechsel gefunden worden (30). Auf der anderen Seite wurden mit Omeprazol behandelte Patienten beschrieben, bei denen eine orale Substitution mit Eisen misslang (31). Dies sollte also bei Eisensubstitution beachtet werden – allenfalls müsste diese parenteral erfolgen.

Isoniazid

Die Behandlung mit Isoniazid ist mit Neuropathien vergesellschaftet, die sich akut in Krämpfen oder chronisch in peripheren Polyneuropathien äussern können (32–34). Ätiologisch kann ein Vitamin-B_6-Mangel verantwortlich sein, der sich bei nicht substituierten Patienten innerhalb von Tagen einstellt (35). Bei Patienten, die prophylaktisch mit Vitamin B_6 (in der Regel 50 mg/Tag) behandelt werden, treten Polyneuropathien dagegen seltener auf als bei nicht behandelten Patienten; bei Krämpfen kann Vitamin B_6 wirksam sein (32). Der Vitamin-B_6-Mangel kann mit einer chemischen Reaktion mit Isoniazid erklärt werden: Isoniazid ist ein primäres Amin, das mit dem Aldehyd Vitamin B_6 (Pyridoxal) eine schiffsche Base bilden und es so deaktivieren kann.

Cholestyramin

Cholestyramin ist ein nicht absorbierbarer Anionenaustauscher, der im Duodenum vor allem Gallensäuren bindet und deshalb vorwiegend zur Cholesterinsenkung und bei cholestatischem Pruritus eingesetzt wird. Die fehlende Selektivität von Cholestyramin kann dazu führen, dass neben Gallensäuren auch andere Anionen gebunden werden, wie beispielsweise die Vitamine K und A, wobei klinisch manifeste Mängel eine Rarität sind (36). Dennoch sollten Patienten unter einer Dauertherapie mit Cholestyramin zumindest klinisch auf solche Mangelzustände überwacht und allenfalls substituiert werden.

Orlistat

Orlistat ist ein Lipasehemmer, der seine Wirkung im Duodenum ausübt und praktisch nicht absorbiert wird. Das Ergebnis ist die vermehrte intestinale Ausscheidung von Triglyzeriden, was, in Kombination mit einer fettarmen Diät, zur Gewichtsabnahme führt. Darunter kann es aber auch zu einer verminderten Absorption von fettlöslichen Vitaminen kommen, insbesondere der Vitamine K, E und D (37). Klinisch manifeste Vitaminmängel scheinen aber auch unter einer Dau-

ertherapie selten zu sein. Trotzdem empfiehlt sich, ähnlich wie bei Cholestyramin, eine klinische Kontrolle auf Vitaminmangelzustände und allenfalls eine entsprechende Substitution.

3. Indirekte Beeinflussung von Energiestoffwechsel und Körpergewicht

Wie in *Tabelle 3* gezeigt, kann der Energiestoffwechsel, zumindest theoretisch, über verschiedenste Mechanismen indirekt beeinflusst werden. Allerdings gibt es nur für wenige der in der *Tabelle* erwähnten Mechanismen klinische Studien, die einen Effekt auf das Körpergewicht von Patienten klar belegen.

Eine Reihe von Medikamenten ist mit dem Auftreten von Depressionen vergesellschaftet, was aufgrund der Studie von Morley (1) zu einer Malnutrition führen könnte. Gesicherte Daten darüber gibt es aber keine. Bei alten Menschen muss davon ausgegangen werden, dass alle ZNS-gängigen Medikamente eine Depression auslösen können. Bei neu auftretenden Depressionen sollten deshalb auch immer Medikamente als Auslöser in Betracht gezogen werden.

Anticholinerge Arzneistoffe führen unter anderem zu Xerostomie, die mit Maldigestion und Malnutrition, aber auch mit periodontalen Störungen vergesellschaftet sein kann (38). Zu beachten ist auch, dass Malnutrition selbst ein Risikofaktor für periodontale Störungen ist (39), was zu einem Teufelskreis führen kann. Anticholinerge Medikamente sollten gerade bei älteren Patienten möglichst vermieden werden. Falls nicht zu umgehen, sollten die Patienten darauf hingewiesen werden, den Durst nicht mit kalorienhaltigen Getränken zu löschen, um eine unbeabsichtigte Gewichtszunahme zu verhindern.

Eine gingivale Hyperplasie tritt bei fast der Hälfte der Patienten auf, die mit Cyclosporin, Tacrolimus, älteren Antiepileptika oder Kalziumantagonisten behandelt werden (40). Eine gute Mundhygiene ist wichtig, um Komplikationen der Hyperplasie vorzubeugen, insbesondere was gingivale Entzündungen betrifft. Weitere Komplikationen sind Blutungen, Schmerzen, Schwierigkeiten beim Sprechen und Kauen sowie ästhetische Probleme. In solchen Fällen muss eine chirurgische Entfernung erwogen werden.

Störungen des Geschmacks sind eine häufige unerwünschte Wirkung von Medikamenten, wobei die Mechanismen meist nicht bekannt sind. Die Leitung der Nervenimpulse nach Stimulation der Geschmacksrezeptoren auf Zunge und Gaumen ist komplex und involviert Gehirnnerven und den Tractus solitarius, dessen Neurone im Thalamus umgeschaltet und in verschiedene Gehirnregionen projiziert werden (41). Meist treten Geschmacksstörungen schon früh (Stunden bis Tage) nach Beginn einer entsprechenden Therapie auf, und in der Regel sind sie nach dem Absetzen vollständig reversibel. Sehr viele Medikamente sind mit unspezifischen Störungen des Geschmacks assoziiert (Antimykotika, Antibiotika, Antihypertensiva, Diuretika, NSAR, Thyreostatika, Zytostatika, Levodopa u.a., siehe [42]). Besonders störend ist ein metallischer Geschmack im Mund, der das Essen fast verunmöglichen kann (siehe *Tabelle 3*). Für das Terbinafin liegt eine gute Fallkontrollstudie vor, die das Problem beschreibt (43). 87 mit Terbinafin behandelte Patienten mit einer Geschmacksstörung wurden mit 362 ebenfalls mit Terbinafin behandelten Patienten ohne Geschmacksstörung verglichen. Die Latenzzeit bis zum Auftreten der Geschmacksstörung betrug im Mittel 35 Tage, nach Stopp der Therapie waren alle Beschwerden innerhalb von vier Monaten reversibel. Die Risikofaktoren für das Auftreten waren

Tabelle 2: Direkte Beeinflussung des Vitaminstatus und anderer wichtiger Nährstoffe

Arzneistoff	Vitamin oder Nährstoff	Bemerkungen
Cholestyramin	Vitamine A, B_{12} und K sowie Folsäure	Klinisch meist nicht manifest
Isoniazid	Abfall von Vitamin B_6 durch Bildung einer schiffschen Base	Krämpfe und Polyneuropathien sind die Folge Prophylaxe mit Vitamin B_6 vermindert das Risiko für das Auftreten dieser Komplikationen
Metformin	Vitamin-B_{12}-Mangel	Nach 6 Monaten sind ca. 10% der Patienten betroffen, Anämien sind selten, am ehesten Störung der Absorption von Vitamin B_{12}
Orlistat	Fettlösliche Vitamine (v.a. Vitamin A, E und K)	Komplikationen sind selten
Phenytoin	Vitamin D, Folsäure	Osteoporose und Osteomalazie sind beschrieben. Die Induktion des Abbaus von 25(OH)D3 müsste auch unter Phenobarbital und Carbamazepin auftreten
Platinderivate	Erhöhte Ausscheidung von Carnitin und Acylcarnitinen	Symptomatischer Carnitin-Mangel ist nicht beschrieben
Protonenpumpenhemmer	Vitamin B_{12}	Der Vitamin-B_{12}-Serumspiegel nimmt ab, Anämien sind aber selten, ein Effekt auf die Eisenabsorption ist nicht gesichert

Tabelle 3: Indirekte Wirkungen von Medikamenten auf den Energiestoffwechsel

Mechanismus	Arzneistoffe	Bemerkungen
Depressionen	Digoxin, Antihypertensiva wie ACE-Hemmer, Betablocker, Prazosin und Reserpin sowie Hormone wie Cyproteronazetat, Tamoxifen und Östrogene wie Gestagene, Baclofen, Levodopa, Interferon alpha	Bei älteren Leuten kann jeder ZNS-gängige Arzneistoff eine Depression auslösen, Depressionen sind wichtige Ursachen für Anorexie
Appetitverlust durch direkten Effekt auf den Appetit	Appetithemmer wie Amphetamine und Sibutramin (siehe *Tabelle 1*)	Wirkung via Stimulation von Proopiomelanocortin (POMC)-Neuronen
Xerostomie	Anticholinerg wirksame Medikamente wie Spasmolytika, H1-Blocker (1. Generation), zyklische Antidepressiva, typische Neuroleptika, Clozapin u.a.	Trockener Mund kann sowohl den Geschmack wie auch die Verdauung beinträchtigen. Vor allem bei älteren Patienten unbedingt beachten
Gingivahyperplasie	Phenytoin, Phenobarbital, Carbamazepin, Vaproinsäure, Ciclosporin, Tacrolimus, Kalziumantagonisten	Meist nach 1–2 Monaten auftretend, je nach Präparat in bis zu 50% der Patienten oder mehr. Schlechte Mundhygiene ist ein Risikofaktor
Mukositis	Tritt v.a. unter Zytostatika auf, hier insbesondere unter 5-Fluorourcail	Mundhygiene verhindert nicht das Auftreten, kann aber Komplikationen vorbeugen. Palifermin vermindert den Schweregrad bei Patienten mit hämatologischen Krebserkrankungen (47)
Störungen des Geschmacks	Störend ist insbesondere ein metallischer Geschmack, der u.a. unter Azetazolamid, Allopurinol, Auranofin, Methotrexat, Penicillamin, Metformin, Lithium, Etambutol, Metronidazol, Pentamidin, Tetracyclinen und Terbinafin beschrieben ist	Kann Stunden bis Wochen nach Therapiebeginn auftreten, in der Regel nach Absetzen reversibel. Gute epidemiologische Daten für Terbinafin (43)
Dyspepsie	NSAR, COX-2-Hemmer, Metformin, SSRI, Bisphosphonate, bestimmte Antibiotika, Levodopa u.v.a.	Dyspepsie ist eine der häufigsten unerwünschten Wirkungen und tritt auch unter Plazebo bei bis zu 10% der Patienten auf
Durchfälle	*Osmotisch:* Acarbose; *Sekretorisch:* Auranofin, Digoxin, Colchizin *Motilität* ↑: Octreotid, Cholinesterasehemmer *Bakteriell:* Antibiotika; *Mukositis:* Zytostatika *Malabsorption:* Orlistat, Cholestyramin, Metforminn; *Colitis:* NSAR	Vielfältige Mechanismen, bei chronischer Diarrhöe immer auch Medikamente miteinbeziehen

Alter > 55 Jahre und ein BMI < 21 kg/m². Das relative Risiko bei Zutreffen beider Faktoren betrug 12,8.

Dyspepsie ist ein häufiges Symptom, das in doppelblinden, plazebokontrollierten Studien auch in der Plazebogruppe von 5 bis 10 Prozent der Patienten geschildert wird. Bei mit nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR) behandelten Patienten geben je nach Studie bis zu 50 Prozent der Patienten Dyspepsie an (44), und etwa 10 Prozent der Patienten mit Dyspepsie brechen deswegen die Therapie ab (45). Nur etwa 20 Prozent der Patienten mit dyspeptischen Symptomen unter NSAR haben ein Ulkus, oft sind Ulzera bei solchen Patienten asymptomatisch (45). In Bezug auf die Dyspepsie schneiden die COX-2-Inhibitoren nur unwesentlich besser ab als die NSAR, was bei der hohen Plazeborate nicht verwunderlich ist. Leider gibt es keine guten Daten darüber, ob Patienten mit dyspeptischen Symptomen mit der Zeit eine Mangelernährung entwickeln können. Andere Medikamente, die oft mit Dyspepsie vergesellschaftet sind, sind in *Tabelle 3* wiedergegeben.

Wie die Dyspepsie sind auch Durchfälle ein häufiges, meist aber unspezifisches Symptom, das auch in der Plazebogruppe auftritt. Typische Arzneistoffe, die zu Durchfällen führen können, sind in der *Tabelle 3* wiedergegeben. Zu erwähnen sind hier insbesondere auch die Cholinergika, die zur symptomatischen Therapie bei Patienten mit M. Alzheimer eingesetzt werden. In doppelblinden, plazebokontrollierten Studien traten bei bis zu 10 Prozent der Patienten Durchfälle auf, was im Vergleich zur Plazebogruppe einer Verdreifachung entspricht (46).

Typischerweise kam es in der behandelten Gruppe auch zu einer Gewichtsabnahme von einigen Kilogramm, die aber auch mit dem Auftreten dyspeptischer Symptome zusammenhängen könnte.

Schlussfolgerungen

Nur wenige Arzneistoffe haben eine direkte Wirkung auf den Energiestoffwechsel, häufiger sind die Induktion von spezifischen Mängeln an Vitaminen oder anderen essenziellen Nährstoffen sowie indirekte Wirkungen auf den Energiestoffwechsel via Störungen des Appetits oder des Verdauungsprozesses. Obschon in den meisten Fällen gute Daten für die Entwicklung einer Malnutrition wegen medikamentöser Therapien fehlen, ist davon auszugehen, dass gerade bei älteren Menschen Medikamente an Malnutrition zumindest mitbeteiligt sein können. ■

Korrespondenzadresse
Prof. Stephan Krähenbühl
Klinische Pharmakologie & Toxikologie
Universitätsspital
4031 Basel
Tel. 061-265 4715
Fax 061-265 4560
E-Mail: kraehenbuehl@uhbs.ch

Literaturverzeichnis

1. Morley JE. Anorexia of aging: physiologic and pathologic. Am J Clin Nutr 1997; 66: 760–773.
2. Bracco D., Ferrarra JM., Arnaud MJ et al. Effects of caffeine on energy metabolism, heart rate, and methylxanthine metabolism in lean and obese women. Am J Physiol 1995; 269: E671–678.
3. Molnar D. Effects of ephedrine and aminophylline on resting energy expenditure in obese adolescents. Int J Obes Relat Metab Disord 1993; 17 Suppl 1: 49–52.
4. Flechtner-Mors M., Jenkinson CP. Alt A et al. Studies of phosphodiesterase effects on adipose tissue metabolism in obese subjects by the microdialysis technique. J Physiol Pharmacol 2005; 56: 355–368.
5. Lebon V., Dufour S., Petersen KF et al. Effect of triiodothyronine on mitochondrial energy coupling in human skeletal muscle. J Clin Invest 2001; 108: 733–737.
6. Brun LD., Gagne C., Coulombe P et al. Effects of dextrothyroxine on the pituitary-thyroid axis in hypercholesterolemic children and goitrous adults. J Clin Endocrinol Metab 1980; 51: 1306–1310.
7. Bross R., Hoffer LJ. Fluoxetine increases resting energy expenditure and basal body temperature in humans. Am J Clin Nutr 1995; 61: 1020–1025.
8. Wise SD. Clinical studies with fluoxetine in obesity. Am J Clin Nutr 1992; 55: 181–184.
9. Heisler LK., Cowley MA., Tecott LH et al. Activation of central melanocortin pathways by fenfluramine. Science 2002; 297: 609–611.
10. Callaghan TS., Hadden DR., Tomkin GH. Megaloblastic anaemia due to vitamin B_{12} malabsorption associated with long-term metformin treatment. Br Med J 1980; 280: 1214–1215.
11. Fujita H., Narita T., Yoshioka N. et al. A case of megaloblastic anemia due to vitamin B_{12} deficiency precipitated in a totally gastrectomized type II diabetic patient following the introduction of metformin therapy. Endocr J 2003; 50: 483–484.
12. Wulffele MG., Kooy A., Lehert P. et al. Effects of short-term treatment with metformin on serum concentrations of homocysteine, folate and vitamin B_{12} in type 2 diabetes mellitus: a randomized, placebo-controlled trial. J Intern Med 2003; 254: 455–463.
13. Andres E., Noel E., Goichot B. Metformin-associated vitamin B_{12} deficiency. Arch Intern Med 2002; 162: 2251–2252.
14. Christiansen C., Rodbro P., Lund M. Incidence of anticonvulsant osteomalacia and effect of vitamin D: controlled therapeutic trial. Br Med J 1973; 4: 695–701.
15. Drenth JP., Pieters GF., Hermus AR. Epilepsy, broken bones, and fatty stools. Lancet 2000; 355: 1882.
16. Xu Y., Hashizume T., Shuhart MC. et al. Intestinal and hepatic CYP3A4 catalyze hydroxylation of 1alpha,25-dihydroxyvitamin D(3): implications for drug-induced osteomalacia. Mol Pharmacol 2006; 69: 56–65.
17. Pedrera JD., Canal ML., Carvajal J. et al. Influence of vitamin D administration on bone ultrasound measurements in patients on anticonvulsant therapy. Eur J Clin Invest 2000; 30: 895–899.
18. Andress DL., Ozuna J., Tirschwell D. et al. Antiepileptic drug-induced bone loss in young male patients who have seizures. Arch Neurol 2002; 59: 781–786.
19. Lewis DP., Van Dyke DC., Willhite LA. et al. Phenytoin-folic acid interaction. Ann Pharmacother 1995; 29: 726–735.
20. Rivey MP., Schottelius DD., Berg MJ. Phenytoin-folic acid: a review. Drug Intell Clin Pharm 1984; 18: 292–301.
21. Heuberger W., Berardi S., Jacky E. et al. Increased urinary excretion of carnitine in patients treated with cisplatin. Eur J Clin Pharmacol 1998; 54: 503–508.
22. Krahenbuhl S., Reichen J. Carnitine metabolism in patients with chronic liver disease. Hepatology 1997; 25: 148–153.
23. Ludwig T., Riethmuller C., Gekle M. et al. Nephrotoxicity of platinum complexes is related to basolateral organic cation transport. Kidney Int 2004; 66: 196–202.
24. Zhang S., Lovejoy KS., Shima JE. et al. Organic Cation Transporters Are Determinants of Oxaliplatin Cytotoxicity. Cancer Res 2006; 66: 8847–8857.
25. Lokrantz CM., Eriksson B., Rosen I. et al. Hyperammonemic encephalopathy induced by a combination of valproate and pivmecillinam. Acta Neurol Scand 2004; 109: 297–301.
26. Castro-Gago M., Eiris-Punal J., Novo-Rodriguez MI. et al. Serum carnitine levels in epileptic children before and during treatment with valproic acid, carbamazepine, and phenobarbital. J Child Neurol 1998; 13: 546–549.
27. Brass EP. Pivalate-generating prodrugs and carnitine homeostasis in man. Pharmacol Rev 2002; 54: 589–598.
28. Termanini B., Gibril F., Sutliff VE. et al. Effect of long-term gastric acid suppressive therapy on serum vitamin B_{12} levels in patients with Zollinger-Ellison syndrome. Am J Med 1998; 104: 422–430.
29. Bradford GS., Taylor CT. Omeprazole and vitamin B_{12} deficiency. Ann Pharmacother 1999; 33: 641–643.
30. Stewart CA., Termanini B., Sutliff VE. et al. Iron absorption in patients with Zollinger-Ellison syndrome treated with long-term gastric acid antisecretory therapy. Aliment Pharmacol Ther 1998; 12: 83–98.
31. Sharma VR., Brannon MA., Carloss EA. Effect of omeprazole on oral iron replacement in patients with iron deficiency anemia. South Med J 2004; 97: 887–889.
32. Morrow LE., Wear RE., Schuller D. et al. Acute isoniazid toxicity and the need for adequate pyridoxine supplies. Pharmacotherapy 2006; 26: 1529–1532.
33. Mahashur AA. Isoniazid induced peripheral neuropathy. J Assoc Physicians India 1992; 40: 651–652.
34. Gurnani A., Chawla R., Kundra P. et al. Acute isoniazid poisoning. Anaesthesia 1992; 47: 781–783.
35. Visser ME., Texeira-Swiegelaar C. Maartens G. The short-term effects of anti-tuberculosis therapy on plasma pyridoxine levels in patients with pulmonary tuberculosis. Int J Tuberc Lung Dis 2004; 8: 260–262.
36. Vroonhof K., van Rijn HJ., van Hattum J. Vitamin K deficiency and bleeding after long-term use of cholestyramine. Neth J Med 2003; 61: 19–21.
37. McDuffie JR., Calis KA., Booth SL. et al. Effects of orlistat on fat-soluble vitamins in obese adolescents. Pharmacotherapy 2002; 22: 814–822.
38. Rees TD. Drugs and oral disorders. Periodontol 2000 1998; 18: 21–36.
39. Enwonwu CO. Interface of malnutrition and periodontal diseases. Am J Clin Nutr 1995; 61: 430–436.
40. Meraw SJ., Sheridan PJ. Medically induced gingival hyperplasia. Mayo Clin Proc 1998; 73: 1196–1199.
41. Morton GJ., Cummings DE., Baskin DG. et al. Central nervous system control of food intake and body weight. Nature 2006; 443: 289–295.
42. Meyer D., Hartmann K., Kuhn M. Drug-induced taste disorders. Schweiz Rundsch Med Prax 1996; 85: 1468–1472.
43. Stricker BH., Van Riemsdijk MM., Sturkenboom MC. et al. Taste loss to terbinafine: a case-control study of potential risk factors. Br J Clin Pharmacol 1996; 42: 313–318.
44. Wolfe MM., Lichtenstein DR., Singh G. Gastrointestinal toxicity of nonsteroidal antiinflammatory drugs. N Engl J Med 1999; 340: 1888–1899.
45. Scheiman JM. Unmet needs in non-steroidal anti-inflammatory drug-induced upper gastrointestinal diseases. Drugs 2006; 66 Suppl 1: 15–21; discussion 29–33.
46. Winblad B., Kilander L., Eriksson S. et al. Donepezil in patients with severe Alzheimer's disease: double-blind, parallel-group, placebo-controlled study. Lancet 2006; 367: 1057–1065.
47. Spielberger R., Stiff P., Bensinger W. et al. Palifermin for oral mucositis after intensive therapy for hematologic cancers. N Engl J Med 2004; 351: 2590–2598.