Medikation und klinische Ernährung

Stefan Mühlebach*

Klinische Ernährung dient der Prävention und Behandlung einer Malnutrition, die eine Prävalenz von 30 bis 60 Prozent bei hospitalisierten Patienten, in Pflegeheimen oder Institutionen zur Behandlung chronisch Kranker hat (1). Es gilt zu berücksichtigen, dass die Mangelernährung eine Folge oder Ursache der Erkrankung sein kann, doch ist sie ein unabhängiger Faktor für erhöhte Morbidität und Mortalität (2). Zur begleitenden Behandlung dieser Patienten wird meist eine Medikation benötigt. Im stationären und ambulanten Bereich stellt sich somit häufig die Frage, ob Medikamente bei einer künstlichen Ernährung über Sonden (enterale Ernährung: EE) oder über intravenöse Katheter (parenterale Ernährung: PE), aus Gründen einer vereinfachten (letztlich auch therapietreuen) Medikation, der Ernährung zugemischt werden dürfen und die klinische Ernährungsmischung somit als Träger für Arzneimittel genutzt werden kann. Die Beantwortung dieser Frage ist komplex, aus experimentellen und analytischen Daten schlecht oder nicht ableitbar und erfordert besondere pharmazeutische Kenntnisse, insbesondere zu Kompatibilität und Stabilität, aber auch zu Interaktionen zwischen Arzneimitteln und den jeweiligen Nahrungsbestandteilen; sie wird durch eine häufige Polymedikation weiter kompliziert.

Durch Veränderungen im Gastrointestinaltrakt, die eine klinische Ernährung erforderlich machen, werden auch die Aufnahme und Elimination von Arzneimitteln beeinflusst und verändert. Um Arzneimittel zu einer EE oder PE beizumischen, müssen Arzneiformulierungen häufig entsprechend angepasst werden, sodass neue, flüssig gelöste oder – zumindest bei der EE – fein suspendierte Zubereitungen entstehen, deren Eigenschaften der Wirkstoffverfügbarkeit verändert sein können («Zermörsern» fester Arzneiformen oder Zuspritzen von nicht gut wasserlöslichen, mit Lösungsvermittlern kombinierten Injektionsformulierungen). Die besondere Art der Zufuhr, gegeben durch die Lage der enteralen Sonde im Gastrointestinaltrakt oder durch den zentralvenösen Zugang mit definierten Zufuhrgeschwindigkeiten, kann die Arzneimittel-Blutspiegel-Kurve, die Bioverfügbarkeit der Wirkstoffe, deren Stabilität und deren Elimination beeinflussen; umgekehrt werden Nahrungskomponenten, ihre Stabilität, Absorption und Assimilierung potenziell beeinflusst, was letztlich die Sicherheit und Wirksamkeit der klinischen Ernährung bestimmt (3) *(Abbildung 1)*. Hier sind pharmazeutische Expertise und Erfahrung notwendig, die durch den Pharmazeuten im Ernährungsteam erbracht werden sollen. Gemäss einer Untersuchung in den deutschsprachigen Ländern aus dem Jahr 2005 sind Pharmazeuten jedoch nur zu etwa 50 Prozent in Ernährungsteams integriert (4). Solche Fragen können daher nicht immer bei einer Ernährungsvisite oder auch bei der Festlegung eines Ernährungsregimes direkt im Team diskutiert und vor Ort optimal gelöst werden, sondern erst nach Rückfrage und mit entsprechender zeitlicher Verzögerung.

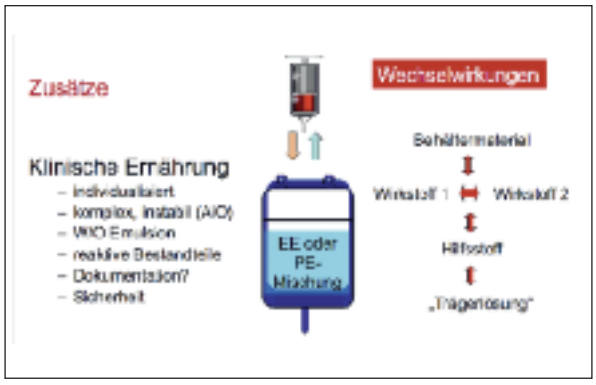

Abbildung 1: Stabilität und Inkompatibilität zwischen Arzneimitteln und Mischungen klinischer Ernährung (Trägerlösung) (6)

*Departement Pharmazeutische Wissenschaften, Universität Basel

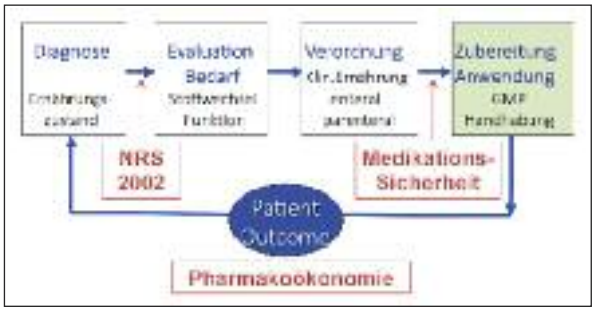

Abbildung 2: Interdisziplinärer Prozess der klinischen Ernährung erfordert pharmazeutische Expertise im Ernährungsteam (NST) (7–9).

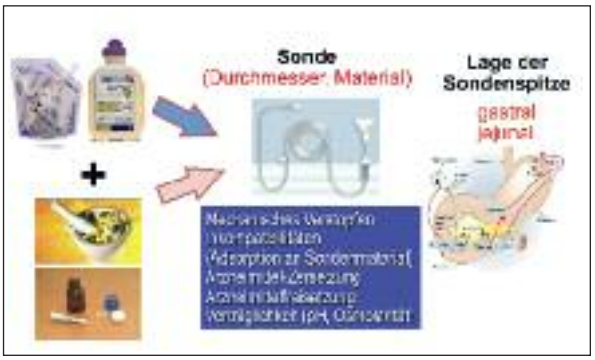

Abbildung 3: Medikamente über die Sonde bei enteraler Ernährung

Deshalb ist für die Medikationsfragen pharmazeutische Expertise bei der Handhabung und guten Praxis der klinischen Ernährung im Laufe des Ernährungsprozesses nötig *(Abbildung 2)* und in Leitlinien hinterlegt (3, 4).

Aus den vielfältigen Wechselwirkungen zwischen Ernährungsmischungen und Arzneimitteln gilt für EE wie PE [10]:

1. Die Verordnung einer medikamentösen Begleittherapie bei klinischer Ernährung muss rational und restriktiv erfolgen.
2. Ernährungsmischungen sind aufgrund ihrer komplexen Zusammensetzung, Reaktivität und Instabilität keine Träger der Wahl für Arzneimittel.

Da die Zusammensetzung und Eigenschaften der EE und PE sich wesentlich unterscheiden, wird in der Folge die Medikamentenzugabe getrennt für die beiden Formen behandelt.

Medikamentenzusatz bei enteraler Ernährung (EE)

Sonden- und Trinknahrung werden bei erhaltener gastrointestinaler Funktion mit industriell gefertigten isokalorischen (0,9–1,2 kcal/ml) oder hochkalorischen (> 1,2 kcal/ml) makromolekularen, faserhaltigen, bilanzierten Produkten zugeführt; die Sondenlage ist in der Regel gastral. Bei eingeschränkter Digestion und Nahrungsabsorption können auch niedermolekulare, faserfreie Flüssignahrungen zum Einsatz kommen. Solche Produkte werden auch jejunal via PEG-J oder mittels FKJ (Feinnadel-Katheter-Jejunostomie) verabreicht. Der Wasseranteil dieser Sondennahrung liegt in Abhängigkeit der Kaloriendichte bei 70 bis 85 Prozent (4) und ergibt eine Tonizität < 400 mosm/l. Die Produkte mit makromolekularen Eiweiss-, Kohlenhydrat- und Triglyzeridkomponenten sind praktisch isoton und gastral wie jejunal gut verträglich.

Elektrolytzusätze, insbesondere monovalentes Natrium und Kalium, können meist problemlos und bedarfentsprechend in Form von Injektionslösungen zugemischt werden (hygienische Arbeitstechnik), ohne dass problematische Wechselwirkungen oder Instabilitäten auftreten. Die Applikation erfolgt sinnvollerweise langsam/kontinuierlich. Divalente, insbesondere anorganische Elektrolytzusätze (Ca, Mg) haben ein erhöhtes Risiko zur Bildung von Präzipitaten sowohl als schwerlösliche Salze (Karbonate, Phosphate) als auch aufgrund von Wechselwirkungen mit Nahrungsbestandteilen (Fettsäuren, Proteinen). Entsprechend ihrer Löslichkeit und dem pH sind sie ausreichend verdünnt mit der EE verabreichbar, doch ist eine separate orale Zufuhr – zum Beispiel mit geeigneten Mineralwässern – eventuell vorzuziehen, insbesondere bei dünnen Sonden (< Ch 10), um Verstopfungen zu verhindern. Bei Elektrolytzugaben, meist aus Injektionslösungen, ist die Tonizitätsveränderung der Nährmischung zu berücksichtigen. Im Extremfall – Bolusverabreichung oder Applikation in den Dünndarm – kann dies zu Erbrechen oder Diarrhö führen, was nur auf fehlerhafte Anwendung zurückzuführen ist (vermeidbarer medication error). Diese Elektrolytzusätze sind ähnlich den Mikronährstoffen bereits Bestandteil üblicher Sondennahrungen, also keine klassischen Arzneimittel, auch wenn im Einzelfall in pharmakologischer Indikation gegeben (Therapie eines Elektrolytmangels, Refeeding etc.).

Medikamente, die oral verordnet werden, sind meist feste Arzneiformen (Tabletten), die – falls indiziert – in *zerkleinerter Form* über die Sonde appliziert werden müssen. Falls *andere Darreichungsformen* wie lösliche Tabletten, rektale, dermale, sublinguale oder parenterale Formen vorliegen, bieten sie sich als primäre Alternativen an. *Flüssige* anstelle fester Formulierungen sind sondengängig und daher einfacher zu verabreichen. Vorsicht ist auch hier bei der Tonizität geboten, da sie die Verträglichkeit beeinflusst (siehe oben). Bei nicht klar dokumentierter Stabilität und Kompatibilität, im Gegensatz etwa zu Morphin, ist grundsätzlich, wegen möglicher Wechselwirkungen mit den Bestandteilen der Sondennahrung, die *getrennte Verabreichung* von Nahrung und Medikamenten angezeigt, und die Sonde ist vor und nach jeder einzelnen Medikation mit zirka 40 ml (Sondenlänge) *Leitungswasser zu spülen*. Medikamente, insbesondere wenn sie verdickend wirken oder hyperton sind, sind bei der Applikation mit Leitungswasser zu verdünnen; Tee (Gerbstoffe) oder Mineralwasser (Kohlensäure) sind in der Regel ungünstiger, Milch und Obstsäfte (pH!) sind wegen Wechselwirkungen nicht zu empfehlen. Eine getrennte Verabreichung von EE und Medikamenten ist auch bei «*critical dose drugs*» wie Antiepileptika, Immunsuppressiva, Virustatika und anderen Antiinfektiva angebracht. Diese verfügen über eine kleine therapeutische Breite.

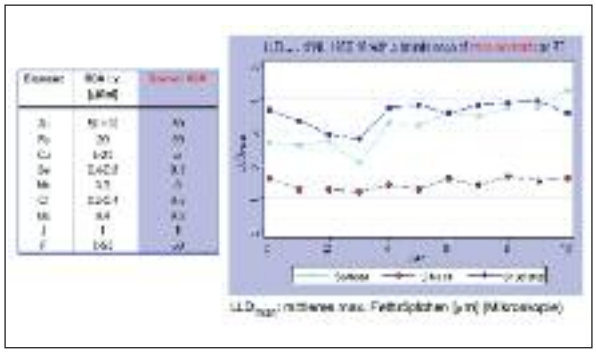

Abbildung 4: Maximale Fetttröpfchengrösse nach Zugabe von Spurenelementen in AiO PE mit verschiedenen kommerziellen i.v. Triglyzeridlipiden (14)

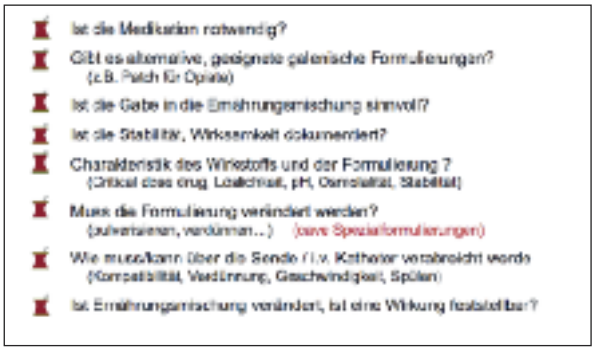

Abbildung 5: Checkliste bei Medikamentenzumischung zu klinischer Ernährung

Falls keine Alternativen vorliegen (s.o.) und eine *feste Arzneiform* oder der feste Kapselinhalt pulverisiert werden muss, ist abzuklären, ob Stabilität und Freisetzungsprofil des Wirkstoffes verändert werden. Neben freisetzungsmodifizierenden Eigenschaften haben galenische Formulierungen auch Schutzfunktionen für instabile Arzneistoffe (Licht, Säure [Magensaftresistenz], Oxidation); dies gilt auch für Pellets in Hartgelatinekapseln. Durch ein Pulverisieren (Zermörsern) gehen diese Eigenschaften verloren. So wird zum Beispiel Omeprazol im Kontakt mit Magensäure zerstört. Bei dünnen (jejunalen) Sonden (< Ch 12) ist von der Verabreichung pulverisierter Arzneimittel abzuraten, da sie die Sonde verstopfen und auch mit Spülen nicht mehr durchgängig gemacht werden können. Als Spüllösung wird frisches (lauwarmes) Leitungswasser benutzt, das mittels einer 10- oder 20-ml-Spritze mit leichtem Druck in die verstopfte Sonde appliziert wird (4).

Wo gemäss Fachinformation ein Arzneimittel nicht gleichzeitig mit Mahlzeiten einzunehmen ist, beispielsweise bei oralen Penicillinen, ist ein nahrungsfreies Intervall von mindestens 2 Stunden vorzusehen, um die Arzneimittelverabreichung über die Sonde durchzuführen. Nach der Medikamentengabe sollte mit der Wiederaufnahme der EE 30 bis 60 Minuten gewartet werden.

Bei den heute verwendeten Sondenmaterialien (Polyurethan oder Silikon) ist die Adsorption von Arzneimitteln meist vernachlässigbar, im Gegensatz zu PVC-Materialien, die lipophile Arzneistoffe wie etwa Diazepam oder Nitrate bei Angina pectoris in hohem Masse adsorbieren. *Abbildung 3* zeigt die wichtigen Aspekte, die bei einer Verabreichung von Medikamenten über eine enterale Sonde berücksichtigt werden sollten.

Medikamentenzusatz bei parenteraler Ernährung (PE)

PE wird heute in Form einer All-in-one (AiO-)Mischung in fast allen Indikationen bei hospitalisierten und ambulanten Patienten durchgeführt. Industrielle Mehrkammerbeutel erlauben es, standardisierte PE-Regime für Erwachsene lagerfähig und endsterilisiert anzubieten. Sie werden erst unmittelbar vor Verwendung gemischt und entsprechend vorgegebenen und dokumentierten Unterlagen für den Einzelpatienten angepasst «ready-to-use» bereitgestellt (Asepsis) (11). Sie haben das individuelle Compounding «on demand» in vielen Indikationen zurückgedrängt. Eine AiO-Mischung stellt eine O/W-Emulsion dar mit vielen (> 50) kleinmolekularen, gelösten, meist reaktiven Einzelkomponenten und hat ein entsprechend hohes physikochemisches Interaktionspotenzial (6). Dies ist ein Gegensatz zu EE und Grund für die hohe Osmolalität von > 2000 mosm/l einer kompletten PE, was einen zentralen Venenzugang erfordert. Eine PE muss streng aseptisch gehandhabt werden (in der Regel in einem Laminar-Airflow), um das Risiko einer kontaminationsbedingten Infektion des Patienten durch Verunreinigungen möglichst gering zu halten. Die Hinweise zeigen, dass eine PE möglichst nicht als Vehikel für ein Medikament genutzt werden sollte. Schon die Zugabe von Mikronährstoffen, nämlich gleichzeitig von Spurenelementen und Vitaminen, ist kritisch, da direkte Zersetzungen bereits nach kurzer Zeit feststellbar sind (z.B. Vitamin C in Gegenwart von Eisen oder Kupfer). Eine Beimischung der Spurenelemente oder der Vitamine jeweils gesondert oder eine separate Zufuhr der Vitamine oder Spurenelemente als Bolus oder als Kurzinfusion am Anfang oder Schluss einer PE verhindern diese Inkompatibilität. Potenziell finden in einer PE viele chemische Zersetzungsreaktionen statt, die sich aufgrund der unterschiedlichen makromolekularen Zusammensetzung bei EE nicht in diesem Ausmass finden (4, 6, 10). Der Emulsionscharakter einer PE, mit den hohen Anforderungen an die Grösse der Fetttröpfchen, um letztlich ein Verstopfen kleinster Gefässe zu verhindern, ist anfällig für Interaktionen und Instabilitäten (12), die bei der Zumischung (mehrwertiger) Elektrolyte oder von Arzneimitteln auftreten können. Schon die richtige Reihenfolge der Zumischungen beim Compounding oder der Ready-to-use-Zubereitung ist dabei entscheidend. Dies zeigt, dass für Arzneimittelzugaben in PE eine hohe Hürde mit notwendiger Dokumentation oder experimenteller Arbeit erforderlich ist, um die Sicherheit und Wirksamkeit der PE und der Medikation zu garantieren. Die PE stellt ein besonders kritisches Sys-

tem für Medikationsfehler (medication errors) dar und kann als «critical dose drug» bezeichnet werden, die auf (vermeidbare) Inkompatibilitätsfehler sehr sensitiv reagiert (13). Für Medikamente und PE gilt deshalb als Grundsatz: keine Beimischung ohne dokumentierte Stabilitätsdaten. Eine Extrapolation von Daten, die bei einer definierten PE erhoben wurden, ist schwierig, wie das Beispiel mit einer Spurenelementzugabe zeigt. In – bis auf die Fettkomponente identischen – AiO-Mischungen ergaben sich unterschiedliche AiO-Stabilitätslimiten (siehe *Abbildung 4*) (14).

Neben der Auswirkung auf das Medikament ist auch der umgekehrte Einfluss zu berücksichtigen, nämlich die Einwirkung des Medikamentes auf die Verfügbarkeit der applizierten Nährstoffe im Stoffwechsel, wie dies bei Injektionslösungen mit Lösungsvermittlern der Fall sein kann, die zum Beispiel die Fettclearance beeinflussen (10).

Zusammenfassende Merkpunkte

Medikamente werden bei den meisten Patienten, die eine EE oder PE als Ernährungsbehandlung erhalten, benötigt. Ihre Zumischung zur klinischen Ernährung ist attraktiv aus Gründen der einfachen Handhabung und Therapietreue, aber evidenzbasiert aufgrund fehlender Dokumentation schwierig durchführbar. Grundsätzlich sind individualisierte Zusätze von Ernährungsbestandteilen, wie etwa Elektrolyten oder Mikronährstoffen, am ehesten machbar. Für eigentliche Medikamente sind alternative Darreichungsformen die Massnahmen erster Wahl, um ein allfälliges Zumischen zu verhindern. Falls dies nicht möglich ist, muss mit pharmazeutischer Fachexpertise – Apotheker im Ernährungsteam – die optimale Lösung festgelegt und so weit möglich dokumentiert werden. Eine entsprechende Beschriftung der patientenspezifischen PE ist notwendig (4). *Abbildung 5* zeigt eine Checkliste, die zum Vorgehen bei Medikation und klinischer Ernährung hilfreich sein kann.

Korrespondenzadresse
Prof. Dr. Stefan Mühlebach, PhD
Spitalapotheker FPH
Department für Pharmazeutische Wissenschaften, Abteilung für Klinische Pharmazie & Epidemiologie
Universität Basel
Spitalstrasse 26, 4031 Basel
E-Mail: stefan.muehlebach@unibas.ch

Literatur:

1. Aeberhard C, Stanga Z, Leuenberger M. Praxisnahe Scores für die Erfassung der Mangelernährung. Therapeut Umsch 2014; 71: 141–147.
2. Schwegler I, von Holzen A, Gutzwiller JP et al. Nutritional risk is a clinical predictor of postoperative mortality and morbidity in surgery for colorectal cancer. Br J Surg. 2010 Jan; 97: 92–97.
3. Mühlebach S, Franken C, Stanga Z. Leitlinien parenterale Ernährung: 10 Praktische Handhabung von AIO-Mischungen. Aktuel Ernähr Med 2007: 32 (S1): S54–S59.
4. Bischoff SC, Arends J, Dörje F et al. S3 LL DGEM: Künstliche Ernährung im ambulanten Bereich. Aktuel Ernähr Med 2013; 38: e101–e154.
5. Shang E, Hasenberg T, Schlegel B et al. An European survey of structure and organization of nutrition support teams in Germany, Austria and Switzerland. Clin Nutr 2005; 24: 1005–1013.
6. Mühlebach S, Deuster S. Chemisch-physikalische Inkompatibilitäten parenteral verabreichter Arzneimittel. In: Grundlagen der Arzneimitteltherapie, 16. Aufl. S. 234-239. Documed Verlag, Basel, 2005 (ISBN 3-85640-301-9).
7. Mühlebach S. Heimparenterale Ernährung: Internationale Entwicklung und Langzeit-Erfahrung aus der Schweiz. Aktuel Ernähr Med 2002; 27: 425–430.
8. Kondrup J, Rasmussen JJ, Hamber O et al. Nutritional Risk Screening (NRS 2002) Clin Nutr 2003; 22: 321–336.
9. Naylor CJ, Griffiths RD, Fernandez RS. Does a multidisciplinary total parenteral nutrition team improve patient outcomes? A systematic review. JPEN 2004; 28: 251–258.
10. Mühlebach S. Chap. 6.2.3.4. Drugs and nutritional admixtures. In Basic in Clinical Nutrition 4th edition (Sobotka L et al. eds): 392–400. ESPEN and Galén, Prag 2011 (ISBN 978-80-7262-821-6).
11. Mühlebach S. Practical aspects of multi chamber bags for total parenteral nutrition. Curr Opin Clin Nutr Metabol Care 2005; 8: 291–295.
12. Mühlebach S, Driscoll DF. Stability and compatibility of parenteral nutrition admixtures. In Basic in Clinical Nutrition 4th edition (Sobotka L et al. eds): 384–392. ESPEN and Galén, Prag 2011 (ISBN 978-80-7262-821-6).
13. Mühlebach S. Incompatibility reactions in drug therapy – preventable medication errors. Eur Hosp Pharm J 2007;113: 30–31.
14. Eichenberger A et al. Influence of different lipids on emulsion stability and lipid peroxidation of AIO TPN admixtures.e-SPEN 2006; 1: 97.