

# SICHER **IS(S)T** SICHER



## **Interaktionen zwischen Arzneimitteln und Lebensmitteln**

Eine Information für das Apothekenteam zum Tag der Apotheke 2014



Näher am Patienten.

## INHALTSVERZEICHNIS

I. Einleitung.....	3
II. Mechanismen der Interaktionen zwischen Arznei- und Nahrungsmitteln.....	4
III. Vor, zum oder nach dem Essen – Allgemeine Einnahmehinweise in Bezug zur Nahrungsaufnahme.....	6
IV. Übersicht über spezifische Interaktionen zwischen Arznei- und Nahrungsmitteln.....	9
Klinisch relevante Interaktionen .....	10
Alkohol .....	20
Tabakrauch .....	24
Interaktionen ohne, mit geringer oder unklarer Relevanz..	26
Impressum .....	30

## I. EINLEITUNG

Die Wirkung von Arzneimitteln kann durch gleichzeitige Nahrungsaufnahme verstärkt oder abgeschwächt werden oder es können unerwünschte Wirkungen auftreten. Der Wirkeintritt kann beschleunigt oder verzögert sein. Art und Umfang des Nahrungseinflusses auf die Arzneimittelwirkung hängen von der chemischen Struktur des Arzneistoffes und seiner Darreichungsform sowie von der Zusammensetzung und dem zeitlichen Abstand zur Mahlzeit ab.

Oft lassen sich Interaktionen zwischen Arzneimitteln und Nahrungsmitteln schon durch einfache Maßnahmen effektiv vermeiden. So reicht es häufig aus, den richtigen zeitlichen Abstand zwischen der Arzneimittelaufnahme und einer Mahlzeit einzuhalten. Zum Teil sollte auf das interagierende Nahrungsmittel bzw. den Nahrungsbestandteil aber ganz verzichtet werden.

Informationen zu Interaktionen mit Nahrungsmitteln und zu Einnahmezeitpunkten sind somit wichtiger Bestandteil der Patientenberatung. Diese Broschüre möchte das Apothekenteam hierbei unterstützen.

In dieser Broschüre geben wir einen Überblick über Interaktionen zwischen Arznei- und Nahrungsmitteln. Relevante Interaktionen, die eine Beratung des Patienten erfordern, werden mit Beratungshinweisen erläutert. Häufig diskutierte Interaktionen ohne oder mit unklarer Relevanz sind zur Einordnung der Bedeutung ebenfalls aufgeführt. Hinweise zum richtigen Einnahmezeitpunkt in Bezug auf die Nahrungsaufnahme vervollständigen den Überblick zu dieser Thematik. Ein Literaturverzeichnis finden Sie online unter **[www.abda.de](http://www.abda.de)**.

Zusammengestellt wurde diese Broschüre im April 2014 durch den Geschäftsbereich Arzneimittel der ABDA und die Arzneimittelkommission der Deutschen Apotheker (AMK).

## II. MECHANISMEN DER INTERAKTIONEN ZWISCHEN ARZNEI- UND NAHRUNGSMITTELN

Die Bandbreite der möglichen Wechselwirkungen mit Nahrungsmitteln reicht von leichten Resorptionsverzögerungen über Wirkungsverlust bis zum Auftreten von schweren Nebenwirkungen. Bei den Mechanismen unterscheidet man pharmakokinetische und pharmakodynamische Interaktionen. Beide Ebenen spielen auch bei Interaktionen mit Nahrungsmitteln eine Rolle.

### Pharmakokinetische Interaktionen

Pharmakokinetische Interaktionen betreffen die Freisetzung, Resorption, Verteilung, Metabolismus und Ausscheidung von Wirkstoffen. Als Resultat können der Zeitpunkt des Wirkeintritts, die Wirkdauer sowie die Wirkstärke verändert sein oder Nebenwirkungen auftreten. Die Zusammensetzung der Nahrung wie auch der Zeitpunkt der Nahrungsaufnahme beeinflussen vor allem die Freisetzung und Resorption, zum Teil auch die Metabolisierung von Arzneistoffen.

### Interaktionen bei der Freisetzung und Resorption

Die meisten Arzneimittel werden per os eingenommen und über die Schleimhäute des Gastrointestinaltrakts resorbiert. Die Freisetzung eines Arzneistoffs aus der Arzneiform hängt zum einen von seiner Galenik und seiner Löslichkeit, zum anderen von den physiologischen Lösungs- bzw. Freisetzungsbedingungen im Gastrointestinaltrakt wie pH-Wert, Magen- und Darmpassagezeit und Magenfüllung ab.

Die Freisetzung und Resorption eines Arzneistoffs durch Nahrung wird insbesondere durch folgende Effekte beeinflusst:

- » Verzögerung der Magenentleerung
- » Erhöhung des pH-Wertes des Magensaftes
- » Komplexbildung und Adsorptionseffekte
- » Beeinflussung von Transportproteinen
- » vermehrte Gallesekretion.

Der empfohlene Einnahmezeitpunkt eines Arzneimittels in Bezug auf eine Mahlzeit ergibt sich vor allem aus dem Einfluss von Magen-pH, Galleproduktion und Füllungszustand des Magens auf die Freisetzung und Resorption von Arzneimitteln (siehe III, Seite 6). Komplexbildung, Adsorptionseffekte sowie eine Beeinflussung von Transportproteinen sind meist auf bestimmte Nahrungsbestandteile zurückzuführen. Hier muss zum Teil ganz auf diese Nahrungsbestandteile verzichtet werden oder es ist ein zeitlicher Abstand zu diesem Nahrungsbestandteil einzuhalten. Komplexbildung und Adsorptionseffekte treten zum Beispiel mit Gerbstoffen in Kaffee

und Tee und mit Calciumionen in Milchprodukten und Mineralwässern auf. Hier ist ein zeitlicher Abstand zwischen der Einnahme von Arznei- und Nahrungsmitteln zur Vermeidung der Interaktion notwendig. Die Aufnahme einiger Arzneimittel in die Dünndarmwand ist an das Vorkommen spezifischer Aufnahmetransporter gekoppelt, die den Transport in das Zellinnere steuern. Ähnlich wie bei den metabolisierenden Enzymen können Transportproteine inhibiert oder induziert werden. Sowohl Induktion als auch Inhibition haben einen Einfluss auf die Resorption der betroffenen Arzneistoffe. Nicht nur Arzneimittel, sondern auch Nahrungsbestandteile wie Inhaltsstoffe von Fruchtsäften können diese Transporter induzieren bzw. hemmen.

Folgenden in dieser Broschüre genannten Interaktionen liegt eine Veränderung bei der Freisetzung und Resorption zugrunde:

- » Calcium-haltige Nahrungsmittel und Bisphosphonate, einige Antibiotika und Schilddrüsenhormone (Seite 10)
- » Fruchtsäfte und einige Antihypertensiva und Fexofenadin (Seite 13)
- » Gerbstoffe und Eisen (Seite 14)
- » Gerbstoffe und Neuroleptika (Seite 27)
- » Grüner Tee und Nadolol (Seite 28)

### Interaktionen bei der Metabolisierung

Die chemischen Veränderungen, denen der Wirkstoff auf seinem Weg durch den Körper bis hin zur Ausscheidung unterworfen ist, nennt man Metabolismus oder Biotransformation. Der Großteil der Metabolisierung läuft über Enzyme der Leber und der Darmwand. Häufig sind Cytochrom-P450-(CYP) Enzyme an der Metabolisierung beteiligt. Interaktionen können dann auftreten, wenn ein Substrat zusammen mit einem Inhibitor bzw. Induktor des jeweiligen CYP-Enzyms gegeben wird. Auch eine Konkurrenz um die Enzymbindungsstelle kann zu einer Interaktion führen.

Bei Hemmung von Cytochrom-P450-Enzymen kann es zu einer Verlängerung der Halbwertszeit, erhöhten Plasmakonzentrationen sowie verstärkten Nebenwirkungen kommen. Die Ursache der Enzyminhibition ist häufig eine kompetitive Hemmung des Abbaus. Der Mechanismus der Enzyminduktion beruht in den meisten Fällen auf einer vermehrten Bildung von Enzymen. Als Folge kann es zu einer Verringerung der Plasmakonzentration und damit zu einer verminderten Wirkung kommen. Neben dem vermehrten Abbau der Arzneistoffe kann eine Induktion auch zu einer vermehrten Überführung eines Prodrugs in die eigentliche Wirkform führen. Hierbei kann es zu einer Verstärkung der Wirkung kommen.

Folgenden in dieser Broschüre genannten Interaktionen liegt eine Veränderung bei der Metabolisierung zugrunde:

- » Alkohol und verschiedene Arzneistoffe (Seite 20)
- » Koffein und Clozapin (Seite 11)
- » Koffein und Gyrasehemmer (Seite 12)
- » Grapefruitsaft und verschiedene CYP3A4 Substrate (Seite 16)
- » Rauchen und verschiedene Arzneistoffe (Seite 24)
- » Grillgerichte und Theophyllin sowie weitere Arzneistoffe (Seite 29)
- » Cranberry und Vitamin K-Antagonisten (Seite 26)

### Pharmakodynamische Interaktionen

Pharmakodynamische Interaktionen sind durch Änderung von Wirkung oder Nebenwirkung gekennzeichnet, ohne jedoch zu einer wesentlichen Änderung der Plasmaspiegel zu führen. Sie können auftreten, wenn sich Arzneistoffe und Nahrungsbestandteil durch Wechselwirkungen an einem Rezeptor, an einem Erfolgsorgan oder in physiologischen Regelkreisen in ihrer Wirkung verstärken oder abschwächen. Pharmakodynamische Interaktionen treten bei Nahrungsmitteln eher selten auf.

Folgenden Interaktionen der Broschüre liegt eine pharmakodynamische Interaktion zugrunde:

- » Alkohol und verschiedene Arzneistoffe (Seite 20)
- » Goji-Beeren und Vitamin K-Antagonisten (Seite 15)
- » Lakritze und Antihypertensiva, insbesondere kaliuretische Diuretika (Seite 17)
- » Rauchen und hormonelle Kontrazeptiva (Seite 24)
- » Tyramin-haltige Nahrungsmittel und MAO-Hemmer (Seite 18)
- » Vitamin K-haltige Nahrungsmittel und Vitamin K-Antagonisten (Seite 19)

## III. VOR, ZUM ODER NACH DEM ESSEN – ALLGEMEINE EINNAHMEHINWEISE IN BEZUG ZUR NAHRUNGS-AUFNAHME

Aufgrund der unterschiedlichen Effekte durch Nahrungsmittel gibt es Arzneimittel, die nüchtern, vor dem Essen, zum Essen oder nach dem Essen eingenommen werden müssen. Die Angaben zu Einnahmezeitpunkten im Beipackzettel sind für Patienten häufig schwer verständlich (siehe Seite 8). Daher benötigen sie eine entsprechende Beratung hierzu in der Apotheke. Grundsätzlich sollten Arzneimittel möglichst bei aufgerichtetem Oberkörper mit Leitungswasser (200 ml, d.h. etwa ein Glas) eingenommen werden, da so ein Anhaften der Arzneiform in der Speiseröhre mit der Gefahr von Ulzerationen vermieden werden kann.

Nahrung verzögert die Magenentleerung und kann dadurch den Wirkeintritt von Arzneistoffen verzögern. Durch Komplexbildung bzw. Bindung an Nahrungsbestandteile kann zudem die Resorption vermindert sein. In anderen Fällen wird die Stabilität des

Arzneistoffs durch den Kontakt mit Nahrung beeinträchtigt. Bei Arzneimitteln, die schnell wirken sollen, ist daher häufig eine nüchterne Einnahme sinnvoll. Beispiele für nüchtern einzunehmende Arzneistoffe sind das Antibiotikum Phenoxymethylpenicillin, Schilddrüsenhormone oder das Diuretikum Furosemid. Eine Einnahme zum Essen oder nach dem Essen ist besonders wichtig, wenn die Arzneimittel dadurch besser verträglich sind. Beispiele hierfür sind das Antidiabetikum Metformin, das Antibiotikum Nitrofurantoin oder das Antidepressivum Venlafaxin. Durch die Einnahme mit Nahrung kann insbesondere bei lipophilen Arzneistoffen die Resorption optimiert werden. Dies erklärt, warum das Retinoid Isotretinoin und das Antimalariamittel Atovaquon zum Essen und das Parkinson-Therapeutikum Selegillin direkt nach dem Essen eingenommen werden sollen.

Auch die Pharmakologie kann den Einnahmezeitpunkt bestimmen. Für eine optimale pharmakologische Wirkung im Darm werden Arzneistoffe wie Acarbose oder Orlistat, die die Resorption von Nahrungsbestandteilen hemmen, idealerweise unmittelbar vor oder zum Essen eingenommen.

### Sonderfall Magensaftresistenz

Aufgrund ihrer Größe bleiben magensaftresistent überzogene, monolithische Arzneiformen längere Zeit im gefüllten Magen. Dies verzögert den Wirkungseintritt und kann bei gleichzeitiger Nahrungsaufnahme aufgrund der Erhöhung des Magen-pH-Wertes einen unerwünschten Zerfall im Magen provozieren. Teilchen über 2 mm können erst dann in den Darm abgegeben werden, wenn der Magen leer ist oder wenn der restliche Inhalt in den Dünndarm abgegeben wird. Da im nüchternen Zustand kräftige Kontraktionen des Magens in größerem zeitlichen Abstand auftreten, sollten magensaftresistente, monolithische Arzneiformen mindestens eine Stunde, besser jedoch zwei Stunden vor einer Mahlzeit eingenommen werden.

Für Parkinson-Therapeutika mit dem Wirkstoff Levodopa wurde gezeigt, dass die Wirksamkeit durch die gleichzeitige Einnahme mit eiweißreicher Kost (Fisch, Fleisch, Milchprodukte) vermindert sein kann. Der Grund liegt in der strukturellen Ähnlichkeit von L-Dopa mit den Aminosäuren als Bestandteil der Proteine, wodurch es zu Konkurrenz an Transportern im Magen-Darm-Trakt und an der Blut-Hirn-Schranke kommt. Die Folge sind verringerte Blutspiegel, Wirkungsschwankungen oder auch Wirkungsverlust. Die Einnahmehinweise, die auch in der Patientenleitlinie des Berufsverbandes Deutscher Neurologen und der deutschen Gesellschaft für Neurologie formuliert sind, lauten daher, L-Dopa mit ausreichend Abstand zu Mahlzeiten einzunehmen, das heißt mind. ½ Stunde vor oder 2 Stunden nach dem Essen. Manchmal kann auch eine eiweißarme Diät die Wirkung von L-Dopa verstärken.

## Häufige Hinweise zu Einnahmezeitpunkten in Beipackzetteln

### » Unabhängig von den Mahlzeiten (z.B. Clopidogrel, Torasemid)

Die Einnahme kann entweder vor, zu oder nach dem Essen erfolgen.

### » Nüchtern (z.B. Furosemid, Phenoxymethylpenicillin)

Die Einnahme sollte mindestens 30, besser 60 Minuten vor dem Essen oder frühestens 2, besser 3 Stunden nach dem Essen erfolgen.

### » Vor einer Mahlzeit (z.B. Glibenclamid, Atenolol, Sotalol)

Das Arzneimittel sollte bei dieser Angabe meist 30 (z.B. Glibenclamid) bis 60 Minuten (z.B. Atenolol und Sotalol) vor dem Essen eingenommen werden, zum Teil wird eine Zeitangabe in den Beipackzetteln explizit aufgeführt z.B. bei Repaglinid: 15 min.

### » Mit der Mahlzeit (z.B. Cefpodoximproxetil, Haloperidol)

Bei dieser Angabe ist das Medikament während des Essens oder kurz nach dem Essen einzunehmen.

### » Nach einer Mahlzeit (z.B. Selegilin und Moclobemid direkt nach dem Essen)

Direkt nach der Mahlzeit oder mit größerem Abstand, wenn mit einer präzisen Zeitangabe verknüpft, z.B. „zwei Stunden nach dem Essen“

## IV. ÜBERSICHT ÜBER SPEZIFISCHE INTERAKTIONEN ZWISCHEN ARZNEI- UND NAHRUNGSMITTELN

Die Apotheke ist der Ort, an dem alle Arzneimittel, die ein Patient anwendet, durch Speicherung der Daten in der Patientendatei zusammen erfasst werden können. Daher sind Apotheken besonders dafür geeignet, potenziell relevante Interaktionen zu erkennen sowie den Patienten und gegebenenfalls den Arzt darüber zu informieren.

Im folgenden Teil sind spezifische Interaktionen eines Arzneistoffs bzw. einer Arzneistoffgruppe mit einem Nahrungsmittel bzw. einem Nahrungsbestandteil aufgeführt. Die aufgeführten Interaktionen wurden zur einfacheren Einordnung für die Beratung den folgenden Kategorien zugeordnet:

<b>Kategorie 1</b>	<b>Klinisch relevante Interaktion</b> Beratung bei Erstverordnung bzw. Erstabgabe erforderlich
<b>Kategorie 2</b>	<b>Interaktion ohne, mit geringer oder unklarer Relevanz</b> Nach aktueller Datenlage kein standardisierter Hinweis bei Erstverordnung bzw. Erstabgabe erforderlich

Klinisch relevante Interaktionen, bei denen eine Beratung bei Erstverordnung bzw. Erstabgabe erforderlich ist, werden mit den entsprechenden Beratungshinweisen erläutert. Häufig diskutierte Interaktionen ohne oder mit unklarer Relevanz sind ergänzend zur Einordnung der Bedeutung aufgeführt. Nicht berücksichtigt wurden Interaktionen mit Nahrungsergänzungsmitteln und Arzneimitteln der traditionellen chinesischen Medizin (TCM).

Der Interaktions-Check mithilfe der ABDA-Datenbank ist das wichtigste Instrument, um potenziell relevante Interaktionen zu erkennen. In der ABDA-Datenbank sind zum einen Monographien zu Interaktionen zwischen verschiedenen Arzneimitteln und zum anderen zwischen Arzneimitteln und Lebens- oder Genussmitteln aufgeführt. Daher werden mithilfe der ABDA-Datenbank nicht nur Interaktionen zwischen Arzneimitteln, sondern auch Interaktionen zwischen Arznei- und Nahrungsmitteln von der Apotheken-Software angezeigt. Die Klassifikation einer Interaktion in der ABDA-Datenbank ist zur besseren Einordnung mit aufgeführt.

**Kategorie 1:**  
**Klinisch relevant, Hinweis bei Erstverordnung**  
**bzw. Erstabgabe notwendig**

Nahrungsmittel	Arzneistoff / Arzneistoffgruppe
<p><b>Calcium</b>-haltige Nahrungsmittel: Milch und Milchprodukte, Calcium-angereicherte Fruchtsäfte und einige Calcium-reiche Mineralwässer</p>	<p><i>Bisphosphonate</i> wie Alendronat; <i>Gyrasehemmer</i>: Ciprofloxacin und Norfloxacin; <i>Schilddrüsenhormone</i> wie Levothyroxin; <i>Tetracycline</i> wie Doxycyclin</p>
<p><b>Klassifikation ABDA-Datenbank</b></p>	Überwachung bzw. Anpassung notwendig
<p><b>Mechanismus</b></p>	Calciumionen bilden mit den Arzneistoffen der oben aufgeführten Arzneistoffgruppen schwer resorbierbare Komplexe. Als Folge der Komplexbildung kann es zu einer verminderten Resorption des Wirkstoffs kommen. Bei den Gyrasehemmern ist eine klinisch relevante Komplexbildung mit Calciumionen nur für Ciprofloxacin und Norfloxacin beschrieben.
<p><b>Effekt</b></p>	Eine verminderte Resorption kann eine Beeinträchtigung der Wirkung in klinisch relevantem Ausmaß nach sich ziehen. Folgen dieser Interaktion können sein: <i>Schilddrüsenhormone</i> : Symptome einer Hypothyreose wie Müdigkeit, Gewichtszunahme und Kälteintoleranz. <i>Bisphosphonate</i> : Je nach Einsatzgebiet zum Beispiel verminderte Knochendichte und Hypercalciämie. <i>Gyrasehemmer und Tetracycline</i> : Verminderte antimikrobielle Wirksamkeit und damit Therapieversagen

**Fazit**

- » Die aufgeführten Arzneistoffe dürfen nicht zusammen mit Milch, Milchprodukten oder anderen Calcium-reichen Nahrungsmitteln eingenommen werden. Der Abstand zu Calcium-reichen Nahrungsmitteln sollte mindestens 2 bis 3 Stunden betragen.
- » Da auch Mineralwässer erhebliche Mengen an Calcium- und Magnesiumionen enthalten können, sollten diese Arzneistoffe mit Leitungswasser eingenommen werden.
- » Levothyroxin wird 30 bis 60 Minuten vor dem Frühstück eingenommen. Der regelmäßige Verzehr von Milchprodukten beim Frühstück ist aufgrund der regelmäßigen Überprüfung und der Dosierung der Schilddrüsenwerte nach dem TSH-Blutspiegel unproblematisch.

Nahrungsmittel	Arzneistoff / Arzneistoffgruppe
<p><b>Koffein</b>-haltige Lebensmittel: Kaffee, Tee, Cola, Mate, Energy Drinks, größere Mengen Bitterschokolade</p>	Clozapin (atyp. Neuroleptikum)
<p><b>Klassifikation ABDA-Datenbank</b></p>	Vorsichtshalber überwachen
<p><b>Mechanismus</b></p>	Die Metabolisierung von Koffein und Clozapin erfolgt über CYP1A2. Koffein selbst wirkt zudem als schwacher CYP1A2-Inhibitor. Hierdurch kann der Clozapin-Plasmaspiegel erhöht werden. Nach 5 Tagen Koffeinkarenz kann der Clozapin-Plasmaspiegel aufgrund der nicht mehr vorhandenen Enzyminhibition laut Fachinformation um etwa 50% sinken.
<p><b>Effekt</b></p>	Koffein kann die Wirkung und Nebenwirkungen von Clozapin verstärken. Bei einer Koffeinkarenz nach längerem Koffeinkonsum kann dagegen eine verminderte Wirksamkeit auftreten.

**Fazit**

- » Vorsichtshalber sollten Patienten während der Clozapin-Therapie auf konstanten Koffeinkonsum achten, um Schwankungen des Clozapin-spiegels zu vermeiden.
- » Abrupte Veränderungen des Koffeinkonsums sollten Patienten im Vorfeld mit dem behandelnden Arzt abstimmen, da eine Dosisanpassung notwendig werden kann.

**Kategorie 1:**  
**Klinisch relevant, Hinweis bei Erstverordnung**  
**bzw. Erstabgabe notwendig**

Nahrungsmittel	Arzneistoff/Arzneistoffgruppe
<b>Koffein</b> -haltige Lebensmittel: Kaffee, Tee, Cola, Mate, Energy Drinks, größere Mengen Bitterschokolade	Gyrasehemmer: Enoxacin, unter bestimmten Voraussetzungen auch Ciprofloxacin und Norfloxacin

<b>Klassifikation ABDA- Datenbank</b>	Gleichzeitige Anwendung nicht empfohlen
<b>Mechanismus</b>	Die Metabolisierung von Koffein erfolgt über CYP1A2. Einige Gyrasehemmer hemmen CYP1A2. Am stärksten interagiert Enoxacin, gefolgt von Cipro- floxacin und Norfloxacin. Die übrigen Gyrasehemmer scheinen nicht zu interagieren.
<b>Effekt</b>	Die Folge der Wirkverstärkung von Koffein sind Erregung, Unruhe, Schlaflosigkeit, Herzklopfen und Halluzinationen.

**Fazit**

- » Während der Behandlung mit Enoxacin sollte auf koffeinhaltige Nahrungsmittel verzichtet werden.
- » Patienten mit Krampfanfällen oder Herzrhythmusstörungen in der Anamnese sollten vorsichtshalber auch während der Behandlung mit Cipro- und Norfloxacin auf Kaffeekonsum verzichten.

Nahrungsmittel	Arzneistoff/Arzneistoffgruppe
<b>Fruchtsäfte</b> (Apfel-, Orange-, Grapefruitsaft (siehe hierzu auch Interaktionen mit Grapefruit))	Aliskiren, Celiprolol, Atenolol (Antihypertensiva), Fexofenadin, Bilastin (H <sub>1</sub> -Antihistaminika)

<b>Klassifikation ABDA- Datenbank</b>	Gleichzeitige Anwendung nicht empfohlen
<b>Mechanismus</b>	Die Resorption von Arzneistoffen aus dem Darm erfolgt in einigen Fällen über aktive Transporter. Hierzu gehören die Organischen-Anionen-Transporter- Peptide (OATPs). Inhaltsstoffe von Orangen-, Apfel- und Grapefruitsaft können OATPs in- hibieren und so die Resorption von Arzneistoffen vermindern. Gegenwärtig liegen nur für wenige Arzneistoffe Erkenntnisse aus klinischen Studien zur Bedeutung und dem Ausmaß dieser Wechsel- wirkung vor. Die Dauer der OATP-Inhibition ist nicht eindeutig geklärt, mit einer Hemmung über 2 bis 4 Stunden muss jedoch gerechnet werden.
<b>Effekt</b>	Apfel-, Orangen-, Grapefruitsaft können die Wirkung der aufgeführten Arzneistoffe beein- trächtigen.

**Fazit**

- » Fruchtsäfte können durch die Inhibition von OATPs die Resorption von Arzneistoffen vermindern und die Wirkung beeinträchtigen.
- » Bisher wurde nur für eine kleine Zahl an Arzneistoffen eine klinische relevante Resorptionsverminderung festgestellt.
- » Die Einnahme der aufgeführten Arzneimittel sollte mit Leitungswasser mindestens 30, besser 60 Minuten vor dem Genuss von Fruchtsäften erfolgen.

**Kategorie 1:**  
**Klinisch relevant, Hinweis bei Erstverordnung**  
**bzw. Erstabgabe notwendig**

Nahrungsmittel	Arzneistoff/Arzneistoffgruppe
<b>Gerbstoffe</b> (u.a. enthalten in Kaffee, Tee)	Eisenpräparate
<b>Klassifikation ABDA-Datenbank</b>	Überwachung bzw. Anpassung nötig
<b>Mechanismus</b>	Die in schwarzem Tee und Kaffee enthaltenen Gerbstoffe (Tannine) bilden wahrscheinlich mit Eisensalzen schwerlösliche Komplexe und vermindern so die Eisenresorption.
<b>Effekt</b>	Durch die verringerte Resorption von oral eingenommenem Eisen kann der Eisenmangel möglicherweise nicht in gewünschtem Maße ausgeglichen werden. Die unspezifischen Symptome einer Eisenmangelanämie sind z.B. Müdigkeit, Appetitlosigkeit, blasse Haut, Schwindel, Kopfschmerzen.

**Fazit**

- » Empfohlen wird die nüchterne Einnahme von Eisenpräparaten mit Leitungswasser oder mit sauren Vitamin C-haltigen Fruchtsäften möglichst 1 Stunde vor dem Frühstück oder zwischen den Mahlzeiten.
- » Zu Kaffee oder Tee sollte ein 2-stündiger Abstand eingehalten werden.
- » Falls Magen-Darm-Probleme auftreten, sollte die Einnahme allerdings aufgrund der besseren Verträglichkeit zu oder nach den Mahlzeiten erfolgen.

Nahrungsmittel	Arzneistoff/Arzneistoffgruppe
<b>Goji-Beeren</b> (Bocksdornfrüchte, Lycium barbarum) und deren Zubereitungen	Vitamin K-Antagonisten (Phenprocoumon, Warfarin)
<b>Klassifikation ABDA-Datenbank</b>	Schwerwiegende Folgen möglich – vorsichtshalber kontraindiziert
<b>Mechanismus</b>	Der Mechanismus ist nicht bekannt. Additive blutgerinnungshemmende Effekte oder eine Hemmung des Metabolismus der Vitamin K-Antagonisten kommen in Frage.
<b>Effekt</b>	Wenige Tage nach Genuss von Goji-Beeren kann es während der Behandlung mit Warfarin bzw. Phenprocoumon zu einer Verlängerung der Prothrombinzeit (Erhöhung der INR) und zu Blutungskomplikationen kommen.

**Fazit**

- » Wegen der ihnen zugesagten gesundheitsfördernden Effekte wie „Stärkung des Immunsystems und Hemmung des Alterungsprozesses“ werden Goji-Beeren zunehmend in Deutschland vermarktet, zum Beispiel als Tabletten, Tee, Saft oder Marmelade.
- » Patienten, die Vitamin K-Antagonisten einnehmen, sollen Zubereitungen mit Goji-Beeren meiden.

**Kategorie 1:**  
**Klinisch relevant, Hinweis bei Erstverordnung**  
**bzw. Erstabgabe notwendig**

Nahrungsmittel	Arzneistoff/Arzneistoffgruppe
<b>Grapefruit</b> (Citrus paradisi L.), Früchte und deren Zubereitungen	CYP3A4-Substrate  <i>Wirkungsverstärkung:</i> z. B. Calciumantagonisten vom Nifedipin-Typ, Cholesterolsynthese-Enzym-Hemmer (Atorvastatin, Lovastatin, Simvastatin), Immunsuppressiva (Ciclosporin, Tacrolimus, Everolimus und Sirolimus), Ivabradin, Ivacaftor, Lomitapid, Ranolazin, Colchicin, Terfenadin <i>Wirkungsabschwächung:</i> OATP-Substrate: Aliskiren, Bilastin, Fexofenadin, Celiprolol (evtl. Atenolol); Bioaktivierung durch CYP3A4: Cyclophosphamid, Ifosfamid
<b>Klassifikation ABDA-Datenbank</b>	Die Klassifikation von Grapefruit-Interaktionen hängt von der therapeutischen Breite und der Schwere der unerwünschten Wirkungen des jeweils betroffenen CYP3A4-Substrats ab.
<b>Mechanismus</b>	Grapefruit-Inhaltsstoffe (Naringenin, 6',7'-Dihydroxybergamottin) hemmen irreversibel CYP3A4 in der Darmwand. Hierdurch reduziert sich der First-Pass-Metabolismus von Arzneistoffen, die Substrat dieses intestinalen Enzyms sind. Als Konsequenz können die Plasmaspiegel der betroffenen Substanzen ansteigen und Nebenwirkungen auftreten. Stoffe, die durch CYP3A4 bioaktiviert werden, können dadurch weniger wirksam werden. Die Hemmung des intestinalen CYP3A4 beginnt wenige Stunden nach Einnahme von Grapefruit und kann einige Tage anhalten. Grapefruit-Inhaltsstoffe hemmen außerdem die Organischen-Anionen-Transporter-Peptide (OATP) und damit die Resorption bestimmter Arzneistoffe.
<b>Effekt</b>	Grapefruit kann die substanzspezifischen Wirkungen vieler CYP3A4-Substrate verstärken. Stoffe, die durch CYP3A4 bioaktiviert werden, und Substrate des Anionentransporters OAT2B1 werden in ihrer Wirkung durch Grapefruit beeinträchtigt.

**Fazit**

- » Während der Behandlung mit den betroffenen Arzneistoffen soll auf den Konsum von Grapefruits und Grapefruit-Zubereitungen verzichtet werden.
- » Zu Interaktionen mit Pomelo, einer Kreuzung aus Pampelmuse (Citrus maxima) und Grapefruit (Citrus paradisi), liegen nur wenigen Daten vor. Um auf der sicheren Seite zu sein, sollte auch auf diese Früchte verzichtet werden.

Nahrungsmittel	Arzneistoff/Arzneistoffgruppe
<b>Lakritze</b> (mit hohem Gehalt an Extrakt aus der Süßholzwurzel)	Antihypertensiva, insbesondere kaliuretische Diuretika
<b>Klassifikation ABDA-Datenbank</b>	Gleichzeitige Anwendung nicht empfohlen
<b>Mechanismus</b>	Echte Lakritze enthält einen Extrakt aus Süßholzwurzel (Liquiritiae radix), der relevante Mengen Glycyrrhizinsäure beinhaltet. Glycyrrhizinsäure hat eine indirekte mineralocorticoide Wirkung, die durch Hemmung des Enzyms 11 $\beta$ -Hydroxysteroid-Dehydrogenase (11 $\beta$ -HSD) hervorgerufen wird. Als Folge kann es zu einem erhöhten renalen Verlust an Kalium, einer verstärkten renalen Rückresorption von Kochsalz und Wasser sowie einem sich daraus ergebenden Blutdruckanstieg kommen.
<b>Effekt</b>	Durch Lakritze kann insbesondere in Kombination mit kaliuretischen Diuretika eine Hypokaliämie hervorgerufen werden. Symptome der Hypokaliämie (Serum-Konzentration <3,5 mmol/l) sind Muskelschwäche, Hyporeflexie, Somnolenz und typische EKG-Veränderungen mit der Gefahr von Herzrhythmusstörungen. Zudem ist ein Blutdruckanstieg möglich.

**Fazit**

- » Der Konsum von Lakritze mit hohem Gehalt an Süßholzwurzelextrakt kann zu einem relevanten Abfall der Kaliumspiegel und einer Steigerung des Blutdrucks führen.
- » Bei Hypertonikern kann der antihypertensive Effekt der Therapie reduziert und der kaliuretische Effekt von Diuretika potenziert werden.
- » Hypertoniker sollten Lakritze nur in Maßen oder gar nicht zu sich nehmen.

**Kategorie 1:**  
**Klinisch relevant, Hinweis bei Erstverordnung**  
**bzw. Erstabgabe notwendig**

Nahrungsmittel	Arzneistoff/Arzneistoffgruppe
<p><b>Tyramin</b>-haltige Nahrungsmittel: Tyramin entsteht aus Tyrosin in Nahrungsmitteln, die fermentiert, getrocknet, geräuchert, gepökelt oder über längere Zeit gelagert werden bzw. überreif oder verdorben sind. Beispiele für Tyramin-reiche Nahrungsmittel sind Käse, Salami, alkoholische Getränke sowie Soja- und anderen Würzsoßen, Suppenwürfel und Tütensuppen.</p>	<p>Monoaminoxidase-Hemmer (MAO-Hemmer):</p> <p><i>Nicht-selektive MAO-Hemmer:</i>            Tranylcypromin (Antidepressivum), Linezolid (Antibiotikum), Procarbazin (Zytostatikum)</p> <p><i>Selektive MAO-Hemmer:</i>            Moclobemid (Antidepressivum), Rasagilin und Seleglin (Parkinson-Therapeutika)</p>

<p><b>Klassifikation ABDA-Datenbank</b></p>	<p><i>Nicht-selektive-MAO-Hemmer:</i> Schwerwiegende Folgen wahrscheinlich – kontraindiziert</p> <p><i>Selektive MAO-Hemmer:</i> Vorsichtshalber überwachen</p>
<p><b>Mechanismus</b></p>	<p>Durch die Hemmung der Monoaminoxidase wird der Abbau von Monoaminen (Noradrenalin) in Leber und Darm sowie intraneuronal verhindert. Noradrenalin kann dann nur durch Wiederaufnahme in die präsynaptischen Speichervesikel inaktiviert werden, sodass sich die Menge des gespeicherten Noradrenalins erhöht. Das indirekte Sympathomimetikum Tyramin kann dann große Mengen an Noradrenalin freisetzen. Eine überschießende sympathomimetische Wirkung ist die Folge (Cheese-Effekt).</p>
<p><b>Effekt</b></p>	<p><i>Die nicht-selektiven MAO-Hemmer Tranylcypromin und Procarbazin:</i> Tyraminreiche Lebensmittel können Kopfschmerzen, Fieber, Blutdruckanstieg und hypertensive Krisen mit der Gefahr von Hirnblutungen und Organschäden auslösen. <i>Linezolid und Moclobemid:</i> Tyraminreiche Lebensmittel können in seltenen Fällen einen Blutdruckanstieg auslösen.</p>

**Fazit**

- » Bei Einnahme der nicht-selektiven MAO-Hemmer Tranylcypromin und Procarbazin sollten Nahrungsmittel mit hohem Tyramingehalt gemieden werden (siehe hierzu auch die Fachinformationen). Frisch zubereitete Speisen aus frischen Zutaten sind ratsam.
- » Bei Einnahme von Linezolid und Moclobemid sollten keine größeren Mengen Tyramin-reicher Nahrung konsumiert werden.
- » Die selektiven MAO-Hemmer Selegilin und Rasagilin interagieren alleine nicht in klinisch relevantem Ausmaß mit Tyramin. In Kombination mit Moclobemid sollen vorsichtshalber Tyramin-haltige Nahrungsmittel nicht konsumiert werden.

Nahrungsmittel	Arzneistoff/Arzneistoffgruppe
<p><b>Vitamin K</b>-haltige Nahrungsmittel: Vitamin K ist in Gemüse wie Blattsalat, Spinat, Brokkoli und verschiedenen Kohlsorten enthalten. Eine Liste der Deutschen Herzstiftung mit genauen Angaben zur Vitamin K-Menge in Gemüse und anderen Lebensmitteln findet sich unter: <a href="http://www.herzstiftung.de/pdf/Vitamin_K-in-Gemuese.pdf">www.herzstiftung.de/pdf/Vitamin K-in-Gemuese.pdf</a></p>	<p>Vitamin K-Antagonisten (Phenprocoumon, Warfarin)</p>

<p><b>Klassifikation ABDA-Datenbank</b></p>	<p>Vorsichtshalber überwachen</p>
<p><b>Mechanismus</b></p>	<p>Vitamin K wird für die Bildung von Gerinnungsfaktoren benötigt. Vitamin K-Antagonisten hemmen die Vitamin K-abhängige Carboxylierung von Vorstufen der Gerinnungsfaktoren. Eine Vitamin K-reiche Ernährung kann die Wirkung der Vitamin K-Antagonisten abschwächen, da sie als Gegenspieler des Vitamin K bei der Synthese von Gerinnungsfaktoren wirken. Wegen der langen Halbwertszeiten der Gerinnungsfaktoren werden Änderungen im Vitamin K-Status erst mit Verzögerung manifest.</p>
<p><b>Effekt</b></p>	<p>Schwankungen der Blutgerinnung können auftreten, wenn im Laufe mehrerer Tage im Vergleich zu den Tagen zuvor erhöhte oder erniedrigte Mengen an Vitamin K aufgenommen werden. Die blutgerinnungshemmende Wirkung der Vitamin K-Antagonisten kann durch einen vermehrten Verzehr von Vitamin K-haltigen Nahrungsmitteln abgeschwächt werden. Eine ungenügende Antikoagulation mit erhöhtem Thromboembolie-Risiko ist möglich. Bei einem reduzierten Verzehr von Vitamin K-haltigen Nahrungsmitteln kann die blutgerinnungshemmende Wirkung der Vitamin K-Antagonisten verstärkt werden. Eine verstärkte Antikoagulation mit erhöhtem Blutungs-Risiko ist möglich.</p>

**Fazit**

- » Patienten, die Phenprocoumon oder Warfarin einnehmen, sollten darauf achten, jeden Tag eine möglichst ähnliche Menge an Vitamin K zu sich zu nehmen.
- » Abrupte Veränderungen ihrer Ernährungsgewohnheiten sollten Patienten im Vorfeld mit dem behandelnden Arzt abstimmen.

## ALKOHOL

Alkohol interagiert auf sehr unterschiedliche Weise mit vielen verschiedenen Arzneimitteln. Es treten pharmakokinetische und pharmakodynamische Wechselwirkungen auf.

### Pharmakokinetische Interaktionen

#### **Veränderung der Kinetik von Ethanol oder seiner Metabolite durch andere Arzneistoffe**

Ethanol wird vor allem in der Leber, aber auch im Gastrointestinaltrakt durch Alkoholdehydrogenasen zunächst zu Acetaldehyd und anschließend durch die Aldehyddehydrogenase zu Acetat metabolisiert.

#### » **Gehemmter Alkoholabbau**

Verapamil und Gallopamil sowie Ranitidin können den Alkoholabbau hemmen. Das Ausmaß der Hemmung ist allerdings von vielen weiteren Faktoren abhängig (Geschlecht, Alter, Alkoholmenge und -konzentration, Tageszeit, Einnahme von Mahlzeiten). Auch die Tuberkulosemittel Isoniazid und Protionamid hemmen den Alkoholabbau. Bei Isoniazid kann durch regelmäßigen Alkoholkonsum auch dessen Hepatotoxizität verstärkt werden, bei Protionamid anscheinend auch dessen krampfauslösende Wirkung.

#### » **Der Disulfiram-Effekt**

Während einer Therapie mit Disulfiram (nicht mehr im Handel) kann es einige Minuten nach Alkoholzufuhr zu Flush, Übelkeit, Kopfschmerzen, Schwindel, Diarrhö, Atemnot, Tachykardie, Blutdruckabfall oder -anstieg kommen. Disulfiram, das als Entwöhnungsmittel bei Alkoholabhängigkeit angewendet werden kann, hemmt die Aldehyddehydrogenase. Hieraus resultieren erhöhte Acetaldehyd-Plasmakonzentrationen, die für die genannten Symptome verantwortlich sind. In geringerem Maße wird die Aldehyddehydrogenase auch durch Griseofulvin, Nifuratel, Nitroimidazole wie Metronidazol sowie wahrscheinlich Procarbazin gehemmt. Auch hier kann der Disulfiram-Effekt auftreten.

#### **Veränderung der Kinetik von Arzneistoffen durch Ethanol**

Besonders bei höheren Blutalkohol-Konzentrationen wird Alkohol nicht nur über die Alkoholdehydrogenase, sondern auch durch das „mikrosomale Ethanol-oxidierende System“ (MEOS) in der Leber metabolisiert. Je größer die aufgenommene Menge, desto größer der durch MEOS metabolisierte Anteil. Wesentlicher Bestandteil des MEOS ist CYP2E1. Dieses ist induzierbar: Langdauernder Alkoholkonsum in größeren Mengen kann die Aktivität von CYP2E1 auf das Vier- bis Zehnfache erhöhen. Die akute Zufuhr großer Ethanolmengen kann CYP2E1 kompetitiv hemmen.

Der Genuss von Alkohol während einer Behandlung der Entzugssymptome mit Clomethiazol kann lebensbedrohlich sein: kardiovaskuläre Depression, schwere Hypotonie, Atemdepression, Hypothermie und Hypersalivation. Akute Alkoholzufuhr hemmt den First-pass-Metabolismus von Clomethiazol. Darüber hinaus addieren sich die zentral-depressiven Wirkungen von Alkohol und Clomethiazol. Bei Leberzirrhose infolge Alkohol-Abusus ist der First-pass-Metabolismus weiter vermindert.

Die akute Aufnahme großer Alkoholmengen kann die Metabolisierung der Vitamin K-Antagonisten (Phenprocoumon, Warfarin) hemmen und damit deren Wirkung verstärken. Eine chronische Aufnahme schwächt dagegen die Wirkung ab, da in diesem Fall CYP2E1 induziert wird.

Auch bei der Interaktion zwischen Paracetamol und Alkohol ist zwischen chronischem Alkoholkonsum und gelegentlichem, moderaten Alkoholkonsum zu unterscheiden. Bei chronischem Alkoholkonsum kann eine erhöhte Menge lebertoxischer Paracetamol-Metabolite gebildet werden. Fallberichte beschreiben schwere Leberschädigungen nach Einnahme moderater Paracetamol-Dosen bei alkoholabhängigen Patienten. Daher ist bei chronischem Alkoholkonsum Vorsicht geboten. Bei NSAR als alternatives Schmerzmittel ist die Erhöhung des Ulcusrisiko bei chronischem Alkoholkonsum zu berücksichtigen. Eine akute moderate Alkoholzufuhr erhöht das Risiko für Paracetamol-bedingte Lebertoxizität bei Bestimmungsgemäßen Gebrauch nicht.

### Pharmakodynamische Interaktionen

#### » **Verstärkung hepatotoxischer Effekte:**

Methotrexat und Isoniazid erhöhen in Abhängigkeit von der Dosierung und der Therapiedauer das Risiko von Leberschäden bei regelmäßigem Alkoholgenuss. Dies trifft auch auf das Zytostatikum Trabectedin zu.

#### » **Verstärkte zentraldämpfende Wirkungen:**

Während einer Behandlung mit zentraldämpfenden Pharmaka (z.B. sedierende Antiepileptika, Anticholinergika, Cannabinoide, Dopaminantagonisten, Opioidanalgetika, Antidepressiva, Benzodiazepine, sedierende Antihistaminika, Neuroleptika, Chloralhydrat) ruft Alkohol eine verstärkte Sedierung, Benommenheit und verminderte Aufmerksamkeit hervor: selten können lebensbedrohliche Atemdepressionen und kardiovaskuläre Effekte auftreten.

### **Verstärkung anderer unerwünschter Effekte:**

- » Größere Alkoholmengen während der Behandlung mit Metformin erhöhen die Gefahr einer lebensbedrohlichen Laktatazidose: Erbrechen, Durchfall und Bauchschmerzen, Muskelschmerzen, Hyperventilation, Durst, Lethargie und Koma. Biguanide vermindern die Gluconeogenese, u. a. aus Lactat. Außerdem entsteht durch vermehrte anaerobe Glykolyse mehr Lactat, das darüber hinaus in der Leber langsamer abgebaut wird.
- » Sowohl akuter als auch chronischer Alkoholgenuss kann die ulzerogenen Wirkungen der nicht-steroidalen Antiphlogistika (NSAR) additiv verstärken und die Neigung zu gastrointestinalen Blutungen steigern.
- » Während einer Behandlung mit Nitraten wie Glyceroltrinitrat kann Alkohol durch die additive Gefäßdilatation das Risiko von orthostatischen Blutdruckabfällen mit Kollapsneigung steigern.
- » Während einer Therapie mit Dopaminagonisten wie Bromocriptin oder anderen Mutterkornalkaloid-Derivaten sowie Amantadin kann Alkohol in Einzelfällen Bauchschmerzen, Übelkeit und Hypotonie oder Hypertonie hervorrufen. Möglicherweise erhöht Alkohol die Sensibilität der Dopamin-Rezeptoren und damit die entsprechenden unerwünschten Effekte der Dopaminagonisten.
- » Bei bis zu 10 % der Neurodermitis-Patienten, die mit Tacrolimus- oder Pimecrolimus-Salben behandelt werden, tritt etwa 10 Minuten nach Aufnahme auch geringer Alkoholmengen meist im Gesicht eine Hautrötung oder -reizung (Flush) mit Exanthem, Brennen, Juckreiz oder Schwellung auf, die nach 1 bis 2 Stunden wieder abklingt. Der Mechanismus dieser Wechselwirkung ist nicht bekannt.
- » Bei Einnahme von Alkohol während einer Acitretin-Therapie kann daraus ein Ethylester Etretinat gebildet werden. Etretinat wird auf Grund seiner hohen Lipophilie im Fettgewebe gespeichert und daraus sehr langsam freigesetzt, sodass sein teratogener Effekt sehr lange anhalten kann.
- » Alkohol kann Hypoglykämien mit zeitlicher Verzögerung verstärken oder auslösen. Bezüglich des Alkoholkonsums gelten für Diabetiker die gleichen Empfehlungen wie für Nicht-Diabetiker. Diabetiker sollten Alkohol allerdings nur zu einer kohlenhydrathaltigen Mahlzeit trinken, um Hypoglykämien zu vermeiden.

### **Empfehlungen zum Alkoholkonsum während einer Arzneimitteltherapie**

Es gibt durchaus Arzneimittel, die sich mit moderaten Mengen Alkohol vertragen. Bei Arzneimitteln, die sich nicht mit Alkohol vertragen, sollte kein oder nur sehr wenig Alkohol getrunken werden. Bei diesen Arzneimitteln sollte der Patient bei Erstverordnung bzw. Erstabgabe in der Apotheke einen entsprechenden Hinweis erhalten.

Bei folgenden Arzneistoffgruppen und Arzneistoffen sollten Patienten zu der Interaktion mit Alkohol informiert werden:

<b>Arzneimittel</b>	<b>Maßnahme</b>
Clomethiazol	Alkohol strikt meiden
Acitretin	Frauen im gebärfähigen Alter: während der Behandlung und zwei Monate danach Alkohol strikt meiden
Methotrexat, Trabectedin, Isoniazid, Protionamid	Alkohol möglichst meiden, vor allem aber nicht regelmäßig zuführen
Vitamin K-Antagonisten, nicht-steroidale Antiphlogistika (NSAR), Nitrate	Gelegentlich moderate Alkoholmengen (100–200 ml Wein/250–500 ml Bier pro Tag) möglich
Griseofulvin, Nifuratel, Imidazol-Derivate (z. B. Metronidazol), Procarbazin, Tacrolimus- und Pimecrolimus-Salben, Dopaminagonisten (z. B. Bromocriptin, Amantadin)	Patienten auf die jeweiligen Unverträglichkeitsreaktionen mit Alkohol aufmerksam machen; Alkohol möglichst meiden
Verapamil, Gallopamil, Ranitidin	Patienten auf möglicherweise erhöhte Blutalkoholkonzentrationen hinweisen
Zentraldämpfende Arzneimittel (sedierende Antiepileptika, Anticholinergika, Cannabinoide, Opioidanalgetika, Antidepressiva, Benzodiazepine, sedierende Antihistaminika, Neuroleptika, Chloralhydrat)	Patienten darauf hinweisen, dass schon geringe Alkoholmengen Benommenheit hervorrufen und die Konzentrationsfähigkeit beeinträchtigen können; keinesfalls größere Alkoholmengen zuführen

## TABAKRAUCH

Tabakrauch kann über pharmakokinetische und pharmakodynamische Mechanismen zu Wechselwirkungen mit Arzneimitteln führen.

### Pharmakokinetische Wechselwirkungen

#### **Mechanismus**

Der Tabakrauch herkömmlicher Zigaretten enthält unterschiedliche polyaromatische Kohlenwasserstoff-Verbindungen, die beim Rauchen resorbiert werden. Diese Verbindungen sind nicht nur für die karzinogene Wirkung des Tabakrauchs mit verantwortlich, sie induzieren auch CYP1A2 und die Uridin-5'-Diphosphat-Glucuronyltransferase.

#### **Wirkung**

Infolge der Enzyminduktion können bei Rauchern zur Einstellung bei Therapiebeginn deutlich höhere Dosen von Arzneistoffen, die über CYP1A2 verstoffwechselt werden, erforderlich sein. Andererseits kann es in den Tagen und Wochen nach einer plötzlichen Raucherentzug aufgrund der fehlenden Enzyminduktion zu Plasmaspiegelerhöhungen der betroffenen Arzneimittel und infolgedessen auch vermehrt zu Nebenwirkungen kommen. Die betroffenen Arzneistoffe sind in der nebenstehenden Tabelle aufgeführt.

#### **Ab wie vielen Zigaretten ist eine Wechselwirkung zu erwarten?**

Die genaue Anzahl an Zigaretten, die geraucht werden muss, um eine klinisch relevante Enzyminduktion zu erzielen, ist nicht bekannt und variiert voraussichtlich auch interindividuell. Einzelne Untersuchungen deuten darauf hin, dass bereits bei einer täglichen Menge von ca. sieben Zigaretten eine relevante Plasmaspiegelveränderung auftreten kann.

### Pharmakodynamische Interaktionen

Es ist bekannt, dass die Einnahme oraler kombinierter hormoneller Kontrazeptiva das Risiko für thromboembolische Ereignisse wie tiefe Beinvenenthrombosen, Herzinfarkt oder Schlaganfall erhöhen kann. Die Anwendung dieser Präparate bei Raucherinnen führt darüber hinaus zu einer additiven Zunahme des Thromboembolierisikos. Anwenderinnen hormonaler Kontrazeptiva sollte daher dringend geraten werden, nicht zu rauchen.

Rauchen stellt zudem einen zentralen kardiovaskulären Risikofaktor dar, der sich negativ auf die Entwicklung von Spätschäden und die Prognose einer Reihe von Krankheiten wie bspw. Diabetes mellitus Typ II, Fettstoffwechselstörungen oder Hypertonie auswirkt. Rauchen verursacht dabei eine leichte, vorübergehende Blutdruck-erhöhung.

Wesentlicher in diesem Zusammenhang sind jedoch die durch das Rauchen induzierten Endothel-Schädigungen der Blutgefäße, die in der Summe die Entstehung von Arteriosklerose begünstigen.

#### **Fazit**

Es empfiehlt sich, die Rauchgewohnheiten der Patienten bei Therapiebeginn mit einem der in der Tabelle 1 genannten Arzneistoffe wie auch bei einer geplanten Tabakentwöhnung zu berücksichtigen. Die pharmakodynamischen Effekte des Rauchens sollten bei der Beratung von Patientinnen zu Verhütungsfragen ebenso Berücksichtigung finden wie bei Patienten mit kardiovaskulären Grunderkrankungen.

### **Arzneistoffe, die mit Tabakrauch interagieren**

<b>Arzneimittel</b>	<b>Kommentar</b>
Agomelatin	Klinische Relevanz unklar, Wechselwirkung möglich
Chinin	Eine Dosisanpassung kann notwendig sein
Clozapin	Eine Dosisanpassung kann notwendig sein
Cinalcacet	Eine Dosisanpassung kann notwendig sein
Duloxetin	Eine Dosisanpassung kann notwendig sein
Erlotinib	Wahrscheinlich keine klinische Relevanz
Flecainid	Wechselwirkung möglich, Bedeutung unklar
Fluvoxamin	Wahrscheinlich keine Dosisanpassung notwendig
Haloperidol	Eine Dosisanpassung kann notwendig sein
Melatonin	Klinische Relevanz unklar, Wechselwirkung möglich
Olanzapin	Wahrscheinlich keine Dosisanpassung notwendig, vorsichtshalber überwachen
Rasagillin	Eine Dosisanpassung kann notwendig sein
Ropinirol	Eine Dosisanpassung kann notwendig sein
Theophyllin	Eine Dosisanpassung kann notwendig sein, Achtung: enge therapeutische Breite

**Kategorie 2:**  
**Interaktion ohne, mit geringer oder unklarer Relevanz**

Nahrungsmittel	Arzneistoff / Arzneistoffgruppe
<b>Cranberry</b> (Moosbeere, Vaccinium macrocarpon) – Früchte und deren Zubereitungen	Vitamin K-Antagonisten (Phenprocoumon, Warfarin)
<b>Klassifikation ABDA-Datenbank</b>	Nicht gelistet
<b>Mechanismus</b>	Basierend auf einigen Fallberichten wird in den USA vor der gemeinsamen Gabe von Cranberry-Saft und Warfarin gewarnt. Begründet wird dies mit einem möglicherweise erhöhten Blutungsrisiko. Unstrittig ist, dass Cranberry-Saft in vitro eine Hemmung von CYP3A4 und CYP2C9 zeigt. Die Mehrzahl der kontrollierten klinischen Studien konnten jedoch zeigen, dass die gemeinsame Einnahme von Warfarin (CYP2C9 Substrat) und Cranberry-Saft in vivo zu keiner Veränderung der Plasmaspiegel führt. Auch ein möglicher additiver pharmakodynamischer Effekt von Cranberry-Saft auf die blutgerinnungshemmende Wirkung von Warfarin konnte mehrheitlich nicht nachgewiesen werden.
<b>Effekt</b>	Wahrscheinlich keine Wechselwirkung - theoretisch denkbar: erhöhtes Blutungsrisiko

**Fazit**

- » Die Mehrheit der verfügbaren klinischen Studien konnte keine Interaktion zwischen Cranberry-Saft und Vitamin K-Antagonisten finden, eine zweifelsfreie Bewertung ist derzeit aber nicht möglich.
- » Bei den Fallberichten zu Blutungen bei Warfarin-Patienten, die Cranberry-Saft konsumiert hatten, ist ein kausaler Zusammenhang zweifelhaft.
- » Ein exzessiv hoher Konsum von Cranberry-Saft sollte bei Einnahme von Vitamin K-Antagonisten vorsichtshalber vermieden werden, bis umfangreichere klinische Daten vorliegen.
- » Eine standardisierte Beratung von Patienten zu dieser potentiell möglichen Interaktion ist bei der Erstabgabe nicht erforderlich.

Nahrungsmittel	Arzneistoff / Arzneistoffgruppe
<b>Gerbstoffe</b> (u.a. enthalten in Kaffee, Tee)	Neuroleptika wie Haloperidol, Melperon, Chlorprothixen
<b>Klassifikation ABDA-Datenbank</b>	In der Regel keine Maßnahmen erforderlich
<b>Mechanismus</b>	Die in schwarzem Tee und Kaffee enthaltenen Gerbstoffe (Tannine) bilden in vitro mit Neuroleptika schwer resorbierbare Komplexe. Diese Komplexe lösen sich jedoch im sauren Magenmilieu wieder. Folglich kann der Wirkstoff resorbiert werden, ohne dass die Gerbstoffe einen merklichen Einfluss auf die Plasmakonzentration der Neuroleptika haben.
<b>Effekt</b>	Da sich die Komplexe im sauren Milieu lösen, tritt keine verminderte Wirkung der Neuroleptika auf.

**Fazit**

- » Der Effekt der Komplexbildung zwischen Gerbstoffen und Neuroleptika kann in vitro beobachtet werden, ist aber ohne klinische Relevanz.
- » Auch wenn einige Fachinformationen vorsichtshalber den Verzicht auf Kaffee und Tee empfehlen, ist bei der aktuellen Datenlage kein standardisierter Hinweis bei der Erstabgabe erforderlich.
- » Bei Clozapin ist die Interaktion mit Koffein zu beachten (siehe Seite 11)

**Kategorie 2:**  
**Interaktion ohne, mit geringer oder unklarer Relevanz**

Nahrungsmittel	Arzneistoff / Arzneistoffgruppe
<b>Grüner Tee</b> oder Präparate mit einem Extrakt daraus	Substrate von Organo-Anion-Transporter-Proteinen (OATP) wie Nadolol (Betablocker)
<b>Klassifikation ABDA-Datenbank</b>	Nicht gelistet (Nadolol ist in Deutschland nicht im Handel)
<b>Mechanismus</b>	Grüner Tee kann offenbar die Resorption von bestimmten Arzneistoffen aus dem Darm in die Enterozyten der Darmwand und in Hepatozyten vermindern. In einer Studie mit 10 gesunden Probanden wurde die Plasmakonzentration des Betablockers Nadolol nach 14-tägigem Konsum von 700 ml Grüntee täglich untersucht. Nach dem Grünteeegenuss lag der Nadololspiegel im Blut der Testpersonen rund 85 Prozent unter dem Vergleichswert. In Zellkulturen blockieren Inhaltsstoffe des grünen Tees den Organo-Anion-Transporter OATP1A2, der Arzneistoffe vom Darm in die Enterozyten transportiert. Nicht geklärt ist, wie lange die Blockade des Transportsystems durch den grünen Tee anhält.
<b>Effekt</b>	Nach dem Grünteeegenuss lag der Nadololspiegel im Blut etwa 85 Prozent niedriger als nach Trinken von Wasser. Die senkende Wirkung von Nadolol auf den systolischen Blutdruck war bei Grünteeegenuss deutlich vermindert.

**Fazit**

- » Interaktionen mit grünem Tee sind wenig erforscht.
- » Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass grüner Tee auch die Aufnahme anderer Medikamente hemmt, dies muss jedoch in weiteren Studien untersucht werden.
- » Für andere OATP-Substrate liegen gegenwärtig keine Erkenntnisse zu einer Interaktion vor. Ein standardisierter Hinweis zur Vermeidung des Genusses von grünem Tee ist bei der aktuellen Studienlage nicht notwendig.

Nahrungsmittel	Arzneistoff / Arzneistoffgruppe
<b>Grillgerichte</b> (enthalten polyzyklische Kohlenwasserstoffe)	Theophyllin und andere Arzneistoffe, die vor allem über CYP1A2 metabolisiert werden (u. a. Zolmitriptan)
<b>Klassifikation ABDA-Datenbank</b>	Überwachung bzw. Anpassung notwendig (Monographie bezieht sich auf polyzyklische Kohlenwasserstoffe im Tabakrauch und in Grillgerichten)
<b>Mechanismus</b>	Polyzyklische Kohlenwasserstoffe (Benzpyrene) induzieren CYP1A2. Dieses Enzym ist maßgeblich am Abbau von Theophyllin beteiligt. Eine Induktion von CYP1A2 kann zu erniedrigten Plasmakonzentrationen von Theophyllin führen. In einer Untersuchung bei Personen, die über 7 Tage Grillgerichte vom Holzkohलगrill aßen, wurde eine im Schnitt um 22 % verminderte Theophyllin-Halbwertszeit gefunden. In einer anderen Studie war die Aktivität von CYP1A2 nach Verzehr von Grillfleisch vom Holzkohलगrill über 7 Tagen um das 1,9-fache erhöht.
<b>Effekt</b>	Patienten, die exzessiv Grillfleisch vom Holzkohलगrill konsumieren, benötigen eventuell erhöhte Theophyllin-Dosen. Fällt die Induktion von CYP1A2 durch polyzyklische Kohlenwasserstoffe weg, kann es zur Theophyllin-Überdosierung mit Herzklopfen, Tachykardie, Erbrechen, Unruhe und Schwindel kommen. Am Ende der Grillsaison kann es daher sein, dass die Theophyllin-Dosis allmählich vermindert werden muss.

**Fazit**

- » Zu dieser Interaktion liegen nur wenige ältere Studien mit wenigen Probanden vor.
- » Die Wahrscheinlichkeit eines gleichzeitigen exzessiven Genusses von Grillfleisch vom Holzkohलगrill über längere Zeit und einer chronischen Therapie mit Theophyllin ist relativ gering.
- » Daher erscheint eine standardisierte Beratung von Patienten zu dieser möglichen Interaktion nicht erforderlich.

## IMPRESSUM

### Herausgeber:

ABDA – Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände  
Jägerstraße 49/50  
10117 Berlin

Tel.: 030 40004-0  
Fax: 030 40004-598

E-Mail: [abda@abda.aponet.de](mailto:abda@abda.aponet.de)

### Vertreten durch:

Geschäftsführender Vorstand der ABDA  
Präsident: Friedemann Schmidt, Leipzig  
Vizepräsident: Mathias Arnold, Halle

### Verantwortlich für den Inhalt:

Dr. Reiner Kern  
Leiter Kommunikation  
Pressesprecher  
ABDA – Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände  
Jägerstraße 49/50  
10117 Berlin

Tel.: 030 40004-132  
Fax: 030 40004-133

E-Mail: [pressestelle@abda.aponet.de](mailto:pressestelle@abda.aponet.de)

Die in der vorliegenden Broschüre wiedergegebenen Informationen und Empfehlungen wurden nach bestem Wissen und Gewissen zusammengestellt. Berücksichtigt wurden Interaktionen von möglicher klinischer Relevanz sowie häufig in der Literatur diskutierte.

Für Vollständigkeit und Richtigkeit kann dennoch keine Gewähr übernommen werden.



ABDA – Bundesvereinigung  
Deutscher Apothekerverbände  
Jägerstraße 49/50  
10117 Berlin

[www.abda.de](http://www.abda.de)