

Mikronährstoffe und Medikamente

Arzneimittel und Mikronährstoffe – Medikationsorientierte Supplementierung

Interaktionsebenen von Arzneimitteln und Mikronährstoffen

Arzneimittel und Mikronährstoffe benutzen im menschlichen Organismus bei der Absorption, Metabolisierung und Elimination die gleichen Transport- und Stoffwechselwege. Werden ein oder mehrere Arzneimittel eingenommen besteht daher immer das Risiko für Interaktionen mit dem Stoffwechsel essenzieller Mikronährstoffe. Dadurch kann sowohl die Wirkung eines Arzneimittels als auch die physiologische Funktion eines Vitamins oder Mineralstoffs gestört werden.

Eine Beeinträchtigung des Mikronährstoffstatus bleibt langfristig im Intermediärstoffwechsel nicht ohne Folgen, da kaum ein physiologischer Prozess unseres Körpers ohne die Beteiligung eines dieser Biokatalysatoren abläuft. Im Hinblick auf die Häufigkeit und die stetig wachsende Anzahl von Arzneimitteln sollten vor allem die negativen Auswirkungen der Pharmakotherapie auf den Mikronährstoffhaushalt stärker als bisher beachtet und durch gezielte Intervention die potentiellen gesundheitlichen Risiken für den Patienten verringert werden. Neben der Verlaufs- und Therapiebeurteilung der Pharmakotherapie bietet hierbei die moderne Labordiagnostik effiziente und innovative Möglichkeiten den Mikronährstoffstatus eines Patienten zu objektivieren.

Der Mikronährstoffhaushalt eines gesunden Menschen mit ausgewogener Ernährung wird durch die kurzfristige Einnahme eines Medikaments in der Regel nicht beeinflusst. Bei bereits bestehender unzureichender Nährstoffversorgung sowie bei Langzeit- und Polypharmakotherapie sind Wechselwirkungen zwischen Mikronährstoffen und Arzneimitteln durchaus relevant und sollten daher schon in der Planungsphase in die diagnostischen und therapeutischen Entscheidungen einfließen. Insbesondere für chronisch Kranke (Dauermedikation) und Senioren (Multimorbidität, Polypharmakotherapie) sowie Patienten, die sich ohne Rat des Apothekers oder Arztes selbst therapieren, besteht ein erhöhtes Risiko für arzneimittelinduzierte Störungen des Mikronährstoffstatus.

Medikationsorientierte Supplementierung

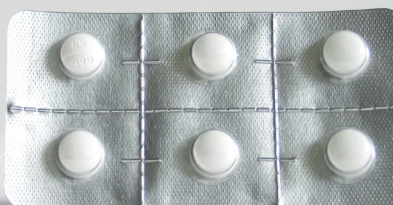
Die medikationsorientierte Supplementierung von Vitaminen, Mineralstoffen und anderen bioaktiven Mikronährstoffen ist ein wichtiger pathogenetisch begründeter Ansatzpunkt, der dazu beitragen kann die Therapiemöglichkeiten ernährungsassoziierter Erkrankungen zu erweitern, mit dem Ziel der Minimierung der Krankheitsrisiken und der Verbesserung der Lebensqualität. So kann beispielsweise eine spezifische, an das Krankheitsstadium und die Chemotherapie angepasste Supplementierung von Selen die Nebenwirkungsrate tumordestraktiver Massnahmen verringern und deren Effektivität durch eine bessere Compliance steigern.

Orale Antidiabetika

• Metformin und Vitamin B12

Metformin wird vor allem in der Therapie übergewichtiger Typ-2- Diabetiker eingesetzt, da es im Gegensatz zu den insulinotropen Antidiabetika in der Regel keine Gewichts Zunahme und/oder hypoglykämischen Attacken auslöst.

Die Interaktionen zwischen Arzneimitteln und Mikronährstoffen sind vielfältig, ihrer Bedeutung wird allerdings in der medizinischen und pharmazeutischen Praxis zu wenig Aufmerksamkeit geschenkt. Angesichts einer immer umfangreicher werdenden Pharmakotherapie mit einer stetig wachsenden Anzahl von Arzneimitteln kommt ihrer Häufigkeit eine immer grössere klinische Relevanz zu.



Metforminhaltige Präparate (Auswahl)

Glucophage

Metformin-ratiopharm

Siofor

Meglucon/Metformin HEXAL

Metformin STADA

In früheren klinischen Studien wurde immer wieder beobachtet, dass es unter der Langzeittherapie mit Metformin zu einer Vitamin B12-Malabsorption und zu einem Abfall der Vitamin B12-Serumspiegel um bis zu 30% kam.

Metformin und Vitamin B12

Metformininduzierte Störungen der Vitamin B12-Resorption

Mechanismus

Metformin verringert die intestinale Verfügbarkeit der zur Absorption von Vitamin B12 notwendigen freien Kalziumionen und antagonisiert damit die Kalzium-abhängige Rezeptor-vermittelte Endozytose des Intrinsic-Factor-Vitamin B12-Komplexes im terminalen Ileum.

Folgen

Abfall der Vitamin B12-Serumspiegel (Mangel: < 300 ng/l bzw. 222 pmol/l; Serum-Methylmalonsäure > 372 nmol/l); Hyperhomocysteinämie ($\geq 10 \mu\text{mol/l}$); auch der Folsäure-Status kann durch Metformin verschlechtert werden; neuropsychiatrische (z.B. Beeinträchtigung der geistigen Leistungsfähigkeit, depressive Verstimmungen, Demenzen) und neurologische Störungen (z.B. Neuropathien).

Hinweis

Unter der Langzeittherapie mit dem Biguanid Metformin sollte regelmässig Vitamin B12 (50 bis 400 $\mu\text{g/d}$) zusammen mit Folsäure und Vitamin B6 supplementiert werden. Älteren Personen (≥ 60 Jahre), die häufig unter einer atrophischen Gastritis leiden wird eine Vitamin B12-Supplementierung von wenigstens 100 μg pro Tag (besser: 1000 μg i.m., alle 3–6 Monate) empfohlen.

Diese Daten werden durch eine chinesische Studie bekräftigt. In dieser Fall-Kontroll-Studie wurden 155 Diabetiker, die unter der Therapie mit Metformin einen Vitamin B12-Mangel entwickelt hatten (durchschnittliche Vitamin B12-Serumspiegel $148,6 \pm 40,4 \text{ pg/ml}$ [$110 \pm 30 \text{ pmol/l}$]) mit 310 Kontrollpersonen verglichen, die unter der entsprechenden Medikation keinen Mangel an Vitamin B12 aufwiesen. Dabei ergab sich nach Angleichung möglicher Einflussfaktoren eine statistisch signifikante Korrelation zwischen der Dauer und Dosis der Metformintherapie und eine Mangel an Vitamin B12. Jede Dosissteigerung um 1g/d erhöhte das Risiko für einen Vitamin B12-Mangel um mehr als das 2-fache (Odds-Ratio 2,88; 95%-Konfidenzintervall, 2,15-3,87; $p < 0,001$). Verglichen mit einer Therapiedauer von weniger als drei Jahren, war die Odds-Ratio bei einer Therapiedauer von drei Jahren und mehr 2,39 (95%-Konfidenzintervall, 1,46-3,91; $p = 0,001$). Ähnliche

Referenzen /aus:

Gröber, U.

Arzneimittel und Mikronährstoffe – Medikationsorientierte Supplementierung 284 Seiten, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart, 2007

Gröber, U.

Interaktionen – Arzneimittel und Mikronährstoffe 248 Seiten, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart, 2008

Stand 08.03.12

Ergebnisse zeigt eine weitere Studie an 165 Typ-2 Diabetikern, die den Einfluss von Metformin und Rosiglitazon auf den Vitamin B12- und Folsäure-Status und der Homocysteinspiegel erfasste. In dieser Studie kam es unter der 6-wöchigen Therapie mit Metformin zu einem Anstieg der Homocysteinspiegel um 2,36 $\mu\text{mol/l}$ sowie zu einem Abfall der Folsäure- und Vitamin B12-Blutspiegel. Rosiglitazon hatte dagegen keinen Einfluss auf den Vitamin B12- und Folsäure-Status.

Lipid- und Cholesterinsenker

• Statine (CSE-Hemmer) und Coenzym Q10

Bereits Anfang der 1990er Jahre berichteten die ersten Arbeiten über eine Abnahme der Coenzym Q10-Konzentrationen im Serum durch Statine. Mittlerweile liegen über 8 kontrollierte Studien am Menschen vor, die eine Beeinträchtigung des Q10-Status unter Statingabe belegen. Studien an Patienten mit Hypercholesterinämie zeigen eine signifikante und dosisabhängige Reduktion der Coenzym Q10-Spiegel im Serum unter einer Therapie mit Pravastatin oder Lovastatin. Das Nebenwirkungsprofil der Statine beinhaltet neben gastrointestinalen Beschwerden vor allem Störungen des muskulären Energiestoffwechsels, der physiologischer Weise eng mit dem Coenzym Q10-Status assoziiert ist. Müdigkeit, Schwäche, Muskelschmerzen (vor allem bei körperlicher Aktivität) und Myopathien werden auch bei schlechter Coenzym Q10-Versorgung beobachtet. Ein biochemisch und pharmakologisch plausibler Erklärungsansatz könnte dabei die Statin-induzierte mitochondriale Dysfunktion als Folge der Coenzym Q10-Depletion spielen. In einer aktuellen Studie an Patienten, die unter der Therapie mit Statinen Muskelschmerzen und Myopathien entwickelten, wurde der Einfluss einer 30-tägigen Intervention mit Coenzym Q10 (100 mg/d) oder Vitamin E (400 I.E./d) untersucht. Ergebnis: Die 30-tägige Supplementierung von Coenzym Q10 führte zu einem deutlichen Rückgang der Schmerzen um 40% ($p < 0,001$) und der damit verbundenen Beeinträchtigung der Alltagsaktivitäten um 38% ($p < 0,02$). Dagegen war in der Vitamin E-Gruppe kein Effekt nachweisbar.

CSE-Hemmer und Coenzym Q10

Die Biosynthese des Cholesterins verläuft über 3-Hydroxy-3-methyl-CoA (HMG-CoA), das aus drei Molekülen Acetyl-CoA gebildet wird. Der darauf folgende und geschwindigkeitsbestimmende Schritt ist die Reduktion von HMG-CoA zu Mevalonsäure durch das Enzym HMGCoA-Reduktase. Eine wirkungsvolle Möglichkeit zur Senkung erhöhter Cholesterinspiegel, besteht nun in der Blockade der HMG-CoA-Reduktase, des Schlüsselenzyms der Cholesterinbiosynthese.

Kommentar: Zur Erhöhung der Coenzym Q10-Serumspiegel von 1 $\mu\text{g/ml}$ auf etwa 2 $\mu\text{g/ml}$ ist eine regelmässige Einnahme eines gut bioverfügbaren Q10-Präparates mit wenigsten 100 mg Coenzym Q10 pro Tag erforderlich. Eine labordiagnostische Objektivierung des Ubichinon/Ubichinol-Status unter einer Statintherapie ist in jedem Fall sinnvoll.

Weiterführende Literatur

Gröber, U., Orthomolekulare Medizin – Ein Leitfaden für Apotheker und Ärzte. 2., überarbeitete und erweiterte

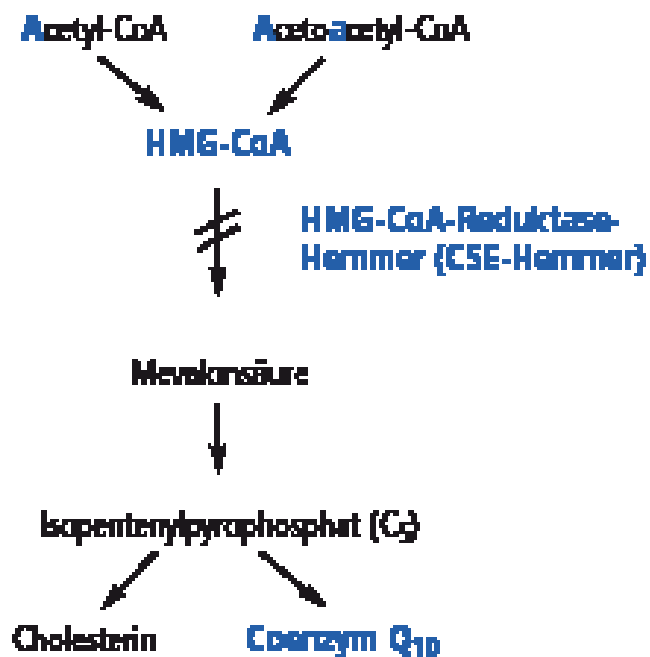
Auflage, 338 S., Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart 2002.

Neben Cholesterin gehen zahlreiche andere Biomoleküle aus Isopren, einem elementaren C5 Baustein hervor. Isopren, in seiner biologisch aktiven Form Isopentenylpyrophosphat (IPP), spielt somit eine fundamentale Rolle bei der Synthese grosser Kohlenstoffgerüste. Eine aus Isopreneinheiten zusammengesetzte natürliche Verbindung ist z.B. Betacarotin.

HMG-CoA-Reduktase-Hemmer, wie Lovastatin, hemmen nicht nur die Biosynthese der Mevalonsäure, sondern zum Teil auch die des körpereigenen Coenzym Q10. Die Synthese der Isopren-Seitenketten von Coenzym Q10 verläuft wie die von Cholesterin über die Zwischenstufe der Mevalonsäure. Coenzym Q10 besitzt eine Seitenkette aus zehn Isopreneinheiten!

Coenzym Q10 ist für die Bildung von ATP (Adenosintriphosphat), dem wichtigsten Energielieferanten für unseren Körper unentbehrlich. Eine gute Coenzym Q10-Versorgung führt zu einer besseren ATP-Versorgung der Organe und Muskelzellen. Die Leistungsfähigkeit des Herzens wird deutlich gesteigert.

Bei einer Therapie mit HMG-CoA-Reduktasehemmern, wie Lovastatin und Simvastatin, sollte daher gleichzeitig eine Substitution mit Coenzym Q10 (60–200 mg/Tag, p.o.) erfolgen, um die Hemmung der körpereigenen Synthese auszugleichen.



Fibrate

Fenofibrat ist eines der Arzneimittel der Wahl in der Therapie der Hypertriglyceridämie und niedrigen HDL-Cholesterinspiegeln, die beide einen kardiovaskulären Risikofaktor darstellen. Eine Reihe von Studien hat gezeigt, dass unter der Medikation mit Fenofibrat oder Bezafibrat der Spiegel des gefäßtoxischen Homocysteins ansteigt. Da beide Lipidsenker anscheinend keinen Einfluss auf den Vitaminstatus haben, wird als möglicher Mechanismus eine Fibrat-induzierte Verschlechterung der Nierenfunktion diskutiert. Da Fenofibrat und Bezafibrat in der Regel als Langzeitmedikation in der Therapie von Dyslipoproteinämien eingesetzt werden, sollte generell eine adjuvante Supplementierung mit Folsäure und Vitamin B12 erfolgen, um dem Risiko einer potentiellen Hyperhomocysteinämie vorzubeugen. Alternativ kann auch die Behandlung mit Gemfibrozil, welches den Homocystein

spiegel nicht erhöht, durchgeführt werden.

Psychopharmaka

• Methylphenidat und Magnesium

Die Verordnungshäufigkeit des Psychostimulans Methylphenidat (z.B. Ritalin) hat in den vergangenen Jahren weltweit sehr stark zugenommen. In den USA werden derzeit über 90% der Kinder mit hyperkinetischen Verhaltensstörungen mit Methylphenidat behandelt. Über die Berechtigung solcher Verordnungszuwächse wird immer wieder, insbesondere von Seiten der Elternverbände, diskutiert. Kindern mit hyperkinetischen Verhaltensstörungen kann häufig bereits ohne Methylphenidat durch Ernährungsumstellung sowie eine Optimierung ihres Stoffwechsels mit Mikronährstoffen wie Magnesium, Omega-3-Fettsäuren, Vitamin B6 und Zink geholfen werden.

Methylphenidat und Magnesium

Magnesium unterstützt Therapie hyperkinetischer Verhaltensstörungen

Mechanismus

Magnesium: Regulierung des Glucose- und Energiestoffwechsels im ZNS, natürlicher NMDA-Rezeptor-Antagonismus (-> exzitatorische Neurotransmitter wie Glutamat binden an NMDA Rezeptoren), verminderte Ausschüttung von Stresshormonen, muskelrelaxierende Wirkung

Folgen

Magnesiumstatus: Normalisierung des Erythrozyten-Magnesium ($\geq 2,25$ mmol/l)

ZNS: Harmonisierung der Signalübertragung im Neurotransmitterstoffwechsel (z.B. Monoamine), verminderte Vulnerabilität gegenüber exzitatorischen Neurotransmittern (z.B. Glutamat)

-> Steigerung der Stressresistenz, Reduktion von Stimmungsschwankungen, Verminderung der hyperkinetischen Verhaltensstörungen (z.B. Hyperaktivität, Impulsivität)

Diuretika

Thiazide und Thiazidanaloga zählen neben ACE-Hemmern zu den Arzneimitteln der ersten Wahl in der Bluthochdrucktherapie. Hydrochlorothiazid (HCT) ist das klassische Thiaziddiuretikum. In einer randomisierten Studie an 40 Patienten mit Bluthochdruck wurde der Einfluss einer Therapie mit HCT oder Captopril auf den Homocysteinspiegel und die Nierenfunktionsparameter Kreatinin und Cystatin C untersucht. Nach einem Behandlungszeitraum von nur einem Monat, stieg in der Patientengruppe, die mit HCT behandelt wurde der Homocysteinspiegel durchschnittlich um 16% an. Zusätzlich wurde ein Anstieg der Kreatinin- und Cystatin-C-Werte beobachtet. Der ACE-Hemmer Captopril dagegen hatte keinen Einfluss auf den Homocysteinspiegel. Der signifikante Anstieg der Homocysteinplasmaspiegel unter einer Therapie mit Thiaziden hebt möglicherweise den gewünschten kardioprotektiven Effekt der Blutdrucksenkung auf!