

Jahrgang 18

Nummer 7/1996

Medikamente und Grapefruitsaft (B. Staub)	25
Grapefruitsaft enthält Bioflavonoide, die verschiedene Zytochrome hemmen können. Die gleichzeitige Einnahme von Grapefruitsaft und einigen Dihydropyridin-Kalziumantagonisten führt zu einer erhöhten systemischen Verfügbarkeit. Diese Interaktion wird auch mit mehreren anderen Medikamenten beobachtet.	
Sieben Argumente für eine optimale Therapie zum günstigsten Preis (E. Gysling).....	27
Mit verhältnismässig einfachen Massnahmen liesse sich in der Schweiz etwa ein Viertel der Medikamentenkosten einsparen, ohne dass das Wohl der behandelten Personen beeinträchtigt würde.	

Synopsis

Medikamente und Grapefruitsaft

B. Staub

Die Interaktion zwischen Grapefruitsaft und Medikamenten wurde zufällig entdeckt, als man in einer Studie nach einer Wechselwirkung zwischen Felodipin (Munobal[®], Plendil[®]) und Alkohol suchte: wenn das Medikament mit Grapefruitsaft eingenommen wurde, fanden sich höhere Felodipin-Plasmaspiegel als erwartet.¹ Weitere Untersuchungen ergaben, dass Grapefruitsaft zum Anstieg der Plasmakonzentrationen verschiedener Medikamente führen kann.² Wird statt Grapefruitsaft Wasser oder Orangensaft eingenommen, so ergibt sich keine Beeinflussung der Plasmaspiegel. Diese Interaktion ist von praktischer Bedeutung, da viele Patienten ihre Medikamente am Morgen zu einem Frühstück einnehmen, das auch Grapefruitsaft enthält.

Mechanismus der Interaktion

Grapefruits enthalten verschiedene Bioflavonoide, eine Gruppe von Verbindungen, die in zahlreichen Früchten und Gemüsen vorkommt. Einige Bioflavonoide können direkt die Aktivität von Enzymen der Zytochrom-P450-Gruppe beeinflussen.

In der Grapefruit findet sich vor allem *Naringin*, das der Frucht ihren charakteristischen Geschmack verleiht und in Orangen nicht vorkommt. Naringin liegt im Grapefruitsaft als Mischung von verschiedenen Isomeren vor, deren Gehalt stark vom Reifegrad der Früchte und von der Reinigungsmethode abhängt. Naringin selber hat keinen Einfluss auf die Kinetik von Medikamenten. Es wird im Darm durch bakterielle Enzyme hydrolysiert und zu *Naringenin* und -glukuroniden umgewandelt, die die Aktivität von verschiede-

nen Enzymsystemen vermindern können.³ Beeinflusst werden in erster Linie die Zytochrome CYP3A4, CYP1A2 und CYP2A6 sowie eine Dehydrogenase. Möglicherweise sind noch weitere, bisher nicht identifizierte Substanzen an dieser Interaktion beteiligt. Andere im Grapefruitsaft enthaltene Bioflavonoide (Kaempferol, Quercetin) sind jedoch wahrscheinlich von untergeordneter Bedeutung.

In den meisten Studien fanden sich unter dem Einfluss von Grapefruitsaft eine erhöhte maximale Plasmakonzentration (C_{max}) und eine vergrösserte Fläche unter der Konzentrations/Zeit-Kurve («Area under the Curve», AUC) der untersuchten Substanzen sowie teilweise eine verlängerte Zeit bis zum Erreichen der maximalen Plasmakonzentration (t_{max}). Diese Beeinflussung wurde nur bei *oral*er Verabreichung beobachtet. Wurde das geprüfte Arzneimittel *parenteral* verabreicht, so blieben die verschiedenen kinetischen Messwerte unbeeinflusst.

Dies bedeutet, dass die Bioverfügbarkeit der oral verabreichten Substanzen erhöht wurde. Grapefruitsaft hemmt somit den präsystemischen Metabolismus via das Zytochrom-P450-Enzymsystem. Das Ausmass dieser Interaktion ist äusserst variabel und nicht voraussehbar. Dafür gibt es verschiedene Erklärungen: Die Art, die Menge und die Konzentration des eingenommenen Grapefruitsaftes ist in den verschiedenen Studien recht unterschiedlich. Wahrscheinlich gibt es interindividuelle Unterschiede in der Zusammensetzung der Darmflora hinsichtlich ihrer hydrolytischen Aktivität in der Umsetzung von Naringin zu Naringenin. Zudem ist der präsystemische Metabolismus von Mensch zu Mensch verschieden und betrifft auch nicht alle Medikamente im gleichen Ausmass.³

Auswirkungen auf Medikamente

Die Tabelle 1 gibt eine Übersicht über einige Medikamente, deren Kinetik von Grapefruitsaft beeinflusst wird.

Kalziumantagonisten

Die Kalziumantagonisten der Dihydropyridin-Gruppe werden nach oraler Verabreichung präsystemisch durch das CYP3A4-Sy-

stem zu inaktiven Dehydro-Derivaten oxidiert. Da die Aktivität der Zytochrome eine beträchtliche interindividuelle Variabilität aufweist, ergeben sich (auch ohne weitere Beeinflussung) grosse Unterschiede der systemischen Verfügbarkeit.

In einer Studie führte Grapefruitsaft (im Vergleich zur Verabreichung mit Wasser) zu einer Erhöhung der Fläche unter der Konzentrations/Zeit-Kurve (AUC) von *Felodipin* um fast 300% und – in geringerem Ausmass – auch von *Nifedipin* (Adalat® u.a.). Auch die AUC der Dehydrometaboliten der beiden Medikamente und die maximalen Plasmaspiegel von Felodipin waren unter Grapefruiteinwirkung signifikant erhöht. Orangensaft (nur mit Felodipin getestet) hatte keine solche Auswirkungen. Klinisch fand sich bei Kombination mit Grapefruitsaft eine etwas stärkere Senkung des Blutdrucks sowie ein deutlicherer Anstieg der Herzfrequenz. Unerwünschte Wirkungen wie Kopfschmerzen, Gesichtsrötung (Flush) und Benommenheit waren ebenfalls häufiger, wenn das Medikament mit Grapefruitsaft statt Wasser oder Orangensaft genommen wurde.⁴ Die Interaktion zwischen diesen Dihydropyridinen und Grapefruitsaft wird sowohl mit nicht-retardierten als auch mit retardierten Präparaten beobachtet.

Auch Nisoldipin (Sycor®) und Nitrendipin (Baypress®) werden vermehrt systemisch verfügbar, wenn sie mit Grapefruitsaft zusammen verabreicht werden. Andere Dihydropyridine wurden offenbar bisher nicht geprüft; es ist sehr wohl möglich, dass *nicht* alle Vertreter dieser Gruppe von Grapefruitsaft beeinflusst werden. Nicht-Dihydropyridin-Kalziumantagonisten werden von Grapefruitsaft wahrscheinlich viel weniger beeinflusst. Immerhin fand sich in einer Studie eine leichte Verlängerung der Halbwertszeit von Diltiazem (Dilzem® u.a.) und in einer anderen erhöhte Plasmaspiegel von Verapamil (Isoptin® u.a.).

Ciclosporin

Dass Ciclosporin (Sandimmun®) relativ wenig bioverfügbar ist, beruht teilweise auf einem präsystemischen Metabolismus. Bei

Verabreichung mit Grapefruitsaft fand sich eine Zunahme der Fläche unter der Kurve (AUC) um 20 bis 60%. Wurde der Saft mehr als 90 Minuten vor oder nach der Ciclosporinverabreichung eingenommen, so wurde zwar die maximale Plasmakonzentration erhöht, die AUC jedoch nicht verändert.

Proteaseinhibitoren

Grapefruitsaft vermag offenbar auch die Bioverfügbarkeit von *Saquinavir* (Invirase®) zu verdoppeln oder gar zu verdreifachen. Saquinavir ist sonst nur zu etwa 4% systemisch verfügbar. Hier könnte der gezielte Einsatz von Grapefruitsaft grundsätzlich einen besonderen Vorteil bieten. (Die heute für Personen mit fortgeschrittener HIV-Infektion empfohlene Tagesdosis von 1800 mg Saquinavir kostet 710 Franken pro Monat).

Nach Angaben der Herstellerfirma führt dagegen die Verabreichung von Grapefruitsaft mit *Indinavir* (Crixivan®) zu einer leichten Abnahme der AUC.

Terfenadin

Terfenadin (Teldane® u.a.), ein Histamin-H₁-Rezeptoren-Antagonist, kann in nicht-metabolisierter Form kardiale Rhythmusstörungen verursachen. Das Medikament wird durch das CYP3A4-System zum antihistaminisch aktiven Metaboliten umgewandelt; normalerweise ist der präsystemische Metabolismus so ausgeprägt, dass im Plasma keine nicht-metabolisierte Substanz gefunden werden kann.

Bei sechs gesunden Versuchspersonen führte die gleichzeitige Verabreichung von Grapefruitsaft und Terfenadin (2mal täglich eine gewöhnliche Tablette zu 60 mg, während einer Woche) zu messbaren Terfenadin-Plasmaspiegeln und zu einer durchschnittlichen Verlängerung des QT-Intervalls von 420 auf 434 msec. Sechs weiteren Individuen wurde der Grapefruitsaft jeweils erst zwei Stunden nach Terfenadin gegeben: bei dieser Gruppe konnte Terfenadin nur bei zwei Personen im Plasma nachgewiesen werden.⁵

Tabelle 1: Dokumentierte Interaktionen zwischen Medikamenten und Grapefruitsaft (Auswahl, nach ⁷)

Medikamente	Kinetische Messgrößen*	Klinische Auswirkungen
Ciclosporin	Anstieg von AUC, C _{max} , t _{max}	Keine
Chinidin	Nur Anstieg von t _{max}	Keine EKG-Veränderungen
Coffein	Leichter AUC-Anstieg	Keine
Diltiazem	Keine signifikante Änderung	Stärkere Blutdrucksenkung, PR-Intervall verlängert
Felodipin	Starker Anstieg von AUC, C _{max} , t _{max}	Stärkere Blutdrucksenkung, Tachykardie, Nebenwirkungen
Midazolam	Anstieg von AUC, C _{max} , t _{max}	Resultate der psychometrischen Tests verändert
Nifedipin	Anstieg von AUC und t _{max}	Keine dokumentiert
Nisoldipin	Anstieg von AUC, C _{max} , t _{max}	Erhöhte Herzfrequenz, jedoch nur wenig Blutdruckwirkung
Nitrendipin	Anstieg von AUC und C _{max}	Leicht erhöhte Herzfrequenz
Terfenadin	Anstieg von C _{max}	QTc-Intervall verlängert
Triazolam	Anstieg von AUC, C _{max} , t _{max}	Verstärkte Schläfrigkeit

* AUC = «Area under the Curve» (Fläche unter Konzentrations/Zeit-Kurve)

C_{max} = maximale Plasmaspiegel

t_{max} = Zeit bis zum Erreichen maximaler Plasmaspiegel

Midazolam

Wird Midazolam (Dormicum®) mit Grapefruitsaft zusammen geschluckt, finden sich deutlich erhöhte maximale Plasmaspiegel und AUC-Werte. Die Kinetik von parenteral verabreichtem Midazolam wurde von Grapefruitsaft nicht beeinflusst.

Östrogene

In einer Studie, in der acht ovariectomierte Frauen oral verabreichtes Estradiol (z.B. als Valerat in Progynova®) mit Grapefruitsaft einnahmen, ergab sich eine erhöhte systemische Verfügbarkeit von Estradiol und seinem Metaboliten Estron.⁶

Coffein

Für den Metabolismus von Coffein ist nicht CYP3A4, sondern CYP1A2 wesentlich. Gemäss Studien *in vitro* hemmt Naringenin die von CYP1A2 abhängige Demethylierung von Coffein. Bei gesunden Versuchspersonen ergab das Trinken von Grapefruitsaft (im Vergleich zu Wasser) eine erhöhte Bioverfügbarkeit und eine verlängerte Plasmahalbwertszeit einer Coffein-Einzeldosis von 167 mg. Die Kinetik eines weiteren Substrats von CYP1A2, *Theophyllin* (z.B. Euphyllin®), wurde dagegen von Grapefruitsaft nicht beeinflusst.

Konsequenzen für die Praxis

Vorläufig ist es wohl am wichtigsten, an die mögliche Interaktion von Grapefruitsaft und Medikamenten überhaupt zu denken. Dies ist besonders deshalb von Bedeutung, weil sich die Interaktion mit Midazolam, Terfenadin und eventuell auch mit Dihydropyridinen negativ auswirken kann. In all diesen Fällen empfiehlt es sich, die gleichzeitige Einnahme von Grapefruitsaft und Arzneimittel zu vermeiden.

Denkbar ist allerdings auch eine positive Auswirkung, indem dank erhöhter Bioverfügbarkeit eine bessere Wirksamkeit oder eine Dosisreduktion (mit entsprechender Kostenverminderung) realisierbar erscheint. Beim heutigen Wissensstand muss jedoch aus verschiedenen Gründen von einer solchen Intervention *abgeraten* werden: 1. Die Wirkungen des Grapefruitsaftes sind noch nicht genügend bekannt. 2. Der im Handel erhältliche Saft ist keineswegs auf einen bestimmten Bioflavonoid-Gehalt standardisiert. 3. Selbst wenn die Naringin-Dosis bekannt wäre, fehlen bisher klare Beziehungen zwischen Naringin-Dosis und Hemmwirkung auf die Enzymsysteme. Weitere Studien sind wünschenswert. Es ist nämlich nicht ausgeschlossen, dass sich die Unklarheiten noch ausräumen lassen und so eine «natürliche» Massnahme zur Dosisreduktion verwirklicht werden kann.

Literatur

- 1 Bailey DG et al. Clin Invest Med 1989; 12: 357-62
- 2 Bailey DG et al. Clin Pharmacokinet 1994; 26: 91-8
- 3 Fuhr U, Kummert AL. Clin Pharmacol Ther 1995; 58: 365-73
- 4 Bailey DG et al. Lancet 1991; 337: 268-9
- 5 Benton RE et al. Clin Pharmacol Ther 1996; 59: 383-8
- 6 Schubert W et al. Maturitas 1994; 20: 155-63
- 7 Rodvold KA, Meyer J. Infect Med 1996; 13: 868-73

ceterum censeo

Sieben Argumente für eine optimale Therapie zum günstigsten Preis

Im Herbst 1996 haben der schweizerische Preisüberwacher und das Bundesamt für Sozialversicherung eine Massnahme zur Verbilligung von Medikamenten in ihr Gegenteil verkehrt. Statt vernünftigen Ratschlägen zu folgen, haben es die Verantwortlichen erreicht, eine (kleine) Zahl von relativ kostengünstigen Arzneimitteln zu verbilligen und gleichzeitig eine (grössere) Zahl von Substanzen zum Teil massiv teurer werden zu lassen. Das schlimmste Beispiel betrifft Ponstan® (Mefenaminsäure), das um bis 55% teurer geworden ist. Dass es möglich ist, Versicherten und Krankenkassen in der heutigen Zeit unnötig eine derartige Mehrbelastung aufzubürden, ist einfach unbegreiflich.

Ich möchte aber hier nicht weiter auf die Einzelheiten dieser massiv verunfallten Aktion eingehen, sondern anhand von einigen Argumenten zeigen, dass eine Verbilligung unserer Therapie *hier und jetzt* möglich ist. Damit diese zustandekommt, sind keine behördlichen Aktionen nötig, sondern überlegtes Handeln der verschreibenden Ärztinnen und Ärzte. Für den Bereich der rezeptfreien Medikamente gelten die gleichen Überlegungen auch in der Apotheke. Nicht wenige Argumente lassen sich zudem analog auf nicht-medikamentöse Therapien (Chirurgie, Physiotherapie usw.) anwenden.

Vergleichen, vergleichen

Eine der zuverlässigsten Methoden, Therapiekosten zu sparen ohne Patienteninteressen zu vernachlässigen, ist der Vergleich ähnlich wirkender Medikamente. Vermeintlich unentbehrliche Arzneimittel lassen sich oft ohne Nachteil (oder gar mit Vorteil) durch andere ersetzen, die weniger kosten. So gibt es zum Beispiel *keine* Indikation der Mefenaminsäure (Ponstan®), bei der dieses Medikament nicht durch wesentlich kostengünstigere ersetzt werden könnte. Nach kleinen chirurgischen Eingriffen, bei rheumatischen Schmerzen und bei Dysmenorrhoe stehen zahlreiche valable Alternativen zur Verfügung. Anstelle der in der Schweiz so beliebten Mefenaminsäure-Behandlung nach der Extraktion von Weisheitszähnen genügt allermeistens gewöhnliches Paracetamol, das unter zahlreichen Markennamen erhältlich ist. Die entsprechende Information ist vorhanden: Seit mehreren Jahren ermöglicht der «medkalender» aus dem Verlag Schwabe (Basel) einen einfachen Vergleich zwischen verschiedenen Medikamenten, die für die gleiche Indikation eingesetzt werden können.

Generika einsetzen

Dass mit Generika sinnvoll gespart werden kann, habe ich bei anderer Gelegenheit ausführlicher dargestellt. Wir verfügen in der Schweiz über erstklassige Generika: auf welche Liberalisierung des Arzneimittelmarktes warten wir dann noch? Sogar ein ACE-Hemmer ist jetzt als Generikum erhältlich. Captopril Upsa® kostet mehr als 20% weniger als Lopirin® und stammt mit grösster Wahrscheinlichkeit aus der gleichen Fabrik (Upsa befindet sich im

Eigentum der Firma Bristol-Myers-Squibb). Dass Captopril in Deutschland allerdings noch viel billiger erhältlich ist, steht auf einem anderen Blatt.

Im Zweifel: kleine Packung verschreiben

Wir berücksichtigen wohl viel zu wenig, welche ungeheuren Mengen von Tabletten und anderen Arzneimitteln in Küchenkästen, Nachtschischen und «Hausapotheken» liegen bleiben. Gemäss einer Studie in der kanadischen Provinz Alberta kann geschätzt werden, dass im Zeitraum von zwei Monaten auf eine Einwohnerzahl von 2,7 Mio. Medikamente im Wert von mehr als 700'000 kanadischen Dollars entsorgt werden müssen. Rechnet man diese Zahl auf Schweizer Verhältnisse um, so kann man den Wert der in der ganzen Schweiz entsorgten Arzneimittel pro Jahr auf 10 bis 12 Mio. Franken schätzen. Wie oft habe ich schon erlebt, dass eine Patientin oder ein Patient ein neues Medikament schon nach zwei- oder dreimaliger Einnahme für unverträglich erklärte! Und wie manches Mal habe ich schon Packungen von «nach Bedarf» anzuwendenden Medikamenten überprüft und festgestellt, dass das Verfalldatum schon seit Monaten erreicht war. Mit anderen Worten: zurückhaltend verschreiben heisst auch *kleine* Mengen verschreiben.

Nebenwirkungen vermeiden

Unerwünschte Wirkungen und Interaktionen gehören zur Realität der täglichen Praxis. Viele dieser Probleme lassen sich aber vermeiden oder wenigstens «unter Kontrolle» halten, wenn wir überhaupt an die möglichen Risiken denken und auch die Behandelten entsprechend instruieren. Auch verhältnismässig harmlose Nebenwirkungen können Kosten verursachen, z.B. weil deswegen eine zusätzliche Konsultation nötig wird. Gefährliche Arzneimittelwirkungen sind Grund menschlichen Leidens und teilweise erheblicher Kosten (Hospitalisation!). Die zuverlässigste Sicherung gegen unerwünschte Wirkungen beruht immer noch auf möglichst optimalen pharmakologischen Kenntnissen und diese auf einer sorgfältigen Auswahl von verhältnismässig wenigen Medikamenten.

Nicht doktrinär behandeln

Der Sinn einiger Behandlungen leuchtet den zu behandelnden Personen nicht immer unmittelbar ein. Es muss hier nicht erläutert werden, wie wichtig es ist, Patientinnen und Patienten dennoch z.B. vom Nutzen einer antihypertensiven Behandlung zu überzeugen. Nicht jede Behandlung hat aber den gleichen Stellenwert. Besonders wenn der langfristige Nutzen einer Behandlung (noch) kontrovers beurteilt wird – wie es beispielsweise bei der Hormonsubstitution nach der Menopause der Fall ist – müssen Meinung und Wille der Behandelten respektiert werden. Dies gilt natürlich auch bei vielen chirurgischen Eingriffen elektiver Natur. Es ist ganz einfach nicht wahr, dass von den Ärzten bei jeder erdenklichen Gelegenheit eine therapeutische Handlung erwartet würde. Viele Leute sind sogar sehr zufrieden, wenn man ihnen sorgfältig erläutert, weshalb *keine* Therapie notwendig ist.

Neue Erkenntnisse beachten

Eine «auf Evidenz beruhende» Medizin kann auf den ersten Blick billiger oder auch teurer erscheinen als Verfahren, deren Wert wissenschaftlich nicht gesichert ist. Es ist zuzugeben, dass es auch

nicht immer einfach ist, die langfristigen finanziellen Konsequenzen unserer therapeutischen Massnahmen korrekt einzuschätzen. In der Regel sollten sich aber Behandlungen, die einen nachweisbaren Nutzen bringen, als kostensparend erweisen. Ein Beispiel, das wir fast vergessen haben, ist die antibiotische Therapie der Streptokokken-Angina; das Verhüten einer Endokarditis hat langfristig einen enormen Nutzen für das betroffene Individuum (und seine Versicherung). Nicht ganz zu Unrecht weisen auch heute Pharmafirmen darauf hin, dass scheinbar teure Medikamente im Endeffekt manchmal zu einer Kostenreduktion beitragen, indem sie z.B. Hospitalisationen verhüten helfen.

Optimal dosieren

Es gibt noch eine ganz einfache Methode, Medikamentenkosten zu sparen, nämlich die Dosisreduktion. Bei Personen, die über Monate oder Jahre hin behandelt werden, muss die Frage nach der optimalen Dosis immer wieder neu gestellt werden. Ich erinnere hier nur daran, dass Antihypertensiva in niedrigen Dosen oft besser vertragen werden als in höheren Dosen, in der Wirksamkeit aber praktisch ebenbürtig sind. Auch der Frage nach einem eventuellen Absetzen sollte man nicht aus dem Wege gehen. Besonders bei älteren Leuten kann es vorkommen, dass die «Pillenmenge» fortlaufend eskaliert. Die dadurch entstehenden Probleme lassen sich mit den Stichworten «reduzierte Compliance», «erhöhtes Interaktionsrisiko» und «Verwechslungsgefahr» umschreiben. Es sind also durchaus nicht nur Kostengründe, die uns veranlassen sollten, Notwendigkeit und Dosis von Arzneimitteln von Zeit zu Zeit zu prüfen.

Alle diese «Verbilligungsmassnahmen» sollten bei sinnvollem Einsatz keinerlei negative Folgen für die behandelten Personen haben. Es lässt sich aber leicht ausrechnen, dass sie gesamthaft ohne weiteres zu einer Abnahme der Arzneimittelkosten um wenigstens ein Viertel führen würden.

Etzel Gysling

Diese Nummer wurde am 7. Januar 1997 redaktionell abgeschlossen.

pharma-kritik

Herausgegeben von Etzel Gysling (Wil)
unter Mitarbeit von Renato Galeazzi (St. Gallen) & Urs A. Meyer (Basel)
Redaktion: Thomas Kappeler, Beat Staub
Externe redaktionelle Mitarbeiter: Benedikt Holzer, Michael M. Kochen, Peter Koller, Eva Maurer, Johannes Schmidt
Verlagsmitarbeiterin: Judith Künzler
Bezugspreise: Jahresabonnement Fr. 94.- (Studierende Fr. 47.-),
Zweijahresabonnement Fr. 158.-, Einzelnummer Fr. 7.-
Infomed-Verlags-AG, Postfach 528, 9501 Wil
Telefon (071) 910 08 66, Telefax (071) 910 08 77, e-mail: infomed@infomed.org
Unsere Adresse im INTERNET: <http://www.infomed.org>
© 1997 Etzel Gysling Wil. All rights reserved.