

Jahrgang 12

Nr. 6

28. März 1990

Aktuelle Arzneimittel-Interaktionen (E. Gysling, S. Vozeh) 21

Im Laufe der letzten zwei Jahre sind wiederum viele Berichte über Arzneimittel-Interaktionen erschienen. Der vorliegende Text vermittelt Hinweise auf bisher unbekannte Interaktionen sowie auf neue Übersichtsarbeiten zum Thema.

Update

Aktuelle Arzneimittel-Interaktionen

E. Gysling und S. Vozeh

Interaktionen zwischen zwei oder mehreren Wirkstoffen stellen zweifellos eine wichtige Ursache unerwünschter Arzneimittelwirkungen dar. Es ist aber schwierig festzulegen, in welchem Masse die Publikationen über Interaktionen der tatsächlichen klinischen Bedeutung dieser Probleme gerecht werden. Neue Berichte betreffen überwiegend Medikamente, die verhältnismässig neu sind; Interaktionen, die schon länger bekannt sind, werden nur selten rapportiert. Dennoch soll im folgenden versucht werden, zusammenfassend über einige wichtige Medikamente zu berichten, deren Interaktionen seit dem letzten «Update» in der Literatur diskutiert worden sind.

Interaktionen mit Fluorochinolonen

In der Schweiz werden Ciprofloxacin (Ciproxin®), Norfloxacin (Noroxin®) und Ofloxacin (Tarivid®) verwendet. Unter diesen hat *Ciprofloxacin* das höchste Interaktionspotential.

Fluorochinolone wirken als Enzymhemmer. Von Bedeutung ist insbesondere die Wechselwirkung mit *Theophyllin*: Ciprofloxacin hemmt den Theophyllin-Metabolismus und führt daher zu einem starken Anstieg der Theophyllin-Plasmaspiegel.¹ So kann es mit Dosen, die sonst gut vertragen werden, zu Symptomen einer Theophyllinintoxikation (Brechreiz und Erbrechen, neurologische Probleme usw.) kommen. Verschiedene Autoren empfehlen, die

gleichzeitige Verabreichung dieser beiden Medikamente nach Möglichkeit zu vermeiden. Der von Norfloxacin oder Ofloxacin verursachte leichte Anstieg der Theophyllin-Spiegel ist wahrscheinlich klinisch belanglos.^{1,2}

Auch der Metabolismus von *Coffein*, dem mit Theophyllin nahe verwandten Methylxanthin, wird von Ciprofloxacin gehemmt. Es ist denkbar, dass ein Teil der zentralnervösen Nebenwirkungen von Ciprofloxacin (Nervosität, Schlafstörungen) dem Kaffeegenuss der behandelten Personen zuzuschreiben ist.^{1,3}

Die Hemmwirkung der Fluorochinolone auf Cytochrom-P-450-abhängige Leberenzyme ist möglicherweise noch für weitere Interaktionen verantwortlich. Bisher sind aber erst Einzelfälle von möglichen Interaktionen mit *Antikoagulantien* und mit *Ciclosporin* bekannt geworden.

Ciprofloxacin und Norfloxacin werden schlecht resorbiert, wenn die behandelte Person auch *Antazida* erhält.¹ Durch die von den Antazida ausgelöste Chelatbildung kann die biologische Verfügbarkeit dieser Chinolone auf 1 bis 2% sinken. Dies gilt auch, wenn die Antazida mehrere Stunden *vor* oder bis zwei Stunden *nach* dem Chinolon gegeben werden. Ausser den Aluminium-Magnesium-Antazida können auch Sucralfat (Ulcogant®)⁴ und andere Kationen (Kalzium, Eisen, Zink)¹ zu einer signifikanten Abnahme der Chinolonresorption führen. Eine Interaktion mit Multivitaminpräparaten, die zusätzlich Mineralien enthalten (z.B. Supradyn® N), ist also möglich.

Ketoconazol und Kortikosteroide

Ketoconazol (Nizoral®) hemmt den Metabolismus von *Methylprednisolon*: unter üblichen Ketoconazol-Dosen (200 mg/Tag) nimmt die Clearance des Steroids um 60% ab.⁵ Auch die durch das exogene Steroid hervorgerufene Hemmung der Nebennierenrinde wird durch Ketoconazol verlängert. Es bleibt vorläufig unklar, ob Ketoconazol

andere Kortikosteroide in gleicher Weise beeinflusst; mit Prednisolon durchgeführte Studien haben widersprüchliche Resultate erbracht.^{6,7}

Glipizid und Cotrimoxazol

Die für Chlorpropamid (Diabinese®) und Tolbutamid (Rastinon®) dokumentierte *Hypoglykämie* infolge Interaktion mit Sulfonamiden (auch mit Kombinationen wie Cotrimoxazol = Bactrim® u.a.) kann auch mit neueren Sulfonylharnstoffen beobachtet werden: Ein 83jähriger Patient wurde mit Glipizid (Glibenese®) in einer mittleren Dosierung (2mal 10 mg/Tag) behandelt und hatte damit Nüchtern-Blutzuckerwerte zwischen 12,2 und 14,4 mmol/l. Wegen eines Harnwegsinfektes wurde dann zusätzlich Cotrimoxazol in üblicher Dosierung verordnet. Innerhalb von drei Tagen sanken seine Blutzuckerwerte in den Bereich von 2,2 bis 5,5 mmol/l. Zunächst wurde Glipizid, dann Cotrimoxazol abgesetzt; die Blutzuckerwerte normalisierten sich. Später wurde der Patient erneut mit Glipizid (allein) behandelt und hatte im Verlauf mehrerer Monate keine weiteren Hypoglykämie-Episoden mehr. Die Autoren des Berichtes vermuten, die verstärkte blutzuckersenkende Wirkung beruhe auf einer Hemmung des Glipizid-Metabolismus.⁸

Interaktionen mit Erythromycin

Die Liste der Medikamente, welche mit Erythromycin nachteilige Wechselwirkungen eingehen können, erweitert sich immer noch.

Bei einer Minderheit von Patienten wird *Digoxin* im Darm teilweise zu inaktiven Digoxin-Reduktionsprodukten verwandelt. Für dieses Phänomen ist offenbar ein Darmkeim, *Eubacterium lentum*, verantwortlich. Antibiotika, welche die Darmflora beeinflussen, können deshalb theoretisch zu einem Anstieg der Digoxin-Plasmaspiegel führen. Der folgende Fall lässt sich durch diesen Interaktionsmechanismus erklären.

Eine 86jährige Patientin, die seit langem mit Digoxin (0,25 mg/Tag) behandelt wurde, erhielt wegen eines Hals-Ohreninfektes zusätzlich Erythromycin (4mal 250 mg/Tag). Vor der antibiotischen Therapie betrug ihr Digoxin-Plasmaspiegel 1,9 nmol/l (therapeutischer Bereich: bis 2,8 nmol/l). Innerhalb von wenigen Tagen wurde die Frau lethargisch, ohne andere Zeichen einer Digitalisintoxikation. Es fand sich ein Digoxin-Plasmaspiegel von 5,1 nmol/l. Digoxin wurde abgesetzt und die Patientin erholte sich im Lauf von einigen Tagen.⁹

Erythromycin kann auch das arrhythmogene Potential von *Disopyramid* (Norpace®) manifest werden lassen: Zwei ältere Patienten, die nach einem Herzinfarkt während längerer Zeit Disopyramid (800 bis 900 mg/Tag) genommen hatten, waren frei von kardialen Beschwerden und Symptomen. Als aber wegen einer Atemwegserkrankung zusätzlich Erythromycin (2 bis 4 g/Tag) verabreicht wurde,

kam es zu einer deutlichen Verlängerung des QT-Intervalls und zu ventrikulären Arrhythmien. Der eine Patient entwickelte zudem eine Harnverhaltung. In beiden Fällen fanden sich erhöhte Disopyramid-Plasmaspiegel und die kardialen Anomalien verschwanden nach dem Absetzen von Erythromycin.¹⁰

Interaktionen mit Amiodaron

Zwei neue Übersichtsarbeiten orientieren über Interaktionen und unerwünschte Wirkungen von Amiodaron.^{11,12} Wesentliche neue Aspekte ergeben sich nicht.

Amiodaron kann die Toxizität zahlreicher anderer Medikamente mit Wirkung an Herz und Kreislauf erhöhen; wichtige Beispiele sind die Betablocker, Digoxin, Chinidin und Procainamid, Phenytoin sowie Verapamil. Auch die Wirkung der oralen Antikoagulantien wird verstärkt; beim Start einer Amiodaron-Behandlung empfiehlt es sich, die Antikoagulantien-Dosis zu halbieren und die Prothrombinzeiten häufig zu kontrollieren.¹²

Interaktionen mit ACE-Hemmern

Eine Übersichtsarbeit¹³ weist darauf hin, dass die *verstärkte Blutdrucksenkung* durch Interaktion von ACE-Hemmern und Diuretika in vielen Fällen einen erwünschten Effekt darstellt. Die kaliumsparende Wirkung der ACE-Hemmer wirkt ferner dem durch Thiazid-Diuretika verursachten Kaliumverlust entgegen; andererseits sollte die gleichzeitige Verabreichung mit kaliumsparenden Diuretika (Spironolacton u.a.) vermieden werden.

Nicht alle *Betablocker* scheinen die blutdrucksenkende Wirkung der ACE-Hemmer zu verstärken. Eine gleichzeitige Verabreichung von *Kalziumantagonisten* wirkt sich bei therapierefraktärer Hypertonie offenbar günstig aus; es liegen allerdings nur wenige Studien vor.

Gegenüber *Digoxin* sind die Auswirkungen der ACE-Hemmer unterschiedlich: Gemäss einer Doppelblindstudie steigen die Digoxinspiegel bei der Verabreichung von Captopril (Lopirin®); Enalapril (Reniten®) und Lisinopril (Prinil®, Zestril®) verändern den Digoxinspiegel nicht.

Da die ACE-Hemmer vorwiegend renal ausgeschieden werden, ist bei Individuen mit eingeschränkter Nierenfunktion der Dosierung vermehrte Aufmerksamkeit zu schenken.

Propafenon und Digoxin

Wenn Patienten, die schon längere Zeit *Digoxin* (0,25 mg/Tag) erhalten, zusätzlich Propafenon (Rytmonorm®, 600 mg/Tag) einnehmen, so steigt der Digoxin-Plasmaspiegel im Mittel um rund 50% an.¹⁴ Damit ist auch für Pro-

pafenon dokumentiert, was u.a. für Amiodaron, Chinidin und Verapamil gilt. Propafenon reduziert die renale Digoxin-Clearance, beeinflusst aber möglicherweise auch extrenale Mechanismen.

Interaktionen mit Histamin-H₂-Rezeptorenblockern

Dass Cimetidin (Tagamet®) infolge seiner Hemmwirkung auf Leberenzyme eine Reihe von wichtigen Interaktionen verursachen kann, ist heute gut dokumentiert. Klinisch ist wahrscheinlich die von Cimetidin ausgelöste Verstärkung der Antikoagulantien- und der Theophyllinwirkung am wichtigsten.

Es wird immer wieder diskutiert, ob auch Ranitidin (Zantac®) zu diesen Interaktionen führen kann. Verschiedene Übersichten kommen zum Schluss, Ranitidin dürfe antikoagulierten Patienten ohne Bedenken (und ohne zusätzliche Kontrollen) verabreicht werden.^{15,16} Neuerdings ist allerdings über einen Fall einer möglicherweise von Ranitidin ausgelösten Antikoagulantienblutung berichtet worden.¹⁷ Die Theophyllinwirkung kann wohl vereinzelt von Ranitidin verstärkt werden; es handelt es sich aber um eine weniger ausgeprägte Interaktion als diejenige mit Cimetidin.¹⁸

Verschiedene andere Medikamente, deren Wirkung von Cimetidin verstärkt werden kann (z.B. Benzodiazepine, Carbamazepin, Phenytoin, Kalziumantagonisten u.a.), wurden mit Ranitidin zusammen geprüft.¹⁶ Es scheint, dass in den meisten Fällen *nicht* mit klinisch relevanten Interaktionen mit Ranitidin zu rechnen ist. Grundsätzlich kann aber auch Ranitidin das Cytochrom-P-450-System hemmen und deshalb in Einzelfällen für eine unerwünschte Wirkungssteigerung verantwortlich sein.

Die beiden neueren H₂-Blocker *Famotidin* (Pepcidine®) und *Nizatidin* (Calmoxid®) sind bisher nicht als Ursache von Interaktionen aufgefallen, sind aber vergleichsweise weniger dokumentiert.

Eine neu beschriebene Interaktion von Cimetidin mit *Cisaprid* (Prepulsid®) erinnert daran, dass motilitätsfördernde Medikamente (auch Metoclopramid) oft zu einer Resorptionsbeschleunigung führen;¹⁹ je nach Präparat kann auch die biologische Verfügbarkeit beeinflusst (vermindert oder erhöht) werden.

Interaktionen mit Omeprazol

Auch der neue Säurehemmer Omeprazol (Antra®), ein Imidazolderivat, *hemmt die Aktivität der mikrosomalen Leberenzyme*. Die klinische Bedeutung des Interaktionspotentials von Omeprazol ist noch nicht klar definiert. Nachgewiesen ist bisher, dass die Substanz den Metabolismus von *Diazepam* (Valium® u.a.) und von *Phenytoin* hemmt und so zu einer verstärkten Wirkung dieser Medikamente führen kann.^{20,21}

Auch die Prothrombinzeit von warfarinbehandelten Individuen kann signifikant beeinflusst werden.²² Grundsätzlich ist deshalb allgemein damit zu rechnen, dass Omeprazol eine *orale Antikoagulation* verstärken kann.

Interaktionen mit Phenytoin

In einer zweiteiligen Übersichtsarbeit²³ sind die *pharmakokinetischen Interaktionen* von Phenytoin zusammengestellt. Phenytoin hat eine Reihe von Eigenschaften, welche die Entstehung von Interaktionen begünstigen: Es ist wenig wasserlöslich und wird gastro-intestinal langsam resorbiert. Ausserdem hat es eine nicht-lineare Kinetik, so dass kleine Dosisänderungen zu einer überproportionalen Veränderung der Plasmaspiegel im «steady state» führen können. Schliesslich ist nachgewiesen, dass Phenytoin mikrosomale Leberenzyme induziert.

Viele Interaktionen, welche zu einer *Änderung des Phenytoinspiegels* führen, sind klinisch wichtig. Der Phenytoinmetabolismus kann (z.B. durch Folsäure, Rifampicin) beschleunigt oder (durch Cimetidin, Isoniazid, Valproinsäure u.a.) gehemmt werden. Einzelne dieser Medikamente (beispielsweise Valproinsäure) verdrängen Phenytoin zudem von seinen Proteinbindungsstellen, für andere ist der Interaktionsmechanismus nicht geklärt.

Phenytoin *beeinflusst* seinerseits *die Kinetik von vielen anderen Medikamenten*, in den meisten Fällen durch die Induktion von Cytochrom-P-450-abhängigen Enzymen. So sinken unter der Einwirkung von Phenytoin u.a. die Plasmaspiegel von mehreren Antiarrhythmika und von Kortikosteroiden.

Interaktionen mit Phenylpropanolamin

Sympathomimetika wie Phenylpropanolamin (Norephedrin) können bekanntlich zu einem Blutdruckanstieg führen. Phenylpropanolamin ist in der Schweiz als Appetitzügler (Dexatrim®), aber auch als Medikament gegen Harninkontinenz (Kontexin® retard) und als Bestandteil mehrerer «Grippemittel» (z.B. Contac®, Triaminic®) erhältlich. In einer placebokontrollierten Studie konnte gezeigt werden, dass nach der Einnahme von 75 mg Phenylpropanolamin und 400 mg *Coffein* häufiger *signifikante Blutdruck-Steigerungen* auftraten als nach 75 mg Phenylpropanolamin allein.²⁴ Die in dieser Studie verabreichten Dosen liegen über dem von den Herstellern in der Schweiz empfohlenen Bereich, könnten aber schon mit 2 Tabletten Triaminic® und zwei grossen Tassen Kaffee erreicht werden.

Phenylpropanolamin vermag aber auch schon in «üblicher» Dosis die blutdrucksenkende Wirkung von *Beta-blockern* zu beeinträchtigen. Bei Individuen, deren Blutdruck mit Betablockern gut unter Kontrolle war, ergaben sich in einer kleinen Doppelblindstudie signifikant höhere Blutdruckwerte nach 25 mg Phenylpropanolamin als nach

Placebo.²⁵ Der Warnhinweis, Phenylpropanolamin-haltige Präparate dürften von Personen mit erhöhtem Blutdruck nur nach Rücksprache mit dem Arzt eingenommen werden, ist deshalb berechtigt.

Tamoxifen und Antikoagulantien

Bei Frauen, die gleichzeitig Tamoxifen (Nolvadex® u.a.) und Warfarin einnehmen, kann eine massive Verstärkung der antikoagulierenden Wirkung beobachtet werden.^{26,27} In mehreren Fällen sind gefährliche Blutungen aufgetreten. Die Interaktion könnte auf einer Beeinflussung des hepatischen Metabolismus beruhen.²⁶ Warfarin wird in der Schweiz nicht verwendet; es ist aber möglich, dass diese Interaktion auch mit den hier verwendeten Antikoagulantien auftritt.

Interaktionen mit Zigarettenrauch

Eine Übersichtsarbeit berichtet über die Einflüsse des Rauchens auf die Wirkung von Medikamenten.²⁸ Es handelt sich um Interaktionen, die oft unberücksichtigt bleiben, aber nicht belanglos sind.

Rauchen kann die Kinetik von Medikamenten beeinflussen, da es *Leberenzyme induziert*. Dies ist besonders gut für Theophyllin dokumentiert, trifft aber auch für das verwandte Coffein zu. Bei Personen, die das Rauchen aufgeben, steigen – bei unverändertem Kaffeekonsum – die Coffein-Plasmaspiegel durchschnittlich um 250% an und bleiben monatelang erhöht.²⁹ Das Rauchen beschleunigt aber auch den Metabolismus von Imipramin (Tofranil®), Östrogenen und Pentazocin (Fortalgesic®).

Rauchkomponenten (insbesondere Nikotin) können aber auch direkt Einfluss auf die *Pharmakodynamik* einzelner Wirkstoffe nehmen oder medikamentöse Wirkungen durch Einflüsse auf Endorgane verändern.²⁸ So kann Nikotin z.B. die Zunahme des peripheren Gefässwiderstandes durch Propranolol (Inderal® u.a.) verstärken. Bekannt ist auch, dass die medikamentöse Behandlung duodenaler Ulzera bei Rauchern verzögert verläuft und mit mehr Rückfällen belastet ist als bei Nichtrauchern.³⁰

Literatur

- 1 Polk RE. Am J Med 1989; 87 (Suppl 5A): 76S-81S
- 2 Davis RL et al. Antimicrob Agents Chemother 1989; 33: 212-4
- 3 Harder S et al. Am J Med 1989; 87 (Suppl 5A): 89S-91S
- 4 Nix DE et al. Pharmacotherapy 1989; 9: 377-80
- 5 Glynn AM et al. Clin Pharmacol Ther 1986; 39: 654-9
- 6 Zürcher RM et al. Clin Pharmacol Ther 1989; 45: 366-72
- 7 Ludwig EA et al. DICP Ann Pharmacother 1989; 23: 858-61
- 8 Johnson JF et al. DICP Ann Pharmacother 1990; 24: 250-1
- 9 Morton MR, Cooper JW. DICP Ann Pharmacother 1989; 23: 668-70
- 10 Ragosta M et al. Am J Med 1989; 86: 465-6
- 11 Lesko LJ. Clin Pharmacokinet 1989; 17: 130-40
- 12 Naccarelli GV et al. Med Toxicol Adverse Drug Exp 1989; 4: 246-53
- 13 Breckenridge AM. J Human Hypertension 1989; 3 (Suppl 1): 133-8
- 14 Calvo MV et al. Ther Drug Monit 1989; 11: 10-5

- 15 Grant SM et al. Drugs 1989; 37: 801-70
- 16 Hussey EK, Dukes GE. DICP Ann Pharmacother 1989; 23: 675-79
- 17 Baciewicz AM, Morgan PJ. Ann Int Med 1990; 112: 76-7
- 18 Molinoff PB. Advances Ther 1988; 5: 168-990
- 19 Kirch W et al. Ther Drug Monit 1989; 11: 411-4
- 20 Gugler R, Jensen JC. Lancet 1984; 1: 969
- 21 Prichard PJ et al. Br J Clin Pharmacol 1987; 24: 543-5
- 22 Sutfin T et al. Ther Drug Monit 1989; 11: 176-84
- 23 Nation RL et al. Clin Pharmacokinet 1989; 18: 37-60, 131-50
- 24 Lake CR et al. Am J Med 1989; 86: 427-32
- 25 O'Connell MB, Gross CR. Pharmacotherapy 1990; 10: 85-91
- 26 Tenni P et al. Br Med J 1989; 298: 93
- 27 Ritchie LD, Grant SMT. Br Med J 1989; 298: 1253
- 28 Miller LC. Clin Pharmacokinet 1989; 17: 90-108
- 29 Benowitz NL et al. Br Med J 1989; 298: 1075-6
- 30 McCarthy DM. N Engl J Med 1984; 311: 726-8

Hinweis

pharma-kritik in englischer Sprache

Unter dem Namen «pharma-kritik international» erscheint jetzt einmal monatlich eine englische Übersetzung unserer Zeitschrift. Personen, die sich für diese Ausgabe interessieren, sind gebeten, sich direkt an den englischen Verlag zu wenden. Die Adresse lautet:

Linacre Medical and Business Services, P.O. Box 23, Melton Mowbray, Leicestershire, LE13 OYA (England).

Korrigenda

Isradipin

pharma-kritik 1989; 11 (Nr 22): 86

Wenn die grössere Originalpackung verschrieben wird, betragen die monatlichen Kosten für eine Behandlung mit 2mal täglich 2,5 mg Isradipin (Lomir®) Fr. 54.65 (und nicht Fr. 61.20, wie irrtümlicherweise angegeben).

pharma-kritik 1990; 12 (Nr 2): 5-8

Diese Seiten sind unten irrtümlicherweise mit «Jahrgang 11, Nr.2/1989» bezeichnet. Wir bitten Sie, die richtige Bezeichnung «Jahrgang 12, Nr.2/1990» von Hand anzubringen.

Mitarbeiter dieser Ausgabe:

PD Dr. S. Vozeh, Medizinischer Dienst, Interkantonale Kontrollstelle für Heilmittel, Erlachstrasse 8, CH-3012 Bern

pharma-kritik

Herausgegeben von Etzel Gysling (Wil)
unter Mitarbeit von Renato Galeazzi (St. Gallen) & Urs A. Meyer (Basel)
Redaktion: Marianne Beutler, Ulf Käsemödel, Urspeter Masche
Externe redaktionelle Mitarbeiter: Benedikt Holzer, Michael M. Kochen, Peter Koller, Eva Maurer, Johannes Schmidt
Verlagsmitarbeiter: Susanne Brändle-Schibenegg, Remo De Toffol
pharma-kritik erscheint zweimal monatlich
Bezugspreise: Jahresabonnement Fr. 80.- (Studenten Fr. 40.-),
Zweijahresabonnement Fr. 140.-, Einzelnummer Fr. 7.-
Infomed-Verlags-AG, Bergliweg 17, 9500 Wil, Telefon (073) 22 18 18
© 1990 Etzel Gysling Wil. All rights reserved.