

Jahrgang 13

Nr. 18

28. September 1991

**Aktuelle Arzneimittel-Interaktionen** (E. Gysling)..... 69

In den letzten Jahren sind verschiedene neue Makrolid-Antibiotika, Antidepressiva (Serotonin-Wiederaufnahmehemmer), MAO-Hemmer und Kalziumantagonisten eingeführt worden. Im Vergleich mit älteren Medikamenten verursachen die neuen Mittel zum Teil andere, zum Teil auch weniger unerwünschte Interaktionen.

## Update

### Aktuelle Arzneimittel-Interaktionen

E. Gysling

Für viele Indikationen stehen uns heute grössere «Medikamenten-Familien» zur Verfügung. Oft ist es nicht leicht, das *beste* der vielen Mittel zu finden. Um die richtige Auswahl zu treffen, sind unter anderem auch Überlegungen zu den Interaktionen von Bedeutung. In welchen Fällen lohnt es sich, ein neueres (eventuell teureres) Medikament zu verschreiben, um eine Interaktionen zu vermeiden? In der vorliegenden Nummer wird diese Frage für vier Arzneimittelgruppen – die Makrolid-Antibiotika, die Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, die MAO-Hemmer und die Kalziumantagonisten – untersucht. Dabei ist zu bedenken, dass über mehrere mögliche Interaktionen widersprüchliche Berichte vorliegen und dass die vorhandene Informationsmenge je nach Medikament sehr verschieden gross ist.

Voraus sollen jedoch anhand einiger «Faustregeln» wichtige Zusammenhänge und Tatsachen zum Thema «Interaktionen» in Erinnerung gerufen werden.

#### Interaktions-Faustregeln

Aus meiner persönlichen Erfahrung in der Praxis und als Beantworter von Fragen, die an unser Informationszentrum gerichtet werden, habe ich acht Interaktions-Faustregeln (Tabelle 1) zusammengestellt. Diese Faustregeln entsprechen einfachen Grundsätzen, eigentlich Selbstverständlichkeiten. Dennoch beobachte ich immer wieder, auch an mir selbst, dass diese Grundsätze vernachlässigt werden.

Die erste Regel besagt, dass uns publizierte Daten kaum über die praktisch-quantitative Bedeutung von Interaktionen Auskunft geben können. Dies ist einer der Gründe dafür, warum es so schwierig ist, Listen von «wirklich relevanten» Interaktionen zusammenzustellen. Es ermahnt uns daran, jedesmal an die Möglichkeit von Interaktionen zu denken, wenn wir ein Medikament verschreiben.

Andererseits sind – nach Regel 2 – Interaktionen kaum je Grund dafür, zwei bestimmte Medikamente *nicht* gemeinsam zu verschreiben. Meistens genügt es, an die Interaktion zu denken und sie beim Verschreiben zu berücksichtigen. Ein Beispiel aus dem Praxisalltag: wenn einem Patienten, der bereits Verapamil (z.B. Isoptin®) erhält, noch Digoxin verschrieben werden muss, so soll die Dosis entsprechend klein gewählt (z.B. halbiert) werden.

Tabelle 1: Acht Interaktions-Faustregeln

Interaktionen ...

- 1 sind viel häufiger als man dies aufgrund der publizierten Daten annehmen würde
- 2 sind praktisch nie eine Kontraindikation für die gleichzeitige Verwendung von zwei Medikamenten
- 3 manifestieren sich individuell mit ganz unterschiedlicher Intensität
- 4 beruhen oft auf Mechanismen, die wir nicht vollständig verstehen
- 5 werden in der ambulanten Medizin nicht selten durch «alltägliche» Mittel (rezeptfrei erhältliche Medikamente, Suchtmittel) verursacht
- 6 treten bei alten Leuten besonders häufig auf (teils aus kinetischen Gründen, teils wegen der Polypharmazie)
- 7 ereignen sich besonders mit Medikamenten, die wir nur selten gebrauchen
- 8 ereignen sich besonders häufig in Notfallsituationen, wenn rasche Entscheide über den Einsatz mehrerer Medikamente nötig sind

Tabelle 2: Erythromycin und neuere Makrolide: Vergleich der Interaktionen

<b>Erythromycin</b> (Erythrocin® u.a.)	<b>Clarithromycin</b> (Klacid®)	<b>Josamycin</b> (Josacin®)	<b>Roxithromycin</b> (Rulid®)
verstärkt die Wirkung von <b>oralen Antikoagulantien</b>	?	?	?
verstärkt die Wirkung einzelner <b>Benzodiazepine</b>	?	?	?
verstärkt die Wirkung von <b>Carbamazepin</b> (Tegretol® u.a.)	√	√	?
verstärkt die Wirkung von <b>Ciclosporin</b> (Sandimmun®)	x	√	(√ )
verändert die Darmflora und verstärkt so die Wirkung von <b>Digoxin</b>	?	?	?
verstärkt die Toxizität von <b>Ergot-Alkaloiden</b>	x	√	x
verstärkt die Toxizität von <b>Theophyllin</b> (z.B. Unifyl®)	√	(√ )	√

Zeichenerklärung (gilt auch für die Tabellen 3-5):

- √ Interaktion nachgewiesen
- x Interaktion wahrscheinlich
- ? Interaktion fraglich oder unbekannt
- ( ) Interaktion im Ausmass reduziert
- Interaktion unwahrscheinlich

Wie andere unerwünschte Wirkungen manifestieren sich auch Interaktionen individuell sehr verschieden stark (Regel 3). Die Erfahrung, dass bei einer Person eine Interaktion überhaupt keine negativen Folgen hatte, darf nicht zum unvorsichtigen Umgang mit den betreffenden Arzneimitteln verleiten.

Auch die vierte Regel ist ein Hinweis auf die Unvollständigkeit unseres Wissens: Obwohl sich bei einem Teil der Interaktionen plausible Mechanismen vermuten lassen (z.B. die Induktion oder die Hemmung von Leberenzymen), sind viele klinisch bedeutsame Interaktionen bisher nicht überzeugend erklärbar.

In den Regeln 5 bis 8 werden Risikosituationen umschrieben. Je nach der Art der ärztlichen Tätigkeit kann die eine oder andere dieser Regeln von besonderer Bedeutung sein. Interaktionen können sowohl in der Intensivpflegestation (Regel 8) als auch in der Hausarztpraxis (Regel 5) oder im Pflegeheim (Regel 6) entstehen.

### Makrolid-Antibiotika

Erythromycin (z.B. Erythrocin®) und verwandte Makrolid-Antibiotika gelangen bei Atemwegs- und anderen Infekten erfolgreich zum Einsatz. Die Gruppe ist 1986 durch Josamycin (Josacin®) und 1989 durch Roxithromycin (Rulid®) erweitert worden. Das neueste Makrolid, Clarithromycin (Klacid®), wird in einer der nächsten pharmakritik-Nummern ausführlicher besprochen werden. In Tabelle 2 ist zusammengestellt, was man über Interaktionen der drei neueren Makrolide *im Vergleich mit Erythromycin*

weiss. Obwohl angenommen werden kann, dass sich die neueren Makrolide weniger als Erythromycin an Cytochrom P450 binden,<sup>1</sup> sind die Unterschiede offensichtlich nicht gross. Zu der wichtigen Frage von Interaktionen mit Digoxin oder mit oralen Antikoagulantien ist noch keine definitive Aussage über die neueren Substanzen möglich.

Zusammenfassend scheinen Clarithromycin, Josamycin und Roxithromycin im Hinblick auf Interaktionen nur marginale Vorteile gegenüber Erythromycin zu bieten.

### Serotonin-Wiederaufnahmehemmer

Die Serotonin-Wiederaufnahmehemmer stellen eine verhältnismässig neue Gruppe von Antidepressiva dar, die sich gegenüber den trizyklischen Antidepressiva in erster Linie durch geringere bis fehlende anticholinergische Effekte auszeichnen. Die Gruppe umfasst zurzeit eine schon seit mehreren Jahren verfügbare Substanz, Fluvoxamin (Floxyfral®) und die beiden neueren Citalopram (Seropram®) und Fluoxetin (Fluctine®). (Fluoxetin wird in einer der nächsten pharmakritik-Nummern ausführlicher besprochen.)

Das Interaktionspotential der Serotonin-Wiederaufnahmehemmer kann gegenüber den Trizyklika am Beispiel von Amitriptylin (z.B. Saroten®) abgewogen werden. Zu beachten ist, dass sich die Serotonin-Wiederaufnahmehemmer und die trizyklischen Antidepressiva *in ihrer Wirkung gegenseitig verstärken*. Insbesondere können die Plasmaspiegel der Trizyklika nach Hinzufügen von Fluoxetin

Tabelle 3: Amitriptylin (als Beispiel eines trizyklischen Antidepressivums) und Serotonin-Wiederaufnahmehemmer: Interaktionen-Vergleich

<b>Amitriptylin</b> (z.B. Saroten®)	<b>Citalopram</b> (Seropram®)	<b>Fluoxetin*</b> (Fluctine®)	<b>Fluvoxamin**</b> (Floxyfra®)
verstärkt die zentraldämpfende Wirkung von <b>Alkohol</b>	–	x	x
verstärkt <b>anticholinergische</b> Wirkungen anderer Medikamente	–	–	–
wird in seiner Wirkung von <b>Barbituraten</b> verstärkt <span style="float: right;">Korrigendum!</span>	?	x	x
hat mit <b>Chinidin</b> (z.B. Kinidin-Duriles®) zusammen vermehrt kardiotoxische Wirkungen	?	?	?
wird in seiner Wirkung von <b>Cimetidin</b> (Tagamet®) verstärkt	?	?	?
und <b>Neuroleptika</b> können sich gegenseitig verstärken	x	√	x
kann mit <b>Sympathomimetika</b> zu Blutdruck-Krisen und Arrhythmie führen	?	?	?
kann mit <b>MAO-Hemmern</b> zu schweren Allgemeinreaktionen führen	x	√	√

Zeichenerklärung: siehe Tabelle 2!

**Weitere Interaktionen** der Serotonin-Wiederaufnahmehemmer:

\* Fluoxetin kann die Wirkung von Carbamazepin (Tegreto® u.a.) und Lithium (z.B. Quilonorm®) verstärken; es wird seinerseits von Cyproheptadin (Periactin®) in der Wirkung gehemmt.

\*\* Fluvoxamin kann die Wirkung von oralen Antikoagulantien, Lithium (Quilonorm® u.a.), Phenytoin (Antisacer® u.a.), Propranolol (Inderal® u.a.) und Theophyllin (Unifyl® u.a.) verstärken.

oder Fluvoxamin deutlich ansteigen.<sup>2,3</sup> Besondere Aufmerksamkeit erfordert auch die Interaktion aller dieser Medikamente mit MAO-Hemmern; es wird empfohlen, MAO-Hemmer frühestens zwei Wochen nach dem Absetzen von Serotonin-Aufnahmehemmern zu verabreichen.

Zu dem in Tabelle 3 dargestellten Vergleich ist noch folgendes zu bemerken: Von den drei neuen Substanzen ist einzig *Fluoxetin* auch in den USA erhältlich. Fluoxetin wurde dort in den letzten Jahren relativ viel verschrieben; entsprechend stehen für dieses Medikament ungleich mehr Berichte über Nebenwirkungen und Interaktionen als für die anderen beiden Serotonin-Wiederaufnahmehemmer zur Verfügung.<sup>3</sup> Im Gegensatz zu den trizyklischen Antidepressiva kann *Fluvoxamin den oxidativen Metabolismus anderer Medikamente hemmen*; ob und in welchem Ausmass dies auch für Citalopram und Fluoxetin zutrifft, ist nicht geklärt. Jedenfalls sind auch für Fluoxetin Interaktionen beschrieben worden, die mit trizyklischen Antidepressiva nicht beobachtet werden (siehe Fussnote zur Tabelle 3).

Serotonin-Wiederaufnahmehemmer verursachen andere Interaktionen als die trizyklischen Antidepressiva; in mancher Hinsicht sind noch Fragen offen. Gesamthaft ist jedoch das Interaktionspotential der Serotonin-Wieder-

aufnahmehemmer nicht geringer als dasjenige der Trizyklika.

### Monoaminoxidase-Hemmer

Monoaminoxidase-Hemmer (MAO-Hemmer), einst wichtige Medikamente, haben bis vor wenigen Jahren ständig an Bedeutung verloren. Isocarboxazid (Marplan®) ist die einzige noch bis 1991 in der Schweiz erhältliche Substanz aus der Gruppe der «alten», nicht-selektiven MAO-Hemmer. Mit der Einführung von selektiven MAO-Hemmern hat sich die Situation verändert: sowohl ein selektiver MAO A-Hemmer (Moclobemid = Aurorix®)<sup>4</sup> als auch ein selektiver MAO B-Hemmer (Selegilin = Jumexal®)<sup>5</sup> weisen ein beträchtliches therapeutisches Potential auf. Es ist deshalb wichtig, die Interaktionen dieser neuen Medikamente mit denjenigen der älteren, recht problematischen MAO-Hemmer zu vergleichen. In Tabelle 4 wird dieser Vergleich vorgelegt.

Im ganzen erscheint der Schluss zulässig, dass die neuen, selektiven MAO-Hemmer weniger Problem-Interaktionen verursachen als Isocarboxazid. Ich halte es aber für wahrscheinlich, dass mit häufigerem Gebrauch der selektiven MAO-Hemmer noch einige Interaktionen entdeckt werden, die bisher nicht beobachtet worden sind.

Tabelle 4: Interaktionen verschiedener MAO-Hemmer

Beispiel eines nicht-selektiven MAO-Hemmers: <b>Isocarboxazid</b> (Marplan®)	<b>Moclobemid*</b> (Aurorix®)	<b>Selegilin</b> (Jumexal®)
kann schwere hypertensive Reaktionen verursachen, zusammen mit		
- <b>Amphetamin</b> und anderen Appetitzüglern	x	x
- <b>Ephedrin</b> und anderen Sympathomimetika in oralen Schnupfenmitteln	x	x
- <b>Levodopa</b>	?	(x)
- <b>tyraminhaltigen Nahrungsmitteln</b>	(x)	(√)
- <b>tyraminhaltigen Weinen</b>	(x)	(x)
kann mit <b>trizyklischen Antidepressiva</b> zu schweren Allgemeinreaktionen führen	-	?
kann die Wirkung von <b>Barbituraten</b> verlängern	?	?
kann mit <b>Dextromethorphan</b> (z.B. Be-xin®) zu BD-Abfall und Koma führen	?	?
kann mit <b>Serotonin-Wiederaufnahmehemmern</b> zu schweren Allgemeinreaktionen führen	(x)	(√)
kann mit <b>Neuroleptika</b> zu extrapyramidalen Symptomen führen	?	√
kann mit <b>Pethidin</b> (Dolantin®) zu schweren Allgemeinreaktionen führen	x	√

Zeichenerklärung: siehe Tabelle 2!

Weitere Interaktionen:

\* Moclobemid wird in seiner Wirkung von Cimetidin (Tagamet®) verstärkt. Die gleichzeitige Verabreichung von Moclobemid und Selegilin kann zu starkem Blutdruck-Abfall führen.

## Kalziumantagonisten

In den letzten Jahren sind mehrere neue Dihydropyridin-Kalziumantagonisten (Prototyp: Nifedipin = Adalat® u.a.) eingeführt worden. Zu diesen Arzneimitteln gehören Amlodipin (Norvasc®), Felodipin (Munobal®, Plendil®), Isradipin (Lomir®), Nimodipin (Nimotop®), Nisoldipin (Syscor®) und Nitrendipin (Baypress®). Wie die Tabelle 5 zeigt, verursachen Dihydropyridine allgemein weniger Interaktionen als Verapamil (z.B. Isoptin®) und Diltiazem (z.B. Dilzem®). Innerhalb der Dihydropyridin-Gruppe sind die Unterschiede dagegen verhältnismässig gering.<sup>6,7</sup>

In bezug auf eine auch therapeutisch interessante Interaktion scheinen sich Nifedipin und Verapamil aber zu gleichen: diese Substanzen können die Wirksamkeit einiger Zytostatika (z.B. von Doxorubicin, Etoposid und Vincristin) verstärken. Durch Zugabe der Kalziumantagonisten kann die Resistenz maligner Zellen gegenüber den Zytostatika überwunden werden, da höhere intrazelluläre Konzentrationen erreicht werden.<sup>8</sup>

Dennoch kann zusammenfassend festgehalten werden, dass sich die Dihydropyridine auch im Hinblick auf die Interaktionen recht eindeutig von der Gruppe Diltiazem/Verapamil unterscheiden. Da auch im Bereich der

Tabelle 5: Interaktionen verschiedener Kalziumantagonisten (Markennamen der Dihydropyridine: siehe Text!)

<b>Verapamil</b> (Isoptin® u.a.)	<b>Diltiazem</b> (Dilzem® u.a.)	<b>Dihydropyridine</b>
kann mit <b>Antiarrhythmika</b> der <b>Klasse I*</b> die Myokardfunktion schwächen	?	-
kann mit <b>Betablockern**</b> die Myokardfunktion schwächen und zu einem AV-Block höheren Grades führen	(x)	x
erhöht Plasmaspiegel und Toxizität von <b>Carbamazepin</b> (Tegretol® u.a.)	√	-
erhöht Plasmaspiegel und Toxizität von <b>Ciclosporin</b> (Sandimmun®)	√	x
erhöht Plasmaspiegel und Toxizität von <b>Digoxin</b>	(√)	-
erhöht Plasmaspiegel und Toxizität von <b>Theophyllin</b> (Unifyl® u.a.)	(x)	-

Zeichenerklärung: siehe Tabelle 2!

\* Die Interaktion mit Antiarrhythmika ist insbesondere für Chinidin (Kinidin-Duriles® u.a.) dokumentiert, dessen Plasmaspiegel unter Verapamil ansteigen

\*\* Die Interaktion mit Betablockern ist in erster Linie für Propranolol (Inderal® u.a.) dokumentiert; ob es auch mit anderen Betablockern zu relevanten Interaktionen kommt, wird kontrovers beurteilt.

**Weitere Interaktionen** von Nifedipin:

Die Wirkung von Nifedipin wird von Ciclosporin (Sandimmun®) verstärkt. Eine vermehrte Resorption von Nifedipin ist auch zu beobachten, wenn das Medikament zusammen mit alkoholischen Getränken, Orangen- oder Grapefruitsaft genommen wird. Korrigendum!

Indikationen erhebliche Unterschiede zwischen den Untergruppen bestehen, lassen sich therapeutische Entscheidung nur unter Berücksichtigung der individuellen klinischen Situation treffen.

## Literatur

- 1 Periti P et al. Clin Pharmacokinet 1989; 16: 261-82
- 2 Bertschy G et al. Eur J Clin Pharmacol 1991; 40: 119-20
- 3 Levinson ML et al. DICP Ann Pharmacother 1991; 25: 657-61
- 4 Zimmer R et al. Acta Psychiatr Scand 1990; Suppl 360: 84-6
- 5 Golbe LI et al. Drugs 1990; 39: 646-51
- 6 Schlanz KD et al. Clin Pharmacokin 1991; 21: 344-56
- 7 Schlanz KD et al. Clin Pharmacokin 1991; 21: 448-60
- 8 Sauter C. Schweiz Med Wochenschr 1991; 121: 1249-53

# pharma-kritik

Herausgegeben von Etzel Gysling (Wil) unter Mitarbeit von Renato Galeazzi (St. Gallen) & Urs A. Meyer (Basel)  
Redaktion: Marianne Beutler, Morten Keller, Peter Ritzmann  
Externe redaktionelle Mitarbeiter: Benedikt Holzer, Michael M. Kochen, Peter Koller, Eva Maurer, Johannes Schmidt  
Verlagsmitarbeiterin: Judith Künzler

Bezugspreise: Jahresabonnement Fr. 82.- (Studenten Fr. 41.-),  
Zweijahresabonnement Fr. 142.-, Einzelnummer Fr. 7.-  
Infomed-Verlags-AG, Postfach 528, 9500 Wil 1, Telefon (073) 22 18 18  
© 1991 Etzel Gysling Wil. All rights reserved.