

C. Langebrake^{1, 2}
S. Uhlenbrock²
J. Ritter³
A. H. Groll³

Arzneimittelinteraktionen antimikrobieller Substanzen bei Kindern und Jugendlichen

Drug Interactions of Antimicrobial Agents in Children with Cancer

Zusammenfassung

Bei Kindern und Jugendlichen mit hämatologisch/onkologischen Erkrankungen gehören antimikrobielle Substanzen zu den am häufigsten verordneten Arzneimitteln. Da sie aufgrund der Polymorbidität der Patienten meist gleichzeitig mit anderen Substanzen verabreicht werden, ist das Potenzial für Arzneimittelinteraktionen in Abhängigkeit von Substanzklasse und Zahl der gleichzeitig eingesetzten Substanzen groß. Während viele dieser Interaktion marginale klinische Bedeutung haben, sind einige mit substanziellen Risiken herabgesetzter Wirksamkeit oder Toxizität assoziiert. Vermeidung und Erkennen von Arzneimittelinteraktionen sind daher wichtige Faktoren für eine Optimierung jeder antimikrobiellen Therapie. Voraussetzung hierfür ist die genaue Kenntnis häufig eingesetzter Substanzen durch den Therapeuten und eine sorgfältige Abwägung von Nutzen und Risiken beim Einsatz von Substanzen mit potenziell relevanten Interaktionen. Der vorliegende Beitrag enthält eine Übersicht über Mechanismen und Relevanz von Arzneimittelinteraktionen antimikrobieller Substanzen in der Supportivtherapie von Kindern und Jugendlichen mit hämatologisch/onkologischen Erkrankungen sowie Strategien zu ihrer Vermeidung.

Schlüsselwörter

Arzneimittelinteraktionen · antimikrobielle Substanzen · Kinder · Krebs

Abstract

Antimicrobial agents are among the most common therapeutics prescribed to children and adolescents with hematologic/oncologic disorders. Because of the polymorbid state of most patients, they are frequently administered concomitantly with other drugs, resulting in a considerable potential for drug interactions. While many of these interactions are of marginal clinical significance, others are associated with substantial risks of decreased therapeutic efficacy or increased drug toxicity. Prevention and recognition of drug interactions are therefore of vital importance to optimizing effective use of antimicrobials and enhancing patient outcome. Key to minimize drug interactions are a thorough understanding of the pharmacology of frequently used antimicrobial agents and a careful evaluation of risks and benefits of potentially interacting drugs. This article reviews mechanisms and clinical relevance of drug interactions of antimicrobial agents in the supportive care of children and adolescents with hematologic/oncologic disorders and provides strategies for their prevention.

Key words

Drug interactions · antimicrobial agents · children · cancer

Institutsangaben

¹ Abteilung für Pädiatrische Hämatologie und Onkologie, Medizinische Hochschule Hannover

² Zentralapotheke, Universitätsklinikum Münster

³ Klinik und Poliklinik für Kinderheilkunde, Pädiatrische Hämatologie/Onkologie
Universitätsklinikum Münster

Korrespondenzadresse

Dr. rer. medic. Claudia Langebrake · Medizinische Hochschule Hannover · Abteilung für Pädiatrische Hämatologie und Onkologie · Carl-Neuberg-Straße 1 · 30625 Hannover · Tel.: +49/511/5 32 32 52 · Fax: +49/511/5 32 91 20 · E-mail: langebrake.claudia@mh-hannover.de

Bibliografie

Klin Pädiatr 2005; 217 (Suppl 1): S165–S174 · © Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York
DOI 10.1055/s-2005-872510
ISSN 0300-8630

Das Potenzial für unerwünschte Arzneimittelinteraktionen in der Behandlung und Prävention von Infektionen hat mit der wachsenden Anzahl verschiedener Substanzklassen und der immer größeren Komplexität der Pharmakotherapie schwer kranker Patienten erheblich zugenommen. Die Kenntnisse um solche Interaktionen sind in den letzten Jahren gestiegen – nicht zuletzt durch eindrucksvolle Beispiele aus der klinischen Praxis. Unerwünschte Arzneimittelinteraktionen erfordern nicht selten eine Neubewertung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses und können letztendlich zu einer Rücknahme der Marktzulassung führen, wie in der jüngeren Zeit an den Beispielen des Prokinetikums Cisaprid, des Kalzium-Antagonisten Mibefradil und des Lipid-Senkers Cerivastatin deutlich wurde.

Für den ärztlichen Therapeuten ist es nahezu unmöglich, alle klinisch relevanten Interaktionen am Patienten zu überblicken. Ziel der vorliegenden Arbeit ist, dem Behandelnden die Mechanismen von Arzneimittelinteraktionen, allgemeine Grundsätze zu ihrer Vermeidung in der klinischen Praxis (Tab. 1 und 2) sowie die Kenntnis von Substanzklassen und Einzelsubstanzen mit hohem Interaktionspotenzial zu vermitteln. Sie berücksichtigt die gängigsten Arzneistoffe ohne einen Anspruch auf Vollständigkeit zu erheben.

Mechanismen von Arzneimittelinteraktionen

Bei gleichzeitiger Applikation zweier oder mehrerer Arzneistoffe sind zahlreiche Effekte möglich, die sowohl die qualitative als auch die quantitative Wirkung der Einzelstoffe beeinflussen können. Die Folgen sind entweder ein unzureichender Effekt (bei verminderter Exposition) oder Toxizität (bei erhöhter Exposition). Grundsätzlich können physikochemische sowie pharmakokinetische und pharmakodynamische Wechselwirkungen unterschieden werden [3, 11] (Tab. 2).

Physikochemische Interaktionen

Wechselwirkungen von Arzneimitteln sind bereits vor Aufnahme in den Körper möglich, wenn Medikamente zur parenteralen oder enteralen Verabreichung gleichzeitig über denselben Zugang bzw. über eine Sonde miteinander vermischt verabreicht werden. Im günstigeren Fall resultieren physikalische Veränderungen wie Ausflockung, Trübung, Phasentrennung oder Gasbildung, die mit bloßem Auge gut erkennbar sind. Chemische Reaktionen wie Oxidation, Reduktion, Komplexbildung verlaufen hingegen in den meisten Fällen unsichtbar. Das Ausmaß physi-

kalisch-chemischer Wechselwirkungen ist unterschiedlich und wird von Variablen wie Kontaktzeit und Konzentration bzw. Stabilität der Trägerlösung beeinflusst. Mögliche pharmakologische Konsequenzen sind die Inaktivierung oder Veränderung der therapeutischen Wirkung einschließlich toxischer Effekte [3, 11].

Pharmakokinetische Interaktionen

In vivo können Arzneimittelinteraktionen die Pharmakokinetik der Einzelsubstanzen (Resorption, Verteilung, Abbau sowie Ausscheidung) betreffen. Grunderkrankung, Alter, Geschlecht, pH-Wert-Verschiebungen im Magen oder im Urin, Veränderungen im Säure-Basen-Haushalt, Veränderungen der Plasmaproteine oder Interaktionen mit Enzymen können das Auftreten von Wechselwirkungen zusätzlich begünstigen. Pharmakokinetische Wechselwirkungen sind während der gesamten Passage eines Arzneistoffs möglich und werden unterteilt in Resorptions-, Verteilungs- und Eliminationsinteraktionen.

Resorptionsinteraktionen. Bei peroraler Gabe haben Änderungen der Kinetik der Aufnahme bzw. der insgesamt resorbierten Menge eines Arzneistoffs Auswirkungen auf den Plasmaspiegel. Potenziell besteht die Gefahr, dass wirksame Zielkonzentrationen zu langsam aufgebaut bzw. gar nicht erreicht werden.

Der pH-Wert im Magen beeinflusst die Resorptionsquote mancher Substanzen, da er ihren Dissoziationsgrad und ihren passiven Transport in die Zellen bzw. die Blutbahn bestimmt. Schwach dissoziierte (ionisierte) Substanzen werden besser aufgenommen als stark dissoziierte. Um zum Beispiel eine möglichst umfassende Resorption von Penizillin, einer schwachen Säure, zu erzielen, ist es notwendig, die Substanz minimal eine Stunde vor einer Mahlzeit und in Abwesenheit von Arzneistoffen, die den pH-Wert im Magen erhöhen, einzunehmen, damit ein möglichst großer Teil der applizierten Dosis im stark sauren Milieu des nüchternen Magens in undissoziierter Form vorliegt. Die gleichzeitige Applikation von Antazida, H₂-Antagonisten oder insbesondere Protonenpumpenhemmern vermindert die Resorption von Itraconazol; ist eine gleichzeitige Medikation unumgänglich, kann die zeitlich versetzte Einnahme (Antazida) bzw. die Einnahme mit einem sauren Cola-Getränk (H₂-Antagonisten, Protonenpumpenhemmer) die Resorptionsquote erhöhen. Das Ulkusmittel Sucralfat hemmt die Resorption von Fluorochinolonen wie Ciprofloxacin und sollte daher zeitlich versetzt appliziert werden.

Tab. 2 Einteilung von Mechanismen von Arzneimittelinteraktionen

<i>physikochemische (In-vitro)-Interaktionen</i>	<i>pharmakokinetische Interaktionen</i>	<i>pharmakodynamische Interaktionen</i>
bei Verwendung von: – Mischspritzen, Mischinfusionen – Infusionsmischungen im Schlauchsystem – Mischlösungen mit parenteraler Ernährung – Mischungen mit enteraler Ernährung	Resorption Aufnahme aus dem Magen-Darm-Trakt Distribution Verteilung in Kompartimenten, Plasma-Proteinbindung Elimination Induktion/Inhibition der Metabolisierung/ Exkretion	am Rezeptor/Erfolgsorgan, im Regelkreis: Synergismus Antagonismus

Tab. 1 Grundsätze zur Vermeidung unerwünschter Arzneimittelinteraktionen

- Vermeidung von Substanzen mit Interaktionspotenzial wenn nicht unbedingt erforderlich
- Auswahl von Substanzen mit dem niedrigsten Potenzial für bekannte Interaktionen
- Berücksichtigung von Grunderkrankung und eventuelle Organfunktions-einschränkungen
- Vermeidung von Substanzen mit Potenzial für schwere unerwünschte Wirkungen
- Vermeidung der Koadministration von Substanzen mit überlappendem Nebenwirkungsprofil

Eine Beschleunigung der Magen-Darm-Passage, z.B. durch das Prokinetikum Metoclopramid, kann Einfluss auf Geschwindigkeit und Ausmaß der Resorption von Arzneistoffen haben und muss gegebenenfalls berücksichtigt werden.

Ein wichtiges Beispiel für Interaktionen durch Komplexbildung mit Schwermetallen ist die gleichzeitige orale Applikation von Fluorochinolonen mit polyvalenten Kationen wie Al^{3+} , Ca^{2+} , Fe^{2+} oder Mg^{2+} . So binden di- und trivalente Kationen an die 4-Oxo- und 3-Carboxyl-Gruppen der Chinolone und führen so zu einer klinisch relevanten Verminderung ihrer Plasmakonzentrationen um bis zu 50% [3, 11].

Verteilungsinteraktionen. Nach der Resorption eines Arzneistoffs erfolgt seine Verteilung im Körper. Die chemische Struktur des Arzneistoffes entscheidet über seine Affinität zu Proteinen in Plasma und Gewebe. Bei Arzneistoffen mit hoher Plasmaproteinbindung kommt es zu einer Art Depoteffekt, da nur die ungebundene Substanzmenge zum pharmakologischen Effekt beiträgt. Es herrscht ein Gleichgewicht zwischen ungebundener und gebundener Substanz; wird Arzneistoff aus dem Körper ausgeschieden, so verlässt gebundene Substanz die Proteinbindung und steht in wirksamer Form zu Verfügung. Konkurrieren zwei Arzneistoffe um das im Plasma vorhandene Albumin oder andere Plasmaproteine, kann der Arzneistoff mit höherer Affinität den mit schwächerer Affinität aus seiner Plasmaproteinbindung verdrängen. Dadurch wird dessen ungebundener Anteil erhöht, was mit stärkeren erwünschten oder unerwünschten pharmakologischen Wirkungen sowie einer rascheren Metabolisierung und Exkretion verbunden sein kann. Antimikrobielle Substanzen mit ausgeprägter Plasmaproteinbindung sind z.B. die Penizilline. Von besonderem Interesse sind solche Interaktionen bei Arzneistoffen mit steilen Dosis-Wirkungskurven und geringer therapeutischer Breite sowie bei Patienten mit Leber- oder Niereninsuffizienz sowie bereits vorgeschädigten Zielorganen [11].

Eliminationsinteraktionen. Wird der Metabolismus eines Arzneistoffs beeinflusst, so verändert sich seine Halbwertszeit. Ein beschleunigter Abbau führt zu einer Verkürzung der Wirkdauer, während ein verlangsamter Metabolismus eine Kumulation der Substanz auslösen kann.

Arzneistoffe können die Aktivität zahlreicher Enzyme im Körper verändern oder als deren Substrate auftreten. Häufig wird die Synthese solcher Enzyme in Gegenwart von Arzneistoffen ange-regt oder gehemmt. Das Phänomen tritt insbesondere an mikrosomalen Enzymen der Leber, aber auch an anderen Organen auf. Häufig erfolgt die Induktion über die Aktivierung eines Rezeptors. Dieser verbindet sich mit dem Induktor und wandert als Komplex zum Zellkern, um dort eine vermehrte Synthese verschiedener Enzyme auszulösen. Je nach Induktionstyp werden dann unterschiedliche Enzyme verstärkt angeboten.

Von großer Bedeutung für zahlreiche Interaktionen und die Wirkung von Arzneistoffen sind die Enzyme des Cytochrom-P450-Systems (CYP450). Das insbesondere in der Leber angesiedelte mischfunktionelle Monooxygenase-System dient der Biotransformation (Hydroxylierung) von Substanzen und der Synthese körpereigener Verbindungen wie z.B. den Steroiden. Die Zahl der dem CYP450 zugeordneten Isoenzyme ist hoch. Sie wer-

den nach ihrer Aminosäure-Sequenz und ihren Substrat- und Inhibitoreigenschaften in Familien und Unterfamilien klassifiziert. Die Subfamilie CYP3A gilt derzeit als wichtigste Enzym-Gruppe zur oxidativen Metabolisierung lipophiler Arzneistoffe in Leber und Dünndarm. Häufig werden diese bereits vor Erreichen der systemischen Zirkulation degradiert (First-pass-Effekt). Daher ist der im Darm absorbierte Anteil der Dosis (Absorptionsquote) größer als der in der systemischen Zirkulation ankommende (Bioverfügbarkeit). Beeinflussungen dieses Systems verändern die Bioverfügbarkeit und/oder Elimination vieler peroral applizierter, vor allem lipophiler Substanzen. Von den vier bekannten Cytochromen der Subfamilie CYP3A ist CYP3A4 das Wichtigste. Da die übrigen drei Cytochrome jedoch sehr ähnlich sind, werden sie häufig global als CYP3A-Enzyme bezeichnet.

Beispiele für Enzyminduktoren sind u.a. Rifampicin (CYP1A2, CYP2C19, CYP2C9, CYP2D6, CYP3A4), Rifabutin (CYP3A) und Isoniazid (CYP2E1). Klassische Inhibitoren sind unter anderen die antimykotischen Azole (CYP2C19, CYP2C9, CYP3A4), verschiedene HIV-Virustatika (CYP3A4) und Isoniazid (CYP2C19, CYP2E1, CYP3A4) [8, 12 – 14, 18]. Eine kontinuierlich aktualisierte Auflistung der bekannten CYP450-Substrate, Induktoren und Inhibitoren ist unter der URL <http://medicine.iupui.edu/flockhart/> zu finden [5].

Interaktionen können auch durch Wechselwirkungen mit membranständigen Transportern wie dem P-Glykoprotein (P-gp) ausgelöst werden [11]. Deren Funktion besteht darin, Xenobiotika, die das Zellinnere durch passive Diffusion erreicht haben, in einem gerichteten Transport aus der Zelle zu entfernen. Sie sind integrale Bestandteile biologischer Barrieren bzw. Organschränken und wurden erstmals in Zusammenhang mit primärer und sekundärer Zytostatikaresistenz beschrieben. Sie sind jedoch nicht nur in Tumoren, sondern auch in apikalen/luminalen Membranen zahlreicher Epithel- und Endothelzellen lokalisiert. Bei gleichzeitiger Gabe von zwei oder mehreren Arzneistoffen, die über denselben Transporter befördert werden, können Interaktionen auftreten. Clarithromycin, Itraconazol u.a. Substanzen können als Substrate dieser Transporter zu Interaktionen am P-gp führen. Ebenso besteht die Möglichkeit der Induktion oder Inhibition der Expression von Transportermolekülen durch bestimmte Arzneistoffe. Da P-gp Affinität zu vielen Substraten besitzt, kann die Beeinflussung seiner Aktivität zahlreiche Arzneimittelwirkungen verändern.

Viele Arzneistoffe, die durch CYP3A4 metabolisiert werden, sind auch Substrate für P-gp. Dies erklärt pharmakokinetische Wechselwirkungen mit Arzneistoffen wie z.B. Ranitidin, die nicht oder kaum biotransformiert werden. Die meisten CYP3A4-abhängigen Arzneistoffe oder deren Abbauprodukte werden allerdings transportiert und metabolisiert. Besonders betroffen sind Arzneistoffe mit hohem First-pass-Effekt wie Immunsuppressiva oder stark metabolisierte HIV-Proteaseinhibitoren: Da der First-pass-Effekt sowohl durch Biotransformation als auch durch P-gp verursacht ist, können bereits geringe Funktionsänderungen große Variationen von Bioverfügbarkeit und Elimination bedingen. Die gleichzeitige Gabe dieser Substanzen mit Induktoren (z.B. Rifampicin) oder Inhibitoren (Azole, Makrolide) des P-gp birgt daher ein besonders hohes Interaktionsrisiko.

Substanzen mit überwiegend renaler Elimination können sich durch unterschiedliche Mechanismen gegenseitig in ihrer Elimination beeinflussen. So führt eine pH-Verschiebung des Harns zu einer Veränderung der tubulären Rückresorption (passive Diffusion) von Arzneistoffen. Schwache Säuren wie Penicilline werden in undissoziierter Form (niedriger pH-Wert) besser rückresorbiert und verbleiben dadurch länger im Organismus. Bei hohem pH-Wert, zum Beispiel nach Alkalisierung, wird ihre Rückresorption hingegen vermindert und ihre Elimination beschleunigt. Weitere Mechanismen für Interaktionen auf renaler Ebene sind die kompetitive Nutzung von aktiven tubulären Exkretionssystemen (Beispiel: Kombination von Probenecid und Penicillin) sowie die in ihrer Bedeutung noch nicht vollständig verstandene Inhibition von tubulären P-gp Transportern (Beispiele: Chinolone, Makrolide, Azole) [3, 11].

Pharmakodynamische Interaktionen

Unter pharmakodynamischen Interaktionen werden solche Interaktionen verstanden, die in einer direkten Wechselwirkung an der molekularen Endstrecke des pharmakologischen Effektes resultieren. Unterschieden werden synergistische von antagonistischen Effekten; beim Synergismus werden Wirkungen additiv oder überadditiv (überproportional) verstärkt, beim Antagonismus kommt es zu einer Abschwächung bzw. Aufhebung der Wirkung. Beim Angriff am gleichen Rezeptor spricht man von kompetitiven (konkurrierenden), bei unterschiedlichen Rezeptortypen von funktionellen Synergismen bzw. Antagonismen. Beim funktionellen Antagonismus lösen zwei Agonisten an unterschiedlichen Rezeptoren gegensinnige Antworten (Effekte) aus.

Pharmakodynamische Interaktionen etablierter Substanzen sind in der Regel gut untersucht und dokumentiert. Sie unterliegen weniger interindividuellen Schwankungen und sind meist gut vorhersehbar [3, 11].

Interaktionen antibakterieller Substanzen

Bezüglich des Potenzials von Arzneimittelinteraktionen sind antibakteriell wirksame Arzneistoffe aus den Gruppen der Makrolide, der Fluorochinolone und Rifampicin besonders hervorzuheben. Aber auch andere Antibiotika können mit häufig verwendete

ten anderen Arzneistoffen in unerwünschter Art und Weise interagieren [1, 3, 9, 10, 14–16].

Fluorochinolone

Chinolone wirken bakterizid über die Hemmung der bakterienspezifischen DNA-Gyrase (Topoisomerase II). Bei oraler Einnahme sollte die zeitgleiche Nahrungsaufnahme, die Einnahme zwei- und dreiwertiger Kationen und von Multivitaminpräparaten vermieden werden, da sie die Resorption der Chinolone stark beeinträchtigen. Bei der gleichzeitigen Therapie mit oralen Antikoagulantien muss die Prothrombinzeit, bei gleichzeitiger Gabe von Theophyllin der Theophyllinspiegel engmaschig überwacht werden. Bei gleichzeitiger Therapie mit nichtsteroidalen Antiphlogistika (NSAR) wird eine Erhöhung zentralnervöser unerwünschter Wirkungen (psychische Störungen, Krämpfe) diskutiert. Für neuere Chinolone ist eine Verlängerung des QT-Intervalles bekannt; deshalb ist bei Patienten mit verlängertem QT-Intervall bzw. bei gleichzeitiger Gabe von Substanzen, die zu einer Verlängerung der QT-Zeit führen können, auch bei den Fluorochinolonen Vorsicht geboten [1, 3, 4, 8, 15, 16] (Tab. 3).

Makrolide

Makrolid-Antibiotika wirken über eine Hemmung der Proteinsynthese empfindlicher Bakterien durch Anlagerung an die 50S-Untereinheit bakterieller Ribosomen. Die Makrolide hemmen die CYP450-Isoenzyme CYP3A4 und CYP1A2 durch Bildung eines stabilen Komplexes. Dabei nimmt die Stärke der Hemmung in der Reihenfolge Erythromycin, Clarithromycin, Roxithromycin ab. Azithromycin zeigt kaum klinisch relevante Interaktionen. Aufgrund dieser Eigenschaften können Makrolide potenziell mit allen Arzneistoffen, die über eines der beiden Isoenzyme metabolisiert werden (z.B. Carbamazepin, Natriumvalproat, Phenytoin, Methylprednisolon, Theophyllin, Terbinafin, Cyclosporin A, Tacrolimus, Midazolam, Triazolam, Antikoagulantien vom Coumarintyp u.a.) interagieren. Makrolide können zu einer Verlängerung des QT-Intervalles führen; deshalb ist bei Patienten mit verlängertem QT-Intervall bzw. bei gleichzeitiger Gabe von Substanzen, die zu einer Verlängerung der QT-Zeit führen können, Vorsicht geboten. Erythromycin hemmt zusätzlich die membranständige Effluxpumpe P-gp, was einen erhöhten Auswärts-transport von Xenobiotika aus Zellen zur Folge hat. Makrolide wirken funktionell antagonistisch gegenüber den bakteriziden

Tab. 3 Wichtigste Interaktionen von Fluorochinolonen

Arzneistoff	Interaktionspartner	Ursache	Folge	Maßnahmen
Ciprofloxacin, Levofloxacin, Ofloxacin, Norfloxacin	Kalziumsalze, Aluminium- oder Magnesiumhydroxid-haltige Antazida, Eisen, Sucralfat, Multivitaminpräparate	Chelatbildung der Fluorochinolone mit 2- und 3-wertigen Ionen	↓ Chinolon-Blutspiegel	gleichzeitige Gabe vermeiden, mindestens 2 h Abstand einhalten
Ciprofloxacin	Theophyllin	CYP-Hemmung	↑ Theophyllin-Blutspiegel	Monitoring der Theophyllin-Blutspiegel, Dosisanpassung
alle Fluorochinolone	Vitamin A-Analoga (Isotretinoin)		↑ Phototoxizität	gleichzeitige Gabe vermeiden
	Ciclosporin A		↑ Nephrotoxizität	Monitoring der Cyclosporin-Blutspiegel, Dosisanpassung
	Antiarrhythmika Triazole Tacrolimus u. a.	Verlängerung der QT-Zeit	Torsade de pointes	Kombination vermeiden, Überwachung

Tab. 4 Wichtigste Interaktionen von Makroliden

Arzneistoff	Interaktionspartner	Ursache	Folge	Maßnahmen
<i>Erythromycin, Clarithromycin, Roxithromycin</i>	Antiarrhythmika Triazole u. a.	Hemmung von CYP3A4	QT-Zeit Verlängerung, Arrhythmien	gleichzeitige Gabe vermeiden
	Carbamazepin, Valproat, Phenytoin	Hemmung von CYP3A4	↑ Blutspiegel der Antikonvulsiva	Monitoring der Blutspiegel, ggf. Dosisanpassung
<i>Erythromycin, Clarithromycin</i>	Theophyllin	Hemmung von CYP3A4	↑ Theophyllin-Blutspiegel	Monitoring der Theophyllin-Blut- spiegel, ggf. Dosisanpassung
	Chinidin	Hemmung von CYP3A4	↑ Chinidin-Blutspiegel	gleichzeitige Gabe vermeiden
	Diltiazem, Felodipin, Verapamil	Hemmung von CYP3A4	Wirkungsverstärkung	Überwachung des Patienten
	Ciclosporin A, Tacrolimus	Hemmung von CYP3A4	↑ Nephrotoxizität v. Ciclosporin	Monitoring der Ciclosporin A-Blut- spiegel, ggf. Dosisanpassung
<i>Erythromycin</i>	Vinblastin (Vincristin?)	Hemmung von CYP3A4 und P-Glykoprotein	↑ Vinblastin-Toxizität	gleichzeitige Gabe vermeiden

Tab. 5 Wichtigste Interaktionen von Aminoglykosiden

Arzneistoff	Interaktionspartner	Ursache	Folge	Maßnahmen
<i>Amikacin, Gentamicin, Tobramycin, Netilmicin</i>	Curare-ähnliche Muskel- relaxantien		↑ muskel-relaxierende Wir- kung	Dosisanpassung
	Aciclovir, Amphotericin B, Carboplatin, Cidofovir, Cisplatin, Ciclosporin A, Schleifendiuretika, Vancomycin		↑ nephro- und ototoxische Wirkung der Aminoglykoside	gleichzeitige Gabe nur bei zwingender Indikation Aminoglykoside 7 Tage vor Cidofovir-Therapie absetzen
	Betalactam-Antibiotika, N-Acetylcystein	Physiko-chemische Interaktion	gegenseitige Inaktivierung bei Mischung der Infusions- lösungen bzw. Gabe über den gleichen Zugang	zeitlich getrennte Infusion; unmittelbarer Transport und Bearbeitung von Proben zur Spiegelbestimmung

Penicillinen und Cephalosporinen, mit Lincomycin und Chloramphenicol konkurrieren Makrolide um die gleiche Angriffsstelle [1, 3, 8, 13, 15, 16] (Tab. 4).

Aminoglykoside

Aminoglykoside (Amikacin, Gentamicin, Tobramycin, Netilmicin) wirken u. a. über eine Hemmung der Proteinbiosynthese durch irreversible Bindung an die 30S-Untereinheit der Ribosomen und sind bakterizid. Sie sind in Lösung wenig stabil und inkompatibel mit Lösungen, die den pH-Wert verändern. Bei der Mischung mit Betalactam-Antibiotika bzw. N-Acetylcystein oder Gabe über den gleichen Zugang tritt eine gegenseitig physikochemische Inaktivierung auf; daher sollte bei gleichzeitiger Gabe dieser Substanzen mit Aminoglykosiden ein zeitlicher Abstand von mindestens einer Stunde eingehalten werden. Die nephro- und ototoxischen Wirkungen der Aminoglykoside werden durch gleichzeitig gegebene nephrotoxische (Amphotericin B, Cyclosporin A, Furosemid, etc.) bzw. ototoxische (Schleifendiuretika) Arzneistoffe verstärkt [1, 3, 15, 16] (Tab. 5).

Betalactam-Antibiotika

Betalactam-Antibiotika (Penicilline, Cephalosporine, Carbapeneme) assoziieren mit Penicillin-bindenden Proteinen, hemmen die Zellwand-Synthese und wirken bakterizid auf proliferierende

Mikroorganismen. Betalactam-Antibiotika haben ein geringes Interaktionspotenzial. Es bestehen jedoch physikalische Inkompatibilitäten mit Aminosäuren, Ascorbinsäure, Vitamin-B-Komplexen, Heparin sowie N-Acetylcystein. Die Resorption der meisten Penicilline und Cephalosporine wird durch Nahrung beeinträchtigt. Arzneistoffe wie Acetylsalicylsäure verdrängen bei wiederholter Gabe Penicilline/Cephalosporine aus ihrer Plasma-eiweißbindung, was einen erhöhten Serumspiegel des freien Anteils zur Folge hat. Ebenfalls zur Erhöhung der Plasmakonzentration führen Arzneistoffe, die die renale Exkretion der Penicilline und Cephalosporine hemmen (Probenecid, Salicylate, Indometacin).

Die antibakterielle Wirksamkeit wird potenziell durch Chemotherapeutika mit bakteriostatischer Wirkung (Chloramphenicol, Tetracycline, Makrolide, Rifampicin) beeinträchtigt, da die Keime nicht in die Wachstumsphase gelangen, in der sie durch Betalactame angreifbar sind. Betalactame wirken zwar synergistisch mit Aminoglykosiden, jedoch verursachen sie in vitro deren Inaktivierung. Wie alle Antibiotika mit breitem Wirkungsspektrum können auch Betalactam-Antibiotika die Darmflora schädigen und somit den enterohepatischen Kreislauf anderer Arzneistoffe unterbrechen (z. B. Digitoxin, Östrogene) [1, 3, 15, 16] (Tab. 6).

Tab. 6 Wichtigste Interaktionen von Betalactamen

Arzneistoff	Interaktionspartner	Ursache	Folge	Maßnahmen
Amoxicillin, Ampicillin	Betablocker	Verminderung der Resorption des Betablockers	↓ Wirksamkeit des Betablockers	Kombination vermeiden
Penizilline	Methotrexat	Hemmung der renalen tubulären Sekretion von Methotrexat	↑ HWZ von Methotrexat	Kombination vermeiden
alle Betalactame	Aminoglykoside	Physiko-chemische Interaktion	gegenseitige Inaktivierung bei Mischung der Infusionslösungen bzw. Gabe über den gleichen Zugang	zeitlich getrennte Infusion; unmittelbarer Transport und Bearbeitung von Proben zur Spiegelbestimmung
Aminopenizilline	Allopurinol	unbekannt	gehäuft Hautreaktionen	Kombination vermeiden
Imipenem/Cilastatin	Ganciclovir, Theophyllin	unbekannt	generalisierte Krampfanfälle	Kombination vermeiden

Tab. 7 Wichtigste Interaktionen von Glykopeptiden

Arzneistoff	Interaktionspartner	Ursache	Folge	Maßnahmen
Vancomycin, Teicoplanin	Aciclovir, Aminoglykoside, Amphotericin B, Ciclosporin A, Cisplatin, Colistin, Polymyxin B, Schleifendiuretika, Indomethacin	überlappende Nebenwirkungsprofile	↑ nephro- und ototoxische Wirkung	Kombination vermeiden
	Muskelrelaxantien		↑ neuromuskuläre Blockade	Kombination vermeiden, Dosisanpassung

Tab. 8 Wichtigste Interaktionen von Tetrazyklinen

Arzneistoff	Interaktionspartner	Ursache	Folge	Maßnahmen
Doxycyclin, Tetrazyklin	Kalziumsalze, Aluminium- oder Magnesiumhydroxid-haltige Antazida, Eisen, Sucralfat	↓ Resorption durch Komplexbildung	↓ Blutspiegel	Einnahmeabstand von 1–2 h
	Natriumhydrogencarbonat	Resorption der Tetrazykline ist pH-abhängig	↓ Blutspiegel	Einnahmeabstand von 1–2 h
	Barbiturate, Phenytoin, Carbamazepin, Rifampicin	Induktion von CYP450	↓ HWZ der Tetrazykline	gleichzeitige Gabe vermeiden
	Ciclosporin A, Methotrexat, Theophyllin	nicht bekannt	↑ Toxizität	Kombination vermeiden

Glykopeptide

Die nephro- und ototoxischen Wirkungen der Zellwand-aktiven Glykopeptide (Vancomycin, Teicoplanin) werden durch andere Arzneistoffe mit gleichen unerwünschten Wirkungen verstärkt. Wegen der Gefahr einer Komplexbildung sollte Vancomycin nicht mit Colestyramin oder Colestipol gemeinsam verabreicht werden [1, 3, 15] (Tab. 7).

Tetrazykline

Tetrazykline binden an die 30S-Untereinheit bakterieller Ribosomen und wirken bakteriostatisch. Bekannte chemisch/physikalische Inkompatibilitäten bestehen mit Penizillin G, Polymyxin B, Amphotericin B, Heparin und Kortisol. Aufgrund von Komplexbildung mit mehrwertigen Kationen (Milch, Eisenpräparate, Antazida) muss ein zeitlicher Abstand von mindestens zwei Stunden bei der Einnahme eingehalten werden. Ebenfalls beeinträchtigen Cimetidin, Sucralfat und Colestyramin die Resorptionsrate, wohingegen Metoclopramid diese erhöht.

Die bakterizide Wirkung von Betalactam-Antibiotika wird durch Tetrazykline reduziert (Mechanismus s.o.). Tetrazykline können die Darmflora schädigen und somit den enterohepatischen Kreislauf, die Degradierung (Digoxin) bzw. Biosynthese (Vit. K) anderer Arzneistoffe beeinflussen [1, 3, 15] (Tab. 8).

Cotrimoxazol

Cotrimoxazol (Sulfamethoxazol/Trimethoprim) blockiert sequenziell die Folsäuresynthese empfindlicher Bakterien und ist in der Kombination bakterizid. Cotrimoxazol weist eine Reihe von potenziellen Interaktionen auf. So vermindern Antazida und Eisen die Resorption; Arzneistoffe, die den Harn alkalisieren, erhöhen die renale Ausscheidung des Sulfonamids. Werden Folsäureantagonisten zusammen mit anderen Substanzen mit potenziell toxischer Wirkung auf die Hämatopoese (Virustatika, Zytostatika) gegeben, ist eine Verstärkung der Hämatotoxizität möglich. Die gleichzeitige Gabe mit Cyclosporin A kann zu einer Beeinträchtigung der Nierenfunktion führen. Cotrimoxazol kann die Darmflora schädigen und somit den enterohepatischen Kreislauf anderer Arzneistoffe beeinflussen [1, 4, 18] (Tab. 9).

Tab. 9 Wichtigste Interaktionen von Cotrimoxazol

Arzneistoff	Interaktionspartner	Ursache	Folge	Maßnahmen
Cotrimoxazol	Folsäureantagonisten (Virustatika, Zytostatika)	synergistische Wirkung	↑ Toxizität	Kombination möglichst vermeiden
	Phenytoin, Methotrexat	Verdrängung aus der Serumweißbindung	↑ Wirkdauer und/oder ↑ tox. Nebenwirkungen	Dosisanpassung
	Probenecid	↓ renale Ausscheidung	↑ Wirkdauer und/oder ↑ tox. Nebenwirkungen	Dosisanpassung
	Antazida, Eisen	↓ Resorption von Cotrimoxazol	↓ Wirksamkeit	Kombination vermeiden
	Harn-alkalisierende Medikamente	↑ renale Ausscheidung	↓ Wirksamkeit	Kombination vermeiden
	Benzocain, Procain	kompetitiver Antagonismus (p-Amino-Benzoesäure)	↓ Wirksamkeit	Säureamid-Lokalanästhetika verwenden
	Ciclosporin A	unbekannt	↓ Ciclosporin-A-Spiegel, Beeinträchtigung der Nierenfunktion	Dosisanpassung
	Mercaptopurin	↓ Resorption	↓ Wirksamkeit	Einnahmeabstand von 2 Stunden

Tab. 10 Wichtigste Interaktionen von Metronidazol

Arzneistoff	Interaktionspartner	Ursache	Folge	Maßnahmen
Metronidazol	Phenobarbital Prednison Rifampicin	unbekannt	↓ Metronidazol-Konzentration	gleichzeitige Gabe vermeiden
	Antazida	↓ Resorption	↓ Metronidazol-Konzentration	gleichzeitige Gabe vermeiden
	Cholestyramin	↓ Bioverfügbarkeit	↓ Metronidazol-Konzentration	gleichzeitige Gabe vermeiden

Tab. 11 Wichtigste Interaktionen von Lincosamiden

Arzneistoff	Interaktionspartner	Ursache	Folge	Maßnahmen
Clindamycin, Lincomycin	Makrolide, Chloramphenicol	Verdrängung aus der Bindung an die 50S-Ribosomen-Untereinheit	Antagonisierung der Wirkung	gleichzeitige Gabe vermeiden
	stabilisierende Muskelrelaxantien, Opiode, Inhalationsnarkotika		↑ neuromuskuläre Blockade	Dosisanpassung

Metronidazol

Metronidazol wirkt durch Interaktion intrazellulär gebildeter, DNA-toxischer Intermediärprodukte und ist bakterizid gegenüber Anaerobiern. Wegen seiner kompetitiven Hemmung der Aldehyd-Dehydrogenase sollte der gleichzeitige Genuss von Alkohol vermieden werden (Antabus-Effekt). In diesem Zusammenhang sei darauf hingewiesen, dass zahlreiche flüssige Darreichungsformen zur peroralen Anwendung (Tropfen) Alkohol enthalten und daher auch bei Kindern zu Problemen führen können [1, 3, 15] (Tab. 10).

Lincosamide

Die Lincosamide hemmen die Proteinsynthese durch Interaktion mit der 50S-Untereinheit bakterieller Ribosomen. Wegen der re-

duzierten Resorption von Lincosamiden (Clindamycin, Lincomycin) bei gefülltem Magen sollte ein zeitlicher Abstand zur Nahrungsaufnahme von mindestens zwei Stunden eingehalten werden. Lincosamide konkurrieren mit Makroliden und Chloramphenicol um die gleiche Bindungsstelle, eine gleichzeitige Gabe ist daher nicht sinnvoll [1, 3, 15] (Tab. 11).

Streptogramine

Streptogramine hemmen wie die Makrolide und Lincosamide die bakterielle Proteinsynthese. Quinupristin/Dalfopristin sind Substrate und Inhibitoren von CYP3A4. Demzufolge führt eine gleichzeitige Gabe von Substraten dieser Isoform der CYP-Familie zu erhöhten Serumspiegeln dieser Substanzen und potenziell erhöhten Serumspiegeln von Quinupristin/Dalfopristin [2].

Oxazolidinone

Oxazolidinone (Linezolid) sind reversible, nicht-selektive Monoaminoxidase(MAO)-Hemmer. Untersuchungen zu Interaktionen, bei denen eine Hemmung der Monoaminoxidase relevant sein könnten, liegen nur in beschränktem Ausmaß vor. Linezolid ist weder Substrat noch Inhibitor von CYP450 Isoenzymen [6].

Interaktionen antimykotischer Substanzen

Antimykotische Azole

Eine für zahlreiche Interaktionen im Bereich des oxidativen Metabolismus verantwortliche Substanzgruppe ist die der antimykotischen Azole. Dies beruht im Wesentlichen auf ihrem Wirkmechanismus, der Hemmung des pilzspezifischen CYP-Enzyms Lanosterol-14 α -Demethylase in der Biosynthese von Ergosterol, dem wichtigsten Sterol in der Zellmembran von Pilzen. Die Azole gelten als Breitspektrum-Inhibitoren der CYP450; Vertreter ohne Interaktionspotenzial sind derzeit noch nicht verfügbar. Durch Inhibition von humanem CYP3A4 kommt es zu einer Reihe von Interaktionen mit Substanzen, die über diese Enzyme metabolisiert werden; da Azole selbst CYP-abhängig metabolisiert werden, können ihre Plasmaspiegel bzw. antimykotische Wirksamkeit ebenfalls betroffen sein [7, 11, 18].

Fluconazol ist Substrat und Inhibitor von CYP3A4, CYP2C9 und nachgeordnet, CYP2C10, CYP1A2, und CYP2C19. Fluconazol selbst wird nur in geringem Ausmaß hepatisch metabolisiert, zwischen 80 und 90% der applizierten Dosis werden in unveränderter Form mit dem Urin ausgeschieden. Daher wird seine Wirkung weniger durch andere Substanzen beeinflusst als die von Itraconazol und Voriconazol. Klassische Enzyminduktoren (insbes. Rifampicin) können jedoch zu subtherapeutischen Plasmaspiegeln von Fluconazol führen. Als Inhibitor ist Fluconazol für eine Reihe von Interaktionen verantwortlich; insgesamt ist die Zahl relevanter Interaktionen jedoch niedriger als die von Itraconazol oder Voriconazol [7, 11, 18] (Tab. 12).

Itraconazol ist Inhibitor und Substrat von CYP3A4, und, nachgeordnet, CYP2C9 und CYP1A2. Die Substanz wird extensiv in der Leber metabolisiert, weniger als 1% der applizierten Dosis erscheinen in unveränderter Form im Urin. Daher können starke CYP3A4-Inhibitoren wie Clarithromycin und Erythromycin die Bioverfügbarkeit von Itraconazol erheblich steigern. Klassische Enzyminduktoren (insbes. Rifampicin) können jedoch auch zu subtherapeutischen Plasmaspiegeln von Itraconazol führen. Als Inhibitor ist Itraconazol für eine Reihe relevanter Interaktionen verantwortlich, die ein sorgfältiges Monitoring erforderlich machen (Tab. 12). Für den pädiatrischen Onkologen von besonderer Wichtigkeit ist die Potenzierung der neurotoxischen Wirkungen von Vincristin [12], deren exakter Mechanismus bislang noch nicht aufgeklärt ist. Die Absorption von Itraconazol aus der Kapselform ist abhängig von einem niedrigen Magen-pH und unvorhersehbar; die orale Cyclodextrin-Formulierung resultiert in einer besseren Bioverfügbarkeit, die durch Gabe im Nüchternzustand noch verbessert werden kann. Generell wird jedoch zur Sicherstellung adäquater systemischer Exposition nach oraler Verabreichung ein Monitoring der Itraconazol-Talspiegel empfohlen (Target: >0,5 $\mu\text{g/ml}$) [7, 11, 18].

Tab. 12 Wichtigste Interaktionen der Triazole Itraconazol und Fluconazol

Mechanismus/Substanzen	Triazol	Konsequenzen
↓ Triazol-Plasmakonzentration		
↓ Resorption des Triazoles Antazida, H ₂ -Antagonisten, Omeprazol, Sucralfat, Didanosin, Grapefruit-Saft	ITC**	getrennte Einnahme mit mindestens 2 Stunden Abstand
↑ Metabolisierung des Triazoles Isoniazid, Rifampicin, Rifabutin, Phenytoin, Phenobarbital, Carbamazepin	ITC**, FLC	Therapieversagen möglich; gesteigertes Potenzial der Lebertoxizität
↑ Konzentrationen gleichzeitig verabreichter Substanzen durch Hemmung ihrer Metabolisierung		
Vincristin, Vinblastin, Vindesine Phenytoin	ITC FLC**, ITC**	gleichzeitige Gabe kontraindiziert Drug-Monitoring (Phenytoin)
Benzodiazepine Carbamazepin	FLC*, ITC* FLC*	klinisches Monitoring Drug-Monitoring (Carbamazepin)
Rifampicin, Rifabutin Clarithromycin Busulfan	FLC*, ITC* ITC* ITC*	klinisches Monitoring klinisches Monitoring vermeide gleichzeitige Gabe
All-trans-Retinsäure Nifedipin, Felodipin Cyclosporin, Tacrolimus	FLC* ITC*, FLC* FLC*, ITC*	klinisches Monitoring klinisches Monitoring Drug-Monitoring (Immunsuppressiva)
Coumarine; Prednisolon	FLC*, ITC*	Monitoring Prothrombinzeit
Digoxin; Chinidin	ITC*	Drug- bzw. klinisches Monitoring
Theophyllin	FLC*	Drug-Monitoring

** beträchtliche und * moderate klinische Relevanz;
ITC, Itraconazol, und FLC, Fluconazol

Die intravenöse Cyclodextrin-Formulierung von Itraconazol ist nur mit der zum Fertigarzneimittel gehörenden physiologischen Kochsalz-Lösung 50 ml kompatibel und darf nur in dem mitgelieferten Infusionsbeutel über die dafür vorgesehene Verbindungsleitung appliziert werden. Bei Verwendung anderer Lösungen oder Medizinprodukte kann Itraconazol ausfallen.

Voriconazol ist ein CYP2C19-, CYP2C9- und CYP3A4-Inhibitor und -Substrat. Seine eigene Metabolisierung erfolgt im Wesentlichen durch CYP2C19, für welches ein genetischer Polymorphismus besteht. Voriconazol wird größtenteils in metabolisierter Form (78% der Dosis) über den Urin ausgeschieden, nur etwa 2% einer Dosis erscheinen in unveränderter Form im Urin. Voriconazol erhöht u. a. die Plasmakonzentrationen von Cyclosporin, Tacrolimus, Benzodiazepinen, Omeprazol/Esomeprazol, Phenytoin mit der Notwendigkeit der Dosisanpassung bzw. des Drug-Monitoring. Insbesondere bei gleichzeitiger Applikation der Immunsuppressiva Cyclosporin und Tacrolimus mit Voriconazol sind die Empfehlungen der Fachinformationen zur Dosisreduktion auf die Hälfte (Cyclosporin) bzw. ein Drittel (Tacrolimus) der Ausgangsdosis aufmerksam zu befolgen. Da die gleichzeitige Applikation von Voriconazol und Sirolimus zu einer signifikanten Erhöhung der Plasmakonzentration des Immunsuppressivums führen und dadurch eine massive Toxizität auslösen kann, unterliegt diese Kombination einer absoluten Kontraindikation.

Tab. 13 Wichtigste Interaktionen von Amphotericin B

Arzneistoff	Interaktionspartner	Ursache	Folge	Maßnahmen
Amphotericin B	Aminoglykoside, Vancomycin, Aciclovir, Foscarnet, Ciclosporin A, Alkylanzien, Cisplatin, Schleifendiuretika	Wirkungsverstärkung durch ↑ Kreatinin	↑ Nephro- bzw. Ototoxizität der gelisteten Substanzen	Kombination vermeiden, engmaschige Kontrolle der Nierenfunktion
	Antiarrhythmika, Muskelrelaxantien	Hypokaliämie durch Amphotericin	↑ Wirkung der Antiarrhythmika und Muskelrelaxantien	Kombination vermeiden, evtl. ↓ Dosis
	ACTH, Glukokortikoide, Diuretika	Wirkungsverstärkung	↑ Inzidenz für Hypokaliämie	engmaschige Kontrolle des Serumkaliums

Plasmakonzentrationen von Voriconazol können bei gleichzeitiger Gabe von Phenytoin, Rifabutin, Rifampicin, Carbamazepin, und Phenobarbital erniedrigt sein; die Gabe der drei letztgenannten Substanzen ist wegen der Möglichkeit der subtherapeutischen systemischen Exposition kontraindiziert, ebenso wie die gleichzeitige Gabe von Astemizol, Cisaprid (beide in Deutschland nicht mehr zugelassen), Terfenadin, Chinidin und Pimozid (Risiko der Verlängerung des QT-Intervalls durch erhöhte Plasmakonzentrationen der genannten Substanzen) [8]. Eine Erhöhung der Dosis von Voriconazol ist erforderlich, wenn es zusammen mit Rifabutin oder Phenytoin verabreicht werden muss [7].

Amphotericin B

Der Wirkmechanismus von Amphotericin B besteht im Wesentlichen in einer pilzspezifischen Interaktion mit Ergosterol, die konzentrationsabhängig zum Zelltod führt. Da Amphotericin B nur parenteral appliziert, keinem Metabolismus unterliegt und extrem protrahiert aus dem Körper eliminiert wird, sind pharmakokinetische Interaktionen nicht bekannt. Bei gleichzeitiger Gabe von Amphotericin B mit anderen Arzneimitteln ist auf eine Aggravierung von Hypokaliämie und Hypomagnesiämie zu achten. Durch eine Einschränkung der glomerulären Filtrationsrate kann Amphotericin B zu erhöhten Plasmakonzentrationen glomerulär filtrierter Medikamente und einer Verstärkung unerwünschter Wirkungen dieser Medikamente führen. Klassisches Beispiel hierfür ist die vorhersehbare Entwicklung einer Niereninsuffizienz bei gleichzeitiger Gabe von konventionellem Amphotericin B und Cyclosporin [7] (Tab. 13).

Eine unbedingt zu vermeidende physikochemische Interaktion tritt bei Rekonstitution Amphotericin B-haltiger Zubereitungen in elektrolythaltigen Lösungsmitteln auf. Auch Konservierungsmittel wie Benzylalkohol führen zur Ausfällung von Amphotericin. Die Zubereitung Amphotericin B-haltiger Infusionslösungen muss daher streng nach Vorschrift der Hersteller unter Verwendung von 5% Glukose als Lösungsmittel erfolgen.

Flucytosin

Flucytosin, eine in Deutschland nur parenteral verfügbare pilzspezifische Prodrug des Zytostatikums 5-Fluorouracil, ist in der Regel gut verträglich. Die Substanz ist weder Substrat noch Inhibitor von CYP450-Isoenzymen. Unerwünschte Wirkungen (Myelosuppression, Transaminasenerhöhungen, gastrointestinale Beschwerden) sind dosisabhängig und mit Plasmakonzentrationen > 100 µg/ml assoziiert. Da die Substanz wie Fluconazol zu >90% in überwiegend in unveränderter Form über den Urin

ausgeschieden wird, können Substanzen, die zu einer Einschränkung der glomerulären Filtrationsrate führen (vor allem Amphotericin B, Aminoglykoside, Cyclosporin) zu einer Akkumulation von Flucytosin und potenzieller Toxizität führen. Ein Drug-Monitoring mit Anpassung der Dosis wird daher empfohlen [7].

Caspofungin

Das Echinocandin Caspofungin hemmt die Synthese von Glucan, einem wichtigen Bestandteil der Zellwand vieler Pilze. Es ist ein schwaches Substrat für CYP450-Enzyme und kein Substrat für P-gp. Es kann daher in Gegenwart von CYP450-Induktoren (Phenytoin, Rifampicin, Carbamazepin, Dexamethason) schneller metabolisiert werden, führt jedoch bei Kombination mit anderen Arzneimitteln im Vergleich zu den Azolen erheblich seltener zu Interaktionen. Caspofungin hat keine klinisch relevanten pharmakokinetische Interaktionen mit Tacrolimus und Cyclosporin; wegen vorübergehender Erhöhung der Lebertransaminasen in Interaktionsstudien wird die gleichzeitige Gabe von Caspofungin und Cyclosporin jedoch derzeit nicht empfohlen. Bei unvermeidlicher Kombination mit CYP450-Induktoren wie Dexamethason, Carbamazepin oder Phenytoin sollte die Fortsetzung der antimykotischen Behandlung mit der Initialdosis vom ersten Behandlungstag auch an den Folgetagen in Erwägung gezogen werden [7]. Wegen der Instabilität von Caspofungin in glukosehaltigen Lösungen darf das Antimykotikum nicht mit diesen rekonstituiert oder gemischt werden.

Interaktionen antiviraler Substanzen

Aciclovir und Valaciclovir

Aciclovir und sein durch Veresterung mit Valin peroral besser verfügbares Prodrug Valaciclovir sind im Allgemeinen gut verträglich. Da die Infusionslösung einen pH-Wert > 11 aufweist, darf wegen der Gefahr der Auskristallisierung keine Mischung oder Gabe über das gleiche Infusionssystem mit anderen Arzneistofflösungen erfolgen. Pharmakokinetische Wechselwirkungen können u. a. mit Mycophenolatmofetil (Plasmaspiegelerhöhung) auftreten. Die gleichzeitige Gabe anderer potenziell nephrotoxischer Arzneistoffe hat eine deutliche Erhöhung des Auftretens von Nierenfunktionsstörungen zur Folge [1, 15 – 17] (Tab. 14).

Ganciclovir

Im Vordergrund der unerwünschten Wirkungen von Ganciclovir stehen die Granulozytopenie und Thrombozytopenie, welche durch andere knochenmarktoxische Arzneistoffe verstärkt werden. Die

Tab. 14 Wichtigste Interaktionen von antiviralen Substanzen

Arzneistoff	Interaktionspartner	Ursache	Folge	Maßnahmen
Aciclovir, Valaciclovir	Interferone		neurologische Störungen	Kombination vermeiden
	nephrotoxische Arzneistoffe	pharmakodynamisch	↑ Nephrotoxizität	Kombination vermeiden, Überwachung
	Mycophenolatmofetil (MMF)	pharmakokinetisch	↑ Plasmakonz. von MMF	Dosisanpassung
Ganciclovir	Imipenem-Cilastatin	pharmakodynamisch	generalisierte Krampfanfälle	Kombination vermeiden
	potenziell hämatotoxische Arzneistoffe	synergistisch	↑ Knochenmarktoxizität	Überwachung des Blutbildes
	nephrotoxische Arzneistoffe	pharmakodynamisch	↑ Nephrotoxizität	Kombination vermeiden, Überwachung
Cidofovir	nephrotoxische Arzneistoffe	pharmakodynamisch	↑ Nephrotoxizität	Kombination vermeiden, Überwachung
Foscarnet	Pentamidin	pharmakodynamisch	Hypokalzämie, -magnesiämie, Nephrotoxizität	Kombination vermeiden, Überwachung
	nephrotoxische Arzneistoffe	pharmakodynamisch	↑ Nephrotoxizität	Kombination vermeiden, Überwachung

gleichzeitige Gabe von Imipenem/Cilastatin wurde mit dem Auftreten von Krampfanfällen assoziiert; Urikosurika wie Probenecid können durch eine Hemmung der renalen tubulären Elimination die Plasmaspiegel von Ganciclovir signifikant erhöhen [1, 15–17] (Tab. 14).

Foscarnet

Das Pyrophosphat-Analogon Foscarnet kann reversible tubulointerstitielle Schäden mit Einschränkung der Nierenfunktion verursachen; deshalb sollte insbesondere die Kombination mit anderen nephrotoxischen Arzneistoffen vermieden werden. Störungen des Elektrolythaushaltes können durch gleichzeitige Verabreichung u. a. von Pentamidin verstärkt werden [1, 15–17] (Tab. 14).

Ausblick

Die Reduktion bzw. Vermeidung von Arzneimittelinteraktionen ist ein zunehmend wichtiges Ziel der Pharmakotherapie von Patienten mit komplexen Grunderkrankungen [3, 4, 11]. Die Kenntnis des Therapeuten über Mechanismen von Arzneimittelinteraktionen, von Substanzklassen und Einzelsubstanzen mit hohem Interaktionspotential sowie die in Tab. 1 dargelegten allgemeinen Grundsätze zu ihrer Vermeidung im klinischen Alltag sind ein wesentlicher Schritt, um unerwünschte Arzneimittelinteraktionen zu erkennen und nach Möglichkeit zu vermeiden.

Literatur

¹ Anonymus. Klinisch wichtige pharmakologische Interaktionen antimikrobieller Substanzen. Der Arzneimittelbrief 2000; 34: 81–83

² Delgado Jr G, Neuhauser MM, Bearden DT et al. Quinupristin-dalfopristin: an overview. Pharmacotherapy 2000; 20: 1469–1485

³ Estler CJ. Antibakteriell wirksame Stoffe. In: Ammon HPT (ed). Arzneimittelneben- und Wechselwirkungen: ein Handbuch und Tabellenwerk für Ärzte und Apotheker. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart 2001; 1386–1438

⁴ Fish DN. Circumventing Drug Interactions. In: Piscitelli SC, Rodvold KA (eds). Drug Interactions in Infectious Diseases. Humana Press Inc., Totowa 2004; 311–331

⁵ Flockhart DA. Cytochrome P450 drug interaction table. Zugänglich unter der URL: <http://medicine.iupui.edu/flockhart>

⁶ French G. Safety and tolerability of linezolid. J Antimicrob Chemother 2003; 51 (Suppl 2): ii45–ii53

⁷ Groll AH, Gea-Banacloche JC, Glasmacher A et al. Clinical pharmacology of antifungal compounds. Infect Dis Clin North Am 2003; 17: 159–191

⁸ Haverkamp W, Haverkamp F, Breithardt G. Medikamentenbedingte QT-Verlängerung und Torsade de pointes. Deutsches Ärzteblatt 2002; 99: A1972–A1979

⁹ Kämmerer W. Klinisch relevante Arzneimittelinteraktionen – Eine Übersicht. Medizin im Dialog 2000; 3: 1–6

¹⁰ Kämmerer W. Klinisch relevante Arzneimittelinteraktionen. Medizin im Dialog 2000; 4: 1–9

¹¹ Kashuba AD, Bertino JS. Mechanisms of Drug Interactions. In: Piscitelli SC, Rodvold KA (eds). Drug Interactions in Infectious Diseases. Humana Press Inc., Totowa 2004; 13–38

¹² Murphy JA, Ross LM, Gibson BE. Vincristine toxicity in five children with acute lymphoblastic leukaemia. Lancet 1995; 346: 443

¹³ Pai MP, Graci DM, Amsden GW. Macrolide drug interactions: an update. Ann Pharmacother 2000; 34: 495–513

¹⁴ Schäfer C. Wichtige Arzneimittelinteraktionen. PZ Prisma 1999; 6: 101–116

¹⁵ Siegmund W, Weitschies W. Interaktionen mit Antiinfektiva. PZ Prisma 2002; 9: 217–228

¹⁶ Simon C, Stille W. Antibiotika-Therapie in Klinik und Praxis. 10. Auflage. Schattauer, Stuttgart, New York 2000

¹⁷ Taburet AM, Singlas E. Drug interactions with antiviral drugs. Clin Pharmacokinet 1996; 30: 385–401

¹⁸ Venkatakrishnan K, Moltke L vonL, Greenblatt DJ. Effects of the antifungal agents on oxidative drug metabolism: clinical relevance. Clin Pharmacokinet 2000; 38: 111–180