

Klinisch wichtige Interaktionen von Antimykotika

Wolfgang Kämmerer, Wiesbaden

Interaktionen zwischen Arzneimitteln können ein klinisch relevantes Problem darstellen. Das Verständnis für solche Interaktionen ist in den letzten Jahren – nicht zuletzt durch markante therapierelevante Beispiele wie Mibefradil oder Cerivastatin – stark gestiegen. Besondere Bedeutung für die Praxis haben dabei Wechselwirkungen, die sich im Bereich der Pharmakokinetik abspielen. Pharmakokinetische Wechselwirkungen können während der gesamten Passage eines Arzneistoffs durch den Körper auftreten. Im Gegensatz zu pharmakodynamischen Wechselwirkungen ist die Voraussage pharmakokinetischer Interaktionen schwieriger, da diese Prozesse nur in Ausnahmefällen arzneistoffspezifisch sind. Man sollte daher immer mit solchen Interferenzen rechnen.

Im Folgenden werden zunächst allgemeine Prinzipien möglicher Wechselwirkungen abgehandelt und anschließend die Therapierelevanz am Beispiel der systemischen Antimykotika verdeutlicht. Diese sind hoch relevant, da beispielsweise in Schätzungen davon ausgegangen wird, dass bis zu 95 % der stationären Patienten, die mit Azol-Antimykotika behandelt werden, zusätzlich einen Arzneistoff erhalten, der potenziell mit Azolen interagiert [1].

Arzneimitteltherapie 2005;23:72–9.

Pharmakodynamische Wechselwirkungen

Pharmakodynamische Wechselwirkungen sind immer dann zu erwarten, wenn die miteinander interferierenden Wirkstoffe an einem Rezeptor, an einem Erfolgsorgan oder in einem Regelkreis *synergistisch* oder *antagonistisch* wirken. Sie sind in vielen Fällen gut untersucht, dokumentiert und unterliegen zumeist weniger interindividuellen Schwankungen.

Ein *Synergismus* liegt vor, wenn bei gleichzeitiger Anwendung von zwei oder mehr Wirkstoffen der gemessene Effekt der Kombination größer ist als der der Einzelsubstanzen. Addieren sich die Einzeleffekte, das heißt entspricht die Gesamtwirkung der Summe der Einzelwirkungen, spricht man von *additivem Synergismus* (z. B. bei der gleichzeitigen Gabe von zwei Antihypertensiva). Daneben gibt es – seltener – einen *überadditiven Synergismus* (so genannte Potenzierung). In diesem Fall ist der

Gesamteffekt größer, als es aufgrund der Addition der Einzeleffekte zu erwarten wäre. Entscheidende Voraussetzung für einen überadditiven Synergismus ist dabei ein Angriff der Wirkstoffe an unterschiedlichen Rezeptor- oder Effektorsystemen. Beispiel hierfür ist das so genannte Serotonin-Syndrom als die bekannteste und gefährlichste pharmakodynamische Interaktion zwischen Serotonin-Wiederaufnahmehemmern und Monoaminoxidase-(MAO-) Hemmern oder anderen die serotonerge Transmission verstärkenden Substanzen. Bei gleichzeitiger Gabe eines Serotonin-Wiederaufnahmehemmers und eines MAO-Hemmers verstärken sich die Wirkungen beider Substanzen: Die gleichzeitige Hemmung des Serotonin-Transporters zur Wiederaufnahme des Transmitters und Hemmung des Serotonin-abbauenden Enzyms MAO bewirkt eine übermäßige Konzentrationserhöhung von Serotonin im synaptischen Spalt. Das resultierende so genannte Serotonin-Syndrom ist durch Verwirr-

heit, Agitation, Hyperreflexie, Hyperthermie, Blutdruckschwankungen, Tremor, Koordinationsstörungen, Übelkeit, Erbrechen und Diarrhö charakterisiert und kann tödlich enden.

Kommt es andererseits beim gleichzeitigen Einsatz von Arzneistoffen zu *antagonistischen Wirkungen*, so kann es sich um einen kompetitiven, nicht-kompetitiven, funktionellen (physiologischen) oder chemischen Antagonismus handeln.

Beim *kompetitiven Antagonismus* findet die Interaktion an demselben Rezeptor statt. Typische Beispiele sind die Aufhebung der analgetischen (und atemdepressiven) Wirkung von Opiat-Agonisten (z. B. Fentanyl) durch Opiat-Antagonisten (z. B. Naloxon) oder die Aufhebung des sedierenden Effekts von Benzodiazepinen (z. B. Midazolam)

Dr. Wolfgang Kämmerer, Apotheke der Dr.-Horst-Schmidt-Kliniken GmbH, Ludwig-Erhard-Straße 100, 65199 Wiesbaden

durch Benzodiazepin-Antagonisten (z. B. Flumazenil).

Beim *nichtkompetitiven Antagonismus* findet die Interaktion an unterschiedlichen Bindungsstellen statt. Ein praxisrelevantes Beispiel ist die Abschwächung der atemdepressiven Wirkung von Buprenorphin durch das Analeptikum Doxapram.

Beim *funktionellen (physiologischen) Antagonismus* lösen zwei Agonisten an unterschiedlichen Rezeptoren gegensinnige Antworten aus. Als Beispiel sei der Antagonismus zwischen cholinergen und beta-adrenergen Substanzen an der Bronchialmuskulatur genannt.

Der *chemische Antagonismus*, bei dem zwei Arzneistoffe chemisch (ohne Vermittlung von Rezeptoren oder Enzymen) miteinander reagieren, ist vor allem bei der Behandlung von Überdosierungen und Vergiftungen bedeutungsvoll. Beispiele sind die Aufhebung der Heparin-Wirkung durch Protaminsulfat oder die entgiftende Wirkung von Chelatbildnern bei einer Schwermetallvergiftung.

Wenn man die meist gut bekannten pharmakodynamischen Eigenschaften der gleichzeitig eingesetzten Arzneistoffe berücksichtigt, sind solche Wechselwirkungen, sofern sie günstig sind, therapeutisch nutzbar, oder sie lassen sich – falls unerwünscht – vermeiden.

Pharmakokinetische Wechselwirkungen

Die Konzentration eines Arzneimittels nach oraler Gabe wird durch das Ausmaß der Resorption aus dem Gastrointestinaltrakt, Verteilung im peripheren Gewebe (z. B. Fettgewebe), dem hepatischen und extrahepatischen Arzneimittelstoffwechsel und der renalen und biliären Elimination bestimmt. Die gleichzeitige Gabe anderer Arzneistoffe kann diese Faktoren und damit die Plasmakonzentration des Pharmakons entscheidend beeinflussen. Im Zusammenhang mit der Pharmakotherapie spielen neben der Resorption pharmakokinetische Interaktionen im Bereich des Arzneimittelstoffwechsels die größte Rolle.

Wechselwirkungen bei der Resorption

Hierbei handelt es sich teilweise um Wechselwirkungen im so genannten *milieu exterieur*, das heißt um Interaktionen vor der Resorption von Arzneistoffen. So können Interaktionen zwischen oral applizierten Arzneistoffen untereinander sowie zwischen Arzneistoffen und Nahrungsbestandteilen durch pH-Wert-Verschiebungen, Verlängerung oder Verkürzung der Verweildauer im Inneren des Gastrointestinaltrakts, Komplexbildung, Art der Nahrung sowie Beeinflussung der Darmflora eintreten. Markante Beispiele für Interaktionen dieser Art sind beispielsweise die Chelatbildung und Inaktivierung von Tetracyclinen oder Fluorchinolonen durch polyvalente Kationen wie Ca^{2+} , Mg^{2+} , Fe^{2+} oder Al^{3+} oder die verminderte Resorption von Cumarin-Derivaten bei gleichzeitiger Einnahme mit Colestyramin.

Wechselwirkungen durch Beeinflussung der Eiweißbindung

Befinden sich gleichzeitig mehrere Arzneistoffe im Blut, so besteht die Möglichkeit einer Konkurrenz um die Bindungsstellen an die Plasmaeweiß, wobei neben der Bindung an Albumin bei basischen Substanzen das alpha-1-saure Glykoprotein am bedeutsamsten ist. Dies ist allerdings nur dann klinisch relevant, wenn Pharmaka mit hoher Eiweißbindung, geringer therapeutischer Breite und verhältnismäßig kleinem Verteilungsvolumen betroffen sind. Wichtig für die Wirkung ist dabei die Konzentration des freien (ungebundenen) Arzneistoffs, der sich in einem Gleichgewichtszustand mit dem an Plasmaproteine gebundenen Wirkstoff befindet. Der an Eiweiß gebundene Anteil des Arzneistoffs fungiert dabei als eine Art Depotform, aus der jederzeit freier Arzneistoff mobilisierbar ist. Veränderungen der freien Konzentration durch Interferenz mit anderen an Eiweiß gebundenen Pharmaka stellen einen Interaktionsmechanismus von klinischer Relevanz dar. Bedeutungsvoll ist etwa die Erhöhung der Blutungsbereitschaft durch Verdrängung von Cumarin-Derivaten

aus ihrer Eiweißbindung durch einige nichtsteroidale Antirheumatika, Sulfonamide und Clofibrat. Klinisch relevant sind solche Interaktionen vor allem bei Arzneistoffen mit steilen Dosis-Wirkungs-Kurven und, wie erwähnt, geringer therapeutischer Breite.

Wechselwirkungen bei der Biotransformation

Da lipophile Substanzen nach der glomerulären Filtration in den Nierentubuli weitgehend rückresorbiert werden, können sie nur langsam renal ausgeschieden werden. Um die Elimination fettlöslicher Stoffe zu beschleunigen, verwendet der Körper Enzymsysteme, die diese Stoffe in hydrophilere und somit leichter ausscheidbare Substanzen umwandeln. Fremdstoffe werden vor allem in der Leber und nur in untergeordnetem Maß in anderen Organen (z. B. Darm, Nieren, Lungen) metabolisiert.

Die Biotransformation von Arznei- und Fremdstoffen in der Leber umfasst Reaktionen der Phase I wie Oxidationen, Reduktionen und Hydrolysen sowie Reaktionen der Phase II, die sich als Konjugationsreaktionen mit körpereigenen Liganden wie Glucuronsäure, Schwefelsäure, Glutathion, Glycin oder Essigsäure in der Regel an einen Metabolisierungsschritt der Phase I anschließen. In ähnlicher Weise wie bei den Plasmaalbuminen ist eine Konkurrenz um die Bindungsstellen der für die Biotransformation verantwortlichen Enzyme, insbesondere von *Cytochrom-P450-Isoenzymen*, möglich.

Die *Cytochrom-P450-Isoenzyme* (CYP-Enzyme) sind als mikrosomale mischfunktionelle Oxygenasen für die Oxidation von Pharmaka von Bedeutung. Aufgrund von Proteinsequenzhomologien werden verschiedene CYP-Familien, -Unterfamilien und -Isoenzyme unterschieden. Für mögliche Arzneimittelwechselwirkungen sind insbesondere folgende CYP-Enzyme von Bedeutung:

- CYP3A4
- CYP2D6
- CYP2C19
- CYP1A2

CYP3A4 ist dabei das wichtigste Enzym der oxidativen Metabolisierung von Pharmaka in Leber und Dünndarm. CYP-Enzyme können durch Pharmaka, Nahrungsmittel oder Ethanol in ihrer Aktivität moduliert werden (Enzyminduktion, Enzyminhibition). Wird ein *Inhibitor* eines CYP-Enzyms verabreicht, werden Konzentration und Eliminationshalbwertszeit der von diesem CYP-Enzym verstoffwechselten Substrate *erhöht*, durch Einnahme eines *Induktors* werden sie *erniedrigt*. Hierdurch kann es zu therapierelevanten Wirkungsverstärkungen bzw. -verminderungen kommen.

Für einige CYP-Enzyme existieren genetisch bedingte Aktivitätsunterschiede. Die Variabilität der Funktion dieser CYP450-Enzyme ist Ursache dafür, dass bei gleicher Dosierung eines Medikaments Intensität und Dauer von Wirkungen und Nebenwirkungen von Patient zu Patient sehr unterschiedlich sein können. Für mehrere dieser Enzyme sind pharmakogenetische Faktoren beschrieben worden, die zum völligen Funktionsverlust oder einer erheblich herabgesetzten Aktivität des Enzyms führen. Erhalten Patienten mit solchen Enzymdefekten die Standarddosis eines Medikaments, kommt es zur Kumulation im Organismus. Daraus resultieren verstärkte Wirkungen, Nebenwirkungen oder Toxizität. Eingehendere Untersuchungen zur klinischen Relevanz liegen für die Enzyme CYP2C9, CYP2C19 und CYP2D6 vor. So sind bezüglich CYP2D6 etwa 7 bis 10 % der mitteleuropäischen Bevölkerung *schlechte Metabolisierer* (poor metabolizer) mit fehlender oder reduzierter Funktion und etwa 1,5 % der mitteleuropäischen Bevölkerung sind *übermäßige Metabolisierer* (hyperextensive metabolizer) mit einer gesteigerten Enzymaktivität. Bei etwa 1 bis 3 % der deutschen Bevölkerung liegt eine genetische Variante von CYP2C9 vor, die eine nur unzureichende Metabolisierung bewirkt. Etwa 2 bis 5 % der deutschen Bevölkerung sind defiziente Metabolisierer für CYP2C19 und zeigen eine fehlende Metabolisierungskapazität.

Wechselwirkungen mit Transportern

Es existiert eine Reihe bekannter und klinisch relevanter Interaktionen, die bislang nicht oder nur unvollständig erklärbar waren. Beispiele dafür sind die vielfältigen Interaktionen des herzwirksamen Glykosids Digoxin, das nur gering metabolisiert und überwiegend unverändert ausgeschieden wird. Wie seit kurzem bekannt, spielen für diese Wechselwirkungen Transporter wie *P-Glykoprotein* eine wichtige Rolle, wobei unter anderem Resorptions- und Ausscheidungsprozesse von Arzneimitteln beeinflusst werden. Transporter dieser Art wurden erstmals im Rahmen der primären oder sekundären Resistenz gegenüber Zytostatika beschrieben. Diese Proteine besitzen die Funktion, einen Arzneistoff, der das Zellinnere erreicht hat, in einem gerichteten Transport wieder aus der Zelle herauszubefördern. Der bekannteste Vertreter dieser Gruppe ist das P-Glykoprotein (P-gp) als Produkt des MDR1-Gens (MDR für Multidrug Resistance). Es ist mittlerweile nachgewiesen, dass P-Glykoprotein nicht nur in Tumoren, sondern in vielen Bereichen des Organismus vorkommt. Für den Transport von Arzneistoffen ist dabei besonders das Vorkommen im Darm verantwortlich.

Mit Hilfe dieses Transportproteins kommt es zu einer Verminderung der intrazellulären Konzentration verschiedener Arzneimittel. Als Folge hiervon werden Fremdstoffe entweder nicht oder nur in geringerem Umfang in den Organismus aufgenommen oder empfindliche Organe werden geschützt. So kann zum Beispiel im Dünndarm vorkommendes P-Glykoprotein Substanzen zurück in das Darmlumen transportieren und deren Bioverfügbarkeit reduzieren. In Analogie zu den CYP-Enzymen kann die gleichzeitige Gabe von zwei Substraten, die über dasselbe Protein transportiert werden, zu Arzneimittelinteraktionen führen.

Interaktionen mit systemischen Antimykotika

Amphotericin B [2–6]

Von Amphotericin B sind fast ausschließlich potenzielle pharmakodynamische Wechselwirkungen bekannt.

- Die Wirkung von herzwirksamen *Glykosiden* kann als Folge einer Hypokaliämie verstärkt werden.
- *Glucocorticoide* und *ACTH* können eine durch Amphotericin B hervorgerufene Hypokaliämie verstärken.
- Die Wirkung der *Muskelrelaxanzien vom nicht depolarisierenden Typ* kann verstärkt werden.

Bei einer gleichzeitigen Gabe mit Arzneistoffen, die potenziell nieren- oder gehörschädigend sein können, wird das Nebenwirkungsrisiko erhöht. Patienten, die gleichzeitig oder anschließend mit potenziell oto- oder nephrotoxischen Medikamenten behandelt werden, sollten daher besonders überwacht werden. Hierzu gehören beispielsweise *Aminoglykoside*, *Colistin*, *Ciclosporin*, *Cisplatin*, *Tacrolimus*, *Vancomycin*, *Schleifendiuretika* (*Etacrynsäure*, *Furosemid* u. a.), *Zytostatika* (*Alkylantien*). Ist eine gleichzeitige Gabe erforderlich, sollte die Nierenfunktion während der Therapie sorgfältig überwacht werden.

Azol-Antimykotika

Zur systemischen antimykotischen Therapie stehen momentan Fluconazol, Itraconazol, Ketoconazol und Voriconazol zur Verfügung.

Wechselwirkungen bei der Resorption [2–13]

Sowohl Ketoconazol als auch Itraconazol erfordern als schwach saure Arzneistoffe eine saure Umgebung, um ausreichend resorbiert zu werden. Werden sie mit Arzneistoffen oder Nahrungsbestandteilen gegeben, die den pH-Wert des Magens in den alkalischen Bereich verändern, so wird die Resorption dieser Antimykotika reduziert. Dies gilt für die gleichzeitige Gabe mit *Antazida*, *Didanosin*, *H₂-Antagonisten* oder *Protonenpumpeninhibitoren* (**Tab. 1**).

Da gleichzeitige Fettzufuhr den Spiegel verringert, ist Voriconazol nüchtern oder im Abstand von mindestens einer Stunde zu Mahlzeiten einzunehmen.

Wechselwirkungen bei der Eiweißbindung

Die Azol-Antimykotika Itraconazol und Ketoconazol weisen zwar eine sehr hohe Eiweißbindung auf, klinisch relevante Interaktionen, die durch eine Verdrängung aus der Eiweißbindung resultieren, sind jedoch bislang nicht bekannt.

Wechselwirkungen bei der Biotransformation

Die Azol-Antimykotika entfalten ihre erwünschte Wirkung durch Hemmung von Cytochrom-P450-abhängigen Monooxygenasen (CYP450) der Pilze. Trotz einer relativen Spezifität für die mikrobiellen Enzyme besteht auch ein Potenzial für die Hemmung der Monooxygenasen im menschlichen Organismus. Die Hemmung dieser Enzyme ist eine wesentliche Quelle für Interaktionen mit anderen, gleichzeitig verabreichten Arzneimitteln, die über CYP-Enzyme metabolisiert werden.

Fluconazol [1–6, 13–30] (Tab. 2)

In-vivo-Studien ergaben, dass neben CYP3A4 (Hauptabbauweg) auch CYP2C9 und CYP2C19 am Metabolismus von Fluconazol beteiligt sind. Fluconazol ist ein Inhibitor von CYP3A4 und ein starker Inhibitor von CYP2C9 und CYP2C19.

Itraconazol [1–6, 30–57] (Tab. 3)

Sowohl Itraconazol als auch sein Hauptmetabolit Hydroxyitraconazol sind starke CYP3A4-Inhibitoren.

Ketoconazol [2–6, 58–75] (Tab. 4)

Ketoconazol wird in erster Linie über CYP3A4 abgebaut. Ketoconazol ist ein starker CYP3A4-Inhibitor.

Voriconazol [1–6, 76–79] (Tab. 5)

In-vivo-Studien ergaben, dass neben CYP3A4, CYP2C9 und besonders CYP2C19 am Metabolismus von Vori-

Tab. 1. Interaktionen bei der Resorption von Itraconazol und Ketoconazol

Interaktionen mit	Folge	Ursache	Maßnahmen
Antazida, Didanosin, H ₂ -Antagonisten Protonenpumpenhemmern	Reduzierte Resorption der Azole	pH-Wert-Veränderung	Gleichzeitige Gabe vermeiden

Tab. 2. Die wichtigsten pharmakokinetischen Interaktionen mit Fluconazol

Interaktionen mit	Folge	Ursache	Maßnahmen
Alfentanil	Wirkungsverstärkung	Hemmung von CYP3A4	Dosisreduktion
Alprazolam, Midazolam (oral), Triazolam	Wirkungsverstärkung	Hemmung von CYP3A4	Überwachung des Patienten, Dosisreduktion
Amitriptylin, Nortriptylin	Wirkungsverstärkung	Hemmung von CYP3A4	Überwachung des Patienten
Amlodipin, Felodipin, Isradipin, Nicardipin, Nifedipin, Nimodipin	Wirkungsverstärkung	Hemmung von CYP3A4	Überwachung des Patienten
Carbamazepin	Wirkungsverstärkung	Hemmung von CYP3A4	Blutspiegelkontrolle
Celecoxib, Parecoxib	Wirkungsverstärkung	Hemmung von CYP2C9	Dosisreduktion
Ciclosporin, Tacrolimus	Wirkungsverstärkung	Hemmung von CYP3A4	Blutspiegelkontrolle, Dosisreduktion
CSE-Hemmer, die über CYP3A4 metabolisiert werden: Atorvastatin, Lovastatin, Simvastatin	Erhöhte Nebenwirkungsinzidenz z. B. Rhabdomyolyse	Hemmung von CYP3A4	Blutspiegelkontrolle
Docetaxel	Wirkungsverstärkung	Hemmung von CYP3A4	Überwachung des Patienten
Eletriptan	Wirkungsverstärkung	Hemmung von CYP3A4	Gleichzeitige Gabe vermeiden
Ergot-Alkaloide	Wirkungsverstärkung (Ergotismus)	Hemmung von CYP3A4	Gleichzeitige Gabe kontraindiziert
Erythromycin	Wirkungsverstärkung QT-Verlängerung	Hemmung von CYP3A4	Überwachung des Patienten Gleichzeitige Gabe vermeiden
Nevirapin	Wirkungsverstärkung	Hemmung von CYP3A4	Überwachung des Patienten
Orale Antikoagulantien	Wirkungsverstärkung	Hemmung von CYP2C9	Blutspiegelkontrolle, Dosisreduktion
Phenytoin	Wirkungsverstärkung	Hemmung von CYP2C9	Blutspiegelkontrolle, Dosisreduktion
Pimozid, Terfenadin	Risiko kardialer Arrhythmien QT-Verlängerung	Hemmung von CYP3A4	Gleichzeitige Gabe kontraindiziert
Rifabutin	Wirkungsverstärkung	Hemmung von CYP3A4	Überwachung des Patienten
Rifampicin	Wirkungsabschwächung von Fluconazol	Induktion von CYP3A4	Dosiserhöhung von Fluconazol
Sulfonylharnstoffe	Wirkungsverstärkung Hypoglykämien	Hemmung von CYP3A4	Überwachung des Patienten
Theophyllin	Wirkungsverstärkung	Hemmung von CYP3A4	Blutspiegelkontrolle
Zidovudin	Wirkungsverstärkung	Hemmung von CYP3A4	Überwachung des Patienten, Dosisreduktion

conazol beteiligt sind. CYP2C19 zeigt einen genetischen Polymorphismus. Es ist somit anzunehmen, dass 15 bis 20 %

der asiatischen Bevölkerung verzögert verstoffwechseln. Bei der weißen und schwarzen Bevölkerung beträgt die Prä-

Tab. 3. Die wichtigsten pharmakokinetischen Interaktionen mit Itraconazol

Interaktionen mit	Folge	Ursache	Maßnahmen
Alfuzosin	Wirkungsverstärkung	Hemmung von CYP3A4	Gleichzeitige Gabe kontraindiziert
Alprazolam, Midazolam (oral), Triazolam	Wirkungsverstärkung	Hemmung von CYP3A4	Gleichzeitige Gabe kontraindiziert
Amlodipin, Felodipin, Isradipin, Nicardipin, Nifedipin, Nimodipin	Wirkungsverstärkung	Hemmung von CYP3A4	Überwachung des Patienten
Aprepitant	Wirkungsverstärkung	Hemmung von CYP3A4	
Budesonid	Wirkungsverstärkung	Hemmung von CYP3A4	Gleichzeitige Gabe vermeiden
Buspiron	Wirkungsverstärkung	Hemmung von CYP3A4	Dosisreduktion
Busulfan	Wirkungsverstärkung	Verminderte Clearance	Überwachung des Patienten
Carbamazepin	Wirkungsabschwächung von Itraconazol	Induktion von CYP3A4	Dosiserhöhung
Chinidin, Pimozid, Terfenadin	Hohes Risiko kardialer Arrhythmien Schwere QT-Verlängerung	Hemmung von CYP3A4	Gleichzeitige Gabe kontraindiziert
Ciclosporin, Tacrolimus	Wirkungsverstärkung	Hemmung von CYP3A4	Dosisreduktion, Blutspiegelkontrolle
Corticosteroide	Wirkungsverstärkung	Hemmung von CYP3A4	Evtl. Dosisreduktion
CSE-Hemmer, die über CYP3A4 metabolisiert werden: Atorvastatin, Lovastatin, Simvastatin	Erhöhte Nebenwirkungsinzidenz z. B. Rhabdomyolyse	Hemmung von CYP3A4	Gleichzeitige Gabe kontraindiziert
Docetaxel	Wirkungsverstärkung?	Hemmung von CYP3A4	Überwachung des Patienten
Eletriptan	Wirkungsverstärkung	Hemmung von CYP3A4	Gleichzeitige Gabe kontraindiziert
Ergot-Alkaloide	Wirkungsverstärkung (Ergotismus)	Hemmung von CYP3A4	Gleichzeitige Gabe kontraindiziert
Erythromycin, Clarithromycin	Wirkungsverstärkung von Itraconazol	Hemmung von CYP3A4	Überwachung des Patienten Dosisreduktion
Gefitinib, Imatinib	Wirkungsverstärkung	Hemmung von CYP3A4	Überwachung des Patienten
Indinavir	Wirkungsverstärkung	Hemmung von CYP3A4	Dosisreduktion
Isoniazid	Wirkungsabschwächung von Itraconazol	Induktion von CYP3A4	Gleichzeitige Gabe kontraindiziert
Methylprednisolon	Wirkungsverstärkung	Hemmung von CYP3A4	Dosisreduktion
Nevirapin	Wirkungsabschwächung von Itraconazol	Induktion von CYP3A4	Gleichzeitige Gabe kontraindiziert
Orale Antikoagulanzen	Wirkungsverstärkung	Hemmung von CYP3A4	Blutspiegelkontrolle, Dosisreduktion
Phenobarbital	Wirkungsabschwächung von Itraconazol	Induktion von CYP3A4	Überwachung des Patienten
Phenytoin	Wirkungsabschwächung von Itraconazol	Induktion von CYP3A4	Kombination nicht empfohlen, evtl. Dosiserhöhung von Itraconazol
Repaglinid	Wirkungsverstärkung	Hemmung von CYP3A4	Dosisreduktion, Blutspiegelkontrolle
Rifabutin, Rifampicin	Wirkungsabschwächung von Itraconazol	Induktion von CYP3A4	Überwachung des Patienten Dosiserhöhung Kombination nicht empfohlen
Ritonavir, Saquinavir	Wirkungsverstärkung von Itraconazol	Hemmung von CYP3A4	Überwachung des Patienten Dosisreduktion
Sulfonylharnstoffe	Hypoglykämien	Hemmung von CYP3A4	Überwachung des Patienten
Tolterodin	Wirkungsverstärkung	Hemmung von CYP3A4	Dosisreduktion
Trazodon	Wirkungsverstärkung	Hemmung von CYP3A4	Dosisreduktion
Vardenafil	Wirkungsverstärkung	Hemmung von CYP3A4	Gleichzeitige Gabe mit oralem Itraconazol kontraindiziert
Vinca-Alkaloide	Wirkungsverstärkung der Vinca-Alkaloide	Hemmung von CYP3A4	Dosisreduktion der Vinca-Alkaloide

valenz einer langsamen Metabolisierung 3 bis 5 %. Aus Studien mit gesunden Weißen und Japanern geht hervor, dass bei verzögerter Metabolisierung durchschnittlich 4fach höhere Voriconazol-

Spiegel (AUC) erreicht werden als bei Homozygoten mit schneller Metabolisierung. Heterozygote mit schneller Metabolisierung weisen durchschnittlich 2fach höhere Voriconazol-Spiegel

als Homozygote mit schneller Metabolisierung auf.

Voriconazol ist ein starker Inhibitor von CYP3A4, CYP2C9 und CYP2C19.

Tab. 4. Die wichtigsten pharmakokinetischen Interaktionen mit Ketoconazol

Interaktionen mit	Folge	Ursache	Maßnahmen
Alfuzosin	Wirkungsverstärkung	Hemmung von CYP3A4	Gleichzeitige Gabe kontraindiziert
Alprazolam, Midazolam (oral), Triazolam	Wirkungsverstärkung	Hemmung von CYP3A4	Gleichzeitige Gabe kontraindiziert
Amlodipin, Felodipin, Isradipin, Nicardipin, Nifedipin, Nimodipin, Nisoldipin, Verapamil?	Wirkungsverstärkung	Hemmung von CYP3A4	Überwachung des Patienten
Aprepitant	Wirkungsverstärkung	Hemmung von CYP3A4	
Aripiprazol	Wirkungsverstärkung	Hemmung von CYP3A4	Dosisreduktion
Budesonid	Wirkungsverstärkung	Hemmung von CYP3A4	Gleichzeitige Gabe vermeiden, Applikationsabstand von 12 h
Carbamazepin	Wirkungsverstärkung	Hemmung von CYP3A4	Blutspiegelkontrolle
Chinidin, Pimozid, Terfenadin	Hohes Risiko kardialer Arrhythmien Schwere QT-Verlängerung	Hemmung von CYP3A4	Gleichzeitige Gabe kontraindiziert
Ciclosporin, Tacrolimus	Wirkungsverstärkung	Hemmung von CYP3A4	Blutspiegelkontrolle, Dosisreduktion
CSE-Hemmer, die über CYP3A4 metabolisiert werden: Atorvastatin, Lovastatin, Simvastatin	Erhöhte Nebenwirkungsinzidenz z. B. Rhabdomyolyse	Hemmung von CYP3A4	Gleichzeitige Gabe kontraindiziert
Docetaxel	Wirkungsverstärkung?	Hemmung von CYP3A4	Überwachung des Patienten
Eletriptan	Wirkungsverstärkung	Hemmung von CYP3A4	Gleichzeitige Gabe kontraindiziert
Ergot-Alkaloide	Wirkungsverstärkung (Ergotismus)	Hemmung von CYP3A4	Gleichzeitige Gabe kontraindiziert
Imatinib	Wirkungsverstärkung	Hemmung von CYP3A4	Überwachung des Patienten
Indinavir	Wirkungsverstärkung	Hemmung von CYP3A4	Möglicherweise Dosisreduktion erforderlich
Irinotecan	Wirkungsverstärkung	Hemmung von CYP3A4	Gleichzeitige Gabe vermeiden, Dosisreduktion
Isoniazid	Wirkungsabschwächung von Ketoconazol	Induktion von CYP3A4	Gleichzeitige Gabe kontraindiziert
Methylprednisolon	Wirkungsverstärkung	Hemmung von CYP3A4	Dosisreduktion
Nevirapin	Wirkungsabschwächung von Ketoconazol	Induktion von CYP3A4	Gleichzeitige Gabe kontraindiziert
Orale Antikoagulanzen	Wirkungsverstärkung	Hemmung von CYP3A4	Blutspiegelkontrolle, Dosisreduktion
Quetiapin	Wirkungsverstärkung	Hemmung von CYP3A4	Dosisreduktion
Rifampicin, Rifabutin	Wirkungsabschwächung von Ketoconazol	Induktion von CYP3A4	Dosiserhöhung
Ritonavir	Erhöhte Bioverfügbarkeit von Ketoconazol	Hemmung von CYP3A4	Dosisreduktion von Ketoconazol
Sildenafil, Tadalafil	Wirkungsverstärkung	Hemmung von CYP3A4	Dosisreduktion
Sirolimus	Wirkungsverstärkung	Hemmung von CYP3A4	Gleichzeitige Gabe kontraindiziert
Sulfonylharnstoffe	Hypoglykämien	Hemmung von CYP3A4	Überwachung des Patienten
Tolterodin	Wirkungsverstärkung	Hemmung von CYP3A4	Dosisreduktion
Trazodon	Wirkungsverstärkung	Hemmung von CYP3A4	Dosisreduktion
Vardenafil	Wirkungsverstärkung	Hemmung von CYP3A4	Gleichzeitige Gabe kontraindiziert

Caspofungin [2–6] (Tab. 6)

Trotz hoher Bindung an Albumin sind bislang keine klinisch relevanten Interaktionen bekannt, die sich auf eine Verdrängung aus der Eiweißbindung zurückführen lassen.

In-vitro-Studien zeigen, dass Caspofungin kein Hemmstoff oder Induktor von CYP-Enzymen ist. Caspofungin ist auch kein Substrat für Glykoprotein P und ein schwaches Substrat für CYP-Enzyme. Bislang wurden folgende Interaktionen beobachtet: Ciclosporin erhöht die

AUC von Caspofungin um etwa 35 %. Bei gleichzeitiger Anwendung von Caspofungin und Ciclosporin kam es bei Probanden zu vorübergehend erhöhten Serumwerten der ALT und AST bis zum 3fachen des oberen Normalwerts, die nach Absetzen der Arzneimittel reversibel waren. Eine engmaschige Überwachung der Leberenzymwerte sollte bei gleichzeitiger Anwendung beider Arzneimittel in Betracht gezogen werden. Caspofungin verringert die Plasmakonzentration von Tacrolimus um 26 %. Bei

Patienten, die beide Therapien erhalten, sind regelmäßige Kontrollen der Blutkonzentration von Tacrolimus und entsprechende Dosisanpassungen für Tacrolimus erforderlich.

Die Kombination mit Rifampicin führte am ersten Tag zu einer Vergrößerung der AUC von Caspofungin um 60 % und zu einem Anstieg der minimalen Plasmakonzentration von Caspofungin um 170 %, wenn die Behandlung mit beiden Arzneimitteln am gleichen Tag eingeleitet wurde. Die minimalen Plas-

Tab. 5. Die wichtigsten pharmakokinetischen Interaktionen mit Voriconazol

Interaktionen mit	Folge	Ursache	Maßnahmen
Alfuzosin	Wirkungsverstärkung	Hemmung von CYP3A4	Gleichzeitige Gabe kontraindiziert
Alprazolam, Diazepam, Midazolam (oral), Triazolam	Wirkungsverstärkung	Hemmung von CYP3A4	Gleichzeitige Gabe kontraindiziert
Amlodipin, Diltiazem, Felodipin, Verapamil	Wirkungsverstärkung	Hemmung von CYP3A4	Überwachung des Patienten
Carbamazepin	Wirkungsabschwächung von Voriconazol	Induktion von CYP3A4	Gleichzeitige Gabe kontraindiziert
Chinidin, Halofantrin, Mizolastin, Pimozid, Terfenadin, Thioridazin	Hohes Risiko kardialer Arrhythmien Schwere QT-Verlängerung	Hemmung von CYP3A4	Gleichzeitige Gabe kontraindiziert
Ciclosporin, Tacrolimus	Wirkungsverstärkung	Hemmung von CYP3A4	Dosisreduktion der Immunsuppressiva, Blutspiegelkontrolle
CSE-Hemmer, die über CYP3A4 metabolisiert werden Lovastatin, Simvastatin	Erhöhte Nebenwirkungsinzidenz z. B. Rhabdomyolyse	Hemmung von CYP3A4	Gleichzeitige Gabe kontraindiziert
Docetaxel	Wirkungsverstärkung?	Hemmung von CYP3A4	Überwachung des Patienten
Ergot-Alkaloide	Wirkungsverstärkung (Ergotismus)	Hemmung von CYP3A4	Gleichzeitige Gabe kontraindiziert
Nicht nucleosidische Reverse-Transcriptase-Hemmer	Wirkungsabschwächung von Voriconazol	Induktion von CYP3A4	Überwachung der Patienten, Dosisanpassung
Omeprazol	Wirkungsverstärkung	Hemmung von CYP2C19	Dosisreduktion von Omeprazol um bis zu 50 %
Orale Antikoagulantien	Wirkungsverstärkung	Hemmung von CYP2C9	Blutspiegelkontrolle, Dosisreduktion
Phenobarbital	Wirkungsabschwächung von Voriconazol	Induktion von CYP3A4	Gleichzeitige Gabe kontraindiziert
Phenytoin	Wirkungsabschwächung von Voriconazol Wirkungsverstärkung von Phenytoin	Induktion von CYP Hemmung von CYP2C9	Dosiserhöhung von Voriconazol Evtl. Dosisreduktion von Phenytoin, Blutspiegelkontrolle (Kombination nicht empfohlen)
Rifampicin, Rifabutin, Ritonavir	Wirkungsabschwächung von Voriconazol	Induktion von CYP3A4	Gleichzeitige Gabe kontraindiziert
Sildenafil, Tadalafil	Wirkungsverstärkung	Hemmung von CYP3A4	Dosisreduktion
Sirolimus	Wirkungsverstärkung	Hemmung von CYP3A4	Gleichzeitige Gabe kontraindiziert
Sulfonylharnstoffe	Hypoglykämien	Hemmung von CYP3A4	Überwachung des Patienten
Vinblastin, Vincristin, Vinorelbin	Wirkungsverstärkung der Vinca-Alkaloide	Hemmung von CYP3A4	Dosisreduktion der Vinca-Alkaloide

Tab. 6. Die wichtigsten pharmakokinetischen Interaktionen mit Caspofungin

Interaktionen mit	Folge	Ursache	Maßnahmen
Ciclosporin	Erhöhung der AUC von Caspofungin	Unbekannt	Blutspiegelkontrolle
Tacrolimus	Verminderung der Wirkspiegel von Tacrolimus	Unbekannt	Blutspiegelkontrolle, evtl. Dosiserhöhung von Tacrolimus
Efavirenz, Nevirapin, Dexamethason, Phenytoin, Carbamazepin	Möglicherweise Verminderung der Spiegel von Caspofungin	Möglicherweise Induktion von Stoffwechselenzymen oder Transportproteinen	Dosiserhöhung von Caspofungin auf 70 mg/Tag erwägen

makonzentrationen von Caspofungin nahmen allmählich während wiederholter Anwendung ab. Nach zweiwöchiger Therapie hatte Rifampicin kaum noch eine Wirkung auf die AUC von Caspofungin, allerdings waren die minimalen Plasmakonzentrationen von Caspofungin um 30 % niedriger als bei Probanden, die Caspofungin allein erhielten. Der Interaktionsmechanismus könnte auf eine anfängliche Hemmung und ei-

ne darauf folgende Induktion von CYP-Enzymen zurückzuführen sein. Eine ähnliche Wirkung kann für andere Arzneimittel, die Stoffwechselenzyme induzieren, erwartet werden. Begrenzte Patientendaten aus Studien zur Pharmakokinetik deuten darauf hin, dass bei gleichzeitiger Anwendung von Caspofungin mit CYP-Induktoren wie *Efavirenz*, *Nevirapin*, *Rifampicin*, *Dexamethason*, *Phenytoin* oder *Carbamazepin*

die AUC von Caspofungin verringert werden kann. Bei gleichzeitiger Anwendung mit diesen Induktoren sollte erwogen werden, die Tagesdosis allgemein auf 70 mg Caspofungin zu erhöhen.

Wechselwirkungen mit Transportern

Von den Azol-Antimykotika Itraconazol und Ketoconazol ist bekannt, dass sie P-

Tab. 6. Auswahl von Substraten der Transportproteine

• Anthracycline
• Ciclosporin
• Clarithromycin
• Dexamethason
• Digoxin
• Domperidon
• Itraconazol
• Ketoconazol
• Loperamid
• Lovastatin
• Morphin
• Ondansetron
• Paclitaxel
• Phenytoin
• Saquinavir
• Verapamil
• Vinca-Alkaloide

Glykoprotein hemmen können. Bislang weitgehend unklar ist, inwieweit diese Hemmung zu den oben beschriebenen

Interaktionen beiträgt, denn viele Arzneistoffe, die durch CYP3A4 verstoffwechselt werden, sind auch Substrate für P-Glykoprotein (Tab. 6).

Bei der gleichzeitigen Anwendung von Digoxin mit Itraconazol kann es zu einer therapeutisch relevanten Erhöhung des Digoxin-Spiegels kommen, die wahrscheinlich über eine P-gp-Hemmung durch Itraconazol zustande kommt [80–83].

Fazit

Die aufgeführten Beispiele zeigen deutlich die klinische Relevanz der Wechselwirkungen von Antimykotika für die Arzneimittelsicherheit. Hierbei ist besonders das hohe Interaktionspotenzial der Azol-Antimykotika zu beachten.

Bei Veränderungen des klinischen Zustands des Patienten sollte – besonders bei den Azolen – immer auch eine Ne-

ben- oder Wechselwirkung des Antimykotikums in Betracht gezogen werden. Häufig werden diese Auswirkungen fälschlicherweise der Grunderkrankung zugeschrieben.

Grundsätzlich sollte vor und bei dem Einsatz und der Auswahl eines Antimykotikums auf mögliche Interaktionen geachtet werden. Bei der Auswahl des Antimykotikums sollte damit in jedem Fall auch die Begleitmedikation beachtet werden. Hierdurch lässt sich die Arzneimittelsicherheit im Interesse der Patienten verbessern.

Literatur

Im Internet unter www.Arzneimitteltherapie.de > Inhalt > AMT 2005 > Heft 3

AMT – Bücherforum

Good Practice of Clinical Drug Trials

Von A. Spriet und T. Dupin-Spriet. Karger AG, Basel 2004. 3., überarbeitete und erweiterte Auflage. XII, 274 Seiten. Geb. € 141,50.

Die eingehenden praktischen und theoretischen Erfahrungen der Autoren auf dem Gebiet klinischer Prüfungen dürften unstrittig sein, was auch in vielen nützlichen Hinweisen im Verlauf des Buchs zum Ausdruck kommt. Allerdings haben sich Aufbau, Struktur und damit Logik des Buchs nur unzureichend erschlossen. Die Reihenfolge der Themen und deren Inhalte ist für Leser, die sich in das Gebiet einarbeiten wollen, zu wenig systematisch dargestellt, für einen erfahrenen Leser ergibt sich nicht viel Neues. Gute Hinweise finden sich bisweilen an Stellen, an denen man sie nicht erwartet hätte.

Der Text macht den Eindruck, als sei er von einem Übersetzer verfasst, der nicht hundertprozentig mit der Materie vertraut ist. Für Fachausdrücke sind zum Teil nicht die einschlägigen Begriffe der Richt- oder Leitlinien verwendet, sondern es werden neue Begriffe gewählt (z. B. „participants“ für Studienteilnehmer, „persons“ auf Seite 28, anstatt „subjects“ der ICH-Guidelines). Unter „Evaluation of Quality“ (Abschnitt 1.4, Seite 2) wird auf „certain indices“ hingewiesen, die in der Fachsprache „performance metrics“ oder „(micro) benchmarks“ heißen. Die erste Hälfte der dort aufgeführten Parameter ist dabei quantitativer, nicht qualitativer Natur. Weitere Beispiele sind „principal assessment criterion“ für „primary endpoint“ oder „vitiate“ statt „impact“. Das Wort „Decalogue“ ist weder mir noch dem Online-Wörterbuch LEO bekannt. Bei den „ethic minorities“ auf Seite 11 geht es eigentlich um „ethnic minorities“. Auf Seite

43, Abschnitt 2.1 sind die ersten beiden Absätze fast identisch. Sie lesen sich wie vor und nach Korrektur unter Beibehalt beider Versionen. (Das eingelegte Erratum, das auf die fehlende Legende auf Seite 149 verweist, erscheint damit fast als zynisch.) Im Inhaltsverzeichnis steht „Glossary of key words“ mit Seitenangabe 270. Dort steht jedoch „Index“ als Überschrift. Der Index selbst beeindruckt nicht. Flüchtigkeit kommt zum Beispiel in der nicht vorhandenen Seitenangabe für den Begriff „double blind“ zum Ausdruck. „Breaking the blind“ fehlt jedoch zum Beispiel. Nach „E-Mail“ und „Fax“ würde man hingegen gar nicht in so einem Buch suchen. Das Buch ist insgesamt schlecht lektoriert. Eine Empfehlung kann leider nicht ausgesprochen werden.

Dr. med. Johanna Schenk,
Frankfurt am Main