

Infektionserkrankungen

# Medikamenteninteraktionen in der Antibiotika-Therapie

O. Zolk<sup>1</sup>, Th. Eschenhagen<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Institut für Experimentelle und Klinische Pharmakologie und Toxikologie, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg

<sup>2</sup>Institut für Experimentelle und Klinische Pharmakologie, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

NOTFALLMEDIZIN 2003; 29: 358–363

*Die Einnahme von Pharmaka kann bei einer gleichzeitigen Antibiotika-Therapie unerwünschte Wechselwirkungen hervorrufen. Konsequenz ist, dass sich die Pharmakon-Wirkungen oder Nebenwirkungen durch Zugabe des Antibiotikums qualitativ oder quantitativ verändern: Eine Verstärkung oder Abschwächung beziehungsweise Erweiterung oder Einschränkung des Wirkungs- und Nebenwirkungsspektrums sind die Folgen. Dabei kann das Antibiotikum sowohl „Verursacher“ als auch „Opfer“ der Interaktion sein. In vielen Fällen können potentiell miteinander interagierende Medikamente aber auch zusammen verschrieben werden, vorausgesetzt dass man sich der Möglichkeit einer Interaktion bewusst ist und rasch eventuell notwendige Änderungen in der Dosierung oder der Therapie vornimmt. In einigen Situationen sollte allerdings auf die gleichzeitige Gabe miteinander interagierender Medikamente ganz verzichtet werden.*



**D**er Erfolg einer rationalen Behandlung von Infektionserkrankungen wird in entscheidendem Ausmaß durch die rasche Indikationsstellung zur antimikrobiellen Therapie und die Wahl des Antibiotikums bestimmt. Anforderungen an die antiinfektiöse Therapie sind im Allgemeinen: Geeignetes Wirkspektrum, schneller Wirkungseintritt, geringe Neigung zur Resistenzbildung und eine gute Verträglichkeit. In Einzelfällen stellt das Risiko relevanter Interaktionen mit anderen Medikamenten ein weiteres Kriterium dar, das über den Behandlungserfolg mit entscheidet (1, 2, 3).

## Wann sind Interaktionen zu erwarten?

Bei multimorbiden, älteren Patienten, immunsupprimierten Patienten (nach Transplantation, AIDS) oder Patienten mit schweren internistischen oder chirurgischen Begleiterkrankungen (Trauma, Diabetes mellitus) ist das Risiko, an Infektionen zu erkranken, besonders hoch. Die Grunderkrankung dieser Patienten hat häufig eine regelmäßige Einnahme von Pharmaka zur Folge, welche dann bei einer gleichzeitigen Antibiotika-Therapie unerwünschte Wechselwirkungen hervorrufen können. Konsequenz ist, dass sich die Pharmakon-Wirkungen oder Nebenwirkungen durch Zugabe des Antibiotikums qualitativ oder quantitativ verändern: Verstärkung/Abschwächung bzw. Erweiterung/Einschränkung des Wirkungs- und Nebenwirkungsspektrums. Dabei kann das Antibiotikum sowohl „Verursacher“ als

**Tab. 1** Beispiele für Mechanismen der Arzneimittelinteraktion mit Antiinfektiosa

<b>Pharmakokinetische Interaktionen</b>				
<b>Interaktion</b>	<b>Arzneimittel</b>	<b>Verändernde Substanz</b>	<b>Wirkung</b>	<b>Empfehlung</b>
Veränderung des gastro-intestinalen pH-Wertes	Ketoconazol	H <sub>2</sub> -Antagonisten, Antazida, Omeprazol	Bioverfügbarkeit ↓ um bis zu 80%	Komedikation vermeiden
Beeinflussung der gastro-intestinalen Resorption durch Komplexbildung	Tetracycline, Chinolone	Antazida, Eisen-Ionen	Resorption ↓	Intervall von 2–3 h zwischen Einnahme
Veränderung der Darmflora	Digoxin	Antibiotika	Digoxin-Inaktivierung durch intestinale Bakterien ↓, Digoxin-Plasmaspiegel ↑	Selten auftretende Arzneimittelinteraktion
Veränderung der gastro-intestinalen Resorption durch Hemmung oder Induktion von P-Glycoprotein	Digoxin	Rifampicin	Resorption ↓	Gegebenenfalls Dosisanpassung
Gehemmter Metabolismus	CSE-Hemmer (z.B. Lovastatin)	Azol-Antimykotikum (z.B. Itraconazol)	Lovastatin-Plasmaspiegel ↑, Rhabdomyolyse	CSE-Hemmer pausieren oder Pravastatin, Fluvastatin
Beschleunigter Metabolismus	Orale Kontrazeptiva	Rifampicin, Griseofulvin	Unzuverlässige Wirkung, „Pillenversager“	Komedikation vermeiden
Beeinflussung der renalen Elimination	Penicilline, Cephalosporine	Probenecid	Tubuläre Exkretion ↓, Plasmaspiegel ↑	Schwache Interaktion, in der Regel keine Maßnahmen erforderlich
Verdrängung aus der Eiweißbindung	Sulfonamide	Methotrexat	Toxizität ↑	Andere Antibiotika bevorzugen
<b>Pharmakodynamische Interaktionen</b>				
<b>Interaktion</b>	<b>Arzneimittel</b>	<b>Verändernde Substanz</b>	<b>Wirkung</b>	<b>Empfehlung</b>
Antagonismus	Penicillin	Sulfonamide, Tetrazykline	Funktioneller Antagonismus (bakterizid/bakteriostat.)	ungeeignete Kombination
Synergismus	Sulfamethoxazol	Trimethoprim	Erweiterung des Wirkspektrums	Erwünschter Synergismus
<b>Pharmazeutische Wechselwirkungen</b>				
<b>Interaktion</b>	<b>Arzneimittel</b>	<b>Verändernde Substanz</b>	<b>Wirkung</b>	<b>Empfehlung</b>
Inkompatibilität	Sulfonamide	Penicillin	Gegenseitige Inaktivierung im Infusionsgemisch	Getrennt infundieren

auch „Opfer“ der Interaktion sein. So ist während einer Therapie mit dem Makrolid-Antibiotikum Erythromycin die Wirkung von Midazolam gesteigert. Andererseits hemmt die gleichzeitige Therapie mit einem Antazidum die Resorption von Doxycyclin und reduziert damit die Wirksamkeit des Antibiotikums.

Von der Gesamtzahl der Medikamente wird nur eine Minderheit durch die Verabreichung anderer Substanzen unter Umständen in ihrer Wirksamkeit beeinflusst. Von

denen, die potentiell von Interaktionen betroffen sind, sind es wiederum nur wenige, bei denen die Wechselwirkung auch klinische Relevanz gewinnt. Es sind in der Regel Arzneimittel mit einer geringen therapeutischen Breite (z.B. Digoxin, Digitoxin, Antikoagulantien vom Cumarin-Typ, Theophyllin, orale Kontrazeptiva, Antiepileptika) oder solche, die den Metabolismus anderer Pharmaka stark beeinflussen (z.B. Barbiturate, Phenytoin, Rifampicin, Carbamazepin, Makro-

lid-Antibiotika: Erythromycin, Clarithromycin, Azol-Antimykotika: Fluconazol, Itraconazol, Ketoconazol).

#### **Welche Interaktionsmechanismen sind beteiligt?**

Man kann Arzneimittelwechselwirkungen nach ihrem Entstehungsmechanismus in pharmakokinetische, pharmakodynamische und pharmazeutische Wechselwirkungen unterteilen. Typische Beispiele hierfür sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

**Cytochrom-P450-Isoenzyme**

Die Mehrzahl aller klinisch bedeutsamen Interaktionen mit Antibiotika betreffen solche Medikamente, welche den Metabolismus ihres Interaktionspartners durch Ak-

tivierung oder Hemmung von Enzymen des Cytochrom-P450-Systems beeinflussen (4). Die Cytochrom-P450-Oxidasen sind eine Familie von Enzymen des endoplasmatischen Retikulums, die für den Phase

I-Metabolismus von Arzneimitteln verantwortlich sind. Sie finden sich hauptsächlich in der Darmwand und der Leber, wo sie die Absorption beziehungsweise die Arzneimittelclearance und damit die Halbwertszeit

**Tab. 2 Die wichtigsten Induktoren, Inhibitoren und Substrate der Cytochrom-P450-Enzyme (CYP)**

Cytochrom	Induktor	Inhibitor	Substrat
CYP 1A2	Tabakrauchen Omeprazol	Amiodaron Cimetidin Chinolone <sup>1</sup> : Ciprofloxacin <sup>1</sup> , Enoxacin <sup>1</sup> , Norfloxacin <sup>1</sup> Fluvoxamin Ticlopidin	Koffein Paracetamol Theophyllin
CYP 2C9	Phenobarbital Rifampicin <sup>1</sup>	Amiodaron Cimetidin Fluconazol <sup>1</sup>	Cumarin-Derivate Fluvastatin Irbesartan Losartan Phenytoin Tolbutamid
CYP 2C19	Rifampicin <sup>1</sup>	Ketoconazol <sup>1</sup>	Citalopram Diazepam Moclobemid Omeprazol
CYP 3A4,5,7	Carbamazepin Glucokortikoide Phenobarbital Phenytoin Rifabutin <sup>1</sup> Rifampicin <sup>1</sup> Thiopental	Amiodaron Azol-Antimykotika <sup>1</sup> : Fluconazol <sup>1</sup> , Itraconazol <sup>1</sup> , Ketoconazol <sup>1</sup> Cimetidin Diltiazem Grapefruitsaft HIV-Proteaseinhibitoren <sup>1</sup> : Indinavir <sup>1</sup> , Indinavir <sup>1</sup> , Nelfinavir <sup>1</sup> , Ritonavir <sup>1</sup> , Nelfinavir <sup>1</sup> , Ritonavir <sup>1</sup> , Saquinavir <sup>1</sup> Makrolide <sup>1</sup> : Clarithromycin <sup>1</sup> , Erythromycin <sup>1</sup> , Troleandomycin <sup>1, 2</sup> Metronidazol <sup>1</sup> Nifedipin Valproat Verapamil	Atorvastatin Ca <sup>2+</sup> -Antagonisten Carbamazepin Ciclosporin A Ethinylestradiol HIV-Proteaseinhibitoren <sup>1</sup> : Saquinavir <sup>1</sup> Lovastatin Makrolide <sup>1</sup> : Clarithromycin <sup>1</sup> , Erythromycin <sup>1</sup> (nicht: Azithromycin) Methadon Midazolam Simvastatin Tacrolimus (FK506) Terfenadin Triazolam
CYP 2E1	Ethanol (chronisch) Isoniazid <sup>1</sup>	Disulfiram	Inhalationsanästhetika
CYP 2D6	Schwangerschaft	Amiodaron Chinidin Cimetidin Fluoxetin Methadon Paroxetin	Amitriptylin Clomipramin Desipramin Imipramin Metoprolol Nortriptylin Paroxetin Propafenon Propranolol Risperidon Timolol

<sup>1</sup> antiinfektiös wirksame Substanzen    <sup>2</sup> in Deutschland nicht zugelassen

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

entscheidend beeinflussen können. Inzwischen wurden mehrere Dutzend verschiedene Cytochrome identifiziert. Sie werden anhand der Aminosäuresequenz in Familien (erste arabische Zahl) und Subfamilien (Buchstabe) eingeteilt. Die zweite arabische Zahl bezeichnet das individuelle Enzym innerhalb der Subfamilie (Beispiel CYP3A4). Die für den Arzneimittelstoffwechsel des Menschen wichtigen Cytochrom-P450-Enzyme und typische Substrate für diese Cytochrome sind in Tabelle 2 dargestellt. Außerdem sind Arzneimittel aufgeführt, die als Hemmstoffe oder Induktoren der Cytochrom-P450-Enzyme wirken und dadurch die Plasmakonzentration eines gleichzeitig gegebenen anderen Arzneimittels erhöhen oder reduzieren können.

#### P-Glycoprotein-Transporter

Die medikamenteninduzierte Aktivierung oder Hemmung von P-Glycoprotein-Transportern (z.B. Gp 170, MRP2) wurde in jüngster Zeit als ein weiterer Mechanismus identifiziert, der für klinisch signifikante Medikamenteninteraktionen verantwortlich sein kann (5). Die P-Glycoprotein-Transporter sind integrale Bestandteile der Zellmembran, die ihr Substrat aus dem Inneren der Zelle nach außen transportieren. Diese ATP-abhängigen Transportproteine wurden zuerst in Tumorzellen entdeckt, wo sie wahrscheinlich eine Rolle bei der Entwicklung der multidrug resistance spielen. Inzwischen weiß man, dass die P-Glycoprotein-Transporter auch in normalem Gewebe mit exkretorischer Funktion, wie dem Darm, der Leber, den Nieren und der Blut-Hirnschranke, vorkommen. Dort sorgen sie normalerweise dafür, dass für den Körper schädliche Substanzen in das Darmlumen zurücktransportiert beziehungsweise bilär und renal ausgeschieden werden. Substrate sind aber auch Medikamente wie Digoxin, Cyclosporin und HIV-Proteaseinhibitoren, deren Plasmaspiegel durch P-Glycoprotein-Induktoren (Rifampicin, Zytostatika, Johanniskraut) vermindert beziehungsweise durch P-Glycoprotein-Inhibitoren (Verapamil, Ketocon-

zol, Chinidin, Amiodaron) erhöht werden.

#### Pharmakodynamik

Pharmakodynamische Interaktionen sind schwierig zu klassifizieren. Sie sind immer dann zu erwarten, wenn die miteinander interagierenden Wirkstoffe an einem Rezeptor, an einem Erfolgsorgan oder in einem Regelkreis synergistisch oder antagonistisch wirken. Diese Arzneimittelinteraktionen sind leicht vorhersehbar, wenn man die pharmakologischen Wirkmechanismen kennt.

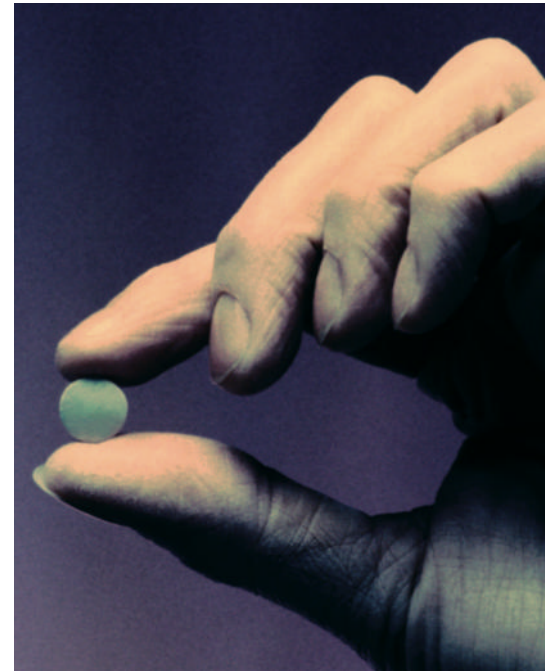
In vielen Fällen können potentiell miteinander interagierende Medikamente zusammen verschrieben werden, vorausgesetzt dass man sich der Möglichkeit einer Interaktion bewusst ist und rasch eventuell notwendige Änderungen in der Dosierung oder der Therapie vornimmt. In einigen Situationen sollte allerdings auf die gleichzeitige Gabe miteinander interagierender Medikamente ganz verzichtet werden. In manchen Fällen ist sie kontraindiziert. Entsprechend ihrer praktischen Bedeutung lassen sich Arzneimittelwechselwirkungen in drei Schweregrade einteilen:

- Hohe klinische Relevanz: durch Studien gut dokumentiert und potentiell den Patienten gefährdend
- Mäßige klinische Relevanz: bessere Dokumentation der Interaktion erforderlich und/oder geringere Gefährdung des Patienten
- Geringe klinische Relevanz: Dokumentation fraglich oder Gefährdung des Patienten gering oder seltenes Auftreten der Medikamenteninteraktion.

Tabelle 3 berücksichtigt hauptsächlich die beiden erstgenannten Kategorien.

#### Wie häufig werden Interaktionen beobachtet?

Die Inzidenz klinisch relevanter unerwünschter Arzneimittelinteraktionen wird auf weniger als 1% geschätzt. Genaue Daten sind bis heute nicht verfügbar und angesichts der Fülle möglicher Medikamentenkombinationen und potentieller Inter-



aktionen schwer zu erheben. Unser Wissen über Medikamenteninteraktionen beruht hauptsächlich auf Kasuistiken oder auf Untersuchungen der Pharmakokinetik, zumeist Plasmaspiegeluntersuchungen, die an gesunden Probanden durchgeführt werden. Hamilton und Gordon (6) untersuchten in einer retrospektiven Studie anhand der Krankenakten von ambulanten Patienten, die als Dauermedikation Theophyllin erhielten (n = 913), den Krankheitsverlauf während der zusätzlichen Einnahme der Antibiotika Erythromycin (n = 66) oder Ciprofloxacin (n = 39). Bei einem Patienten führte die Komedikation (Ciprofloxacin) zu klinisch signifikanten Wechselwirkungen, die zur Hospitalisierung des Patienten zwangen. Dieses Beispiel macht zweierlei deutlich:

1. Medikamenteninteraktionen haben neben der klinischen (Gefährdung des Patienten) auch eine pharmakoökonomische Dimension (erhöhte Behandlungskosten, z.B. durch stationäre Einweisungen)
2. Obwohl bekannt ist, dass die Komedikation mit Erythromycin oder Ciprofloxacin im Allgemeinen zu einem Anstieg des Plasma-Theophyllins um zirka 25% führt, lässt sich dennoch das Ausmaß der Interaktion bei dem



**Tab. 3 Wichtige Arzneimittelinteraktionen mit antiinfektiös wirksamen Medikamenten**

Interagierende Arzneimittel	Arzneimittel, die in ihrer Wirkung beeinflusst werden	Resultierende Wirkung	Ursache der Wechselwirkung	Empfehlung
Azol-Antimykotika <sup>1</sup> : Fluconazol, Itraconazol, Ketoconazol	Terfenadin	Plasmakonzentration ↑, Toxizität ↑ mit Verlängerung des QT-Intervalls, ventrikulären Arrhythmien (Torsades de pointes)	Hemmung des hepatischen Metabolismus durch CYP450 3A4-Inhibition	Ausweichen auf Loratadin, Cetirizin, Fexofenadin
HIV-Proteaseinhibitoren <sup>1</sup> : Indinavir, Ritonavir, Nelfinavir, Saquinavir	CSE-Hemmer: Lovastatin, Simvastatin, Atorvastatin	Myopathie, Rhabdomyolyse		CSE-Hemmer: pausieren oder ausweichen auf Pravastatin, Fluvastatin
Makrolide <sup>1</sup> : Erythromycin, Clarithromycin	Benzodiazepine: Midazolam, Triazolam, Alprazolam	↑ZNS-Effekte		Gegebenenfalls Dosisanpassung des 2. Arzneimittels
	Ca <sup>2+</sup> -Antagonisten: Nifedipin	Bis 4fach erhöhte Plasmakonzentrationen		Gegebenenfalls Dosisanpassung des 2. Arzneimittels
	Ciclosporin, FK506	Bis 4fach erhöhte Plasmakonzentrationen, erhöhte Nephrotoxizität von Ciclosporin		Gegebenenfalls Dosisanpassung des 2. Arzneimittels
Isoniazid <sup>1</sup>	Phenytoin, Carbamazepin	Antiepileptische Wirkung erhöht, erhöhte Toxizität	Hemmung des hepatischen Metabolismus	Plasmaspiegel-Kontrolle, gegebenenfalls Dosisanpassung
Chloramphenicol <sup>1</sup>	Phenylbutazon, Tolbutamid, Sulfonamide, Zytostatika, Neuroleptika der Phenothiazin-Gruppe und Clozapin, Gold, Quecksilber, Arsenpräparate	Additiv hämatotoxische Wirkung		Kombinationen strikt vermeiden
Griseofulvin <sup>1</sup> , Rifampicin <sup>1</sup>	Orale Antidiabetika, Kumarinderivate, Barbiturate, Chinidin, Digoxin, Glukokorticoide, orale Kontrazeptiva, Methadon, Vitamin D	Wirkungsabschwächung, unsicherer Effekt oraler Kontrazeptiva	Induktion von mikrosomalen Leberenzymen (CYP450 3A4) und Transportern (Gp 170 bei Digoxin)	Gegebenenfalls Dosisanpassung
Chinolone <sup>1</sup> : Ciprofloxacin, Enoxacin, Norfloxacin	Theophyllin	Wirkungsverstärkung von Theophyllin	Hemmung des für den Theophyllin-Metabolismus verantwortlichen CYP1A2	Gegebenenfalls Ausweichen auf Ofloxacin, Levofloxacin oder Lomefloxacin
Sparfloxacin Moxifloxacin	Amiodaron, Chinidin, Disopyramid, Sotalol, Procainamid, Erythromycin, Diuretika (wg. Hypokaliämie), Terfenadin	QTc-Verlängerung, Arrhythmien	Gegenseitige Verstärkung proarrhythmischer Wirkungen	Ausweichen auf anderes Chinolon
Sulfonamide <sup>1</sup>	Sulfonylharnstoffe, z.B. Glibenclamid	Hypoglykämie	Synergistische Wirkungsverstärkung	Auf verstärkte blutzuckersenkende Wirkung achten, bei Bedarf die Sulfonylharnstoff-Dosis reduzieren
Aminoglykoside <sup>1</sup> : Gentamicin, Streptomycin	Neuromuskulär blockierende Arzneimittel, z.B. Succinylcholin, Pancuronium	Verstärkte muskelrelaxierende Wirkung	Synergismus an der motorischen Endplatte	Patienten postoperativ sorgfältig überwachen
	Schleifendiuretika, z.B. Furosemid, Etacrynsäure	Erhöhte Ototoxizität	Additiv ototoxische Wirkung der Diuretika durch Einfluss auf die Elektrolytzusammensetzung der Endolymphe des Innenohrs	Kombination vermeiden
	Andere Nephro- oder Ototoxine, z.B. Cisplatin, Amphotericin B, Vancomycin, Ciclosporin, Cephalosporine	Verstärkte Nephro- oder Ototoxizität		Kombination vermeiden
Tetracycline <sup>1</sup>	Barbiturate, Phenytoin, Carbamazepin	Wirkungsabschwächung	Induktion hepatischer Enzyme	Gegebenenfalls Tetracyclin-Dosierung erhöhen
Antazida, Sucralfat	Kumarinderivate	Wirkungsverstärkung	Hypoprothrombinämie	Quick-Kontrollen
	Doxycyclin <sup>1</sup> , Chinolone <sup>1</sup>	Wirkungsabschwächung	Verminderte Resorption	Einnahme zeitlich versetzt

<sup>1</sup> antiinfektiös wirksame Substanzen

individuellen Patienten schwer vorherzusagen (7, 8, 9).

Während der eine Patient die antibiotische Zusatzmedikation ohne Beschwerden toleriert, kann sie bei dem anderen Patienten lebensbedrohliche Folgen haben. Ob eine potentiell relevante Interaktion bei dem individuellen Patienten apparent wird, hängt von weiteren, in ihrer Wirkung zum Teil schwer abschätzbaren Faktoren ab:

- Alter des Patienten
- Genetische Polymorphismen (z.B. CYP 2D6-Polymorphismus), die eine genetisch bedingte, ausgeprägte interindividuelle Aktivität der verschiedenen CYP450 Isoenzyme bedingen und damit den Arzneistoffmetabolismus in schwer vorhersehbarer Weise verändern können
- Gewohnheiten: Rauchen, Alkohol, orale Kontrazeption, Nahrung, Drogenmissbrauch
- Begleiterkrankungen (z.B. Niereninsuffizienz)
- Schwangerschaft.

#### ■ Empfehlungen für die Praxis

In der klinischen Praxis ist es unmöglich, alle Medikamenteninteraktionen bei dem individuellen Patienten sicher vorherzusagen. Ein schrittweises Vorgehen hilft aber, das Risiko unerwünschter Arzneimittelinteraktionen abzuschätzen, um auf dieser Basis Entscheidungen für die Therapie zu treffen.

1. Grundlage ist eine gute Medikamenten-Anamnese, das heißt die Kenntnis aller zur gleichen Zeit verordneten Medikamente.
2. Es ist wichtig, Risikopatienten zu erkennen: Ältere, multimorbide Patienten oder Patienten auf der Intensivstation sind wegen der zahlreich eingesetzten Medikamente besonders gefährdet, unerwünschte Arzneimittelwirkungen infolge von Arzneimittelinteraktionen zu erleiden.
3. Spezielle Medikamentengruppen bergen ein besonderes Risiko: Dazu zählen Medikamente mit geringer therapeutischer Breite und solche, die den Metabolismus besonders stark beeinflussen.



4. Wenn möglich, sollten problematische Kombinationen vermieden werden. Datenbanken helfen, genauere Informationen über die Art und das Risiko der Interaktion zu erhalten. Diese Informationen helfen, gegebenenfalls Dosisanpassungen vorzunehmen und das Monitoring des Patienten zu verbessern, um bei notwendiger Komedikation unerwünschte Arzneimittelwirkungen zu vermeiden oder frühzeitig zu erkennen.

#### Summary

*The simultaneous use of medications and antibiotics can lead to undesired interactions. In consequence, the antibiotic may have a qualitatively or quantitatively modifying effect on the action or side effects of the medication: augmentation or attenuation or extension or restriction of the range of action and side effects may occur. In such a situation the antibiotic may be the cause or the "victim" of the interaction. In many cases, potentially interacting medications may be prescribed simultaneously, provided that the physician is aware of the possibility of interaction, and rapidly adapts the dosage or the treatment if this becomes necessary. In some situations, however, the simultaneous administration of medicaments that may interact with one another should be avoided entirely.*

#### Literatur

1. Novotny J, Novotny M. Adverse drug reactions to antibiotics and major antibiotic drug interactions. *Gen Physiol Biophys* 1999; 18: 126–139
2. Gregg CR. Drug interactions and anti-infective therapies. *Am J Med*. 1999; 106: 227–237
3. Czachor JS. Antibiotic troubleshooting in primary care. *Hosp Pract*. 1999; 34: 95–101
4. Flockhart DA, Oesterheld JR. Cytochrome P450-mediated drug interactions. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am* 2000; 9: 43–76
5. Schwab M, Eichelbaum M, Fromm MF. Genetic Polymorphisms of the Human MDR1 Drug Transporter. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2002; 43: 285–307
6. Hamilton RA, Gordon T. Incidence and cost of hospital admissions secondary to drug interactions involving theophylline. *Ann Pharmacother* 1992; 26: 1507–1511
7. Pai MP, Graci DM, Amsden GW. Macrolide drug interactions: an update. *Ann Pharmacother*. 2000; 34: 495–513
8. Lode H. Evidence of different profiles of side effects and drug-drug interactions among the quinolones – the pharmacokinetic standpoint. *Chemotherapy*. 2001; 47 Suppl 3: 24–31
9. Fish DN. Fluoroquinolone adverse effects and drug interactions. *Pharmacotherapy*. 2001; 21: 253–272

#### Anschrift des Verfassers

Dr. med. Oliver Zolk  
 Institut für Experimentelle und  
 Klinische Pharmakologie und Toxikologie  
 Friedrich-Alexander-Universität  
 Erlangen-Nürnberg  
 Fahrstraße 17  
 91054 Erlangen  
 E-Mail: Zolk@pharmakologie.  
 uni-erlangen.de