

Pharmazeutisches Kolleg

Fallbeispiel

Interaktion

Azol-Antimykotika  **Terfenadin**

Cornelia Rufke

Universität Leipzig / Institut für Pharmazie

Tel.: 0341/9736986

E-Mail: rufke@rz.uni-leipzig.de

www.uni-leipzig.de/~pharm/phfn

Der Patient

Ein 33-jähriger Mann leidet unter saisonaler **allergischer Rhinitis und Konjunktivitis**, die er mit Terfenadin (60 mg/d) behandelt. Wegen einer schon länger andauernden **Onychomykose** mehrerer Fußnägel begann er vor 4 Tagen mit der Einnahme von Itraconazol (2 mal 200 mg/d).

Er wurde kürzlich bewusstlos von seiner Lebensgefährtin aufgefunden, die sofort den Notarzt alarmierte. Durch den Notarzt erfolgte die Einweisung des Patienten.

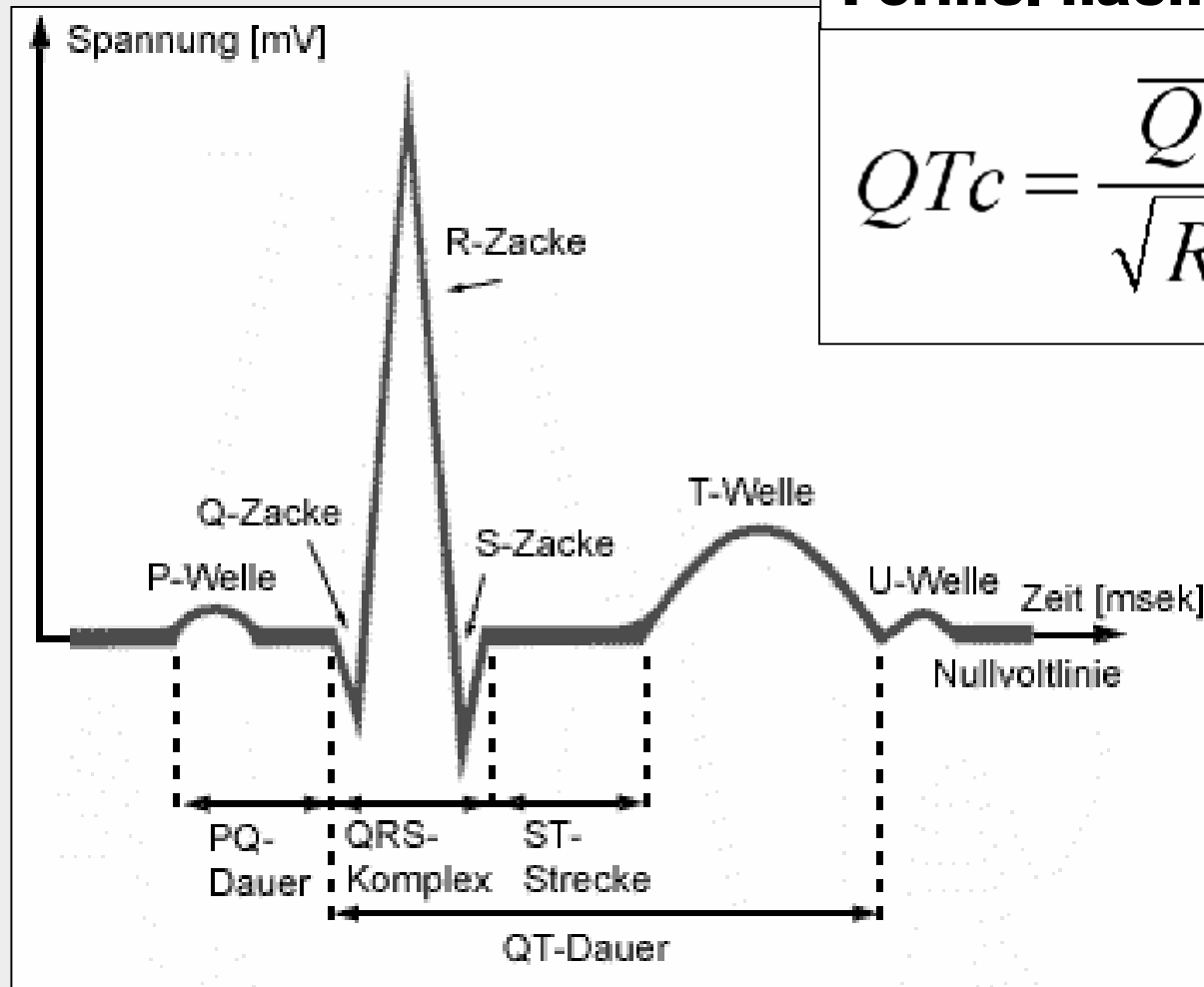
Die Untersuchungsergebnisse

Anhand eines EKG zeigten sich bei einer Herzfrequenz von 98/min ein Sinusrhythmus und ein QTc von 673ms. Dies bedeutet eine signifikante Verlängerung der QT-Zeit. Weiterhin zeigte sich eine Torsades-de-pointes-Tachykardie, eine besondere Form der ventrikulären Tachykardie.

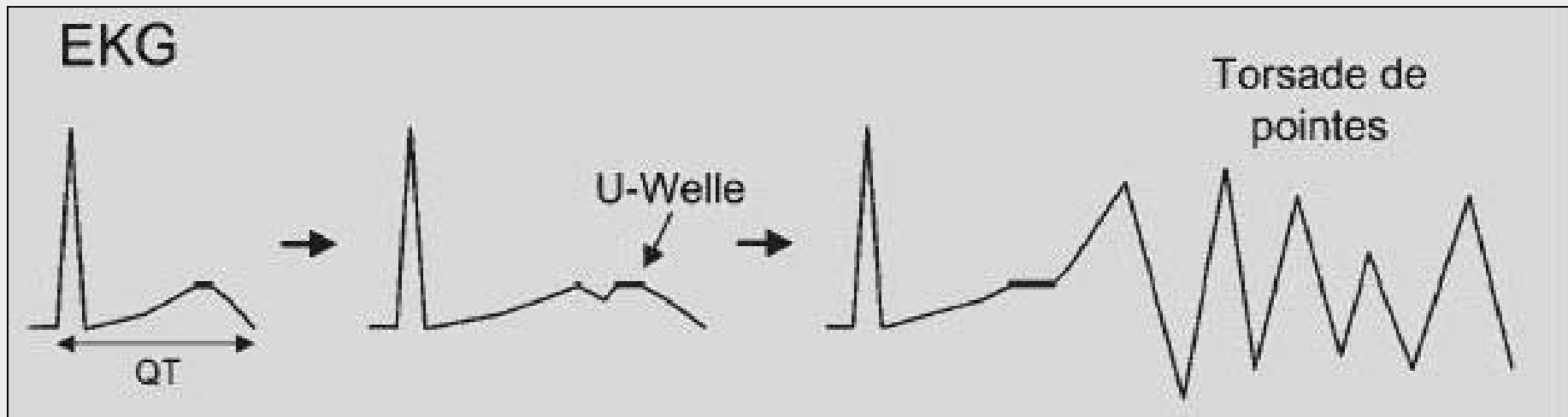
Das EKG

Formel nach Bazett

$$QTc = \frac{\overline{QT} (ms)}{\sqrt{RR} (sec)}$$



Torsades de pointes Tachykardie



Symptome: - Schwäche, Schwindel

- Herzrasen (Frequenz 180-280/min)

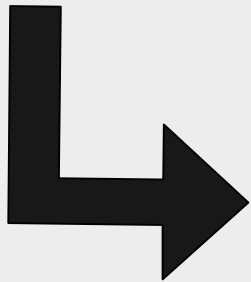
- Bewusstlosigkeit

Torsades de pointes

Arzneimittel

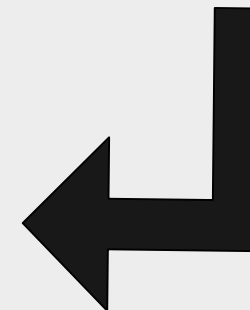
Itraconazol

?



Terfenadin

?



Bewusstlosigkeit

Im Handel befindliche H₁-Antihistaminika

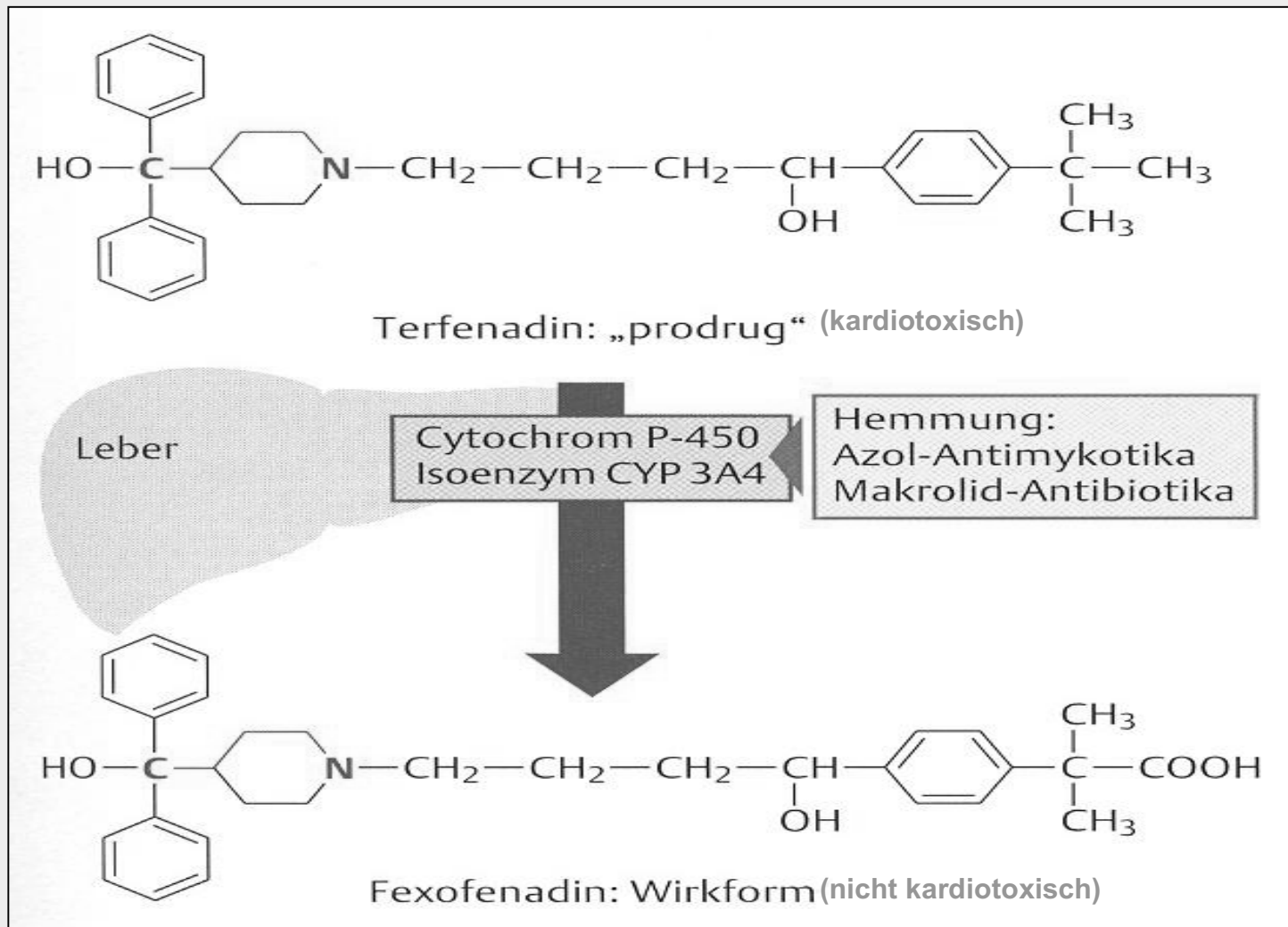
Arzneistoff	Handelspräparat (Beispiele)	QT-Verlängerung	Dosierung
Antihistaminika der 1. Generation			
Meclozin	Postafen [®]		25-50mg 1x tgl.
Promethazin	Atosil [®]		25mg 1-2x tgl.
Doxylamin	Mereprine [®]		12,5mg 2-4x tgl.
Dexchlorpheniramin	Polaronil [®]		1-2mg 4x tgl.
Clemastin	Tavegil [®]	+	1mg 2x tgl.
Dimetiden	Fenistil [®]		4mg/d
Ketotifen	Zaditen [®]		1mg 1-2x tgl.

H₁-Antihistaminika

Im Handel befindliche H₁-Antihistaminika

Antihistaminika der 2. Generation			
Cetirizin	Zyrtec®		10mg 1x tgl.
Azelastin	Allergodil®		2mg 2x tgl.
Terfenadin	Terfenadin STADA® 60mg		60mg 1-2xtgl.
Fexofenadin	Telfast®		120-180mg 1x tgl.
Loratadin	Lisino®	+	10mg 1x tgl.
Mizolastin	Mizollen®		10mg 1x tgl.
Hydroxyzin	AH 3® N; Atarax®	+	25mg 1-3x tgl.
Ebastin	Ebastel® 10 mg	+	10-20mg 1x tgl.
Mequitazin	Metaplexan®		5mg 2x tgl.
Cyproheptadin	Peritol®		4-8mg 3x tgl.

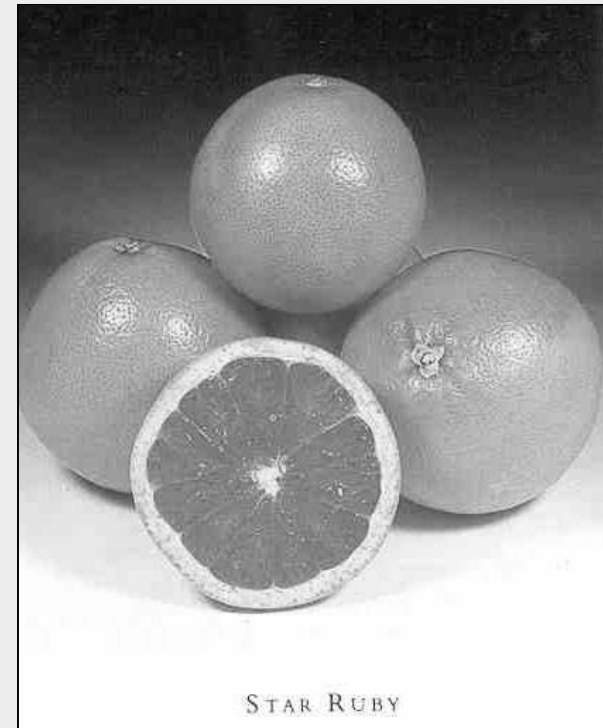
Terfenadin



Quelle: Lüllmann/Mohr

Metabolismus Terfenadin

Cytochrom P450



- ...ist eines der wichtigsten Leberenzyme
- ...beteiligt am Abbau vieler Arzneistoffe
- ...Hemmung durch z.B. Cimetidin oder Grapefruit, Makrolidantibiotika,
Azolantimykotika
- ...Induktion durch Barbiturate, Carbamazepin, Phenytoin, Johanniskraut

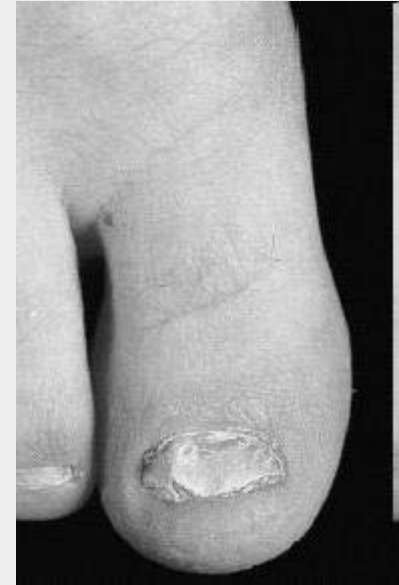
CYP 450

Der Patient

Ein 33-jähriger Mann leidet unter saisonaler **allergischer Rhinitis und Konjunktivitis**, die er mit Terfenadin (60 mg/d) behandelt. Wegen einer schon länger andauernden **Onychomykose** mehrerer Fußnägel begann er vor 4 Tagen mit der Einnahme von **Itraconazol (2x 200mg/d)**. Er wurde kürzlich bewusstlos von seiner Lebensgefährtin aufgefunden, die sofort den Notarzt alarmierte. Durch den Notarzt erfolgte die Einweisung des Patienten.

Therapie der Onychomykose

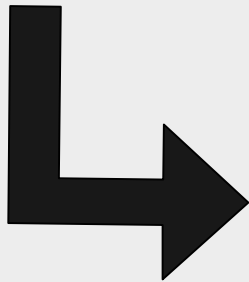
- Lokale Therapie:
 - Amorolfin (Loceryl®)
 - Ciclopirox (Nagel Batrafen®)
 - Bifonazol (Mycospor-Nagelset®)
- Systemische Therapie:
 - Itraconazol (Itracol®)
 - Terbinafin (Lamisil®)
 - Fluconazol (Diflucan®)
 - Griseofulvin (Likuden® M 500 Filmtabletten)



Arzneimittel

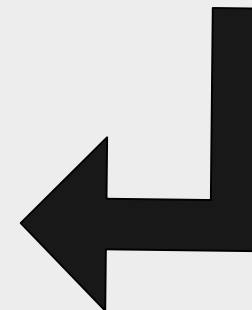
Itraconazol

!



Terfenadin

!



Bewusstlosigkeit

Arzneimittel-Schnellinformation 3/97

Proarrhythmische Wirkungen von Terfenadin und Astemizol

- in seltenen Fällen
- Patienten mit Leberfunktionsstörungen, Patienten mit Long-QT-Syndrom
- gleichzeitige Anwendung von Makrolid-Antibiotika, **Azolantimykotika**
- 1986-1997 lagen dem BfArM aus Deutschland 5 Verdachtsfälle für TdP für Terfenadin, ein Verdachtsfall für Astemizol - je ein Todesfall

Risikofaktoren für Arzneimittel-induzierte TdP-Arrhythmie

- Long-QT-Syndrom (Romano-Ward und Jervell-Lange-Nielson-Syndrom)
- Elektrolytstörungen (Hypokaliämie, Hypocalciämie, Hypomagnesiämie)
- KHK, Hypertonie, Bradykardie
- Hypoglycämie, Diabetes mellitus, Hypothyreoidismus
- ZNS-Alterationen: Apoplex, Trauma, Tumor, Infektionen
- Iatrogenen Kaliumverlust durch:
 - Sennes, Bisacodyl, Natriumpicosulfat
 - Schleifendiuretika
 - Ondansetron, Dolasetron
- weibliches Geschlecht

Arzneimittel, die das QT-Intervall verlängern

- Antiarrhythmika:** Chinidin, Disopyramid, Ajmalin, Mexiletin, Flecainid, Propafenon
Amiodaron, Sotalol
- Calciumantagonisten:** Isradipin, Nicardipin, Verapamil
- Neuroleptika:** Thioridazin, Chlorpromazin, Haloperidol, Pimozid, Quetiapin,
Risperidon, Ziprasidon
- Antidepressiva:** Amitriptylin, Desipramin, Imipramin, Fluoxetin, Paroxetin,
Venlafaxin, Sertralin, Citalopram, Lithium, Trazodon
- Antihistaminika: Terfenadin, Azelastin, Loratadin**

Arzneimittel, die das QT-Intervall verlängern

- Antiinfektiva:
 - Makrolide: Clarithromycin, Erythromycin, Roxithromycin, Azithromycin, Spiramycin
 - Fluorchinolone: Moxifloxacin, Gatifloxacin, Levofloxacin
 - andere: Pentamidin, Clindamycin
 - Virustatika: Foscarnet, Amantadin

-Antimykotika:

Fluconazol, Ketoconazol, Miconazol, Itraconazol

Arzneimittel-Schnellinformation 3/2002

QT-Verlängerung nach Einnahme von Loratadin

- Seit 1994 nicht mehr verschreibungspflichtig
- Erhöhtes Risiko für Auslösung von Herzrhythmusstörungen kann nicht ausgeschlossen werden
- BfArM-Datenbank: 4 Fälle von Arrhythmien, keine Todesfälle
- WHO-Datenbank mehr als 25 Berichte von QT-Verlängerungen, 18 Fälle von TdP, 58 Arrhythmien, 13 Todesfälle von Patienten, die u.a. Loratadin eingenommen hatten

Fazit

Arzneimittelinteraktionen führen bei prädisponierten Personen zu schwerwiegenden Nebenwirkungen.

Da viele Arzneimittel über CYP450 metabolisiert werden sind Interaktionen auf dieser Ebene von besonderer Bedeutung.

Der hier dargestellte Fall ist nur ein Beispiel, genauso können andere Arzneimittel über das CYP450-System miteinander in Wechselwirkung treten.

