

## Tipps für die Praxis

# Klinisch relevante unerwünschte Arzneimittelinteraktionen

Stefan Weiler, Gerd A. Kullak-Ublick, Alexander Jetter

Klinik für Klinische Pharmakologie und Toxikologie, UniversitätsSpital, Zürich

## Quintessenz

- Wenn zu einem bestehenden Therapieregime eine neue Substanz hinzugefügt wird, muss auf potentielle Interaktionen geachtet werden.
- Das Management bei Arzneimittelinteraktionen besteht aus Absetzen der vermuteten Substanz, Dosisreduktion oder Veränderung der Applikationszeit.
- Für Medikamenteninteraktionschecks stehen Lehrbücher, Interaktionsprogramme, Interaktionswebsites oder Medikamenteninformationsdienste der Kliniken für Klinische Pharmakologie und Toxikologie an den schweizerischen Universitätsspitalern zur Verfügung.
- Bei vermuteten oder nicht-ausweichbaren Medikamenteninteraktionen sind engmaschige klinische bzw. laborchemische Kontrolle, Monitoring bei Follow-up-Untersuchungen und falls möglich Messungen der Arzneimittelkonzentrationen im Blut notwendig.



© A4tcats | Dreamstime.com

## Einführung/Hintergrund

Medikamenteninteraktionen sind für ca. 1% der Hospitalisationen verantwortlich. Mit steigender Zahl der verabreichten Medikamente erhöht sich auch das Risiko für unerwünschte Arzneimittelinteraktionen. Manche Interaktionen sind erwünscht, z.B. in der antihypertensiven Kombinationstherapie, der Tumor-Chemotherapie, der antiretroviralen Therapie oder der Therapie der Tuberkulose, und werden somit bewusst herbeigeführt. Jedoch können Arzneimittelinteraktionen auch zu unerwünschten Wirkungen führen, die asymptomatisch (z.B. Transaminasenanstieg) bis letal (z.B. Leberversagen) verlaufen können. Medikamentenreaktionen aufgrund von unerwünschten Arzneimittelwirkungen im Allgemeinen sowie wegen unerwünschter Arzneimittelinteraktionen im Speziellen sind mit erhöhter Morbidität und Mortalität, verlängertem Spitalaufenthalt der betroffenen Patienten und erhöhten Gesundheitskosten assoziiert. Während ein Teil der unerwünschten Arzneimittelwechsel- und -nebenwirkungen nicht vorhersehbar ist, können viele antizipiert und verhindert werden. Das Eidgenössische Departement des Innern nennt in seinem erläuternden Bericht zu

einem geplanten Gesetz für ein «Zentrum für Qualität in der obligatorischen Krankenversicherung» die Medikamenteninteraktionen als eines der wesentlichen Qualitätsprobleme der medikamentösen Versorgung. Daher zielen einige Projekte im Bereich der Qualitätssicherung und Steigerung der Patientensicherheit auf die Vermeidung von Arzneimittelinteraktionen.

Substanz-Substanz- («drug-drug»-)Interaktionen sind dabei von spezieller Bedeutung, da diese durch vorherige Fallberichte, klinische Studien oder Verständnis pharmakologischer Prinzipien voraussagbar sein können. Unerwünschte Arzneimittelwechselwirkungen können lebensbedrohliche Folgen haben, die dazu führen können, dass auch etablierte Substanzen vom Markt genommen werden müssen, wie dies z.B. bei Mibefradil (Posicor®) aufgrund von Interaktionen bei der Verstoffwechslung der Fall war.

Die Arzneimittelinteraktionen können prinzipiell in pharmakokinetische und pharmakodynamische Wechselwirkungen eingeteilt werden. Pharmakokinetik beschreibt dabei die Wirkung des Körpers auf die Substanz – bezogen auf die Resorption, Verteilung, Verstoffwechslung und Exkretion eines Medikaments. Diese Interaktionen führen zu einer Verän-



Stefan Weiler

derung des Plasmaspiegels der Substanz, was in einer verminderten oder einer verstärkten Wirkung resultieren kann. Oft sind Vertreter der Cytochrom-P<sub>450</sub>-Enzymfamilie, Medikamententransporter wie P-Glykoprotein oder organische Ionenporter involviert. Pharmakodynamik beschreibt andererseits die Wirkung der Substanz auf den Körper. Bei dieser Art der Interaktion wird die pharmakologische Aktivität der jeweiligen Substanz ohne Veränderung der Konzentration am Wirkort durch Kombination mit einer Substanz mit ähnlicher oder entgegengesetzter Wirkung beeinflusst, was entweder in einer Verstärkung oder Abschwächung des therapeutischen Effekts resultiert. Im Folgenden werden drei Fälle als Beispiele für verschiedene Interaktionsmechanismen vorgestellt.

## Die pharmakokinetische Interaktion

### Fall 1

Eine 77-jährige Patientin wurde aufgrund eines bekannten Vorhofflimmerns bei arterieller Hypertonie mit Rivaroxaban 15 mg täglich als Langzeittherapie behandelt. Wegen eines Infekts wurde Clarithromycin 2x 250 mg täglich verordnet. Am Folgetag des neuen Medikamenteneinsatzes kam es zu einer plötzlich auftretenden Hemiparese links (NIHSS von 13/42). Im Schädel-CT zeigte sich eine Stammganglienblutung rechts mit Ventrikeleinbruch und Mittellinienverlagerung. Ausserdem lag bei Eintritt eine Verschlechterung der Nierenfunktion mit einem Kreatinin-Wert von 190 µmol/l (eGFR <30 ml/min) vor. Rivaroxaban wurde nach Diagnosestellung der intrazerebralen Blutung gestoppt.

Die Patientin konnte 12 Tage später in gebessertem Allgemeinzustand und mit regredienter neurologischer Symptomatik (NIHSS 10/42) zur Rehabilitation verlegt werden.

### Fazit für die Praxis

Rivaroxaban ist ein direkter Faktor-Xa-Inhibitor, der zur Therapie und Sekundärprophylaxe tiefer Venenthrombosen und Lungenembolien sowie zur Schlaganfallprophylaxe bei nicht-valvulärem Vorhofflimmern zugelassen ist. Gemäss schweizerischer Fachinformation kann es unter dem Antikoagulantium Rivaroxaban durch die Hemmung des Gerinnungsfaktors Xa gelegentlich (0,1–1%) zu intrakraniellen und anderen Blutungen kommen. Maximal wird eine Dosis von initial 2x 15 mg, später 20 mg täglich zur Therapie bzw. Prophylaxe einer Thrombose oder Lungenembolie empfohlen, während bei nicht-valvulärem Vorhofflimmern eine Dosis von 20 mg tgl. zugelassen ist. Bei mittelschwer eingeschränkter Nierenfunktion mit einer Kreatinin-Clearance zwischen 30 und 49 ml/min wird eine Dosis von 15 mg empfohlen, bei schwergradiger Nierenfunktionsstörung ist Vorsicht geboten

wegen Erhöhung der Exposition (1,6x) mit verstärkter Faktor-Xa-Hemmung (2x) und PT-Verlängerung (2,4x). Für eine eGFR <30 ml/min wie im vorliegenden Fall wird eine 1,6-fache Erhöhung der Exposition in der Fachinformation genannt. Bei gleichzeitiger Anwendung von Rivaroxaban mit einem CYP<sub>3A4</sub>-Inhibitor (wie in diesem Fall Clarithromycin) kann es zur weiteren Erhöhung der Plasmakonzentration von Rivaroxaban kommen. Der starke Inhibitor Clarithromycin führt zu einer 1,5-fachen Erhöhung der mittleren Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve (steady state AUC) und zu einer 1,5-fachen Erhöhung der mittleren Spitzenspiegel (C<sub>max</sub>) von Rivaroxaban. Zusammen mit der Erhöhung der Exposition aufgrund der Nierenfunktionseinschränkung führt dies insgesamt zu einem erhöhten Risiko für eine Blutung. Des Weiteren ist eine arterielle Hypertonie ebenfalls ein Risikofaktor für intrazerebrale Blutungen. Die Interaktion hätte vermieden werden können, wenn andere antimikrobielle Substanzen mit einem ähnlichen Wirkspektrum wie Clarithromycin, jedoch mit wenig oder sogar ohne Wirkung auf das CYP-System, beispielsweise Azithromycin oder Levofloxacin, gewählt worden wären.

## Die gemischt pharmakokinetisch-pharmakodynamische Interaktion

### Fall 2

Eine 79-jährige Patientin wurde zur geplanten interventionellen, kathetergestützten Aortenklappenimplantation wegen schwerer Aortenklappenstenose aufgenommen. An Komorbiditäten bestanden eine chronische Niereninsuffizienz bei St.n. Nierentransplantation mit rezidivierenden Harnwegsinfekten sowie eine chronische Gicht. Die langbestehende immunsuppressive Therapie bestand aus Ciclosporin 50–0–25 mg, Azathioprin 75 mg/Tag und Prednison 5 mg jeden 2. Tag. Aufgrund rezidivierender Gichtattacken wurde ein Monat vor Spitaleinweisung eine Therapie mit Allopurinol 100 mg täglich verordnet. Diese wurde bei Aufnahme wegen Verschlechterung der Nierenfunktion wieder gestoppt. Drei Tage später entwickelte die Patientin eine schwere, symptomatische Thrombozytopenie (Nadir 28 G/l) mit Epistaxis und Petechien an den unteren Extremitäten. Daneben bestand eine Neutropenie, jedoch ohne Fieber. Die Konzentration der myelotoxischen Azathioprin-Metabolite 6-TGN war mit 1143 pmol/8x10<sup>8</sup> Erythrozyten deutlich oberhalb des empfohlenen therapeutischen Bereichs von <500 pmol/8x10<sup>8</sup> Erythrozyten. Azathioprin wurde gestoppt, und die Thrombozytenzahl normalisierte sich innerhalb von 8 Tagen. Die Patientin konnte nach 21 Tagen wieder entlassen werden.

### Fazit für die Praxis

Allopurinol wird häufig zur Therapie der Hyperurikämie eingesetzt und auch, wenn bereits Urate abgelagert wurden. Azathioprin wird als Immun-

suppressivum in der Gastroenterologie, Nephrologie, Rheumatologie und Transplantationsmedizin verwendet. Die Kombination besitzt ein relevantes pharmakodynamisches Interaktionspotential: Durch Hemmung der Xanthinoxidase kommt es zu einer Erhöhung der myelosuppressiven 6-TGN-Metabolite von Azathioprin, was zu einer verstärkten immun-suppressiven Wirkung bis hin zur Toxizität führt. Dabei ist eine Thrombozytopenie abhängig von der 6-TGN-Konzentration und reversibel nach Absetzen von Azathioprin. Ein weiterer Risikofaktor ist eine Niereninsuffizienz, die zu einer Verlängerung der Halbwertszeit von renal eliminierten Metaboliten von Azathioprin und Allopurinol – mit verlängerter Inhibierung der Xanthinoxidase – führt. Dadurch kann in diesem Fall auch die Latenzzeit zwischen Beginn der Therapie mit Allopurinol bis zum Auftreten der unerwünschten Arzneimittelwirkung einige Tage nach Absetzen von Allopurinol erklärt werden. Dieser Fall zeigt, dass Medikamenteninteraktionen berücksichtigt werden müssen, gerade wenn ein bekanntes Medikament einem komplexen Therapieregime hinzugefügt wird. Ausserdem kann eine solch schwerwiegende Wechselwirkung bei verringerter Eliminationskapazität wie einer Nierenfunktionsstörung auch verzögert, sogar nach Absetzen eines Interaktionspartners, auftreten. Falls klinisch unbedingt notwendig, muss die Kombinationstherapie aus Azathioprin und Allopurinol mit einer erheblichen Dosisreduktion von Azathioprin, engmaschigen und kontinuierlichen klinischen sowie laborchemischen Kontrollen einhergehen. Am besten sollte sie ganz vermieden werden.

## Die pharmakodynamische Interaktion

### Fall 3

Ein 83-jähriger Patient, der wegen rezidivierender Stürze hospitalisiert wurde, erhielt Metamizol 4x 500 mg täglich oral zur Analgesie. Bei bekannter rheumatoider Arthritis bestand ausserdem eine Langzeittherapie mit Methotrexat 10 mg (ein Mal wöchentlich) sowie Prednison 10 mg 1x/Tag. Nach vier Tagen Metamizol-Einnahme kam es zu Halsschmerzen und Fieber, laborchemisch zu einem CRP-Anstieg von 46 auf 328 mg/l. Metamizol wurde gestoppt. Am Tag 5 wurde eine Agranulozytose festgestellt. Trotz antibiotischer Therapie kam es nach weiteren 3 Tagen in Agranulozytose bei Aspirationspneumonie zu einem fatalen Ausgang.

### Fazit für die Praxis

Metamizol ist ein Pyrazolon-Schmerzmittel aus der Gruppe der nichtsauren Nichtopioid-Analgetika. Es besitzt unter diesen die höchste analgetische und

antipyretische Wirkung. Für Metamizol werden in der Fachinformation eine Leukopenie als seltene (0,01–0,1%) und eine Agranulozytose als sehr seltene (<0,01%) unerwünschte Arzneimittelwirkung (UAW) angegeben.

Bei einer akuten Agranulozytose handelt es sich meist um eine Überempfindlichkeitsreaktion, die grundsätzlich unter den meisten Medikamenten auftreten kann. Metamizol gilt dabei als Hochrisikosubstanz. Als weitere Substanz der Ko-Medikation kann auch Low-dose-Methotrexat sehr selten (<0,01%) eine Agranulozytose auslösen. Die Kombination Methotrexat und Metamizol sollte v.a. bei älteren Patienten wegen möglicher erhöhter Myelotoxizität vermieden werden. Grundlage dafür ist eine dosisabhängige Myelotoxizität durch Methotrexat sowie eine Hämatotoxizität durch Metamizol durch Produktion von antineutrophilen Antikörpern. Eine Abfrage der WHO-Datenbank unerwünschter Arzneimittelwirkungen ergab, dass innerhalb von 10 Jahren in der Schweiz bei zwei von vier Todesfällen mit Agranulozytose unter Metamizol (insgesamt sind dort 59 metamizolassozierte Agranulozytose-Fälle dokumentiert) eine Ko-Medikation mit Methotrexat gemeldet wurde.

Wegen der potentiell fatalen UAW einer Agranulozytose sollte Metamizol nur mit Vorsicht eingesetzt werden – vor allem bei Kombination mit anderen myelotoxischen Substanzen wie Methotrexat. Eine vorbestehende eingeschränkte Knochenmarksfunktion oder Blutbildungsstörung stellen Kontraindikationen gegen Metamizol dar. Metamizol sollte in Situationen, in denen das Risiko erhöht ist, nur nach strikter Indikationsstellung als Second-line-Analgetikum unter regelmässigen Differentialblutbildkontrollen verabreicht werden. Andere hämatotoxische Begleittherapien sollten vermieden werden.

### Ausblick

Das Management von unerwünschten Arzneimittelwirkungen aufgrund von Interaktionen besteht im Absetzen oder der Dosisreduktion der vermuteten Substanz(en), weiterhin Monitorisierung, klinischen Kontrollen oder therapeutischen Spiegelmessungen (Tab. 1). Unerwünschte, klinisch relevante Arzneimittelinteraktionen zu erkennen und zu verhindern ist Teamarbeit und bezieht den Patienten, die Ärzte, Pflegefachpersonen und Pharmazeuten mit ein. Gerade bei Polypharmazie sollten bestimmte Regeln beachtet werden (Tab. 2). Neben «drug-drug»-Interaktionen gibt es «drug-herb»-Interaktionen (z.B. bei Ginkgo, Ginseng, Knoblauch), «drug-food»-Interaktio-

**Tabelle 1:** Prävention und Management von Arzneimittelinteraktionen mit unerwünschten klinischen Effekten unter besonderer Berücksichtigung älterer Patienten (nach [5]).

<b>Prävention von Arzneimittelinteraktionen</b>	
<b>Medikamentencheck:</b> <i>Regelmässige Dokumentation aller eingenommenen Arzneimittel, einschliesslich der nicht rezeptpflichtigen Präparate.</i>	Überprüfung der Indikation, Absetzen nicht mehr notwendiger Medikamente. Screening auf potentielle Arzneimittelinteraktionen vor Hinzufügen eines neuen Medikaments.
<b>Check auf Risikofaktoren für Interaktionen</b>	Dokumentation von Alkohol-, Nikotin- und Drogenkonsum. Überprüfung der Nierenfunktion, ggf. weiterer Laborparameter (Leber, Muskel usw.) vor Beginn einer Kombination und allenfalls danach. Patienteninformation zu nicht-verschreibungspflichtigen Substanzen (z.B. Ginkgo, Johanniskraut), Nahrungsergänzungsmitteln. Information zu potentiellen Nahrungsmittel-Interaktionen (z.B. Grapefruitsaft, Milch). Vermeidung neuer Verschreibungen von Substanzen mit enger therapeutischer Breite, wenn Alternativen vorhanden sind.
<b>Start low, go slow:</b> <i>Wahl der niedrigsten effektiven Dosis einer Substanz.</i>	Anpassung der Dosierung bzw. des Dosisintervalls nach klinischer Notwendigkeit (z.B. Niereninsuffizienz, Leberfunktionsstörung).
<b>Weniger ist mehr:</b> <i>Der Verschreibungskaskade entgegenwirken: Tendenz, Medikamente abzusetzen, statt neue zu beginnen.</i>	
<b>Kontrolle:</b> <i>Nach Beginn einer Kombinationstherapie regelmässige Kontrollen der Klinik und des Labors.</i>	Engmaschiges klinisches (laborchemisches) Monitorisieren bei vorhersehbaren Arzneimittelinteraktionen. Periodische Medikamentenüberprüfung bei Follow-up-Visiten. Abgleich von Medikamentenlisten.
<b>Management von Arzneimittelinteraktionen</b>	
<b>Stopp:</b> <i>Absetzen des verdächtigten Medikaments, falls möglich. Dosisreduktion oder Veränderung der Verabreichungszeit als Alternativen.</i>	
<b>Optimierung:</b> <i>Auswechslung des verdächtigten Medikaments mit einer Substanz mit ähnlicher Wirkung, aber geringerem oder fehlendem Interaktionspotential.</i>	
<b>Kontinuität:</b> <i>Dokumentation von Interaktionen und Kommunikation mit Kollegen zur Gewährleistung der Kontinuität der Betreuung.</i>	Dokumentation über die Interaktion als UAW und Bericht an das regionale Pharmakovigilanz-Zentrum bei Verdacht auf eine schwerwiegende oder bisher unbekannt UAW.

UAW = unerwünschte Arzneimittelwirkung.

**Tabelle 2:** Regeln zur Verschreibung bei Polypharmazie (nach [3]).

- Erhebung einer vollständigen Medikamentenanamnese (inkl. frei verkäuflicher und naturheilkundlicher Präparate).*
- Vermeidung von Enzyminhibitoren oder Enzyminduktoren.*
- Verschreibung einer Substanz, die über mehrere Eliminationswege aus dem Körper entfernt wird (z.B. Metabolisierung durch verschiedene Cytochrome, renale und biliäre Elimination).*
- Dosisanpassungen, wenn sich Organfunktionen (auch vorübergehend) verändern (z.B. Niereninsuffizienz, Leberinsuffizienz, perioperativ).*
- Verschreibung von Substanzen mit einer grossen therapeutischen Breite, d.h. ohne schwerwiegende Konsequenzen, falls die Konzentrationen höher als üblich sind.*
- Monitorisierung von Medikamentenkonzentrationen im Blut (falls möglich und therapeutische Konzentrationsbereiche definiert sind).*
- Aufklärung der Patienten über die Möglichkeit des Auftretens von Arzneimittelinteraktionen (mit anderen Medikamenten, auch nicht verschreibungspflichtigen Substanzen und bestimmten Lebensmitteln) und Symptome möglicher, daraus resultierender UAW, v.a. bei Substanzen mit enger therapeutischer Breite.*

UAW = unerwünschte Arzneimittelwirkung.

nen (z.B. mit Milch, Grapefruitsaft), «drug-alcohol»-Interaktionen (z.B. mit Benzodiazepinen und vielen anderen sedierenden Substanzen) oder «drug-disease»-Interaktionen (z.B. Metoclopramid bei Morbus Parkinson). Unerkannte Interaktionen und UAW können auch in einer sog. Verschreibungskaskade enden.

Bei allen 3 vorgestellten Fallbeispielen waren Patienten über 75 Jahre betroffen. Diese Patientengruppe ist besonders anfällig für Wechselwirkungen aufgrund einiger Besonderheiten, in Bezug auf Pharmakokinetik (veränderte Bioverfügbarkeit, verminderte Clearance und Organfunktionen, Hypalbuminämie, Reduktion des Extrazellulärvolumens, Zunahme des Fettgewebsanteils), Polypharmazie und Medikamentencompliance. Zwei der vorgestellten Patienten wiesen eine verringerte Eliminationsfähigkeit aufgrund einer Niereninsuffizienz auf. Insbesondere bei älteren Patienten kann die Nierenfunktion aufgrund der errechneten glomerulären Filtrationsrate (eGFR) besser erscheinen, als sie ist, wenn Immobilität und reduzierte Muskelmasse zu geringen Kreatininkonzentrationen im Blut führen. Gerade bei renal eliminierten Substanzen empfiehlt sich eine Dosisreduktion. Es konnte gezeigt werden, dass interaktionsbedingte Hospitalisationen durch adäquate Kontrollen und die rationale Auswahl der in der Situation am besten geeigneten Medikamente vermieden werden könnten. Hilfestellung bei Medikamentenwechselwirkungen bieten entweder aktuelle Lehrbücher, Interaktionsprogramme oder Interaktionswebsites (Tab. 3).

**Tabelle 3:** Websites für Interaktionsprüfungen (Beispiele).

Offizielle Schweizer Fachinformationen	<a href="http://www.swissmedicinfo.ch">www.swissmedicinfo.ch</a>
Interaktionscheck basierend auf Schweizer Fachinformationen mit Interaktionscheck	<a href="http://www.kompendium.ch">www.kompendium.ch</a>
Interaktionscheck in Zusammenarbeit mit dem USZ	<a href="http://matrix.eph.ch">matrix.eph.ch</a>
Qualitätszentrum für Medikamentensicherheit, Psychiatrische Dienste Aargau	<a href="http://www.mediq.ch">www.mediq.ch</a>
UpToDate-Interaktionscheck	<a href="http://www.lexi-comp.com">www.lexi-comp.com</a>
Drug-Interaktionscheck Indiana University	<a href="http://www.drug-interactions.com">www.drug-interactions.com</a>
Online-Medikamenteninformation mit Interaktionscheck	<a href="http://www.drugs.com">www.drugs.com</a>
Medscape-Medikamenten-Update	<a href="http://reference.medscape.com/drug-interactionchecker">http://reference.medscape.com/drug-interactionchecker</a>
HIV-Medikamentencheck	<a href="http://www.hiv-druginteractions.org">www.hiv-druginteractions.org</a>

USZ = UniversitätsSpital Zürich.

Computerprogramme, die helfen sollen, gefährliche Kombinationen zu entdecken, versagen einerseits bei bis zu einem Drittel der Interaktionen, während sie andererseits häufig vor trivialen und klinisch nicht relevanten Interaktionen unnötigerweise warnen. Es ist daher oft sinnvoll, mehr als eine Interaktionsdatenbank zu befragen.

Eine weitere Unterstützung bieten die Medikamenteninformationsdienste der Abteilungen und Kliniken für Klinische Pharmakologie und Toxikologie an den Schweizer UniversitätsSpitalern, die z.B. bei Fragen zu Arzneistoffinteraktionen, Dosisanpassungen oder unerwünschten Wirkungen kontaktiert werden können. Wenn eine schwerwiegende oder medizinisch wichtige unerwünschte Wirkung, auch als Folge einer Arzneimittelinteraktion, aufgetreten ist, besteht für Medizinalpersonen wie Ärzte und Apotheker gemäss Heilmittelgesetz die Verpflichtung, diese z.B. an ein regionales Pharmakovigilanz-Zentrum der Schweiz zu melden.

Zusammenfassend ist es wichtig, an potentielle Medikamenteninteraktionen zu denken, wenn ein wei-

teres Medikament einem (komplexen) Therapieplan hinzugefügt wird. Ältere Patienten und Patienten mit eingeschränkter Eliminationsfähigkeit, wie Nieren- oder Leberfunktionsstörungen, sind besonders anfällig für unerwünschte Wirkungen aufgrund von Arzneimittelinteraktionen.

#### Finanzierung / Interessenkonflikte

Die Publikation wurde von swissmedic unterstützt.

#### Empfohlene Literatur

- Gysling E. Arzneimittel-Interaktionen. In: Grundlagen der Arzneimitteltherapie. 16. Auflage. Basel: Documed Verlag; 2005.
- Important drug interactions and their mechanisms. In: Katzung BG, Masters SB, Basic AJ, Trevor AJ (eds). Basic and Clinical Pharmacology. 12<sup>th</sup> ed. McGraw Hill Higher Education, Lange International Edition; 2012.
- Cozza KL. Guidelines. In: Wynn GH, Oesterheld JR, Cozza KL, Armstrong SC. Clinical Manual of Drug Interaction Principles for Medical Practice. Arlington, VA: American Psychiatric Publishing Inc.; 2009.
- Marzolini C, Battegay M, Back D. Mechanisms of drug interactions. In: Piscitelli SC, Rodvold KA, Pai MP (eds). Drug Interactions in Infectious Diseases. 3<sup>rd</sup> ed. New York: Humana Press; 2011.
- Mallet L, Spinewine A, Huang A. The challenge of managing drug interactions in elderly people. *Lancet*. 2007;370(9582):185–91.
- Far E, Curkovic I, Byrne K, Roos M, Egloff I, Dietrich M, et al. Validation of a transparent decision model to rate drug interactions. *BMC Pharmacol Toxicol*. 2012;13:7.

Korrespondenz:  
Dr. med. Stefan Weiler, PhD  
Klinik für Klinische Pharmakologie und Toxikologie  
UniversitätsSpital Zürich  
Rämistrasse 100  
CH-8091 Zürich  
[Stefan.Weiler\[at\]usz.ch](mailto:Stefan.Weiler[at]usz.ch)