



# Terbinafin

## Relevante Arzneimittelinteraktionen und deren Management

**Terbinafin ist ein fungizid wirkendes Allylamin mit hoher In-vitro-Aktivität gegenüber Dermatophyten und Schimmelpilzen sowie etwas geringerer Aktivität gegenüber Spross- oder Hefepilzen. Die Wirkung beruht auf der Blockierung der Ergosterolsynthese durch spezifische und selektive Hemmung der Squalenepoxidase der Pilze. Infolge der Anhäufung von toxischem Squalen kommt es zur Zerstörung der Pilzzellwände.**

Im Vergleich zu den Azolen ist die Affinität von Terbinafin zum Cytochrom-P450-Enzymssystem gering. Daraus resultiert die im Vergleich zu den Azolen geringere Rate an Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten [4]. Das bietet insbesondere bei älteren, multimorbiden Patienten, die täglich mehrere Medikamente einnehmen, Vorteile. Dennoch weist Terbinafin potenzielle Interaktionen mit einigen Arzneistoffen auf. In der Fachinformation von Terbinafin werden einige Wechselwirkungen genannt, u. a. die mit  $\beta$ -Blockern oder Antidepressiva. Es geht jedoch nicht klar daraus hervor, welche Wertigkeit diese Interaktionen haben. Für den behandelnden Hautarzt erschließt sich nicht, ob er Terbinafin trotz der gleichzeitigen Gabe eines der Medikamente, die potenziell interagieren können, im konkreten Fall verabreichen kann.

Das Allylamin Terbinafin stellt eines der wichtigsten, vielleicht sogar das wichtigste systemisch wirksame und oral applizierbare Antimykotikum in der Dermatologie dar. Terbinafin wird zur

oralen Behandlung der Onychomykose angewendet [7]. Neben der laut Zulassung üblichen kontinuierlichen Gabe von täglich 250 mg über 12 Wochen bei Onychomykose der Zehennägel wird zunehmend auch die sog. Niedrigdosistherapie angewendet. Dabei wird nach einer anfänglichen Anflutphase von 5 bis 14 Tagen mit täglich 250 mg Terbinafin über eine darauf folgende Periode von vielen Monaten bis zu 1 Jahr (bis zum gesunden Herauswachsen der Nägel) nur noch mit 1-mal wöchentlich 250 mg Terbinafin weiterbehandelt [10]. Bei Kindern und Jugendlichen ist Terbinafin zudem immer öfter das Therapeutikum der Wahl bei Tinea capitis, insbesondere wenn der Erreger zur Spezies *Trichophyton* zählt [6]. Da es sich hierbei um eine Off-label-Anwendung des für Kinder in Deutschland nicht zugelassenen Antimykotikums handelt, muss entsprechend Arzneimittelgesetz immer die schriftliche Zustimmung der Eltern

oder Erziehungsberechtigten für den „individuellen Heilversuch“ vorliegen.

Wenn Terbinafin vom Hautarzt rezeptiert wird, muss heute damit gerechnet werden, dass der Apotheker einen Interaktionscheck von Terbinafin und den sonstigen vom Patienten eingenommenen Medikamenten durchführt. Falls sich herausstellt, dass potenzielle Interaktionen bestehen – wenn beispielsweise  $\beta$ -Blocker oder trizyklische Antidepressiva eingenommen werden – muss der Hautarzt Stellung beziehen. Darüber hinaus sollte nach Möglichkeit auch der Hausarzt einbezogen werden. Aber erster Ansprechpartner für den Patienten ist im Falle von Terbinafin und dessen Wechselwirkungen der verschreibende Dermatologe.

In diesem Beitrag sollen die potenziellen Interaktionen von Terbinafin aus pharmakologischer Sicht beleuchtet werden. Insbesondere soll eine Antwort darauf gegeben werden, ob die Wechselwirkungen von Terbinafin mit den potenziell

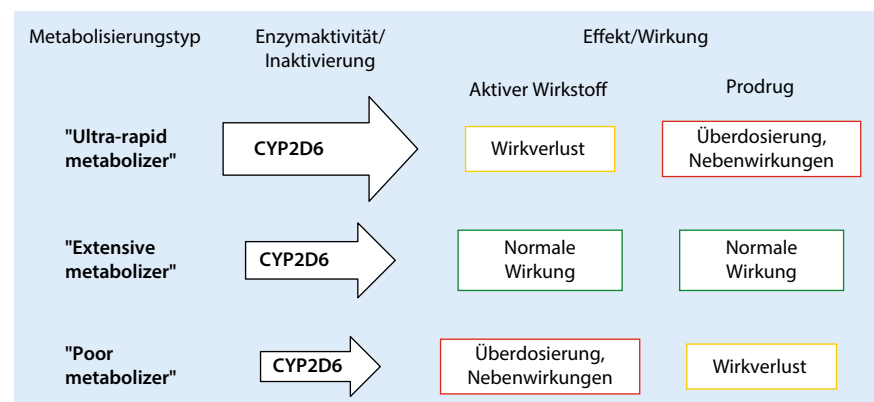


Abb. 1 ▲ Genetische Polymorphismen am CYP2D6. (Aus [15])

---

interagierenden Arzneimitteln eine absolute Kontraindikation darstellen oder – wie zu vermuten – doch allenfalls als eine relative Kontraindikation anzusehen sind.

## Pharmakokinetische Interaktionen

Während bei vielen Arzneistoffen pharmakokinetische Interaktionen bereits in der Phase der Resorption, Distribution und Exkretion eine Hauptrolle spielen, liegt das Augenmerk bei Terbinafin vorrangig auf pharmakokinetischen Wechselwirkungen während des Metabolismus.

Der Metabolismus (Biotransformation) von Medikamenten erfolgt in der Regel in 2 Phasen und dient dem Ziel, lipophile Wirkstoffe in wasserlösliche und damit gut eliminierbare Substanzen umzuwandeln. Während der Phase-1-Reaktion werden die Arzneistoffe durch Oxidation, Reduktion oder Hydrolyse metabolisiert. Dafür sind sehr häufig Katalysatoren notwendig, die zu der Familie der Enzyme des Cytochrom-P-450-Enzymsystems gehören. Andere Katalysatoren der Phase-1-Reaktion sind u. a. Monoaminoxidasen, Alkohol- und Aldehyddehydrogenasen sowie Peroxidasen. Die entstehenden Metaboliten sind häufig weniger pharmakologisch wirksam als die Ausgangssubstanz und können nach Konjugation mit körpereigenen Liganden (wie z. B. Glucuronsäure, aktiviertem Sulfat, Glycin) in der Phase-2-Reaktion über den Urin oder die Galle ausgeschieden werden. Der Metabolit kann aber auch als eigentliche aktive Wirksubstanz fungieren (sog. Prodrug-Arzneistoffe) und die pharmakologischen Eigenschaften bestimmen.

---

» Während Phase-1-Reaktionen lassen sich die meisten klinisch relevanten Arzneimittelinteraktionen detektieren

---

Durch Biotransformationen der Phase-1-Reaktion wird in vielen Fällen erst die Voraussetzung für eine Konjugation geschaffen. Ebenso ist es

Hier steht eine Anzeige.



A. Dürrbeck · P. Nenoff

## Terbinafin. Relevante Arzneimittelinteraktionen und deren Management

### Zusammenfassung

Das Allylamin Terbinafin ist das in Deutschland wohl am häufigsten verordnete systemische Antimykotikum zur Behandlung von Dermato- und Onychomykosen. Zugelassen für Patienten ab 18 Jahren, wird Terbinafin jedoch entsprechend Arzneimittelgesetz als individueller Heilversuch immer mehr auch als Off-Label-Medikament bei Kindern zur Behandlung von Onychomykosen sowie Tinea capitis eingesetzt. Terbinafin weist wenige Arzneimittelinteraktionen auf, weshalb es bei älteren und multimorbiden Patienten meist problemlos eingesetzt werden kann. Dennoch sollte man einige potenzielle Interaktionen von Terbinafin mit bestimmten Arzneistoffen kennen. Das betrifft z. B. Wirkstoffe aus der Gruppe der Antidepressiva/Antipsychotika

sowie einige kardiovaskulär wirksame Substanzen. Ausschlaggebend für die Relevanz der Interaktionen ist neben der therapeutischen Breite des Substrates und möglichen alternativen Abbauwegen auch der genetisch determinierte Metabolisierungstyp. Bei Kombination von Terbinafin mit trizyklischen Antidepressiva oder selektiven Serotoninwiederaufnahmehemmern und Serotonin/Noradrenalinwiederaufnahmehemmern ist das klinische Ansprechen bzw. das verstärkte Auftreten von Nebenwirkungen zu monitorieren. Problematisch ist die Anwendung von Terbinafin bei gleichzeitiger Behandlung mit Tamoxifen. Die Gabe von starken CYP2D6-Hemmern führt zu einer verminderten Wirksamkeit von Tamoxifen, da einer der

wichtigsten aktiven Metaboliten, Endoxifen, nicht in ausreichendem Maß zur Verfügung steht. Deshalb sollte diese Kombination mit Terbinafin vermieden werden. Insgesamt ist die Anzahl der Substanzen, die bei gleichzeitiger Therapie mit Terbinafin klinisch relevante Interaktionen verursachen können, übersichtlich und in der Hautarztpraxis bei entsprechendem Monitoring gut zu handhaben.

### Schlüsselwörter

Allylamin · Antimykotikum · Cytochrom-P450 · Antidepressiva · Serotoninwiederaufnahmehemmer

## Terbinafine. Relevant drug interactions and their management

### Abstract

The allylamine terbinafine is the probably most frequently prescribed systemic antifungal agent in Germany for the treatment of dermatomycoses and onychomycoses. According to the German drug law, terbinafine is approved for patients who are 18 years and older; however, this antifungal agent is increasingly used off-label for treatment of onychomycoses and tinea capitis in children. Terbinafine is associated with only a few interactions with other drugs, which is why terbinafine can generally be used without problems in older and multimorbid patients. Nevertheless, some potential interactions of terbinafine with certain drug substances are known, including substances of the

group of antidepressants/antipsychotics and some cardiovascular drugs. Decisive for the relevance of interactions is—along with the therapeutic index of the substrate and the possible alternative degradation pathways—the genetically determined type of metabolism. When combining terbinafine with tricyclic antidepressants or selective serotonin reuptake inhibitors and serotonin/noradrenalin reuptake inhibitors, the clinical response and potential side effects must be monitored. Problematic is the use of terbinafine with simultaneous treatment with tamoxifen. The administration of potent CYP2D6 inhibitors leads to a diminished efficacy of tamoxifen because one of its most

important active metabolites—endoxifen—is not sufficiently available. Therefore, combination of tamoxifen and terbinafine should be avoided. In conclusion, the number of substances which are able to cause clinically relevant interactions in case of simultaneously administration with terbinafine is clear and should be manageable in the dermatological office with adequate monitoring.

### Keywords

Allylamine · Antifungal agents · Cytochrom-P450 · Antidepressants · Serotonin reuptake inhibitors

aber möglich, dass Konjugationen der Phase 2 unabhängig von Phase-1-Reaktionen ablaufen können.

Für den Metabolismus häufig verwendeter Arzneistoffe sind im Besonderen die Oxidationsreaktionen unter Beteiligung der Monoxygenasen des Cytochrom-P-450-Enzymsystems bedeutsam. Während dieser Phase-1-Reaktionen lassen sich die meisten klinisch relevanten Arzneimittelinteraktionen detektieren, weshalb im Folgenden näher auf sie eingegangen werden soll.

## Cytochrom-P-450-Enzymsystem

Die Cytochrom-P-450-Enzyme sind Hämoproteine, die als mikrosomale mischfunktionelle Oxygenasen fungieren und die aufgrund der Homologien der Aminosäuresequenzen in verschiedene Isoenzyme eingeteilt werden. Sie kommen hauptsächlich im endoplasmatischen Retikulum der Leber, aber auch in anderen Organen, wie z. B. Darm, Niere, Pankreas, Lunge, Gehirn und Haut, vor. Die Expression und Funktion der Isoenzyme sind starken Schwankungen

unterworfen und weisen eine inter- und intraindividuelle Variabilität auf.

Das quantitativ wichtigste CYP-Isoenzym ist CYP3A4, da dieses ein besonders breites Substratspektrum umfasst und damit Angriffspunkt für vielfältige klinisch relevante Arzneimittelinteraktionen bietet.

## Inhibitor oder Induktor der CYP-Isoenzyme

Charakteristisch für CYP-Isoenzyme ist, dass sie induzierbar oder inhibierbar

Interagierende Substanz	Lösungsvorschlag
Tamoxifen	Umstellung auf Aromatasehemmer
Metoprolol, Nebivolol	Nebenwirkungsmonitoring, ggf. Umstellung auf Bisoprolol
Paroxetin, Duloxetin, Fluoxetin, Venlafaxin	Nebenwirkungsmonitoring, ggf. Umstellung auf Citalopram
Amitriptylin, Clomipramin, Imipramin, Nortriptylin	Nebenwirkungsmonitoring
Levomepromazin, Promethazin	Nebenwirkungsmonitoring

sind. Durch die gleichzeitige Gabe von 2 oder mehreren Arzneistoffen mit identischem Abbauweg kann es – neben der Konkurrenz an der Enzymbindungsstelle – zu einer Inhibition oder Induktion von CYP-Isoenzymen kommen. Das führt im weiteren Verlauf zu einem verringerten oder verstärkten Abbau eines oder beider gleichzeitig metabolisierter Arzneistoffe. In diesem Zusammenhang ist zur Interpretation von Arzneimittelinteraktionen am CYP-Enzymsystem die Unterscheidung wesentlich, welcher Arzneistoff als Inhibitor oder Induktor fungiert bzw. welcher als Substrat an dem betreffenden Isoenzym bindet.

### » Die klinische Relevanz kommt besonders bei Arzneistoffen mit geringer therapeutischer Breite zum Tragen

Eine Enzyminhibition kann von einer großen Anzahl unterschiedlicher Arzneistoffe ausgelöst werden. Die resultierenden erhöhten Plasmaspiegel äußern sich in Zunahme der pharmakologischen Wirkung und/oder potenziellen unerwünschten Wirkungen (Nebenwirkungen). Durch Verlängerung der Halbwertszeit und Anstieg der AUC (Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve) kumuliert der Arzneistoff bei wiederholter Gabe. Die klinische Relevanz kommt besonders bei häufig eingesetzten Arzneistoffen mit geringer therapeutischer Breite zum Tragen wie einigen Antidepressiva, Neuroleptika, Antiarrhythmika oder Opioiden. Die Enzymhemmung ist ein schneller Vorgang und tritt bereits nach der ersten Gabe des Inhibitors ein.

Im Gegensatz dazu vollzieht sich der Prozess der Enzyminduktion langsam und kann mehrere Tage in Anspruch nehmen. Bestimmte Arzneistoffe sind in ihrer Induktion selektiv und induzieren lediglich einen spezifischen Enzym- oder Rezeptortyp, während andere multifunktionell die Neusynthese aller Isoformen stimulieren. Typische Induktoren sind aus der Gruppe der Antiepileptika (z. B. Carbamazepin und Phenytoin) und Antinfektiva (z. B. Rifabutin und Rifampicin) bekannt. Als Folge der Induktion sinken die Plasmaspiegel der Substanzen und sie können ihre pharmakologische Wirksamkeit verlieren. Bei Prodrug-Arzneistoffen, die durch Biotransformation erst in ihre aktive Wirkform überführt werden, hat eine Enzyminduktion nicht eine Wirkabschwächung, sondern eine Wirkungssteigerung zur Folge.

### Genetisch festgelegte Aktivität der CYP-Isoenzyme

Zusätzlich existieren für einige CYP-Isoenzyme genetisch bedingte Aktivitätsunterschiede, woraus sich erhebliche interindividuelle Abweichungen in Wirkung und Nebenwirkung sowie Toxizität bis hin zum kompletten Wirkverlust ergeben können. Genetische Polymorphismen und daraus resultierende unterschiedliche pharmakologische Wirkungen spielen hauptsächlich bei den CYP2D6- und CYP2C19-Isoenzymen eine Rolle. So unterscheidet man – abhängig vom Genotyp – 4 verschiedene Phänotypen mit differierenden Biotransformationsraten, die in langsame Metabolisierer („poor metabolizer“), intermediäre Metabolisierer („intermediate metabolizer“), extensive

Amitriptylin	Nebivolol <sup>a</sup>
Aripiprazol	Nortriptylin
Carvedilol	Olanzapin
Clomipramin	Opipramol <sup>a</sup>
Codein (Prodrug)	Oxycodon
Diphenhydramin <sup>b</sup>	Paroxetin <sup>a,b</sup>
Doxepin <sup>b</sup>	Promethazin
Duloxetin <sup>b</sup>	Propafenon
Flecainid <sup>a</sup>	Propranolol
Fluoxetin <sup>b</sup>	Risperidon
Haloperidol	Tamoxifen (Prodrug)
Imipramin	Tramadol (Prodrug)
Levomepromazin <sup>a,b</sup>	Trimipramin
Metoprolol <sup>a</sup>	Venlafaxin

<sup>a</sup>Für diesen Arzneistoff sind keine alternativen Abbauwege beschrieben.  
<sup>b</sup>Dieser Arzneistoff ist neben CYP2D6-Substrat auch gleichzeitig Inhibitor des Enzymsystems.

Metabolisierer („extensiv metabolizer“) und ultraschnelle Metabolisierer („ultra-rapid metabolizer“) eingeteilt werden (Abb. 1). Zu den „poor metabolizern“ zählt man Patienten mit einer Umsatzgeschwindigkeit deutlich unterhalb eines für eine Population festgelegten Normalwertes. Es ergeben sich daraus höhere Plasmaspiegel an unverstoffwechseltem Substrat (Abb. 1). Im Gegensatz dazu können „ultra-rapid metabolizer“ durch einen erhöhten Metabolismus u. U. keine ausreichenden Plasmaspiegel erzielen.

Neben den genetischen Variationen können u. a. auch bestimmte Nahrungsmittel, Nikotin- und Alkoholkonsum, der Ernährungszustand oder eine Schwangerschaft die Enzymaktivität beeinflussen.

### Interaktionen von Terbinafin

Die Biotransformation von Terbinafin erfolgt über verschiedene Isoenzyme des Cytochrom-P-450-Enzymsystems (u. a. CYP1A2, CYP2C9, und CYP3A4) [13]. Gleichzeitig ist Terbinafin ein moderater Inhibitor von CYP2D6 und hemmt den Metabolismus von CYP2D6-Substraten. Diese Tatsache ist für solche Arzneistoffe relevant, die überwiegend durch CYP2D6 verstoffwechselt werden, insbesondere wenn sie zusätzlich ein enges

therapeutisches Fenster bzw. keine alternativen Abbauewege besitzen. Moderate Inhibitoren führen bei gleichbleibender Dosierung des Substrates zu einem 2- bis 5-fachen Anstieg der Bioverfügbarkeit (AUC) und können klinisch relevante Interaktionen verursachen [2]. In den häufigsten Fällen ist dennoch keine Therapieunterbrechung der Begleitmedikation vonnöten, sondern lediglich ein engmaschiges Monitoring auf verstärkte pharmakologische Wirkungen/Nebenwirkungen.

» Unter Therapie mit Terbinafin sind relativ wenige klinisch relevante Wechselwirkungen zu erwarten

Im Gegensatz zu den Azolantimykotika Itraconazol und Fluconazol, die vielfältige Interaktionen am CYP3A4- und CYP2C9-Isoenzym verursachen können, sind unter der Therapie mit Terbinafin relativ wenige klinisch relevante Wechselwirkungen zu erwarten [12]. Daher eignet sich der Arzneistoff auch für das multimorbide, geriatrische Patientenkollektiv, das häufig eine Vielzahl gleichzeitig verordneter Arzneimittel einnimmt.

### Terbinafin bei „langsamen Verstoffwechslern“

Die klinische Relevanz von Interaktionen ergibt sich im Fall von Terbinafin im Besonderen bei gleichzeitigem Vorliegen von „langsamen Verstoffwechslern“ („poor metabolizer“), wozu 7–10 % der kaukasischen Bevölkerung zählen. Bei diesen Patienten kommt es aufgrund der genetischen Disposition und der gleichzeitigen Enzyminhibition zu einer verstärkten Kumulation der Substrate. Eine routinemäßige Bestimmung des Genotyps, obwohl kommerziell verfügbar, ist vor Therapiebeginn aber nicht indiziert, sondern sollte ausgewählten klinischen Fragestellungen vorbehalten bleiben. In diesem Zusammenhang soll darauf hingewiesen werden, dass die klinische Relevanz von Interaktionen zwischen verschiedenen Patienten beträchtlich differieren kann – sogar beim gleichen Pati-

enten zu unterschiedlichen Zeitpunkten [9].

Beachtenswert ist, dass aufgrund der langen Halbwertszeit von Terbinafin (triphasische Elimination mit ca. 36 h bis 16,5 Tage) auftretende Wechselwirkungen auch bei Absetzen der Substanz noch über Wochen fortbestehen können [5].

### β-Blocker

Die Plasmaspiegel von Carvedilol, Nebivolol und Metoprolol steigen unter gleichzeitiger Therapie mit Terbinafin. Deshalb ist auf Anzeichen einer verstärkten Wirksamkeit (Bradykardie, Hypotonie, Bronchospasmus) zu achten und im Bedarfsfall auf beispielsweise Bisoprolol auszuweichen (■ Tab. 1). Die Entscheidung darüber obliegt letztlich dem behandelnden Kardiologen.

### Antidepressiva und Antipsychotika

#### Trizyklische Antidepressiva

Viele Substanzen aus der Gruppe der trizyklischen Antidepressiva werden zu unterschiedlichen Anteilen über CYP2D6 verstoffwechselt. Dazu gehören u. a. Amitriptylin, Clomipramin, Desipramin (aktiver Metabolit von Imipramin, in Deutschland nicht mehr im Handel), Imipramin und Nortriptylin. Unter gleichzeitiger Therapie mit Terbinafin sind Patienten engmaschig auf typische anticholinerge Nebenwirkungen wie Müdigkeit, Mundtrockenheit, Obstipation und Tachykardie, sowie Sedierung zu überwachen, ggf. ist die Therapie umzustellen [11].

#### Selektive Serotoninwiederaufnahmehemmer und Serotonin/Noradrenalinwiederaufnahmehemmer

Einige Arzneistoffe aus dieser Gruppe werden ebenfalls hauptsächlich über den CYP2D6-vermittelten Metabolismus abgebaut. Das betrifft vorrangig Duloxetin, Fluoxetin, Paroxetin und Venlafaxin. Bei Kombination ist das klinische Ansprechen bzw. das verstärkte Auftreten von Nebenwirkungen (beispielsweise Anstieg der Herzfrequenz) zu monitoren [3, 14].

Andererseits können unter der Therapie mit Fluoxetin oder Fluvoxamin auch

die Plasmaspiegel von Terbinafin erhöht werden, indem die Arzneistoffe um die für den oxidativen Abbau verantwortlichen CYP-Enzyme (z. B. CYP2C9 und CYP3A4) konkurrieren und somit zu einer gegenseitigen Abbauehemmung führen.

Zahlreiche Vertreter aus der Gruppe der Antidepressiva sowie der Gruppe der Antipsychotika (Beispiele in ■ Tab. 2) können bei steigenden Plasmaspiegeln durch Kumulation und/oder Vorliegen weiterer Risikofaktoren (z. B. Therapie mit Diuretika, Niereninsuffizienz u. a.) das Q-Tc-Zeitintervall im EKG verlängern und potenziell letale Herzrhythmusstörungen auslösen.

### Antiöstrogene (Tamoxifen)

Die gleichzeitige Gabe von starken CYP2D6-Hemmern führt zu einer verminderten Wirksamkeit von Tamoxifen, da einer der wichtigsten aktiven Metaboliten, Endoxifen, nicht in ausreichendem Maß zur Verfügung steht [8]. Aus diesem Grund sollte eine Kombination mit Terbinafin vermieden werden. Alternativ kann, soweit therapeutisch vertretbar, auf Aromatasehemmer ausgewichen werden (■ Tab. 1).

### Analgetika

Sowohl Codein als auch Tramadol zählen zu den Prodrug-Arzneistoffen, deren analgetische Wirksamkeit erst nach Aktivierung durch Biotransformation am CYP2D6-Enzymsystem eintritt. Unter Therapie mit Terbinafin kann sich klinisch eine verminderte analgetische Wirksamkeit unter vermehrtem Auftreten von Nebenwirkungen zeigen. Hier sollten Substanzen bevorzugt werden, die nicht über CYP2D6 verstoffwechselt werden, wie z. B. Tilidin/Naloxon oder Hydromorphon.

### Antiarrhythmika

Obwohl viele Antiarrhythmika der Klasse 1A–C Substrate von CYP2D6 sind, spielt bei diesen in der oralen Dauertherapie nur Propafenon eine Rolle. Hier muss unter gleichzeitiger Therapie mit

Terbinafin mit signifikant mehr Nebenwirkungen gerechnet werden.

## Nicht verschreibungspflichtige Medikamente

Dextromethorphan (z. B. in Antitussiva enthalten) wird über CYP2D6 zu Dextroprophan metabolisiert. Bei gleichzeitiger Therapie mit Terbinafin sind verstärkte psychomotorische Einschränkungen und Sedierung zu erwarten [1].

Diphenhydramin (Bestandteil einiger Sedativa) ist wie Terbinafin ein CYP2D6-Inhibitor und kann bei gleichzeitiger Gabe den inhibierenden Effekt noch weiter verstärken.

## Fazit für die Praxis

- Die Anzahl der Substanzen, die bei gleichzeitiger Therapie mit Terbinafin klinisch relevante Interaktionen verursachen können, ist sehr übersichtlich und bei entsprechendem Monitoring gut zu überblicken.
- Mehrere Arzneistoffe aus der Gruppe der Antidepressiva/Antipsychotika und einige kardiovaskulär wirksame Substanzen sind als mögliche Interaktionspartner beschrieben, wenn der Hauptabbauweg über das CYP2D6-Isoenzym erfolgt.
- Ausschlaggebend für die Relevanz der Interaktionen sind neben der therapeutischen Breite des Substrates und möglichen alternativen Abbauwegen der genetisch determinierte Metabolisierungstyp.
- Das unerwartete Auftreten von neuen bzw. die Verstärkung von Nebenwirkungen unter der Therapie mit Terbinafin machen einen Interaktionscheck zwingend erforderlich. Dieser sollte die komplette Medikation des Patienten inklusive der freiverkäuflichen Präparate berücksichtigen.

## Korrespondenzadresse

### A. Dürrbeck

Apotheke, Abteilung Arzneimittelinformation & Klinische Pharmazie, Universitätsklinikum Leipzig – AÖR  
Liebigstr. 20, 04103 Leipzig, Deutschland  
axel.duerrbeck@medizin.uni-leipzig.de

**Danksagung.** Für die Durchsicht des Manuskriptes gilt mein besonderer Dank Frau Anna-Judith Dahse.

## Einhaltung ethischer Richtlinien

**Interessenkonflikt.** A. Dürrbeck gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht. P. Nenoff erhielt Vortragshonorare von Almirall Hermal, Beiersdorf, Biogen, Galderma, MSD und Pfizer, außerdem besitzt er Aktien von Pfizer und Sanofi-Pasteur.

Dieser Beitrag beinhaltet keine von den Autoren durchgeführten Studien an Menschen oder Tieren.

## Literatur

1. Abdel-Rahman SM, Gotschall R, Kauffman RE et al (1999) Investigation of terbinafine as a CYP2D6 inhibitor in vivo. *Clin Pharmacol Ther* 65:465–472
2. <http://www.fda.gov/drugs/developmentapprovalprocess/developmentresources/druginteractionslabeling/ucm093664.htm#classinhibit>. Zugegriffen: 20. Mai 2016
3. Hynninen VV, Olkkola KT, Bertilson L et al (2008) Effect of terbinafine and voriconazole on the pharmacokinetics of the antidepressant venlafaxine. *Clin Pharmacol Ther* 83:342–348
4. Lamisil® 250 mg Tabletten. Fachinformation, Stand September 2013. <http://www.fachinfo.de/suche/fi/004734>. Zugegriffen: 14. Juni 2016
5. Madani S, Barilla D, Cramer J et al (2002) Effect of terbinafine on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of desipramine in healthy volunteers identified as cytochrome P450 2D6 (CYP2D6) extensive metabolizers. *J Clin Pharmacol* 42:1211–1218
6. Nenoff P, Krüger C, Schulze I, Lietzberg B, Friedlein H, Ginter-Hanselmayer G (2013) Dermatophyten-Infektionen der Haut, Haare und Nägel bei Kindern – ein Update. Teil 2. *Diagnostik Ther Kinder-Jugendmed* 13:438–444
7. Nenoff P, Krüger C, Paasch U, Ginter-Hanselmayer G (2015) Mykologie – ein Update. Teil 3: Dermatomykosen: topische und systemische Behandlung. *J Dtsch Dermatol Ges* 13:387–413
8. Nolvadex® 20 mg Filmtabletten. Fachinformation, Stand August 2015. <http://www.fachinfo.de/suche/fi/001493>. Zugegriffen: 23. Juni 2016
9. Shear N, Drake L, Gupta AK et al (2000) The implications and management of drug interactions with itraconazole, fluconazole and terbinafine. *Dermatology* 201:196–203
10. Tietz HJ, Nenoff P (2012) Die Onychomykose – ein Kronjuwel der Dermatologie. *Hautarzt* 63:842–847
11. Van Der Kuy PH, Van Den Heuvel HA, Kempen RW et al (2002) Pharmacokinetic interaction between

nortriptyline and terbinafine. *Ann Pharmacother* 36:1712–1714

12. Venkatakrishnan K, von Moltke LL, Greenblatt DJ (2000) Effects of the antifungal agents on oxidative drug metabolism: Clinical relevance. *Clin Pharmacokinet* 38:111–180
13. Vickers AE, Sinclair JR, Zollinger M et al (1999) Multiple cytochrome P-450s involved in the metabolism of terbinafine suggest a limited potential for drug-drug interactions. *Drug Metab Dispos* 27:1029–1038
14. Yasui-Furukori N, Saito M, Inoue Y et al (2007) Terbinafine increases the plasma concentration of paroxetine after a single oral administration of paroxetine in healthy subjects. *Eur J Clin Pharmacol* 63:51–56
15. Zeidler EM, Goetz AE, Zöllner C (2013) Pharmakogenetik. *Anaesthesist* 62:874–886. doi:10.1007/s00101-013-2233-3