

10 Verträglichkeit

Bis heute haben weltweit mehr als 18 Millionen Patienten Terbinafin systemisch eingenommen. Das Auftreten unerwünschter Wirkungen sowie Interaktionen mit anderen Arzneimitteln wurden dabei sehr genau dokumentiert. Terbinafin gilt aufgrund seiner pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Eigenschaften als sehr sicheres Medikament mit großer therapeutischer Breite. Die Selektivität des Angriffs von Terbinafin ist um ein Vielfaches höher als die Selektivität anderer Wirkstoffe, beispielsweise der Azolderivate. Neben der weitgehenden metabolischen Unabhängigkeit vom Cytochrom-P450-System erklärt diese Selektivität in der antimykotischen Wirkung das sehr günstige Nebenwirkungsprofil von Terbinafin.

10.1 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

In einer großen multizentrischen Anwendungsbeobachtung wurde über unerwünschte Arzneiwirkungen bei 10,5 % von insgesamt 25 884 mit Terbinafin behandelten Patienten berichtet (Hall et al. 1997). In die Untersuchung eingeschlossen waren Patienten aus Großbritannien, den Niederlanden, Österreich und Deutschland, die zwischen 1991 und 1995 über einen Zeitraum von 12 Wochen täglich 250 mg Terbinafin zur Behandlung einer Pilzinfektion eingenommen hatten. Die Mehrzahl der Patienten erhielt eine Terbinafin-Therapie aufgrund einer Onychomykose. Eine Begleiterkrankung hatten 31 % der Patienten, 43 % nahmen zusätzlich andere Medikamente ein. Weniger als die Hälfte der durch behandelnde Ärzte erfassten Nebenwirkungen waren wahrscheinlich oder möglicherweise durch die Einnahme von Terbinafin bedingt. Bei 5,3 % führten die Nebenwirkungen zum Abbruch der Therapie. 1262 Patien-

ten (4,9 %) wiesen gastrointestinale Symptome auf, insbesondere Übelkeit, Diarrhoen, abdominelle Schmerzen und Dyspepsie. 599 Patienten (2,3 %) klagten über Nebenwirkungen an der Haut wie Exantheme, Juckreiz, Urtikaria und Ekzeme. Kopfschmerzen und Schwindel traten bei 297 Patienten (1,2 %) auf. Geschmacksveränderungen bemerkten 186 Patienten (0,7 %). Bei etwa der Hälfte dieser Patienten trat in der ersten Woche der Terbinafin-Therapie ein metallischer Geschmack auf. Die andere Hälfte der Patienten mit Geschmacksstörungen klagte über eine Abschwächung oder einen Verlust des Geschmackssinns nach einer medianen Behandlungsdauer von 7 Wochen. Risikofaktoren waren ein niedriger Körpermassenindex, weibliches Geschlecht sowie ein Geschmacksverlust in der Anamnese. Nach Absetzen von Terbinafin waren beide Formen der Geschmacksstörung reversibel (Hall et al. 1997). Tabelle 7 gibt eine Übersicht über die Häufigkeiten leichter und re-

Tabelle 7. Übersicht über leichte und reversible unerwünschte Arzneimittelwirkungen einer systemischen Terbinafin-Therapie (nach Hall et al. 1997)

Leichte Nebenwirkungen	Häufigkeiten in %
Gastrointestinaltrakt	4,9
• Übelkeit	1,3
• Diarrhoe	0,8
• Abdominelle Schmerzen	0,8
• Dyspepsie Schmerzen	0,6
Haut	2,3
• Exanthem	0,9
• Juckreiz	0,3
• Urtikaria	0,3
• Ekzem	0,2
Zentralnervensystem	1,2
• Kopfschmerzen	1,2
Respiratorisches System	1,0
Muskuloskelettales System	0,8
Geschmackssinn	0,7
• Metallischer Geschmack	0,4
• Geschmacksverlust	0,3

versibler Nebenwirkungen einer systemischen Terbinafin-Therapie. Die in der Anwendungsbeobachtung berichtete gute Verträglichkeit von Terbinafin wurde auch in vergleichenden Studien bestätigt (Faergemann et al. 1995; Evans und Sigurgeirsson 1999).

Schwere Nebenwirkungen zeigten sich selten ($< 0,1\%$), sind aber potenziell lebensbedrohlich. Zu nennen sind hier Leberschäden bis hin zum Leberversagen mit der Notwendigkeit einer Lebertransplantation. Neben symptomatischen Hepatitiden mit dem Auftreten von Übelkeit, Anorexie und Müdigkeit kommen asymptomatische Formen vor, die nur durch ein Monitoring der Transaminasen diagnostiziert wurden. In der Regel bilden sich hepatotoxische Schäden einige Monate nach Ende der Terbinafin-Therapie wieder zurück. Schwere Nebenwirkungen an der Haut im Sinne eines Stevens-Johnson-Syndroms, eines Erythema multiforme, einer generalisierten exanthematischen Pustulose oder eines Lyell-Syndroms treten ebenfalls selten auf. Zu den reversiblen hämatologischen Nebenwirkungen mit einer Inzidenz von $< 0,01\%$ gehören die Ausbildung einer Neutropenie, Agranulozytose und Panzytopenie (Tab. 8).

Zu Nebenwirkungen bei der topischen Anwendung von Terbinafin gibt es nur wenige Berichte. In einer Vergleichsstudie unterscheiden sich die Häufigkeiten berichteter Nebenwirkungen nach Anwendung von Terbinafin-Creme und Placebo-Creme nicht (10 % versus 8,6 %). Als Symp-

Tabelle 8. Übersicht über schwere unerwünschte Arzneiwirkungen einer systemischen Terbinafin-Therapie (nach McClellan et al. 1999)

Schwere Nebenwirkungen	Häufigkeiten in %
Hepatotoxische Reaktionen (primäre cholestatische Hepatitis, gemischte cholestatische und hepatozelluläre Hepatitis)	$< 0,1$
Reaktionen an der Haut (Stevens-Johnson-Syndrom, Erythema multiforme, exanthematische Pustulose, Lyell-Syndrom)	$< 0,01$
Hämatologische Veränderungen (Neutropenie, Agranulozytose, Panzytopenie)	$< 0,01$

tome dominieren Juckreiz, Erythem und Hautbrennen. Klinische Untersuchungen nach Markteinführung des Wirkstoffs an mehr als 1300 Patienten ergaben dagegen nur bei 2 % der behandelten Patienten unerwünschte Arzneimittelwirkungen im Sinne von Hautirritationen, Hautbrennen sowie Hauttrockenheit. Sehr ähnliche unerwünschte Wirkungen traten jedoch auch bei 1 % der Patienten nach Placebo-Applikation auf. Kontaktallergische Reaktionen sind nur in Einzelfällen beschrieben.

10.2 Risiken in der Schwangerschaft und Stillperiode

Ausreichende Erfahrungen über die Anwendung von Terbinafin in der Schwangerschaft liegen nicht vor. Tierversuche erbrachten keine Hinweise auf embryotoxische oder teratogene Wirkungen. In der Literatur werden keine schweren Nebenwirkungen in der Schwangerschaft berichtet. In einer großen Untersuchung nach Markteinführung des Medikaments an über 24 000 Patienten wurde über 9 Frauen in Großbritannien berichtet, die unter systemischer Terbinafin-Therapie schwanger wurden. Alle neun Kinder zeigten keinerlei Auffälligkeiten nach Geburt.

Terbinafin ist eine lipophile Substanz und geht in die Muttermilch über. Obwohl bei akzidentieller Einnahme von Terbinafin in der Stillperiode Schädigungen am Säugling bisher nicht berichtet wurden, sollte eine Terbinafin-Therapie in dieser Zeit nicht durchgeführt werden. Kann auf eine Behandlung mit Terbinafin nicht verzichtet werden, ist das Abstillen zu empfehlen.

10.3 Risiken in der Neugeborenenperiode und im Senium

Zur Anwendung von Terbinafin in der Neugeborenenperiode fehlen bislang Erfahrungen. Das Nebenwirkungsprofil von Terbinafin bei Patienten über 60 Jahre ist jedoch

gut untersucht. In dieser Altersgruppe zeigen 13% der Patienten Nebenwirkungen. Damit ist die Nebenwirkungsrate bei älteren Patienten nur minimal höher als die Nebenwirkungsrate aller Patienten. Bei Vorliegen einer Niereninsuffizienz mit einer Kreatinin-Clearance ≤ 50 ml/min ist jedoch eine Dosisanpassung (Halbierung der Dosis) notwendig (Jensen 1989).

10.4 Arzneimittelinteraktionen

Bei den meisten Antimykotika sind Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten pharmakokinetisch begründet, pharmakodynamische Eigenschaften spielen in diesem Zusammenhang eher eine untergeordnete Rolle. Interaktionen moderner Antimykotika mit anderen Medikamenten führen häufig zu Änderungen in der Resorption und im Metabolismus (Katz 1999). Eine Übersicht über Arzneimittelwechselwirkungen von Terbinafin mit Medikamenten anderer Substanzklassen findet sich in Tabelle 9.

Die gastrointestinale Resorption von Terbinafin wird durch den pH-Wert des Magens nicht beeinflusst. Die Einnahme kann deshalb auch bei gleichzeitiger Therapie mit Antazida erfolgen (Stephen et al. 1987). Dies gilt neben Terbinafin auch für das Antimykotikum Fluconazol, nicht jedoch für Ketoconazol und für Itraconazol. Letztere zeigen eine deutliche Wirkungsbeeinträchtigung bei gleichzeitiger Gabe von Antazida, H_2 -Blockern und Protonenpumpenhemmern (Katz 1999; Suhonen und Neuvonen 1997).

Wie bereits dargestellt, zeigt Terbinafin nur sehr selten Interaktionen mit anderen Medikamenten, weil es im Rahmen seiner antimykotischen Wirkung Cytochrom-P450-abhängige Enzyme nicht beeinflusst. Eine Kontraindikation mit Terbinafin ist bislang nicht bekannt. Diese Erfahrungen beruhen auf großen Untersuchungen an mehr als 11 000 Patienten, die zusätzlich zu Terbinafin eine Begleitmedikation erhielten. Als Komedikation waren alle wesentlichen Substanzklassen vertreten. Vorsicht ist allerdings bei der Gabe von Rifampicin geboten, da Rifampicin die Terbi-