

Zeitschrift: Bulletin der Schweizerischen Akademie der Medizinischen Wissenschaften = Bulletin de l'Académie suisse des sciences médicales = Bollettino dell' Accademia svizzera delle scienze mediche

Herausgeber: Schweizerische Akademie der Medizinischen Wissenschaften

Band: 29 (1973)

Artikel: Arzneimittelkombinationen und Drug Interactions

Autor: Remmer, H.

DOI: <https://doi.org/10.5169/seals-307945>

Nutzungsbedingungen

Die ETH-Bibliothek ist die Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften auf E-Periodica. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Zeitschriften und ist nicht verantwortlich für deren Inhalte. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern beziehungsweise den externen Rechteinhabern. Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen sowie auf Social Media-Kanälen oder Webseiten ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. [Mehr erfahren](#)

Conditions d'utilisation

L'ETH Library est le fournisseur des revues numérisées. Elle ne détient aucun droit d'auteur sur les revues et n'est pas responsable de leur contenu. En règle générale, les droits sont détenus par les éditeurs ou les détenteurs de droits externes. La reproduction d'images dans des publications imprimées ou en ligne ainsi que sur des canaux de médias sociaux ou des sites web n'est autorisée qu'avec l'accord préalable des détenteurs des droits. [En savoir plus](#)

Terms of use

The ETH Library is the provider of the digitised journals. It does not own any copyrights to the journals and is not responsible for their content. The rights usually lie with the publishers or the external rights holders. Publishing images in print and online publications, as well as on social media channels or websites, is only permitted with the prior consent of the rights holders. [Find out more](#)

Download PDF: 23.02.2026

ETH-Bibliothek Zürich, E-Periodica, <https://www.e-periodica.ch>

Institut für Toxikologie der Universität Tübingen

Arzneimittelkombinationen und Drug Interactions

H. REMMER

Verschiedene Arzneimittel, die gleichzeitig eingenommen werden, können gegenseitig ihre Wirkungsstärke, Wirkungsdauer und manchmal auch ihre Wirkungsqualität beeinflussen. Wie Arzneimittel um verschiedene überwiegend unspezifische Rezeptoren konkurrieren, sich gegenseitig verdrängen und dadurch die freie, wirksame Konzentration desjenigen Partners mit einer geringeren Affinität erhöhen, soll im folgenden erläutert werden. Das Ziel dieser Ausführungen wird es nicht sein, Beispiele von Interferenzerscheinungen bei der Wechselwirkung von Arzneimitteln an Rezeptoren aufzuzählen, da mehrere ausführliche Darstellungen darüber in den letzten Jahren erschienen sind [1-5]. Meines Erachtens dient es auch nicht dem Verständnis, Wechselwirkungen, die an verschiedenen Patienten beobachtet worden sind und zu einer Abschwächung oder Verstärkung eines erwünschten therapeutischen Effekts führten, im einzelnen zu beschreiben. Sie stellen kasuistische Beiträge dar, aus denen sich aber für die Therapie keine allgemeingültigen Regeln ableiten lassen.

Wenn in einer Arzneimittelkombination ein Medikament in seiner Wirkung bei der Gabe an Patient A verändert wird, dann ist es fraglich, ob bei Patient B oder C ein entsprechender Effekt auftritt. Das könnte z. B. an einer nur geringfügigen Veränderung des Dosenverhältnisses liegen. Sollte dieses aber völlig gleich sein, ist trotzdem nicht vorauszusehen, wie bei der erheblichen biologischen Streuung pharmakologischer Wirkungsintensitäten das einzelne Individuum im speziellen Fall reagiert. Auch kann dem Arzt, welcher die Therapie betreibt und verantwortet, nicht zugemutet werden, sich lückenlos über jede mögliche Interferenzerscheinung bei der Gabe von Arzneimittelkombinationen zu informieren. Daher sollen hier nur die allgemeinen Prinzipien der gegenseitigen Beeinflussung verschiedener Arzneimittel beschrieben werden, um zu zeigen, unter welchen Bedingungen der Arzt überhaupt mit Abschwächungen oder Verstärkungen – letztere häufig mit toxischen Wirkungen verbunden – bei der Therapie mit Kombinationspräparaten zu rechnen hat. Diese Überlegungen sollen gleichzeitig einen Weg weisen, der in Zukunft bei der Entwicklung neuer Medikamente beachtet werden sollte, um Interferenzen von Arzneimitteln zu verhindern.

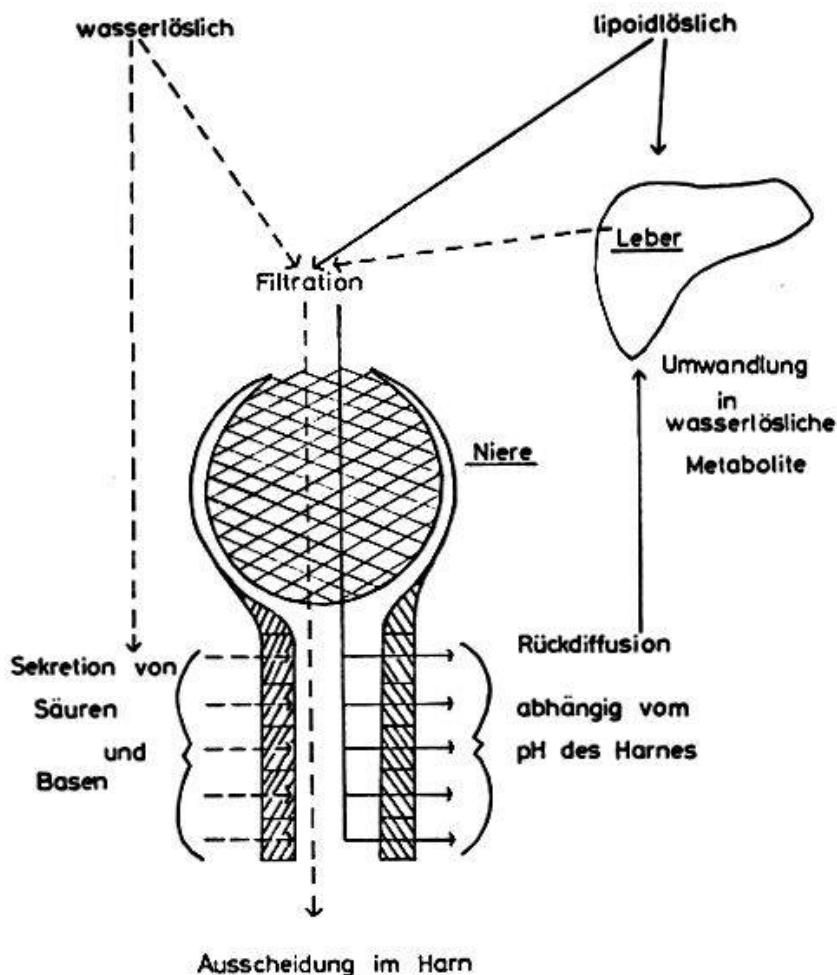


Abb. 1. Elimination von Pharmaka (Schema).

Gelangen Arzneimittel in den Organismus, so treten sie während ihrer Verteilung mit Hilfe der Blutzirkulation in allen Geweben in Wechselwirkung mit Bindungsstellen an Proteinen. Unerwähnt möchte ich die gegenseitige Beeinflussung lassen, die auftritt, wenn besser wasserlösliche Fremdstoffe oder auch solche Stoffe, die basische oder saure Eigenschaften besitzen, resorbiert oder über die Galle bzw. die Nieren ausgeschieden werden. Stets müssen sie Zellmembranen passieren. Die meisten Substanzen, die weder energetisch ausgenutzt noch als Bausteine verwendet werden können – zu denen auch die meisten Arzneimittel gehören –, sind ausreichend lipoidlöslich und gelangen leicht durch die Lipidschichten der Zellmembranen. Die sie bewegende Kraft ist allein das Konzentrationsgefälle auf beiden Seiten der Membranen. So treten sie in alle Zellen des Organismus und verlassen sie wieder, wenn die Konzentration im Blut absinkt [6]. Konkurrenzerscheinungen während der Permeation sind unter solchen Bedingungen schwer vorstellbar und auch im einzelnen noch nicht bekannt.

Die wichtigsten Rezeptoren, um welche Arzneimittel und auch alle anderen Fremdstoffe konkurrieren, sind in Abb. 2 verzeichnet. Wir können folgende unterscheiden: a) stumme Bindungsstellen in Körperzellen und an Plasmaproteinen; b) Rezeptoren, von denen bei der Besetzung mit mehr

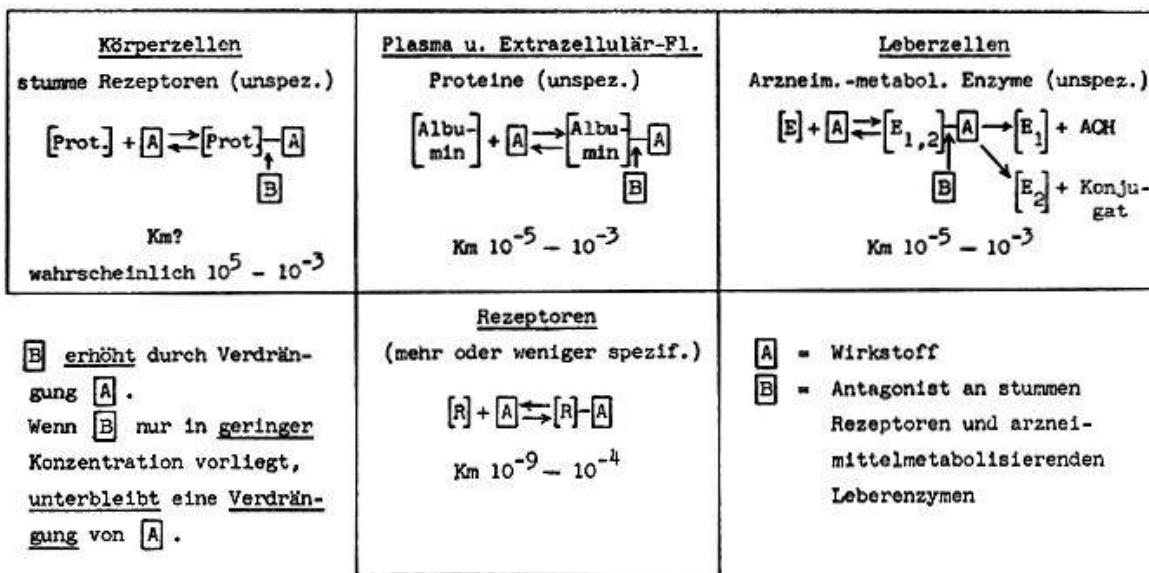


Abb. 2. Interaktion zweier Arzneimittel (A und B) an «stummen» Rezeptoren in Körperzellen und Extrazellulärflüssigkeit sowie an arzneimittelabbauenden Enzymen, im Vergleich zu «spezifischen» Rezeptoren. Die ungefähren «Km-Werte» sind jeweils verzeichnet.

oder weniger spezifisch wirkenden Arzneimitteln pharmakologische Effekte ausgehen; c) echte Enzyme, die unspezifisch Fremdstoffe binden und sie in stärker polare wasserlösliche Metaboliten umwandeln, die dann leicht über die Galle oder Niere ausgeschieden werden. Auf diese Weise ist der Organismus in der Lage, Fremdstoffe zu eliminieren, die ohne entsprechenden Abbau bei wiederholter Aufnahme kumulieren würden, bis sie Konzentrationen erreichten, welche schädliche Wirkungen ausübten.

Das Zusammenwirken von Leber und Niere bei der Elimination von Arzneimitteln ist auf Abb. 1 dargestellt.

Bestimmend für das Ausmass jeder pharmakologischen Wirkung ist die freie Konzentration des betreffenden Arzneimittels in der Nähe des Rezeptors. Sie bestimmt nämlich, wieviele derartige Bindungsstellen besetzt werden. Die freie Konzentration des Arzneimittels hängt nun aber wiederum ab von der Zahl der stummen Rezeptoren im Organismus. Je mehr Moleküle des Arzneimittels von diesen gebunden werden, desto stärker sinkt die freie Konzentration des betreffenden Stoffes im Gesamtorganismus ab. Von diesen stummen, unspezifischen Rezeptoren sind im einzelnen nur die Albumine untersucht worden. Ihre Eigenschaften sind näher bekannt. Ähnliche Verhältnisse müssen wir uns aber auch an anderen Proteinen vorstellen, die Arzneimittel zu binden vermögen. Die bekannten Arzneimittel unterscheiden sich nun aber erheblich in ihrer Fähigkeit, mit Proteinbindungsstellen reversibel zu reagieren. Wenn sehr kleine bereits freie Konzentrationen schon ausreichen, um eine bestimmte Zahl von Rezeptoren an Proteinen zu besetzen, dann sprechen wir von einer hohen Affinität zu der reaktionsfähigen Gruppe an den Proteinen. Sind dagegen höhere Konzentrationen notwendig, um eine Bindung zu erzielen, dann hat die betreffende Substanz eine niedrige Affinität zu Proteinen.

In der Biochemie lässt sich die Affinität zu Enzymproteinen unter bestimmten Bedingungen messen. Die freie Konzentration eines Substrats, welches in Wechselwirkung mit dem Enzym tritt, lässt sich titrieren. Eine unterschwellige Konzentration hat keine Wirkung; ein enzymatischer Umsatz bleibt aus. Bestimmte hohe Konzentrationen aber führen zu einer Sättigung der Bindungsstellen, was sich darin äussert, dass bei weiterer Erhöhung der freien Konzentration des Substrats die Umsatzgeschwindigkeit nicht mehr zunimmt. Bei kontinuierlicher Erhöhung der freien Konzentration nimmt die Besetzung der Rezeptoren schnell zu, bis ein Maximum erreicht ist. Dieses Verhalten lässt sich kurvenmässig darstellen und entspricht dem Verlauf einer Hyperbel. Hieraus lässt sich auf einfache Weise diejenige Konzentration ermitteln, bei der eine halbe maximale Sättigung erreicht ist. Vereinfacht könnte man auch sprechen von der Besetzung der Hälfte der Bindungsstellen durch eine bestimmte Konzentration des Substrats, welche durch die Michaelis-Konstante (abgekürzt Km-Wert) und in molaren Konzentrationen ausgedrückt wiedergegeben wird. So sind in Abb. 2 diejenigen ungefähren Größenordnungen der Km-Werte verzeichnet, die bisher festgestellt wurden. Stumme Rezeptoren sind also zur Hälfte besetzt, wenn ihre freien Konzentrationen von 10^{-3} bis 10^{-5} Mol/l in Körper- oder Zellflüssigkeit erreichen. Je spezifischer aber ein Rezeptor mit einem Substrat reagiert, desto geringer sind die freien Konzentrationen, die zur Halbsättigung erforderlich sind, wie es auch aus den Angaben der Abb. 2 hervorgeht. Der Km-Wert der pharmakologisch wirksamen Rezeptoren liegt in der Größenordnung von 10^{-9} bis 10^{-4} , d. h. die meisten dieser spezifischen Rezeptoren haben eine wesentlich höhere Affinität zum Arzneimittel als die sogenannten stummen Bindungsstellen im Organismus.

Um die Rezeptoren können nun Fremdstoffe und Arzneimittel konkurrieren und sich dadurch gegenseitig verdrängen. Liegt Arzneimittel B in einer höheren freien Konzentration vor, so wird meist das Arzneimittel A, wenn es in einer niedrigeren vorhanden ist, verdrängt. Das trifft allerdings nur dann zu, wenn beide Stoffe, A und B, die gleiche Affinität zu den betreffenden Bindungsstellen aufweisen. Sollte das Arzneimittel B eine wesentlich höhere Affinität zum Rezeptor besitzen als A, dann wird es auch in der Lage sein, bereits in kleineren Konzentrationen A von den stummen Rezeptoren zu verdrängen. So ist es möglich, dass eine Substanz B A von den Bindungsstellen abhängt und dessen freie Konzentration in der Körperflüssigkeit erhöht. Dadurch steigt dessen reversible Bindung an spezifische Rezeptoren an. Eine Verstärkung pharmakologischer und auch toxischer Wirkungen ist die Folge. So kann etwa Phenylbutazon oral wirksame Antikoagulantien, wie z. B. Dikumarol oder Warfarin, von den stummen Rezeptoren, von denen sicher das Albumin der bedeutendste ist, verdrängen und ihre freie Konzentration erhöhen. Ihre Wirkung wird dadurch verstärkt, und Blutungen treten auf [7-9].

Durch die sich in den Leberzellen laufend abspielenden enzymatischen Umsetzungen, wobei polare, besser wasserlösliche Metaboliten entstehen,

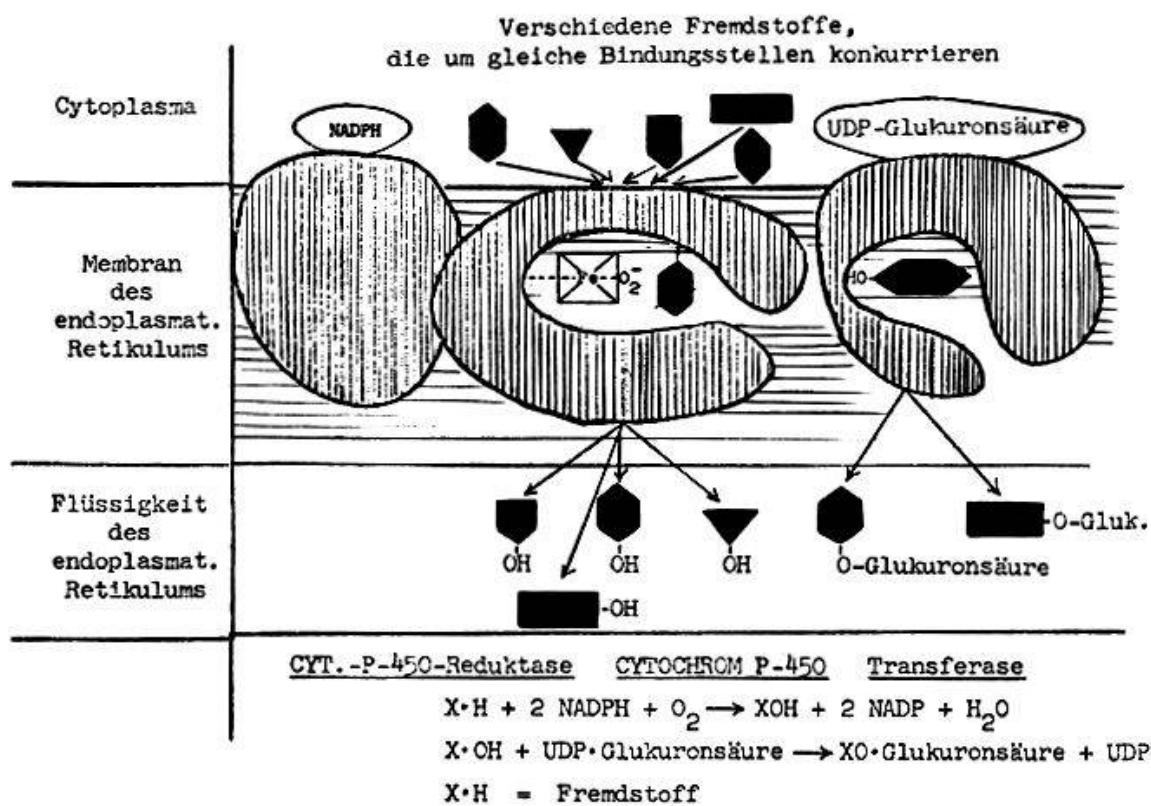


Abb. 3. Schema der *hydroxylierenden* und *konjugierenden* Enzyme im endoplasmatischen Retikulum der Leberzellen. Die Cyt.-P-450-Reduktase transportiert Elektronen vom NADPH zur Reduktion und zur Aktivierung des vom Fe des Cytochroms P-450 gebundenen O₂ ab. Ein Atom O oxydiert H₂, das andere den Fremdstoff, wie die Reaktionsgleichung beschreibt.

vermindert sich die freie Wirkstoffkonzentration im Organismus (Abb. 3). Die Arzneimittel verlieren dadurch fast immer ihre Wirkung. Nur selten kann sich einmal durch alleinige Oxydation ohne weitere Konjugation des Fremdstoffs ein stärker wirksamer Metabolit bilden. Das ist z. B. der Fall nach Gabe von Zyklophosphamid (Endoxan), das erst oxydiert werden muss, um zytostatisch wirken zu können. Auch das bekannte Insektizid Parathion gewinnt erst seine volle Wirksamkeit, wenn ein Sauerstoffatom den Schwefel am Phosphor verdrängt und dadurch Paraoxon entsteht. Auch diese Reaktion wird von dem unspezifischen oxydierenden Enzymsystem im endoplasmatischen Retikulum der Leberzellen katalysiert.

Wird aber ein Arzneimittel A vom unspezifischen Enzymsystem in der Leber durch B verdrängt, wenn das letztere in einer höheren Konzentration vorhanden ist oder aber eine stärkere Affinität besitzt, so erfolgt der Abbau von A langsamer. Eine höhere freie Konzentration von A bleibt länger erhalten, und seine Wirkung an spezifischen Rezeptoren im Organismus wird verstärkt. Auch mit vermehrten toxischen Reaktionen ist dann zu rechnen. Bekannt ist z. B. die Tatsache, dass Antikoagulantien, Isoniazid und Phenobarbital die freie Konzentration von Diphenylhydantoin, dem am häufigsten verwendeten Antiepileptikum, erhöhen und dadurch seine toxischen Nebenwirkungen verstärken [10, 11]. Auch Chloramphenicol gehört zu den be-

kannten Hemmstoffen des arzneimittelabbauenden Enzymsystems. Es erhöht z. B. die freien Konzentrationen von Tolbutamid, Diphenylhydantoin und Dikumarol [12].

Allerdings wird bei der Diskussion von Interferenzen an stummen Rezeptoren und fremdstoffabbauenden Enzymen häufig vergessen, dass bei der geringen Affinität der bekannten Arzneimittel zu den unspezifischen Bindungsstellen *relativ hohe* Konzentrationen von B erforderlich sind, um A zu verdrängen. Bei den *üblichen Dosierungen* werden solche Konzentrationen nur selten erreicht. Daher sind auch nur wenige Wirkungsverstärkungen bei einer Kombinationstherapie bisher beobachtet worden. Die Dosis der meisten therapeutisch wirksamen Arzneimittel ist offensichtlich zu niedrig, um an stummen Rezeptoren mit anderen interferieren zu können.

In diesem Zusammenhang sollte eine weitere Interferenz beim Abbau von Arzneimitteln erwähnt werden, die sich in entgegengesetztem Sinn auswirkt und die Wirkung eines zweiten Medikaments abschwächt. In der Therapie kommt sie auch relativ selten vor, nämlich nur dann, wenn sehr hohe Dosen lipoidlöslicher Medikamente verordnet werden oder wenn die freie Konzentration der betreffenden Substanz durch Kumulation während einer Dauerbehandlung beträchtlich ansteigt [13, 14]. Das letztere ist der Fall bei den langwirkenden Barbituraten, von denen anfangs weit weniger eliminiert, als täglich zugeführt wird, bis sich nach einer gewissen Zeit – bei Gabe von Phenobarbital (Luminal) erst nach mehreren Wochen der Therapie – ein Gleichgewicht einstellt und die eliminierte Menge der täglich applizierten entspricht. Erst dann, wenn eine viel höhere Konzentration als nach einmaliger Gabe vorliegt, kommt es zu einer vermehrten Synthese fremdstoffabbauender Enzyme. Ihre Menge nimmt zu. Der Arzneimittelabbau wird beschleunigt. Die freie Konzentration eines Medikaments sinkt dementsprechend schneller ab (Abb. 4), und seine Wirkung verschwindet eher. Als weitere Beispiele seien die Antiepileptika genannt, welche ebenfalls kumulieren. Das gilt auch für die ständige Aufnahme von DDT.

Allerdings sind die individuellen Schwankungen des Abbaus von Arzneimitteln und Fremdstoffen so erheblich, dass die durch Kumulation erreichte freie Konzentration erheblich, bis um das 10fache, schwanken kann, wenn ein Gleichgewicht erreicht ist. Nur bei höherer Konzentration ist eine «Enzyminduktion» möglich. Das ist der Grund, warum nicht immer bei einer Behandlung mit Phenobarbital und Antiepileptika ein beschleunigtes Absinken der freien Konzentration eines zweiten Arzneimittels nachweisbar ist.

Als Beispiel für ein induzierendes, aber nicht kumulierendes Arzneimittel sei Rifampizin genannt, das aber, um chemotherapeutisch wirksam zu sein, in Dosen von 0,6–1,2 g verordnet wird [15].

Verdrängung eines Arzneimittels durch ein zweites von Bindungsstellen an stummen Rezeptoren oder abbauenden Enzymen, wodurch die freie Konzentration am spezifischen Wirkrezeptor erhöht wird, und Induktion von arzneimittelabbauenden Enzymen in der Leber, die den gegenteiligen Effekt

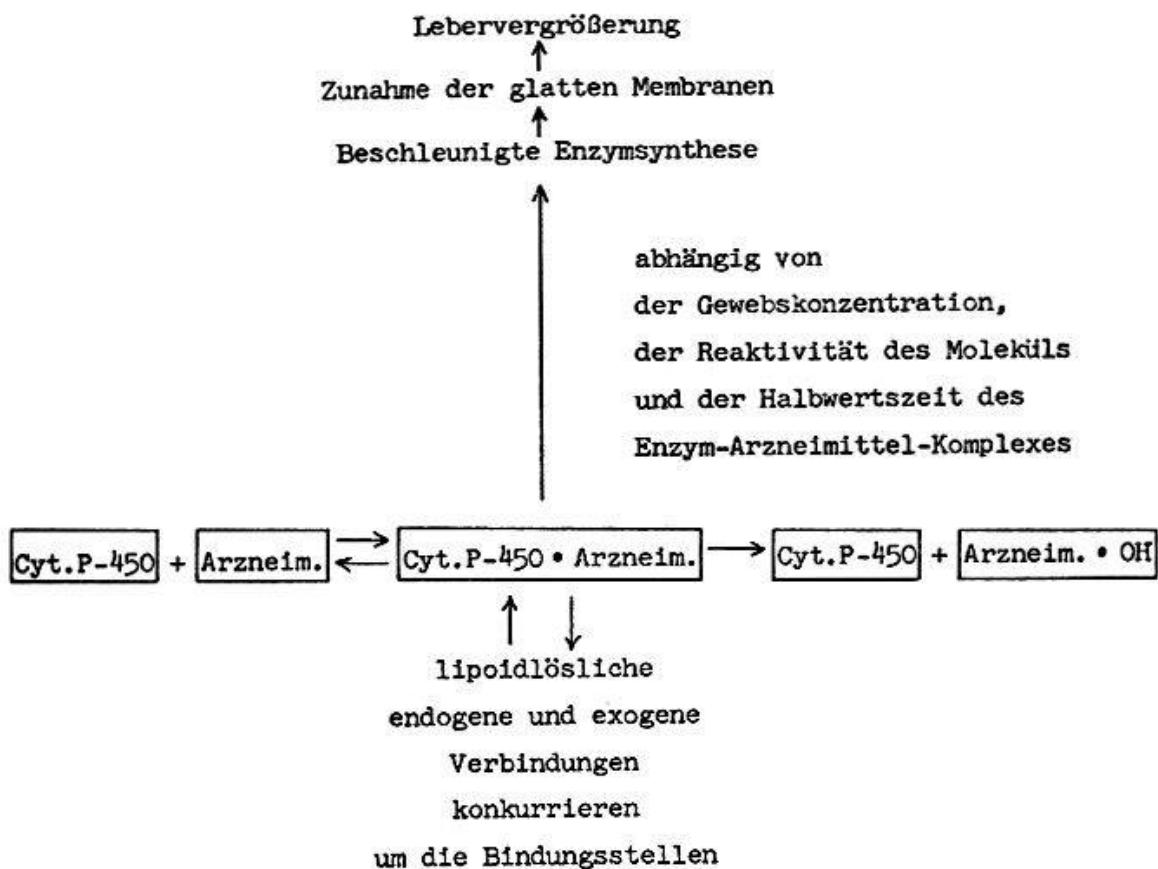


Abb. 4. Schema der Bindung von Arzneimitteln an Cyt. P-450, wodurch eine vermehrte Enzymsynthese induziert wird.

hat, weil durch beschleunigten Umsatz die freie Konzentration am Wirkrezeptor schneller absinkt, sind nur möglich, wenn *sehr hohe* Konzentrationen an den «stummen» Rezeptoren und an den beschriebenen Enzymsystemen in der Leber vorhanden sind. Als wichtigste Konsequenz ergibt sich aus dieser Erörterung, dass bei einer Kombinationstherapie kumulierende oder hochdosierte lipoidlösliche Arzneimittel möglichst nicht verordnet werden sollen, um zu verhindern, dass unnötige Kompetitionen um Bindungsstellen auftreten.

Die weitere Entwicklung neuer Arzneimittel sollte auf hochspezifische zielen, die eine sehr starke Affinität zum Wirkrezeptor aufweisen und deshalb auch in niedriger Dosierung verordnet werden können. So wird es dem Arzt in Zukunft möglich sein, Wirkungsverstärkungen und Wirkungsverminderungen, die so komplex sind, dass sie nicht bei der individuellen Therapie einkalkuliert werden können, zu vermeiden.

Zusammenfassung

Werden Medikamente in Kombination angewendet, so können sie miteinander durch Kompetition an verschiedenen Bindungsstellen von Proteinen interferieren. Wir müssen unterscheiden zwischen stummen Proteinen, wie z. B. Plasmaalbumin, Rezeptorproteinen, die eine spezifische pharmako-

logische Wirkung auslösen, und Enzymen, besonders in der Leber, die lipoidlösliche Medikamente in wasserlösliche Metabolite umwandeln, die über die Nieren leicht ausgeschieden werden können. Die Affinität eines Medikaments zu diesen verschiedenen Bindungsstellen differiert beträchtlich. Rezeptorproteine haben gewöhnlich eine hohe Affinität zu solchen Medikamenten, die spezifisch auf die Bindungsstelle einwirken. Das bedeutet, dass eine niedrige Dosis des Medikaments ausreicht, um die für die Reaktion notwendigen Konzentrationen zu erreichen.

Auf der andern Seite besitzen Plasmaproteine und arzneimittelabbauende Enzyme in der Leber völlig unspezifische Bindungsstellen, deren Besetzung eine viel höhere Konzentration des Arzneimittels erfordert. Ein Medikament, das in einer gegebenen Kombination in einem hohen Dosierungsbereich verabfolgt wird, kann ein zweites Medikament, das in einer niedrigeren Dosis gegeben wird, verdrängen. Geschieht dies an stummen Proteinen und arzneimittelabbauenden Enzymen, dann ist das Ausmass der Wirkung des zweiten Medikaments gesteigert, die Dauer verlängert.

Die Wechselwirkung zwischen Medikamenten durch Kompetition besonders an Plasmaeiweißen und Leberenzymen kann vermieden werden, wenn die Medikamente in einem niedrigen Dosierungsbereich verordnet werden.

Résumé

Lors d'application de médicaments composés, leurs différents éléments peuvent interférer entre eux, lorsqu'ils entrent en compétition pour se fixer aux divers points d'attache des protéines. Il faut distinguer entre des protéines inertes, comme par exemple l'albumine plasmatique, les protéines des récepteurs, qui déclenchent une réaction pharmacologique spécifique, et les enzymes, que l'on trouve surtout dans le foie, et qui transforment les médicaments liposolubles en métabolites hydrosolubles qui peuvent facilement être éliminés par le rein. L'affinité d'un médicament à ces différents points d'attache est très variable. Les protéines des récepteurs ont d'habitude une grande affinité pour les médicaments qui agissent spécifiquement sur ce point de fixation. Cela signifie qu'il suffira d'une très faible dose du médicament pour atteindre la concentration nécessaire pour une réaction. D'autre part, les protéines plasmatiques et les enzymes hépatiques, qui métabolisent les médicaments, ont des points d'attache sans aucune spécificité, et ceux-ci exigent alors une concentration beaucoup plus élevée de l'agent thérapeutique. C'est ainsi qu'un médicament d'une certaine composition et donné à des doses élevées peut supplanter un second médicament qui a été donné à une dose plus faible. Si par contre cela se passe avec des protéines inertes et des enzymes de métabolisme médicamenteux, la durée et l'intensité d'action du second médicament en sera renforcée.

Il est possible d'éviter une interaction entre les médicaments, par compétition surtout au niveau des albumines plasmatiques et des enzymes du foie, en donnant ces médicaments à des doses faibles.

Riassunto

Se si ricorre alla combinazione di prodotti medicinali, questi potranno interferire tra loro per un meccanismo di competizione a livello di diversi punti di giuntura con delle proteine. Si debbono distinguere tra le proteine cosiddette neutre – come l'albumina plasmatica –, le proteine dei ricettori, che hanno la possibilità di suscitare un'azione farmacologica specifica, e gli enzimi, soprattutto nel fegato, che trasformano farmaci liposolubili in metaboliti idrosolubili, eliminati facilmente dal rene. L'affinità di un farmaco con questi diversi punti di giuntura varia in modo considerevole. Le proteine dei ricettori hanno normalmente una forte affinità con dei medicamenti che agiscono in modo specifico sui punti di giuntura. Ciò significa che una dose bassa del farmaco è sufficiente per ottenere la concentrazione necessaria a provocare una reazione. D'altra parte, proteine plasmatiche ed enzimi epatici, che metabolizzano i farmaci, posseggono punti di giuntura completamente non specifici, la cui occupazione esige una dose molto più alta della sostanza medicinale. Un prodotto medicinale che in una combinazione precisa viene prescritto in forte dose, può reprimere l'azione di un secondo prodotto, prescritto in dose minore. Se ciò avviene a livello di proteine cosidette neutre e di enzimi specifici del metabolismo dei farmaci, vengono favorite l'importanza del ruolo e la durata d'azione del secondo farmaco.

L'interazione tra prodotti farmaceutici, dovuta soprattutto alla competizione con proteine plasmatiche ed enzimi epatici, può venire evitata se i farmaci verranno usati in piccole dosi.

Summary

Drugs prescribed in combinations might interfere with each other by competing at different binding sites of proteins. We have to distinguish between mute proteins, such as plasma albumin, receptor-proteins which elicit a specific pharmacological action, and enzymes, particularly in the liver, converting more lipid soluble drugs in water soluble metabolites which can be easily excreted by the kidney. The affinity of a drug to these various binding sites differs considerably. Receptor proteins usually have a high affinity to drugs which act on the binding site specifically; this means that a low dose of the drug is sufficient to reach concentrations necessary for the reaction. On the other hand, plasma proteins and the drug metabolizing enzymes in the liver possess completely unspecific binding sites, the occupation of which needs a much higher concentration of the drug. Any drug in a given combination administered in a high dosage range might replace a second drug given in a lower dose. If this occurs at mute proteins and drug metabolizing enzymes the extent and the duration of action of the second drug is enhanced.

Interaction of drugs by competition especially on plasma proteins and liver enzymes could be avoided if drugs are prescribed in a low dosage range.

1. STOCKLEY I. H.: Mechanisms of drug interaction in the pharmacokinetic phase of drug activity. Amer. J. Hosp. Pharm. 27, 977 (1970).
2. KAHL G. F.: Veränderungen der Abbaugeschwindigkeit von Arzneimitteln und ihre Bedeutung für die Pharmakotherapie. Klin. Wschr. 49, 384 (1971).
3. McGREGOR A. G.: Review of points at which drugs can interact. Proc. roy. Soc. Med. 58, 943 (1965).
4. BRODIE B. B.: Displacement of one drug by another from carrier or receptor sites. Proc. roy. Soc. Med. 58, 943 (1965).
5. GILLETTE J. R.: Theoretical aspects of drug interactions, in: Animal and Clinical Pharmacologic Techniques in Drug Evaluation (hrsg. von P. E. SIEGLER und J. H. MOYER), S. 48. Year Book Medical Publ. Inc., Chicago 1967.
6. REMMER H.: The role of the liver in drug metabolism. Amer. J. Med. 49, 617 (1970).
7. SIGG A., PESTALOZZI H., CLAUSS A. und KOLLER F.: Verstärkung der Antikoagulantienwirkung durch Butazolidin. Schweiz. med. Wschr. 86, 1194 (1956).
8. FOX S. I.: Potentiation of anticoagulants caused by pyrazole compounds. J. Amer. med. Ass. 188, 320 (1964).
9. EISEN N. G.: Combined effect of sodium warfarin and phenylbutazone. J. Amer. med. Ass. 189, 64 (1964).
10. KUTT H., WINTERS W. und McDOWELL F. H.: Depression of parahydroxylation of diphenylhydantoin in anti-tuberculous chemotherapy. Neurology (Minneap.) 16, 594 (1966).
11. REMMER H.: Unveröffentlicht.
12. SKOVSTED L.: Inhibition of drug metabolism by chloramphenicol. Lancet 1969/II, 1397.
13. REMMER H.: Die Induktion arzneimittelabbauender Enzyme im endoplasmatischen Retikulum der Leberzelle durch Pharmaka. Dtsch. med. Wschr. 92, 44, 2001 (1967).
14. REMMER H.: Induction of drug metabolizing enzyme system in the liver. Europ. J. clin. Pharmacol. 5, 2, 65 (1972).
15. SCHOENE B., FLEISCHMANN R. und REMMER H.: Unveröffentlicht.

Adresse des Autors: Prof. Dr. H. Remmer, Institut für Toxikologie der Universität Tübingen, Wilhelmstrasse 56, D-74 Tübingen.