

Claudia Becker und Jürgen Drewe, Klinische Pharmakologie und Toxikologie, Universitätsspital Basel

Zusammenfassung

Es gibt Situationen, in denen Antiepileptika und Migräne-Therapeutika oder -Prophylaktika dem gleichen Patienten gegeben werden müssen: zum einen ist Migräne unter den Epileptikern häufiger als in der Gesamtbevölkerung und zum anderen werden Antiepileptika auch zur Migräne-Prophylaxe eingesetzt. In dem vorliegenden Artikel werden mögliche pharmakokinetische Interaktionen besprochen. Diese gehen häufig von den Enzymen des Cytochrom P 450-Systems, dem P-Glykoprotein (Pgp) sowie den UDP-Glukuronosyltransferasen (UGTs) aus. Bei gleichzeitiger Migräne-Therapie und Gabe von Antiepileptika sind die Triptane Sumatriptan, Rizatriptan sowie Naratriptan zu bevorzugen. Zur Migräne-Prophylaxe eignen sich Metoprolol, Nadolol sowie Flunarizin. Insgesamt sind mit den neueren Antiepileptika weniger pharmakokinetische Interaktionen zu erwarten, da diese zumeist nicht über die genannten Enzyme verstoffwechselt werden.

Epileptologie 2006; 23: 14 – 23

Schlüsselwörter: Antiepileptika, Migräne, Arzneimittelinteraktion, Cytochrome

Pharmacokinetic Interactions of Antiepileptic Drugs with Drugs Used in Migraine Therapy and Prophylaxis

Antiepileptic drugs and drugs for the treatment or prophylaxis of migraine sometimes need to be administered to the same patient: the prevalence of migraine is elevated in the epileptic population and antiepileptic drugs are also used in the prophylaxis of migraine. This article aims to discuss potential pharmacokinetic interactions between the drugs used for these two disorders. Frequently involved are the enzymes of the cytochrome P450 system, the P-glycoprotein (Pgp) and the UDP-glucuronosyltransferases (UGTs). If a patient needs acute migraine medication while on chronic treatment with antiepileptic drugs, the triptans sumatriptan, rizatriptan and naratriptan should be preferred. For migraine prophylaxis metoprolol, nadolol and flunarizine are most suitable. Generally, there are less pharmacokinetic interactions expected with the newer antiepileptic drugs because their metabolism does not depend on these enzymes.

Résumé

Il s'avère parfois nécessaire d'administrer simultanément à un même patient des antiépileptiques et des produits thérapeutiques ou de prophylaxie de la migraine car non seulement la migraine est plus répandue chez les sujets épileptiques que dans l'ensemble de la population, mais les antiépileptiques sont aussi utilisés à des fins prophylactiques dans la gestion de la migraine. Le présent article se penche sur les interactions pharmacocinétiques possibles qui sont souvent déclenchées par les enzymes du système du cytochrome P 450, la glycoprotéine P (gpP), ainsi que les UDP-glucuronosyltransférases (UGT). En cas d'administration concomitante de produits thérapeutiques contre la migraine et antiépileptiques, il faudra privilégier les triptans sumatriptan, rizatriptan et naratriptan. Pour la prophylaxie de la migraine, le métoprolol, le nadolol et la flunarizine peuvent convenir. Globalement, les risques d'interactions pharmacocinétiques ont diminué avec les antiépileptiques de formulation plus récente, car ils ne sont généralement pas métabolisés par le biais des enzymes précitées.

Einleitung

Seit einigen Jahren werden zur Migräne-Prophylaxe zunehmend auch Antiepileptika (Valproinsäure, Topiramate) eingesetzt [1]. Dies deutet auf einen Zusammenhang in der Pathophysiologie beider Krankheitsbilder hin. Es wird diskutiert, dass beiden Erkrankungen eine neuronale Hyperaktivität zugrunde liegt [2]. Ottman et al. ermittelten ein mehr als zweifach erhöhtes Risiko von Migräne in Patienten und deren Verwandten mit einer Epilepsie gegenüber den Verwandten ohne epileptische Ereignisse in der Anamnese [3, 4]. In einer eigenen Untersuchung von Daten von über 100'000 Patienten fand sich eine signifikant erhöhte Zahl von Epileptikern unter den Migräne-Patienten im Vergleich zu den Nicht-Migränikern (OR 1,14; 95% CI 1,03-1,26) (unpublizierte Ergebnisse). Antiepileptika und Medikamente zur Behandlung oder Prophylaxe von Migräne müssen darum oftmals gleichzeitig verabreicht werden. In diesem Artikel sollen die möglichen Interaktionen, die sich daraus ergeben können, besprochen werden.

Typen von Interaktionen

Wie bereits an anderer Stelle in diesem Heft erwähnt, können zwei gleichzeitig verabreichte Medikamente prinzipiell auf der pharmakodynamischen oder der pharmakokinetischen Ebene interagieren. In dem vorliegenden Artikel werden die pharmakokinetischen Interaktionsmöglichkeiten besprochen. Pharmakokinetische Interaktionen können bei der Absorption, der Verteilung, dem Metabolismus oder der Elimination von Arzneistoffen auftreten. Im Folgenden wird vor allem auf die komplexen metabolischen Mechanismen der Enzyme des Cytochrom P450-Systems (CYP), der UDP-Glucuronosyltransferase (UGT) sowie auf den Einfluss des P-Glykoproteins (Pgp) eingegangen.

Die Phase-I-Reaktionen werden im Wesentlichen durch Cytochrom vermittelte Reaktionen repräsentiert. Bisher sind über 50 Isoformen der Cytochrome identifiziert worden, die für den Phase I-Metabolismus beim Menschen verantwortlich sind. Dabei geht ca. 90% der Aktivität von den Isoformen CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 und CYP3A4 aus. Die Aktivität dieser Isoenzyme kann durch genetische Polymorphismen innerhalb der Bevölkerung beeinflusst werden. Vor allem die Isoformen CYP2D6 [5], CYP2C9 und CYP2C19 [6] sind bei den Menschen polymorph und somit genetisch bedingt unterschiedlich stark aktiv. Dadurch kommt es zu den Phänotypen der langsamen, schnellen und ultraschnellen Metabolisierer [7, 8]. Dies hat auch Auswirkungen auf potenzielle Interaktionen: wird zum Beispiel ein polymorphes Enzym von einem Wirkstoff gehemmt, so sind die Auswirkungen bei ultra-/schnellen Metabolisierern stärker als bei langsamen Metabolisierern. Bei Wirkstoffen mit einem engen therapeutischen Fenster, wie z.B. den Antiepileptika, führen solche Einflüsse bei den entsprechenden Patienten schnell zu toxischen oder auch subtherapeutischen Plasmakonzentrationen. Cytochrome können durch verschiedene Wirkstoffe gehemmt oder induziert werden. Eine Induktion des entsprechenden Enzyms tritt normalerweise nach einigen Tagen bis Wochen auf und kann die Stoffwechselrate des jeweiligen Substrates unter Umständen verdreifachen. Eine Enzym-Hemmung ist entweder kompetitiv (das heisst zwei Substrate des gleichen Enzyms konkurrieren um die Metabolisierung) oder nicht-kompetitiv, wenn ein Wirkstoff das Cytochrom zerstört oder inaktiviert [8]. Jedes CYP-Substrat kann den Metabolismus eines weiteren Substrates am gleichen Enzym kompetitiv hemmen. Werden mehrere Substrate verabreicht, die über das gleiche Cytochrom verstoffwechselt werden, kann es zu einer Sättigung der Enzym-Aktivität kommen.

Auf den Phase I-Metabolismus (Cytochrom P450-System-vermittelt) folgt der sogenannte Phase II-Metabolismus (Konjugationsreaktionen). Für einen dieser Prozesse, die Glukuronidierung, sind bisher über 30 verantwortliche Enzym-Familien identifiziert worden [9]. Das Ausmass des Einflusses von Induktion beziehungsweise Inhibition dieser Phase II-Prozesse ist jedoch noch

weit weniger untersucht, als der Einfluss des Cytochrom-Systems.

Das Permeabilitäts-Glykoprotein (Pgp) ist ein ATP-abhängiger Transporter, der Fremdstoffe aus den Zellen schleust und in vielen Geweben (zum Beispiel Darmepithel, Niere, Galle, Blut-Hirn-Schranke, Plazenta) zu finden ist [10]. Pgp spielt eine Rolle bei der Aufnahme der Medikamente aus dem Darm, deren Verteilung im Körper sowie bei der renalen und hepatischen Elimination von Wirkstoffen und deren Metaboliten. Werden ein Pgp-Substrat und ein Pgp-Inhibitor gleichzeitig verabreicht, so ist mit einer erhöhten Bioverfügbarkeit des Pgp-Substrates zu rechnen [11]. Darüber hinaus können auch Hilfsstoffe der jeweiligen Formulierung, wie zum Beispiel Emulgatoren, das Pgp hemmen [12].

In jedem Fall sollte die klinische Relevanz von theoretisch möglichen Interaktionen hinterfragt werden: werden Interaktionen in-vitro oder am Tiermodell beobachtet, so stellen sie nicht automatisch ein Problem in der Therapie dar. Klinische Fallberichte von bereits aufgetretenen Interaktionen sind in dieser Hinsicht hilfreich zur Beurteilung der Wahrscheinlichkeit einer Interaktion.

Metabolismus der Antiepileptika

Innerhalb der Gruppe der Antiepileptika haben die älteren Wirkstoffe ein höheres Potential für Interaktionen, welche die CYP-Ebene betreffen. Dies ist darauf zurückzuführen, dass bei der Synthese der neueren Antiepileptika gezielt die Möglichkeit des oxidativen Metabolismus vermieden wurde. Die Beziehung zwischen den Antiepileptika und den metabolisierenden Enzymen ist in **Tabelle 1** zusammengefasst.

Mögliche Interaktionen mit Migräne-Therapeutika

Zur Therapie der Migräne werden vor allem Triptane, Ergot-Alkaloide, Analgetika sowie Antiemetika eingesetzt. Deren Verhalten bezüglich der Cytochrome wird in den **Tabellen 3 und 4** dargestellt.

Die 5-HT_{1B/1D}-Agonisten (Triptane) gelten derzeit als die Substanzen mit der besten Wirksamkeit bei akuten Migräneattacken [13]. Auch die Mutterkornalkaloide Dihydroergotamin und Ergotamin sind bei Migräne wirksam. Allerdings ist ihre Wirksamkeit in prospektiven Studien schlecht belegt [14]. Analgetika und nicht-steroidale Antirheumatika (NSAR) sind bei der Behandlung der Migräne ebenfalls wirksam [15].

Antiemetika wie Metoclopramid oder Domperidon bessern die vegetativen Begleitsymptome und regen die zu Beginn der Migräneattacke zum Erliegen gekommene Magenperistaltik an, was zu einer besseren Resorption und Wirkung von Analgetika führt [16]. Metoclopramid hat bei Migräne ausserdem eine geringe analgetische Wirkung [16].

Tabelle 1:

Antiepileptika als Substrate von Cytochrom P450-Isoenzymen (CYPs), UGT und Pgp

	1A2	3A4/5/7	2C9	2C19	2D6	2E1	Pgp	UGT
Phenobarbital			+	++		+	+	
Primidon				++				
Phenytoin		(+)	++	++			++	+
Ethosuximid		++				+		
Mesuximid				++				
Clonazepam		+						
Carbamazepin	+	++	+			+	++	+
Oxcarbazepin ¹		+						
		(Metabolit)						
Valproinsäure ¹			+					++
Vigabatrin ¹								
Tiagabin		++						
Sultiam ¹								
Lamotrigin ¹							(+)	++
Felbamat		+				++	(+)	
Topiramat ¹								+
Gabapentin ¹								
Levetiracetam ¹								
Pregabalin ¹								

++ Hauptabbauweg

+ weiterer Abbauweg

(+) widersprüchliche Angaben, möglicherweise von Bedeutung

1 Metabolismus erfolgt nicht via Cytochrom P450-System beziehungsweise nicht in relevantem Ausmass.

Tabelle 2:

Antiepileptika als Induktoren beziehungsweise Inhibitoren von Cytochrom P450-Isoenzymen (CYPs), UGT und Pgp

	1A2	3A4/5/7	2C9	2C19	2D6	2E1	Pgp	UGT
Phenobarbital	↑↑	↑↑		↑↑	↑↑			↑↑
Primidon		↑↑	↑↑					↑↑
Phenytoin		↑↑	(↑)	(↑)				↑↑
Ethosuximid								
Mesuximid								↑
Clonazepam								
Carbamazepin	↑↑	↑↑	↑↑	↓↓			↓↓	↑
Oxcarbazepin ¹		↑↑		↓↓				↑
Valproinsäure ¹	↓	↓	↓↓	↓				↓↓
Vigabatrin ¹								
Tiagabin								
Sultiam ¹								
Lamotrigin ¹								↑
Felbamat		↑↑		↓				
Topiramat		(↑↑)		↓				
Gabapentin ¹								
Levetiracetam ¹								
Pregabalin ¹								

↑↑ starker Induktor

↑ Induktor

↓↓ starker Inhibitor

↓ Inhibitor

(↑) bzw. (↓) widersprüchliche Angaben, möglicherweise induzierend bzw. inhibierend

1 Metabolismus erfolgt nicht via Cytochrom P450-System beziehungsweise nicht in relevantem Ausmass.

Tabelle 3:

Migräne-Therapeutika als Substrate von Cytochrom P450-Isoenzymen (CYPs), UGT und Pgp

	1A2	3A4/5/7	2C9	2C19	2D6	2E1	Pgp	UGT
Sumatriptan ¹								
Zolmitriptan	++							
Rizatriptan ¹								
Eletriptan		++			+		++	
Naratriptan ¹								
Almotriptan		+			+			
Dihydroergotamin		++						
Ergotamin		++						
Metoclopramid	++				++			
Perphenazin	(+)	(+)		(+)	++			
Domperidon		++					+	
Aspirin ¹								+
Paracetamol	+	(+)			(+)	++		+
Ibuprofen			++					+
Naproxen	+		++					+
Indomethacin			++					
Tramadol					++			

++ Hauptabbauweg

+ weiterer Abbauweg

(+) widersprüchliche Angaben, möglicherweise von Bedeutung

1 Metabolismus erfolgt nicht via Cytochrom P450-System beziehungsweise nicht in relevantem Ausmass.

Tabelle 4:

Migräne-Therapeutika als Induktoren beziehungsweise Inhibitoren von Cytochrom P450-Isoenzymen (CYPs), UGT und Pgp

	1A2	3A4/5/7	2C9	2C19	2D6	2E1	Pgp	UGT
Sumatriptan								
Zolmitriptan								
Rizatriptan								
Eletriptan								
Naratriptan								
Almotriptan								
Dihydroergotamin								
Ergotamin		↓↓						
Metoclopramid					↓↓			
Perphenazin	↓				↓↓			
Domperidon								
Aspirin				(↑)		(↑)	↑	↓
Paracetamol								
Ibuprofen								↓
Naproxen								↓
Indomethacin								↓
Tramadol								

↑↑ starker Induktor

↑ Induktor

↓↓ starker Inhibitor

↓ Inhibitor

(↑) bzw. (↓) widersprüchliche Angaben, möglicherweise induzierend bzw. inhibierend

Triptane

Von den Serotonin-Agonisten (Triptane) werden *Zolmitriptan* (via CYP1A2 [17]) und *Eletriptan* (via CYP3A [18]) hauptsächlich über CYP abgebaut. Beim Metabolismus von *Naratriptan* und *Almotriptan* spielen die CYPs nur eine untergeordnete Rolle [19, 20]. *Sumatriptan* und *Rizatriptan* werden vor allem durch die Monoaminoxidase-A (MAO-A) [21] verstoffwechselt oder unverändert renal ausgeschieden [22].

Keines der Triptane scheint das Cytochrom-System zu induzieren oder zu inhibieren [19, 23].

Phenobarbital, Primidon und Carbamazepin beschleunigen durch ihre Induktion von CYP1A2 sowie CYP3A4 den Abbau von Zolmitriptan, Eletriptan sowie zu einem geringeren Ausmass auch von Almotriptan. Da Carbamazepin zusätzlich das Pgp hemmt, ist zu erwarten, dass die Eletriptan-Konzentrationen (Pgp-Substrat) durch die Summe der Effekte nicht besonders stark verändert werden. Phenytoin, Oxcarbazepin, Topiramamat und Felbamat induzieren via 3A4 den Eletriptan- sowie den Almotriptan-Abbau.

Durch die inhibierende Wirkung von Valproat auf CYP1A2 und CYP3A4 können die Konzentrationen von Zolmitriptan, Eletriptan und Almotriptan leicht ansteigen. Dies ist besonders bei Zolmitriptan relevant, da kein anderer Abbauweg zur Verfügung steht. Aus der Gruppe der Triptane sind daher am ehesten Sumatriptan, Rizatriptan und Naratriptan bei einer Komedikation mit Antiepileptika zu empfehlen.

Fallberichte zur etwaigen klinischen Relevanz dieser möglichen Interaktionen liegen aber zurzeit nicht vor.

Ergot-Alkaloide

Dihydroergotamin und *Ergotamin* werden beide über CYP3A4 abgebaut [24, 25]. Ergotamin ist zusätzlich ein Inhibitor von CYP3A4 [26].

Phenobarbital, Primidon, Phenytoin, Carbamazepin, Oxcarbazepin, Felbamat, Topiramamat induzieren CYP3A so stark, dass nur noch ca. 10% von einer Dihydroergotamin-/Ergotamin-Dosis zur Verfügung stehen.

Durch die Hemmung von CYP3A4 mit Valproat wird die Exposition mit Dihydroergotamin oder Ergotamin gesteigert. Ergotamin ist durch seine inhibitorische Wirkung auf CYP3A4 in der Lage, den Abbau von Ethosuximid, Tiagabin, Clonazepam, Carbamazepin, Oxcarbazepin und Felbamat zu verringern. Dies kann zu toxischen Plasmaspiegeln der genannten Antiepileptika führen.

Es sind jedoch keine Fälle von Interaktionen in der Literatur beschrieben. Aufgrund der Vielzahl von theoretisch möglichen Interaktionen sollte aber trotzdem auf diese Substanzgruppe bei Patienten mit chronischer Antiepileptika-Therapie möglichst verzichtet werden.

Antiemetika

Der Metabolismus von *Metoclopramid* erfolgt über CYP1A2 [27] und CYP2D6 [27]. CYP2D6 wird von Metoclopramid gehemmt [27]. Für den Abbau von *Perphenazin* ist vor allem CYP2D6 [28, 29] verantwortlich, als Nebenabbauwege gelten CYP1A2 [30], CYP2C19 [30] und CYP3A [30]. Perphenazin hemmt sowohl CYP2D6 [31] als auch CYP1A2 [31]. *Domperidon* wird über CYP3A abgebaut [32] und ist ein Substrat von Pgp [10].

Der Metabolismus von Domperidon wird von vielen Antiepileptika induziert: Phenobarbital, Primidon, Phenytoin, Carbamazepin, Oxcarbazepin, Felbamat und Topiramamat. Metoclopramid und Perphenazin werden durch Phenobarbital, Primidon sowie Carbamazepin verstärkt abgebaut. Valproat kann den Abbau von allen drei Antiemetika hemmen. Perphenazin kann den Abbau von Carbamazepin via CYP1A2 hemmen, diese Kombination sollte daher vermieden werden.

In der Literatur existieren keine Fallberichte über allfällige klinisch relevante Interaktionen dieser drei Antiemetika mit den Antiepileptika.

Analgetika

Aspirin wird in der Leber und im Plasma durch Esterasen zu Salicylat hydrolysiert und danach glukuronidiert. Das CYP-System spielt beim Aspirin-Metabolismus keine Rolle. Aspirin induziert Pgp [33]. *Paracetamol* wird durch Glukuronidierung und Sulfatierung abgebaut [34]. Der hepatotoxische Metabolit von Paracetamol entsteht unter Beteiligung der Cytochrome CYP1A2 und CYP2E1 [35, 36]. Die nicht-steroidalen Antirheumatika (NSARs) *Ibuprofen*, *Naproxen* und *Indomethacin* werden über CYP2C9 abgebaut [37-40]. Bei Naproxen ist zusätzlich CYP1A2 beteiligt [38, 39]. Tramadol ist vor allem ein Substrat von CYP2D6 [41] und wird zu einem geringeren Teil über CYP3A4 verstoffwechselt [42].

Weder Aspirin und Paracetamol noch die drei genannten NSARs oder Tramadol wirken induzierend oder inhibierend auf die Cytochrome.

Bei einer gleichzeitigen Gabe von Primidon oder Carbamazepin mit Ibuprofen, Naproxen und Indomethacin kann die Metabolisierungsrate der NSARs erhöht sein. Valproat hat auf die NSARs vermutlich den gegenteiligen Effekt. Phenobarbital kann via CYP2D6-Induktion die Plasmaspiegel von Tramadol senken. Da Aspirin Pgp induziert, können die Serumkonzentrationen der Pgp-Substrate Phenobarbital, Phenytoin, Carbamazepin erhöht sein und so eventuell toxische Plasmakonzentrationen dieser Antiepileptika auftreten.

Es existieren mehrere Fallberichte, in denen Paracetamol-Serumkonzentrationen bei Patienten unter chronischer Phenytoin-Therapie unverhältnismässig niedrig waren und dennoch eine schwere, zum Teil letale, Hepatotoxizität auftrat [43-45]. Zu Interaktionen zwischen

Antiepileptika und den ausgewählten Analgetika liegen sonst jedoch keine weiteren Fallberichte über klinisch relevante Interaktionen vor.

Migräne-Prophylaxe

Zur Prophylaxe der Migräne werden neben einigen Antiepileptika (Valproat, Topiramate) vor allem Beta-Blocker, trizyklische Antidepressiva (TCA) und Calcium-Antagonisten eingesetzt. Deren Verhalten bezüglich der Cytochrome wird in den **Tabellen 5 und 6** dargestellt.

Beta-Blocker

Propranolol wird über die Cytochrome CYP1A2 [46, 47], 2C19 [48] sowie 2D6 [46, 47] metabolisiert. *Metoprolol* wird ausschliesslich über CYP2D6 abgebaut [49]. *Nadolol* wird nicht metabolisiert, sondern unverändert ausgeschieden [50]. Propranolol hemmt CYP2D6 und Pgp.

Phenobarbital und Primidon können möglicherweise ihrerseits durch Induktion von CYP2D6 die Konzentrationen von Propranolol und Metoprolol verringern, obwohl eine Induzierbarkeit von CYP2D6 in der Literatur kontrovers diskutiert wird. Der Propranolol-Metabolismus kann durch Carbamazepin induziert und durch Valproat gehemmt werden (via CYP1A2). Durch die Hemmung des Pgp kann Propranolol die Konzentrationen von Pgp-Substraten wie Phenobarbital, Phenytoin und Carbamazepin erhöhen. Propranolol ist somit bei Epileptikern zur Migräne-Prophylaxe zu ver-

Tabelle 5:

Arzneimittel zur Migräne-Prophylaxe als Substrate von Cytochrom P450-Isoenzymen (CYPs), UGT und Pgp

	1A2	3A4/5/7	2C9	2C19	2D6	2E1	Pgp	UGT
Propranolol*	+			(+)	++			+
Metoprolol*					++			
Nadolol* ¹								
Flunarizin*					++			
Verapamil	+	+	+ (2C8)					
Clonidin ¹								
Amitriptylin	(+)	+	(+)	++	++			+

* der Wirkstoff hat in der Schweiz eine Zulassung zur Migräne-Prophylaxe

++ Hauptabbauweg

+ weiterer Abbauweg

(+) widersprüchliche Angaben, möglicherweise von Bedeutung

¹ Metabolismus erfolgt nicht via Cytochrom P450-System beziehungsweise nicht in relevantem Ausmass.

Tabelle 6:

Arzneimittel zur Migräne-Prophylaxe als Induktoren bzw. Inhibitoren von CYP P450-Isoenzymen (CYPs), UGT und Pgp

	1A2	3A4/5/7	2C9	2C19	2D6	2E1	Pgp	UGT
Propranolol*					(↑)		↑	
Metoprolol*								
Nadolol*								
Flunarizin*								
Verapamil		↓↓					↓↓	
Clonidin								
Amitriptylin				↓	↓		↓	

* der Wirkstoff hat in der Schweiz eine Zulassung zur Migräne-Prophylaxe

↑↑ starker Induktor

↑ Induktor

↓↓ starker Inhibitor

↓ Inhibitor

(↑) bzw. (↓) widersprüchliche Angaben, möglicherweise induzierend bzw. inhibierend

meiden. Von Nadolol sind keine pharmakokinetischen Interaktionen zu erwarten.

In einem Fall ist eine verringerte Valproat-Clearance bei gleichzeitiger Verabreichung von Propranolol aufgetreten [51]. Der Mechanismus konnte aber nicht geklärt werden. Andererseits konnte diese Interaktion in einer Studie mit 12 Probanden nicht reproduziert werden. Darüber hinausgehende Berichte zu klinisch relevanten Interaktionen zwischen Antiepileptika und den drei erwähnten Beta-Blockern werden in der Fachliteratur bisher nicht erwähnt.

Calcium-Antagonisten

Flunarizin und *Verapamil* gehören zu der Gruppe der Calcium-Antagonisten. Sie reduzieren einen übermäßigen Einstrom von Calcium in die Zellen. Dadurch bleibt der physiologische Tonus der Gefäßmuskelzellen erhalten oder wird wieder hergestellt. Flunarizin hat keinen Einfluss auf den Blutdruck oder die Kontraktionskraft und die Erregungsleitung des Herzens. Es kann aufgrund seiner Lipophilie auch die Blut-Hirn-Schranke penetrieren und entfaltet deshalb auch eine Wirkung im Zentralnervensystem.

Flunarizin wird über CYP2D6 abgebaut [52], während Verapamil ein Substrat verschiedener Cytochrome (CYP1A2 [53], CYP2C8 [54] und CYP3A4 [55]) ist. Die N-dealkylierten Metabolite von Verapamil sind Substrate von Pgp [10, 56]. Flunarizin beeinflusst die Cytochrome nicht, Verapamil ist jedoch ein potenter Inhibitor von 3A4 [57] sowie von Pgp [10, 56].

Mit Flunarizin sind wenig Interaktionen zu erwarten. Von den Antiepileptika ist nur Phenobarbital ein möglicher Induktor des CYP2D6, somit können Phenobarbital sowie Primidon (da Primidon teilweise zu Phenobarbital metabolisiert wird) die Flunarizin-Wirkung vermindern. Die Serum-Konzentration von Verapamil hingegen kann durch mehrere Antiepileptika reduziert werden (Phenobarbital, Primidon, Phenytoin, Carbamazepin, Oxcarbazepin, Felbamat und Topiramate). Valproat kann andererseits die Wirkung von Verapamil erhöhen.

Verapamil wiederum kann als Inhibitor von CYP3A4 und Pgp die Konzentrationen einiger Antiepileptika erhöhen (Ethosuximid, Phenytoin, Clonazepam, Carbamazepin, Oxcarbazepin, Tiagabin). Bei Carbamazepin werden akut sowohl CYP3A4 als auch Pgp gehemmt, was zu starken Konzentrations-Steigerungen führen kann. Bei chronischer Gabe ist über eine Induktion ein vermehrter Abbau der obigen Antiepileptika möglich.

In der Literatur gibt es einen Fallbericht über das Durchbrechen eines Therapie-refraktären Status epilepticus bei der Therapie mit Verapamil [58]. Erst nach Gabe des Calcium-Antagonisten konnten ausreichende Konzentrationen von Phenobarbital, Phenytoin und Valproat erreicht werden. Aufgrund der möglichen Interaktionen mit Verapamil ist für die Migräne-Prophylaxe bei Epileptikern Flunarizin vorzuziehen.

Sonstige

Clonidin wird jeweils zu 50% unverändert eliminiert und in der Leber hydroxyliert. Da bei der Hydroxylierung jedoch keine Cytochrome beteiligt sind, bestehen keine Interaktionsmöglichkeiten auf der CYP-Ebene. Clonidin ist in der Schweiz nicht zur Migräneprophylaxe zugelassen.

Amitriptylin wird durch die Cytochrome CYP2C19 [59] und CYP2D6 [59] metabolisiert. Bei höheren Dosierungen oder bei einer Komedikation mit anderen Substraten von CYP2C19 und CYP2D6 sind die metabolischen Aktivitäten dieser Enzyme gesättigt und Amitriptylin wird alternativ über CYP3A4 abgebaut [60]. Amitriptylin wirkt andererseits inhibierend auf CYP2C19 [61], CYP2D6 [61] und Pgp [62].

Der Metabolismus von Amitriptylin kann von Phenobarbital und Primidon beschleunigt werden. Durch Carbamazepin, Oxcarbazepin, Valproat, Topiramate und Felbamat wird der Amitriptylin-Abbau jedoch verzögert und höhere Serum-Konzentrationen des Antidepressivums sind die Folge. Im Falle von Carbamazepin existiert eine Untersuchung von ca. 3000 Serum-Spiegel-Bestimmungen, die die klinische Evidenz dieser Interaktion belegt [63]. In einer anderen Studie konnte jedoch gezeigt werden, dass die freien Konzentrationen der TCAs, also die pharmakologisch aktive Form, unbeeinflusst blieb [64]. Der Effekt von Antiepileptika auf Amitriptylin wurde bereits klinisch untersucht: Sowohl Carbamazepin als auch Valproat erhöhten die Wirkung von Amitriptylin und seinem aktiven Metaboliten Nortriptylin [65, 66].

Neben der pharmakokinetischen Interaktion zwischen Antiepileptika und TCAs sind jedoch auch pharmakodynamische Interaktionen beobachtet worden: so konnte gezeigt werden, dass trizyklische Antidepressiva bei der Therapie von Epileptikern jedoch vermieden werden sollten, da sie die Krampfschwelle erniedrigen können [67]. In der Schweiz hat Amitriptylin keine Zulassung zur Migräneprophylaxe, obwohl es in der Praxis häufig zu diesem Zwecke eingesetzt wird.

Schlussfolgerung

Während einer Dauermedikation mit Antiepileptika können klinisch relevante Interaktionen mit Wirkstoffen zur Migränetherapie und -prophylaxe auftreten. Patienten mit einer antiepileptischen Therapie, die zusätzlich unter Migräneattacken leiden, sollten bevorzugt mit neueren Antiepileptika eingestellt werden, da bei diesen weniger pharmakokinetische Interaktionen zu erwarten sind. Bei Gabe von Enzym-Induktoren oder -Inhibitoren wie Phenobarbital, Phenytoin, Carbamazepin und Valproat sollte die Migräne-Therapie mit den Eigenschaften der jeweiligen Antiepileptika abgestimmt werden. Wichtig ist ebenfalls, nach allfälligen Therapieumstellungen von Wirkstoffen mit Enzym-in-

duzierenden beziehungsweise -inhibierenden Eigenschaften auch entsprechende Dosisanpassungen bei den jeweiligen Enzym-Substraten vorzunehmen. Diese könnten durch Bestimmung der Medikamentenspiegel der Antiepileptika und/oder der anderen verwendeten Medikamente erleichtert werden.

Referenzen

1. Blumenfeld A. *Clinical approaches to migraine prophylaxis*. *Am J Manag Care* 2005; 11: S55-S61
2. Welch KM. *Brain hyperexcitability: the basis for antiepileptic drugs in migraine prevention*. *Headache* 2005; 45 (Suppl 1): S25-S32
3. Ottman R, Lipton RB. *Comorbidity of migraine and epilepsy*. *Neurology* 1994; 44: 2105-2110
4. Lipton RB, Ottman R, Ehrenberg BL, Hauser WA. *Comorbidity of migraine: the connection between migraine and epilepsy*. *Neurology* 1994; 44: S28-S32
5. Normann C, Hesslinger B, Bauer J et al. *Significance of hepatic cytochrome P450 enzymes for psychopharmacology*. *Nervenarzt* 1998; 69: 944-955
6. Daly AK, Cholerton S, Gregory W, Idle JR. *Metabolic polymorphisms*. *Pharmacol Ther* 1993; 57: 129-160
7. Gonzalez FJ. *Human cytochromes P450: problems and prospects*. *Trends Pharmacol Sci* 1992; 13: 346-352
8. Goodman & Gilman's *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 10th Ed. Hardman JG, Limbird LE, Goodman Gilman A (eds): New York, Chicago, San Francisco et al.: McGraw-Hill Medical Publishing Division, 2001
9. Liston HL, Markowitz JS, DeVane CL. *Drug glucuronidation in clinical psychopharmacology*. *J Clin Psychopharmacol* 2001; 21: 500-515
10. Balayssac D, Authier N, Cayre A, Coudore F. *Does inhibition of P-glycoprotein lead to drug-drug interactions?* *Toxicol Lett* 2005; 156: 319-329
11. Yu DK. *The contribution of P-glycoprotein to pharmacokinetic drug-drug interactions*. *J Clin Pharmacol* 1999; 39: 1203-1211
12. Martin-Facklam M, Burhenne J, Ding R et al. *Dose-dependent increase of saquinavir bioavailability by the pharmaceutical aid cremophor EL*. *Br J Clin Pharmacol* 2002; 53: 576-581
13. Ferrari MD, Roon KI, Lipton RB, Goadsby PJ. *Oral triptans (serotonin 5-HT_{1B/1D}) agonists) in acute migraine treatment: a meta-analysis of 53 trials*. *Lancet* 2001; 358: 1668-1675
14. Tfelt-Hansen P, Saxena PR, Dahlof C et al. *Ergotamine in the acute treatment of migraine: a review and European consensus*. *Brain* 2000; 123 (Pt 1): 9-18
15. Diener HC, Limmroth V. *Advances in pharmacological treatment of migraine*. *Expert Opin Investig Drugs* 2001; 10: 1831-1845
16. Diener HC, Brune K, Gerber WD et al. *Therapy of the acute migraine attack and migraine prophylaxis. Recommendation of the „Deutsche Migräne- und Kopfschmerz-Gesellschaft“*. *Schmerz* 2000; 14: 269-283
17. Wild MJ, McKillop D, Butters CJ. *Determination of the human cytochrome P450 isoforms involved in the metabolism of zolmitriptan*. *Xenobiotica* 1999; 29: 847-857
18. Evans DC, O'Connor D, Lake BG et al. *Eletriptan metabolism by human hepatic CYP450 enzymes and transport by human P-glycoprotein*. *Drug Metab Dispos* 2003; 31: 861-869
19. Armstrong SC, Cozza KL. *Triptans*. *Psychosomatics* 2002; 43: 502-504
20. Salva M, Jansat JM, Martinez-Tobed A, Palacios JM. *Identification of the human liver enzymes involved in the metabolism of the antimigraine agent almotriptan*. *Drug Metab Dispos* 2003; 31: 404-411
21. Dixon CM, Park GR, Tarbit MH. *Characterization of the enzyme responsible for the metabolism of sumatriptan in human liver*. *Biochem Pharmacol* 1994; 47: 1253-1257
22. Van Haarst AD, Van Gerven JM, Cohen AF et al. *The effects of moclobemide on the pharmacokinetics of the 5-HT_{1B/1D} agonist rizatriptan in healthy volunteers*. *Br J Clin Pharmacol* 1999; 48: 190-196
23. Mathew NT, Hettiarachchi J, Alderman J. *Tolerability and safety of eletriptan in the treatment of migraine: a comprehensive review*. *Headache* 2003; 43: 962-974
24. Peyronneau MA, Delaforge M, Riviere R et al. *High affinity of ergopeptides for cytochromes P450 3A. Importance of their peptide moiety for P450 recognition and hydroxylation of bromocriptine*. *Eur J Biochem* 1994; 223: 947-956
25. Horowitz RS, Dart RC, Gomez HF. *Clinical ergotism with lingual ischemia induced by clarithromycin-ergotamine interaction*. *Arch Intern Med* 1996; 156: 456-458
26. Lampen A, Christians U, Guengerich FP et al. *Metabolism of the immunosuppressant tacrolimus in the small intestine: cytochrome P450, drug interactions, and interindividual variability*. *Drug Metab Dispos* 1995; 23: 1315-1324
27. Desta Z, Wu GM, Morocho AM, Flockhart DA. *The gastroprokinetic and antiemetic drug metoclopramide is a substrate and inhibitor of cytochrome P450 2D6*. *Drug Metab Dispos* 2002; 30: 336-343
28. Jerling M, Dahl ML, Aberg-Wistedt A et al. *The CYP2D6 genotype predicts the oral clearance of the neuroleptic agents perphenazine and zuclopenthixol*. *Clin Pharmacol Ther* 1996; 59: 423-428
29. Ozdemir V, Naranjo CA, Herrmann N et al. *Paroxetine potentiates the central nervous system side effects of perphenazine: contribution of cytochrome P450 2D6 inhibition in vivo*. *Clin Pharmacol Ther* 1997; 62: 334-347
30. Olesen OV, Linnet K. *Identification of the human cytochrome P450 isoforms mediating in vitro N-dealkylation of perphenazine*. *Br J Clin Pharmacol* 2000; 50: 563-571
31. Shin JG, Soukhova N, Flockhart DA. *Effect of antipsychotic drugs on human liver cytochrome P-450 (CYP) isoforms in vitro: preferential inhibition of CYP2D6*. *Drug Metab Dispos* 1999; 27: 1078-1084
32. Ward BA, Morocho A, Kandil A et al. *Characterization of human cytochrome P450 enzymes catalyzing domperidone N-dealkylation and hydroxylation in vitro*. *Br J Clin Pharmacol* 2004; 58: 277-287
33. Flescher E, Rotem R, Kwon P et al. *Aspirin enhances multidrug resistance gene 1 expression in human Molt-4 T lymphoma cells*. *Anticancer Res* 2000; 20: 4441-4444
34. Rumack BH. *Acetaminophen hepatotoxicity: the first 35 years*. *J Toxicol Clin Toxicol* 2002; 40: 3-20
35. Manyike PT, Kharasch ED, Kalhorn TF, Slattery JT. *Contribution of CYP2E1 and CYP3A to acetaminophen reactive metabolite formation*. *Clin Pharmacol Ther* 2000; 67: 275-282
36. Chen W, Koenigs LL, Thompson SJ et al. *Oxidation of acetaminophen to its toxic quinone imine and nontoxic catechol metabolites by baculovirus-expressed and purified human cytochromes P450 2E1 and 2A6*. *Chem Res Toxicol* 1998; 11: 295-301
37. Garcia-Martin E, Martinez C, Tabares B et al. *Interindividual variability in ibuprofen pharmacokinetics is related to interaction of cytochrome P450 2C8 and 2C9 amino acid polymorphisms*. *Clin Pharmacol Ther* 2004; 76: 119-127
38. Miners JO, Coulter S, Tukey RH et al. *Cytochromes P450, 1A2, and 2C9 are responsible for the human hepatic O-demethylation of R- and S-naproxen*. *Biochem Pharmacol* 1996; 51: 1003-1008

39. Tracy TS, Marra C, Wrighton SA et al. Involvement of multiple cytochrome P450 isoforms in naproxen O-demethylation. *Eur J Clin Pharmacol* 1997; 52: 293-298
40. Nakajima M, Inoue T, Shimada N et al. Cytochrome P450 2C9 catalyzes indomethacin O-demethylation in human liver microsomes. *Drug Metab Dispos* 1998; 26: 261-266
41. Paar WD, Poche S, Gerloff J, Dengler HJ. Polymorphic CYP2D6 mediates O-demethylation of the opioid analgesic tramadol. *Eur J Clin Pharmacol* 1997; 53: 235-239
42. Klotz U. Tramadol – the impact of its pharmacokinetic and pharmacodynamic properties on the clinical management of pain. *Arzneimittelforschung* 2003; 53: 681-687
43. Suchin SM, Wolf DC, Lee Y et al. Potentiation of acetaminophen hepatotoxicity by phenytoin, leading to liver transplantation. *Dig Dis Sci* 2005; 50: 1836-1838
44. Bray GP, Harrison PM, O'Grady JG et al. Long-term anticonvulsant therapy worsens outcome in paracetamol-induced fulminant hepatic failure. *Hum Exp Toxicol* 1992; 11: 265-270
45. Minton NA, Henry JA, Frankel RJ. Fatal paracetamol poisoning in an epileptic. *Hum Toxicol* 1988; 7: 33-34
46. Masubuchi Y, Hosokawa S, Horie T et al. Cytochrome P450 isozymes involved in propranolol metabolism in human liver microsomes. The role of CYP2D6 as ring-hydroxylase and CYP1A2 as N-desisopropylase. *Drug Metab Dispos* 1994; 22: 909-915
47. Yoshimoto K, Echizen H, Chiba K et al. Identification of human CYP isoforms involved in the metabolism of propranolol enantiomers – N-desisopropylation is mediated mainly by CYP1A2. *Br J Clin Pharmacol* 1995; 39: 421-431
48. Chen Y, Ferguson SS, Negishi M, Goldstein JA. Identification of constitutive androstane receptor and glucocorticoid receptor binding sites in the CYP2C19 promoter. *Mol Pharmacol* 2003; 64: 316-324
49. Pepper JM, Lennard MS, Tucker GT, Woods HF. Effect of steroids on the cytochrome P4502D6-catalysed metabolism of metoprolol. *Pharmacogenetics* 1991; 1: 119-122
50. Morrison RA, Singhvi SM, Creasey WA, Willard DA. Dose proportionality of nadolol pharmacokinetics after intravenous administration to healthy subjects. *Eur J Clin Pharmacol* 1988; 33: 625-628
51. Nemire RE, Toledo CA, Ramsay RE. A pharmacokinetic study to determine the drug interaction between valproate and propranolol. *Pharmacotherapy* 1996; 16: 1059-1062
52. Kariya S, Isozaki S, Uchino K et al. Oxidative metabolism of flunarizine and cinnarizine by microsomes from B-lymphoblastoid cell lines expressing human cytochrome P450 enzymes. *Biol Pharm Bull* 1996; 19: 1511-1514
53. Fuhr U, Woodcock BG, Siewert M. Verapamil and drug metabolism by the cytochrome P450 isoform CYP1A2. *Eur J Clin Pharmacol* 1992; 42: 463-464
54. Busse D, Cosme J, Beaune P et al. Cytochromes of the P450 2C subfamily are the major enzymes involved in the O-demethylation of verapamil in humans. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 1995; 353: 116-121
55. Kroemer HK, Gautier JC, Beaune P et al. Identification of P450 enzymes involved in metabolism of verapamil in humans. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 1993; 348: 332-337
56. Pauli-Magnus C, von Richter O, Burk O et al. Characterization of the major metabolites of verapamil as substrates and inhibitors of P-glycoprotein. *J Pharmacol Exp Ther* 2000; 293: 376-382
57. Ma B, Prueksaritanont T, Lin JH. Drug interactions with calcium channel blockers: possible involvement of metabolite-intermediate complexation with CYP3A. *Drug Metab Dispos* 2000; 28: 125-130
58. Iannetti P, Spalice A, Parisi P. Calcium-channel blocker verapamil administration in prolonged and refractory status epilepticus. *Epilepsia* 2005; 46: 967-969
59. Venkatakrisnan K, Greenblatt DJ, von Moltke LL et al. Five distinct human cytochromes mediate amitriptyline N-demethylation in vitro: dominance of CYP 2C19 and 3A4. *J Clin Pharmacol* 1998; 38: 112-121
60. Venkatakrisnan K, Schmider J, Harmatz JS et al. Relative contribution of CYP3A to amitriptyline clearance in humans: in vitro and in vivo studies. *J Clin Pharmacol* 2001; 41: 1043-1054
61. Shin JG, Park JY, Kim MJ et al. Inhibitory effects of tricyclic antidepressants (TCAs) on human cytochrome P450 enzymes in vitro: mechanism of drug interaction between TCAs and phenytoin. *Drug Metab Dispos* 2002; 30: 1102-1107
62. Szabo D, Szabo G, Jr., Ocsovszki I et al. Anti-psychotic drugs reverse multi-drug resistance of tumor cell lines and human AML cells ex-vivo. *Cancer Lett* 1999; 139: 115-119
63. Jerling M, Bertilsson L, Sjoqvist F. The use of therapeutic drug monitoring data to document kinetic drug interactions: an example with amitriptyline and nortriptyline. *Ther Drug Monit* 1994; 16: 1-12
64. Szymura-Oleksiak J, Wyska E, Wasieczko A. Pharmacokinetic interaction between imipramine and carbamazepine in patients with major depression. *Psychopharmacology (Berl)* 2001; 154: 38-42
65. Dietrich DE, Emrich HM. The use of anticonvulsants to augment antidepressant medication. *J Clin Psychiatry* 1998; 59 (Suppl 5): 51-58; discussion 59
66. Wong SL, Cavanaugh J, Shi H et al. Effects of divalproex sodium on amitriptyline and nortriptyline pharmacokinetics. *Clin Pharmacol Ther* 1996; 60: 48-53
67. Dallos V, Heathfield K. Iatrogenic epilepsy due to antidepressant drugs. *Br Med J* 1969; 4: 80-82

Korrespondenzadresse:
Prof. Dr. med. Jürgen Drewe
Klinische Pharmakologie und Toxikologie
Universitätsspital Basel
Hebelstrasse 2
CH 4031 Basel
Tel. 0041 61 265 3848
Fax 0041 61 265 8581
juergen.drewe@unibas.ch