

Jürgen Drewe, *Klinische Pharmakologie und Toxikologie, Universitätsspital Basel*

Zusammenfassung

Antiepileptika werden bei verschiedenen Erkrankungen gemeinsam mit Antidepressiva und Neuroleptika eingesetzt: in der Therapie chronischer Schmerzsyndrome, bei der Therapie und Prophylaxe der Migräne sowie bei der Therapie der bipolaren Störungen. Da alle drei Medikamentengruppen zum Teil sehr wesentlich über enzymatische Reaktionen metabolisiert werden (Cytochrom 450-vermittelte Phase I- und Konjugations- (Phase II)-Reaktionen), ist die Frage möglicher pharmakokinetischer Interaktionen zwischen den Antiepileptika und den anderen Medikamenten relevant. Diese Arbeit gibt einen Überblick über die wichtigsten Interaktionsmöglichkeiten sowie die klinisch beobachteten relevanten Interaktionen.

Epileptologie 2006; 23: 24 – 28

Schlüsselwörter: Antiepileptika, Neuroleptika, Antidepressiva, Arzneimittelinteraktion

Interactions between Anticonvulsant and Antidepressive / Antipsychotic Drugs

Antiepileptic drugs are used together with antidepressive or antipsychotic drugs in the treatment of different disorders: in the therapy of chronic pain syndromes, in the therapy and prophylaxis of migraine and in the therapy of bipolar disorder. Since all three groups of drugs are mostly degraded by enzymatic reactions (cytochrome P450 mediated (phase I) and conjugation (phase II) reactions), the problem of potential pharmacokinetic interactions between the antiepileptic and the other drugs is important. This article gives an overview on the most important theoretically possible interaction as well as on clinically observed relevant examples of interactions.

Résumé

Le traitement de certaines maladies : les syndromes de douleurs chroniques, le traitement et la prophylaxie de la migraine ou la thérapie des troubles bipolaires, fait intervenir simultanément des antiépileptiques, des antidépresseurs et des neuroleptiques. Comme les trois groupes de médicaments sont tous métabolisés par des réactions enzymatiques, en partie même essentiellement, (réactions de phase I par voie du cytochrome 450 et réactions de conjugaison (phase II), la question d'in-

teractions pharmacocinétiques potentielles entre les antiépileptiques et les autres médicaments revêt une grande importance. Ce travail donne un aperçu des principales interactions possibles, ainsi que des interactions importantes observées dans la pratique clinique.

Einleitung

Arzneimittelinteraktionen (AI) können auftreten, wenn zwei oder mehr Wirkstoffe gleichzeitig verabreicht werden. Dabei steigt das Risiko für AI mit der Anzahl der eingesetzten Substanzen [1]. Epilepsiepatienten, die für eine erfolgreiche Anfallsprophylaxe eine Kombinationsbehandlung benötigen, oder die noch andere Begleiterkrankungen haben, sind somit einem erhöhten Risiko für AI ausgesetzt.

Neben den häufigen pharmakokinetischen AI, bei denen die Konzentration von einem oder mehreren Wirkstoffen durch die Kombinationsbehandlung verändert werden, existieren pharmakodynamische AI, wo es zu synergistischen wünschenswerten oder toxischen Wirkungen oder antagonistischer Beeinflussung der Wirkung ohne Konzentrationsveränderungen der einzelnen Wirkstoffe kommt. Im Folgenden werden nur die AI zwischen einzelnen Antiepileptika (AE) und jeweils einzelnen Neuroleptika oder Antidepressiva behandelt. AI innerhalb der drei Medikamentengruppen sind in verschiedenen Reviews bereits beschrieben worden [2, 3]. Viele AI sind zwar aufgrund des metabolischen Profils der drei Medikamentengruppen (Tabellen 1-3) theoretisch möglich, eine klinische Relevanz ist aber nur für wenige gezeigt worden [4-6]. Nur auf diese wird im Folgenden verwiesen.

Ein hohes Potenzial an pharmakokinetischen AI besitzen die enzyminduzierenden AE wie Phenytoin, Carbamazepin und Phenobarbital. Sie erhöhen den Metabolismus und führen ohne Dosisadaptation möglicherweise zu einem Wirkungsverlust. Deshalb sollten in den ersten Wochen nach Therapiebeginn unter Umständen die Plasmakonzentrationen kontrolliert werden.

Phenytoin (PHT)

Komedikation mit PHT erhöht die Clearance von Quetiapin in einer klinischen Studie auf das 5-fache [7] und vermindert signifikant die Konzentrationen von Clozapin [8], Mirtazapin [9] und von Imipramin [10]. Die Kombination von PHT mit Fluoxetin [11], Fluvoxamin oder auch Trazodon [12] erhöht andererseits ebenfalls

die PHT-Spiegel und das Risiko einer PHT-Toxizität [13] oder eines Wirkungsverlusts nach Absetzen der SSRIs [14]. Es ist aber zu beachten, dass die Kombination von PTH mit TCAs und verschiedenen Neuroleptika die Krampfschwelle und die Effektivität der AE senken kann [15, 16].

Carbamazepin (CBZ)

Carbamazepin vermindert die Haloperidol-Spiegel bis auf 15% des Ausgangswertes [17] sowie die Wirksamkeit [18]. Es vermindert den maximalen Plasmaspiegel von Aripiprazol um 75% (Produktinformation), um bis zu 50% den von Olanzapin [19, 20]. Ebenso wurden durch Komedikation mit CBZ die Plasmaspiegel der TCAs signifikant vermindert (Imipramin, Desipramin [21], Nortriptylin [22], Amitriptylin und Doxepin [23]) sowie auch von Mianserin, Citalopram [23] sowie Mir tazapin (ca. 70%) [24] und Trazodon [25]. Wird hingegen CBZ mit den Enzyminhibitoren und selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (SSRIs) Fluoxetin oder Fluvoxamin gegeben, so erhöhen sich andererseits die CBZ-Spiegel signifikant und dadurch steigt das Risiko eines malignen Serotonin-Syndromes (CBZ erhöht selber auch die Serotonin-Spiegel !) [26-28] sowie einer CBZ-Toxizität. Diese Kombinationen sollten deshalb vermieden werden. Die Kombination von CBZ mit MAO-Inhibitoren ist wegen der Gefahr einer erhöhten Toxizität (hypertensive Krise, Hyperpyrexie und Konvulsionen) kontraindiziert. Ebenfalls ist wegen erhöhter Knochenmarks- und Neurotoxizität die Kombination von CBZ und Clozapin zu meiden [29].

Phenobarbital (PB)

PB-Komedikation verminderte die Thioridazinspiegel bei 10 Patienten [30]. Andererseits verminderte sich bei dieser Kombination auch der PB-Spiegel [31]. Es gibt verschiedene Fallberichte, dass PB die Konzentrationen und Wirkung von TCAs abschwächt [32]. Es gilt aber zu beachten, dass die Kombination von PB mit TCAs und verschiedenen Neuroleptika die Krampfschwelle und die Effektivität der AE senken kann [15, 16].

Johanniskraut-Extrakte (JKE)

JKE sind nach akuter Gabe potente Inhibitoren, nach chronischer Gabe starke Induktoren verschiedener Cytochrome (siehe **Tabelle 2**). JKE vermindert die Konzentrationen und die Wirkung von Alprazolam [33]. Aufgrund der breiten induktiven Wirkung sind auch bei anderen AE Interaktionen denkbar.

Valproat (VP)

In einer kontrollierten Studie konnte gezeigt werden, dass VP die AUC von Amitriptylin und Nortriptylin signifikant erhöhte [34]. Es kann auch die Blutspiegel von Lamotrigin in den toxischen Bereich erhöhen [35]. Diese Kombination ist mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung eines „Rashes“, eines Stevens-Johnson-Syndroms (SJS) oder einer toxischen epidermalen Nekrolyse verknüpft [36].

Tabelle 1:

Antiepileptika: Abbauwege (CYPs/UGT/NAT2) und Transportproteine (Pgp)

Wirkstoff	Substrat	Inhibitor	Induktor
Carbamazepin (Tegretol®)	3A4	2C19	2C8, 3A4
Oxcarbazepin (Trileptal®)	2C19, 3A4, UGT	2C19	3A4
Phenobarbital (Luminal®)	2C19		2C19, 3A4, 2C9
Phenytoin (Phenhydan®)	2C9, 2C19		3A4
Felbamat (Taloxa®)	3A4, 2E1	2C19	3A4
Tiagabin (Gabitril®)	3A4		
Ethosuximid (Petinimid®)	3A4, 2E1		
Clonazepam (Rivotril®)	3A4, NAT2		
Topiramat (Topamax®)	UGT, renale Ausscheidung	2C19	
Lamotrigin (Lamictal®)	UGT, renale Ausscheidung		
Valproat (Depakine®)	UGT, β -Oxidation, 2A6, 2C9	2C9, 2C19, 3A4	
Levetiracetam (Keppra®)	Hydrolyse (nicht CYP), renal		
Gabapentin (Neurontin®)	unverändert renal		
Vigabatrin (Sabril®)	unverändert renal		

UGT = UDP-Glukuronosyltransferase, NAT2 = N-Azetyltransferase 2, Pgp = P-Glykoprotein

Tabelle 2:

Antidepressiva: Abbauwege (CYPs/UGT/NAT2) und Transportproteine (Pgp)

Wirkstoff	Substrat	Inhibitor	Induktor
Fluvoxamin (Floxyfral®)	1A2, 2D6, Pgp	1A2, 2C19, 3A4, 2D6, 2B6, 2C9, Pgp	
Fluoxetin (Fluctine®)	3A4, 2C9, 2C19, 2D6	2D6, 1A2, 2B6, 2C9/19, Pgp	
Sertralin (Zoloff®)	2B6, 3A4, 2C9/19	2D6, 2C19, 1A2, Pgp	
Citalopram (Seropram®)	3A4, 2C19, 2D6	2D6	
Paroxetin (Deroxat®)	2D6	2D6, 2C19	
Amitriptylin (Triptizol®)	3A4, 2C19, 2D6, UGT, 1A2, 2C9	2C19, 2D6, UGT, Pgp	
Nortriptylin (Nortrilen®)	2D6, 3A4, 2C19	2D6	
Imipramin (Tofranil®)	1A2, 3A4, 2C19, 2D6, UGT	Pgp, UGT, 2C19, 2D6	
Trimipramin (Surmontil®)	2D6, 2C9/19	Pgp	
Maprotilin (Ludimil®)	2D6, 1A2	Pgp	
Moclobemid (Aurix®)	2C19	1A2, 2C19, 2D6	
Venlafaxin (Efexor®)	2D6, 2C9/19, 3A4	2D6	Pgp
Mirtazapin (Remeron®)	2D6, 1A2, 3A4		
Buspiron (Buspar®)	3A4		
Trazodon (Trittico®)	3A4		Pgp
Johanniskraut-Extrakt (Rebalance®, Jarsin®)	?	Pgp (akut)	1A2, 3A4, 2C9/19, Pgp (chronisch)

Cytochrome, die hauptsächlich am Abbau beteiligt sind, oder die stark induziert / gehemmt werden, sind fett gedruckt.

UGT = UDP-Glukuronosyltransferase, NAT2 = N-Azetyltransferase 2; Pgp = P-Glykoprotein

Diverse

Bei 2 Patienten wurde nach Gabe von Sertralin eine Lamotrigin-Toxizität beobachtet, die vermutlich durch eine Hemmung der Lamotrigin-Glukuronidierung durch Sertralin verursacht wurde [37]. Diese Kombination ist ebenfalls mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung eines „Rashes“, eines SJS oder einer toxischen epidermalen Nekrolyse verknüpft [38].

Schlussfolgerungen

Aufgrund der Beteiligung der gleichen Cytochrome in der Leber ergeben sich theoretisch insbesondere für die Antiepileptika der ersten Generation, den Neuroleptika und Antidepressiva theoretisch viele Interaktionsmöglichkeiten. Obwohl einige dieser Interaktionen bei genauer Messung der Wirkstoffexposition wahrscheinlich nachweisbar wären, lassen die fehlenden Hinweise in der Literatur aber darauf schliessen, dass die meisten dieser Interaktionen klinisch nicht signifikant sind.

Referenzen

1. May FE, Stewart RB, Cluff LE. Drug interactions and multiple drug administration. *Clin Pharmacol Ther* 1977; 22: 322-328
2. Patsalos PN, Perucca E. Clinically important drug interactions in epilepsy: general features and interactions between antiepileptic drugs. *Lancet Neurol* 2003; 2: 347-356
3. Patsalos PN, Froscher W, Pisani F et al. The importance of drug interactions in epilepsy therapy. *Epilepsia* 2002; 43: 365-385
4. NCBI PubMed. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi>. 2006
5. Arzneimittelkompendium der Schweiz. 2006, Documed. <http://www.kompendium.ch>
6. MICROMEDEX, T., DRUG-REAX® Interactive Drug Interactions. 1974 - 2002, MICROMEDEX(R) Healthcare Series
7. Wong YW, Yeh C, Thyrum PT. The effects of concomitant phenytoin administration on the steady-state pharmacokinetics of quetiapine. *J Clin Psychopharmacol* 2001; 21: 89-93
8. Miller DD. Effect of phenytoin on plasma clozapine concentrations in two patients. *J Clin Psychiatry* 1991; 52: 23-25
9. Spaans E, van den Heuvel MW, Schnabel PG et al. Concomitant use of mirtazapine and phenytoin: a drug-drug interaction study in healthy male subjects. *Eur J Clin Pharmacol* 2002; 58: 423-429
10. Perucca E, Richens A. Interaction between phenytoin and imipramine. *Br J Clin Pharmacol* 1977; 4: 485-486
11. Shader RI, Greenblatt DJ, von Moltke LL. Fluoxetine inhibition of phenytoin metabolism. *J Clin Psychopharmacology* 1994; 14: 375-376
12. Dorn JM. A case of phenytoin toxicity possibly precipitated by trazodone. *J Clin Psychiatry* 1986; 47: 89-90
13. Woods DJ, Coulter DM, Pillans P. Interaction of phenytoin and fluoxetine. *N Z Med J* 1994; 107: 19
14. Shad MU, Preskorn SH. Drug-drug interaction in reverse: possible loss of phenytoin efficacy as a result of fluoxetine discontinuation. *J Clin Psychopharmacol* 1999; 19: 471-472
15. Brodie MJ. Drug interactions in epilepsy. *Epilepsia* 1992; 33 (Suppl 1): S13-S22
16. Dallos V, Heathfield K. Iatrogenic epilepsy due to antidepressant drugs. *Br Med J* 1969; 4: 80-82

Tabelle 3:

Neuroleptika: Abbauwege (CYPs/UGT/NAT2) und Transportproteine (Pgp)

Wirkstoff	Substrat	Inhibitor	Induktor
Haloperidol (Haldol®)	3A4, 2D6, UGT	2D6, Pgp	
Chlorpromazin (Chlorazin®)	1A2, 2D6, Pgp, UGT	2D6, Pgp	
Chlorprothixen (Truxal)	-		
Fluphenazin (Dapotum®)	2D6, 1A2	2D6, Pgp	
Levomepromazin (Nozinam®)	2D6	2D6, 3A	
Promazin (Prazine®)	1A2, 3A4, 2C19, 2C9		
Thioridazin (Melleril®)	1A2, 2D6, 3A4	2D6	
Zuclopenthixol (Clopixol®)	2D6		
Amisulprid (Solian®)	-		
Aripiprazol (Abilify®)	2D6, 3A4		
Clozapin (Leponex®)	1A2, FMO3, 3A4, 2C9/19, 2D6, UGT	2D6	
Olanzapin (Zyprexa®)	1A2, 2D6, UGT		
Quetiapin (Seroquel®)	3A4, UGT, Pgp	Epoxidhydroxylase	
Risperidon (Risperdal®)	2D6, 3A4, Pgp	2d6	
Ziprasidon (Zeldox®)	Aldehyd-Oxidase, 3A4		

Cytochrome, die hauptsächlich am Abbau beteiligt sind, oder die stark induziert / gehemmt werden, sind fett gedruckt.

UGT = UDP-Glukuronosyltransferase, NAT2 = N-Azetyltransferase 2, Pgp = P-Glykoprotein

17. Yasui-Furukori N, Kondo T, Mihara K et al. Significant dose effect of carbamazepine on reduction of steady-state plasma concentration of haloperidol in schizophrenic patients. *J Clin Psychopharmacol* 2003; 23: 435-440
18. Hesslinger B, Normann C, Langosch JM et al. Effects of carbamazepine and valproate on haloperidol plasma levels and on psychopathologic outcome in schizophrenic patients. *J Clin Psychopharmacol* 1999; 19: 310-315
19. Olesen OV, Linnet K. Olanzapine serum concentrations in psychiatric patients given standard doses: the influence of comedication. *Ther Drug Monit* 1999; 21: 87-90
20. Lucas RA, Gilfillan DJ, Bergstrom RF. A pharmacokinetic interaction between carbamazepine and olanzapine: observations on possible mechanism. *Eur J Clin Pharmacol* 1998; 54: 639-643
21. Brown CS, Wells BG, Cold JA et al. Possible influence of carbamazepine on plasma imipramine concentrations in children with attention deficit hyperactivity disorder. *J Clin Psychopharmacol* 1990; 10: 359-362
22. Brosen K, Kragh-Sorensen P. Concomitant intake of nortriptyline and carbamazepine. *Ther Drug Monit* 1993; 15: 258-260
23. Leinonen E, Lillsunde P, Laukkanen V et al. Effects of carbamazepine on serum antidepressant concentrations in psychiatric patients. *J Clin Psychopharmacol* 1991; 11: 313-318
24. Timmer CJ, Sitsen JM, Delbressine LP. Clinical pharmacokinetics of mirtazapine. *Clin Pharmacokinet* 2000; 38: 461-474
25. Romero AS, Delgado RG, Pena MF. Interaction between trazodone and carbamazepine. *Ann Pharmacother* 1999; 33: 1370
26. Spina E, Avenoso A, Pollicino AM et al. Carbamazepine coadministration with fluoxetine or fluvoxamine. *Ther Drug Monit* 1993; 15: 247-250
27. Dursun SM, Mathew VM, Reveley MA. Toxic serotonin syndrome after fluoxetine plus carbamazepine. *Lancet* 1993; 342: 442-443
28. Grimsley SR, Jann MW, D'Mello AP et al. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of fluoxetine / carbamazepine interaction. *Clin Pharmacol Ther* 1991; 49: 135
29. Rittmannsberger H. Asterixis induced by psychotropic drug treatment. *Clin Neuropharmacol* 1996; 19: 349-355
30. Ellenor GL, Musa MN, Beuthin FC. Phenobarbital-thioridazine interaction in man. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol* 1978; 21: 185-188
31. Gay PE, Madsen JA. Interaction between phenobarbital and thioridazine. *Neurology* 1983; 33: 1631-1632
32. Burrows GD, Davies B. Antidepressants and barbiturates. *Br Med J* 1971; 4: 113
33. Markowitz JS, Donovan JL, DeVane CL et al. Effect of St John's wort on drug metabolism by induction of cytochrome P450 3A4 enzyme. *Jama* 2003; 290: 1500-1504
34. Wong SL, Cavanaugh J, Shi H et al. Effects of divalproex sodium on amitriptyline and nortriptyline pharmacokinetics. *Clin Pharmacol Ther* 1996; 60: 48-53
35. Tanaka E. Clinically important pharmacokinetic drug-drug interactions: role of cytochrome P450 enzymes. *J Clin Pharm Ther* 1998; 23: 403-416.
36. Fleming J, Chetty M. Psychotropic drug interactions with valproate. *Clin Neuropharmacol* 2005; 28: 96-101
37. Kaufman KR, Gerner R. Lamotrigine toxicity secondary to sertraline. *Seizure* 1998; 7: 163-165
38. Maggs JL, Naisbitt DJ, Tetley JN et al. Metabolism of lamotrigine to a reactive arene oxide intermediate. *Chem Res Toxicol* 2000; 13: 1075-1081

Korrespondenzadresse:
Prof. Dr. med. Jürgen Drewe
Klinische Pharmakologie und Toxikologie
Universitätsspital Basel
Hebelstrasse 32
CH 4031 Basel
Tel. 0041 61 265 3848
Fax 0041 61 265 8581
juergen.drewe@unibas.ch