

Yvonne D. Zysset Aschmann, Abteilung für klinische Pharmakologie und Toxikologie, Universitätsspital Basel

Zusammenfassung

Interaktionen zwischen Antiepileptika und Zytostatika sind wichtige mögliche Komplikationen einer Therapie. Die beiden Gruppen von Medikamenten müssen in der Klinik häufig kombiniert werden. Einerseits steigt mit zunehmendem Lebensalter sowohl die Wahrscheinlichkeit, an einer Epilepsie zu erkranken, als auch das Risiko, bösartige Tumore zu entwickeln. Im Speziellen können auch der Tumor selbst oder seine Metastasen im ZNS (Zentralnervensystem) zu epileptischen Anfällen führen, welche einer Therapie bedürfen. Es gibt demnach genügend Indikationen, bei denen die beiden Medikamentenklassen gleichzeitig verabreicht werden müssen. Da es sich um Substanzklassen handelt, die eine enge therapeutische Breite aufweisen, ist es unabdingbar, die potenziellen Interaktionen zu antizipieren, um Wirkungsverlust respektive Toxizität zu vermeiden.

Epileptologie 2006; 23: 35–40

Schlüsselwörter: Antiepileptika, Zytostatika, Arzneimittelinteraktion, Cytochrome

Interactions between Antiepileptic Drugs and Chemotherapeutics

Interactions between antiepileptic and anticancer drugs are important complications of therapy. In the clinic, comedications of both drug classes are frequent. On one hand, the incidence of epilepsy and tumors increases with increasing age. On the other hand, the tumor or its metastases may lead to development of symptomatic seizures. Therefore, since both substance classes show a narrow therapeutic window, it is mandatory to anticipate potential interactions in order to avoid treatment failure or toxicity.

Résumé

Les interactions entre antiépileptiques et cytostatiques comptent parmi les complications lourdes pouvant hypothéquer une thérapie. Les deux groupes de médicaments doivent souvent être combinés dans la pratique clinique. Car non seulement l'âge augmente la probabilité à la fois d'être atteint d'une épilepsie et de développer une tumeur maligne. Il se peut en outre dans le cas particulier que la tumeur elle-même ou ses métastases provoquent dans le SNC (système nerveux

central) des crises d'épilepsie qu'il faudra traiter. Il existe donc nombre d'indications nécessitant l'administration concomitante des deux catégories de médicaments. Comme il s'agit de catégories de substances avec un spectre thérapeutique restreint, il est indispensable d'anticiper les interactions potentielles afin d'éviter une perte d'efficacité, voire même un risque de toxicité.

Antiepileptika

Vor allem die alten Antiepileptika (AE) (Carbamazepin, Ethosuximid, Phenobarbital, Phenytoin und Valproat) werden hepatisch und über Cytochrome metabolisiert. Carbamazepin, Phenytoin, Phenobarbital und Primidone wirken dabei als potente Enzyminduktoren am Cytochrom P450-System, als auch an Enzymen der Glukuryltransferasen [1] (vergleiche auch **Tabelle 1**).

Die neueren AE (Gabapentin, Levetiracetam, Vigabatrin, Felbamat, Oxcarbazepine) werden weniger hepatisch metabolisiert und bergen daher ein etwas geringeres Interaktionspotenzial.

Die **Tabellen 1-2** geben eine Übersicht darüber, über welche Abbauwege die Medikamente verstoffwechselt werden, respektive ob die Medikamente Inhibitoren oder Induktoren der Cytochrome sind.

Chemotherapeutika

Chemotherapeutika werden oft über das Cytochrom P450-System metabolisiert. Dazu gehören insbesondere Nitrosurea (Carmustine, Lomustine), Vincalkaloide, Anthracycline, Taxane, Procarbazine und Tamoxifen.

Dabei kommt dem Cytochrom P450 3A4 eine besondere Bedeutung zu, da dieses Enzym durch AE induziert werden kann, so dass es zu einer Erhöhung der Clearance und damit zu einer Verminderung der klinischen Wirksamkeit des Zytostatikums kommen kann [2]. Daneben können die Chemotherapeutika die Cytochrom P450-Isoformen (CYPs) hemmen oder induzieren, so dass mit Spiegelveränderungen bei den Antiepileptika gerechnet werden muss (vergleiche **Tabellen 3-4**).

Ein weiterer angenommener Grund für eine Interaktion zwischen Chemotherapeutika und Antiepileptika ist der Schaden an der intestinalen Schleimhaut durch die Zytostatika, so dass es zu einer veränderten Resorption der AE kommt.

Die ebenfalls in der Tumorthherapie häufig verwendeten Antikörper werden nicht über CYPs metabolisiert. Auf Grund der Substanzklasse ist hier kaum mit Interak-

Tabelle 1:

Antiepileptika als Substrate von Cytochrom P450-Isoenzymen

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

++ Hauptabbauweg

+ weiterer Abbauweg

(+) Nebenabbauweg

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

Tabelle 2:

Antiepileptika als Induktoren bzw. Inhibitoren von Cytochrom P450-Isoenzymen

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

↑↑ starker Induktor

↑ Induktor

↓↓ starker Inhibitor

↓ Inhibitor

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

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

Tabelle 3:

Chemotherapeutika als Substrate von Cytochrom P450-Isoenzymen (modifiziert nach [9])

	1A2	3A4/5/7	2C9	2C19	2D6	2E1	Pgp
Paclitaxel		+	+				+
Tamoxifen		+	+	(+)	+	+	
Cyclophosphamid		(+)	+	+			
Doxorubicin		+			+		+
Docetaxel		+					+
Etoposid	(+)	+				(+)	+
Ifosfamid		+	+	+			
Irinotecan		+					
Procarbazin		+					
Thiotepa		+					
Topotecan		+					+
Vinblastin		++			+		+
Vincristin		++					+
Dexamethason		+					+
Nitrosureas				+			
Dacarbazin	+					+	

Referenzen zu den einzelnen Cytochrom P450-Isoenzymen finden sich auf <http://www.medicine.iuplu.edu>

++ Hauptabbauweg
 + weiterer Abbauweg
 (+) Nebenabbauweg

tionen zu rechnen. Die Hormon-, respektive Rezeptor-Antagonisten werden meist renal ausgeschieden und ebenfalls kaum über Cytochrome verstoffwechselt.

Eine erniedrigte Ansprechrate der Chemotherapeutika kann auch durch eine Überexpression des P-Glycoproteins herrühren. P-Glycoprotein (Pgp) ist eine transmembranöse Pumpe, die verschiedene Stoffe wieder aus der Zelle ausschleust. Pgp ist im Hirngewebe von Patienten mit refraktärer Epilepsie einschliesslich bei Patienten mit neuroepithelialen Tumoren überexprimiert [4, 5]. Tumoren schützen sich durch eine hohe Expression von Pgp. Die meisten Medikamente, die über Cytochrom P450 3A4 verstoffwechselt werden, sind ebenfalls Substrate von Pgp. Eine Hemmung des Pgp bedeutet in diesem Fall eine verstärkte Aufnahme in die Zelle. Eine Induktion der Pumpe bedeutet, dass der Wirkstoff vermehrt aus der Zelle ausgeschleust wird, also nicht an den intrazellulären Wirkort gelangt.

Eine weitere Möglichkeit der Interaktion liegt auf der pharmakodynamischen Ebene. Dort, wo unerwünschte Medikamentenwirkungen sich unter der Kommedikation verstärken können. Ein Beispiel ist die Verstärkung der Methotrexat-Toxizität unter Phenobarbital [3].

Mögliche Medikamenteninteraktionen

A) Verminderte Wirkung von Chemotherapeutika

Vincalkaloide

Vinblastin und Vincristin werden über CYP 3A4 metabolisiert und hemmen seine Aktivität [2, 6-8]. Untersuchungen an Patienten mit Hirntumoren, die gleichzeitig enzyminduzierende Antiepileptika erhielten, zeigten, dass die Clearance von Vincristin > 60% höher war unter der Kommedikation von Phenobarbital, Phenytoin oder Carbamazepin [9]. Die gleichzeitige Verwendung dieser enzyminduzierenden AE kann somit zu einer verminderten Wirksamkeit der Chemotherapie führen.

Taxane

Paclitaxel und Docetaxel werden ebenfalls über das CYP-System abgebaut. Beide Medikamente können Cytochrom P450 3A4 sowohl akut hemmen als auch bei chronischer Gabe induzieren [10-12]. Andererseits konnte gezeigt werden, dass unter enzyminduzierender AE-Therapie die Wirksamkeit der Taxane vermindert werden kann. Eine Kommedikation kann deshalb nicht empfohlen werden. Falls dies nicht zu umgehen ist, kann eine Dosiserhöhung der Taxane bis um 50% nötig werden [13].

Tabelle 4:

Chemotherapeutika als Induktoren bzw. Inhibitoren von Cytochrom P450-Isoenzymen

	3A4/5/7	2C8	2E1	2C9	2D6	Pgp
Cyclophosphamid	↑↓					
Docetaxel	↑↓	↑				
Paclitaxel	↑↓	↑				
Tamoxifen	↑			(↓)	(↓)	↓
Dexamethason [22]	↑		↑	↑		
Cisplatin	↓					
Doxorubicin	↓				(↓)	↑
Docetaxel	↓					
Etoposid	↓					
Ifosfamid	↓					
Paclitaxel	↓					
Teniposid [29]	↓	↓				
Vinblastin	↓				(↓)	↓
Irinotecan	↓					

↑ Induktor
 ↓ Inhibitor
 (↓) schwacher Hemmer

Camptothecinanaloga

Irinotecan wird ebenfalls über Cytochrom P450 3A4 metabolisiert und die gleichzeitige Gabe von Phenytoin erniedrigte die AUC (Area Under the Curve) um bis zu 60% [14]. Das heisst, dass auch hier zur Aufrechterhaltung der Wirksamkeit eine höhere Dosis nötig wird. Dasselbe gilt auch für Topotecan.

Methotrexat

Methotrexat (MTX) wird vorwiegend an Plasmaproteine gebunden und kann durch andere Medikamente aus dieser Bindung verdrängt werden. Obwohl MTX hauptsächlich unverändert und renal ausgeschieden wird, kann es in hohen Dosen akkumulieren. Eine Untersuchung bei Kindern zeigte, dass jene, die ein enzym-induzierendes AE erhielten, über eine erhöhte Clearance von MTX verfügten [15]. Das ereignisfreie Intervall des Überlebens bei Kindern mit B-Linien lymphoblastischer Leukämie war schlechter unter denen, die solche AE erhielten [15]. Es ist allerdings fraglich, ob dieser Effekt auf die Enzyminduktion zurückzuführen ist.

Etoposid

Etoposid und auch Teniposid werden hauptsächlich über CYP3A4 verstoffwechselt. Zusätzlich scheint Teniposid möglicherweise CYP 2C8/9 und CYP3A4 schwach zu hemmen. So wurde bei einer kleinen Anzahl Kinder (6) mit ALL (Akute Lymphatische Leukämie) unter Phenytoin oder Phenobarbital eine 2-3-fach erhöhte Clearance von Teniposide gemessen. Dies ergab auch eine verminderte Wirkung der Chemotherapie unter der Anwendung von AE.

Busulphan

Unter hochdosiertem Busulphan wird im Allgemeinen eine Abschirmung mit AE empfohlen [16]. Da unter Phenytoin ein erhöhter Stoffwechsel von Busulphan gezeigt werden konnte, wird für die Anfallsprophylaxe Diazepam empfohlen. Damit konnten keine Unterschiede in der Pharmakokinetik gefunden werden [17].

B) Erhöhte Toxizität von Chemotherapeutika**Valproat**

Unter der Komedikation eines Enzymhemmers, wie zum Beispiel Valproat, muss mit einer erhöhten Toxizität der Zytostatikatherapie gerechnet werden [18]. Valproat wird hauptsächlich über drei Mechanismen verstoffwechselt: Glukuronidierung, β -Oxidation und in geringerem Ausmass über die Cytochrome CYP2C9/19 und CYP2E1. Valproat ist ein potenter Hemmer der CYP-Isoformen, hauptsächlich aber von CYP2C9, sowohl auch der Glukuronyltransferase und der Epoxidhydrase. In der Krebsbehandlung mit Fotemustine (einem Nitrosurea-Derivat), Cisplatin und Etoposide konnten bis zu dreimal mehr Knochenmarkstoxizitäten gesehen werden, wenn die Patienten gleichzeitig mit Valproat behandelt wurden. Dieser Effekt verstärkte sich unter kombinierter Chemotherapie noch zusätzlich.

C) Verminderte Aktivität von Antiepileptika

Phenytoin

Die Verabreichung von Chemotherapeutika kann den Stoffwechsel von Antiepileptika beeinflussen. So wurde unter Phenytoin zusammen mit Cisplatin oder Vinca-Alkaloiden ein verminderter Spiegel von Phenytoin festgestellt, was zu einer schlechteren Anfallskontrolle führte [19-21]. Um dieser Interaktion zu begegnen, muss die Phenytoindosis um bis zu 40% erhöht werden. Bei Beendigung der Cisplatin-Therapie muss die erhöhte Phenytoin-Dosis aber wieder nach unten angepasst werden, sonst wird dies unweigerlich zu einer Phenytoin-Toxizität führen.

Auch unter Carboplatin können reduzierte Phenytoinspiegel auftreten. Nach Gabe von Methotrexat wurden verminderte Valproinsäurespiegel gemessen. Dies ist am ehesten auf Konkurrenz an der Bindungsstelle, Verdrängung aus der Proteinbindung oder auf verminderte Absorption zurückzuführen.

Kortikosteroide

Kortikosteroide werden bei vielen Patienten mit neuroonkologischen Störungen eingesetzt. Meist wird damit die Metastase oder das den Tumor begleitende Ödem behandelt. Dexamethason ist aber ebenfalls ein potenter Enzym-Induktor und induziert CYP3A4 und schwächer CYP2B und CYP2E1 [22]. Aus diesem Grund muss die Dosis des gleichzeitig verabreichten Phenytoins nach oben adaptiert werden.

Phenytoin auf der anderen Seite erhöht den Metabolismus von Dexamethason [23]. Phenytoin und Phenobarbital verkürzen die Halbwertszeit und erhöhen die Ausscheidung von Dexamethason und Prednison. Ein engmaschiges Drug Monitoring ist in dieser Situation für alle beteiligten Medikamente dringend empfohlen.

D) Erhöhte Toxizität von Antiepileptika

Fluorouracil kann höhere Plasmaspiegel von Phenytoin verursachen [24]. Möglicherweise durch Hemmung von CYP2C9. Diese Hemmung verlangsamt den Abbau von Phenytoin, was zu Fällen von akuter Phenytoinintoxikation führte [25].

Tamoxifen kann ebenfalls zu einer erhöhten Rate von Phenytointoxizität führen. Der genaue Mechanismus ist unklar, eventuell durch Beeinflussung der von den AE verursachten Induktion.

Schlussfolgerungen

Es ist bekannt, dass die Aktivität der Taxane, Vinkalaloiden, Methotrexat, Teniposid und Camptothecinanaloga unter der Komedikation mit Antiepileptika vermindert sein kann [6, 15, 26].

Valproinsäure hemmt CYP2C9 und die Glukuronyltransferase [27]. Erhöhte Toxizität konnte zusammen mit Nitrosurea und Etoposid gesehen werden [18].

Eine verminderte Anfallskontrolle kann unter der Kombination Valproat mit Methotrexat oder unter Phenytoin zusammen mit Cisplatin oder Carmustine beobachtet werden, obwohl diese Effekte nicht über die Interaktion mit Cytochromen vermittelt sind [19-21, 28].

Das Risiko einer Phenytointoxizität erhöht sich unter der Komedikation mit Fluorouracil [24].

Eine erniedrigte Ansprechrate der Chemotherapeutika kann auch durch eine Überexpression des P-Glycoproteins herrühren.

Referenzen

1. Perucca E. Clinically relevant drug interaction with antiepileptic drugs. *Br J Clin Pharmacol* 2005; DOI:10.1111/j.1365-2125.2005.02529.x
2. Kivisto KT, Kroemer HK, Eichelbaum M. The role of human cytochrome P450 enzymes in the metabolism of anticancer agents: implications for drug interactions. *Br J Clin Pharmacol* 1995; 40: 523-530
3. Morant J. *Arzneimittelkompendium der Schweiz*. Basel: Documed AG, 2005
4. Sisodiya SM, Lin WR, Harding BN et al. Drug resistance in epilepsy: expression of drug resistance proteins in common causes of refractory epilepsy. *Brain* 2002; 125(Pt 1): 22-31
5. Dombrowski SM, Desai SY, Marroni M et al. Overexpression of multiple drug resistance genes in endothelial cells from patients with refractory epilepsy. *Epilepsia* 2001; 42: 1501-1506
6. Villikka K, Rivisto KT, Maenpaa H et al. Cytochrome P450-inducing anti-epileptics increase the clearance of vincristine in patients with brain tumors. *Clin Pharmacol Ther* 1999; 66: 589-593
7. Chan JD. Pharmacokinetic drug interactions of vinca alkaloids: summary of case reports. *Pharmacotherapy* 1998; 18: 1304-1307
8. Zhou-Pan XR, Seree E, Zhou XJ et al. Involvement of human liver cytochrome P450 3A in vinblastine metabolism: drug interactions. *Cancer Res* 1993; 53: 5121-5126
9. Vecht CJ, Wagner GL, Wilms EB. Interactions between antiepileptic and chemotherapeutic drugs. *Lancet Neurol* 2003; 2: 404-409
10. Nallani SC, Genter MB, Desai PB. Increased activity of CYP3A enzyme in primary cultures of rat hepatocytes treated with docetaxel: comparative evaluation with paclitaxel. *Cancer Chemother Pharmacol* 2001; 48: 115-122
11. Kostrubsky VE, Lewis LD, Wood SG et al. Effect of Taxol on cytochrome P450 3A and acetaminophen toxicity in cultured rat hepatocytes: comparison to dexamethasone. *Toxicol Appl Pharmacol* 1997; 142: 79-86
12. Baumhake M, Kasel D, Rao-Schymanski RA et al. Screening for inhibitory effects of antineoplastic agents on CYP3A4 in human liver microsomes. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2001; 39: 517-528

13. Chang SM, Kuhn JG, Rizzo J et al. Phase I study of paclitaxel in patients with recurrent malignant glioma: a North American Brain Tumor Consortium report. *J Clin Oncol* 1998; 16: 2188-2194
14. Murry DJ, Cherrick I, Salama V et al. Influence of phenytoin on the disposition of irinotecan: a case report. *J Pediatr Hematol Oncol* 2002; 24: 130-133
15. Relling MV, Pui CH, Sandlund JT et al. Adverse effect of anticonvulsants on efficacy of chemotherapy for acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet* 2000; 356: 285-290
16. Santos GW, Tutschka PJ, Brookmeyer R et al. Marrow transplantation for acute nonlymphocytic leukemia after treatment with busulfan and cyclophosphamide. *N Engl J Med* 1983; 309: 1347-1353
17. Hassan M, Oberg G, Bjorkholm M et al. Influence of prophylactic anti-convulsant therapy on high-dose busulphan kinetics. *Cancer Chemother Pharmacol* 1993; 33: 181-186
18. Bourg V, Lebrun C, Chichmanian RM et al. Nitroso-urea-cisplatin-based chemotherapy associated with valproate: increase of haematologic toxicity. *Ann Oncol* 2001; 12: 217-219
19. Bollini P, Riva R, Albani F et al. Decreased phenytoin level during antineoplastic therapy: a case report. *Epilepsia* 1983; 24: 75-78
20. Fincham RW, Schottelius DD. Decreased phenytoin levels in antineoplastic therapy. *Ther Drug Monit* 1979; 1: 277-283
21. Sylvester RK, Lewis FB, Caldwell KC et al. Impaired phenytoin bioavailability secondary to cisplatin, vinblastine, and bleomycin. *Ther Drug Monit* 1984; 6: 302-305
22. Liddle C, Goodwin BJ, Gorge J et al. Separate and interactive regulation of cytochrome P450 3A4 by triiodothyronine, dexamethasone, and growth hormone in cultured hepatocytes. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 2411-2416
23. Chalk JB, Ridgeway K, Brophy T et al. Phenytoin impairs the bioavailability of dexamethasone in neurological and neurosurgical patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1984; 47: 1087-1090
24. Gilbar PJ, Brodribb TR. Phenytoin and fluorouracil interaction. *Ann Pharmacother* 2001; 35: 1367-1370
25. Wakisaka S, Shimauchi M, Kaji Y et al. Acute phenytoin intoxication associated with the antineoplastic agent UFT. *Fukuoka Igaku Zasshi* 1990; 81: 192-196
26. Fetell MR, Grossman SA, Fisher JD et al. Preirradiation paclitaxel in glioblastoma multiforme: efficacy, pharmacology, and drug interactions. *New Approaches to Brain Tumor Therapy Central Nervous System Consortium. J Clin Oncol* 1997; 15: 3121-3128
27. Ethell BT, Anderson GD, Burchell B. The effect of valproic acid on drug and steroid glucuronidation by expressed human UDP-glucuronosyltransferases. *Biochem Pharmacol* 2003; 65: 1441-1449
28. Gattis WA, May DB. Possible interaction involving phenytoin, dexamethasone, and antineoplastic agents: a case report and review. *Ann Pharmacother* 1996; 30: 520-526
29. Relling MV, Aoyama T, Gonzales FJ et al. Tolbutamide and mephenytoin hydroxylation by human cytochrome P450s in the CYP2C subfamily. *J Pharmacol Exp Ther* 1990; 252: 442-447

Korrespondenzadresse:
Dr. Yvonne D. Zysset Aschmann
 Abteilung für Klinische Pharmakologie und Toxikologie
 Universitätsspital Basel,
 Hebelstr. 2
 CH 4031 Basel
 Tel. 0041 61 265 8863
 Fax 0041 61 265 8864
 yvonne.zysset@unibas.ch