



Epilepsie-Liga  
Seefeldstrasse 84  
CH-8034 Zürich

### Redaktionskommission

Christian Damsa | Genève  
Thomas Dorn | Zürich  
Jürgen Drewe | Basel  
Jean-Marc Fritschy | Zürich  
Hennric Jokeit | Zürich  
Günter Krämer | Zürich (Vorsitz)  
Klaus Meyer | Tschugg  
Margitta Seeck | Genève  
Adrian M. Siegel | Zürich  
Gabriele Wohrab | Zürich

### Beirat

Andrea Capone Mori | Aarau  
Paul-André Despland | Lausanne  
Giovanni B. Foletti | Lavigny  
Jean-Marc Fritschy | Zürich  
Regina Henggeler-Dimmler | Unterägeri  
Christian W. Hess | Bern  
Kazimierz Karbowski | Muri b. Bern  
Max Kaufmann | Basel  
Günter Krämer | Zürich  
Theodor Landis | Genève  
Christoph Pachlatko | Zürich  
Markus Schmutz | Basel  
Franco Vassella | Bremgarten  
Jean-Guy Villemure | Lausanne  
Heinz-Gregor Wieser | Zürich

### Inhalt

<b>Editorial</b>	<b>1</b>
<b>Interaktionen zwischen Antiepileptika und oralen Antidiabetika</b> <i>Manuel Haschke</i>	<b>2 – 7</b>
<b>Interaktionen zwischen Antiepileptika und kardiovaskulären Medikamenten</b> <i>Michael Bodmer</i>	<b>8 – 13</b>
<b>Interaktionen zwischen Antiepileptika und Arzneimitteln zur Therapie und Prophylaxe der Migräne</b> <i>Claudia Becker und Jürgen Drewe</i>	<b>14 – 22</b>
<b>Interaktionen zwischen Antiepileptika und Antidepressiva / Neuroleptika</b> <i>Jürgen Drewe</i>	<b>23 – 26</b>
<b>Interaktionen zwischen Antiepileptika und antiinfektiver / antiretroviraler Medikation</b> <i>Christian Zimmermann und Heike Gloede</i>	<b>27 – 31</b>
<b>Interaktionen zwischen Antiepileptika und Zytostatika</b> <i>Yvonne D. Zysset Aschmann</i>	<b>32 – 37</b>
<b>Interaktionen zwischen Antiepileptika und hormonellen Kontrazeptiva</b> <i>Andrea Jung und Günter Krämer</i>	<b>38 – 41</b>
<b>Epilepsie-Liga-Mitteilungen</b>	<b>42 – 43</b>
<b>Kongresskalender</b>	<b>44 – 46</b>



### Allgemeines

Epileptologie veröffentlicht sowohl angeforderte als auch unaufgefordert eingereichte Manuskripte über alle Themen der Epileptologie. Es werden in der Regel nur bislang unveröffentlichte Arbeiten angenommen. Die Manuskripte oder wesentliche Teile daraus dürfen auch nicht gleichzeitig anderen Zeitschriften angeboten werden oder anderweitig bereits zur Publikation angenommen worden sein. Alle Manuskripte werden zweifach begutachtet. Von den Beiträgen werden keine Sonderdrucke erstellt, sie werden jedoch als pdf-Datei zusätzlich auf der Liga-Homepage ([www.epi.ch](http://www.epi.ch)) veröffentlicht und können von dort heruntergeladen werden.

### Redaktionsanschrift

Unaufgefordert eingereichte Manuskripte (inkl. Briefe an die Herausgeber) sind zu richten an: **Frau M. Becker, Redaktion Epileptologie, Schweizerische Liga gegen Epilepsie, Seefeldstr. 84, Postfach 1084, 8034 Zürich. Tel. 043 488 67 79, Fax 043 488 67 78, e-mail: [becker@epi.ch](mailto:becker@epi.ch).**

### Hinweise zur Manuskripterstellung

Manuskripte werden nur akzeptiert, wenn sie den folgenden Kriterien entsprechen. Nicht entsprechend abgefasste Manuskripte werden vor der Begutachtung zurückgesandt.

1. **Sprache:** Neben deutsch auch englisch und französisch möglich.
2. **Schreibweise (deutsch):** Als Schreibweise gilt die deutsche Form mit „z“ und „k“ (also z.B. Karzinom), lateinische Fachtermini behalten aber ihre Schreibweise (also z. B. Arteria carotis).
3. **Form:** Der gesamte Text, einschliesslich Literaturverzeichnis, Tabellen und Abbildungslegenden, ist folgendermassen zu formatieren:
  - DIN-A4-Papier, einseitig (1 1/2- oder 2-zeilig mit max. 30 Zeilen je Seite).
  - Literaturverweise werden gemäss der Reihenfolge, in der sie im Text vorkommen, arabisch nummeriert; im Text erscheinen die Verweiszahlen in eckigen Klammern.
  - Tabellen und Abbildungen haben eine jeweils fortlaufende arabische Nummerierung.
4. **Reihenfolge:** 1. Titelblatt (ggf. inkl. Danksagung, Förderung durch Hilfe anderer oder Drittmittelfinanzierung), 2. Zusammenfassung in Deutsch und Summary in Englisch, 3. Text, 4. Literatur, 5. Tabellen, 6. Abbildungslegenden und 7. Abbildungen:
  - Das Titelblatt enthält den vollen Titel der Arbeit (deutsch und englisch), Namen und Titel der Autoren, die Kliniken bzw. Institutionen, an denen alle Autoren

arbeiten, sowie die vollständige Adresse des federführenden Autors mit Telefon- und Faxnummer sowie e-mail.

- **Zusammenfassung und englischer Abstract (mit Titel der Arbeit):** Ohne Literaturzitate und Akronyme sowie unübliche Abkürzungen (maximal 250 Wörter).
- **Text:** Dabei bei Originalarbeiten Gliederung in Einleitung, Methode (inkl. Untersuchungsmaterial, Patienten, Versuchstiere etc., ggf. auch Angabe über Einwilligung bzw. Einhaltung der Deklaration von Helsinki inkl. Votum einer Ethikkommission), Ergebnisse und Diskussion. Abkürzungen sind bei ihrem ersten Erscheinen im Text voll auszuschreiben.
- **Literaturverzeichnis:** Am Ende der Arbeit werden die Literaturstellen in der im Text zitierten Reihenfolge aufgeführt und nach untenstehendem Muster zitiert. Persönliche Mitteilungen, unveröffentlichte Befunde oder zur Publikation eingereichte Manuskripte werden nicht aufgenommen, sondern entsprechend im Text vermerkt. Zitierungen „im Druck“ bzw. „in press“ beziehen sich nur auf von einer Zeitschrift bereits angenommene Arbeiten (mit Angabe von Zeitschrift und – soweit bekannt – Band und Erscheinungsjahr. Das Zitieren von Arbeiten als „in Vorbereitung“ oder „in preparation“ ist nicht zulässig. Kongressmitteilungen können nur als zitierbare Abstracts oder Beitrag in Proceedings-Bänden berücksichtigt werden.
- **Tabellen:** Jede Tabelle steht auf einer neuen Seite und hat eine kurze erklärende Überschrift. Abkürzungen oder Zeichen sind in einer Fussnote zu erklären.
- **Abbildungslegenden:** Die Legende für jede Abbildung steht auf einer neuen Seite; alle Abkürzungen oder Zeichen sind darin zu erklären.
- **Abbildungen:** Strichzeichnungen, schattierte Zeichnungen oder Fotografien (SW oder Farbe).
- **Zitierweise:** Zeitschriftenartikel: Daoud AS, Batiha A, Abu-Ekteish F et al. Iron status: a possible risk factor for the first febrile seizure. *Epilepsia* 2002; 43: 740-743 (bei bis zu vier Autoren werden alle genannt; Abkürzungen der Zeitschriften nach der „List of Journals indexed in Index Medicus“); Bücher: Shorvon S. Status Epilepticus. Its Clinical Features and Treatment in Children and Adults. Cambridge: Cambridge University Press, 1994; Buchkapitel: Holthausen H, Tuxhorn I, Pieper T et al. Hemispherectomy in the treatment of neuronal migrational disorders. In: Kotagal P, Lüders HO (eds): *The Epilepsies. Etiologies and Prevention*. San Diego, London, Boston et al.: Academic Press, 1999: 93-102

### Was ist an die Redaktion einzureichen?

Alle Manuskripte sind inklusive Abbildungen und Tabellen in dreifacher Ausführung einzureichen. Bevorzugt wird eine elektronische Manuskripteinreichung per e-mail (Textverarbeitung: MS Word), alternativ die Zusendung von drei Ausdrucken und einer Diskette (für Abb. und Tab. ist das verwendete Programm anzugeben).

Prof. Dr. med. Jürgen Drewe



Arzneimittelinteraktionen (Wechselwirkungen zwischen verschiedenen gleichzeitig verabreichten Medikamenten) sind eine häufige und wichtige Quelle für unerwünschte Arzneimittelwirkungen: sie können einerseits in einem Wirkungsverlust bestehen oder andererseits dosisabhängig gesteigerte Wirkungen oder unerwünschte (toxische) Wirkungen bedeuten. Ein wichtiger Risikofaktor für Interaktionen ist das Lebensalter des Patienten, damit verbunden sind weitere Risikofaktoren wie die Anzahl der Begleiterkrankungen (Polymorbidität) und der verschriebenen Medikamente (Polypharmazie). Die Wahrscheinlichkeit von Interaktionen steigt zusätzlich auch mit der Anzahl der in die Behandlung des Patienten involvierten Ärzte an, die in teilweiser Unkenntnis der Medikamentenverschreibung der anderen beteiligten Ärzte (häufig ist keine umfassende Arzneimittelanamnese möglich), ihre medikamentöse Therapie beginnen [1].

Die meisten Arzneimittelinteraktionen wären vermeidbar, wenn bei der Medikamentenauswahl allein auf dokumentierte Interaktionen geachtet würde. Ursachen der (pharmakokinetischen) Interaktionen, die mit Veränderungen der Wirkstoffkonzentrationen eines oder beider beteiligten Medikamente einhergehen, sind häufig in der Beeinflussung metabolischer Enzyme (zum Beispiel der Cytochrom P450-Isoenzyme, CYPs; UDP-Glukuronyltransferasen) oder von Transportproteinen (zum Beispiel P-Glycoprotein, Pgp) zu finden. Aufgrund der Wechselwirkung auf diese Enzyme oder Transportproteine kann eine Vielzahl theoretisch möglicher oder wahrscheinlicher Interaktionen identifiziert werden. Dem steht nur eine geringe Anzahl von tatsächlich gut dokumentierten, klinisch relevanten Interaktionen gegenüber. Hier liegt unserer Meinung nach ein deutliches „Underreporting“ vor. Aus diesem Grunde sollten neue Kombinationen in der Anfangsphase gut klinisch beobachtet und unter Umständen die Medikamentenkonzentrationen der potenziell interagierenden Medikamente bestimmt werden.

Von den Medikamentengruppen zeichnen sich die enzyminduzierenden Antiepileptika, Makrolid-Antibiotika, Azol-Antimykotika, HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren (Statine), Immunmodulatoren, HIV-Protease-Inhibitoren sowie insbesondere die psychotropen Medikamente [1] durch ein nachgewiesenermaßen höheres Interaktionspotenzial aus.

Obwohl Anfallsfreiheit in der Behandlung der Epilepsie prinzipiell auch nur mit einem Medikament möglich ist, erscheint trotzdem in der Vielzahl der Fälle eine Kombinationsbehandlung angezeigt. Der ältere Epileptiker hat zusätzlich andere Begleitkrankheiten, die ihrerseits eine medikamentöse Behandlung erfordern. Die jüngere Epileptikerin wünscht schliesslich häufig eine hormonelle Kontrazeption. Auch in anderen Gebieten als der Epilepsie werden Antiepileptika meist in Kombinationstherapie eingesetzt (zum Beispiel bei chronischen Schmerzsyndromen als Ko-Analgetika oder in der Psychiatrie bei der Therapie und Prophylaxe von bipolaren Störungen).

Aus diesen Gründen versuchen im vorliegenden Heft verschiedene Autoren, die wichtigsten klinisch relevanten Interaktionen von Antiepileptika mit den Hauptmedikamenten aus wichtigen anderen therapeutischen Bereichen (Diabetes, kardiovaskuläre Erkrankungen, Migräne, psychiatrische Erkrankung, Infektionskrankheiten, Onkologie, Gynäkologie) darzustellen.

Jürgen Drewe

1. Tamblyn RM, McLeod PJ, Abrahamowicz M et al. Do too many cooks spoil the broth? Multiple physician involvement in medical management of elderly patients and potentially inappropriate drug combinations. *CMAJ* 1996; 154: 1177-1184

*Manuel Haschke, Klinische Pharmakologie und Toxikologie, Universitätsspital Basel*

### Zusammenfassung

Aufgrund gemeinsamer Eigenschaften wie hoher Proteinbindung und zum Teil gemeinsamer Abbauwege in der Leber sind bei der Kombination von Antiepileptika und oralen Antidiabetika vor allem pharmakokinetische Interaktionen zu erwarten.

Wegen der hohen Bioverfügbarkeit der meisten Antiepileptika und oralen Antidiabetika ist das Interaktionspotenzial auf Ebene der Absorption gering.

Es gibt Hinweise, dass die stark proteingebundenen oralen Antidiabetika das Antiepileptikum Phenytoin aus seiner Proteinbindung verdrängen und wegen der engen therapeutischen Breite und nicht linearen Kinetik von Phenytoin eine klinisch signifikante Interaktion verursachen können.

Phenobarbital und Carbamazepin beschleunigen durch Enzyminduktion den Abbau von Glibenclamid und Nateglinid, respektive Pioglitazon und Repaglinid. Umgekehrt verlangsamt Valproat durch Enzymhemmung den Abbau von Sulfonylharnstoffen und Nateglinid. Entsprechend kann die klinische Wirkung dieser Substanzen vermindert respektive verstärkt werden.

Viele dieser potenziellen Interaktionen wären wahrscheinlich in Form von Veränderungen der Wirkstoffexpositionen nachweisbar, da aber diese Messungen oft fehlen, können die Effekte meistens nicht quantifiziert werden. Die fehlenden Hinweise aus klinischen Studien oder Fallbeschreibungen in der Literatur lassen jedoch darauf schliessen, dass die meisten dieser Interaktionen klinisch nicht signifikant sind.

**Epileptologie 2006; 23: 2 – 7**

**Schlüsselwörter:** Antiepileptika, orale Antidiabetika, Arzneimittelinteraktion, Cytochrome, Proteinbindung

### Interactions between Anticonvulsant and Oral Hypoglycemic Drugs

Since most anticonvulsants and oral hypoglycemic drugs are extensively metabolized in the liver and many drugs of both groups are also highly bound to plasma-proteins a high rate of pharmacokinetic drug-drug interactions can be expected.

With a few exceptions anticonvulsants and oral hypoglycemic drugs are highly bioavailable with a low risk of relevant interactions on the absorption level.

There is evidence that highly protein bound oral hypoglycemic agents can displace phenytoin from its pro-

tein binding site. Due to the narrow therapeutic index and non-linear pharmacokinetics of phenytoin this may be of clinical relevance.

Phenobarbital and carbamazepine increase the elimination of glibenclamide, nateglinide, pioglitazone and repaglinide by induction of the metabolizing cytochromes. On the other hand valproic acid decreases the elimination of sulfonylurea compounds and nateglinide. Accordingly a decrease or increase of the clinical effect of these drugs can be expected.

Many of these expected drug interactions could be detected most likely by quantitative analysis of changes in drug exposure. Since quantitative data often is not available it is difficult to predict the extent of an anticipated drug interaction. On the other hand missing evidence from clinical studies or case reports in the literature suggests that most of these potential drug-drug interactions are not clinically significant.

### Résumé

En raison de leurs propriétés partagées telles qu'une forte liaison des protéines et des voies de métabolisation en partie communes dans le foie, c'est surtout en présence d'une combinaison d'antiépileptiques et d'antidiabétiques que des interactions pharmacocinétiques seront probables.

Vu la biodisponibilité élevée de la plupart des antiépileptiques et des antidiabétiques oraux, le potentiel d'interaction est faible au niveau de l'absorption.

Certains indices suggèrent que les antidiabétiques oraux fortement liés par les protéines évincent l'antiépileptique phénytoïne de sa liaison protéinique et peuvent provoquer une interaction cliniquement significative à cause du spectre thérapeutique étroit et de la cinétique non linéaire de la phénytoïne.

Le phénobarbital et la carbamazépine accélèrent par induction enzymatique la métabolisation de glibenclamide et de nateglinide, ainsi que de pioglitazone et de répaglinide. Inversement, le valproate freine par inhibition enzymatique la métabolisation de substances sulfonyluriques et de nateglinide. L'effet clinique de cette substance pourra être diminué ou renforcé en conséquence.

Beaucoup d'interactions potentielles seraient sans doute prouvables sous forme de modifications des expositions aux principes actifs, mais comme ces mesures font souvent défaut, il n'est généralement pas possible de quantifier les effets. Cependant, l'absence de références en la matière et dans les études cliniques et dans les cas décrits dans la littérature suggère que la

plupart de ces interactions sont d'une importance clinique plutôt anecdotique.

## Einleitung

Arzneimittelinteraktionen können auftreten, wenn zwei oder mehr Wirkstoffe gleichzeitig verabreicht werden. Dabei steigt das Risiko für Arzneimittelinteraktionen 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 Arzneimittel-Interaktionen ausgesetzt.

Man unterscheidet dabei zwischen pharmakokinetischen Interaktionen, wo die Konzentration von einem oder mehreren Wirkstoffen durch die Kombinations-

behandlung verändert werden, und pharmakodynamischen Interaktionen, wo es zu synergistischer oder antagonistischer Beeinflussung der pharmakologischen Wirkung ohne Veränderungen der Konzentration der einzelnen Wirkstoffe kommt.

Bei der Kombination von Antiepileptika und oralen Antidiabetika stehen vor allem die pharmakokinetischen Interaktionen im Vordergrund. Sie können die Folge sein von Änderungen bei der Absorption, der Distribution oder des Metabolismus und der Elimination der Wirkstoffe.

## Absorption

Antiepileptika mit Ausnahme von Gabapentin und die meisten oralen Antidiabetika haben eine hohe bis sehr hohe Bioverfügbarkeit (**Tabellen 1 und 2**), das

**Tabelle 1:**  
Antiepileptika

Wirkstoff	Bioverfügbarkeit (%)	Proteinbindung (%)	Substrat	Induktor	Inhibitor
<b>Carbamazepin</b> (z.B. Tegretol®)	> 90	70 – 80	<b>3A4</b>	<b>2C8, 3A4</b>	<b>2C19</b>
<b>Phenobarbital</b> (z.B. Luminal®)	70 - 90	50	<b>2C19</b>	<b>2C19, 3A4</b> <b>2C9</b>	
<b>Phenytoin</b> (z.B. Phenhydan®) (starke Variabilität)	> 90	> 90	<b>2C9, 2C19</b>	<b>3A4</b>	
<b>Valproat</b> (z.B. Depakine®)	> 90	> 90 (sättigbar)	<b>Glukuronidierung</b> <b>β-Oxidation,</b> <b>2A6, 2C9</b>		<b>2C9</b> <b>2C19, 3A4</b>
<b>Oxcarbazepin</b> (Trileptal®)	95	40	<b>2C19, 3A4,</b> <b>Glukuronidierung</b>	<b>3A4</b>	<b>2C19</b>
<b>Topiramat</b> (Topamax®)	80	15	<b>Glukuronidierung</b> <b>renal</b>	<b>3A4</b>	<b>2C19</b>
<b>Lamotrigin</b> (z.B. Lamictal®)	> 90	55	<b>Glukuronidierung</b> <b>renal</b>		
<b>Felbamat</b> (Taloxa®)	90	25	<b>3A4, 2E1</b>	<b>3A4</b>	<b>2C19</b>
<b>Tiagabin</b> (Gabitril®)	90	> 90	<b>3A4</b>		
<b>Ethosuximid</b> (Petinimid®)	> 90	nicht proteingebunden	<b>3A4</b> <b>2E1</b>		
<b>Clonazepam</b> (Rivotril®)	90	85	<b>3A4</b> <b>NAT2</b>		
<b>Levetiracetam</b> (Keppra®)	> 90	< 10	<b>Hydrolyse (nicht CYP)</b> <b>renal</b>		
<b>Gabapentin</b> (Neurontin®)	30 - 60	nicht proteingebunden	<b>unverändert renal</b>		
<b>Vigabatrin</b> (Sabril®)	> 90	nicht proteingebunden	<b>unverändert renal</b>		

**Tabelle 2:**

Orale Antidiabetika

	Wirkstoff	Bioverfügbarkeit (%)	Proteinbindung (%)	Substrat	Induktor	Inhibitor
Sulfonylharnstoffe	<b>Glimepirid</b> (Amaryl®)	100	99	<b>2C9</b>		
	<b>Gliclazid</b> (Diamicon®)	80	95	<b>2C9, 2C19</b>		
	<b>Glipizid</b> (Glibenese®)	> 90	> 95	<b>2C9</b>		
	<b>Glibornurid</b> (Glutril®)	90	90	<b>2C9</b>		
	<b>Glibenclamid</b> (Daonil®)	70 - 90	> 95	<b>2C9, 3A4</b> 2C19		<b>2C9</b> 3A4
Thiazolidindione	<b>Pioglitazon</b> (Actos®)	80	> 95	<b>2C8, 3A4</b>	3A4	
	<b>Rosiglitazon</b> (Avandia®)	99	99	<b>2C8</b> 2C9	3A4	
	<b>Repaglinid</b> (Novonorm®)	60	98	<b>2C8, 3A4</b>		
	<b>Nateglinid</b> (Starlix®)	70	> 95	<b>2C9</b> 3A4		
	<b>Metformin</b> (Glucoophage®)	50 – 60	< 10	unverändert renal		
<b>Miglitol</b> (Diastabol®)	60 – 90	< 5	unverändert renal			
	<b>Acarbose</b> (GlucoBay®) (intestinale Wirkung)	< 5		nicht CYP		

Cytochrome, die hauptsächlich am Abbau beteiligt sind, oder die stark induziert / gehemmt werden, sind fett gedruckt; CYP = Cytochrom

heisst der grösste Teil einer verabreichten Dosis erscheint im systemischen Kreislauf. Arzneistoffe mit hoher Bioverfügbarkeit sind in der Regel wenig anfällig auf Interaktionen im Bereich der Absorption und der präsystemischen Elimination und weisen meist eine geringere interindividuelle Variabilität auf als Substanzen mit tiefer Bioverfügbarkeit.

## Distribution

Nach der Absorptionsphase spielen für die Verteilung der Arzneistoffe im Körper die Fettlöslichkeit und die Proteinbindung eine wichtige Rolle. Die meisten oralen Antidiabetika mit Ausnahme von Metformin und Miglitol weisen eine sehr hohe Bindung an Plasmaproteine auf. Bei den Antiepileptika sind Phenytoin, Valproat und Tiagabin stark proteingebunden. Die Verdrängung eines stark proteingebundenen Arzneistoffes aus der Proteinbindung führt zu einer (meist passageren) Erhöhung seiner freien, pharmakologisch wirksamen Konzentration. Dies kann vor allem bei Medikamenten mit einer engen therapeutischen Breite wie Phenytoin oder Valproat von Bedeutung sein. Hinzu kommt die Tatsache, dass bei Phenytoin der Abbau und bei Val-

proat die Proteinbindung bei therapeutischen Konzentrationen sättigbar sind. Dies bedeutet, dass kleine Änderungen von Dosis, Aktivität der abbauenden Enzyme oder der Proteinbindung zu einer nicht linearen, schwer vorhersagbaren Änderung der Konzentration führen können. In einer kleinen Studie mit 17 stabil mit Phenytoin eingestellten Epilepsiepatienten verursachte die Gabe des (in der Schweiz nicht erhältlichen) Antidiabetikums Tolbutamid durch Verdrängung von Phenytoin aus der Proteinbindung einen vorübergehenden Anstieg der freien Phenytoinkonzentration um 45% [2]. Ein Einzelfallbericht beschreibt das Auftreten von klinischen Zeichen der Phenytoin-Toxizität, welche nach Absetzen von Tolbutamid vollständig regredient waren [3].

Für die in der Schweiz eingesetzten oralen Antidiabetika gibt es in der Literatur hingegen keine Hinweise auf klinisch signifikante Interaktionen mit Phenytoin oder Valproat aufgrund von Verdrängung aus der Proteinbindung [4-6].

## Metabolismus / Elimination

Die meisten Antiepileptika werden extensiv hepatisch metabolisiert, vorwiegend über die Cytochrom P450 (CYP)-Enzyme 2C9, 2C19 und 3A4 (**Tabelle 1**). Topiramate und Lamotrigin sind keine CYP-Substrate, sie werden in der Leber glukuronidiert und dann renal eliminiert. Levetiracetam wird kaum, Gabapentin und Vigabatrin werden gar nicht hepatisch abgebaut, sondern unverändert renal eliminiert. Viele Antiepileptika sind nicht nur Substrate, sondern auch Induktoren oder Hemmer von CYP-Enzymen (**Tabelle 1**). Die älteren Antiepileptika wie Phenobarbital, Carbamazepin und Phenytoin sowie Topiramate und Felbamat induzieren CYP 3A4. Carbamazepin ist zudem ein Induktor von CYP 2C8, Phenobarbital von CYP 2C9 und 2C19. Der für die Interaktion mit oralen Antidiabetika einzig relevante Hemmer ist Valproat, welches CYP 2C9 hemmt.

Mit Ausnahme von Metformin und Miglitol (Elimination unverändert renal) werden auch die oralen Antidiabetika hepatisch über CYP metabolisiert, vorwiegend über CYP 2C8, 2C9 und 3A4 (**Tabelle 2**). Die Thiazolidindione Rosiglitazon und Pioglitazon sind zusätzlich Induktoren von CYP 3A4, Glibenclamid der einzig relevante Hemmer (CYP 2C9).

Da ein Grossteil der Substanzen aus beiden Medikamentengruppen in der Leber über die gleichen CYP abgebaut wird, ergeben sich sowohl innerhalb der Gruppe der Antiepileptika als auch bei Kombination von Antiepileptika mit oralen Antidiabetika viele Interaktionsmöglichkeiten (**Tabelle 3**). Bei vielen der theoretisch möglichen Interaktionen ist aber nur einer von mehreren Abbauwegen betroffen, es stehen alternative, von der Interaktion nicht betroffene Abbauwege zur Verfügung, und die Wahrscheinlichkeit für eine klinisch signifikante Interaktion ist klein. Sind hingegen alle Abbauwege von einer Interaktion betroffen, dann steigt die Wahrscheinlichkeit für relevante Interaktionen. Die wichtigsten Wirkstoff-Kombinationen mit potenziell relevanten Interaktionen sind im Folgenden kurz beschrieben.

### Phenobarbital – Glibenclamid / – Nateglinid

#### Carbamazepin – Pioglitazon / – Repaglinid

Durch Induktion der abbauenden Enzyme beschleunigt Phenobarbital den Abbau von Glibenclamid und Nateglinid, Carbamazepin beschleunigt den Abbau von Pioglitazon und Repaglinid. Leider kann das Ausmass dieser Interaktionen wegen fehlender Daten in der Literatur nicht genauer quantifiziert werden. Es kann aber anhand einer randomisierten, plazebokontrollierten Interaktionsstudie zwischen Repaglinid und dem starken CYP 3A4-Induktor Rifampicin etwa abgeschätzt werden. Rifampicin führte zu einer signifikanten Reduktion der Fläche unter der Konzentrations-Zeitkurve (- 57%), der

maximalen Konzentration (- 41%) und der klinischen Wirkung von Repaglinid [7]. Entsprechend kann bei Kombinationen mit Phenobarbital oder Carbamazepin mit einer Verminderung der klinischen Wirkung der oben aufgeführten oralen Antidiabetika gerechnet werden.

#### Valproat – Sulfonylharnstoffe / – Nateglinid

Durch Hemmung aller am Metabolismus beteiligten Enzyme verlangsamt Valproat den Abbau von Sulfonylharnstoffen und Nateglinid. Da zudem Valproat, Sulfonylharnstoffe und Nateglinid hoch proteingebunden sind und die Proteinbindung von Valproat schon im Bereich von therapeutischen Valproatkonzentrationen sättigbar ist [8], besteht für diese Medikamentenkombinationen theoretisch ein grosses Interaktionspotential. Entsprechend ist mit einer verstärkten klinischen Wirkung sowohl von Valproat als auch der Sulfonylharnstoffe und Nateglinid zu rechnen. In der Literatur findet man aber auch hier keine Hinweise für klinisch signifikante Interaktionen im Sinne von Valproat-Intoxikationen oder relevanten Hypoglykämien [4, 5].

#### Thiazolidindione – Carbamazepin / – Tiagabin / – Clonazepam

Thiazolidindione sind dosisabhängige Induktoren von CYP3A4. Unter Troglitazon (erstes Thiazolidin auf dem Markt, wegen Hepatotoxizität nicht mehr im Handel) wurden klinisch signifikante Interaktionen mit anderen CYP3A4-Substraten (Statine, Cyclosporin) beschrieben [9-11]. Unter Pioglitazon und Rosiglitazon wurden bis jetzt keine klinisch relevanten Interaktionen beobachtet. Dies kann damit erklärt werden, dass beide Substanzen im Vergleich zu Troglitazon in viel tieferen Dosen eingesetzt werden und die resultierenden tieferen Plasmakonzentrationen nur zu einer geringen CYP3A4-Induktion führen [12].

## Schlussfolgerungen

Aufgrund der hohen Proteinbindung und des Abbaus über die gleichen Cytochrome in der Leber ergeben sich theoretisch für viele orale Antidiabetika und Antiepileptika 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.

**Tabelle 3:**

## Interaktionsmöglichkeiten Antiepileptika – Orale Antidiabetika

	Sulfonylharnstoffe		Thiazolidindione			
	Glimepirid, Gliclazid, Glipizid, Glibornurid Substrat 2C9	Glibenclamid Substrat 2C9, 3A4 2C19 Inhibitor 2C9, 3A4	Pioglitazon Substrat 2C8, 3A4 Induktor 3A4	Rosiglitazon Substrat 2C8, 2C9 Induktor 3A4	Repaglinid Substrat 3A4, 2C8	Nateglinid Substrat 2C9, 3A4
<b>Phenobarbital</b> Substrat 2C19 Induktor 2C19, 3A4 2C9		↓	↓		↓	↓
<b>Carbamazepin</b> Substrat 3A4 Induktor 2C8, 3A4 Inhibitor 2C19		↓	↓ Pioglitazon Carbamazepin	↓ Rosiglitazon Carbamazepin	↓	
<b>Phenytoin</b> Substrat 2C9, 2C19 Induktor 3A4		↓ Glibenclamid Phenytoin ↑	↓		↓	
<b>Valproat</b> Inhibitor 2C9 2C19 3A4	↑	↑		↑		↑
<b>Ethosuximid</b> Substrat 3A4, 2E1			↓ Ethosuximid	↓ Ethosuximid		
<b>Topiramat</b> Induktor 3A4 Inhibitor 2C19		↓	↓		↓	
<b>Felbamat</b> Substrat 2E1, 3A4 Induktor 3A4 Inhibitor 2C19		↓	↓ Pioglitazone Felbamat	↓ Felbamat	↓	
<b>Tiagabin</b> Substrat 3A4			↓ Tiagabin	↓ Tiagabin		
<b>Clonazepam</b> Substrat 3A4			↓ Clonazepam	↓ Clonazepam		

Pfeile bezeichnen die aufgrund der Interaktion erwartete Konzentrationsänderung des in der Spalte genannten oralen Antidiabetikums. Ist das Antiepileptikum auch von der Interaktion betroffen, ist der Wirkstoffname im Feld erwähnt.

Dicke Pfeile = alle am Abbau beteiligten Enzyme sind von der Interaktion betroffen.

Dünne Pfeile = nicht alle am Abbau beteiligten Enzyme sind von der Interaktion betroffen oder Interaktion mit schwachem Induktor/Hemmer.

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



## Referenzen

1. May FE, Stewart RB, Cluff LE. Drug interactions and multiple drug administration. *Clin Pharmacol Ther* 1977; 22: 322-328
2. Wesseling H, Mols-Thurkow I. Interaction of diphenylhydantoin (DPH) and tolbutamide in man. *Eur J Clin Pharmacol* 1975; 8: 75-78
3. Beech E, Mathur SV, Harrold BP. Phenytoin toxicity produced by tolbutamide. *Bmj* 1988; 297: 1613-1614
4. NCBI PubMed. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi>. 2006
5. Stockley IH. *Stockley's Drug Interactions*. 6 ed. London, Chicago: Pharmaceutical Press, 2002
6. *Arzneimittelkompendium der Schweiz*. 2006, Documed. <http://www.kompendium.ch>
7. Niemi M, Backman JT, Neuvonen M et al. Rifampin decreases the plasma concentrations and effects of repaglinide. *Clin Pharmacol Ther* 2000; 68: 495-500
8. Gomez Bellver MJ, Garcia Sanchez MJ, Alonso Gonzales AC et al. Plasma protein binding kinetics of valproic acid over a broad dosage range: therapeutic implications. *J Clin Pharm Ther* 1993; 18: 191-197
9. Kaplan B, Friedman G, Jacobs M et al. Potential interaction of troglitazone and cyclosporine. *Transplantation* 1998; 65: 1399-1400
10. Lin JC, Ito MK. A drug interaction between troglitazone and simvastatin. *Diabetes Care* 1999; 22: 2104-2106
11. DiTusa L, Luzier AB. Potential interaction between troglitazone and atorvastatin. *J Clin Pharm Ther* 2000; 25: 279-282
12. Sahi J, Black CB, Hamilton GA et al. Comparative effects of thiazolidinediones on in vitro P450 enzyme induction and inhibition. *Drug Metab Dispos* 2003; 31: 439-446

### Korrespondenzadresse:

**Dr. med. Manuel Haschke**

FMH Innere Medizin

Klinische Pharmakologie und Toxikologie

Universitätsspital Basel

Hebelstrasse 32

CH 4031 Basel

Tel. 0041 61 265 25 25

Fax 0041 61 265 8581

[manuel.haschke@unibas.ch](mailto:manuel.haschke@unibas.ch)

Michael Bodmer, Bereich Innere Medizin,  
Universitätsspital Basel

### Zusammenfassung

Antiepileptika bieten aufgrund ihres überwiegend hepatischen Metabolismus über Cytochrom P450-Isoenzyme zahlreiche Möglichkeiten zu pharmakokinetischen Wechselwirkungen mit kardiovaskulären Medikamenten. Dabei sind vor allem die älteren Antiepileptika wie Phenytoin oder Carbamazepin betroffen. Vor allem auch wegen ihrer pharmakokinetischen Eigenschaften mit geringem Interaktionspotenzial bieten neuere Antiepileptika wie Gabapentin, Vigabatrin oder Levetiracetam Vorteile gegenüber älteren Präparaten. Die kardiovaskulären Medikamente betreffend ist bei Kalziumantagonisten, Amiodaron, Statinen und vor allem oralen Antikoagulantien Vorsicht geboten. ACE-Hemmer, AT-II-Blocker, Betablocker oder Diuretika sind demgegenüber als relativ sicher einzustufen.

Epileptologie 2006; 23: 8 – 13

**Schlüsselwörter:** Antiepileptika, Arzneimittelinteraktion, kardiovaskuläre Medikamente, Antikoagulantien, Cytochrom P450

### Interactions between Antiepileptic and Cardiovascular Drugs

Due to their predominant hepatic metabolism by cytochrome P450 isoforms, antiepileptic drugs may cause theoretically numerous pharmacokinetic drug interactions with cardiovascular drugs. The old antiepileptics such as phenytoin and carbamazepine are shown to cause most of these interactions. Due to their low potential for drug interactions, the newer antiepileptic drugs (such as gabapentin, vigabatrine or levetiracetam) are less associated with these risks than the older drugs. From the cardiovascular drugs, calcium antagonists, amiodarone, statins and the oral anticoagulants show a higher risk for the development of drug interactions. On the other hand, ACE-inhibitors, AT-II blockers, beta blockers and diuretics seem to be safe with regard to the development of drug interactions with antiepileptic drugs.

### Résumé

En raison de leur métabolisation avant tout hépatique par voie d'isoenzymes du cytochrome P450, les antiépileptiques présentent de nombreuses possibilités

d'interactions pharmacocinétiques avec des médicaments cardiovasculaires, les principaux concernés étant les antiépileptiques des premières générations du genre phénytoïne ou carbamazépine. Les antiépileptiques plus récents de type gabapentine, vigabatrine ou lévétiracétame présentent des avantages par rapport aux produits plus anciens, notamment à cause de leurs propriétés pharmacocinétiques au potentiel d'interaction réduit. Concernant les médicaments cardiovasculaires, la prudence sera surtout de mise avec les antagonistes du calcium, l'amiodarone, les statines et par-dessus tout, les anticoagulants oraux. Les inhibiteurs de l'ACE, les AT-II-bloquants, les bêtabloquants ou les diurétiques en revanche peuvent être considérés comme relativement sûrs.

### Einführung

1971 wurde durch Janz und Schmidt [1] berichtet, dass drei Patientinnen unter antiepileptischer Therapie mit Primidon, Phenobarbital beziehungsweise einer Kombination aus Phenytoin und Phenobarbital trotz regelrechter oraler Kontrazeption schwanger wurden. Als Ursache liess sich ein beschleunigter Abbau der verabreichten Geschlechtshormone unter gleichzeitiger antiepileptischer Therapie nachweisen.

Diese Wechselwirkung zwischen Antiepileptika und oralen Kontrazeptiva ist ein bekanntes Beispiel einer unerwünschten Arzneimittelinteraktion. Das Risiko unerwünschter Wechselwirkungen im Rahmen einer Pharmakotherapie ist erhöht bei

- Polymedikation (vor allem beim älteren Menschen [2])
- eingeschränkter Organkapazität (Leber- oder Niereninsuffizienz, vor allem beim älteren Menschen)
- Applikation von Medikamenten geringer therapeutischer Breite (zum Beispiel Phenytoin, Digoxin), nicht linearer Pharmakokinetik (zum Beispiel Carbamazepin, Phenytoin, Valproat) sowie hochgradiger Proteinbindung (Phenytoin, Valproat).

Ältere Menschen sind bezüglich Wechselwirkungen besonders betroffen. Nicht nur wegen der eingeschränkten Kapazität von Leber und Niere, Arzneimittel zu verstoffwechseln respektive auszuscheiden; offenbar ist auch die pharmakodynamische Empfindlichkeit des Gehirns gegenüber Antiepileptika [3] erhöht. Erschwerend kommen die im Alter deutlich erhöhte Prävalenz kardiovaskulärer Erkrankungen und die damit verbundene Polymedikation hinzu.

Prinzipiell entstehen pharmakokinetische Wechselwirkungen zwischen Arzneimitteln aufgrund wechsel-

seitiger Beeinflussung von Resorption, Verteilung, Biotransformation und Ausscheidung. Das mit Sicherheit grösste Interaktionspotenzial geht von der gegenseitigen Beeinflussung der Biotransformation aus, auf deren Besprechung im folgenden Text fokussiert wird. Eine gegenseitige Konkurrenzierung der Plasmaproteinbindung spielt hauptsächlich bei Neubeginn respektive Zugabe entsprechend relevanter Medikamente eine Rolle.

### Pharmakokinetik relevanter Antiepileptika

Als zumeist lipophile Substanzen sind Antiepileptika gut bioverfügbar und werden vorwiegend in der Leber metabolisiert, meistens in zwei Reaktionsschritten: Phase-I-Reaktionen (Oxidation, Reduktion, Hydrolyse) und Phase-II-Reaktionen (u.a. Glukuronidierung, Sulfatierung). Der überwiegende Anteil der Phase-I-Reaktionen wird von Cytochrom P450-Isoenzymen katalysiert. Dabei lässt sich neben einer hochgradigen interindividuellen Variabilität der Enzymaktivität eine Enzymhemmung oder Enzyminduktion durch zahlreiche Medikamente nachweisen. **Tabelle 1** gibt eine Übersicht über die wichtigsten heute verwendeten Antiepileptika (adaptiert nach [4-9]) und stuft deren Potenzial ein betreffend Interaktionen mit anderen Substanzen. **Tabelle 2** zeigt die im Metabolismus von Antiepileptika und kardiovaskulären Substanzen wichtigsten Cytochrome, deren Substrate, Induktoren und Inhibitoren.

## Biotransformation relevanter kardiovaskulärer Medikamente und ihre Interaktion mit Antiepileptika

### Orale Antikoagulantien (OAK)

Orale Antikoagulantien werden über verschiedene Cytochrome gemäss **Tabelle 3** metabolisiert. Aufgrund ihrer geringen therapeutischen Breite sowie ausgeprägten Proteinbindung sind OAK einem hohen Interaktionspotenzial ausgesetzt. Phenytoin soll initial die antikoagulierende Wirkung von Warfarin verstärken, im weiteren zeitlichen Verlauf jedoch abschwächen [26, 27]. Für Felbamat wird eine Wirkungsverstärkung von Warfarin beschrieben [26]. Barbiturate und Carbamazepin beschleunigen den Abbau von Warfarin [26, 28]. Für Levetiracetam und Oxcarbazepin konnte in zwei Arbeiten keine Interaktion mit Warfarin nachgewiesen werden [29, 30]. Prinzipiell dürften sich Acenocoumarol und Phenprocoumon, was Interaktionen mit Antiepileptika angeht, ähnlich verhalten wie Warfarin.

### Thrombozytenaggregationshemmer

Acetylsalicylsäure wird nicht über Cytochrom P450 abgebaut. Clopidogrel ist ein Prodrug und wird von CYP3A4 hepatisch aktiviert. Theoretisch denkbar wäre

**Tabelle 1:**

Übersicht über Abbauwege und Interaktionspotenzial relevanter Antiepileptika

Substanz	Elimination	Interaktionspotenzial
Carbamazepin	65% CYP3A4, CYP2C8, CYP1A2, 15% UGT	gross
Clobazam [10]	CYP3A4, CYP2C19	gering
Clonazepam [11]	CYP3A4	gering
Diazepam	CYP3A4, CYP2C19	gering
Ethosuximid	CYP3A4/5/7, CYP2E1	gering
Phenobarbital	CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19	gross
Phenytoin	CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19	gross
Primidon	hepatisch zu Phenobarbital, 50% renal	gross
Valproat	40% UTG, 35% mitochondriale Oxidation, 10% CYP2C9 und CYP2C19	mittel
Felbamat	50% renal, 15% CYP3A4 und CYP2E1	mittel
Gabapentin	renal	gering
Lamotrigin [12-14]	65% UGT, 10% renal	gering
Levetiracetam [15]	renal	gering
Oxcarbazepin [16]	Prodrug, hepatisch aktiviert, 45% UGT, 45% renal	mittel
Pregabalin	90% renal	gering
Tiagabin [17,18]	CYP3A4, CYP1A2, CYP2D6, CYP2C9, CYP2A6	gering
Topiramat	70% renal	gering
Vigabatrin	renal	gering
Zonisamid	50% CYP3A4, 30% renal	gering

CYP = Cytochrom P450-Isoenzym, UGT = UDP-Glukuronyltransferase

**Tabelle 2:**

Substrate, Inhibitoren und Induktoren der relevantesten Cytochrom P450-Isoformen und UDP-Glucuronyltransferasen (UGT)

	<b>Substrate</b>	<b>Inhibitoren</b>	<b>Induktoren</b>
CYP1A2	Acenocoumarol, Carbamazepin, <i>Carvedilol</i> , <i>Propranolol</i> , <i>R-Warfarin</i>		<b>Carbamazepin</b> , <b>Phenobarbital</b> , <b>Phenytoin</b> , <b>Primidon</b>
CYP2C9	<b>Acenocoumarol</b> , <i>Bosentan</i> , Carbamazepin, <i>Carvedilol</i> , Diazepam, <i>Fluvastatin</i> , <i>Irbesartan</i> , <i>Losartan</i> , Phenobarbital, <b>Phenprocoumon</b> , Phenytoin, <i>Torasemid</i> , Valproat, <i>S-Warfarin</i>	<i>Amiodaron</i> , <i>Fluvastatin</i> Valproat	<i>Bosentan</i> , <b>Carbamazepin</b> , <b>Phenobarbital</b> , <b>Phenytoin</b> , <b>Primidon</b>
CYP2C19	Acenocoumarol, Carbamazepin, Phenobarbital, Phenytoin, <i>Propranolol</i> , Valproat	<i>Amiodaron</i> , Felbamat [19], <i>Fluvastatin</i> , Oxcarbazepin, Topiramat [19]	<b>Phenobarbital</b> , <b>Phenytoin</b> , <b>Primidon</b>
CYP3A4	<i>Amiodaron</i> , <b>Atorvastatin</b> , <i>Bisoprolol</i> , <b>Bosentan</b> , <b>Carbamazepin</b> , <i>Carvedilol</i> , <b>Clonazepam</b> , Diazepam, <b>Diltiazem</b> , <b>Dihydropyridine</b> , Ethosuximid, Felbamat, <b>Fibrate</b> , <i>Irbesartan</i> , <i>Losartan</i> , <b>Lovastatin</b> , Phenprocoumon, <b>Sildenafil</b> , <b>Simvastatin</b> , Tiagabin, <i>Verapamil</i> , Zonisamid	<i>Amiodaron</i> , <i>Atorvastatin</i> , <i>Diltiazem</i> [20], <i>Verapamil</i> [20], Valproat	<i>Bosentan</i> , <b>Carbamazepin</b> , Felbamat [19], Oxcarbazepin <b>Phenobarbital</b> , <b>Phenytoin</b> , <b>Primidon</b> , Topiramat [19]
UGT	Lamotrigin, Oxcarbazepin, Valproat, Zonisamid	Valproat	<b>Carbamazepin</b> , Lamotrigin, Oxcarbazepin, <b>Phenobarbital</b> , <b>Phenytoin</b> , <b>Primidon</b>

CYP = Cytochrom P450-Isoenzym. Kardiovaskuläre Substanzen sind kursiv gedruckt (adaptiert nach [4,21-25]). Hauptabbauwege, potente Hemmer oder Induktoren sind fett hervorgehoben.

**Tabelle 3:**

Biotransformation oraler Antikoagulantien

	<b>CYP1A2</b>	<b>CYP2C9</b>	<b>CYP2C19</b>	<b>CYP2C8</b>	<b>CYP3A4</b>
Phenprocoumon [31]		<b>x</b>		<b>x</b>	<b>x</b>
Acenocoumarol [32]	<b>x</b>	<b>x</b>	<b>x</b>		
Warfarin [33]	<b>x</b>	<b>x</b>			

CYP = Cytochrom P450-Isoenzym. Hauptabbauwege sind fett hervorgehoben.

eine verstärkte Clopidogrel-Wirkung unter dem Einfluss von CYP3A4-Induktoren sowie eine verminderte Thrombozyten-Aggregation bei Komedikation mit CYP3A4-Inhibitoren. Als klinisch relevante Interaktion beschreiben Quinn [34] und Klaassen [35] eine Phenytoin-Intoxikation bei gleichzeitiger Gabe von Ticlopidin.

### Amiodaron

Amiodaron ist Substrat von CYP2C8 und CYP3A4, der aktive Metabolit N-Desethylamiodaron ist ein Substrat von P-Glykoprotein (Pgp) und des organischen Anionenaustauschers (OATP2). Amiodaron und sein Metabolit hemmen ihrerseits einige Cytochrome (siehe **Tabelle 2**)

[23, 36]. An gesunden Freiwilligen konnte gezeigt werden, dass Amiodaron den Abbau von Phenytoin hemmt, dabei prozentual die freie Fraktion im Gleichgewicht allerdings nicht beeinflusst [37, 38]. Eine 25%-ige Dosisreduktion von Phenytoin bei gleichzeitiger Amiodaron-Applikation wird empfohlen [38]. Hinweise in der Literatur bezüglich klinisch relevanter Interaktionen zwischen Carbamazepin und Amiodaron konnten aber nicht gefunden werden [39].

### Digoxin

Digoxin wird ausschliesslich renal eliminiert und nicht hepatisch metabolisiert, ist aber ein Pgp-Substrat. Carbamazepin, Felbamat, Gabapentin, Lamotrigin, Phe-

# Neuropathische Schmerzen

bei diabetischer Polyneuropathie und postherpetischer Neuralgie

## Im Strudel des Schmerzes... ...endlich Ruhe finden

Neu

**LYRICA**<sup>®</sup>  
PREGABALIN

- *Starke und schnelle Wirkung<sup>1</sup>*
- *Verbesserte Schlafqualität<sup>1</sup>*
- *Wirksame Startdosierung 150 mg – ohne Titration*

**Referenz:** 1. Hayzenge H et al. Efficacy of pregabalin in neuropathic pain evaluated in a 12-week, randomised, double-blind, multicentre, placebo-controlled trial in fibrosic and mixed-onset regions. Pain 2005; 119: 251-263

**Gekürzte Fachinformation Lyrica<sup>®</sup> (Pregabalin):** Indikation: Neuropathische Schmerzen bei diabetischer Polyneuropathie oder postherpetischer Neuralgie, Epilepsie. Zur Zusatztherapie von partiellen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Patienten, die auf andere Antiepileptika ungenügend ansprechen. **Dosierung:** Anfangsdosis: 150 mg, vertrieht in 2 oder 3 Einzeldosen. Maximale Erhaltungsdosis: 600 mg in 2 oder 3 Einzeldosen. Dosisanpassung bei eingeschränkter Nierenfunktion. **Kontraindikationen:** Überempfindlichkeit gegenüber einem der Inhaltsstoffe.

**Vorsichtsmassnahmen:** Leber- und schwere Nierenfunktionsstörungen, Hochdruck, relative Effekte bei älteren Patienten, Schwangerschaft, Stillzeit. **Interaktionen:** Es ist unwahrscheinlich, dass Pregabalin pharmakodynamische Wechselwirkungen auslöst, es kann aber die Wirkung von Cyclosporin, Lithium und Ethanol verstärken. **Häufigste unerwünschte Wirkungen:** Schwindel, Müdigkeit, Schläfrigkeit. **Packungen:** Kapseln 25 mg; 14, 50 mg; 84, 75 mg; 14 und 50; 100 mg; 84, 150 mg; 50 und 104; 200 mg; 81, 300 mg; 56 und 168. Verkaufskategorie B. **Zulassungsinhaber:** Pfizer AG, Zürich. Weitere Angaben siehe Arzneimittel-Kompendium der Schweiz.

Pfizer AG  
Schönenmossstr. 10  
8052 Zürich

LPS 077705

# UNBESCHWERT und FREI

Als einziges  
neueres  
Antiepileptikum  
bereits bei  
Säuglingen  
(ab 1 Monat)  
zugelassen

## Trileptal® – das moderne Antiepileptikum\* ab 1 Monat<sup>1</sup>

- **hoch wirksam:** effektive Anfallskontrolle<sup>2-4</sup>
- **gute Verträglichkeit** schon bei Säuglingen ab 1 Monat<sup>2, 5-8</sup>
- **einfach anwendbar** bei Säuglingen, Kindern und Erwachsenen<sup>8-10</sup>

\* bei partieller Epilepsie mit oder ohne sekundärer Generalisation bei generalisierten tonisch-klonischen Anfällen

1 Pira-Garza JF, et al. Oxcarbazepine as adjunctive therapy is effective and safe in infants and very young children with inadequately controlled partial seizures.

2 Bill PA, et al. A double-blind controlled clinical trial of oxcarbazepine versus phenytoin in adults with previously untreated epilepsy. *Epilepsy Res* 1997; 27: 195-204

3 Beydoun A, et al. Oxcarbazepine monotherapy for partial onset seizures. *Neurology* 2000; 54: 2245-2251

4 Zsótér A, et al. Long-term retention rates of the newer antiepileptic drugs in childhood onset epilepsies difficult to treat. *Neuropediatrics* 2004; 35: 60 (abstract)

5 Albani F, et al. Immediate (overnight) switching from carbamazepine to oxcarbazepine monotherapy is equivalent to a progressive switch. *Seizure* 2004; 13: 254-263

6 Ikenkainen KI, et al. Comparison of oxcarbazepine and carbamazepine: a double-blind study. *Epilepsy Res* 1987; 1: 284-289

7 Dam M, et al. A double-blind study comparing oxcarbazepine and carbamazepine in patients with newly diagnosed previously untreated epilepsy. *Epilepsy Res* 1989; 3: 70-76

8 Guerrero MM, et al. A double-blind controlled trial of oxcarbazepine versus phenytoin in children and adolescents with epilepsy. *Epilepsy Res* 1997; 27: 205-213

9 Schmitt D, et al. Recommendations on the clinical use of oxcarbazepine in the treatment of epilepsy: a consensus view. *Acta Neurol Scand* 2001; 104: 167-170

10 Arzneimittel-Kompendium der Schweiz 2006, [www.kompendium.ch](http://www.kompendium.ch)

**Z:** Oxcarbazepin, Filmtabletten mit Bruchkerbe zu 150 mg, 300 mg und 600 mg. Orale Suspension 60 mg/ml. **I:** Behandlung von partiellen Anfällen mit oder ohne sekundär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen und generalisierten tonisch-klonischen Anfällen, bei Erwachsenen und bei Kindern im Alter von 1 Monat oder älter. **D:** Mono- oder Kombinationstherapie. Filmtabletten und orale Suspension sind bei gleicher Dosierung austauschbar. Auf 2 Einzeldosen verteilt einnehmen. Erwachsene: 600-2400 mg/d. Kinder ab 1 Monat: 8-10 mg/kg/d. Wenn klinisch indiziert, kann die Tagesdosis bei Kindern in Abständen einer Woche in Schritten von höchstens 10 mg/kg/d bis zu einer max. Tagesdosis von 60 mg/kg/d gesteigert werden. Detaillierte Informationen zur Dos.: s. Kompendium. **RI:** Überempfindlichkeit gegenüber Oxcarbazepin oder einen der Hilfsstoffe. **VM:** Überempfindlichkeitsreaktionen auf Carbamazepin. Über schwere Hautreaktionen einschliesslich Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse (arzneimittelinduziertes Lyell's Syndrom) und Erythema multiforme wurde in sehr seltenen Fällen berichtet. Multi-Organ Hypersensitivitätsreaktionen traten in engem zeitlichem Zusammenhang mit dem Beginn der Behandlung mit Trileptal auf. Es liegen nur wenige Berichte vor und das Beschwerdebild dieser Störung war sehr variabel. Besonders bei älteren Patienten, bei vorbestehender renaler Erkrankung, vorbestehendem niedrigem Natriumspiegel und bei gleichzeitiger Behandlung mit Natriumspiegel senkenden Arzneimitteln oder nichtsteroidalen Antirheumatika, bei Hyponatriämie: Serumnatriumspiegel vor der Behandlung bestimmen, danach nach etwa zwei Wochen und dann während drei Monaten der Behandlung monatlich. Bei Herzinsuffizienz regelmässige Gewichtskontrolle, um das Auftreten einer Flüssigkeitsretention festzustellen. Vorsicht bei vorbestehender Störung der Reileitung am Herzen. Leberfunktionsstörung. Abrupter Behandlungsabbruch. Hormonelle Kontrazeptiva, Alkohol. **IA:** Hemmt CYP2C19, induziert CYP3A4 und CYP3A5. Hormonale Kontrazeptiva. Andere Antiepileptika. Lithium. **UW:** Sehr häufig: Müdigkeit, Benommenheit, Schwächegefühl, Kopfschmerzen, Schläfrigkeit, Doppelsehen, Übelkeit, Erbrechen, Schwindel. Häufig: Asthenie, körperliche Unruhe, Selb-Abkühlbarkeit, Gedächtnisstörung, Apathie, Alaxie, Verwirrtheit, Depression, Nyktagnus, Aufmerksamkeitsstörung, Tremor, Lebhafte Akrie, Alopezie, Exanthem, verschwommenes Sehen, Sehstörungen, Verstopfung, Durchfall, Bauchschmerzen, verminderter Appetit, Hyponatriämie, erhöhte Blutharnsäure. Gelegentlich: Urticaria, Leukopenie, Zunahme der Transaminasen und/oder alkalischen Phosphatase. Sehr seltene: Angioödem, Multi-Organ-Hypersensitivität, schwere allergische Reaktionen einschliesslich Stevens-Johnson-Syndrom, systemischer Lupus erythematoses, Arrhythmie, Thrombozytopenie, Hepatitis, symptomatische Hyponatriämie. Seltene/sehr seltene unerwünschte Wirkungen: s. Kompendium. **P:** Filmtabletten zu 150 mg: 50°; zu 300 mg: 50° und zu 600 mg: 50°. Orale Suspension zu 60 mg/ml: 100 ml\*, 250 ml\*, Verkaufskategorie B. <sup>\*Kassenzulässig</sup>

nobarbital, Phenytoin und Valproat sind ebenfalls Pgp-Substrate [40] und könnten über kompetitive Hemmung des intestinalen Pgp einen Anstieg des Digoxin-Plasmaspiegels bewirken. Allerdings zeigte Rameis [41], dass bei Komedikation von Phenytoin und Digoxin deutlich erniedrigte Digoxin-Plasmaspiegel resultierten, wobei der Mechanismus nicht erklärt wurde. Für Tiagabin und Digoxin [42] liessen sich keine Interaktionen nachweisen. Bezüglich Carbamazepin, Felbamat, Gabapentin, Lamotrigin, Phenobarbital und Valproat liessen sich in der Literatur keine Interaktionen mit Digoxin finden.

### Kalziumantagonisten

Diltiazem wird über CYP3A4 abgebaut und ist ein Pgp-Substrat [43]. Die Dihydropyridine (unter anderem Amlodipin, Felodipin, Nicardipin, Nifedipin, Nilvadipin, Nimodipin, Nisoldipin und Nitrendipin) werden ebenfalls über CYP3A4 metabolisiert [44]. Zusätzlich sind Nifedipin, Nitrendipin und Felodipin Inhibitoren von Pgp. Eine abgeschwächte antihypertensive Wirkung bei gleichzeitiger Applikation von CYP3A4-Induktoren wurde für Nilvadipin und Carbamazepin beschrieben [45]. Für Nimodipin wurde eine ausgeprägte Reduktion der Plasmaspiegel bei gleichzeitiger Gabe von Carbamazepin, Phenytoin oder Phenobarbital [46] gemessen. Für Oxcarbazepin wurde eine geringe Senkung des Felodipin-Plasmaspiegels nachgewiesen [16]. Da Verapamil über verschiedene Cytochrome (CYP1A2, CYP2C8 und CYP3A4) abgebaut wird, sollten ähnliche Effekte wie bei den Dihydropyridinen tendenziell weniger erwartet werden, da die Effekte auf eines der Cytochrom-Isoenzyme durch die Wirkung der anderen kompensiert werden könnten. Verapamil und Diltiazem sind schliesslich zusätzlich Hemmer von CYP3A4 und können damit den Abbau von Carbamazepin verlangsamen [47, 48].

### Angiotensin-Converting-Enzyme-Inhibitoren (ACEIs)

Die meisten ACEIs (unter anderem Benazepril, Cilazapril, Fosinopril, Perindopril, Quinapril, Ramipril) sind Prodrugs, die selber inaktiv sind und in der Leber in die aktive Form umgewandelt (Ausnahmen: Captopril, Enalaprilat und Lisinopril) und vorwiegend renal ausgeschieden werden. Trotz wachsender Evidenz, dass die Prodrugs CYP3A4-abhängig aktiviert werden [22], wurden ACEIs bisher generell nicht mit klinisch relevanten Interaktionen assoziiert.

### Angiotensin II-Rezeptor-Blocker

Nur Losartan (Abbau vor allem über CYP3A4 und CYP2C9) und Irbesartan (Abbau vor allem über CYP3A4

und CYP2C9) werden relevant über Cytochrome verstoffwechselt [49, 50]. Phenobarbital reduziert die Plasmaspiegel von Losartan respektive seines aktiven Metaboliten E-3174 signifikant [21]. Somit könnten die Cytochrome-induzierenden Antiepileptika die blutdrucksenkende Wirkung von Losartan und Irbesartan beeinträchtigen.

### Betablocker

Die meisten eher lipophilen Betablocker (Bisoprolol, Metoprolol, Timolol und Carvedilol) werden über CYP2D6 metabolisiert. Propranolol wird zusätzlich über CYP2C19 [22], Carvedilol über CYP1A2, CYP3A4, CYP2C9 und CYP2E1 [51] sowie Bisoprolol über CYP3A4 [52] verstoffwechselt. Nadolol, Atenolol und Sotalol werden vor allem renal eliminiert. Aufgrund der dominanten Rolle von CYP2D6 sowie der verschiedenen möglichen Abbauewege der Einzelsubstanzen ist mit einer relevanten Interaktion zwischen Betablockern und Antiepileptika nicht zu rechnen.

### Diuretika

Thiazide (zum Beispiel Hydrochlorothiazid, Chlortalidon, Metolazon) werden renal ausgeschieden. Schleifendiuretika (zum Beispiel Furosemid, Piretanid, Bumetanid, Torasemid) werden sowohl hepatisch metabolisiert als auch renal sezerniert [53, 54]. Klinisch relevante Interaktionen mit Antiepileptika sind aufgrund der fehlenden Abhängigkeit vom Cytochrom P450-System nicht zu erwarten.

### Statine (HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren)

Simvastatin, Atorvastatin, Lovastatin und in geringer Masse Fluvastatin werden über CYP3A4, Fluvastatin zudem über CYP2C9 und CYP2C8 abgebaut [55, 56]. Pravastatin [56], Pitavastatin [57] und Rosuvastatin [58] sollen nicht oder nur unwesentlich vom Cytochrom P450-System metabolisiert werden. Lovastatin, Simvastatin, Atorvastatin und Fluvastatin wurden *in-vitro* als Inhibitoren von CYP2C8 identifiziert [59]. Fluvastatin hemmt zudem CYP2C9 [60].

Für Phenytoin wurde eine abgeschwächte Lipidsenkung unter gleichzeitiger Therapie mit Atorvastatin und Simvastatin dokumentiert [61]. Carbamazepin vermochte die Plasmaspiegel von Simvastatin stark zu senken [62]. Aus pharmakologischer Sicht würde also der Verwendung von Pravastatin, Pitavastatin oder Rosuvastatin bei gleichzeitiger Applikation Cytochrom P450-induzierender Antiepileptika der Vorzug gegeben.

## Fibrate

Bezafibrat, Gemfibrozil, Clofibrat, Fenofibrat und Ciprofibrat werden zumindest teilweise über CYP3A4 abgebaut und renal ausgeschieden [63]. Obwohl prinzipiell möglich, konnten in der Literatur keine Interaktionen mit CYP3A4-induzierenden Antiepileptika gefunden werden.

## Bosentan und Sildenafil

Beide Medikamente werden zur Behandlung der pulmonal arteriellen Hypertonie eingesetzt. Sildenafil wird vor allem über CYP3A4 und zu einem geringeren Anteil, wahrscheinlich klinisch nicht relevant [64], über CYP2C9 metabolisiert [65].

Bosentan wird über CYP3A4 und CYP2C9 abgebaut und ist ein Induktor dieser beiden Enzyme. Für Warfarin konnte eine Wirkungseinbusse unter Bosentan-Therapie nachgewiesen werden [66]. Obwohl nicht beschrieben, sind Interaktionen von Sildenafil und Bosentan mit CYP3A4- und CYP2C9-induzierenden Antiepileptika denkbar und wahrscheinlich.

## Schlussfolgerungen

Vor allem die älteren Antiepileptika bieten aufgrund ihres Lebermetabolismus sowie ihrer Eigenschaften als Induktoren wichtiger Cytochrom P450-Isoenzyme ein hohes Mass an möglichen Interaktionen mit verschiedenen Klassen kardiovaskulärer Medikamente. Aus diesem Grunde sind engmaschige Kontrollen der partiellen Thromboplastinzeit (Quick, INR) bei unverzichtbarer gleichzeitiger Applikation oraler Antikoagulantien mit Carbamazepin, Phenytoin, Primidon oder Phenobarbital Pflicht.

Potenziell interagierende kardiovaskuläre Medikamente sind neben den OAK Statine, Kalziumantagonisten, Fibrate oder auch Sildenafil. Weniger Gefahrenpotenzial bezüglich Interaktionen mit Antiepileptika bergen ACE-Hemmer, AT-II-Antagonisten, Diuretika sowie die kardioselektiven Betablocker.

## Referenzen

1. Janz D, Schmidt D. Letter: Anti-epileptic drugs and failure of oral contraceptives. *Lancet* 1974; 1: 1113
2. Cloyd JC, Lackner TE, Leppik IE. Antiepileptics in the elderly. *Pharmacoepidemiology and pharmacokinetics*. *Arch Fam Med* 1994; 3: 589-598
3. Turnheim K. When drug therapy gets old: pharmacokinetics and pharmacodynamics in the elderly. *Exp Gerontol* 2003; 38: 843-853
4. Turnheim K. [Drug interactions with antiepileptic agents]. *Wien Klin Wochenschr* 2004; 116: 112-118
5. Riva R, Albani F, Contin M et al. Pharmacokinetic interactions between antiepileptic drugs. *Clinical considerations*. *Clin Pharmacokinet* 1996; 31: 470-493
6. Sabers A, Gram L. Newer anticonvulsants: comparative review of drug interactions and adverse effects. *Drugs* 2000; 60: 23-33
7. Tidwell A, Swims M. Review of the newer antiepileptic drugs. *Am J Manag Care* 2003; 9: 253-276
8. Hachad H, Ragueneau-Majlessi I, Levy RH. New antiepileptic drugs: review on drug interactions. *Ther Drug Monit* 2002; 24: 91-103
9. LaRoche SM, Helmers SL. The new antiepileptic drugs: scientific review. *Jama* 2004; 291: 605-614
10. Kosaki K, Tamura K, Sato R et al. A major influence of CYP2C19 genotype on the steady-state concentration of N-desmethylclobazam. *Brain Dev* 2004; 26: 530-534
11. Greenblatt DJ, Miller LG, Shader RI. Clonazepam pharmacokinetics, brain uptake, and receptor interactions. *J Clin Psychiatry* 1987; 48 (Suppl): 4-11
12. Yuen AW, Land G, Weatherley BC et al. Sodium valproate acutely inhibits lamotrigine metabolism. *Br J Clin Pharmacol* 1992; 33: 511-513
13. Gidal BE, Rutecki P, Shaw R et al. Effect of lamotrigine on carbamazepine epoxide/carbamazepine serum concentration ratios in adult patients with epilepsy. *Epilepsy Res* 1997; 28: 207-211
14. Gidal BE, Kanner A, Maly M et al. Lamotrigine pharmacokinetics in patients receiving felbamate. *Epilepsy Res* 1997; 27: 1-5
15. Gidal BE, Baltés E, Otoul C et al. Effect of levetiracetam on the pharmacokinetics of adjunctive antiepileptic drugs: a pooled analysis of data from randomized clinical trials. *Epilepsy Res* 2005; 64: 1-11
16. Baruzzi A, Albani F, Riva R. Oxcarbazepine: pharmacokinetic interactions and their clinical relevance. *Epilepsia* 1994; 35 (Suppl 3): S14-S19
17. So EL, Wolff D, Graves NM et al. Pharmacokinetics of tiagabine as add-on therapy in patients taking enzyme-inducing antiepilepsy drugs. *Epilepsy Res* 1995; 22: 221-226
18. Samara EE, Gustavson LE, El-Shourbagy T et al. Population analysis of the pharmacokinetics of tiagabine in patients with epilepsy. *Epilepsia* 1998; 39: 868-873
19. Benedetti MS. Enzyme induction and inhibition by new antiepileptic drugs: a review of human studies. *Fundam Clin Pharmacol* 2000; 14: 301-319
20. Levy RH, Hachad H, Yao C et al. Relationship between extent of inhibition and inhibitor dose: literature evaluation based on the metabolism and transport drug interaction database. *Curr Drug Metab* 2003; 4: 371-380
21. Unger T, Kaschina E. Drug interactions with angiotensin receptor blockers: a comparison with other antihypertensives. *Drug Saf* 2003; 26: 707-720
22. Flockhart DA, Tanus-Santos JE. Implications of cytochrome P450 interactions when prescribing medication for hypertension. *Arch Intern Med* 2002; 162: 405-412
23. Ohyama K, Nakajima M, Suzuki M et al. Inhibitory effects of amiodarone and its N-deethylated metabolite on human cytochrome P450 activities: prediction of in vivo drug interactions. *Br J Clin Pharmacol* 2000; 49: 244-253
24. Anderson GD. Pharmacogenetics and enzyme induction/inhibition properties of antiepileptic drugs. *Neurology* 2004; 63 (Suppl 4): S3-S8
25. Glue P, Banfield CR, Perhach JL et al. Pharmacokinetic interactions with felbamate. In vitro-in vivo correlation. *Clin Pharmacokinet* 1997; 33: 214-224
26. Holbrook AM, Pereira JA, Labiris R et al. Systematic overview of warfarin and its drug and food interactions. *Arch Intern Med* 2005; 165: 1095-1106
27. Levine M, Sheppard I. Biphasic interaction of phenytoin with warfarin. *Clin Pharm* 1984; 3: 200-203
28. Harder S, Thurmman P. Clinically important drug interactions with anticoagulants. An update. *Clin Pharmacokinet* 1996; 30: 416-444



29. Ragueneau-Majlessi I, Levy RH, Meyerhoff C. Lack of effect of repeated administration of levetiracetam on the pharmacodynamic and pharmacokinetic profiles of warfarin. *Epilepsy Res* 2001; 47: 55-63
30. Kramer G, Tettenborn B, Klosterskov Jensen P et al. Oxcarbazepine does not affect the anticoagulant activity of warfarin. *Epilepsia* 1992; 33: 1145-1148
31. Ufer M, Svensson JO, Krausz KW et al. Identification of cytochromes P450 2C9 and 3A4 as the major catalysts of phenprocoumon hydroxylation in vitro. *Eur J Clin Pharmacol* 2004; 60: 173-182
32. Thijssen HH, Flinois JP, Beaune PH. Cytochrome P4502C9 is the principal catalyst of racemic acenocoumarol hydroxylation reactions in human liver microsomes. *Drug Metab Dispos* 2000; 28: 1284-1290
33. Rettie AE, Korzekwa KR, Kunze KL et al. Hydroxylation of warfarin by human cDNA-expressed cytochrome P-450: a role for P-4502C9 in the etiology of (S)-warfarin-drug interactions. *Chem Res Toxicol* 1992; 5: 54-59
34. Quinn MJ, Fitzgerald DJ. Ticlopidine and clopidogrel. *Circulation* 1999; 100: 1667-1672
35. Klaassen SL. Ticlopidine-induced phenytoin toxicity. *Ann Pharmacother* 1998; 32: 1295-1298
36. Ohyama K, Nakajima M, Nakamura S et al. A significant role of human cytochrome P450 2C8 in amiodarone N-deethylation: an approach to predict the contribution with relative activity factor. *Drug Metab Dispos* 2000; 28: 1303-1310
37. Nolan PE, Jr., Marcus FI, Hoyer GL et al. Pharmacokinetic interaction between intravenous phenytoin and amiodarone in healthy volunteers. *Clin Pharmacol Ther* 1989; 46: 43-50
38. Nolan PE Jr., Erstad BL, Hoyer GL et al. Steady-state interaction between amiodarone and phenytoin in normal subjects. *Am J Cardiol* 1990; 65: 1252-1257
39. Leite SA, Leite PJ, Rocha GA et al. Carbamazepine kinetics in cardiac patients before and during amiodarone. *Arq Neuropsiquiatr* 1994; 52: 210-215
40. Potschka H, Fedrowitz M, Loscher W. P-glycoprotein and multidrug resistance-associated protein are involved in the regulation of extracellular levels of the major antiepileptic drug carbamazepine in the brain. *Neuroreport* 2001; 12: 3557-3560
41. Rameis H. On the interaction between phenytoin and digoxin. *Eur J Clin Pharmacol* 1985; 29: 49-53
42. Snel S, Jansen JA, Pedersen PC et al. Tiagabine, a novel antiepileptic agent: lack of pharmacokinetic interaction with digoxin. *Eur J Clin Pharmacol* 1998; 54: 355-357
43. Pichard L, Gillet G, Fabre I et al. Identification of the rabbit and human cytochromes P-450III A as the major enzymes involved in the N-demethylation of diltiazem. *Drug Metab Dispos* 1990; 18: 711-719
44. Klotz U. Interaction potential of lercanidipine, a new vasoselective dihydropyridine calcium antagonist. *Arzneimittelforschung* 2002; 52: 155-161
45. Yasui-Furukori N, Tateishi T. Carbamazepine decreases antihypertensive effect of nilvadipine. *J Clin Pharmacol* 2002; 42: 100-103
46. Muck W, Ahr G, Kuhlmann J. Nimodipine. Potential for drug-drug interactions in the elderly. *Drugs Aging* 1995; 6: 229-242
47. Patsalos PN, Perucca E. Clinically important drug interactions in epilepsy: interactions between antiepileptic drugs and other drugs. *Lancet Neurol* 2003; 2: 473-481
48. Rosenthal T, Ezra D. Calcium antagonists. Drug interactions of clinical significance. *Drug Saf* 1995; 13: 157-187
49. Stearns RA, Chakravarty PK, Chen R et al. Biotransformation of losartan to its active carboxylic acid metabolite in human liver microsomes. Role of cytochrome P4502C and 3A subfamily members. *Drug Metab Dispos* 1995; 23: 207-215
50. Marino MR, Vachharajani NN. Drug interactions with irbesartan. *Clin Pharmacokinet* 2001; 40: 605-614
51. Oldham HG, Clarke SE. In vitro identification of the human cytochrome P450 enzymes involved in the metabolism of R(+)- and S(-)-carvedilol. *Drug Metab Dispos* 1997; 25: 970-977
52. Horikiri Y, Suzuki T, Mizobe M. Pharmacokinetics and metabolism of bisoprolol enantiomers in humans. *J Pharm Sci* 1998; 87: 289-294
53. Risler T, Schwab A, Kramer B et al. Comparative pharmacokinetics and pharmacodynamics of loop diuretics in renal failure. *Cardiology* 1994; 84 (Suppl 2): 155-161
54. Miners JO, Rees DL, Valente L et al. Human hepatic cytochrome P450 2C9 catalyzes the rate-limiting pathway of torsemide metabolism. *J Pharmacol Exp Ther* 1995; 272: 1076-1081
55. Bellosta S, Paoletti R, Corsini A. Safety of statins: focus on clinical pharmacokinetics and drug interactions. *Circulation* 2004; 109 (Suppl 1): III50-III57
56. Corsini A, Bellosta S, Baetta R et al. New insights into the pharmacodynamic and pharmacokinetic properties of statins. *Pharmacol Ther* 1999; 84: 413-428
57. Kajinami K, Mabuchi H, Saito Y. NK-104: a novel synthetic HMG-CoA reductase inhibitor. *Expert Opin Investig Drugs* 2000; 9: 2653-2661
58. Rosenson RS. Rosuvastatin: a new inhibitor of HMG-coA reductase for the treatment of dyslipidemia. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2003; 1: 495-505
59. Tornio A, Pasanen MK, Laitila J et al. Comparison of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A (HMG-CoA) reductase inhibitors (statins) as inhibitors of cytochrome P450 2C8. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2005; 97: 104-108
60. Scripture CD, Pieper JA. Clinical pharmacokinetics of fluvastatin. *Clin Pharmacokinet* 2001; 40: 263-281
61. Murphy MJ, Dominiczak MH. Efficacy of statin therapy: possible effect of phenytoin. *Postgrad Med J* 1999; 75: 359-360
62. Ucar M, Neuvonen M, Luurila H et al. Carbamazepine markedly reduces serum concentrations of simvastatin and simvastatin acid. *Eur J Clin Pharmacol* 2004; 59: 879-882
63. Miller DB, Spence JD. Clinical pharmacokinetics of fibric acid derivatives (fibrates). *Clin Pharmacokinet* 1998; 34: 155-162
64. Jetter A, Lazar A, Schomig E et al. The CYP2C9 genotype does not influence sildenafil pharmacokinetics in healthy volunteers. *Clin Pharmacol Ther* 2005; 78: 441-443
65. Hyland R, Roe EG, Jones BC et al. Identification of the cytochrome P450 enzymes involved in the N-demethylation of sildenafil. *Br J Clin Pharmacol* 2001; 51: 239-248
66. Murphey LM, Hood EH. Bosentan and warfarin interaction. *Ann Pharmacother* 2003; 37: 1028-1031

**Korrespondenzadresse:**  
**Dr. med. Michael Bodmer**  
 Bereich Innere Medizin  
 Universitätsspital Basel,  
 Petersgraben 4  
 CH-4031 Basel  
 Tel. 0041 61 265 2525  
 Fax 0041 61 265 8581  
 MBodmer@uhbs.ch

### 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 Phenotypen 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<sub>1B/1D</sub>-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 <sup>1</sup>		+						
		(Metabolit)						
Valproinsäure <sup>1</sup>			+					++
Vigabatrin <sup>1</sup>								
Tiagabin		++						
Sultiam <sup>1</sup>								
Lamotrigin <sup>1</sup>							(+)	++
Felbamat		+				++	(+)	
Topiramat <sup>1</sup>								+
Gabapentin <sup>1</sup>								
Levetiracetam <sup>1</sup>								
Pregabalin <sup>1</sup>								

++ 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 <sup>1</sup>		↑↑		↓↓				↑
Valproinsäure <sup>1</sup>	↓	↓	↓↓	↓				↓↓
Vigabatrin <sup>1</sup>								
Tiagabin								
Sultiam <sup>1</sup>								
Lamotrigin <sup>1</sup>								↑
Felbamat		↑↑		↓				
Topiramat		(↑↑)		↓				
Gabapentin <sup>1</sup>								
Levetiracetam <sup>1</sup>								
Pregabalin <sup>1</sup>								

↑↑ 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 <sup>1</sup>								
Zolmitriptan	++							
Rizatriptan <sup>1</sup>								
Eletriptan		++			+		++	
Naratriptan <sup>1</sup>								
Almotriptan		+			+			
Dihydroergotamin		++						
Ergotamin		++						
Metoclopramid	++				++			
Perphenazin	(+)	(+)		(+)	++			
Domperidon		++					+	
Aspirin <sup>1</sup>								+
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* <sup>1</sup>								
Flunarizin*					++			
Verapamil	+	+	+ (2C8)					
Clonidin <sup>1</sup>								
Amitriptylin	(+)	+	(+)	++	++			+

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

++ Hauptabbauweg

+ weiterer Abbauweg

(+) widersprüchliche Angaben, möglicherweise von Bedeutung

<sup>1</sup> 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 Topiramaten). 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, Topiramaten 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<sub>1B/1D</sub>) 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<sub>1B/1D</sub> 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](mailto:juergen.drewe@unibas.ch)**

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, $\beta$ -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**

**DEPAKINE** **CHRONO**  
Acidum valproicum, Natri valproat

be free



Das Antiepileptikum  
für alle Epilepsieformen  
bei allen Epilepsiepatienten.



**Depakine® Chrono**, Zusammensetzung: Chrono 500 mg Filmtabletten mit Bruchlinie, Acidum valproicum 87 mg, Natri valproas 200 mg, entspricht 300 mg Natriumvalproat, Chrono 500 mg Filmtabletten mit Bruchlinie, Acidum valproicum 146 mg, Natri valproas 333 mg, entspricht 500 mg. **Indikationen:** generalisierte Formen der primären Epilepsie: Petit Mal/Absencen, massive hämoleptische Myoklonien, Grand Mal mit oder ohne Myoklonien, photosensible Epilepsie. **Sekundär:** generalisierte Epilepsien, vor allem beim West- und beim Lennox-Gastaut-Syndrom. Epilepsie: Äquivalente mit einfacher oder komplexer Symptomatologie, Epilepsien mit sekundärer Generalisierung, Mischformen. **Behandlung manischer Episoden bei Patienten mit bipolaren manisch-depressiven Störungen.** Eine günstige Wirkung bei der Prävention manischer Phasen ist nicht belegt. **Dosierung:** **Erwachsene:** Mittlere Tagesdosen bei Monotherapie

in einer einzigen Gabe: 25 mg/kg bei Neugeborenen und bei Kindern, 20–25 mg/kg bei Jugendlichen, 20 mg/kg bei Erwachsenen und 15–20 mg/kg bei älteren Patienten. **Epeläre Störungen:** Initialdosis ist 1000 mg täglich. Erhaltungsdosis liegt zwischen 1000 mg und 2000 mg täglich. **Kontraindikationen:** Akute oder chronische Hepatitis, Schwere Hepatitis in der Familienanamnese, vor allem medikamentös. **Kontraindikation:** Natriumvalproat überempfindlichkeit, Porphyrie, Warhinwisa und Vor-sichtmassnahmen. Es wird empfohlen, eine biologische Kontrolle der Leberfunktionen sowie eine hämatologische Untersuchung durchzuführen. Da es ein Risiko schwerwiegender Pankreasläsionen gibt, ist eine rasche medizinische Untersuchung bei Patienten, bei denen akute abdominale Schmerzen auftreten, notwendig. **Anpassung der Dosierung bei Patienten mit Niereninsuffizienz:** Schwanger-

schaft, Stillzeit. **Frauen im gebärfähigen Alter:** müssen vor Beginn der Behandlung über die Notwendigkeit einer geplanten Schwangerschaft informiert werden, eine spezialisierte antenatale Überwachung muss vorgenommen werden. Das Arzneimittel kann pharmakologische Effekte auf den Säugling bewirken. Das Abstillen wird empfohlen. **Unerwünschte Wirkungen:** Hepatopathien, exzitierte Hypoammonämie, Pankreasläsionen. **Hämatologische Wirkungen:** häufig Thrombocytopenie. **Wirkungen auf das zentrale Nervensystem:** Somnolenz, Hyperaktivität oder Irritabilität, Appetitstörung und Gewichtsabnahme, Magen-Darm-Störungen: Übelkeit, Magenschmerzen, Diarrhöe. **Interaktionen:** Interaktionen in Verbindung mit der Hemmwirkung von Valproinsäure auf Cytochrome P450 CYP 2C9 und CYP 3A (vor allem mit Neuroleptika, MMO-Hemmer, Antidepressiva und Benzodiazepine, Phenobarbital,

Primidon, Phenytoin, Carbamazepin, Lamotriglin, Zidovudin). **Packungen:** Chrono Filmtabletten mit Bruchlinie zu 500 mg 100', Chrono Filmtabletten mit Bruchlinie zu 500 mg 50' (8).

**Zulassungsinhaber:** Sanofi-Synthelabo (Schweiz) AG, 1217 Meyrin.

Ausführliche Informationen entnehmen Sie bitte dem Supplementum A0004 des Arzneimittels Kompendiums der Schweiz.



**sanofi aventis**

Das Wichtigere ist die Gesundheit

www.sanofi-synthelabo.ch

# Orfiril® long

Valproat



Modernste Galenik  
für Valproat weltweit

## 4 Dosierungsstärken

300mg  
Kapseln

150mg  
Kapseln

Minipacks

### Folgende Vorteile sprechen für die Verschreibung von Orfiril® long:

- Die Einnahme von Orfiril® long kann unabhängig von den Mahlzeiten erfolgen.
- Die Orfiril® long Minipacks enthalten wie die Orfiril® long Kapseln kleine retardierte Minitabletten, die sich eingestreut in Flüssigkeit oder weiche Speisen einfach schlucken lassen, selbst bei Schluckschwierigkeiten.
- Orfiril® long kann auch als Einmalgabe verabreicht werden.
- Orfiril® long ist kassenzulässig und spart Kosten.
- Orfiril® long entspricht den Richtlinien der Europäischen Arzneimittelbehörde (EMA).

#### Arzneimittelinformation\*

Wirkstoff: Natriumvalproat. Dosierung: mittlere Tagesdosis: 20-30mg/kg KG. Indikationen: Petit-Mal/Ab-senzen; massive bilaterale Myoklonien; Grand-Mal mit oder ohne Myoklonien; photosensible Epilepsie; sek-undäre, generalisierte Epilepsien, vor allem beim West- und beim Lennox-Gastaut-Syndrom; epileptische Äquivalente mit einfacher oder komplexer Symptomatologie (psychosensorielle und psychomotorische Formen); Epilepsien mit sekundärer Generalisierung; Mischformen (generalisierte und äquivalente); mani-sche Episoden bei Patienten mit bipolaren manisch-depressiven Störungen. Unerwünschte Wirkungen: He-pathopathien in seltenen Fällen mit tödlichem Ausgang, besondere Vorsicht bei Säuglingen und Kleinkin-dern; Hyperammonämie; Pankreatitiden; Blutbildveränderungen; Gerinnungsstörungen; Somnolenz; Hal-tetremor; Enzephalopathie bei Langzeitkombination mit anderen Antiepileptika; Gewichtszunahme; Übel-keit; Dys- und Amenorrhoe; veränderte Geschmacksempfindung; Amblyopie; Tinnitus; Gehörverlust; Haar-ausfall; Fanconi-Syndrom; Vaskulitis; Hautreaktionen; Lyell-Syndrom; Stevens-Johnson-Syndrom; polymor-phen Erythem. Interaktionen: Acetylsalicylsäure, Carbamezepin, Cimetidin, Erythromycin, Felbamat, La-motrigin, Mefloquin, Neuropsychotropika, Phenobarbital, Phenytoin, Primidon, Warfarin. Kontra-in-dikationen: Überempfindlichkeit auf valproinsäurehaltige Arzneimittel; Leber- und Pankreasfunktions-störungen; hämorrhagische Diathese; Anwendung bei Kleinkindern bei gleichzeitiger Behandlung mit meh-reren Antiepileptika. Abgabekategorie: B. Vertrieb: Desitin Pharma GmbH, 4410 Liestal. \*Ausführliche An-gaben siehe Arzneimittelkompendium der Schweiz.



Desitin Pharma GmbH  
Gestadeckplatz 2 | 4410 Liestal  
Tel. 061 926 60 10 | Fax 061 926 60 15  
e-Mail: info@desitin.ch | www.desitin.ch



*Christian Zimmermann und Heike Gloede, Klinische Pharmakologie und Toxikologie, Universitätsspital Basel und Universität Freiburg i. Br.*

### Zusammenfassung

Langfristige Antiepileptikatherapie ist die Realität für die Mehrzahl der Patienten mit der Diagnose Epilepsie. Kommen zusätzlich andere Begleiterkrankungen hinzu, führt dies häufig zu einer Polypharmakotherapie. Die Wahrscheinlichkeit des Auftretens von Arzneimittelwechselwirkungen bei Epilepsiepatienten ist gross, insbesondere beim Gebrauch von Antiepileptika der ersten Generation. Der Grossteil der potenziellen Interaktionen hat pharmakokinetische Ursachen, wobei die Induktion oder die Hemmung von Cytochrom P450-Enzymen im Vordergrund stehen. Dieser Artikel stellt kurz die Mechanismen von Interaktionen dar und bespricht einige klinisch relevante Interaktionen zwischen Antiepileptika und Antiinfektiva.

**Epileptologie 2006; 23: 29 – 34**

**Schlüsselwörter:** Antiepileptika, Antiinfektiva, Arzneimittelinteraktion, Metabolismus, Cytochrome

### Drug Interactions of Antiepileptic and Antiretroviral/ Antiinfective Medication

Chronic pharmacotherapy is usually needed in patients suffering from epilepsy. Other concomitant diseases often result in polypharmacy. The likelihood of drug-drug interactions is high especially if older antiepileptic drugs are used. The majority of potential interactions are caused by changes in the pharmacokinetics of the drugs. These changes are predominantly caused by the induction or inhibition of metabolic enzymes of the cytochrome P450 system. This article describes the mechanisms of interactions and some clinically relevant examples of interactions of antiepileptic and antiinfective drugs.

### Résumé

La plupart des patients avec un diagnostic d'épilepsie seront confrontés à la réalité d'une thérapie de longue durée aux antiépileptiques. En cas de comorbidité, c'est même souvent à une polypharmaco-thérapie qu'il faudra faire appel. Le risque d'interactions des différents médicaments est grand chez les patients épileptiques, surtout s'ils utilisent des antiépileptiques de la

première génération. Les interactions potentielles sont en majorité de nature pharmacocinétique, l'induction ou l'inhibition d'enzymes du cytochrome P450 jouant un rôle prépondérant. Cet article présente brièvement les mécanismes d'interaction et commente quelques interactions importantes entre antiépileptiques et anti-infectieux.

### Einleitung

Bei etwa 11% mit HIV infizierten Patienten wurden epileptische Anfälle beobachtet, im Vergleich zu 1-2% in der allgemeinen Gesellschaft. Diese Anfälle scheinen als Folge von opportunistischen Infektionen (wie zum Beispiel zerebraler Toxoplasmose, Kryptokokken-Meningitis oder ZNS-Tuberkulose), primären ZNS-Lymphomen, HIV-assoziiierter Demenz oder ohne erkennbaren Grund aufzutreten [1].

Die gleichzeitige Verabreichung von antiinfektiven Medikamenten und Antiepileptika ist daher bei HIV-infizierten Patienten nicht selten. Das umfangreiche Angebot an Antiinfektiva sowie Antiepileptika hat zur Folge, dass die Zahl potenzieller Arzneimittelinteraktionen ein beträchtliches Ausmass annimmt. Antiepileptika und Antiinfektiva können über multiple Mechanismen miteinander wechselwirken. Die häufigste Ursache einer Interaktion ist auf der Ebene der Pharmakokinetik (Absorption, Metabolismus, Ausscheidung) zu finden, wobei der Metabolismus die entscheidende Rolle spielt.

### Biotransformation

Ziel des Metabolismus ist es, die in der Regel lipophilen Medikamente durch chemische Modifikation (Phase-I-Reaktionen) oder durch Konjugation mit wasserlöslichen Säuren wie zum Beispiel Glukuronsäure (Phase-II-Reaktionen) in wasserlöslichere Formen umzuwandeln, die der Körper leichter ausscheiden kann. Die Phase-I-Reaktionen werden zum grössten Teil durch die Enzyme des Cytochrom P450-Enzymsystems vermittelt. Diese Enzyme (CYPs) sind sehr empfindlich für Interaktionen.

Der CYP-katalysierte Metabolismus von Medikamenten ist durch eine grosse interindividuelle Variabilität, dem Auftreten genetischer Polymorphismen und der Möglichkeit einer Beschleunigung (Enzyminduktion) oder Verlangsamung (Enzymhemmung) durch verschiedene exogene Substanzen gekennzeichnet.

## P-Glykoprotein

Eine wichtige Rolle bei der Aufnahme von Medikamenten aus dem Darm, der Verteilung im Körper (zum Beispiel Blut-Hirn-Schranke) und bei der renalen und hepatischen Elimination von Medikamenten spielen Transportproteine. Eines der wichtigsten Transportproteine ist das P-Glykoprotein (Pgp). Es besitzt eine breite Substratspezifität und transportiert eine Vielzahl strukturell unterschiedlicher Medikamente. Eine Induktion oder Inhibition dieses Transporters kann auch Grundlage von Arzneimittelinteraktionen sein.

Im Folgenden werden die wichtigsten antiretroviralen/antiinfektiven und antiepileptischen Medikamente und ihre Arzneimittelwechselwirkungen besprochen. **Tabelle 1** fasst die Interaktionen der Antiepileptika der ersten und zweiten Generation und **Tabelle 2** die Interaktionen ausgewählter Antiinfektiva zusammen.

## Antiviralia

### HIV-Medikamente

Einen Grundpfeiler der antiretroviralen Therapie bilden die HIV-Protease-Inhibitoren. Diese zeigen eine ausgeprägte Wechselwirkung mit den Cytochromen und den Phase-II-Enzymen sowie dem Pgp (siehe **Tabelle 2**). Wichtig ist hierbei, dass sie sowohl Substrate als auch potente Inhibitoren des CYP3A4 sind.

Die Antiepileptika Carbamazepin, Phenobarbital und Phenytoin induzieren CYP3A4 (siehe **Tabelle 1**), was zu einem verstärkten Metabolismus von HIV-Protease-Inhibitoren führen kann. Dies wiederum kann eine erhöhte virale Replikation und die Entwicklung von Resistenzen zur Folge haben. Die Dosis der Antiviralia sollte in diesem Fall angepasst werden, obwohl diese therapeutische Interaktion noch nicht in klinischen Studien untersucht wurde [2].

Andererseits kann durch die Hemmung von CYP3A4 durch HIV-Protease-Inhibitoren der Carbamazepin-Metabolismus vermindert sein. Es wurde gezeigt, dass die Komedikation mit Ritonavir zu toxischen Carbamazepin-Konzentrationen führen kann [3].

Des Weiteren erhöht Ritonavir die Clearance von Phenytoin über die Induktion von CYP2C9. Deshalb kann eventuell eine Dosisanpassung nötig werden [4].

Die potenziellen Interaktionen von den nichtnukleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren Nevirapin, Delavirdin und Efavirenz mit Cytochromen sind in **Tabelle 2** dargestellt. Es konnten jedoch in der Literatur keine klinisch relevanten Interaktionen gefunden werden.

## Diverse

Die Nukleosid- und Nukleotid-Reverse-Transkriptase-Inhibitoren Zidovudin, Didanosin, Zalcitabin, Stavudin, Lamivudin, Abacavir, Tenofovir, Disoproxil, Adefovir, Dipivoxil und Emtricitabin werden nicht über CYPs metabolisiert. Didanosin, Zalcitabin, Stavudin, Lamivudin und Adefovir werden renal ausgeschieden. Abacavir wird glukuronidiert und ist ein Substrat der Alkoholdehydrogenase. Es sind aus diesen Gründen keine relevanten Interaktionen zu erwarten [5].

Der Fusionsinhibitor Enfuvirtid ist ein synthetisches Peptid, das durch Proteolyse zu Aminosäureresten abgebaut wird. Es beeinflusst den Metabolismus anderer Medikamente, welche durch CYPs abgebaut werden, nicht [6].

Die Nukleosid- und Nukleotid-Analoga Aciclovir, Ganciclovir, Fanciclovir, Valaciclovir, Penciclovir, Valganciclovir, Ribavirin und Cidofovir werden nicht durch CYPs abgebaut und interagieren nicht damit. Somit ist das Interaktionspotential mit Antiepileptika als gering zu beurteilen.

## Antibiotika

### Trimethoprim-Sulfamethoxazol (Co-Trimoxazol)

Zur Pneumocystis-carinii-Prophylaxe wird häufig Trimethoprim-Sulfamethoxazol verwendet. Sulfamethoxazol wird über CYP2C9 abgebaut und hemmt dieses Enzym, wobei Trimethoprim nur ein schwacher Inhibitor von CYP2C9 ist [7].

Co-Trimoxazol hemmt den oxidativen Metabolismus von Phenytoin über die Inhibition von CYP2C9 und verstärkt damit seine Wirkung. Es wurde ein Fall berichtet, bei welchem nach 9-tägiger Koadministration beider Pharmaka akute Leberschäden auftraten [8].

## Fluorochinolone

Die Fluorochinolone sind Inhibitoren von CYP1A2. Dies hat jedoch für die Komedikation mit Antiepileptika keine Relevanz, da es unter ihnen keine CYP1A2-Substrate gibt.

Bezüglich Pgp sind Grepafloxacin und Levofloxacin sowohl Substrate als auch Inhibitoren. Sparfloxacin und Ofloxacin sind nur Inhibitoren dieses Transporters [9-11]. Über klinisch relevante Interaktionen bezüglich Pgp wurde bisher jedoch nicht berichtet.

Bei gleichzeitiger Gabe von Ciprofloxacin und Phenytoin wurde das vermehrte Auftreten von Durchbruchsepilepsien bei Epilepsie-Patienten beobachtet [12]. Der Grund ist eine durch Ciprofloxacin verminderte Plasmakonzentration von Phenytoin, wobei der Mechanismus nicht geklärt ist.

**Tabelle 1:**  
Antiepileptika

	Wirkstoff	Substrat	Induktor	Inhibitor
AE der ersten Generation	Carbamazepin	3A4, Pgp	1A2, 2C9, 3A4, UGT	Pgp
	Clonazepam	3A4 NAT2		
	Ethosuximid	3A4 2E1		
	Phenobarbital	2C9, 2C19, Pgp	3A4, UGT 1A2, 2B6, 2C9, 2C19	
	Phenytoin	2C9, 2C19, Pgp	3A4, UGT 1A2, 2C9, 2C19	(Pgp)
	Valproat	Glukuronidierung $\beta$ -Oxidation 2C9, 2C19, Pgp		2C9, UGT 2C19, 3A4, (Pgp)
	AE der zweiten Generation	Felbamat	3A4, 2E1	3A4
Gabapentin		unverändert renal		
Lamotrigin		Glukuronidierung renal, Pgp	UGT	
Levetiracetam		Hydrolyse (nicht CYP) renal		
Oxcarbazepin		2C19, 3A4, Glukuronidierung	3A4, UGT	2C19
Tiagabin		3A4		
Topiramate		Glukuronidierung renal	2C19, 3A4	2C19
Vigabatrin		unverändert renal		

Cytochrome, die hauptsächlich am Abbau beteiligt sind, oder die stark induziert / gehemmt werden, sind fett gedruckt; AE = Antiepileptika; CYP = Cytochrom; Pgp = P-Glykoprotein; UGT = UDP-Glucuronosyltransferase; NAT2 = N-acetyltransferase 2

## Makrolid-Antibiotika

Die Makrolide Erythromycin, Clarithromycin und Telithromycin sind Substrate und Inhibitoren von CYP3A4 [13-15]. Deshalb kann es zu Interaktionen mit zahlreichen Medikamenten kommen, die ebenfalls über CYP3A4 abgebaut werden. Azithromycin und Spiramycin scheinen diesbezüglich kein Interaktionspotenzial zu haben [16].

Koadministration von Erythromycin mit Carbamazepin führt zu einer Erhöhung der Plasmakonzentration von Carbamazepin [17]. Patienten sollten genau überwacht und die Carbamazepin-Dosis eventuell angepasst werden, um eine mögliche Toxizität zu verhindern. Das Gleiche gilt für die Kombination von Clarithromycin mit Carbamazepin [18].

Die Blutspiegel von Valproat werden durch Clarithromycin und Erythromycin ebenfalls signifikant erhöht [16].

## Diverse

Die Penicillin-Antibiotika scheinen nicht mit dem CYP P450-System oder mit Pgp zu interagieren und wer-

den hauptsächlich renal eliminiert.

Linezolid wird unabhängig vom Cytochrom P450-System metabolisiert und zeigt diesbezüglich auch keine Interaktionen mit Antiepileptika [19].

Metronidazol als Inhibitor von CYP3A4 kann zu potenziell toxischen Carbamazepin-Konzentrationen führen [20].

## Tuberkulostatika

### Rifampicin und Rifabutin

Rifabutin und Rifampicin werden hauptsächlich durch Esterasen metabolisiert. Rifampicin ist jedoch ein starker Induktor vieler Cytochrome (CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, und vor allem 3A4 [!]) sowie von Pgp und UGT [21]. Rifabutin hingegen ist nur ein schwacher Induktor von CYP3A4 [22].

Eine volle Induktion wird etwa 1 Woche nach Start der Rifampicin-Behandlung beobachtet und ist etwa 2 Wochen nach Absetzen von Rifampicin vollständig verschwunden [21]. Rifampicin als Induktor der Cytochrome fördert den Metabolismus von Phenytoin und ver-

**Tabelle 2:**  
Antiinfektiva

	Wirkstoff	Substrat	Induktor	Inhibitor	
HIV-Protease-Inhibitoren	Saquinavir	3A4, Pgp		3A4, Pgp 2C9, 2D6	
	Indinavir	3A4, Pgp		3A4 2D6	
	Ritonavir	3A4, 2D6, UGT (1A2, 2B6)	1A2, 2C9, 2C19, 3A4, Pgp, UGT	2B6, 2C9, 2D6, 3A4 2C19, (2E1), Pgp	
	Nelfinavir	2C19, 3A4	3A4, Pgp	2B6, 3A4 2D6	
	Amprenavir	3A4 (2C9, 2D6)	3A4, Pgp	3A4 (2C19)	
	Lopinavir	3A4	Pgp	Pgp 3A4	
	Fosamprenavir	3A4 (2C9, 2D6)			
	Atazanavir	3A4, Pgp	Pgp		
	Nevirapin	2B6, 3A4	2B6, 3A4, Pgp	3A4	
	Delavirdin	2D6, 3A4		2C9, 3A4 2C19	
NNRTIs	Efavirenz	2B6 1A2, 3A4	3A4	2B6, 2C9, 3A4	
	Azol-Antimykotika	Fluconazol			2C9, 2C19 3A4
		Voriconazol	2C19, 3A4 (2C9)		3A4
Itraconazol		3A4		3A4, Pgp	
Miconazol				2A6, 2C9, 2E1, 3A4	
Ketoconazol		3A4		1A1/2, 3A4, Pgp 2A6, 2C8, 2C9, 2C19	

Cytochrome, die hauptsächlich am Abbau beteiligt sind, oder die stark induziert / gehemmt werden, sind fett gedruckt; CYP = Cytochrom; Pgp = P-Glykoprotein; UGT = UDP-Glucuronosyltransferase; NNRTIs = nicht-nukleosidische reverse-Transkriptase-Inhibitoren

mag dadurch die Plasmakonzentration von Phenytoin deutlich zu senken [23].

### Isoniazid (INH)

Das Tuberkulostatikum Isoniazid wird vor allem über die N-Acetyltransferase 2 (NAT2) abgebaut. Es existieren Polymorphismen der NAT2 (Prävalenz ca. 50%), was zu einer grossen Variabilität in den Plasmakonzentrationen von INH führt. INH inhibiert verschiedene CYPs (CYP1A2, 2A6, 2C9, 2C19, 2E1 und 3A4) [24] und induziert CYP2E1 [25].

Über eine Hemmung von CYP3A4 kann INH zu potenziell toxischen Carbamazepin-Konzentrationen führen [26].

### Diverse

Das Tuberkulostatikum Pyrazinamid wird nicht

durch Cytochrome metabolisiert und beeinflusst diese Enzyme nicht [24]. Das Gleiche gilt für Ethambutol, welches vorwiegend renal eliminiert wird [27]. Der Metabolismus geschieht in der Leber über die Alkohol- und Aldehyddehydrogenase.

### Antimykotika

Die Interaktionen von Azol-Antimykotika mit Cytochromen sind in **Tabelle 2** dargestellt.

Ketoconazol ist ein potenter Inhibitor des CYP3A4 [28]. Es wurden bei 8 mit Ketoconazol behandelten Patienten signifikante Erhöhungen der Plasmakonzentration von Carbamazepin beobachtet [26]. Obwohl Fluconazol als eher schwacher Inhibitor von CYP3A4 und CYP2C9 gilt führt es ebenfalls zu typischen Merkmalen einer Carbamazepin-Toxizität wie Nystagmus [29].

Fluconazol als Inhibitor von CYP3A4 und CYP2C9 kann die Pharmakokinetik von Phenytoin beeinflussen [26]. Dosen  $\geq 200$  mg pro Tag reichen aus, den Metabo-

lismus von CYP3A4-Substraten relevant zu hemmen. In der Literatur wurde von 2 Fällen mit Fluconazol-induzierter Phenytoin-Toxizität berichtet [30]. Phenytoin als CYP3A4-Induktor kann andererseits die Spiegel von Voriconazol und Itraconazol stark vermindern. Es ist daher empfehlenswert, bei Koadministration die Dosis des jeweiligen Antimykotikums anzupassen [31].

## Schlussfolgerung

Unter den Antiinfektiva sind es vor allem die Enzym-Hemmer wie Makrolide, Azol-Antimykotika und Protease-Inhibitoren, welche zu Interaktionen mit Antiepileptika führen. Insbesondere die Antiepileptika der ersten Generation sind an den meisten Arzneimittelwechselwirkungen beteiligt. Die neueren Antiepileptika zeichnen sich insgesamt durch verbesserte pharmakokinetische Eigenschaften aus. Sie verursachen weniger Interaktionen und sind daher bei Patienten mit multiplen Begleitmedikamenten zu bevorzugen.

## Referenzen

- Holtzman DM, Kaku DA, So YT. New-onset seizures associated with human immunodeficiency virus infection: causation and clinical features in 100 cases. *Am J Med* 1989; 87: 173-177
- Romanelli F, Jennings HR, Nath A et al. Therapeutic dilemma: the use of anticonvulsants in HIV-positive individuals. *Neurology* 2000; 54: 1404-1407
- Liedtke MD, Lockhart SM, Rathbun RC. Anticonvulsant and antiretroviral interactions. *Ann Pharmacother* 2004; 38: 482-489
- Lim ML, Min SS, Eron JJ et al. Coadministration of lopinavir/ritonavir and phenytoin results in two-way drug interaction through cytochrome P-450 induction. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2004; 36: 1034-1040
- Fichtenbaum CJ, Gerber JG. Interactions between antiretroviral drugs and drugs used for the therapy of the metabolic complications encountered during HIV infection. *Clin Pharmacokinet* 2002; 41: 1195-1211
- Zhang X, Lalezari JP, Badley AD et al. Assessment of drug-drug interaction potential of enfuvirtide in human immunodeficiency virus type 1-infected. *Clin Pharmacol Ther* 2004; 75: 558-568
- Wen X, Wang JS, Backman JT et al. Trimethoprim and sulfamethoxazole are selective inhibitors of CYP2C8 and CYP2C9, respectively. *Drug Metab Dispos* 2002; 30: 631-635
- Ilario MJ, Ruiz JE, Axiotis CA. Acute fulminant hepatic failure in a woman treated with phenytoin and trimethoprim-sulfamethoxazole. *Arch Pathol Lab Med* 2000; 124: 1800-1803
- Sikri V, Pal D, Jain R et al. Cotransport of macrolide and fluoroquinolones, a beneficial interaction reversing P-glycoprotein efflux. *Am J Ther* 2004; 11: 433-442
- Yamaguchi H, Yano I, Hashimoto Y, Inui KI. Secretory mechanisms of grepafloxacin and levofloxacin in the human intestinal cell line caco-2. *J Pharmacol Exp Ther* 2000; 295: 360-366
- Yamaguchi H, Yano I, Saito H, Inui K. Pharmacokinetic role of P-glycoprotein in oral bioavailability and intestinal secretion of grepafloxacin in vivo. *J Pharmacol Exp Ther* 2002; 300: 1063-1069
- Springuel P. Risk of seizures from concomitant use of ciprofloxacin and phenytoin in patients with epilepsy. *CMAJ* 1998; 158: 104-105
- al-Humayyd MS. Pharmacokinetic interactions between erythromycin, clarithromycin, roxithromycin and phenytoin in the rat. *Chemotherapy* 1997; 43: 77-85
- Shi J, Montay G, Bhargava VO. Clinical pharmacokinetics of telithromycin, the first ketolide antibacterial. *Clin Pharmacokinet* 2005; 44: 915-934
- Flockhart DA, Drici MD, Kerbusch T et al. Studies on the mechanism of a fatal clarithromycin-pimozide interaction in a patient with Tourette syndrome. *J Clin Psychopharmacol* 2000; 20: 317-324
- von Rosensteil NA, Adam D. Macrolide antibacterials. Drug interactions of clinical significance. *Drug Saf* 1995; 13: 105-122
- Carranco E, Kareus J, Co S et al. Carbamazepine toxicity induced by concurrent erythromycin therapy. *Arch Neurol* 1985; 42: 187-188
- O'Connor NK, Fris J. Clarithromycin-carbamazepine interaction in a clinical setting. *J AM Board Fam Pract* 1994; 7: 489-492
- Fung HB, Kirschenbaum HL, Ojofeimi BO. Linezolid: an oxazolidinone antimicrobial agent. *Clin Ther* 2001; 23: 356-391
- Spina E, Pisani F, Perucca E. Clinically significant pharmacokinetic drug interactions with carbamazepine. An update. *Clin Pharmacokinet* 1996; 31: 198-214
- Niemi M, Backman JT, Fromm MF et al. Pharmacokinetic interactions with rifampicin: clinical relevance. *Clin Pharmacokinet* 2003; 42: 819-850
- Reinach B, de Sousa G, Dostert P et al. Comparative effects of rifabutin and rifampicin on cytochromes P450 and UDP-glucuronosyl-transferases expression in fresh and cryopreserved human hepatocytes. *Chem Biol Interact* 1999; 121: 37-48
- Nation RL, Evans AM, Milne RW. Pharmacokinetic drug interactions with phenytoin (Pt I). *Clin Pharmacokinet* 1990; 18: 37-60
- Nishimura Y, Kurata N, Sakurai E et al. Inhibitory effect of antituberculosis drugs on human cytochrome P450-mediated activities. *J Pharmacol Sci* 2004; 96: 293-300
- Albengres E, Le Louet H, Tillement JP. Systemic antifungal agents. Drug interactions of clinical significance. *Drug Saf* 1998; 18: 83-97
- Spina E, Pisani F, Perucca E. Clinically significant pharmacokinetic drug interactions with carbamazepine. An update. *Clin Pharmacokinet* 1996; 31: 198-214
- Breda M, Benedetti MS, Bani M et al. Effect of rifabutin on ethambutol pharmacokinetics in healthy volunteers. *Pharmacol Res* 1999; 40: 351-356
- Venkatakrishnan K, von Moltke LL, Greenblatt DJ. Effects of the antifungal agents on oxidative drug metabolism: clinical relevance. *Clin Pharmacokinet* 2000; 38: 111-180
- Ulivelli M, Rubegni P, Nuti D et al. Clinical evidence of fluconazole-induced carbamazepine toxicity. *J Neurol* 2004; 251: 622-623
- Cadle RM, Zenon GJ III, Rodriguez-Barradas MC, Hamill RJ. Fluconazole-induced symptomatic phenytoin toxicity. *Ann Pharmacother* 1994; 28: 191-194
- Purkins L, Wood N, Ghahramani P et al. Coadministration of voriconazole and phenytoin: pharmacokinetic interaction, safety, and toleration. *Br J Clin Pharmacol* 2003; 56: 37-44

**Korrespondenzadresse:**  
**Dr. pharm. Christian Zimmermann**  
**Klinische Pharmakologie und Toxikologie**  
**Universitätsspital Basel / ZLF**  
**Hebelstrasse 20**  
**CH 4031 Basel**  
**Tel. 0041 61 265 2397**  
**Fax 0041 61 265 5401**  
**christian.zimmermann@unibas.ch**

*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 <sup>1</sup>		+					
Valproinsäure <sup>1</sup>			+	+			++
Vigabatrin <sup>1</sup>							
Tiagabin		++					
Sultiam <sup>1</sup>							
Lamotrigin <sup>1</sup>						(+)	++
Felbamat		(+)			++	(+)	
Topiramat <sup>1</sup>							+
Gabapentin <sup>1</sup>							
Levetiracetam <sup>1</sup>							
Pregabalin <sup>1</sup>							

++ 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 <sup>1</sup>		↑↑		↓↓			↑
Valproinsäure <sup>1</sup>	↓	↓	↓↓	↓			↓↓
Vigabatrin							
Tiagabin							
Sultiam <sup>1</sup>							
Lamotrigin <sup>1</sup>							↓
Felbamat		↑↑		↓			
Topiramat		(↑↑)		↓↓			
Gabapentin <sup>1</sup>							
Levetiracetam <sup>1</sup>							
Pregabalin <sup>1</sup>							

↑↑ 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 enzyminduzierendes 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 Epoxidhydrilase. 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

Andrea Jung und Günter Krämer,  
Schweizerisches Epilepsie-Zentrum, Zürich

### Zusammenfassung

Mögliche Interaktionen zwischen Antiepileptika und hormonellen Kontrazeptiva sind nicht nur von theoretischem Interesse. Sie haben eine hohe praktische Relevanz bis hin zur Unterhaltungspflicht der beteiligten Ärzte bei ungewollter Schwangerschaft einer nicht angemessen aufgeklärten Patientin. Interaktionen zwischen „alten“ Antiepileptika und hormonellen Kontrazeptiva sind seit langem bekannt, bei den „neuen“ Antiepileptika sind vor allem Wechselwirkungen von Lamotrigin und Hormonpräparaten zu bedenken. Insgesamt muss die Methode der Empfängnisverhütung bei der antiepileptischen Therapieplanung berücksichtigt werden, um ungewünschte Schwangerschaften aber auch Anfallsrezidive oder Arzneimittelintoxikationen zu vermeiden. Eine enge Kooperation zwischen Neurologie und Gynäkologie ist erforderlich.

**Epileptologie 2006; 23: 38 – 41**

**Schlüsselwörter:** Antiepileptika, Empfängnisverhütung, hormonelle Kontrazeptiva, Arzneimittelinteraktion

### Interactions between Antiepileptic and Contraceptive Drugs

The possibility of interactions between antiepileptic drugs and hormonal contraceptives is not only of theoretical interest. This topic has a high practical relevance including obligations to pay maintenance for involved physicians in cases of unplanned pregnancy of patients with inadequate counselling. Whereas interactions between “old” antiepileptic drugs and hormonal contraceptives are well known since decades, regarding the “new” antiepileptic drugs the possibility of an interaction of lamotrigine and hormones has to be taken into account. In general, the method of contraception has to be considered in the planning of therapeutic strategies with antiepileptic drugs to avoid unplanned pregnancies as well as seizures or intoxications. A close co-operation between neurology and gynaecology is necessary.

### Résumé

Les interactions éventuelles entre antiépileptiques et contraceptifs hormonaux ne présentent pas un intérêt purement théorique mais revêtent une grande importance pratique qui peut aller jusqu'à une obligation

alimentaire pour les médecins concernés en cas de grossesse non désirée d'une patiente insuffisamment informée. Les interactions entre « anciens » antiépileptiques et contraceptifs hormonaux sont connues de longue date, pour les « nouveaux » antiépileptiques, il faudra surtout prendre garde aux interactions possibles entre la lamotrigine et les préparations hormonales. De façon générale, il faudra tenir compte de la méthode de contraception utilisée lors de la planification du traitement antiépileptique afin d'éviter non seulement les grossesses non désirées, mais aussi les récurrences de crises ou les intoxications par les médicaments. Une coopération étroite est nécessaire à cet effet entre la neurologie et la gynécologie.

### Einleitung

Die Auswahl der geeigneten Empfängnisverhütung bei gleichzeitiger Einnahme von Antiepileptika sowie im umgekehrten Fall die Auswahl des Antiepileptikums bei bereits bestehender oder gewünschter hormoneller Kontrazeption ist eine Frage, die sich sowohl Epileptologen als auch Gynäkologen stellt. Der Aspekt der sicheren Empfängnisverhütung sollte bereits frühzeitig in der Therapieplanung und wenn möglich bereits bei der Auswahl des ersten eingesetzten Antiepileptikums berücksichtigt werden. Daneben sollte eine ausführliche Aufklärung der Patientin über die individuell beste Methode der Empfängnisverhütung Bestandteil des ärztlichen Gesprächs bei Diagnosestellung einer Epilepsie und Beginn einer medikamentösen Therapie sein. Die sichere Auswahl einer geeigneten Kontrazeption setzt die Kenntnisse über die relevanten Wechselwirkungen zwischen den einzelnen Präparaten und Methoden voraus.

### Klinische Beobachtungen

Bereits in den 70-er Jahren wurden Fälle von ungewollten Schwangerschaften unter Einnahme eines oralen Kontrazeptivums und gleichzeitiger Einnahme von Antiepileptika berichtet. Coulam und Annegers [1] verglichen das Auftreten ungeplanter Schwangerschaften in einer Gruppe von Epilepsiepatientinnen bei gleichzeitiger Einnahme von Antiepileptika und oralen Kontrazeptiva mit der Zahl ungeplanter Schwangerschaften bei Epilepsiepatientinnen, die nur orale Kontrazeptiva und keine Antiepileptika einnahmen. Von insgesamt 82 Patientinnen nahmen 41 gleichzeitig Antiepileptika und orale Kontrazeptiva für insgesamt 955 Monate ein. In dieser Beobachtungszeit traten drei ungeplante

Schwangerschaften auf. Hingegen wurde in der Gruppe von Patientinnen, die keine Antiepileptika einnahmen, unter Einnahme von oralen Kontrazeptiva in insgesamt 2278 Monaten keine ungeplante Schwangerschaft berichtet. Kasuistisch wurde bereits in den Jahren zuvor über „Pillenversagen“ unter gleichzeitiger Einnahme von Phenytoin, Phenobarbital, Primidon oder Carbamazepin berichtet [2-4].

### Beeinflussung von Leberenzymen durch Antiepileptika

Grundlage der Wechselwirkungen zwischen Antiepileptika und hormonellen Kontrazeptiva ist der enzyminduzierende Effekt vieler, vornehmlich der „alten“ Antiepileptika. Ihre wesentliche Metabolisierung erfolgt in der Leber durch zwei Enzymgruppen: die Cytochrom P-450-Oxidasen sowie die UDP-Glukuronosyltransferase (UGT). Viele alte Antiepileptika haben einen deutlich enzyminduzierenden Effekt. Dieser erstreckt sich sowohl auf einen grossen

Teil der Cytochrom P-450-Isoenzyme (CYP1A2, CYP2A6, CYP2B, CYP2C und CYP3A) als auch auf die UGT-Isoenzyme. Der enzyminduzierende Effekt führt neben einer Beschleunigung des eigenen Metabolismus auch zu einem schnelleren Abbau anderer Substrate der Enzymgruppen. Sowohl endogenes als auch exogen zugeführtes Östrogen und Progesteron werden durch CYP3A4 metabolisiert. Von den alten Antiepileptika sind Carbamazepin, Phenobarbital, Phenytoin und Primidon Induktoren von CYP3A4, von den „neuen“ Antiepileptika sind Felbamat, Oxcarbazepin und Topiramat schwach enzyminduzierend. Der enzyminduzierende Effekt dieser Antiepileptika führt bei gleichzeitiger Einnahme

hormoneller Kontrazeptiva zu einer geringeren Serumkonzentration sowohl des Oestrogen- als auch des Gestagenanteils. Im Gegensatz dazu hat Valproinsäure einen starken enzyminhibierenden Effekt, sowohl auf Cytochrom P-450-Isoenzyme als auch auf UGT-Isoenzyme und die Epoxid-Hydrolase [5]. Oxcarbazepin wirkt nicht nur induzierend auf CYP3A4, sondern auch auf UGT-Isoenzyme. Der Effekt auf die UGT-Isoenzyme ist für Lamotrigin noch ausgeprägter.

### Hormonelle Kontrazeptiva

Die Wirkungsweise oraler Kontrazeptiva („Pille“) beruht im Wesentlichen auf einer Ovulationshemmung, wobei die Hauptwirkung auf der Gestagenkomponente beruht. Die am häufigsten eingesetzten Kombinationspräparate enthalten synthetische Östrogene (das heisst Ethinylestradiol) und Gestagen (1.-3. Generation, Antiandrogene, Spironolacton-Derivate), die durch eine Hemmung der hypothalamischen GnRH und hypophysären Gonadotropinsekretion zu einer Unterdrückung der Ovulation führen. Daneben besteht eine zusätzliche Wirkung auf den Zervikalschleim, das Endometrium und die Tubenfunktion. In den letzten Jahren ist eine Reihe neuer hormoneller Kontrazeptiva entwickelt worden, deren Wirkweise letztlich auf dem gleichen Prinzip der Ovulationshemmung beruht. Zu beachten ist, dass die Hormonwirkung sowohl bei hormonhaltigen vaginalen Ringen (NuvaRing®), Kontrazeptionspflastern (Evra®) als auch Hormonimplantaten (Implanon®) systemisch ist, das heisst, dass auch hier die Hormonkonzentrationen einem Einfluss enzyminduzierender Antiepileptika ausgesetzt sind.

**Tabelle 1:**  
Enzyminduzierende und enzyminhibierende Effekte von AED

AED	Induktion	Inhibition
Carbamazepin	CYP1A, CYP2C, CYP3A, UGTs	-
Ethosuximid	-	-
Phenobarbital/Primidon	CYP1A, CYP2A6, CYP2B, CYP2C, CYP3A, UGTs	-
Phenytoin	CYP2C, CYP3A, UGTs	-
Valproinsäure	-	CYP2C9, UGTs, Epoxid-Hydroxylase
Felbamat	CYP3A4	CYP2C19, $\beta$ -Oxidation
Gabapentin	-	-
Lamotrigin	UGTs	-
Levetiracetam	-	-
Oxcarbazepin	CYP3A4, UGTs	CYP2C19
Pregabalin	-	-
Tiagabin	-	-
Topiramat	CYP3A4, $\beta$ -Oxidation	CYP2C19
Vigabatrin	-	-
Zonisamid	-	-

## Antiepileptika und orale Kontrazeptiva

Der Einfluss von Antiepileptika auf hormonelle Kontrazeptiva ist vor allem für orale Kontrazeptiva („Antibaby-Pille“) untersucht worden. Für Carbamazepin und Phenytoin konnte eine signifikante Reduktion der Plasmakonzentrationen von Ethinylestradiol und Levonorgestrel nachgewiesen werden [6]. Ein signifikant reduzierender Effekt auf die Konzentration von Ethinylestradiol zeigte sich auch unter Phenobarbitaleinnahme [7]. Oxcarbazepin reduziert in einer Tagesdosis von 1200 mg die Konzentration von Ethinylestradiol und Levonorgestrel, was zu einer verminderten kontrazeptiven Wirksamkeit führt [8]. Topiramamat reduziert in einer Tagesdosis von 50 bis 200 mg die Konzentration von Ethinylestradiol und Norethindron nicht signifikant ([9]; allerdings ist dieser Befund nicht zwangsläufig auf andere Gestagene übertragbar.

Für Lamictal wurde in einer bisher nicht veröffentlichten klinisch-pharmakologischen Interaktionsstudie zwischen Lamotrigin (300mg/d) und einem oralen Kontrazeptivum (Ethinylestradiol 30 µg und Levonorgestrel 150 µg) ein geringer Einfluss auf den Plasmaspiegel von Levonorgestrel und ein minimaler Einfluss auf den Ethinylestradiol-Spiegel beschrieben. Daneben zeigte sich eine Erhöhung der FSH- und LH-Serum-Spiegel sowie eine marginale Erhöhung des Oestradiol-Spiegels. Die ebenfalls bestimmten Progesteron-Spiegel sprachen jedoch nicht für eine stattgehabte Ovulation. Letztlich kann nicht ausgeschlossen werden, dass bei einigen Frauen die Wirksamkeit oraler Kontrazeptiva vermindert wird (Angaben des Herstellers GlaxoSmithKline, Münchenbuchsee, 01/2005).

Klinisch bedeutsamer als diese relativ schwache Interaktion ist ein unter gleichzeitiger Einnahme von Lamotrigin und oralen Kontrazeptiva zu beobachtender umgekehrter Effekt. So führt die Einnahme von oralen Kontrazeptiva (ebenso wie die endogen gesteigerte Produktion von Geschlechtshormonen in der Schwangerschaft) zu einer Induktion der UDP-Glucosyltransferasen, was eine vermehrte Ausscheidung und damit einen signifikanten Abfall der Lamotrigin-Serumkonzentration bewirkt [10,11]. Die beobachteten Serumkonzentrationsabfälle betragen durchschnittlich 50%, was zu einer deutlichen Verschlechterung der Anfallsituation führen kann. Umgekehrt kommt es in der einwöchigen „Pillenpause“ bei üblichen Einnahmeschemata zu einem Anstieg der Lamotrigin-Serumkonzentration, was unter Umständen mit Intoxikationserscheinungen verbunden sein kann. Sollte dies der Fall sein, kann die Einnahme eines oralen Kontrazeptivums im Langzykluschema, das heisst ohne Pause, erwogen werden. Eine mögliche Alternative ist bei gegebener Verträglichkeit der Einsatz eines rein gestagenhaltigen Kontrazeptivums, da diese Präparate ohne Einfluss auf die Lamotrigin-Serumkonzentration sind [12].

### Tabelle 2:

Antiepileptika und Einfluss auf die Wirksamkeit hormoneller Kontrazeptiva

#### Antiepileptika mit Beeinträchtigung der Wirkung hormoneller Kontrazeptiva

Carbamazepin  
Felbamat  
Oxcarbazepin  
Phenytoin  
Phenobarbital  
Primidon  
Topiramamat (in Dosen > 200 mg/Tag\*)

#### Antiepileptika, die die Wirksamkeit hormoneller Kontrazeptiva nicht vermindern

Ethosuximid  
Gabapentin  
Lamotrigin  
Levetiracetam  
Pregabalin  
Topiramamat (in Dosen < 200 mg/Tag\*)  
Valproinsäure  
Vigabatrin  
Zonisamid

\* Effekt nur für ein Gestagen untersucht

Eine früher häufig propagierte Empfehlung bei einem Wirkungsverlust der kombinierten Mikropillen (< 35 µg Ethinylestradiol und Gestagen) bestand im Wechsel auf eine Pille mit einem höheren Östrogengehalt von mindestens 50 µg Ethinylestradiol [13]. Nachdem aber nicht zuletzt schon die bereits erwähnten frühen Kasuistiken unter den damals noch üblichen hochdosierten hormonellen Kontrazeptiva [2-4] gezeigt haben, dass damit keine sichere Empfängnisverhütung gewährleistet ist, besteht eine mögliche Alternative unter einer Therapie mit enzyminduzierenden Antiepileptika in einem Wechsel auf ein Präparat mit einem Gestagenanteil, der deutlich über der jeweiligen Ovulationshemmdosis liegt. Durch durchgehende Einnahme solcher Pillenpräparate kann der kontrazeptive Schutz zwar erhöht werden, unseres Erachtens sollte aber die Sicherheit einer hochdosierten Hormontherapie von gynäkologischer Seite durch Hormonbestimmungen überprüft werden.

Systematische Untersuchungen über die Sicherheit der neuen hormonellen Kontrazeptiva bei gleichzeitiger Anwendung enzyminduzierender Antiepileptika liegen bisher nicht vor. Allerdings wurde kasuistisch über Schwangerschaften bei Anwendung von Implanon® und gleichzeitiger Einnahme enzyminduzierender Antiepileptika berichtet [14-16].

Die so genannte Dreimonatsspritze bietet ebenso wie die üblichen Kontrazeptiva unter Einnahme der in der oberen Hälfte von **Tabelle 2** genannten Antiepilepti-

ka keine ausreichende Sicherheit. Möglicherweise kann dies durch eine häufigere Gabe („Zweimonatsspritze“ beziehungsweise Verkürzung des Intervalls von 12 auf 8-10 Wochen) ausgeglichen werden, was Verträglichkeitsfragen wie ein erhöhtes Osteoporosersiko allerdings noch akzentuiert.

Eine Alternative zu oralen hormonellen Kontrazeptiva besteht bei Einnahme enzyminduzierender Antiepileptika in der Anwendung einer gestagenfreisetzenden Spirale (Mirena®). Deren kontrazeptive Wirkung beruht auf einer lokalen Hormonwirkung auf das Endometrium und den Zervixschleim, so dass eine etwaige Enzyminduktion ohne Einfluss bleibt.

## Referenzen

1. Coulam CB, Annegers JF. Do anticonvulsants reduce the efficacy of oral contraceptives? *Epilepsia* 1979; 20: 519-526
2. Kenyon IE. Unplanned pregnancy in an epileptic. *Brit Med J* 1972; 1: 686-687
3. Janz D, Schmidt D. Anti-epileptic drugs and failure of oral contraceptives (letter). *Lancet* 1974; 1: 1113
4. John A. Epilepsy and the pill (letter). *Brit Med J* 1976; 2: 528
5. Anderson GD. Pharmacogenetics and enzyme induction/inhibition properties of antiepileptic drugs. *Neurology* 2004; 63 (Suppl 4): S3-S8
6. Crawford P, Chadwick DJ, Martin C et al. The interaction of phenytoin and carbamazepine with combined oral contraceptive steroids. *Br J Clin Pharmacol* 1990; 30: 892-896
7. Bach DJ, Bates M, Bowden A et al. The interaction of phenobarbital and other anticonvulsants with oral contraceptive steroid therapy. *Contraception* 1980; 22 : 495-503
8. Fattore C, Cipolla G, Gatti G et al. Induction of entinylestradiol and levonorgestrel metabolism by oxcarbazepine in healthy women. *Epilepsia* 1999; 40: 783-787
9. Doose DR, Wang SS, Padmanabhan M et al. Effect of topiramate or carbamazepine on the pharmacokinetics of an oral contraceptive containing norethindrone and ethinyl estradiol in healthy obese and nonobese female subjects. *Epilepsia* 2003; 44: 540-549
10. Sabers A, Buchholt JM, Uldall P, Ejvind LH. Lamotrigine plasma levels reduced by oral contraceptives. *Epilepsy Res* 2001; 47: 151-154
11. Sabers A, Öhmann I, Christensen J, Tomson T. Oral contraceptives reduce lamotrigine plasma levels. *Neurology* 2003; 61: 570-571
12. Reimers A, Hele G, Brodtkorb E. Ethinyl estradiol, not progestogens, reduces lamotrigine serum concentrations. *Epilepsia* 2005; 46: 1414-1417
13. Crawford P. Interactions between antiepileptic drugs and hormonal contraception. *CNS Drugs*. 2002;16: 263-272
14. Odlind V, Olsson SE. Enhanced metabolism of levonorgestrel during phenytoin treatment in a woman with norplant implants. *Contraception* 1986; 33: 257-261
15. Haukkamaa M. Contraception by norplant subdermal capsules is not reliable in epileptic patients on anticonvulsant treatment. *Contraception* 1986; 33: 559-565
16. Shane-McWhorter L, Cerveny JD, MacFarlane LL, Osborn C. Enhanced metabolism of levonorgestrel during phenobarbital treatment and resultant pregnancy. *Pharmacotherapy* 1998; 18: 1360-1364

### Korrespondenzadresse:

**Dr. med. Andrea Jung**

Fachärztin für Neurologie

Poliklinik

Schweizerisches Epilepsie-Zentrum

Bleulerstrasse 60

CH 8008 Zürich

Tel. 0041 44 387 6315

Fax 0041 44 387 6397

[andrea.jung@swissep.ch](mailto:andrea.jung@swissep.ch)

### Kahn-Preis Epileptologie

Zur Unterstützung wissenschaftlicher Arbeiten von jüngeren Forschenden aus dem gesamten Gebiet der Epileptologie stellt die Jubiläumstiftung der Bank Hugo Kahn für Epilepsieforschung einen Betrag von

**bis zu 10'000 Franken**

zur Verfügung. Der 1998 initiierte Preis kann sowohl zur Anerkennung bereits abgeschlossener Arbeiten als auch zur Unterstützung laufender Erfolg versprechender Projekte aus klinischen oder theoretischen Fachgebieten eingesetzt werden. Das Höchstalter für Gesuchstellende beträgt 40 Jahre.

**Einzureichen bis: Ende Mai 2006.**

Bewerbungen und Vorschläge sind **bis Ende Mai 2006** unter Beifügung der entsprechenden Unterlagen in dreifacher Ausfertigung einzureichen an:

**Schweizerische Liga gegen Epilepsie**

**Dr. med. Günter Krämer, Präsident**

**Postfach 1084**

**Seefeldstrasse 84**

**CH 8034 Zürich**

**Tel. 0041 43 488 67 77**

**Fax 0041 43 488 67 78**

**info@epi.ch**

**Preisrichterkollegium:** Dr. med. Günter Krämer, Zürich (Vorsitz), Prof. Dr. med. Paul-André Despland, Lausanne, und Prof. Dr. med. Theodor Landis, Genève.

### Prix Kahn de l'Épileptologie

Pour soutenir les jeunes chercheurs dans leurs travaux sur tous les domaines de l'épileptologie, la Fondation érigée par la Banque Hugo Kahn met à la disposition de la recherche sur l'épileptologie un montant

**jusqu'à 10'000 francs.**

Le prix créé en 1998 peut récompenser des travaux déjà achevés ou venir en aide aux projets prometteurs en cours dans des domaines spécialisés cliniques ou théoriques. La limite d'âge des candidats pouvant postuler a été fixée à 40 ans.

**A soumettre jusqu'à: fin mai 2006.**

Les candidatures et les propositions de candidats accompagnées d'un dossier en trois exemplaires sont à soumettre **jusqu'à fin mai 2006** à :

**Ligue Suisse contre l'Épilepsie**

**Dr. Günter Krämer, Président**

**Case postale 1084**

**Seefeldstrasse 84**

**CH 8034 Zurich**

**Tél. 0041 43 488 67 77**

**Fax 0041 43 488 67 78**

**info@epi.ch**

**Collège des juges:** Dr. Günter Krämer, Zurich (présidence), Prof. Dr. Paul-André Despland, Lausanne, et Prof. Dr. Theodor Landis, Genève.

### Kahn Prize for Epileptology

To support the work of young researchers in their work in all areas of epileptology, the Foundation set up by the Banque Hugo Kahn has made the sum of

**up to 10,000 Swiss francs**

available to epileptology research. The prize, created in 1998, can pay for work already done or can help promising projects currently under way in specialist clinical or theoretical areas. The age limit for candidates wishing to apply is 40.

**To be submitted by: the end of May 2006.**

Candidates and applications from candidates accompanied by three copies of their file should be submitted **by the end of May 2006** to:

**Swiss League Against Epilepsy**

**Dr. Günter Krämer, Chairman**

**P.O. Box 1084**

**Seefeldstrasse 84**

**CH 8034 Zurich**

**Tel. 0041 43 488 67 77**

**Fax 0041 43 488 67 78**

**info@epi.ch**

**Panel of Judges:** Dr. Günter Krämer, Zurich (chairman), Prof. Dr. Paul-André Despland, Lausanne, and Prof. Dr. Theodor Landis, Geneva.





## Lebensfreude schenken

Der neue Legatratgeber der Epilepsie-Liga ist ab sofort erhältlich. Die Broschüre «Geschenktes Leben» enthält nützliche Informationen über die korrekte Abfassung eines Testaments, über die Tätigkeit der Epilepsie-Liga und über die Situation von Betroffenen in der Gesellschaft. Sie ist sehr ansprechend gestaltet und eignet sich zur Auflage oder zum Weitergeben an Personen, die sich damit befassen, ihre persönlichen Errungenschaften zu ordnen und in sinnvoller Weise weiterzugeben. Als nicht subventionierte Organisation ist die Epilepsie-Liga auf die Unterstützung von Gönnern angewiesen. Wir sind Ihnen sehr dankbar, wenn Sie als Mitglied die Broschüre «Geschenktes Leben» weiterreichen an Menschen, welche sich mit der Thematik befassen möchten und von den nützlichen Tipps profitieren könnten.

## Bestellgutschein

- Ich melde mich als **Einzelmitglied** an und bezahle jährlich mindestens 50 Franken. Schicken Sie mir bitte die Mitgliedschaftsunterlagen.
- Wir werden **Kollektivmitglied** und bezahlen mindestens 100 Franken pro Jahr. Bitte senden Sie uns die Mitgliedschaftsunterlagen.
- Ihre Arbeit überzeugt mich. Ich möchte der Liga etwas spenden und bitte um ..... **Einzahlungsschein(e)**.
- Ich wünsche die Zustellung einer Liste Ihres **Informationsmaterials**.
- Bitte schicken Sie mir Ihren Ratgeber für **Legate und Testamente**.
- Ich habe **Fragen** zum Thema Epilepsie. Bitte nehmen Sie Kontakt auf mit mir.
- Ihre **Fachzeitschrift „Epileptologie“** interessiert mich. Bitte senden Sie mir ein Probeexemplar.
- Ich möchte den Newsletter **„Epilepsie“** für Freunde und GönnerInnen erhalten.



## Gemeinsame Jahrestagung

10. - 11. Mai 2006

Schweizerische Liga  
gegen Epilepsie



Schweizerische Gesellschaft für  
Schlafforschung, Schlafmedizin  
und Chronobiologie



Klinik Bethesda Tschugg  
Die Klinik im Seeland

Wir freuen uns, Ihnen als Beilage dieser Ausgabe der Zeitschrift „Epileptologie“ die Abstracts zur Jahrestagung 2006 der Schweizerischen Liga gegen Epilepsie und der Schweizerischen Gesellschaft für Schlafforschung, Schlafmedizin und Chronobiologie, welche vom 10. bis 11. Mai in Tschugg stattfindet, zu präsentieren.

Absender/in



Bitte diese Seite abtrennen,  
in einen Umschlag stecken und  
frankiert senden an:

### Schweizerische Liga gegen Epilepsie

Geschäftsstelle  
Seefeldstrasse 84  
Postfach 1084  
CH 8034 Zürich

Name	
Beruf   Funktion	
Strasse   Nr.	
PLZ   Ort	
Telefon	
Fax	
eMail	

## Ausschreibung 2005 | 2006

**Der Sibylle-Ried-Preis wird seit 2001 im deutschsprachigen Raum zum Gedenken an Frau Dr. med. Sibylle Ried (29.8.1956 – 14.6.2000) verliehen.**

**Frau Ried war eine Pionierin in der Entwicklung von Methoden zur Verbesserung der Behandlung und Beratung und der Zusammenarbeit mit Menschen mit Epilepsie. Der Preis richtet sich an alle in diesem Bereich tätigen Menschen und Gruppen, ausdrücklich auch aus den Bereichen Neuropsychologie, Psychologie, Rehabilitation, Sozialarbeit, Selbsthilfearbeit etc.**

Der Preis ist mit € 2'500.-- dotiert und wird alle 2 Jahre vergeben, in der Regel anlässlich der gemeinsamen Jahrestagung der Deutschen, Österreichischen und Schweizer Sektion der Internationalen Liga gegen Epilepsie. Die Preisträger waren 2001 Frau Margarete Pfäfflin und Herr Dr. Theodor W. May (Bethel-Bielefeld), 2003 Herr Klaus Göcke (Berlin), stellvertretend für das Redaktionsteam der Zeitschrift „einfälle“, und 2005 die Herren Dr. med. Hansjörg Schneble und sein Sohn Dr. med. Hans-Martin Schneble für das von ihnen gegen manche Widerstände ins Leben gerufene und mit Geduld und Beharrlichkeit stetig ausgebauten Deutsche Epilepsiemuseum Kork. Das Preisgeld stammt aus den Erträgen einer Zustiftung an die Stiftung Michael, zu der die Firmen Aventis Pharma, Bayer AG, Boehringer-Ingelheim Intern, B.V. Prohema, Desitin Arzneimittel, GlaxoSmithKline, Janssen-Cilag, Sanofi-Synthelabo und der Blackwell Wissenschafts-Verlag, die Familie Ried, Frau Anna Ruths, Frau Frauke von Thümen, die Adolf Messer-Stiftung und andere beigetragen haben.

Zur Bewerbung um den Preis können sämtliche Formen von Publikationen, dokumentierte Aktivitäten und Methoden eingereicht werden, deren Ziel eine Verbesserung der Betreuung von Menschen mit Epilepsie und ihrer Lebensbedingungen ist. Eine Beschränkung auf bestimmte Berufsgruppen erfolgt nicht, und es gibt auch keine Altersbeschränkung.

Die Mitglieder des Preisrichter-Kollegiums sind Dr. med. Günter Krämer, Med. Direktor des Schweizerischen Epilepsie-Zentrums in Zürich (Vorsitz), Gisela Schüler, Sozialarbeiterin in Berlin, Rupprecht Thorbecke, Diplom-Soziologe, Epilepsie-Zentrum Bethel in Bielefeld, und (in beratender Funktion) ein Mitglied der Familie von Sibylle Ried (Frankfurt am Main).

**Bewerbungen sind bis zum 31.12.2006 in 4-facher Ausfertigung zu richten an:**

**STIFTUNG MICHAEL, Münzkamp 5, D – 22339 Hamburg**



**Kongresspräsident:**

Dr. med. Günter Krämer  
Schweizerische Liga gegen Epilepsie  
Schweizerisches Epilepsie-Zentrum  
Bleulerstrasse 60  
CH-8008 Zürich  
Tel: ++41 44 387 63 02  
e-mail: g.kraemer@swissepi.ch

**Ausstellungs- und Kongressorganisation**

AKM Congress Service GmbH  
Hauptstr. 18  
D-79576 Weil am Rhein  
Tel: ++49 7621 9833-0  
Fax: ++49 7621 78714  
e-Mail: info@akmcongress.com

**Internet:**

[www.akmcongress.com/epilepsie2007](http://www.akmcongress.com/epilepsie2007)

**Abstract-Deadline:**

10. Januar 2007



## 5. Gemeinsame Jahrestagung

der Deutschen, Österreichischen  
und Schweizerischen  
Sektion der Internationalen  
Liga gegen Epilepsie

**16. – 19. Mai 2007  
in Basel**



### Ausschreibung – Forschungsförderung

**Förderung der wissenschaftlichen Forschung im Bereich der Epilepsie (vorwiegend Starthilfen) durch die Schweizerische Liga gegen Epilepsie (Epilepsie-Liga)**

Die Epilepsie-Liga unterstützt wissenschaftliche Projekte im Bereich der Epileptologie im Gesamtbetrag von maximal CHF 20'000.-- pro Jahr. Insbesondere soll die Erforschung von Ursachen und Behandlungen der Epilepsie gefördert werden.

Stipendien für Aus- oder Weiterbildung oder Auslandsaufenthalte werden nicht ausgerichtet. Hingegen können Reise- und Aufenthaltskosten (ohne Salär) für Kurzaufenthalte (maximal einige Wochen) finanziert werden, sofern sie dem Erlernen von Methoden dienen, welche im Rahmen eines unterstützten Projektes in der Schweiz eingesetzt werden.

**Termin für die Einreichung von Gesuchen:  
31. März 2007**

Formulare und Wegleitung für Gesuchstellende können angefordert werden bei:

**Schweizerische Liga gegen Epilepsie**  
Seefeldstr. 84 | Postfach 1084  
8034 Zürich  
Tel. 043 488 67 77  
Fax 043 488 67 78  
info@epi.ch

### Mitgliederversammlung der Epilepsie-Liga

Die Mitgliederversammlung findet am 11. Mai 2006 um 13.00 Uhr in der Klinik Bethesda in Tschugg statt.

## Vorschau Epileptologie 2 | 2006

### **Anfälle im Säuglingsalter – vererbte Phakomatose?**

*Dr. Julia Pavlovic, Dr. Susi Strozzi und PD Dr. Maja Steinlin / Bern*

### **Seltene therapierbare metabolische Epilepsien im Säuglingsalter**

*PD Dr. Jörg Klepper / Essen*

### **Genetische Ursachen des West-Syndroms**

*Dr. Gabriele Wohlrab / Zürich*

### **Chorea Huntington – Manifestation als therapieresistentes Epilepsiesyndrom im Kindesalter**

*Dr. Barbara Fiedler, Dr. Otfried Debus und Prof. Dr. Gerhard Kurlemann / Münster*

### **Inherited Epilepsy Syndromes and Channelopathies**

*Dr. Mary Kurian and PD Dr. Fabienne Picard / Geneva*

### **Neuronal Migration Disorders as a Cause of Mental Retardation and Epilepsy:**

#### **Anatomoclinical and Genetic Spectrum**

*Prof. Dr. Renzo Guerrini / Pisa*

### **Das Werner-Syndrom als (seltene) Ursache eines epileptogenen Meningeoms**

*Dr. Heike Juch, Dr. Thomas Dorn und Dr. Günter Krämer / Zürich*

### Ausschreibung – Promotionspreis

**Die Schweizerische Liga gegen Epilepsie (Epilepsie-Liga) vergibt jährlich einen Preis in Höhe von CHF 2'500**

für die beste Dissertation auf dem Gebiet der Epileptologie. Bewerbungen sind aus allen Fachbereichen und Berufsgruppen möglich und erwünscht, sowohl aus Grundlagen- als auch klinischen Fächern. Eine Altersbeschränkung erfolgt nicht.

Das Preisrichterkollegium setzt sich aus drei Vorstandsmitgliedern der Epilepsie-Liga zusammen, das bei Bedarf zusätzlich externe Gutachter hinzuziehen kann. Es trifft seine Entscheidung in geheimer Wahl.

Bewerbungen sind **bis zum 31.12.2006** an die Geschäftsstelle der Epilepsie-Liga (Seefeldstr. 84, Postfach 1084, 8034 Zürich) einzureichen und müssen beinhalten:

- drei Exemplare der abgeschlossenen und beim Dekanat eingereichten Dissertation,
- drei Exemplare einer Stellungnahme des Doktorvaters (dabei kann es sich auch um das entsprechende Gutachten für die Dissertation handeln).

Die Preisverleihung erfolgt 2007 anlässlich der Jahrestagung oder Mitgliederversammlung der Epilepsie-Liga.

**27.-28.4.2006** | Martigny

**Jahrestagung der Schweizerischen Gesellschaft für Klinische Neurophysiologie (SGKN/SSNC)**

Information: IMK Institut für Medizin und Kommunikation AG, Münsterberg 1, 4001 Basel, Tel. 0041 / 61 / 2713551, Fax 0041 / 61 / 2713338, e-mail: mail@imk.ch, www.imk.ch

**4.-6.5.2006** | Strassburg, Frankreich

**46. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Epileptologie (gemeinsam mit der französischen Sektion der Internationalen Liga gegen Epilepsie)**

Information : Epilepsie 2006, c/o Colloquium, 12, rue de la croix laubin, 75011 Paris, Frankreich, Tel. 0033 / 1 / 44641515, Fax 0033 / 1 / 44641516, e-mail: liga06@colloquium.fr, www.ligaepilepsie2006.com

**10.-11.5.2006** | Tschugg, Klinik Bethesda

**Jahrestagung der Schweiz. Liga gegen Epilepsie (SLgE) gemeinsam mit der Schweiz. Gesellschaft für Schlaforschung, Schlafmedizin und Chronobiologie (SGSSC)**

Information: Tel. 0041 / 32 / 3380339 e-mail: chefstvsekr@klinik-bethesda.ch

**18. 5.2006** | Bern

**126. Epilepsie- und EEG-Kolloquium am Inselspital**

Information: Esther Delaquis, EEG-Station, Inselspital, 3010 Bern, Tel. 0041 / 31 / 6323054, Fax 0041 / 31 / 6329679, e-mail: esther.delaquis@insel.ch

**27.-31.5.2006** | Lausanne

**16th Meeting of the European Neurological Society (ENS)**

Information: IKM Institut für Medizin und Kommunikation AG, Münsterberg 1, 4001 Basel, Tel. 0041 / 61 / 2713551, Fax 0041 / 61 / 2713338, e-mail: mail@imk.ch, www.akm.ch/ens2006

**28.-31.5.2006** | Gargnano, Italien

**18. Praxisseminar über Epilepsie**

Information: Stiftung Michael, Münzkamp 5, 22339 Hamburg, Deutschland, Tel. 0049 / 40 / 5388540, Fax 0049 / 40 / 5381559, e-mail: stiftungmichael@t-online.de

**11.-17.6.2006** | Montreal, Quebec, Kanada

**Xth World Congress of the International Child Neurology Association (ICNA)**

www.icnc2006.com/registration/how\_to\_register.html

**2.-6.7.2006** | Helsinki, Finnland

**7th European Congress on Epileptology (ECE)**

Information: ILAE Congress Secretariat, 16 Mountdown Road, Walkinstown, Dublin 12, Ireland, Tel. 0035 / 31 / 4097796, Fax 0035 / 31 / 4291290, e-mail: info@epilepsycongress.org, www.epilepsyhelsinki2006.org

**8.-12.7.2006** | Wien, Österreich

**5th Forum of European Neuroscience**

Information: Christiane Riedl, Division of Neurochemistry, Dept. of Psychiatry, Anichstr. 35, 6020 Innsbruck, Tel. 0043 / 512 / 50423715, Fax 0043 / 512 / 50423716, e-mail: christiane.riedl@uibk.ac.at, http://forum.fens.org/2006

**28.7.-8.8.2006** | Venedig, Italien

**5th International Course on Epilepsy: Surgically remediable epilepsies**

Information: Metella Paterlini, Fax 0039 / 02 / 7994452111, e-mail: epilepsysummercourse@univiu.org, www.ilae-epilepsy-org, www.epilepsy-academy.org, www.univiu.org, www.isnvenice.com

**2.-4.8.2006** | Kopenhagen, Dänemark

**10th European Conference on Epilepsy & Society**

Information: IBE Congress Secretariat, 16 Mountdown Road, Walkinstown, Dublin 12, Ireland, Tel. 0035 / 31 / 4097796, Fax 0035 / 31 / 4291290, e-mail: info@epilepsyandsociety.org, www.epilepsyandsociety.org

**24.8.2006** | Biel, Museum Neuhaus

**Fachveranstaltung der Schweiz. Liga gegen Epilepsie (SLgE)**

Information: Epilepsie-Liga, Geschäftsstelle, Seefeldstrasse 84, Postfach 1084, 8034 Zürich, Tel. 0041 / 43 / 4886777, Fax 0041 / 43 / 4886778, e-mail: info@epi.ch, www.epi.ch

**2.-5.9.2006** | Glasgow, Schottland

**10th Congress of the European Federation of Neurological Societies (EFNS)**

Kenes International, 17 Rue du Cendrier, PO Box 1726, 1211 Geneva 1, Switzerland, Tel. 0041 / 22 / 9080488, Fax 0041 / 22 / 7322850, e-mail: efns2006@kenes.com, www.kenes.com/efns2006

**10.-14.9.2006** | Sitges bei Barcelona, Spanien  
**8th Eilat Conference on New Antiepileptic Drugs (Eilat VIII)**

The Secretariat, EILAT VIII, PO Box 29041, Tel Aviv 61290, Israel,  
Tel. 0097 / 23 / 5175150, Fax 0097 / 23 / 5175155,  
e-mail: eilatviii@targetconf.com, www.eilat-aeds.com

**10.-14.9.2006** | Edinburgh, England  
**28th International Congress of Clinical Neurophysiology (ICCN)**

ICCN 2006 Congress Secretariat, Concorde Services Ltd, 4B, 50, Speirs Wharf, Glasgow G4 9TB, United Kingdom,  
Tel. 0044 / 141 / 3310123, Fax 0044 / 141 / 3310234,  
e-mail: info@iccn2006.com, www.iccn2006.com

**12.-16.9.2006** | Innsbruck, Österreich  
**18th Congress of the European Sleep Research Society**

PCO Tyrol Congress, Rennweg 3, 6020 Innsbruck, Österreich,  
Tel. 0043 / 512 / 575600, Fax 0043 / 512 / 575607,  
e-mail: esrs2006@congress-innsbruck.at,  
www.pco-tyrolcongress.at

**15.-17.9.2006** | Prien am Chiemsee, Deutschland  
**12. Arbeitstagung des Deutsch-Österreichisch-Schweizer Arbeitskreises (DACH-AK) Epilepsie**

Prof. Dr. H. Stefan, Neurologische Klinik und Poliklinik, Zentrum Epilepsie Erlangen (ZEE), Universität Erlangen Nürnberg, Schwabachanlage 6, 91054 Erlangen, Deutschland,  
Tel. 0049 / 9131 / 8534541, Fax 0049 / 9131 8536469,  
e-mail: hermann.stefan@neuro.imed.uni-erlangen.de

**16.-20.9.2006** | Paris, Frankreich  
**19th European College of Neuropsychopharmacology (ECNP) Congress**

Congrex Holland BV, P.O. Box 302, 1000 AH Amsterdam, Holland,  
Tel. 0031 / 205040207, Fax 0031 / 205040225,  
e-mail: ecnp2006@congrex.nl, www.ecnp.nl

**20.-24.9.2006** | Mannheim, Deutschland  
**Neurowoche 2006 (beinhaltet u.a. die 32. Jahrestagung der Gesellschaft für Neuropädiatrie und den 79. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) mit Fortbildungsakademie**

AKM Congress Service GmbH, Obere Schanzstr. 18, 79576 Weil am Rhein, Deutschland,  
Tel. 0049 / 7621 / 98333-0, Fax 0049 / 7621 / 78714,  
e-mail: akmweil@akmcongress.com, www.cme-akm.de

**8.-11.10.2006** | Chicago, Illinois, USA  
**131st Annual Meeting of the American Neurological Association**

American Neurological Association, 58421 Cedar Lake Road, Suite 204, Minneapolis, MN 55416, USA,  
Tel. 001 / 952 / 5456284, Fax 001 / 952 / 5456073,  
e-mail: lorijanderson@msn.com, www.aneuroa.org

**19.-21.10.2006** | Bern  
**177. Jahrestagung der Schweizerischen Neurologischen Gesellschaft (SNG)**

Information: IMK Institut für Medizin und Kommunikation, Münsterberg 1, 4001 Basel,  
Tel. 0041 / 61 / 2713551, Fax 0041 / 61 / 2713338,  
e-mail: mail@imk.ch, www.imk.ch

**30.11.-5.12.2006** | San Diego, Kalifornien, USA  
**60th Annual Meeting of the American Epilepsy Society (AES)**

Karan Murray, American Epilepsy Society, 638 Prospect Avenue, Hartford, CT 06195-4240, USA,  
Tel. 001 / 860 / 5867505, Fax 001 / 860 / 5867550,  
e-mail: info@aesnet.org, www.aesnet.org

### 2007

**28.4.-5.5.2007** | Boston, Massachusetts, USA  
**59th American Academy of Neurology (AAN) Annual Meeting**

Information: AAN Member Services, 1080 Montreal Avenue, St. Paul, MN 55116-2325, USA,  
Tel. 001 / 651 / 6951940, Fax 001 / 651 / 6952791,  
e-mail: memberservice@aan.com,  
www.aan.com oder http://am.aan.com/

**16.-19.5.2007** | Basel  
**Gemeinsame Jahrestagung der Deutschen, Österreichischen und Schweizerischen Sektionen der Internationalen Liga gegen Epilepsie**

Information: AKM Congress Service GmbH, Hauptstrasse 18, 79576 Weil am Rhein, Deutschland,  
Tel. 0049 / 7621 / 9833-0, Fax 0049 / 7621 / 78714,  
e-mail: info@akmcongress.com,  
www.akmcongress.com/epilepsie2007

**31.5.-2.6.2007** | Lugano  
**Jahrestagung der Schweizerischen Gesellschaft für Klinische Neurophysiologie (SGKN/SSNC)**

Information: IMK Institut für Medizin und Kommunikation AG, Münsterberg 1, 4001 Basel,  
Tel. 0041 / 61 / 2713551, Fax 0041 / 61 / 2713338,  
e-mail: mail@imk.ch, www.imk.ch

**Meldungen von Veranstaltungen:**  
Bitte spätestens vier Monate im Voraus  
an die Redaktion.

## Impressum

### **Herausgeber | Administration | Schlussredaktion**

Schweizerische Liga gegen Epilepsie  
Margret Becker, lic. phil. I  
Seefeldstrasse 84, Postfach 1084,  
8034 Zürich  
Tel. 0041 43 488 67 79  
Fax 0041 43 488 67 78  
becker@epi.ch

### **Konzeption | Gestaltung | Reinzeichnung**

Birgit Depping, Mediendesign  
Pulverstrasse 20b, D-31675 Bückeburg  
bd@screenblue.de, www.screenblue.de

### **Belichtung | Druck**

J.C.C. Bruns Betriebs GmbH  
D-32423 Minden, www.jccbruns.de

### **Auflage**

2.000 Exemplare

### **Versand**

Eingliederungs- und Dauerwerkstätte  
des Schweiz. Epilepsie-Zentrums  
Bleulerstrasse 72, 8008 Zürich



VERDIANT VERTRAVEN  
MÉRITE CONFIANCE  
MERITA FIDUCIA