

Arzneimittelsicherheit bei medikamentösen Interaktionen am Beispiel des depressiven Epilepsiepatienten

Depressionen sind die häufigste Form psychiatrischer Störungen bei Epilepsiepatienten. Umgekehrt erhöhen psychiatrische Grunderkrankungen wie die Depression per se die Anfallswahrscheinlichkeit. So haben Krampfanfälle bei depressiven Patienten eine knapp 20-fach höhere Inzidenz als in der Allgemeinbevölkerung (1). Zudem korreliert eine depressive Störung mit einer Abnahme der Adhärenz bei der Medikamenteneinnahme, was die Wahrscheinlichkeit epileptischer Anfälle ebenfalls erhöht (2). Wegen des erhöhten Risikos für Krampfanfälle, aber auch wegen der erhöhten Suizidrate unter einer Antiepileptikatherapie kommt der Depressionsbehandlung und dem therapeutischen Monitoring bei Patienten mit Epilepsie eine hohe Bedeutung zu.

von Karin Waldner-Knogler,
Kathrin Sartori, Eveline Jaquenoud Sirot

Antiepileptika und Suizidalität

Es konnte gezeigt werden, dass unter elf verschiedenen Antiepileptika (AE), welche mit Indikationen wie Epilepsie, neuropsychiatrische Erkrankungen und Schmerzzustände verschrieben wurden, die Häufigkeit von suizidalen Gedanken und auch das Risiko für Suizid erhöht waren (dies unabhängig von Wirkstoff, Wirkmechanismus oder Indikation) (3). Dennoch sollte eine antiepileptische Medikation fortgeführt werden, da die Risiken der unbehandelten Erkrankung einen Verzicht auf die medikamentöse Behandlung nicht rechtfertigen. Die Häufigkeit für suizidales Verhalten, einschliesslich suizidaler Gedanken, ist unter AE etwa doppelt so hoch als unter Placebo (0,43% vs. 0,22%). Diesem Risiko ist bei depressiven Patienten besondere Beachtung zu schenken (3, 4).

Antidepressiva und Krampfschwellensenkung

Epileptische Anfälle zählen zum typischen Nebenwirkungsprofil bestimmter Antidepressiva (AD). Eine diesbezügliche Warnung wird in den Fachinformationen aufgeführt. Meistens stammen die Daten allerdings aus Intoxikationsfällen. Bei Überdosierungen erhöhen vor allem trizyklische AD und Bupropion (Wellbutrin®) das Anfallsrisiko, aber auch Citalopram (Seropram®) und Venlafaxin (Efexor®) zeigen selten prokonvulsive Eigenschaften (5–7). In Beobachtungsstudien lieferten Clomipramin (Anafranil®, 0,5%) und Imipramin (Tofranil®, 0,1–0,6%) die höchste Häufigkeit von Anfällen bei therapeutischer Dosierung, während die Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) nur sehr selten zu Konvulsionen führten (8). Es wurde postuliert, dass stark sedie-

rende Effekte mit einem erhöhten Anfallsrisiko einhergehen (8). Es gibt aber auch andere Studien, welche antikonvulsive Effekte unter AD fanden. Zum Beispiel senkte Citalopram bei nicht depressiven Epilepsiepatienten als Add-on-Therapie die Anfallshäufigkeit um über 50 Prozent (9). Es gibt Hinweise dafür, dass noradrenerge und serotonerge Defizite, welche durch die Wiederaufnahmehemmer ausgeglichen werden, eine erhöhte Anfallsneigung begünstigen (10). Die Analyse der Inzidenz von Anfällen in Zulassungsstudien unter AD deutet darauf hin, dass Anfälle gehäuft zu Beginn einer Behandlung oder bei Dosissteigerung auftreten (11). Arzneimittelinteraktionen (AI) oder genetische Polymorphismen (z.B. CYP2D6 Poor Metabolism) stellen einen möglichen Risikofaktor für schnell ansteigende und exzessiv hohe Plasmaspiegel und somit ein erhöhtes Anfallsrisiko dar.

Polymedikation: Risikofaktor für eine AI

Mit einer neuen Diagnose – in diesem Fall einer Depression – steigt meist auch die Anzahl einzunehmender Arzneimittel (AM). Da eine Epilepsie nur selten mit einer Monotherapie kontrolliert werden kann, nimmt der Epilepsiepatient in der Regel allein schon zur Anfallskontrolle mehrere AM ein. Kommt nun noch eine neue Diagnose hinzu, werden die Kriterien einer Polymedikation (Behandlung mit 4 oder mehr Wirkstoffen) oftmals bereits erfüllt. Mit zunehmender Anzahl verarbeiteter AM steigt naturgemäss auch das Risiko für eine AI. Unter einer AI versteht man eine quantifizierbare Änderung der Konzentration und/oder ein modifizierter therapeutischer Effekt eines AM durch Einnahme einer anderen Substanz (z.B. AM, Nahrungs- oder Genussmittel). Dabei sind Wechselwirkungen zwischen AM oft komplex und können auf pharmakokinetischer, pharmakodynamischer und pharmakogenetischer Ebene stattfinden.

Computergestützte Interaktionsprogramme zur Risikominimierung von AI

Das Erkennen von AI wird durch den Einsatz von Interaktionsprogrammen erleichtert (12). Computergestützte klinische Entscheidungshilfen, welche Informationen zu Risiken und dem Management von Arzneimittelkombinationen enthalten, reduzieren das Risiko einer AI signifikant (13). Zur Vermeidung von «Alert fatigue» (aufgrund einer exzessiv hohen Anzahl von Arzneimittelwarnungen) sollte ein gutes Interaktionsprogramm (z.B. mediQ [14]) nicht nur Klasseneffekte beschreiben (Möglichkeit der fälschlichen Einstufung einer problemlos einsetzbaren Arzneimittelkombination als hochriskant) und nicht vor alltäglichen Arzneimittelkombinationen warnen. Zudem sollte ein Interaktionsprogramm auch Nahrungs- und Genussmittel umfassen und die Literaturnachweise idealerweise direkt im Programm verlinken.

Interaktionsebenen

Pharmakokinetik

Die Pharmakokinetik beschreibt die Einflüsse des Organismus auf ein ihm zugeführtes AM auf verschiedenen

Ebenen von der Verabreichung bis hin zur Ausscheidung (Absorption, Distribution, Metabolismus und Elimination). Bei einer pharmakokinetischen Interaktion kommt es zu einer Veränderung der Konzentration eines oder mehrerer AM am Wirkort. AM sind besonders anfällig für klinisch relevante pharmakokinetische Interaktionen, wenn sie extensiv metabolisiert werden, eine geringe therapeutische Breite aufweisen oder eine niedrige Bioverfügbarkeit haben, was auf viele AE zutrifft. Die beim depressiven Epilepsiepatienten relevanten Interaktionen betreffen meist den Arzneimittelmetabolismus. Die wichtigsten am AM-Metabolismus beteiligten Enzyme gehören zu den Zytochrom-(CYP-) P-450-abhängigen Monooxygenasen. Viele AE und AD sind Substrate und/oder Modulatoren (Induktoren oder Inhibitoren) der CYP-P-450-Enzyme und können in Kombination ihren Abbau daher ein- oder gegenseitig verstärken/beschleunigen oder vermindern/verlangsamen. Pharmakokinetische Interaktionen können sowohl zu Unwirksamkeit als auch zu Überdosierung eines Arzneistoffes führen, sind durch eine Modifikation des Dosierungsschemas in der Regel jedoch gut handhabbar (Kasten 1).

Kasten 1:

Einteilung der Interaktion	Beteiligte AM	Fallbeispiel	Mechanismus/ Beschreibung der Interaktion	Risiko	Praktische Massnahmen
Pharmakokinetische Arzneimittelinteraktionen (AI): Induktion	Phenytoin (Phenhydán®) und Johanniskraut (Jarsin®)	Ein Patient, jahrelang stabil auf Phenytoin eingestellt, leidet wieder an Krampfanfällen. Es stellt sich heraus, dass der Patient wegen einer Trennung an einer vorübergehenden depressiven Verstimmung litt und diese mit einem frei verkäuflichen Johanniskrautpräparat behandelte.	Johanniskraut vermag den durch CYP2C19 und CYP2C9 vermittelten Abbau von Phenytoin zu induzieren und die Phenytoinspiegel zu senken, was zu unzureichendem antiepileptischem Schutz führen kann (15).	Wirkverlust eines AE nach Ansetzen einer frei verkäuflichen antidepressiven Therapie.	Die gleichzeitige Anwendung von Johanniskraut zusammen mit Phenytoin sollte vermieden werden.
	Phenytoin (Phenhydán®) und Mirtazapin (Remeron®)	Ein Patient, stabil auf Phenytoin eingestellt, zeigt eine depressive Symptomatik mit Schlafstörungen und bekommt vom Psychiater Mirtazapin verschrieben. Trotz maximaler Dosierung spricht er nicht auf die Medikation an.	Phenytoin erhöht durch Induktion von CYP3A, aber auch CYP1A2 signifikant den Metabolismus von Mirtazapin (um 46%), und es kommt zu reduzierten Mirtazapinspiegeln (16).	Wirkverlust eines AD durch die gleichzeitige Verabreichung einer antikonvulsiven Therapie.	Plasmaspiegelkontrolle (therapeutisches Drug Monitoring, TDM) zur Therapiekontrolle. Bei fehlendem Ansprechen und guter Verträglichkeit Mirtazapindosis erhöhen.

CAVE! LATENZZEIT BEI INDUKTIONSPROZESSEN

Zu beachten: Bei Induktionsvorgängen wird mehr von dem arzneimittelmetabolisierenden Enzym gebildet. Entsprechend dauert es oft 10 bis 14 Tage bis zur vollen Entfaltung respektive bis zum Verschwinden dieses Effektes. Sollen zur Therapieüberwachung die Plasmaspiegel gemessen werden, gilt es, diese Latenzzeit zu beachten.

Pharmakokinetische IA: Hemmung	Phenytoin (Phenhydán®) und Fluvoxamin (Floxylfral®)	Eine Patientin, stabil auf Phenytoin eingestellt, zeigt neurologische Nebenwirkungen wie Verwirrtheit und Myoklonie nach Initiierung einer Fluvoxamintherapie zur Kontrolle der depressiven Symptomatik.	In der Kombination von Phenytoin und Fluvoxamin wurde über Fälle einer Phenytointoxizität berichtet, was vermutlich auf eine Hemmung des CYP2C19- und 2C9-vermittelten Abbaus von Phenytoin durch Fluvoxamin zurückzuführen ist (17–19).	Neurotoxizität durch AE-Einnahme nach Ansetzen einer antidepressiven Therapie.	Bei An- und Absetzen dieser Kombination sollten die Phenytoinplasmaspiegel überwacht und die Dosierung gegebenenfalls angepasst werden.
---------------------------------------	---	--	--	--	---

CAVE! Im Gegensatz zur Induktion tritt die Hemmung sofort auf!

Kasten 2:

Pharmakodynamische Interaktionen	Beteiligte Arzneimittel (AM)	Fallbeispiel	Mechanismus/ Beschreibung der Interaktion	Risiko	Praktische Massnahmen
	Trimipramin (Surmontil®) und Levetiracetam (Keppra®)	Ein Patient ist stabil auf Levetiracetam eingestellt. Vom Hausarzt bekommt er aufgrund seiner Schlafstörungen Trimipramin tief dosiert verschrieben. Wegen Unwirksamkeit erhöht der Patient in Eigenregie die Dosis von Trimipramin. Es zeigt sich ein Wiederauftreten von Krampfanfällen.	Trimipramin wirkt vor allem in hoher Dosierung prokonvulsiv (22).	Krampfschwellsenkung durch hohe Dosierung von Trimipramin.	Bei Epileptikern sind krampfschwellsenkende AM wie trizyklische Antidepressiva wenn möglich zu vermeiden.

Pharmakogenetik: CYP2C9-Genotyp und Phenytoinabbau

Das Ansprechen auf eine medikamentöse Therapie ist von diversen Faktoren abhängig, unter anderem auch vom Genotyp des Patienten. Phenytoin ist ein Beispiel eines AE, dessen Metabolismus Genotyp-abhängig ist. Phenytoin wird zu 90 Prozent über CYP2C9 abgebaut. Die Aktivität des CYP2C9 ist interindividuell sehr unterschiedlich. CYP2C9-Poor-Metaboliser, also Personen mit geringer oder fehlender Enzymaktivität, zeigen eine um 50 Prozent verminderte Phenytoin-clearance und haben daher ein erhöhtes Risiko einer Neurotoxizität. Da allerdings sehr viele verschiedene CYP2C9-Allele existieren und man mit einer Genotypisierung nur die häufigsten testet, kann auch eine Genotypisierung nicht zuverlässig vor einer Phenytointoxizität schützen. Eine langsame Einstellung des Phenytoinspiegels unter Plasmaspiegelmessung und eine engmaschige klinische Kontrolle sind unumgänglich (20).

Therapeutisches Drug Monitoring (TDM) von AE und AD

Sowohl viele AE als auch AD zeigen eine enge therapeutische Breite und werden über polymorphe Enzyme metabolisiert. Ein TDM ist deshalb zur Therapieüberwa-

chung oft sinnvoll. In den Richtlinien der Arbeitsgemeinschaft Neuropsychopharmakologie und Pharmakopsychiatrie (AGNP) wird der Nutzen des TDM bei den meisten AE und AD als hoch (Evidenzgrad 1 und 2) eingestuft (21), das heisst, es besteht ein Zusammenhang zwischen dem Blutspiegel und der klinischen Therapieantwort. Bei Werten unterhalb des therapeutischen Referenzbereichs ist es wenig wahrscheinlich, dass eine therapeutische Wirksamkeit erreicht wird, wobei bei Werten oberhalb die Verträglichkeit abnimmt (21).

Pharmakodynamik

Pharmakodynamisch interagierende AM beeinflussen sich ein- oder gegenseitig in ihren (erwünschten und unerwünschten) pharmakologischen Wirkungen bei unveränderter Konzentration am Wirkort. Pharmakodynamische Wechselwirkungen sind dann zu erwarten, wenn zwei oder mehrere AM an demselben Rezeptor, Regelkreis oder Erfolgsorgan synergistisch oder antagonistisch wirken (Kasten 2).

Fazit

Sicherheit, Verträglichkeit und klinische Wirksamkeit von Kombinationstherapien mit Antidepressiva und Antiepileptika können durch Erkennen der Interaktions- und anderer Risiken verbessert werden.

Merksätze:

- Antidepressiva müssen bei Epileptikern wegen des Risikos der Krampfschwellsenkung vorsichtig eingesetzt werden.
- Arzneimittelinteraktionen können zu Verschiebungen von Plasmaspiegeln führen.
- Pharmakokinetische Interaktionen sind durch Modifikation des Dosierungsschemas gut handhabbar.
- Die Voraussetzungen für TDM (Dosis-Wirkungs-Beziehung, enge therapeutische Breite, hohe pharmakokinetische Variabilität in der Population, Effekt klinisch nicht gut bestimmbar, keine Toleranzentwicklung) sind für viele Antiepileptika und Antidepressiva erfüllt.
- Das Konsultieren von Interaktionsprogrammen erleichtert das Erkennen von klinisch relevanten Interaktionsrisiken.

*Korrespondenzadresse:
Dr. Karin Waldner-Knogler
Apothekerin
Psychiatrische Dienste Aargau AG
Klinik Königsfelden
mediQ – Medikamentensicherheit
Postfach 432
5201 Brugg
E-Mail: karin.waldner@pdag.ch*

Literatur:

1. Alper K, Schwartz KA, Kolts RL, Khan A: Seizure incidence in psychopharmacological clinical trials: an analysis of Food and Drug Administration (FDA) summary basis of approval reports. *Biol Psychiatry*. 2007 Aug 15; 62(4): 345–54.
2. Ettinger AB, Good MB, Manjunath R, Edward Faught R, Bancroft T: The relationship of depression to antiepileptic drug adherence and quality of life in epilepsy. *Epilepsy Behav EB*. 2014 Jul; 36: 138–43.
3. Mula M, Kanner AM, Schmitz B, Schachter S. Antiepileptic drugs and suicidality: an expert consensus statement from the Task Force on Therapeutic Strategies of the ILAE Commission on Neuropsychobiology. *Epilepsia*. 2013 Jan; 54(1): 199–203.
4. Kondziella D, Asztely F: Don't be afraid to treat depression in patients with epilepsy! *Acta Neurol Scand*. 2009 Feb; 119(2): 75–80.
5. Citak A, Soysal DD, Uçsel R, Karaböcüoğlu M, Uzel N: Seizures associated with poisoning in children: tricyclic antidepressant intoxication. *Pediatr Int Off J Jpn Pediatr Soc*. 2006 Dec; 48(6): 582–5.
6. Kelly CA, Dhaun N, Laing WJ, Strachan FE, Good AM, Bateman DN: Comparative toxicity of citalopram and the newer antidepressants after overdose. *J Toxicol Clin Toxicol*. 2004; 42(1): 67–71.
7. Starr P, Klein-Schwartz W, Spiller H, Kern P, Ekleberry SE, Kunkel S: Incidence and onset of delayed seizures after overdoses of extended-release bupropion. *Am J Emerg Med*. 2009 Oct; 27(8): 911–5.
8. Pisani F, Oteri G, Costa C, Di Raimondo G, Di Perri R: Effects of psychotropic drugs on seizure threshold. *Drug Saf*. 2002; 25(2): 91–110.
9. Favale E, Audenino D, Cocito L, Albano C: The anticonvulsant effect of citalopram as an indirect evidence of serotonergic impairment in human epileptogenesis. *Seizure*. 2003 Jul; 12(5): 316–8.
10. Jobe PC, Browning RA: The serotonergic and noradrenergic effects of antidepressant drugs are anticonvulsant, not proconvulsant. *Epilepsy Behav EB*. 2005 Dec; 7(4): 602–19.
11. Steinert T, Baier H, Fröscher W, Jandl M: [Epileptic seizures during treatment with antidepressants and neuroleptics]. *Fortschr Neurol Psychiatr*. 2011 Mar; 79(3): 138–43.
12. Vonbach P, Dubied A, Beer JH, Krähenbühl S: Recognition and management of potential drug-drug interactions in patients on internal medicine wards. *Eur J Clin Pharmacol*. 2007 Nov; 63(11): 1075–83.
13. Bertsche T, Pfaff J, Schiller P, Kaltschmidt J, Pruszydło MG, Stremmel W, et al.: Prevention of adverse drug reactions in intensive care patients by personal intervention based on an electronic clinical decision support system. *Intensive Care Med*. 2010 Apr; 36(4): 665–72.
14. mediQ – Einschätzung des Interaktions-Risikos bei Polypharmazie – mediQ – Interaktionsprogramm [Internet]. [cited 2015 Aug 12]. Available from: https://www.mediq.ch/welcome_member
15. Di YM, Li CG, Xue CC, Zhou S-F: Clinical drugs that interact with St. John's wort and implication in drug development. *Curr Pharm Des*. 2008; 14(17): 1723–42.
16. Spaans E, van den Heuvel MW, Schnabel PG, Peeters P a. M, Chin-Kon-Sung UG, Colbers EPH, et al.: Concomitant use of mirtazapine and phenytoin: a drug-drug interaction study in healthy male subjects. *Eur J Clin Pharmacol*. 2002 Sep; 58(6): 423–9.
17. Spina E, Perucca E: Clinical significance of pharmacokinetic interactions between antiepileptic and psychotropic drugs. *Epilepsia*. 2002; 43 Suppl 2: 37–44.
18. Mamiya K, Kojima K, Yukawa E, Higuchi S, Ieiri I, Ninomiya H, et al.: Phenytoin intoxication induced by fluvoxamine. *Ther Drug Monit*. 2001 Feb; 23(1): 75–7.
19. Wagner W, Vause EW: Fluvoxamine. A review of global drug-drug interaction data. *Clin Pharmacokinet*. 1995; 29 Suppl 1: 26–31; discussion 31–2.
20. Franco V, Perucca E: CYP2C9 polymorphisms and phenytoin metabolism: implications for adverse effects. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2015 Aug; 11(8): 1269–79.
21. Hiemke C, Baumann P, Bergemann N, Conca A, Dietmaier O, Egberts K, et al.: AGNP consensus guidelines for therapeutic drug monitoring in psychiatry: update 2011. *Pharmacopsychiatry*. 2011 Sep; 44(6): 195–235.
22. Reichert C, Reichert P, Monnet-Tschudi F, Kupferschmidt H, Ceschi A, Rauber-Lüthy C: Seizures after single-agent overdose with pharmaceutical drugs: analysis of cases reported to a poison center. *Clin Toxicol Phila Pa*. 2014 Jul; 52(6): 629–34.