

Anti-epileptica en comedicaatie; handreikingen voor de praktijk

T R E F W O O R D E N

GENEESMIDDELENINTERACTIES; CYTOCHROOM P450-SYSTEEM; FENYTOÏNE; CARBAMAZEPINE.

door H.P.R. Bootsma

Samenvatting

Kennis van geneesmiddeleninteracties werd vroeger vaak in de klinische praktijk door scherpe observaties vergaard. De kennis van het cytochroom P450-systeem is de laatste 10 jaar sterk toegenomen. Dit is de reden waarom het tegenwoordig veel beter mogelijk is te voorspellen welke geneesmiddelencombinaties tot problemen zullen leiden. Vaak wordt dan naar deze combinaties gericht onderzoek gedaan. In dit artikel worden aan de hand van de geneesmiddelen fenytoïne en carbamazepine de principes uitgelegd. Beide geneesmiddelen verhogen (als 'daders') de afbraaksnelheid van andere geneesmiddelen, die via het CYP2C9 of het CYP3A4 worden afgebroken. Als 'slachtoffers' van geneesmiddeleninteracties vertonen fenytoïne en carbamazepine een verschillend profiel. Fenytoïne is gevoelig voor remmers of inductoren van CYP2C9 en carbamazepine is gevoelig voor remmers of inductoren van CYP3A4.

Inzicht in het mechanisme van de geneesmiddeleninteractie maakt het mogelijk gefundeerde therapiekeuzes te maken. Dit wordt aan de hand van voorbeelden toegelicht. Het onvoldoende rekening houden met het bestaan van deze interacties leidt vaak tot therapiefalen of toxiciteit.

(Tijdschr Neurol Neurochir 2004;105(1):40-46)

Inleiding

Het combineren van anti-epileptica met andere geneesmiddelen levert niet zelden problemen op. Met name carbamazepine, fenobarbital, fenytoïne en primidon kunnen door inductie van leverenzymen het metabolisme van andere geneesmiddelen enorm beïnvloeden. In 2001 waren deze vier geneesmidde-

len samen goed voor 49% van het anti-epileptica-gebruik in Nederland.¹

De laatste 10 jaar is de kennis van het cytochroom P450-systeem sterk toegenomen. Van steeds meer geneesmiddelen is bekend met behulp van welk enzym ze worden afgebroken. Deze kennis maakt het mogelijk gefundeerde keuzes te maken als enzym-inducerende anti-epileptica met andere geneesmiddelen gecombineerd moeten worden. Inzicht in het mechanisme, dat de geneesmiddeleninteractie veroorzaakt, maakt het mogelijk patronen te herkennen en interacties te voorspellen. In dit artikel zal aan de hand van enkele voorbeelden dit nader worden toegelicht.

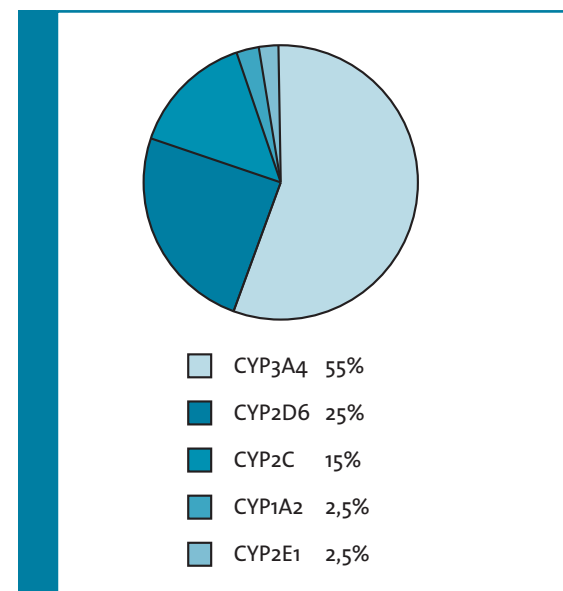
Geneesmiddeleninteracties

Het combineren van geneesmiddelen kan leiden tot veranderingen in absorptie, eiwitbinding en renale uitscheiding. De grootste effecten zijn echter te verwachten als door een interactie het levermetabolisme wordt beïnvloed. Deze interacties zorgen ervoor dat de concentratie van geneesmiddel A bij de receptor, door de combinatie met geneesmiddel B, verandert.

Naast deze farmacokinetische interacties bestaan ook farmacodynamische interacties. Het gaat dan om middelen die elkaar versterken of elkaar tegenwerken, omdat ze aangrijpen op dezelfde receptor. Bij het combineren van geneesmiddel A met geneesmiddel B verandert dan niet de concentratie van geneesmiddel A bij de receptor, maar wel het effect van geneesmiddel A. Dit effect neemt af als geneesmiddel B een antagonist is of neemt toe als geneesmiddel B een agonist is. In dit artikel blijven de farmacodynamische interacties buiten beschouwing.

Levermetabolisme en het cytochroom P450-systeem

De meeste anti-epileptica zijn lipofiel (beter oplosbaar in vet dan in water) en kunnen daarom niet onveranderd uitgescheiden worden in de urine. Alleen gabapentine en pregabalin (nog niet-geregistreerd) ondergaan geen metabole omzettingen en worden onveranderd via de nieren uitgescheiden. Bij toepassing van gabapentine of pregabalin ontstaan dus geen interacties op het niveau van het



Figuur 1. Het relatieve aandeel van de belangrijkste cytochroom P450-enzymen in het metabolisme van geneesmiddelen.

levermetabolisme. Dit maakt deze geneesmiddelen minder interactiegevoelig.

Lipofiele verbindingen worden in de lever beter wateroplosbaar gemaakt door oxidatie of hydrolyse (fase 1-reacties), waardoor het molecuul een polaire functionele groep krijgt. De polaire groep van de nieuwgevormde verbinding kan daarna gekoppeld worden aan een sterk wateroplosbare verbinding, zoals bijvoorbeeld glucuronzuur, sulfaat of acetaat (conjugatie- of fase 2-reactie). Het conjugaat kan vervolgens via de nieren worden uitgescheiden. Klinisch relevante geneesmiddeleninteracties worden meestal veroorzaakt door remming of inductie van enzymen die een rol spelen bij oxidatieve fase 1-reacties.

Oxidatieve reacties in het lichaam kunnen doorgaans alleen plaatsvinden met behulp van enzymen die als katalysator van de reactie optreden. Het belangrijkste enzymstelsel voor de omzetting van lichaamsvreemde stoffen is het cytochroom P450-mono-oxygenasesysteem. Dit enzymstelsel bevindt zich hoofdzakelijk in de lever. In de nieren, het maagdarmkanaal, de huid en de longen vinden ook op bescheiden schaal metabole omzettingen plaats. Het cytochroom P450-systeem is ingedeeld in 12 families (meer dan 40% identieke aminozuurvolgorde). Familie 1, 2 en 3 (respectievelijk CYP1, CYP2 en CYP3) zijn verantwoordelijk voor de omzetting van geneesmiddelen. De families zijn weer onderverdeeld in 5 subfamilies: A, B, C, D en

E (meer dan 55% identieke aminozuurvolgorde). De subfamilies bestaan uit verschillende enzymen (100% identieke aminozuurvolgorde).

Als voorbeeld: het CYP3A4 is dus één bepaald enzym dat behoort tot familie 3 en subfamilie A.

Het verklaren van interacties met anti-epileptica kan beperkt worden tot de bespreking van de 3 enzymen die bij de omzetting van anti-epileptica betrokken zijn: CYP2C9, CYP2C19 en CYP3A4.² Ongeveer 60% van alle geneesmiddelen, die voor hun afbraak afhankelijk zijn van het cytochroom P450-systeem, benutten enzymen uit de subfamilies CYP2C en CYP3A. Hierdoor zijn veel interacties met anti-epileptica te verwachten (zie *Figuur 1*).

Basisprincipes: substraat, enzyminductie en enzyminhibitie

Een geneesmiddel dat door een enzym (bijvoorbeeld door het CYP3A4-enzym) wordt omgezet, wordt een substraat voor dat enzym genoemd.

Blootstelling aan een stof (bijvoorbeeld carbamazepine) kan er toe leiden dat extra CYP3A4-enzym wordt aangemaakt. Dit proces wordt enzyminductie genoemd. Enzyminductie is:

- dosisafhankelijk (sterker bij hogere dosis);
- langzaam (de aanmaak van enzymen kost enkele dagen);
- enzymspecifiek (vaak wordt maar een bepaald enzym geïnduceerd);
- substraatafhankelijk (alle substraten voor dat enzym worden versneld afgebroken);
- reversibel (de enzymfunctie wordt weer normaal als het lichaam niet meer wordt blootgesteld aan de inducerende stof).

Enzyminhibitie treedt op als twee geneesmiddelen een competitie aangaan voor hetzelfde enzym. Enzyminhibitie is dus niet het omgekeerde van enzyminductie. Immers de hoeveelheid enzym neemt niet af. Enzyminhibitie is ook dosisafhankelijk, enzymspecifiek, substraatafhankelijk en meestal reversibel. Het effect van enzyminhibitie treedt echter snel op. De afbraak van het geneesmiddel wordt direct geremd en de concentratie zal dus snel toenemen.

Carbamazepine

Effect van andere geneesmiddelen op carbamazepine; carbamazepine als 'slachtoffer'

Het CYP3A4-enzym is het belangrijkste enzym

Tabel 1. Overzicht van de belangrijkste substraten, remmers en inductoren van het CYP2C9-, CYP2C19- en CYP3A4-enzym.

	Substraten	Remmers	Inductoren
CYP2C9	acenocoumarol fenprocoumon fenytoïne tolbutamide	amiodaron ++ azapropazon ++ cimetidine ++ co-trimoxazol ++ fenylbutazon +++ fluconazol ++ fluvoxamine ++ miconazol +++	barbituraten +++ carbamazepine +++ fenytoïne +++ rifampicine +++
CYP2C19	clomipramine diazepam fenytoïne	fluoxetine ++ fluvoxamine +++	
CYP3A4	alprazolam buspiron carbamazepine ciclosporine cisapride midazolam pimozide simvastatine terfenadine triazolam verapamil	cimetidine + claritromycine ++ diltiazem ++ erytromycine +++ fluconazol + fluoxetine + fluvoxamine + grapefruitsap +++ indinavir ++ itraconazol +++ ketoconazol +++ nefazodon +++ norfluoxetine + ritonavir +++ verapamil ++	barbituraten ++ carbamazepine +++ fenytoïne ++ nevirapine ++ rifampicine +++

Sterkte van remming/inductie: + = zwak, ++ = matig, +++ = sterk en ++++ = zeer sterk.
Deze tabel is met toestemming van de stichting Health Base uit referentie 4 overgenomen.

voor de epoxidatie van carbamazepine.³ Carbamazepine is dus een substraat voor het CYP3A4-enzym. Geneesmiddelen die het CYP3A4-enzym remmen, kunnen de carbamazepineconcentratie verhogen, waardoor toxische verschijnselen kunnen ontstaan. Remmers van het CYP3A4-enzym worden vermeld in Tabel 1. Enkele voorbeelden worden hieronder besproken.

Cimetidine (Tagamet®)

Cimetidine is een maagzuurremmer. Vooral bij een dagdosering hoger dan 400 mg kan de carbamazepineconcentratie stijgen. De stijging ligt vaak tussen de 0 en 30%. De interactie is zeer gemakkelijk te voorkomen door een ander H₂-antihistaminicum te

kieszen, zoals bijvoorbeeld ranitidine (Zantac®) of famotidine (Pepcid®, Pepcidin®).

Erytromycine (Erythrocin®) en claritromycine (Klacid®)

Het gebruik van erytromycine en claritromycine in combinatie met carbamazepine dient vermeden te worden. Erytromycine leidt tot een grote stijging van de carbamazepineconcentratie (2-4 maal de uitgangswaarde). Claritromycine vertoont deze interactie ook, maar in mindere mate. Veilige alternatieven zijn andere macrolide antibiotica, zoals azitromycine (Zithromax®) en roxitromycine (Rulide®).

Fluoxetine (Prozac®) en fluvoxamine (Fevarin®)

Fluoxetine en fluvoxamine zijn antidepressiva. De

metaboliët norfluoxetine is een remmer van het CYP3A4-enzym. Als het gebruik van fluoxetine wordt gestart bij patiënten die carbamazepine gebruiken, kan de carbamazepineconcentratie 30-60% stijgen. Fluvoxamine is ook een remmer van het CYP3A4-enzym. Het combineren van fluvoxamine en carbamazepine heeft tot stijgingen van de carbamazepineconcentraties geleid, waarbij soms intoxicatieverschijnselen optraden. Veilige alternatieven zijn paroxetine (Seroxat®) en citalopram (Cipramil®).

Diltiazem (Tildiem®) en verapamil (Isoptin®)

Diltiazem en verapamil zijn calciumantagonisten en remmen het CYP3A4-enzym. De carbamazepineconcentraties stijgen hierdoor ongeveer 50%. Nifedipine (Adalat®) vertoont geen interactie met carbamazepine.

Itraconazol (Trisporal®) en ketoconazol (Nizoral®)

Het gebruik van itraconazol en ketoconazol in combinatie met carbamazepine dient vermeden te worden. Ketoconazol is een zeer krachtige remmer van het CYP3A4-enzym. Toch worden vaak slechts geringe stijgingen van de carbamazepineconcentraties (30%) waargenomen als het gebruik van ketoconazol wordt gestart bij een carbamazepinegebruiker. De oorzaak hiervan is dat de ketoconazolconcentraties in dit geval zeer laag blijven. Het carbamazepinegebruik zorgt namelijk voor een versnelde afbraak van ketoconazol. Voor itraconazol geldt vermoedelijk hetzelfde, maar hiervoor zijn minder gegevens beschikbaar. De combinatie moet in dit geval dus vooral vermeden worden, omdat de antimycotica onvoldoende effectief zijn als zij in combinatie met carbamazepine gegeven worden.⁵ Voor nagelmycosen kan terbinafine (Lamisil®) als alternatief overwogen worden.

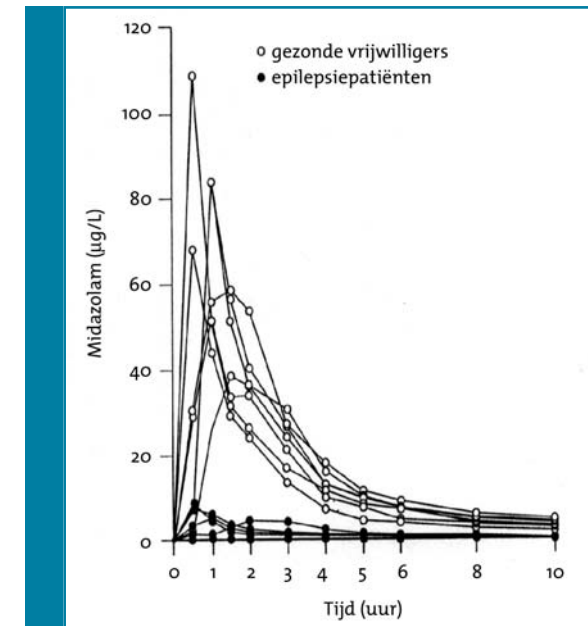
Geneesmiddelen die het CYP3A4-enzym induceren, kunnen de carbamazepineconcentratie verlagen, waardoor de effectiviteit kan afnemen. Inductoren van het CYP3A4-enzym worden vermeld in Tabel 1. Enkele voorbeelden worden hieronder besproken.

Carbamazepine (Tegretol®)

Carbamazepine induceert zijn eigen metabolisme. Na drie weken gebruik is de halfwaardetijd ongeveer gehalveerd. Hierdoor halveert de carbamazepineconcentratie.

Fenytoïne, fenobarbital en primidon

Deze anti-epileptica verlagen de carbamazepineconcentratie. Zonodig kan carbamazepine vervangen



Figuur 2. De 'area under the concentration-time curve' (AUC) van de midazolamconcentratie na een eenmalige orale dosis van 15 mg bij 6 patiënten met epilepsie en 7 gezonde vrijwilligers. Vijf van de 6 patiënten gebruikten carbamazepine (in 3 gevallen in combinatie met fenytoïne) en 1 patiënt gebruikte fenytoïnemonotherapie. ○:gezonde vrijwilligers en ●:epilepsiepatiënten. Dit figuur is met toestemming van Blackwell Publishing Ltd. overgenomen uit referentie 10.

worden door oxcarbazepine (Trileptal®).

Effect van carbamazepine op andere geneesmiddelen; carbamazepine als 'dader'

Carbamazepine is een sterke inductor van het CYP2C9- en van het CYP3A4-enzym. Hierdoor zal het interacties geven met geneesmiddelen die via het CYP2C9- of het CYP3A4-enzym worden afgebroken. Het gaat om een grote groep geneesmiddelen die als substraat dient voor het CYP2C9- en het CYP3A4-enzym. Een overzicht is weergegeven in Tabel 1 of op de website www.drug-interactions.com. Enkele voorbeelden worden hieronder besproken.

Anticonceptiepill

In de loop der jaren is de hoeveelheid hormonen in de pil steeds verder afgenomen. In de periode tussen 1960 en 1972 werden geen interacties met enzym-inducerende anti-epileptica beschreven.⁶ In die periode bevatte de pil nog 50 µg ethinylestradiol. Orale contraceptiva die minder dan 50 µg ethinyl-

estradiol bevatten, zijn niet veilig als zij in combinatie met enzyminducerende anti-epileptica worden gebruikt. Indien voor een zware pil wordt gekozen, dient niet alleen op het oestrogeengehalte te worden gelet (50 µg). De hoeveelheid progestatieve stof moet ook voldoende hoog zijn. Progesteron is immers ook een substraat voor het CYP3A4-enzym. De voorkeur gaat dan uit naar Stederil-D of Neogynon '21'. Microgynon '50' is niet geschikt, want dit middel bevat zelfs minder progestageen dan Microgynon '30'.

Calciumantagonisten

Bijna alle calciumantagonisten worden via het CYP3A4-enzym afgebroken. De combinatie met carbamazepine leidt tot een veel snellere afbraak van de calciumantagonisten. Zo neemt de biologische beschikbaarheid van felodipine (Plendil®) af tot 6% en van nimodipine (Nimotop®) af tot 10%. Het is dus zinloos deze middelen voor te schrijven aan carbamazepinegebruikers. Alleen nifedipine (Adalat®) geeft geen problemen in combinatie met carbamazepine.

Corticosteroiden

Cortisol, prednison, prednisolon, methylprednisolon en dexamethason worden sneller afgebroken in combinatie met carbamazepine.³ Hierdoor kan de werking van het corticosteroid onvoldoende worden. Omgekeerd kunnen bij het staken van carbamazepine bijwerkingen ontstaan door toename van het effect van het corticosteroid.

Cumarines (orale anticoagulantia)

Acenocoumarol (Sintrom®) en fenprocoumon (Marcoumar®) worden sneller afgebroken in combinatie met carbamazepine. Bij starten, staken of wijzigen van de carbamazepinedosering moet de trombosedienst geraadpleegd worden.

Haloperidol

Carbamazepine verlaagt de haloperidol (Haldol®) -plasmaconcentratie tot ongeveer 50%. Dit kan therapiefalen tot gevolg hebben.⁷⁻⁹ Deze interactie is te omzeilen door carbamazepine te vervangen door oxcarbazepine (Trileptal®). Ook kan gekozen worden voor een ander antipsychoticum, zoals bijvoorbeeld risperidon (Risperdal®). Risperidon wordt via het CYP2D6-enzym afgebroken en daar heeft carbamazepine geen effect op.

Midazolam, alprazolam en triazolam

Midazolam (Dormicum®) wordt na orale toediening vrijwel niet teruggevonden in het bloed.¹⁰ De 'area under the concentration-time curve' (AUC) daalt met 95% (zie *Figuur 2*). Carbamazepine induceert namelijk het first-passmetabolisme in de dunne darm en de lever. Orale toediening is dus niet zinvol. Bij parenterale toediening treedt dit effect ook op. Hier speelt de afbraak in de dunne darm echter geen rol en kan wel effect van midazolam worden verkregen. Deze interactie treedt ook op bij het gebruik van alprazolam (Xanax®) en triazolam (Halcion®).

Statines (cholesterolverlagers)

Atorvastatine (Lipitor®) en vooral simvastatine (Zocor®) worden sneller afgebroken in aanwezigheid van carbamazepine. Het is daarom nodig om een ander statine te kiezen. Het metabolisme van pravastatine (Selektine®) vindt plaats langs onbekende routes en wordt niet beïnvloed door carbamazepine. Dit is de reden waarom dit middel de voorkeur heeft.¹¹

Tetracyclines

Bij carbamazepinegebruikers is de halfwaardetijd van doxycycline ongeveer gehalveerd. Geadviseerd wordt om in dat geval de dosis te verdubbelen (2 maal daags 100 mg in plaats van 1 maal daags 100 mg). Tetracycline geeft deze interactie niet. Voor minocycline zijn geen gegevens beschikbaar.

Fenytoïne

Fenytoïne wordt via het CYP2C9-enzym omgezet in p-hydroxyfenytoïne. De totale klaring van fenytoïne bestaat voor 70-90% uit deze omzetting en is dus verreweg de belangrijkste metabole route. Een kleine rol is weggelegd voor het CYP2C19-systeem. Een kleine groep patiënten kan gekarakteriseerd worden als 'slow metabolizers'. Bij deze patiënten is door mutaties van het CYP2C9- of het CYP2C19-enzym het vermogen om fenytoïne af te breken, afgenomen. Fenytoïne induceert het CYP2C9- en het CYP3A4-enzym. Fenytoïne vertoont bij lage concentraties een lineaire kinetiek, maar bij therapeutische en hoge concentraties is vaak sprake van een verzadigingskinetiek. Een kleine dosisverhoging geeft in dit geval een sterke stijging van de plasmaconcentratie.

AANWIJZINGEN VOOR DE PRAKTIJK

- 1 Een geneesmiddeleninteractie is een wisselwerking tussen individuele geneesmiddelen, dus niet tussen farmacotherapeutische groepen.
- 2 Inzicht in het mechanisme van de geneesmiddeleninteractie maakt het mogelijk uit een therapeutische groep een geneesmiddel te kiezen dat goed gecombineerd kan worden met de middelen die de patiënt al gebruikt.
- 3 Carbamazepine kan beter niet gecombineerd worden met cimetidine, erytromycine, claritromycine, fluoxetine, fluvoxamine, diltiazem, verapamil, itraconazol en ketoconazol omdat de plasmaconcentratie dan sterk kan toenemen.
- 4 Fenytoïne kan beter niet gecombineerd worden met co-trimoxazol, trimethoprim, sulfamethizol, sulfafenazol, sulfadiazine, fluconazol en miconazol omdat de plasmaconcentratie dan sterk kan toenemen.
- 5 Als fenytoïne of carbamazepine gecombineerd moet worden met de anticonceptiepil, calciumantagonisten, corticosteroiden, cumarines, haloperidol, midazolam, statines en tetracyclines dan dient er rekening mee gehouden te worden dat deze middelen versneld worden afgebroken. De interactie kan soms omzeild worden door een verstandige keuze te maken binnen deze therapeutische groepen.

Effect van andere geneesmiddelen op fenytoïne

Geneesmiddelen die het CYP2C9-enzym remmen kunnen de fenytoïneconcentratie verhogen. Remmers van het CYP2C9-enzym zijn vermeld in *Tabel 1*, pagina 42. Enkele voorbeelden worden hieronder besproken.

Co-trimoxazol, trimethoprim, sulfamethizol, sulfafenazol en sulfadiazine

Bij gebruik van de bovengenoemde middelen kan de halfwaardetijd van fenytoïne met 50% toenemen. Het heeft dus de voorkeur uit te wijken naar een ander antibioticum. Hierbij dient men te bedenken dat chinolonen zelf convulsies kunnen veroorzaken en dus relatief gecontra-indiceerd zijn.

Fluconazol en miconazol

Al op de tweede dag na het starten van fluconazol (Diflucan®) kan de fenytoïneconcentratie sterk stijgen. Stijgingen zijn gemeld van 33, 75 en zelfs 125% en dit kan ernstige bijwerkingen veroorzaken. Een alternatief is niet gemakkelijk te geven, omdat veel antimycotica interacties vertonen met anti-epileptica. Miconazol (Daktarin®) remt ook het metabolisme van fenytoïne. Zelfs bij gebruik van orale gel moet

rekening gehouden worden met enzymremming. Nystatinesuspensie verdient dan de voorkeur.

Geneesmiddelen die het CYP2C9-enzym induceren, versnellen de afbraak van fenytoïne (zie *Tabel 1*, pagina 42). Enkele voorbeelden worden hieronder besproken.

Rifampicine

Rifampicine (Rifadin®) kan al binnen enkele dagen de fenytoïneconcentratie verlagen. In sommige gevallen was de fenytoïneconcentratie na 2 weken gehalveerd. De fenytoïneconcentratie moet bij deze combinatie dus frequent gecontroleerd worden en zonodig dient de dosis fenytoïne verhoogd te worden.

Carbamazepine en barbituraten

Interacties van fenytoïne en carbamazepine en fenytoïne en barbituraten zijn meestal wel bekend bij de voorschrijvers van fenytoïne.

Effect van fenytoïne op andere geneesmiddelen

Fenytoïne is evenals carbamazepine een sterke inductor van het CYP2C9- en het CYP3A4-enzym. Fenytoïne vertoont daarom dezelfde interacties als

carbamazepine met de anticonceptiepil, calcium-antagonisten, corticosteroiden, cumarines, haloperidol, midazolam, statines en tetracyclines, zoals beschreven.

Conclusie

Geneesmiddeleninteracties met fenytoïne en carbamazepine zijn vaak klinisch relevant. Inzicht in het mechanisme van de geneesmiddeleninteractie maakt een gefundeerde keuze van een andere combinatie mogelijk. Daarbij dient men zich te realiseren dat geneesmiddeleninteracties zich afspelen tussen individuele geneesmiddelen, dus niet tussen farmacotherapeutische groepen. De kennis van geneesmiddeleninteracties is de laatste 10 jaar sterk toegenomen. Van veel geneesmiddelen is bekend door welk cytochroom P450-enzym ze worden gemetaboliseerd (substraten). Een kleine groep geneesmiddelen is in staat cytochroom P450-enzymen te remmen (inhibitie) of juist de aanmaak ervan te bevorderen (inductie). Inzicht in deze eigenschappen van geneesmiddelen zorgt dat geneesmiddeleninteracties voorspelt of voorkomen kunnen worden (patroonherkenning).

Referenties

1. Knoester P, Dekker C, Van der Vaart R, Piepenbrink H, Leufkens B, Hekster Y. *Gebruikscijfers van anti-epileptica in Nederland*. Pharm Weekbl 2002;137:514-7.
2. Levy RH. *Cytochrome P450 isozymes and anti-epileptic drug interactions*. Epilepsia 1995;36(Suppl):8-13.
3. Spina E, Pisani F, Perucca E. *Clinically significant pharmacokinetic drug interactions with carbamazepine. An update*. Clin Pharmacokinet 1996;31:198-214.
4. Stichting Health Base. *Commentaren Medicatiebewaking 2002*. Houten:Health Base;2002.
5. Bootsma HPR. *Carbamazepine, fenobarbital en fenytoïne niet combineren met itraconazol (Trisporal®)*. Ned Tijdschr Epilept 1999;27:135-6.
6. Loiseau P. *Treatment of concomitant illnesses in patients receiving anticonvulsants. Drug interactions of clinical significance*. Drug Safety 1998;19:495-510.
7. Sleeboom-van Raay CJ. *Antipsychotica bij een epilepsiepatiënt*. Janssen-Cilag Medisch Wetenschappelijk Nieuws 1999;14:14-5.
8. Monaco F, Cicolin A. *Interactions between anticonvulsant and psychoactive drugs*. Epilepsia 1999;40(Suppl):71-6.
9. Cohen D, Diemont WL. *Verergering van schizoaffectieve stoornis door interactie tussen haloperidol en carbamazepine*. Ned Tijdschr Geneesk 2002;146:1942-4.
10. Backman JT, Olkkola KT, Ojala M, Laaksovirta H, Neuwonen PJ. *Concentrations and effects of oral midazolam are greatly reduced in patients on carbamazepine or phenytoin*. Epilepsia 1996;37:253-7.
11. Touw DJ, Schalekamp T, Van der Kuy A, Van Loenen AC. *All statins are equal, but ... Een vergelijking tussen de HMG-CoA-reductaseremmende geneesmiddelen*. Pharm Weekblad 2000;135:1338-44.

Ontvangen 2 december 2002, geaccepteerd 30 oktober 2003.

Correspondentieadres auteur:

Drs. H.P.R. Bootsma, ziekenhuis-apotheker

St Annaziekenhuis
Apotheek
Postbus 90
5660 AB Geldrop
Tel: 040-2864858
E-mail: h.bootsma@st-anna.nl

Epilepsiecentrum Kempenhaeghe
Apotheek
Postbus 61
5590 AB Heeze
Tel: 040-2279156
E-mail: BootsmaHP@kempenhaeghe.nl

Belangenconflict: geen gemeld.
Financiële vergoeding: geen gemeld.