

Innere Medizin¹, Neurologie², Klinische Pharmakologie und Toxikologie³, Universitätsspital Basel; Institut für Klinische Pharmazie, Pharmazentrum Universität Basel⁴

¹E. Burri, ²S. Rüegg, ¹J. Rutishauser, ³S.S. Egger, ^{3,4}M.L. Lampert

Subtherapeutische Phenytoinspiegel infolge eines Medikationsfehlers

Subtherapeutic Blood Levels of Phenytoin due to a Medication Error

Anamnese und klinische Befunde

Eine 82-jährige Patientin wurde notfallmässig eingeliefert, nachdem sie in einem Restaurant wegen verwaschener Sprache aufgefallen war. Die eintreffende Sanität fand eine Dysarthrie, eine Blickdeviation nach links, ein Hemisyndrom links sowie eine arterielle Hypertonie mit einem Blutdruck von 195/105 mmHg.

Bei Eintritt auf der Notfallstation war die Patientin wach und orientiert. In der neurologischen Untersuchung zeigte sich ein sensomotorisches Hemisyndrom links, eine Anisokorie (rechts > links), eine Anosognosie sowie ein Hemineglekt nach links. Klinisch bestand somit das Bild eines rechtsseitigen temporoparietookzipitalen Syndroms. In der Annahme einer ischämischen Läsion wurde bei einem NIHSS (NIH Stroke Scale) von 8 Punkten nach Ausschluss einer zerebralen Blutung mittels Computertomographie eine Lysetherapie mit Alteplase (Actilyse®) knapp drei Stunden nach dem Initialereignis durchgeführt.

Im Anschluss an die Lysetherapie fielen neu aufgetretene Dyskinesien und rhythmische Kloni des linken Armes und der linken Gesichtshälfte bei der sonst unverändert wachen Patientin auf. Es bestand der Verdacht auf einen fokalen motorischen epileptischen Anfall, weshalb 1 mg Lorazepam (Temesta®) intravenös verabreicht wurde. Im Anschluss daran war die Patientin nicht mehr ansprechbar und konnte auch auf starke Schmerzreize nicht

mehr geweckt werden. Der GCS (Glasgow Coma Scale) lag bei 3 Punkten. Neu trat nun auch ein fokaler tonischer epileptischer Krampfanfall des rechten Armes und der Masseter-Muskulatur auf. Es wurde mit einer antiepileptischen Therapie mit Phenytoin (Phenhydan®) in einer intravenösen Dosis von 300 mg/d begonnen.

Differentialdiagnostische Überlegungen und weitere Abklärungen

Zum Ausschluss einer intrakraniellen Blutung bei aufgetretener Epilepsie nach Lysetherapie führten wir erneut eine Computertomographie durch, welche keine Hinweise für eine Blutung oder Ischämie zeigte. In der MRI-Untersuchung des Schädels konnte jedoch eine hyperintense Läsion temporomesial rechts bei zugrunde liegender kortikaler Atrophie und supra- und infratentoriellen leukenzephalopathischen Veränderungen gesehen werden. Solche Läsionen können Ausdruck einer Ischämiezone und somit Ausgangsort epileptischer Herde sein oder aber auch als rein postepileptogene Veränderungen beobachtet werden [1]. In einer Verlaufskontrolle stellten sich die zuvor hyperintens veränderten Regionen unauffällig dar, sodass von einem vorübergehenden sekundären Phänomen im Rahmen der Epilepsie ausgegangen werden muss. Eine infektiöse Ursache der beschriebenen Symptomatik und Bildgebung konnte ausgeschlossen werden. Die Liquoruntersuchungen zeigten eine normale Zellzahl und ein norma-

les Zellbild ohne oligoklonale Banden als Hinweise auf eine intrathekale Antikörperproduktion und einen negativen PCR-Nachweis (polymerase chain reaction) viralen Erregers, insbesondere Herpes-simplex-Virus.

Zusammenfassend muss aufgrund der klinischen, elektroenzephalographischen und bildgebenden Befunde von einer kryptogenen partiellen Epilepsie mit initial rechts temporalem Fokus, Übergang in einen nicht-convulsiven Status epilepticus sowie nachfolgender epileptischer Enzephalopathie und kernspintomographisch postiktalen pseudoischämischen Veränderungen ausgegangen werden.

Diagnose

Enzephalopathisches Zustandsbild bei Status nach fokalem Status epilepticus frontotemporal rechts unklarer Ätiologie

Verlauf

Im EEG konnte bei der Patientin ein fokaler Status epilepticus mit spike-wave-Komplexen rechts frontal mit zum Teil auf die linke Hemisphäre übergreifenden Entladungen, sogenannten PLED's (periodic lateralized epileptiform discharges), gesehen werden. Erst unter einer intubationspflichtigen Narkose mit Propofol (Disoprivan®) und Midazolam (Dormicum®) konnte nach fünf Tagen eine vollständige Brustsuppression erreicht und in der Folge die Sedation langsam ausgeschlichen werden. Nach Absetzen aller Sedativa wachte die

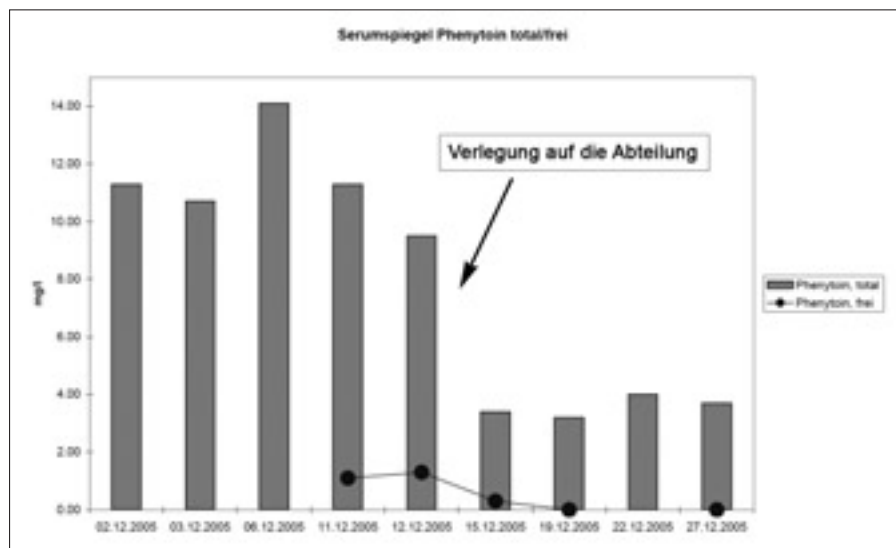


Abb. 1: Serumspiegel von Gesamt-Phenytoin (Balken) und freiem Phenytoin (Punkte) während der Hospitalisation. Ab dem 15.12.2005 ist ein markanter Abfall der Serumspiegel zu erkennen.

Patientin aber nicht auf, sondern verblieb in einem komatösen Zustandsbild. Auch nach Gabe von Flumazenil (Anexate®) zur Antagonisierung einer möglichen verlängerten Benzodiazepin-Wirkungsdauer zeigte sich keine Änderung. Im EEG zeigte sich nun eine Komakurve mit jedoch immer wieder vereinzelt epilepsiespezifischen Potentialen mit PLED's, weshalb die antiepileptische Therapie mit Levetiracetam (Keppra®) 2000 mg/d und Topiramat (Topamax®) 200 mg/d peroral über Sonde ausgebaut wurde. Darunter konnte schliesslich eine vollständige Suppression epilepsiespezifischer Potentiale erreicht werden. Die Patientin blieb jedoch weiterhin komatös. Erst nach weiteren zehn Tagen wurde die Patientin spontan deutlich wacher, konnte extubiert werden und wies einen GCS von 9 Punkten auf. Ein erneutes MRI des Schädels zeigte trotz einer weiterhin bestehenden partiellen Hemiparese der linken unteren Extremität sowie einer Sprechunfähigkeit und ausgeprägten Schluckstörungen keine Hinweise für ein ischämisches Geschehen.

Wie beschrieben, war im Anschluss an das epileptische Ereignis am Eintrittstag eine antiepileptische Therapie mit Phenytoin (Phenhydan®) intravenös nach initialer Aufsättigung in einer Erhaltungsdosis von 300 mg/d begonnen worden. Die Kontrollen der gemessenen Phenytoin-Serumspiegel (therapeutischer Bereich 10–20 mg/l)

und der freien Konzentration (therapeutischer Bereich 1–2 mg/l) lagen unter einer Erhaltungsdosis von 300 mg/d Phenytoin-Natrium intravenös in den folgenden Tagen jeweils im therapeutischen Bereich. Am zehnten Tag nach Beginn der Therapie wurden erstmals leicht erniedrigte Phenytoin-Serumspiegel (9.5 mg/l) bei noch normaler freier Konzentration (1.3 mg/l) gemessen. Die Tagesdosis wurde daraufhin auf 350 mg/d intravenös erhöht. Die erneute Spiegelbestimmung nach drei Tagen zeigte jedoch einen weiteren Abfall sowohl des Gesamt-Phenytoins (3.4 mg/l) als auch

dessen freier Konzentration (0.3 mg/l), die beide nun nicht mehr im therapeutischen Bereich lagen (Abb. 1). Wiederholte Messungen an den darauf folgenden Tagen zeigten weiterhin zu tiefe Werte der Serumspiegel bei einer Erhaltungsdosis von 350 mg/d.

Die Patientin wies eine konstante Hypalbuminämie von 18 g/l sowie eine um das Sechs- bis Siebenfache erhöhte Aktivität der Transaminasen auf, die sich ebenfalls seit Tagen nicht verändert hatte. Erhöhte Nierenretentionsparameter oder Interaktionen von Phenytoin mit anderen Medikamenten bestanden nicht.

Es konnte also aufgrund der pharmakokinetischen Eigenschaften der Substanz keine Ursache gefunden werden, welche diese tiefen Phenytoin-Spiegel erklärt hätten.

Klinisch-pharmakologische Besonderheiten

Die antiepileptische Wirkung von Phenytoin wird hauptsächlich durch eine Blockierung spannungsabhängiger Natriumkanäle an der neuronalen Zellmembran erreicht, womit die Entstehung und Ausbreitung rasch repetitiver Erregungen in den Neuronen verhindert wird. Phenytoin wird zur Therapie von fokalen und sekundär generalisierenden Epilepsien, des Status epilepticus und bei Anfallsreihen sowie als Prophylaxe vor neurochirurgischen

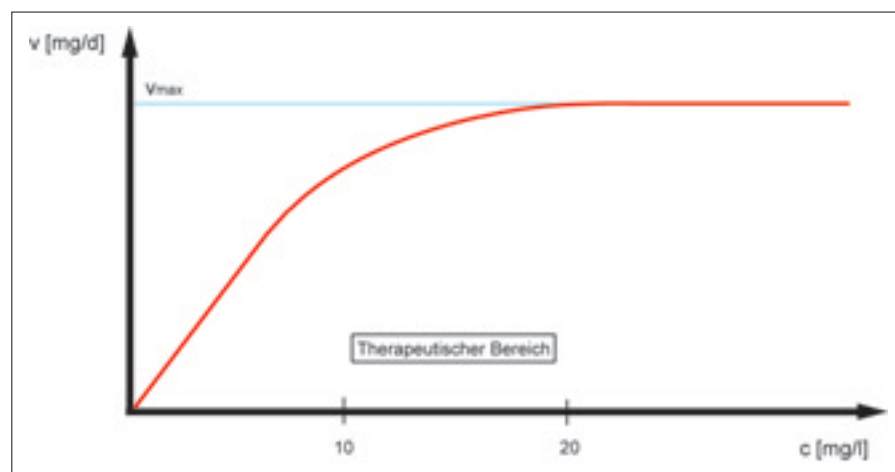


Abb. 2: Kinetik des Phenytoin-Abbaus. Ist die Tagesdosis höher als die maximal metabolisierbare Menge pro Tag (v_{max}), folgt der Abbau wegen der Enzymsättigung einer Kinetik nullter Ordnung (Michaelis-Menten-Kinetik). Geringe Erhöhungen der Tagesdosis bewirken dann einen überproportionalen, nicht-linearen Anstieg der Serumkonzentration.

Eingriffen oder bei Schädel-Hirn-Trauma verwendet. Die Applikation kann peroral oder parenteral als Injektion oder Infusion erfolgen.

Phenytoin verfügt über eine gute perorale Bioverfügbarkeit (85%) und wird fast vollständig über die Leber metabolisiert; die Metabolite werden im Urin ausgeschieden. Der Abbau erfolgt hauptsächlich über Cy-

tochrom P450 (CYP) 2C9 und 2C19, von welchen genetischen Polymorphismen bekannt sind. Die Allelvarianten weisen im Vergleich zum Wildtyp eine geringere katalytische Aktivität auf [2]. Der Metabolismus von Phenytoin ist sättigbar, was bedeutet, dass ab einer gewissen Dosis der Abbau des Pharmakons einer Kinetik nullter Ordnung (Abbau einer konstanten

Substanzmenge pro Zeiteinheit) folgt (Abb. 2). Bereits kleine Dosiserhöhungen des Medikamentes bewirken dann einen überproportionalen Anstieg der Plasmakonzentration. Aus diesem Grund bedarf es einer Überwachung der Serumspiegel (therapeutic drug monitoring).

Phenytoin wird zu etwa 90% an Plasmaproteine (Albumin, α -1-saures Glykoprotein

Tab. 1: Pharmakokinetische Interaktionen mit Phenytoin

↑ Spiegelerhöhung	↓ Spiegelerniedrigung
Inhibition CYP2C9: <ul style="list-style-type: none"> – Amiodaron [11–13] – Miconazol > Voriconazol > Fluconazol [12–16] – SSRIs: Fluvoxamin > Fluoxetin > Sertralin > Paroxetin [12,17] – Cotrimoxazol (Sulfamethoxazol/Trimethoprim) [12,18] – Valproat [20] – Ritonavir (kurz nach Therapiebeginn) [12] – Efavirenz [13,19] – Delavirdin [14,19] – Protonenpumpen-Inhibitoren: Panto->Ome->Lanso->Rabe->Esomeprazol [12,20] – Sulfadiazin [13,18] – Fluvastatin [21] – Zafirlukast [12,22] – Glibenclamid [12,23] Inhibition CYP2C19: <ul style="list-style-type: none"> – Miconazol > Voriconazol > Fluconazol [13–16] – Chloramphenicol [9,24] – Cimetidine [11–13] – Isoniazid (Langsam-Acetylierer) [12,13,25] – SSRIs: Fluvoxamin > Sertralin > Fluoxetin > Paroxetin > Citalopram [12,26] – Ritonavir (kurz nach Therapiebeginn) [12] – Efavirenz [12,13] – Delavirdin [12,19] – Protonenpumpen-Inhibitoren: Lanso->Ome->Esome->Rabe->Pantoprazol [12,20] – Carbamazepin [9,13,18] (kompetitive Inhibition) – Oxcarbazepin [13] – Topiramat [12,27] – Felbammat [12,13] Verdrängung aus der Proteinbindung: <ul style="list-style-type: none"> – Valproinsäure – Phenylbutazon Totaler Phenytoin-Konz. initial ↓ bei unveränderter freier Konz. [18] Zudem Inhibition des Metabolismus von Phenytoin. [9,12,13,18] Weitere mögliche Interaktionen (Mech. unklar) mit: <ul style="list-style-type: none"> – Orale Antikoagulantien [9,13] – Mesuximid [8,9,18] – Disulfiram [8,9,13,18] – Diltiazem, Nifedipin [13,18] (Pgp-Inhibition?) – Sultiam [9,13] – Fluorouracil (FU), Capecitabin (Prodrug von FU) [13,18] 	Induktion CYP2C9: <ul style="list-style-type: none"> – Carbamazepin [12,28] – Phenobarbital, Primidon (15–25% davon metabolisiert zu Phenobarbital) [12] – Rifampicin [11,12] – Ritonavir (Langzeittherapie) [29,30] – Johanniskraut [11–13,31] – Aprepitant [13,32] Induktion von CYP2C19: <ul style="list-style-type: none"> – Rifampicin [11,12] – Phenobarbital, Primidon (15–25% davon metabolisiert zu Phenobarbital) [12] – Ritonavir (Langzeittherapie) [30] Verdrängung aus der Proteinbindung: <ul style="list-style-type: none"> – Salicylate [18] Totale Phenytoin-Konz. ↓, bei unveränderter freier Konz. [10] Meist keine Dosisanpassung notwendig. Verminderung der Absorption: [9,10] <ul style="list-style-type: none"> – Antazida – Sucralfat – nasogastrische Sondennahrung – Aktivkohle Weitere mögliche Interaktionen (Mech. unklar) mit: <ul style="list-style-type: none"> – Versch. Zytostatika (z.B. Bleomycin, Cisplatin, Carboplatin, Methotrexat, Vinblastin, Vincristin, Doxorubicin) Mechanismus: möglicherweise verminderte Absorption von Phenytoin [9,13] – Folsäure [10,13,18] – Diazoxid [13,18] – Vigabatrin [13,18] – Theophyllin [18] Zeitlicher Abstand (1–2 h) zwischen der Einnahme der beiden Arzneimittel vermindert die Interaktion. [18] – Chronischer Alkoholabusus [9,18]

Key messages

- Der Metabolismus von Phenytoin ist sättigbar, die Kinetik somit nicht linear.
- Wegen der schlechten Wasserlöslichkeit des Wirkstoffes enthalten parenteral verabreichbare Phenytoin-Präparate Hilfsstoffe, welche ein Auskristallisieren verhindern sollen.
- Medikationsfehler bei stationären Patienten sind mit einer Inzidenz über 5% häufig und müssen bei unklaren Therapiekomplicationen immer in die differentialdiagnostischen Überlegungen miteinbezogen werden.

Lernfragen

1. In welchen Situationen sollte bei einer Blutspiegelmessung von Phenytoin die freie Konzentration bestimmt werden?
2. Welche Totalkonzentration an Phenytoin ist zu erwarten bei einer Dosis von neu 400 mg täglich, wenn eine frühere Spiegelbestimmung unter 200 mg/d einen Wert von 6 mg/l (Norm: 10–20 mg/l) ergab?

tein) gebunden [3]. Das Ausmass dieser Bindung hängt stark von der Gesamtkonzentration des verabreichten Medikaments, der verfügbaren Gesamtproteinmenge, insbesondere Albumin, und der Anwesenheit kompetitiv proteinbindender Substanzen (v.a. nicht-steroidale Antirheumatika, Valproinsäure) ab. Es besteht ein Gleichgewicht zwischen gebundenem und ungebundenem, pharmakologisch aktivem Phenytoin, welches mit Hilfe der Gesamtkonzentration und dem Albuminwert abgeschätzt werden kann [4]. Aufgrund der verschiedenen Variablen, die diese Bindung beeinflussen können und der kinetischen Besonderheiten (Non-Linearität), sollte bei Hypalbuminämie und Niereninsuffizienz zur Therapiekontrolle nicht nur die totale Phenytoin-Konzentration, sondern auch die freie Konzentration gemessen werden. Diese kann auch bei therapeutischen oder sogar bei tiefen Spiegeln von totalem Phenytoin stark erhöht sein und eine toxische Wirkung haben.

Neben der Proteinbindung können auch Medikamenteninteraktionen durch Induktion oder Hemmung von CYP-abhängigen Enzymen die Serumspiegel von Phenytoin beeinflussen. Eine Zusammenstellung der wichtigsten Interaktionen findet sich in Tabelle 1.

Pharmazeutische Aspekte von Phenytoin-Lösungen

Da im vorliegenden Fall keine pharmakokinetischen Besonderheiten oder Arzneimittelinteraktionen die trotz adäquater Dosierung sehr tiefen, deutlich unter dem therapeutischen Bereich liegenden Phenytoinspiegel erklären konnten, stellte sich die Frage, ob die Substanz überhaupt in ausreichender Menge in die Zirkulation gelangt war.

Gemäss ärztlicher Verordnung hatte das Pflegepersonal auf der Intensivstation die intravenöse Phenytoin-Gabe mit Phenhydan®-Injektionslösung begonnen. Die Applikation war wie auf der Ampullenbeschriftung empfohlen «langsam intravenös» und wie in einem solchen Fall üblich per Perfusor erfolgt. Nach Verlegung auf die

Normalstation wurde die «langsame intravenöse» Applikation mit Phenhydan®-Injektionslösung weitergeführt, diesmal jedoch als Kurzinfusion in 100 ml NaCl 0.9%. Aufgrund der schlechten Wasserlöslichkeit und der ausgeprägten Abhängigkeit der Löslichkeit vom pH-Wert ist die pharmazeutische Formulierung parenteraler Applikationsformen für Phenytoin kritisch. In Abhängigkeit der Applikationsweise (Infusion oder direkte i.v.-Injektion) sind unterschiedliche Hilfsstoffe (Lösungsvermittler, Puffersubstanzen zur pH-Wert-Einstellung) notwendig. Im Falle der Phenhydan®-Injektionslösung (250 mg/5 ml) wird der Lösungsvermittler Glycofurol zugegeben. Phenhydan®-Infusionskonzentrat (750 mg/ 50 ml) enthält zusätzlich noch die Puffersubstanz Trometamol zur pH-Stabilisierung.

Im beschriebenen Fall wurde die Injektionslösung fälschlicherweise nicht direkt intravenös, sondern als Kurzinfusion appliziert. Durch die so erfolgte Verdünnung der Ampulle fiel die Konzentration des Lösungsvermittlers unter die wirksame Schwelle und der pH-Wert wurde von ungefähr 10 auf etwa 8 gesenkt. Diese beiden Effekte führten zum Auskristallisieren des Wirkstoffes, was allerdings in den gebräuchlichen, opaken Kunststoffinfusionsbeuteln von Auge kaum zu erkennen war (Abb. 3). Der so auskristallisierte Wirkstoff wurde vom Partikelfilter im Infusionsbesteck (Porengrösse 15 µm) zurückgehalten. Die Patientin erhielt deshalb eine zu tiefe, nicht vorhersagbare Dosis, was den Abfall der Serumspiegel hinreichend zu erklären vermag.

Im Arzneimittelkompendium der Schweiz [5] ist in den «Hinweisen zur Anwendung» bei diesem Präparat zwar vermerkt, dass die Injektionslösung nicht mit anderen Lösungen gemischt werden soll, auf den Ampullen selbst fehlt ein solcher entscheidender Hinweis aber. So kam es in dem beschriebenen Fall zur falschen Applikationsweise der Phenhydan®-Injektionslösung mit klinischen Folgen.

Wir sind der Meinung, dass dieser Medikationsfehler bei besserer Beschriftung der Injektionsampulle hätte vermieden werden können. Der Hinweis im Arzneimittelkompendium alleine ist nicht ausreichend.

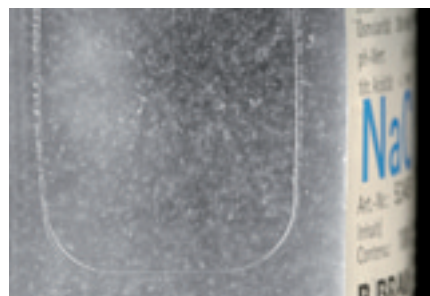


Abb. 3: Nur dank spezieller Beleuchtung ist das infolge Verdünnung auskristallisierte Phenytoin im opaken Kunststoffinfusionsbeutel zu erkennen.

Liegen von einem Medikament zwei verschiedene Formen zur intravenösen Applikation vor, sollten sie in Anbetracht der möglichen klinisch relevanten Medikationsfehler besser unterschieden werden. Der geschilderte Fall zeigt exemplarisch das Problem von Medikationsfehlern. Eine Auswertung der aktuellen Literatur ergibt eine durchschnittliche Fehlerrate von 5.4% (0.038–49%) aller Arzneimittelapplikationen im Spital [6], wobei besonders die parenterale Arzneimittelanwendung mit einer hohen Fehlerrate assoziiert ist [7]. Untersuchungen zur Fehlerhäufigkeit bei der Zubereitung von Parenteralia zur Anwendung finden Werte von 7–23%. Medikationsfehler sind also häufig und sollten – insbesondere bei unklaren Verläufen – in die differentialdiagnostischen Überlegungen einbezogen werden. Die Aufarbeitung und Analyse entdeckter Vorkommnisse kann einen wichtigen Beitrag zur Verbesserung der Therapiequalität und -sicherheit liefern.

Zusammenfassung

Der Fall beschreibt eine Patientin, die mit dem klinischen Bild eines temporoparietookzipitalen Syndroms notfallmässig zugewiesen und in der Annahme einer zerebralen Ischämie lysiert wurde. Im Anschluss an die Lysetherapie manifestierten sich rezidivierende partiell-einfache motorische epileptische Anfälle, und es wurde eine antiepileptische Therapie mit Phenytoin i.v. begonnen. Im Verlauf kam es zu einem pharmakokinetisch nicht erklärbaren Abfall der Phenytoin-Spiegel im Serum auf subtherapeutische Werte. Erst die genaue Überprüfung der Medikamentenapplikation ergab, dass die Phenytoin-Injektionslösung fälschlicherweise nicht direkt intravenös, sondern als Kurzinfusion verabreicht worden war. Die infolge Verdünnung auskristallisierte Substanz blieb so im Partikelfilter des Infusionsbesteckes zurück, und die Patientin erhielt eine zu tiefe, nicht kalkulierbare Dosis.

Schlüsselwörter: Status epilepticus – Phenytoin – Serumspiegel – Medikationsfehler

Summary

We report a female patient who was admitted to the emergency ward with suspected cerebral ischemia and in whom transvenous clot lysis was performed. Following lysis the patient developed recurrent complex partial seizures and treatment with intravenous phenytoin was started. Initial phenytoin serum levels were within the therapeutic range. During the course of the in-hospital treatment a sudden fall of phenytoin serum levels was detected and could not be explained by pharmacokinetic changes. Only when the drug application process was further analysed the reason for the fall in serum levels became obvious. Phenytoin sodium injections had not been administered directly into the veins but had been diluted in 0.9% saline infusions. As a result phenytoin sodium injections precipitated and were retained by the particle filter, thus leading to subtherapeutic phenytoin serum levels.

Key words: Status epilepticus – phenytoin – serum levels – therapeutic drug monitoring – medication error

Résumé

Nous décrivons le cas d'une patiente admise aux soins d'urgence avec des signes cliniques d'une ischémie cérébrale aiguë. Après un traitement thrombolytique la patiente a développé des crises épileptiques partielles complexes nécessitant l'administration de phénytoïne par voie intraveineuse. Pendant ce traitement le taux sérique de phénytoïne ont soudainement diminué, s'établissant à un niveau subthérapeutique, sans évidence d'un changement pharmacocinétique. L'analyse des modalités de l'administration a démontré que – par erreur – l'injection de la phénytoïne n'a pas été donnée directement par voie intraveineuse mais diluée comme perfusion de courte durée. A cause de cette dilution la phénytoïne a précipité et a été retenue par le filtre dans le set de perfusion. C'est ainsi que la patiente a reçu une dose trop basse et non prévisible de phénytoïne.

Mots-clés: Status epilepticus – phénytoïne – taux plasmatiques – erreur médicamenteuse

Korrespondenzadresse

Dr. E. Burri
Innere Medizin B
Universitätsspital Basel
Petersgraben 4
4031 Basel

burrie@uhbs.ch

Bibliographie

1. Szabo K, Poepel A, Pohlmann-Eden B et al. Diffusion-weighted and perfusion MRI demonstrates parenchymal changes in complex partial status epilepticus. *Brain* 2005 Jun; 128(Pt 6): 1369–76.
2. Mamiya K, Ieri I, Shimanto J et al. The effects of genetic polymorphisms of CYP2C9 and CYP2C19 on phenytoin metabolism in Japanese adult patients with epilepsy: studies in stereoselective hydroxylation and population pharmacokinetics. *Epilepsia* 1998; 39(12): 1317–23.
3. Bailey DN, Briggs JR. The binding of selected therapeutic drugs to human serum (-1 acid glycoprotein and to human serum albumin in vitro. *Ther Drug Monit* 2004; 26(1): 40–3.
4. Pospisil J, Pelclova DA. Graphical nomogram method for predicting toxic concentrations of unbound phenytoin. *Int J Clin Pharmacol Ther* 1994; 32: 122–5.
5. Morant J, editor. Arzneimittel-Kompendium der Schweiz. 26. Auflage. Basel: Documed AG; 2005.
6. Krähenbühl-Melcher A, Krähenbühl S. Arzneimittelsicherheit im Spital. Medikationsfehler und unerwünschte Arzneimittelwirkungen. *Schweiz Rundsch Med Prax* 2005; 94(24–25): 1031–8.

7. Schneider MP, Cotting J, Pannatier A. Evaluation of nurses' errors associated in the preparation and administration of medication in a pediatric intensive care unit. *Pharm World Sci* 1998; 20: 178-82.
8. Bruni J. Phenytoin. In: Taylor WJ, Diers Caviness MH, editors. A textbook for the clinical application of therapeutic drug monitoring. Irving: Abbott Laboratories; 1986. p. 253-267.
9. Evans WE, Oellerich M, Holt DW, editors. *Drug Monitoring - Leitfaden für die klinische Praxis*. 2. Auflage: Abbott Laboratories; 1994.
10. Buclin T, Desmeules J, Fattinger K, et al., editors. *Grundlagen der Arzneimitteltherapie*. 16. Auflage. Basel: Documed AG; 2005.
11. de Luca A, Gysling E. *Zytochrome und ihre Bedeutung für Arzneimittelinteraktionen*. 3. Auflage. Wil: Informa-Verlags-AG; 2003.
12. Klasco RK, editor. *DRUGDEX(r) System*. Thomson Micromedex, Greenwood Village, Colorado (10/2005). <http://www.thomsonhc.com/home/dispatch>
13. Venkatakrishnan K, von Moltke LL, Greenblatt DJ. Effects of the antifungal agents on oxidative drug metabolism: clinical relevance. *Clin Pharmacokinet* 2000;38:111-80.
14. Purkins L, Wood N, Ghahramani P, et al. Coadministration of voriconazole and phenytoin: pharmacokinetic interaction, safety, and toleration. *Br J Clin Pharmacol* 2003;56 Suppl 1:37-44.
15. Niwa T, Shiraga T, Takagi A. Effect of antifungal drugs on cytochrome P450 (CYP) 2C9, CYP2C19, and CYP3A4 activities in human liver microsomes. *Biol Pharm Bull* 2005;28:1805-8.
16. Schmider J, Greenblatt DJ, von Moltke LL, et al. Inhibition of CYP2C9 by selective serotonin reuptake inhibitors in vitro: studies of phenytoin p-hydroxylation. *Br J Clin Pharmacol* 1997;44:495-8.
17. Stockley IH, editor. *Stockley's Drug Interactions*. 6th edition. London: Pharmaceutical Press; 2002.
18. Wen X, Wang JS, Kivisto KT, et al. In vitro evaluation of valproic acid as an inhibitor of human cytochrome P450 isoforms: preferential inhibition of cytochrome P450 2C9 (CYP2C9). *Br J Clin Pharmacol* 2001;52:547-53.
19. von Moltke LL, Greenblatt DJ, Granda BW, et al. Inhibition of human cytochrome P450 isoforms by nonnucleoside reverse transcriptase inhibitors. *J Clin Pharmacol* 2001;41:85-91.
20. Li XQ, Andersson TB, Ahlstrom M, et al. Comparison of inhibitory effects of the proton pump-inhibiting drugs omeprazole, esomeprazole, lansoprazole, pantoprazole, and rabeprazole on human cytochrome P450 activities. *Drug Metab Dispos* 2004;32:821-7.
21. Scripture CD, Pieper JA. Clinical pharmacokinetics of fluvastatin. *Clin Pharmacokinet* 2001;40:263-81.
22. Shader RI, Granda BW, von Moltke LL, et al. Inhibition of human cytochrome P450 isoforms in vitro by zafirlukast. *Biopharm Drug Dispos* 1999;20:385-8.
23. Kim KA, Park JY. Inhibitory effect of glyburide on human cytochrome p450 isoforms in human liver microsomes. *Drug Metab Dispos* 2003;31:1090-2.
24. Park JY, Kim KA, Kim SL. Chloramphenicol is a potent inhibitor of cytochrome P450 isoforms CYP2C19 and CYP3A4 in human liver microsomes. *Antimicrob Agents Chemother* 2003;47:3464-9.
25. Quinn DI, Day RO. *Drug Interactions Alert*. 1st edition. Auckland: Adis International; 1998.
26. Hiemke C, Hartter S. Pharmacokinetics of selective serotonin reuptake inhibitors. *Pharmacol Ther* 2000;85:11-28.
27. Sachdeo RC, Sachdeo SK, Levy RH, et al. Topiramate and phenytoin pharmacokinetics during repetitive monotherapy and combination therapy to epileptic patients. *Epilepsia* 2002;43:691-6.
28. Tanaka E. Clinically significant pharmacokinetic drug interactions between antiepileptic drugs. *J Clin Pharm Ther* 1999;24:87-92.
29. 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;36:1034-40.
30. 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;41:1195-211.
31. Komoroski BJ, Zhang S, Cai H, et al. Induction and inhibition of cytochromes P450 by the St. John's wort constituent hyperforin in human hepatocyte cultures. *Drug Metab Dispos* 2004;32:512-8.
32. Shadle CR, Lee Y, Majumdar AK, et al. Evaluation of potential inductive effects of aprepitant on cytochrome P450 3A4 and 2C9 activity. *J Clin Pharmacol* 2004;44:215-23.

1. Bei Hypalbuminämie und bei Anzeichen einer Phenytoin-Toxizität, auch bei Totalkonzentrationen, welche im therapeutischen Bereich liegen.
2. Der neue Spiegel lässt sich nicht ohne weiteres voraussagen. Wegen der Nonlinearität der Kinetik führt eine Verdoppelung der Dosis nicht zu einer Verdoppelung des Spiegels, sondern zu überproportional höheren Werten. Eine Dosisanpassung muss daher in kleinen Schritten (+50 mg) unter regelmäßiger Blutspiegelkontrolle erfolgen.