

Antiepileptika

Antiepileptika sind eine wesentliche Säule der modernen Epilepsiebehandlung. Durch die Vielzahl der molekularen Wirkmechanismen können sie in Mono- oder Kombinationstherapie die Anfallshäufigkeit der meisten Epilepsiesyndrome bei guter Verträglichkeit nachhaltig senken. Mehrere Wirkstoffe zeigen außerdem eine gute Wirkung in der Therapie chronischer bzw. neuropathischer Schmerzen oder als Stimmungsstabilisatoren in der Therapie psychiatrischer Erkrankungen. Dies stellt für Carbamazepin, Gabapentin, Pregabalin und Valproinsäure wichtige Indikationen dar. Antiepileptika haben einen sehr engen therapeutischen Bereich und ihr Wirkspiegel wird durch zahlreiche Arzneimittelinteraktionen beeinflusst, insbesondere auch durch wichtige Vertreter der eigenen Wirkstoffklasse wie z. B. Carbamazepin oder Phenytoin. Daher erlauben nur Therapien unter Kontrolle des Wirkspiegels ein schnelles und sicheres Erreichen des therapeutischen Wirkspiegels bei Optimierung der Verträglichkeit.

Allgemeine Regeln zur Wirkstoffspiegel-Bestimmung

Medikamentenspiegel sollten prinzipiell im Steady State (Fließgleichgewicht) und Talspiegel bestimmt werden. Der Steady State wird nach Ablauf von 5 Eliminations-Halbwertszeiten des verabreichten Wirkstoffes erreicht. Den Talspiegel erreichen Sie mit einer Blutabnahme unmittelbar vor erneuter Medikamenteneinnahme. Insbesondere wird eine Bestimmung der Wirkstoffkonzentration im Serum angeraten bei:

- fehlendem, vermindertem oder verzögertem Therapieerfolg
- Fragen hinsichtlich der Patientencompliance
- Komorbiditäten
- unerwünschten Arzneimittelwirkungen oder Anzeichen toxischer Wirkungen
- Polymedikation bzw. Verdacht auf Arzneimittelinteraktionen
- Verdacht auf genetische Polymorphismen im Arzneimittelstoffwechsel.

Wirkung

Moderne Antiepileptika wirken über eine Hemmung der exzitatorischen und Steigerung der inhibitorischen neuronalen Aktivität. Auf molekularer Ebene wird dies über eine Vielzahl pharmakologischer Wirkmechanismen erreicht, wobei die einzelnen Wirkstoffe vereinfachend einem Hauptmechanismus zugeordnet werden können:

- Hemmung bzw. Inaktivierung spannungsabhängiger Na⁺- und Ca²⁺-Kanäle
- Inhibition von NMDA- und AMPA-Rezeptoren
- allosterische/ direkte Aktivierung von GABA_A-Rezeptoren
- Hemmung der GABA-Transaminase
- Interaktion mit synaptischen Strukturproteinen (SV2A, CRMP-2) und
- Hemmung der Carboanhydrase.

Aus den Wirkmechanismen lassen sich zum Teil aber auch unerwünschte Wirkungen ableiten, z.B. proarrhythmogene Eigenschaften durch Inhibition kardialer Ionenkanäle oder psychotische Symptome durch NMDA-/AMPA-Rezeptor-Antagonismus. Strukturell ähnliche Substanzen zeigen wiederum charakteristische Nebenwirkungen, z. B. Hyponatriämie bei Carbamazepin, Eslicarbazepin und Oxcarbazepin. Für einige Wirkstoffe sind seltene, aber schwere unerwünschte Wirkungen beschrieben worden, z. B. aplastische Anämie und Lebersversagen bei Felbamate, bzw. Gesichtsfeldeinschränkungen bei Vigabatrin.

Pharmakokinetik

Nach oraler Gabe werden Antiepileptika meist rasch mit maximalen Serumkonzentrationen innerhalb von 1 - 4 Stunden resorbiert; Carbamazepin (T_{max} ca. 9 Stunden) bzw. Oxcarbazepin und Rufinamid (T_{max} ca. 6 Stunden) sind wesentliche Ausnahmen. Ein relevanter Einfluß von Nahrungsmitteln auf die Resorption ist für Rufinamid, Stiripentol und Sultiam beschrieben.

- Gabapentin, Pregabalin und Vigabatrin werden überwiegend unverändert renal ausgeschieden.
- Carbamazepin, Ethosuximid, Phenobarbital, Phenytoin, Primidon und Stiripentol werden überwiegend durch Cytochrom CYP450-Enzyme metabolisiert, Rufinamid wird unabhängig von CYP450-Enzymen verstoffwechselt.
- Lamotrigin wird überwiegend direkt durch UDP-Glucuronosyltransferasen (UGT) glucuronidiert und ausgeschieden, der aktive Metabolit von Eslicarbazepin und Oxcarbazepin Licarbazepin wird sowohl über Glucuronidierung als auch primär renal eliminiert.
- Valproinsäure wird direkt durch UDP-Glucuronosyltransferasen (UGT) glucuronidiert und ferner über mitochondriale beta-Oxidation und CYP450-Enzyme metabolisiert.
- Felbamate, Lacosamid, Levetiracetam, Sultiam, Topiramate und Zonisamid werden sowohl primär renal eliminiert als auch durch verschiedene hepatische Enzymsysteme in unterschiedlichem Ausmaß metabolisiert.

Die klinisch relevanten Details zu Pharmakokinetik, Wirkspiegel und Metabolismus sind in Tabelle 1 dargelegt.

Tabelle 1

Wirkstoff	Muttersubstanz - Metabolit	Therapeutischer Bereich	Eliminations-Halbwertzeit	Frühester Zeitpunkt des Steady State	Hauptenzyme des Stoffwechsels (inklusive Metabolite)
Carbamazepin ¹	Carbamazepin	4 - 12 mg/l	10 - 65 h	2 - 10 d	CYP3A4
	Carbamazepinepoxid				
Eslicarbazepin ¹	Eslicarbazepin	10 - 35 mg/l	10 - 20 h	3 - 5 d	renal, UGT
Ethosuximid ²	Ethosuximid	40 - 100 mg/l	24 - 66 h	8 - 17 d	CYP3A4
Felbamat ³	Felbamat	30 - 80 mg/l	15 - 23 h	3 - 5 d	renal, CYP3A4 & 2E1
Gabapentin ⁵	Gabapentin	2 - 20 mg/l	5 - 10 h	2 - 4 d	primär renal
Lacosamid ³	Lacosamid	1 - 10 mg/l	10 - 15 h	3 - 4 d	renal, non-CYP
Lamotrigin ³	Lamotrigin	3 - 15 mg/l	14 - 104 h	3 - 22 d	UGT
Levetiracetam ³	Levetiracetam	20 - 40 mg/l	6 - 8 h	3 d	primär renal & non-CYP
Mesuximid ¹	Mesuximid		1 - 3 h	8 - 17 d	CYP2C19 & 3A4, UGT
	Desmethyl-Mesuximid	10 - 40 mg/l	36 - 45 h		
Oxcarbazepin ¹	Oxcarbazepin	Σ 10 - 35 mg/l *	5 h	2 - 8 d	renal, UGT
	10-OH-Carbazepin		10 - 20 h		
Phenobarbital ²	Phenobarbital	10 - 40 mg/l	75 - 120 h	16 - 25 d	CYP2C19 & 2C9
Phenytoin ⁴	Phenytoin	10 - 20 mg/l	20 - 60 h	5 - 7 d	CYP2C9, 2C19 & 3A4
Pregabalin ⁵	Pregabalin	2 - 5 mg/l	6 h	2 - 3 d	primär renal
Primidon ⁴	Primidon	5 - 10 mg/l	14 - 20 h	16 - 25 d	CYP2C19 & 2C9
	Phenobarbital	10 - 40 mg/l	80 - 120 h		
Rufinamid ³	Rufinamid	5 - 30 mg/l	6 - 10 h	2 - 3 d	non-CYP
Stiripentol ⁴	Stiripentol	1 - 10 mg/l	4 - 13 h	2 - 3 d	CYP1A2, 2C19 & 3A4
Sultiam ⁵	Sultiam	2 - 8 mg/l	3 - 30 h	2 - 6 d	
Topiramat ⁵	Topiramat	2 - 10 mg/l	19 - 23 h	4 - 8 d	primär renal & non-CYP
Valproinsäure ²	Valproinsäure	50 - 100 mg/l	15 - 30 h	3 - 6 d	UGT, CYP
Vigabatrin ⁵	Vigabatrin	2 - 10 mg/l	5 - 8 h	2 - 3 d	primär renal
Zonisamid ²	Zonisamid	10 - 40 mg/l	49 - 77 h	10 - 15 d	renal, CYP3A4 & 2C19, non-CYP

* Der Wirkspiegel bezieht sich auf die Summe aus Muttersubstanz und aktivem Metabolit.

^{1,2,3,4,5} Die Wirkstoffe werden methodenbedingt zugleich bestimmt.

Oxcarbazepin und Eslicarbazepin wirken über die gleichen aktiven Metaboliten 10-OH-Carbazepin = Licarbazepin

Arzneimittelinteraktionen

Wegen der engen therapeutischen Breite von Antiepileptika sind Arzneimittelinteraktionen von wesentlicher Bedeutung. Dabei ist zu beachten, dass (I) die Wirkstoffe zumeist mehrere verschiedene Stoffwechsel- und Ausscheidungswege haben, sowie (II) die Wirkstoffe in unterschiedlichem Ausmaß als Induktor oder Inhibitor auf verschiedene Wege des Stoffwechsels wirken können.

Carbamazepin, Phenobarbital, Phenytoin und Primidon, aber auch Oxcarbazepin und Eslicarbazepin gehören zu den Wirkstoffen, die eine klinisch relevante Induktion von Enzymen des Phase I und Phase II Arzneimittelstoffwechsels (CYP450-, UGT-, GST-, SULT-Enzyme, P-gp/MDR-1, sowie auch die ALA-Synthase) bewirken. Dies beschleunigt nicht nur den Stoffwechsel zahlreicher Wirkstoffe, sondern auch z.B. von Hormonen wie Vitamin D3. In der Folge wird das Osteoporose-Risiko erhöht, und die Wirkung von immunsuppressiver bzw. virostatistischer Therapie sowie von oralen Kontrazeptiva ist nicht mehr generell gesichert.

Interaktionen treten besonders stark in Erscheinung, wenn der Stoffwechsel nur über einen Weg verläuft und der Wirkstoff nicht primär renal ausgeschieden wird. Dies gilt z. B. für Lamotrigin oder Phenytoin. Daher ist das Interaktionspotential von Gabapentin, Pregabalin und Vigabatrin gering, da diese Wirkstoffe primär renal ausgeschieden werden und (auch bei Enzyminduktion) kaum verstoffwechselt werden.

Interaktionen über CYP3A4 können vor allem den Stoffwechsel von Carbamazepin, Ethosuximid, Stiripentol und Sultiam beeinflussen. Dies gilt auch für Felbamat, Topiramate und Zonisamid, die in Abwesenheit von enzyminduzierenden Wirkstoffen primär renal ausgeschieden werden. Typische Interaktionspartner sind:

- Induktoren von CYP3A4: insbesondere Carbamazepin, Enzalutamid, Lumacaftor, Mitotan, Phenobarbital, Phenytoin, Primidon, Rifampicin, sowie Bosentan, Mesuximid, Modafinil, Eslicarbazepin, Efavirenz, Oxcarbazepin, Oxybutinin, Johanniskraut und weitere
- Inhibitoren von CYP3A4: insbesondere Makrolide, Azol-Antimykotika, Protease-Inhibitoren, sowie Aprepitant, Conivaptan, Crizotinib, Diltiazem, Dronedaron, Imatinib, Stiripentol, Verapamil, Naringin/ Grapefruitsaft und weitere.

Interaktionen über CYP2C9 können vor allem den Stoffwechsel von Phenytoin beeinflussen. Typische Interaktionspartner sind:

- Inhibitoren: insbesondere Capecitabin/ Fluorouracil, Fluconazol, Gemfibrozil, Tegafur und Amiodaron, sowie Efavirenz, Stiripentol, Sulfamethoxazol, Voriconazol und weitere
- Induktoren: Insbesondere Enzalutamid und Rifampicin, aber auch Carbamazepin, Nevirapin, Phenobarbital, Primidon, Ritonavir, Johanniskraut und weitere.

Interaktionen über CYP2C19 können vor allem den Stoffwechsel von Primidon, Phenobarbital und Phenytoin beeinflussen. Typische Interaktionspartner sind:

- Inhibitoren: insbesondere Fluconazol, sowie Eslicarbazepin, Felbamat, Fluoxetin, Fluvoxamin, Mesuximid, Moclobemid, (Es)Omeprazol, Oxcarbazepin, Stiripentol, Topiramate, Voriconazol und weitere

- Induktoren: insbesondere Rifampicin und Ritonavir, aber auch Carbamazepin, Efavirenz, Modafinil, Primidon, Ritonavir, Johanniskraut und weitere.

Interaktionen über UGT-Enzyme betreffen vor allem Lamotrigin und, im geringeren Ausmaß, Eslicarbazepin, Oxcarbazepin und Valproinsäure. Inhibitor ist vor allem Valproinsäure, Induktoren sind z. B. Carbamazepin, Phenytoin, Primidon und Phenobarbital, aber auch Lamotrigin und Ethinylestradiol bzw. hormonelle Kontrazeptiva. Insbesondere ist zu beachten, dass sich Lamotrigin und Valproinsäure wechselseitig beeinflussen.

Pharmakodynamisch können proarrhythmogene Wirkungen durch Hemmung kardialer Ionenkanäle u.a. durch (trizyklische) Antidepressiva/ Antipsychotika, Chinolone, Makrolide, Fluconazol, Lopinavir/ Ritonavir, Cisaprid, Amiodaron, Flecainid und Propafenon verstärkt werden. Das Neutropenie/Agranulozytose-Risiko kann vor allem durch Clozapin, Cotrimoxazol, Carbimazol, Popylthiouracil, Sulfasalazin, Rituximab, bzw. Zytostatika (Methotrexat, Azathioprin, Cyclophosphamid u.s.w.) gesteigert werden.

Genetik der Medikamentenverstoffwechslung (Pharmakogenetik)

Für CYP2C19 und CYP2D6 der CYP450-Enzymfamilie sind bei bis zu 10% der Bevölkerung genetische Varianten beschrieben, die zu einer klinisch relevanten Steigerung oder Verminderung der Enzymaktivität führen. Vor allem Phenytoin und Phenobarbital werden in relevantem Ausmaß durch CYP2C19 verstoffwechselt, so dass ihre Wirkspiegel eine erhöhte individuelle Streuung zeigen können. Dies kann nur durch eine TDM-gesteuerte Therapie zuverlässig überwacht werden. Ferner sind für CYP2C9 und UGT-Enzyme Varianten beschrieben, die zu einer veränderten Aktivität führen können. Dies kann besonders bei Phenytoin, Lamotrigin und Valproinsäure einen relevanten Einfluss auf den Wirkspiegel haben.

Anforderung und Befundbewertung

Die Bewertung von Wirkstoffspiegeln beinhaltet sowohl die Interpretation der Konzentrationen in Bezug auf den empfohlenen therapeutischen Bereich, als auch die Beurteilung der applizierten Dosis, der Begleitmedikation und weiterer Erkrankungen. Um die dafür notwendigen Informationen zu erhalten, bitten wir Sie deshalb, den speziellen Anforderungsschein für Medikamentenspiegelbestimmungen zu verwenden.

Methodenbedingt werden mehrere Wirkstoffe in einem diagnostischen Lauf bestimmt. Die Gruppen sind in Tabelle 1 dargestellt. Dies gibt uns die Möglichkeit, Ihnen weiterführende Angaben zur Komedikationen (ohne zusätzliche Berechnung) geben zu können.

Material und Abrechnung

Die Medikamentenspiegelbestimmung ist im kurativen Fall ohne Einschränkung im Leistungsspektrum des EBM und der GOÄ enthalten. Pharmakogenetische Untersuchungen werden von privaten und bei einigen Indikationen (siehe Anforderungsschein Medikamentenspiegelbestimmung/ Pharmakogenetik) auch von gesetzlichen Kassen getragen.

Material

Wirkstoffbestimmung:

Serum/Vollblut (Blutentnahme im steady state unmittelbar vor erneuter Medikamenteneinnahme)

Pharmakogenetik: EDTA-Blut oder Schleimhautabstrich

Ansprechpartner

Ihre Ansprechpartner für die Wirkstoffbestimmung und pharmakologische Bewertung:

- Dr. med. Dr. rer. nat. Leif Gerrit Hommers Tel. 030 - 560 40 87 - 31
- Dr. med. Frank-Peter Schmidt Tel. 030 - 560 40 87 - 0
- Dr. rer. nat. Steffen Bauer Tel. 030 - 560 40 87 - 10

Literatur

1. Hiemke et al., Consensus Guidelines for Therapeutic Drug Monitoring in Neuropsychopharmacology: Update 2017, Pharmacopsychiatry, 2017
2. Johannessen et al., Antiepileptic Drug Interactions – Principles and Clinical Implications, Current Neuropharmacology, 2010
3. Patsalos, Drug Interactions with the Newer Antiepileptic Drugs (AEDs) Part 1 & Part 2, Clinical Pharmacokinetics, 2013
4. Patsalos et al., Clinically Important Drug Interactions in Epilepsy, Lancet Neurology, 2003
5. Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics 12th Edition, McGrawHill, 2011
6. Fachinformationen der Hersteller (Carbamazepin: Tegretal, Novartis Pharma, Stand 11/2016; Eslicarbazepin: Zebinix, Bial, Stand 04/2017; Ethosuximid: Petnidan, Desitin, Stand 12/2016; Felbamat: Taloxa, MSD, Stand 11/2016; Gabapentin: Neurontin, Pfizer, Stand 12/2016; Lacosamid: Vimpat, UCB, Stand 09/2017; Lamotrigin: Lamictal, GSK, Stand 10/2016; Levetiracetam: Keppra, UCB, Stand 03/2017; Mesuximid: Petinutin, Pfizer, Stand 06/2016; Oxcarbazepin: Trileptal, Novartis Pharma, Stand 11/2017; Phenobarbital: Luminal, Desitin, Stand 12/2016; Phenytoin: Phenhydan, Desitin, Stand 09/2017; Pregabalin: Lyrica, Pfizer, Stand 07/2017; Primidon: Liskantin, Desitin, Stand 11/2014; Rufinamid: Inovelon, Esai, Stand 01/2017; Stiripentol: Diacomit, Desitin, Stand 06/2014; Sultiam: Ospolot, Desitin, Stand 08/2017; Topiramamat: Topamax, Janssen, Stand 04/2017; Valproinsäure: Ergenyl, Sanofi, Stand 07/2016; Vigabatrin: Sabril, Sanofi, Stand 02/2014; Zonisamid: Zongeran, Esai, Stand 01/2017)

Autor:

Dr. med. Dr. rer. nat. Leif Gerrit Hommers

www.ihp-labor.de