

### Neue Antiepileptika – Bestimmung der Wirkspiegel (TDM) zur DosisEinstellung und Kontrolle von Störeinflüssen

Einige der neueren Antiepileptika wie Retigabin (RTG), Lacosamid (LCM) und Eslicarbazepin-Acetat (ESL) nutzen neue Zielstrukturen bzw. Wirkmechanismen. Dennoch sind Interaktionen möglich.

Retigabin und Lacosamid selbst besitzen nur ein geringes Potential für klinisch relevante Einflüsse auf die Pharmakokinetik und damit auf die Wirkung vieler anderer Medikamente (s. unten), denn viele der wichtigen Cytochrom-P450-Isoenzyme werden kaum gehemmt bzw. induziert. Bei beiden Substanzen sind keine Interaktionen mit oralen Kontrazeptiva bekannt.

**Zusätzlich zu allgemeinen Gründen für ein TDM, wie eine individuelle DosisEinstellung oder eine Compliance-Kontrolle (siehe Kasten), lassen verschiedene Erkenntnisse ein TDM auch speziell bei diesen Substanzen ratsam erscheinen:**

**Generell** können die Plasmaspiegel und damit die Wirkung von RTG, LCM und ESL durch andere Arzneimittel bzw. Einflussfaktoren stark verändert werden.

**Retigabin**, das mit der Öffnung neuronaler Kaliumkanäle einen neuen Wirkmechanismus bietet, wird oral angewendet und besitzt eine durch fettreiche Nahrung beeinflussbare Resorption bei allgemein geringer Bioverfügbarkeit. Zusammen mit seiner schnellen Kinetik erschwert dies die Einstellung stabiler Wirkspiegel. Aufgrund von Nebenwirkungen ist eine Überdosierung zu vermeiden. RTG muss daher bei jedem Patienten individuell schrittweise aufdosiert werden. Carbamazepin und Phenytoin können den Retigabin-Spiegel um ca. 35 % senken. Retigabin wiederum kann den Lamotrigin-Spiegel klinisch relevant senken.

Bei **Lacosamid** ist Vorsicht geboten bei gleichzeitiger Therapie mit starken Inhibitoren der Enzyme CYP2C9 (z.B. Fluconazol) und CYP3A4 (z.B. Itraconazol, Ketoconazol, Ritonavir, Clarithromycin), da diese zu einem erhöhten Lacosamid-Spiegel führen können. Bei extremer Überdosierung sind starke Nebenwirkungen bis hin zu komatösen Zuständen möglich.

#### Gründe für Plasmaspiegelbestimmungen bei Antiepileptika:

- individuelle DosisEinstellung (z.B. Retigabin): „start slow, go low“
- Verlaufskontrolle / obligatorisches TDM aus Sicherheitsgründen
- Kontrolle/Erkennen von Störeinflüssen durch andere Medikamente/Faktoren, insbes. nach Medikamenten-Umstellung
- frühzeitiges Erkennen toxischer Spiegel/ Nebenwirkungen bei normaler Dosierung
- Compliance-Kontrolle / ungenügendes Ansprechen trotz üblicher Dosierung
- Patient mit erhöhtem Gefährdungspotential (Kinder, Patienten > 65 Jahre oder mit bekannten individuellen pharmakogenetischen Besonderheiten)

#### Übersicht und Referenzbereiche:

Wirkstoff (Medikament)	Haupt-Wirksubstanz	Referenzbereich*
Retigabin RTG (Trobalt®)	Retigabin	siehe Befund
Lacosamid LCM (Vimpat®)	Lacosamid	2,5-13,5 mg/l dosisabhängig**
Eslicarbazepin-Acetat ESL (Zebinix®, Exalief®)	Metabolit: Eslicarbazepin = S-Stereoisomer des Monohydroxycarbamazepin	als Metabolit: 5-30 mg/l

\*: Talspiegel im Steady-State / \*\*: LCM: Bei Tagesdosis 200 mg: 2,5-7,5 mg/l, bei 400 mg: 5,0-13,5 mg/l, bei 600 mg: 6,0-18,0 mg/l

**Material:** 1 ml Serum/Plasma (keine Gelmonovetten!)

**Ausnahme: Retigabin:** bevorzugt EDTA-Plasma (stets gefroren, lichtgeschützt)

#### Proben-Stabilität:

bei +4 bis +8°C: ca. 5 - 7 Tage (gefroren länger)

**Postversand:** Serum/Plasma bitte stets vom Blutkuchen separieren und gekühlt versenden (Retigabin: gefroren und lichtgeschützt).

**Methode:** LC/MS-MS

#### Abrechnung:

EBM: Ziffer 32314 / Ausnahmeindikation 32008  
GoÄ: Ziffer 4078

**Eslicarbazepin**, der aktive Metabolit des Eslicarbazepin-Acetat (eine Prodrug), interagiert mit wichtigen stoffwechselrelevanten Enzymen:

So wirkt ESL induzierend auf CYP3A4 und UDP-Glucuronyltransferasen. Bei Beginn oder Beendigung der Behandlung mit ESL oder bei einer Veränderung der Dosis kann es 2-3 Wochen dauern, bis das neue Niveau der Enzymaktivität erreicht ist. Diese Zeitverzögerung muss berücksichtigt werden, wenn ESL kurz vor oder zusammen mit durch ESL beeinflussbaren Arzneimitteln angewendet wird (Spiegelsenkung bei vielen Medikamenten wie z.B. Benzodiazepinen).

Die Wirksamkeit oraler Kontrazeptiva wird deutlich verringert.

Die Wirkkonzentration von Warfarin wird verringert. Bei Beginn oder Beendigung einer gleichzeitigen Anwendung wird daher in den ersten Wochen eine INR-Kontrolle empfohlen.

Eslicarbazepin wirkt inhibierend auf CYP2C19. Aus diesem Grund kann es bei der gleichzeitigen Einnahme von hochdosiertem ESL und Arzneimitteln, die hauptsächlich durch CYP2C19 metabolisiert werden, zu Wechselwirkungen kommen (Spiegelerhöhung der anderen Medikamente z.B. Diazepam, Phenytoin, Phenobarbital).

Bei gleichzeitiger Anwendung von 1200 mg/Tag ESL mit Phenytoin wurde eine Verringerung der Eslicarbazepin-Spiegel um ca. 32 % festgestellt zusammen mit einer Erhöhung der Phenytoin-Spiegel (wahrscheinlich durch Beschleunigung der ESL-Glucuronidierung bzw. durch Inhibition des Phenytoin-abbauenden CYP2C19). In solchen Fällen könnten eine Erhöhung der ESL-Dosis und eine Verringerung der Phenytoin-Dosis erforderlich sein.

### Liste der Antiepileptika, für die ein TDM angeboten wird:

- weitere Substanzen auf Anfrage -

Wirkstoffe (von A bis Z)	Namen von Präparaten (Markenname, Auswahl)
Benzodiazepine, z.B. Clobazam / Clonazepam / ...	z.B. Frisium® / Rivotril® / ...
Carbamazepin wenn gewünscht: + Carbamazepin-10,11-Epoxid (wirksamer Metabolit)	Carbapeta®, Carba®, Carbaflux®, Carbagama®, Finlepsin®, Tegretal®, Timonil®
Eslicarbazepin-Acetat + 10-OH-Metabolit*	Zebinix®, Exalief®
Ethosuximid**	Petnidan®, Suxilep®
Felbammat**	Taloxa®
Gabapentin	Gabagama®, Gabax®, Neurontin®, GabaLich®
Lacosamid	Vimpat®
Lamotrigin	Lamictal®, Lamo®
Levetiracetam	Keppra®
Mesuximid**	Petinutin®
Oxcarbazepin + 10-OH-Metabolit*	Trileptal®, Timox®, Apydan®
Phenobarbital	Luminal®
Phenytoin	Phenhydan®, Phenhydan®
Pregabalin	Lyrica®
Primidon	Mylepsinum®
Retigabin	Trobalt®
Sultiam	Ospolot®
Tiagabin	Gabitril®
Topiramat	Topamax®, Topiragama®, Topiramed®
Valproinsäure	Convulex®, Convulsofin®, Ergenyl®, Leptilan®, Orfiril®, Valpro®, Valproat®
Vigabatrin**	Sabril®
Zonisamid	Zonegra®

\*: Der aktive Metabolit 10-OH-Metabolit (Monohydroxycarbamazepin) wird (mit)bestimmt. \*\*: Derzeit Messung in einem Partnerlabor.

Juni 2011