



Opgemerkt

EPILEPSIE EN THERAPEUTIC DRUG MONITORING

A.C.P. Mathôt

In de meeste laboratoria van ziekenhuis-apotheken zullen bloedspiegels van anti-epileptica bepaald worden. De redenen om bloedspiegels van anti-epileptica te bepalen zijn bij de analisten vaak niet bekend. Dit artikel behandelt de farmacotherapie van epilepsie, enige algemene farmacokinetiek en therapeutische drug monitoring van anti-epileptica.

Epilepsie

Epilepsie is een chronische hersenziekte die gekarakteriseerd wordt door zich herhalende aanvallen als gevolg van excessieve ontladingen van zenuwcellen in de hersenen. Met excessieve ontladingen wordt bedoeld, dat vele zenuwcellen zich gelijktijdig ontladen. Dit verstoort de normale processen in de hersenen [1]. Bij de meerderheid van de patiënten is geen beschadiging van de hersenen aantoonbaar.

Het type aanval wordt bepaald door de plaats waar de ontlading begint en het al dan niet verspreiden van de ontlading over andere delen van de hersenen. Epilepsie wordt ingedeeld in de volgende vormen [2]:

* **Partiële epilepsie**

De aanvallen beginnen lokaal en kunnen al dan niet gepaard gaan met een bewustzijnsdaling. Wanneer de ontladingen zich na een lokaal begin verspreiden over beide hersenhelften spreekt men van secundair gegeneraliseerde epilepsie.

* **Gegeneraliseerde epilepsie**

De aanvallen beginnen niet lokaal, maar gaan direct gepaard met excessieve ontladingen in beide hersenhelften.

- Absences (petit mal)

Dit komt vooral voor bij kinderen en jongeren. Gedurende korte periodes (5-30 seconden) treedt bewustzijnsverlies op.

- Myoclonische aanvallen

Trekkingen van arm of been gedurende 1-5 seconden.

- Tonisch-clonische aanvallen (grand mal)

Een aanval begint met tonische kramp (schreeuw, tongbeet), gevolgd door verlies van bewustzijn en spiertonus (vallen) en clonische trekkingen van de armen, de benen, de romp en het hoofd. Een aanval duurt 2-5 minuten. Na afloop kan de patient gedesoriënteerd zijn, hoofd- en spierpijn hebben of in een diepe slaap geraaken.

* **Status epilepticus**

De aanval duurt langer dan 30 minuten. Dit is levensbedreigend en dient direct behandeld te worden.

Farmacotherapie

Het type aanval bepaalt de keuze van het geneesmiddel (zie tabel 1). Ter preventie van aanvallen is onderhoudsbehandeling nodig. Aanvalsbehandeling is alleen nodig bij de status epilepticus. Bij ongeveer 80 % van de patiënten is behandeling met één middel voldoende. Combinaties van anti-epileptica worden gebruikt bij aanvallen die niet met één middel onder controle gebracht kunnen worden [2].

Tabel 1

Type aanvallen en anti-epileptica [2]

type epilepsie	eerste keuze	alternatieven
partiële epilepsie	carbamazepine fenytoïne valproïnezuur	fenobarbital
gegeneraliseerde epilepsie - absences	ethosuximide valproïnezuur clonazepam	clonazepam
- myoclonische aanvallen	valproïnezuur carbamazepine valproïnezuur fenytoïne	fenobarbital
- tonisch-clonische aanvallen	diazepam clonazepam	
status epilepticus		



De onderhoudsdosering van alle anti-epileptica wordt individueel bepaald aan de hand van het klinisch beeld. Van belang zijn dan de effectiviteit en de bijwerkingen. Therapeutic drug monitoring is een hulpmiddel bij het instellen van de therapie.

Therapeutic drug monitoring (TDM) omvat het meten van bloedspiegels van geneesmiddelen en het interpreteren van de gevonden waarden. Enig begrip van farmacokinetiek is van belang.

Farmacokinetiek

Na orale toediening zal een geneesmiddel de volgende weg bewandelen:

- * Vrijkomen uit de toedieningsvorm
Het geneesmiddel komt in het maag-darm kanaal vrij uit de toedieningsvorm.
- * Absorptie
Het geneesmiddel wordt uit het maag-darm kanaal in het bloed opgenomen.
- * Verdeling
In het bloed wordt het geneesmiddel naar verschillende weefsels vervoert.
- * Eliminatie
Het geneesmiddel wordt in de lever omgezet in een onwerkzame vorm en/of door de nieren in de urine uitgescheiden.

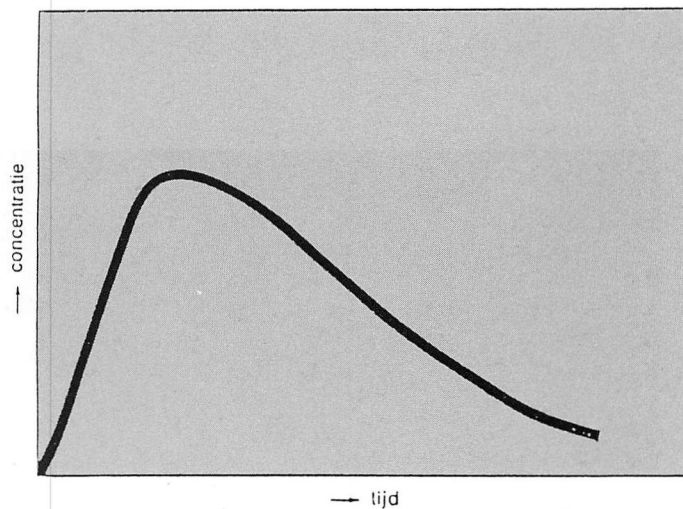
Dit wordt de kinetiek van een stof genoemd.

De kinetiek van de meeste anti-epileptica is een eerste-orde kinetiek. Dit houdt in dat de hoeveelheid geneesmiddel die per tijdseenheid wordt opgenomen, over het lichaam verdeeld en geëlimineerd recht evenredig is met de hoeveelheid die per tijdseenheid voor deze processen wordt aangeboden. Dus als men de dosis verdubbelt, zal ook de bloedspiegel verdubbelen [3][4].

Dit geldt echter niet voor fenytoïne. Fenytoïne wordt voornamelijk door de lever omgezet. De kinetiek van fenytoïne is enzym kinetiek en wordt beschreven met de Michaelis Menten vergelijking (zie hieronder) [3].

Figuur 1

Bloedspiegelcurve na één orale dosis [4]

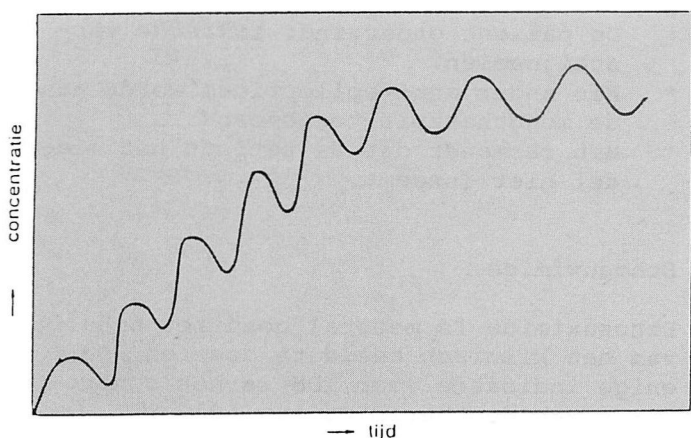


Bloedspiegelcurve na een orale dosis

In figuur 1 is voor een geneesmiddel met eerste-orde kinetiek de bloedspiegel tegen de tijd uitgezet. Wanneer de bloedspiegel boven een ondergrens uitkomt, zal er een effect optreden. Voor anti-epileptica is dat het voorkomen van aanvallen. De kans op toxische verschijnselen neemt toe, wanneer de bloedspiegel een bovengrens passeert. Weer beneden de ondergrens zal het geneesmiddel geen effect kunnen veroorzaken. In het geval van anti-epileptica neemt de kans op het optreden van aanvallen weer toe. Het gebied tussen de onder- en bovengrens wordt de therapeutische breedte genoemd [4].

Wanneer een geneesmiddel herhaald wordt toegediend, kan het zich stapelen in het bloed (zie figuur 2). Wanneer de hoeveelheid geneesmiddel die opgenomen wordt gelijk is aan de hoeveelheid geneesmiddel die uitgescheiden wordt, zal een redelijk constante bloedspiegel bereikt worden. Deze bloedspiegel wordt de steady state concentratie genoemd. Voor een optimale behandeling met anti-epileptica moet de steady state concentratie binnen de therapeutische breedte liggen [4].

Figuur 2
Bloedspiegelcurve na herhaald doseren
[4]



Bloedspiegelcurve na herhaald doseren

Therapeutic drug monitoring van anti-epileptica

TDM is zinvol als aan de volgende voorwaarden wordt voldaan [3]:

- * Het is niet mogelijk om op klinisch effect te doseren.
- * De verschillen in kinetiek tussen de patienten zijn groot.
- * De therapeutische breedte van het geneesmiddel is gering.
- * Er is een goede relatie tussen bloedspiegel en effect.
- * Het geneesmiddel wordt langere tijd gebruikt.

In de uitgave Medicatiebewaking van het Geneesmiddel Informatie Centrum van de KNMP zijn de therapeutische breedtes van een aantal anti-epileptica vermeld (zie tabel 2). Voor de meeste anti-epileptica echter is de relatie tussen bloedspiegel en effect twijfelachtig. Alleen voor fenytoïne zijn de onder- en bovengrens van de therapeutische breedte duidelijk gekoppeld aan een effect.

In tabel 2 is ook de tijd voor het bereiken van de steady state concentratie vermeld. Het is namelijk pas zinvol het gehalte te bepalen als de steady state concentratie bereikt is.

Tabel 2
Anti-epileptica, therapeutische breedte en effect

geneesmiddel	tijd voor bereiken steady state [5]	therapeutische breedte	relatie bloedspiegel effect [6]
fenytoïne	8-50 dagen	8-18 mg/l	++++
carbamazepine	2-6 dagen	4-9 mg/l	+++
ethosuximide	7-10 dagen	40-80 mg/l	+++
fenobarbital	20-30 dagen	20-40 mg/l	++
primidon	2 dagen	5-12 mg/l	+
valproïnezuur	2-4 dagen	40-100 mg/l	+
clonazepam		0,03-0,06 mg/l	+

Fenytoïne

Zoals hierboven al vermeld wordt fenytoïne voornamelijk omgezet in de lever. De enzym kinetiek van fenytoïne wordt beschreven met de Michaelis-Menten vergelijking [3]:

$$D = (V_{max} \times C) / (K_m + C)$$

D is de dagdosis. V_{max} is de maximum hoeveelheid die de lever per dag kan omzetten. K_m is de bloedspiegel waarbij de snelheid van metabolisme de helft van V_{max} is. C is het gehalte fenytoïne in het bloed. D is dus niet recht evenredig met C. Als men de dosis verdubbelt, dan zal de concentratie meer dan het dubbele zijn (zie tabel 3).

Tabel 3
Plasmaconcentratie van fenytoïne uitgerekend voor verschillende doseringen

dagdosis	plasmaconcentratie*
100 mg/dag	1,0 mg/l
200 mg/dag	2,8 mg/l
400 mg/dag	17,8 mg/l

* berekend met literatuur waarden
 $K_m = 4 \text{ mg/l}$
 $V_{max} = 7 \text{ mg/kg/dag}$
 lichaamsgewicht = 70 kg

De Michaelis-Menten vergelijking kan als volgt worden omgezet:

$$D = V_{max} - (D/C) \times K_m$$

Wanneer men D tegen D/C uitzet, vindt men een rechte lijn. De richtingscoëfficiënt is $-K_m$ en de afsnede van de y-as V_{max} .

Indien slechts één dosis met één bloedspiegel bekend is, kan met behulp literatuurwaarden voor V_{max} en K_m een nieuwe dosis voor de gewenste bloedspiegel uitgerekend worden. V_{max} en K_m kunnen pas voor een patient uitgerekend worden wanneer er twee verschillende doses met bloedspiegels bekend zijn.

Fenytoïne wordt normaal voor 90% aan eiwitten in het plasma gebonden. Het vrije fenytoïne veroorzaakt het effect en de bijwerkingen. In intensive care patienten en patienten met het nefrotisch syndroom kan de eiwitbinding tot 70% dalen. Bij een gelijke dosis zal er meer vrij fenytoïne zijn en meer bijwerkingen optreden. Bij intensive care patienten en patienten met het nefrotisch syndroom is het verstandig het vrije fenytoïne te bepalen [3]. Er zijn aanwijzingen dat de concentratie vrij fenytoïne goed correleert met de concentratie fenytoïne in speeksel [6].

Indicaties voor TDM van fenytoïne [6]:

- * De patient start de therapie en moet worden ingesteld.
- * De patient ondervindt bijwerkingen.
- * Een ander anti-epilepticum wordt aan de monotherapie toegevoegd.
- * Men vermoedt dat de patient het middel niet inneemt.

Carbamazepine

Carbamazepine volgt een eerste-orde kinetiek. De relatie tussen het effect en de bloedspiegel is redelijk. Carbamazepine wordt door de lever omgezet in een actieve epoxide metaboliet. De epoxide metaboliet heeft anti-epileptische en toxische effecten. Carbamazepine stimuleert het eigen metabolisme. In de eerste weken van toediening neemt de halfwaardetijd af. Bij kinderen is de omzetting van carbamazepine sneller dan bij volwassenen. Bij kinderen wordt

relatief meer epoxide metaboliet in het bloed gevonden [6].

Indicaties voor TDM van carbamazepine [6]:

- * De patient ondervindt toxische verschijnselen.
- * Een ander anti-epilepticum wordt aan de monotherapie toegevoegd.
- * Men vermoedt dat de patient het middel niet inneemt.

Ethosuximide

Ethosuximide is meestal goed met behulp van het klinisch beeld te doseren. De enige indicatie voor TDM is het controleren van de therapietrouw [6].

Fenobarbital

Fenobarbital volgt een eerste-orde kinetiek. Na 2-3 weken wordt een steady state concentratie bereikt. Wanneer fenobarbital langer gebruikt wordt, zal er tolerantie optreden. Bij een zelfde dosis zullen het effect en de bijwerkingen minder zijn. Voor een goede controle van de aanvallen zal de dosis verhoogd moeten worden. De therapeutische breedte van fenobarbital is vanwege tolerantie niet scherp te definiëren [6].

Indicaties voor TDM van fenobarbital [6]:

- * De patient ondervindt toxische verschijnselen.
- * Men vermoedt dat de patient het middel niet inneemt.

Primidon

Primidon wordt omgezet in twee actieve metabolieten, fenylethylmalonamide en fenobarbital. Het is niet duidelijk of primidon een eigen anti-epileptische werking heeft of de anti-epileptische werking geheel van de metaboliet fenobarbital afhankelijk is. In het laatste geval lijkt het beter de bloedspiegels van fenobarbital te volgen [6].

Valproïnezuur

Er is geen correlatie tussen de bloed-

spiegels van valproïnezuur en anti-epileptische en toxische effecten. Een verklaring zou de omzetting van valproïnezuur door de lever in verschillende actieve metabolieten kunnen zijn. De enige indicatie voor TDM is het controleren van de therapietrouw [6].

Clonazepam

Clonazepam wordt meestal gebruikt bij een status epilepticus. In dat geval is TDM niet nodig. Wanneer clonazepam voor langere tijd gebruikt wordt, treedt er tolerantie op.

Er is geen correlatie tussen de bloedspiegels van clonazepam en anti-epileptische en toxische effecten. De enige indicatie voor TDM is het controleren van de therapietrouw [6].

Interacties

Carbamazepine, fenobarbital en fenytoïne stimuleren de omzetting in de lever van verschillende stoffen, zoals valproïnezuur, clonazepam, theofylline, orale anticoagulantia, orale anticonceptiva en doxycycline. Combinaties kunnen leiden tot lagere bloedspiegels en verminderde effectiviteit van de laatstgenoemde stoffen [2].

Valproïnezuur is een zwakke remmer van het oxidatieve metabolisme van onder andere fenytoïne, fenobarbital en ethosuximide. Combinaties kunnen leiden tot hogere bloedspiegels en toxiciteit van de laatstgenoemde stoffen [2].

Conclusie

Therapeutic drug monitoring is nuttig bij fenytoïne en eventueel mogelijk bij carbamazepine. De relatie tussen het effect en de bloedspiegels is goed omschreven. De therapeutische breedte van de andere epileptica is minder goed omschreven. Dit beperkt de indicaties voor TDM veelal tot het controleren van de therapietrouw.

Met dank aan Ton Pepping hoofdanalist en Pierre Bet apotheker Laboratorium Apotheek Medisch Centrum Alkmaar

Literatuur

1. Voskuil PHA. Wat is epilepsie en hoe wordt het behandeld? Tijdschrift voor ziekenverpleging 1981;34:824-834
2. van den Brink G, Porsius AJ. Farmacotherapie Postdoctoraal Dictaat Farmacie. Utrecht 1987: 61-64
3. van Dijk A. Therapeutic drug monitoring van aminoglycosiden, digoxine, fenytoïne, theofylline en vancomycine. In: de Lange B, Rommes JH, Zwaaveling JH. Intensive care capita selecta. Utrecht 1991:253-291
4. Steenhoek A, Janknegt R. Farmacokinetiek, een praktische inleiding. Alkmaar 1985
5. Evans WE, Oellerich M. Therapeutic drug monitoring, klinische gids. Abbott 1984
6. Perucca E, Richens A. Antiepileptic drugs: clinical aspects. In: Richens A, Marks V. Therapeutic drug monitoring. New York 1981:320-348