

## Klinische Aspekte zur Bestimmung von Antikonvulsiva im Serum

R. Heipertz, H. Pilz, K. Eickhoff und D. Seidel

Neurologische Universitätsklinik (Direktor: Prof. Dr. H. Bauer), Göttingen

### Selected Clinical Aspects of Routine Monitoring of Anticonvulsant Concentrations in Serum

**Summary.** Serum concentrations of diphenylhydantoin (DPH), phenobarbital (Pb), primidone (Prim), carbamazepine (Cz), phenyl-ethyl-maloneamide (PEMA), and ethosuximide (Sux) were determined simultaneously by gas-liquid chromatography (GLC) and results from 502 patients were analyzed. A general preference for prescription of DPH was found. Serum concentration in patients on monotherapy was analyzed according to therapeutic effect and therapeutic ranges for DPH, Pb, and Cz, were estimated. Serum concentrations of DPH tended to be low, and especially in outpatients a minimal concentration was often found, indicating that irregular compliance with the medication regimen was likely. No significant correlation between DPH dose and serum level could be established. Patients with clinical symptoms of intoxication all had a DPH concentration of over 100 µMol/l. Treatment with Phenhydan ret.® resulted in subtherapeutic levels despite high dosage, and this discrepancy was especially extreme in a few patients treated with DPH suppositories. In combination with dipropylacetate (DPA) relatively high DPH levels were encountered.

With Pb treatment more patients were within therapeutic range, and there was no difference in average Pb serum levels after Pb and Prim treatment. With Prim therapy Pb concentration amounted to 65% of the total (Prim + Pb + PEMA). Significant correlation between dose and serum levels could only be established for PEMA and the total sum (Prim + Pb + PEMA). Similarly, with Cz therapy, there was no correlation between dose and serum level.

These investigations confirm that routine determination of serum levels of anticonvulsant drugs are important for assessing treatment of epileptic patients.

**Key words:** Anticonvulsant drugs – Serum levels – Therapeutic ranges – Clinical significance.

**Zusammenfassung.** Mittels Gaschromatographie wurden simultan die Serumkonzentrationen von *Diphenylhydantoin (DPH)*, *Phenobarbital (Pb)*, *Primidon (Prim)*, *Carbamazepin (Cz)*, *Phenyl-äthyl-Malondiamid (PEMA)* und *Ethosuximid (Sux)* bestimmt und die Ergebnisse von 502 Patienten analysiert. Es fand sich eine gewisse Präferenz für DPH. Bei Patienten mit Monotherapie wurden die Serumkonzentrationen mit dem therapeutischen Erfolg in Beziehung gesetzt und auf diese Weise die therapeutischen Bereiche für DPH, Pb und Cz errechnet.

Die Serumkonzentrationen für DPH waren ungewöhnlich niedrig, besonders bei ambulanten Patienten fanden sich Minimalkonzentrationen, die eine unregelmäßige Medikamenteneinnahme wahrscheinlich machen. Eine Korrelation zwischen DPH-Dosis und Serumkonzentration bestand nicht. Patienten mit klinischen Intoxikationssymptomen hatten ausnahmslos Serumkonzentrationen über  $100 \mu\text{Mol/l}$ . Die Behandlung mit DPH in der Zubereitung als Phenhydan ret.<sup>®</sup> ergab trotz hoher Dosierung subtherapeutische Spiegel. Besonders extrem war die Diskrepanz zwischen Dosis und Spiegel bei zwei Patienten, welche DPH-Suppositorien erhielten. Bei der Kombination von DPH und Dipropylacetat (DPA) wurden verhältnismäßig hohe DPH-Spiegel beobachtet.

Unter Pb-Behandlung lagen wesentlich mehr Patienten im therapeutischen Bereich, dabei bestand in der durchschnittlichen Höhe der Spiegel kein Unterschied zwischen Pb- und Prim-Behandlung. Eine Korrelation zwischen Pb-Dosis und Serumkonzentration fand sich nicht. Bei Prim-Behandlung betrug die Pb-Konzentration 65% der Gesamtaktivität. Nach Prim-Einnahme zeigte sich keine Korrelation zur Prim-Serumkonzentration oder zur Pb-Konzentration, aber es bestand eine signifikante Korrelation zur PEMA-Konzentration bzw. zur Gesamtaktivität der Serumprodukte (Summe aus Prim, Pb und PEMA). Auch bei Cz ließ sich keine Korrelation zwischen Dosis und Serumkonzentration feststellen, Intoxikationssymptome wurden nicht beobachtet.

Die Untersuchung bestätigt, daß die routinemäßige Analyse der Antikonvulsivaspiegel im Serum eine Rolle für die klinische Anfallsbehandlung spielt.

**Schlüsselwörter:** Antikonvulsiva – Serumkonzentrationen – Therapeutische Bereiche – Klinische Relevanz.

## Einleitung

Die routinemäßige Bestimmung von Serumkonzentrationen antikonvulsiv wirksamer Medikamente hat sich in den letzten Jahren als ein wesentlicher Parameter bei der Behandlung von Patienten mit epileptischen Anfällen immer weiter durchgesetzt. Kann doch dadurch eine Über- bzw. Unterdosierung frühzeitig erkannt und die regelmäßige Einnahme der verordneten Medikamente überwacht werden. Während der Behandlung festgestellte Schwankungen in der Höhe der Serumspiegel können korrigiert werden, ohne daß es zum klinisch manifesten Auftreten von Anfällen oder Intoxikationssymptomen kommen muß. Dadurch ist es mög-

lich, der Forderung nach individueller Gestaltung der Dosierung gerecht zu werden [2, 5, 7, 13, 17, 20, 30].

Besonders über Diphenylhydantoin sind eine Vielzahl von Veröffentlichungen erschienen. Dieses Medikament besitzt nämlich eine geringe therapeutische Breite [10, 19, 28]. So zeigt sich immer wieder, daß weder die gemessenen Serum- bzw. Plasmaspiegel eine Korrelation zur verordneten Dosierung aufweisen [15], noch die Berücksichtigung von Alter, Geschlecht, Körpergröße oder Körpergewicht der Patienten eine Verbesserung der Korrelation erbringt [11]. Ähnliches gilt auch für andere Antikonvulsiva, wie Phenobarbital, Primidon, Carbamazepin und Ethosuximid [13].

Die Antikonvulsiva verteilen sich in allen Körperflüssigkeiten und Geweben, wobei die Konzentration in erster Linie von der Eiweißbindung abhängt, so daß eine Beziehung zwischen Serumsiegel und klinischer Wirksamkeit zu erwarten wäre, die sich auch bestätigt hat [2, 12, 13, 19]. Bei neueren Antikonvulsiva, insbesondere Clonazepam (Rivotril®) und Dipropylacetat (Ergenyl®), sind die Probleme anders gelagert. So besteht z. B. bei Clonazepam eine gute Korrelation zwischen Dosis in mg/kg Körpergewicht und Serumsiegel, jedoch keine sichere Korrelation zwischen Serumsiegel und therapeutischer Wirksamkeit [4]. Bei Dipropylacetat ist die Situation ähnlich [18]. Die individuellen Serumsiegel eines antikonvulsiven Medikamentes sind abhängig von Dosierung, regelmäßiger Einnahme, Resorption und Verteilung im Organismus, Abbau und Ausscheidung, wobei besonders der Abbau durch die Leber großen interindividuellen Variationen unterliegt [24, 26]. Auch die Interaktionen von Antikonvulsiva untereinander und mit anderen Arzneimitteln erlangte in letzter Zeit zunehmende Bedeutung [14].

Zur Bestimmung von Antikonvulsiva-Konzentrationen in Körperflüssigkeiten wurden verschiedene Methoden beschrieben. Hier sind in erster Linie Spektrophotometrie [35], Dünnschichtchromatographie [6], Hochdruckflüssigkeitschromatographie [1] und der Radioimmunoassay [3] zu nennen. Unübertroffen bleibt jedoch bisher die Gaschromatographie (GC), da sie in hohem Maße Empfindlichkeit, Selektivität, Schnelligkeit und Genauigkeit vereint [30, 21]. Von den z. Zt. über 130 in der internationalen Qualitätskontrolle zusammengeschlossenen Laboratorien benutzt die große Mehrzahl gaschromatographische Methoden [29, und persönliche Mitteilung von Dr. Richens]. Von den neueren methodischen Entwicklungen verdient auch der Enzym-Immunoassay (EMIT) Beachtung, da er einfach zu handhaben ist, sehr schnelle Ergebnisse liefert und nachgewiesen bisher für Diphenylhydantoin, Phenobarbital und Primidon in der Qualität gut mit der GC vergleichbar ist [16, 31, 32]. Auch die neu entwickelten Sätze für Ethosuximid und Carbamazepin, die sich z. Zt. in der klinischen Erprobung befinden, scheinen den Qualitätsansprüchen zu genügen (persönliche Mitteilung von Dr. Johannessen). Da für jeden Wirkstoff eine getrennte Bestimmung durchgeführt werden muß, addieren sich allerdings Zeit und Kosten bei Patienten mit Mehrfachbehandlung.

Ziel der hier beschriebenen Untersuchungen ist es, anhand eines umfangreichen eigenen neurologischen Untersuchungsmaterials die Unberechenbarkeit einer antikonvulsiven Einstellung nach den geläufigen Dosierungsschemata zu verdeutlichen und die Beziehung von Serumsiegeln zur klinischen Wirksamkeit darzustellen.

## Material und Methoden

Die Bestimmung der Serumkonzentrationen von Diphenylhydantoin (DPH), Phenobarbital (Pb), Primidon (Prim), Phenyläthylmalondiamid (PEMA), Carbamazepin (Cz) und Ethosuximid (Sux) erfolgt gaschromatographisch nach der Methode von Toseland [34] mit einigen speziell für unser Labor eingeführten Modifikationen [9]. Mit dieser Methode ist es möglich, nach einfacher Extraktion des Serums mit Diäthyläther alle genannten Antikonvulsiva ohne Bildung von Derivaten in einem Arbeitsgang zu bestimmen. Der gesamte Zeitaufwand für eine Analyse einschließlich Extraktion beträgt dabei etwa 20 Minuten. Die Quantifizierung wird durch Integration der Pikflächen im Vergleich mit einem Inneren Standard (Mesantoin®) vorgenommen, in Anlehnung an die Internationale Qualitätskontrolle werden die Werte als µMol/l angegeben.

In einem Zeitraum von 4 Monaten nach routinemäßiger Einführung der Methode an unserer Klinik wurden insgesamt 583 Seren auf ihren Gehalt an Antikonvulsiva untersucht. Bei Nichtberücksichtigung von Mehrfachbestimmungen bei den gleichen Patienten wurden die Daten von 502 Patienten für die Studie ausgewählt. Alle Patienten hatten mindestens seit 3 Wochen die angegebenen Medikamente ohne Veränderung der Dosierung erhalten, so daß man von einem Gleichgewichtszustand der Medikamentenkonzentrationen im Serum ausgehen kann. Bis auf die gesondert aufgeführten Patienten mit DPH-Suppositorien erhielten alle Patienten ihre Medikamente peroral. Unter die Definition eines guten Therapieerfolges fielen Patienten mit Anfallsfreiheit während der vergangenen 3 Monate ohne Intoxikationssymptome (Ataxie, Nystagmus, Dysarthrie, Somnolenz). Schon früher waren uns bei ambulanten Patienten sehr niedrige Spiegel trotz hoher Dosierung bei der Behandlung mit Phenhydan ret.® aufgefallen, dehalb wurden 25 stationäre Patienten mit Phenhydan ret.® als Monotherapie über mindestens 3 Wochen behandelt.

## Ergebnisse

Die Altersverteilung unserer Patienten ergibt 446 im Erwachsenenalter (18—71 Jahre) und 46 im Kindes- und Jugendalter (10—17 Jahre). Von den 502 Patienten erhielten:

304 DPH = 60,6%  
122 Pb = 24,3%  
115 Prim = 22,9%  
109 Cz = 21,7%  
19 Sux = 3,8%  
28 DPA = 5,6%.

Die Summe von über 100% entsteht durch Kombination mehrerer Antikonvulsiva bei einer Reihe von Patienten. Da die Monotherapie von vielen Autoren für vorteilhafter gehalten wird [27], haben wir unser Material diesbezüglich aufgeschlüsselt. Danach erhielten 371 Patienten (= 73,9%) nur ein Antikonvulsivum (sog. Monotherapie):

179 von 304 Patienten mit DPH = 58,9%  
71 von 122 Patienten mit Pb = 58,2%  
63 von 109 Patienten mit Cz = 57,9%  
58 von 115 Patienten mit Prim = 50,4%.

Sux und DPA wurden immer in Kombination mit anderen Antikonvulsiva gegeben.

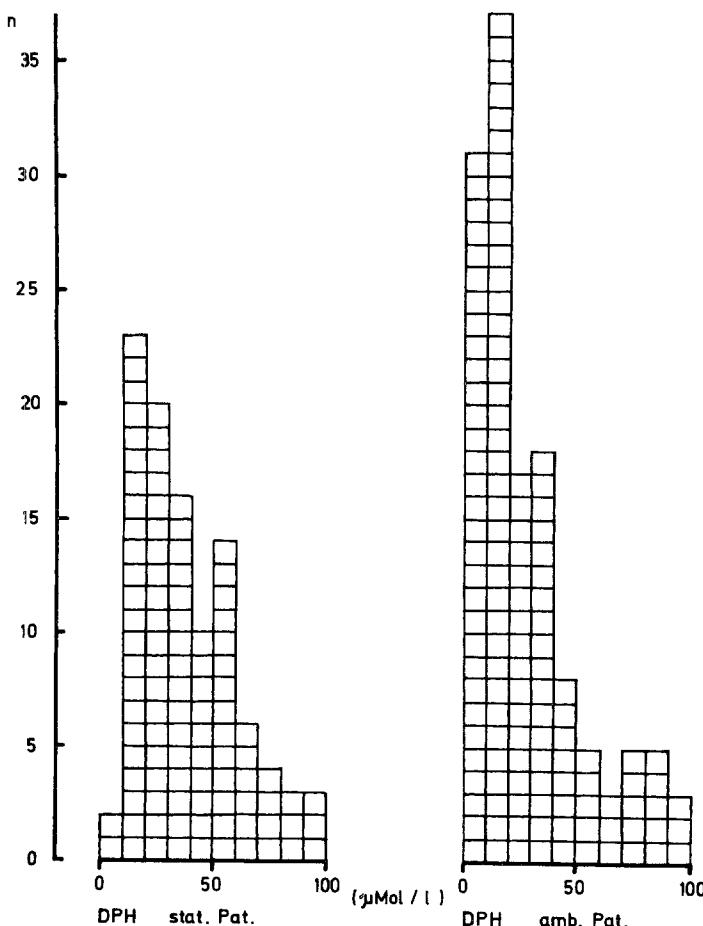
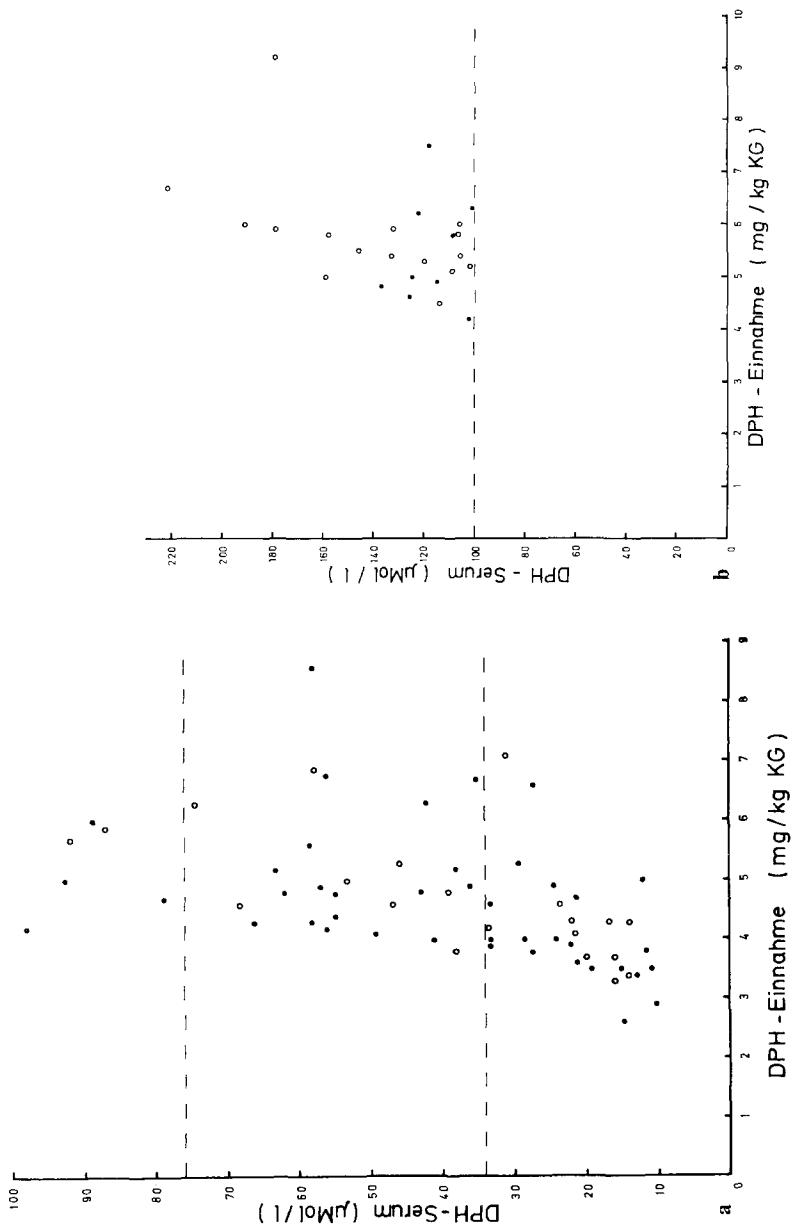


Abb. 1. Häufigkeitsverteilung von DPH-Konzentrationen, aufgeteilt in ambulante und stationäre Patienten. Stat. Pat.,  $n = 101$ , Medianwert ( $\bar{x} = 33,4$ ). Amb. Pat.,  $n = 132$ , Medianwert ( $\bar{x} = 19,6$ )

#### Diphenylhydantoin

Von 304 Patienten waren 150 in stationärer und 154 in ambulanter Behandlung. Von den stationären Patienten erhielten 98 DPH allein, davon 25 in der besonderen Zubereitung als Phenhydan ret.<sup>®</sup>. 10 Patienten hatten klinische Symptome einer Intoxikation. 38 Patienten hatten DPH in Kombination mit Pb, Cz, Prim, Sux und 14 mit DPA eingenommen. Von den ambulanten Patienten erhielten 81 DPH allein, davon 6 als Phenhydan ret.<sup>®</sup> (wurden nicht weiter berücksichtigt), 12 mit DPH-Serumspiegeln unter 7  $\mu$ Mol/l, 15 mit klinischen Symptomen der Intoxikation. 3 Patienten erhielten die Kombination DPH und DPA (wurden nicht weiter berücksichtigt), 70 Patienten Kombinationen mit Pb, Cz, Prim und Sux. Davon hatten 8 Patienten DPH-Spiegel unter 7  $\mu$ Mol/l, wobei auch die anderen Antikonvulsiva nur minimale Konzentrationen aufwiesen.



**Abb. 2.** a) Relation zwischen Medikamenteneinnahme und gemessenen Serumkonzentrationen, stationär behandelte Patienten, Monotherapie mit DPH.  $n = 63$ , ○ = weiblich, ● = männlich. b) Relation zwischen Medikamenteneinnahme und gemessenen Serumkonzentrationen, ambulant und stationär behandelte Patienten mit klinischen Symptomen einer Intoxikation, antikonvulsive Medikation ausschließlich DPH.  $n = 25$ , ○ = weiblich, ● = männlich (Abkürzungen siehe Text)

Abbildung 1 zeigt die Häufigkeitsverteilung verschiedener Konzentrationsbereiche von DPH für 233 Patienten, unterteilt in ambulant und stationär. Der Medianwert für die stationäre Gruppe beträgt 33,4, für die ambulante Gruppe 19,6. Nicht berücksichtigt werden in dieser Aufstellung 17 Patienten, die gleichzeitig DPA erhielten, 25 Patienten mit klinischen Intoxikationssymptomen und 31 Patienten mit Phenhydan ret.<sup>®</sup>.

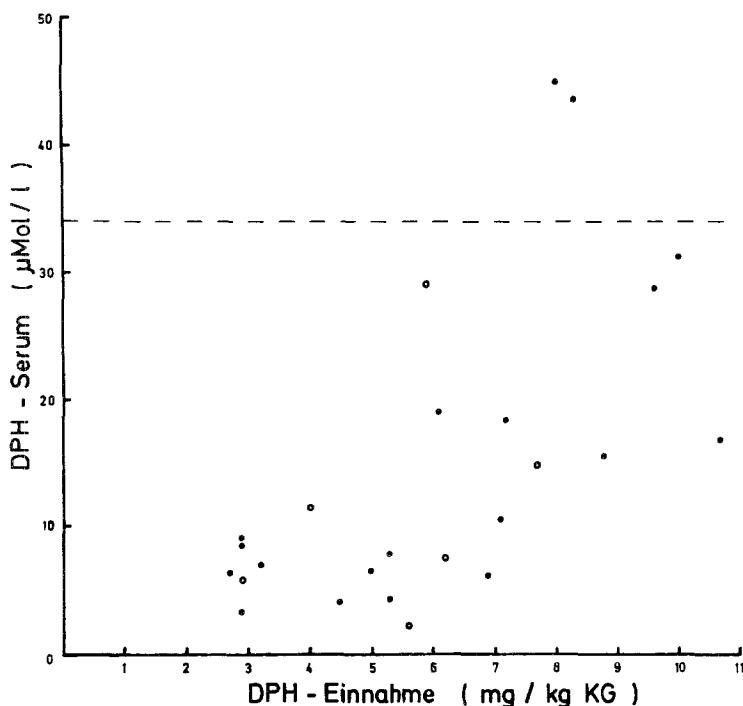


Abb. 3. Stationär behandelte Patienten, antikonvulsive Medikation als DPH-Monotherapie in der besonderen Zubereitung als Phenhydan ret.<sup>®</sup>. n = 25, ○ = weiblich, ● = männlich

Die stationären und ambulanten Patienten wurden in je zwei Gruppen unterteilt: DPH als Monotherapie sowie als Kombinationstherapie mit Pb, Prim, Cz oder Sux. Für jede Gruppe wurden die DPH-Tagesdosis (mg/kg KG) und Serumkonzentrationen getrennt in Beziehung gesetzt, dabei fanden ambulante Patienten mit Minimalspiegeln unter 7  $\mu\text{Mol/l}$  keine Berücksichtigung. Abbildung 2a zeigt die graphische Darstellung für die Gruppe stationärer Patienten mit DPH-Monotherapie. Weder in dieser noch in einer der anderen Gruppen konnte eine signifikante lineare Korrelation zwischen Dosis und Serumspiegel ermittelt werden.

Abbildung 2b gibt die *Tagesdosis und Spiegel* bei 25 Patienten mit DPH-Monotherapie und klinischen Intoxikationssymptomen an, die Werte liegen ausnahmslos über 100  $\mu\text{Mol/l}$ . In Abbildung 3 werden die Befunde bei 25 stationär über mindestens 3 Wochen mit DPH-Monotherapie als Phenhydan ret.<sup>®</sup> behandelten Patienten dargestellt. Entsprechend der niedrigen Spiegel waren auch die Behandlungserfolge trotz z. T. hoher Dosierung nicht zufriedenstellend. Ambulante Patienten wurden nicht berücksichtigt, da die regelmäßige Einnahme nicht absolut sichergestellt werden konnte.

14 stationäre Patienten erhielten DPH in Kombination mit DPA, die entsprechenden Daten sind in Tabelle 1 zusammengestellt. Auch hier wurden ambulante Patienten aus den gleichen Gründen wie o. a. nicht berücksichtigt. Lediglich 2 erwachsene stationäre Patienten erhielten DPH als Suppositorien, dabei fanden

DPH-Einnahme (mg/kg KG)	DPH-Spiegel ( $\mu$ Mol/l)
3,8	86,5
4,1	112,4
6,0	76,2
5,0	44,5
4,3	121,5
5,2	98,3
3,3	24,6
3,9	18,9
6,2	68,3
5,2	125,5
4,3	89,8
4,8	56,7
5,0	51,3
4,4	83,2

**Tabelle 1.** DPH-Serumkonzentrationen bei gleichzeitiger Behandlung mit Dipropylazetat (Erge-nyl®), 900—1200 mg/d, unverändert über mindestens 3 Wochen, stationäre Patienten

wir ein ungewöhnlich schlechtes Verhältnis zwischen verabfolgter Dosis und gemessenen DPH-Serumkonzentrationen:

Einnahme	Spiegel
6,9 mg/kg KG	5,9 $\mu$ Mol/l
15,7 mg/kg KG	6,6 $\mu$ Mol/l

#### *Phenobarbital und Primidon*

Von 122 Patienten, die mit Pb behandelt wurden, hatten 9 ambulante Patienten Minimalspiegel unter 10  $\mu$ Mol/l, so daß eine regelmäßige Einnahme nicht wahrscheinlich erschien, diese Patienten wurden wie auch 3 Patienten, die gleichzeitig DPA erhielten, nicht in die weitere Bearbeitung des Materials aufgenommen. 7 Patienten hatten klinische Intoxikationssymptome und werden getrennt aufgeführt.

Abbildung 4 zeigt die Häufigkeitsverteilung verschiedener Konzentrationsbereiche von Pb für die restlichen 103 Patienten, dabei findet sich ein Medianwert von 84. Eine weitere Unterteilung des Patientenkollektivs wurde nicht vorgenommen. Abbildung 5 stellt die Pb-Serumspiegel in Relation zur Pb-Einnahme dar.

115 Patienten wurden mit Prim behandelt, davon hatten 8 ambulante Patienten einen Pb-Spiegel unter 10  $\mu$ Mol/l; da eine regelmäßige Medikamenteneinnahme unwahrscheinlich erschien, wurden diese Patienten unberücksichtigt gelassen, wie auch 9 Patienten mit gleichzeitiger DPA-Behandlung. 4 Patienten hatten Intoxikationssymptome.

Primidon wird im Stoffwechsel in Phenobarbital und PEMA umgesetzt, so daß bei einer Prim-Behandlung immer 3 verschiedene Spiegel bestimmt werden.

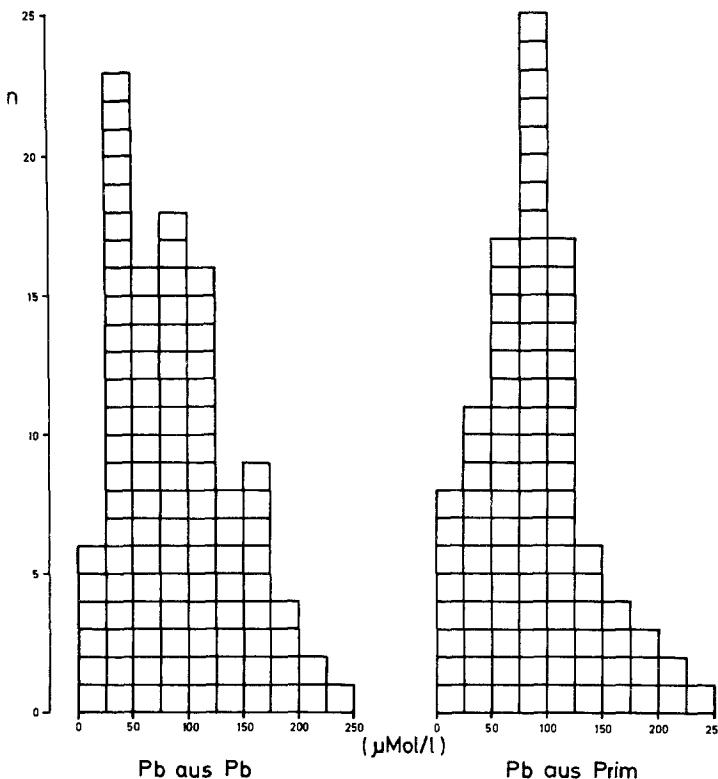


Abb. 4. Häufigkeitsverteilung der Pb-Konzentrationen bei Pb-Behandlung,  $n = 103$ , Medianwert ( $\bar{x} = 84$ ), bei Prim-Behandlung,  $n = 94$ , Medianwert ( $\bar{x} = 86$ )

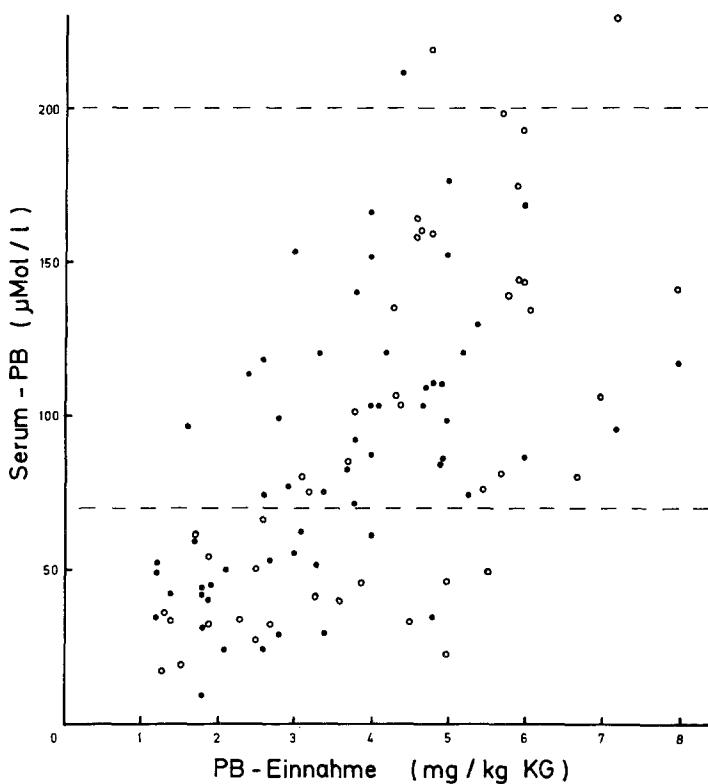
Bei einer Auswertung von 85 Patienten mit Prim-Behandlung fanden wir folgende Verteilung zwischen den 3 Komponenten (jeweils in Prozent der Gesamtsumme, Mittelwert und Standardabweichung):

Prim  $21,6 \pm 8,9\%$ , Pb  $65,4 \pm 9,5\%$ , PEMA  $13,0 \pm 2,8\%$ .

Die Häufigkeitsverteilung verschiedener Konzentrationsbereiche für Pb, das aus Prim bei 94 Patienten entstanden war, wird in Abbildung 4 dargestellt. Der Medianwert von 86 unterscheidet sich nicht signifikant von dem Medianwert bei primärer Pb-Behandlung.

Die Abbildung 6a-d zeigt die Serumspiegel für Prim, Pb und PEMA in Relation zur Prim-Einnahme bei 94 Patienten, eine Unterteilung in stationär oder ambulant, Mono- oder Kombinationstherapie wurde nicht vorgenommen. Lediglich für PEMA findet sich eine statistisch signifikante ( $P < 0,001$ ) lineare Korrelation zur Prim-Einnahme, mit  $r = 0,62$  und  $s_{yx} = 6,2$ .

In Abbildung 6d sind bei 85 Patienten Prim-Einnahme und die Summe aus Prim, Pb und PEMA in Beziehung gesetzt. Auch hierbei lässt sich eine signifikante ( $P < 0,001$ ) lineare Korrelation mit  $r = 0,54$  und  $s_{yx} = 41,8$  auffinden.



**Abb. 5.** Ambulant und stationär behandelte Patienten, antikonvulsive Medikation entweder Phenobarbital allein oder Kombinationen mit anderen Antikonvulsiva (DPH, Ethosuximid, Carbamazepin).  $n = 103$ ,  $\circ$  = weiblich,  $\bullet$  = männlich

7 Patienten, die ausschließlich mit Pb behandelt wurden, hatten klinische Intoxikationssymptome, dabei fanden sich folgende Werte:

Pb-Einnahme (mg/kg KG)	Pb-Serumkonzentration ( $\mu\text{Mol/l}$ )
4,2	246
4,6	315
4,6	286
3,9	276
12,0	241
5,0	296
6,9	416

Bei einer Nachuntersuchung des letzten Patienten war nach 5 Tagen der Spiegel auf  $253 \mu\text{Mol/l}$  gefallen, nach weiteren 5 Tagen auf  $62 \mu\text{Mol/l}$ .

4 Patienten, die ausschließlich mit Prim behandelt wurden, zeigten klinische Intoxikationssymptome, dabei fanden sich folgende Werte:

Prim-Einnahme (mg/kg KG)	Serumkonzentrationen ( $\mu\text{Mol/l}$ )		
	Prim	Pb	PEMA
14,3	37	326	44
14,1	36	286	36
15,0	138	187	104
18,0	62	371	49

### *Carbamazepin und Ethosuximid*

109 Patienten erhielten Cz, davon 2 mit Serumspiegeln unter  $3 \mu\text{Mol/l}$  und ein Patient in Kombination mit DPA, letztere wurden nicht berücksichtigt. In Abbildung 7a ist die Häufigkeitsverteilung der Konzentrationsbereiche für Cz bei 106 Patienten dargestellt, eine weitere Unterteilung des Patientengutes wurde nicht vorgenommen. Der Medianwert ist 19. Die Relation zwischen Cz-Einnahme und Serumspiegeln ist aus Abbildung 7b ersichtlich. Keiner der Patienten, die ausschließlich mit Cz behandelt wurden, zeigte klinische Intoxikationserscheinungen.

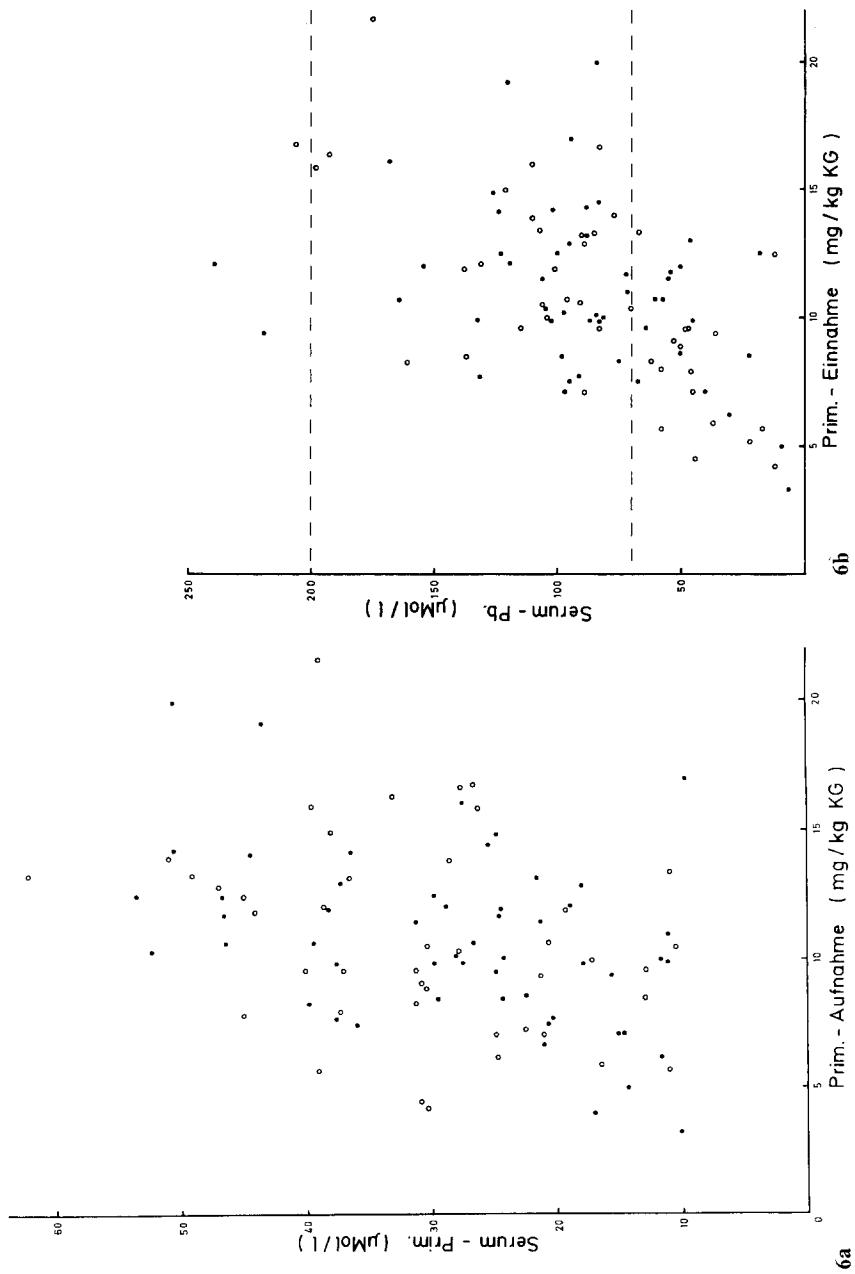
Nur insgesamt 19 Patienten wurden mit Ethosuximid behandelt, davon 5 in Kombination mit DPH, 8 mit Pb, Prim oder Cz und 6 mit mehreren Medikamenten. Wegen der geringen Fallzahl wurde auf eine graphische Darstellung verzichtet.

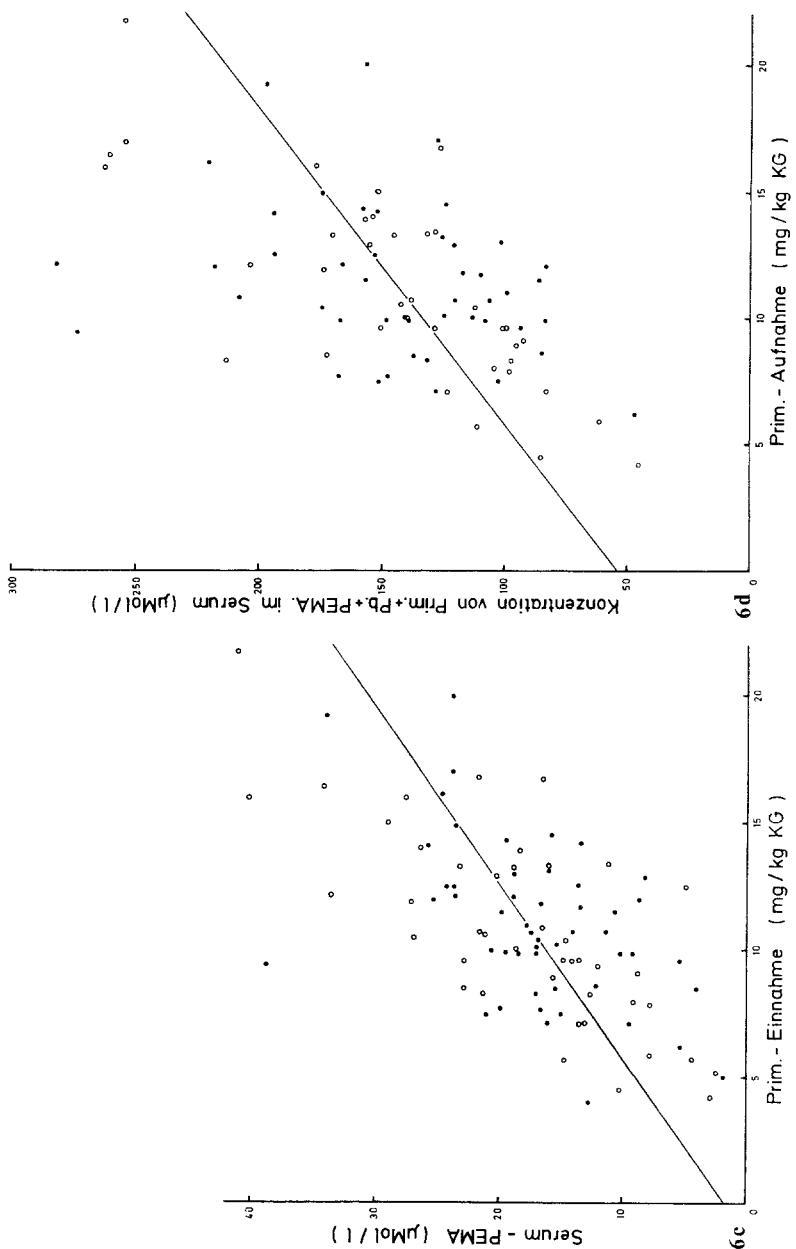
### *Therapeutische Bereiche*

Zur Definition des sog. therapeutischen Bereiches eines Antikonvulsivums wurden Patienten mit Monotherapie hinsichtlich der therapeutischen Wirksamkeit untersucht. Von 179 Patienten, die DPH allein erhielten, lagen über 156 Patienten ausreichende klinische Daten vor. Davon wurden 99 Patienten als gut therapiert (über 3 Monate anfallsfrei und keine Intoxikationssymptome) eingestuft. Der Mittelwert für die DPH-Serumkonzentration dieser Gruppe war  $55 \mu\text{Mol/l}$  mit einer Standardabweichung von  $\pm 10,6$ . Daraus ergibt sich ein therapeutischer Bereich von  $34\text{--}76 \mu\text{Mol/l}$ , wenn man ihn als Mittelwert  $\pm$  die zweifache Standardabweichung definiert.

Von 71 Patienten, die mit Pb allein behandelt wurden, lagen ausreichende klinische Daten über 58 Patienten vor, davon waren 46 als gut therapiert eingestuft. Der Mittelwert für die Pb-Serumkonzentration dieser Gruppe war  $135 \mu\text{Mol/l}$  mit einer Standardabweichung von  $\pm 33,2$ . Das entspricht einem therapeutischen Bereich von  $69\text{--}201 \mu\text{Mol/l}$ . Da bei der Prim-Behandlung das im Stoffwechsel entstandene Pb mit 65% der Gesamtaktivität die wichtigste antikonvulsive Komponente darstellt, wurde auf die unserer Meinung nach unwesentliche Berechnung eines eigenen therapeutischen Bereiches für Prim verzichtet.

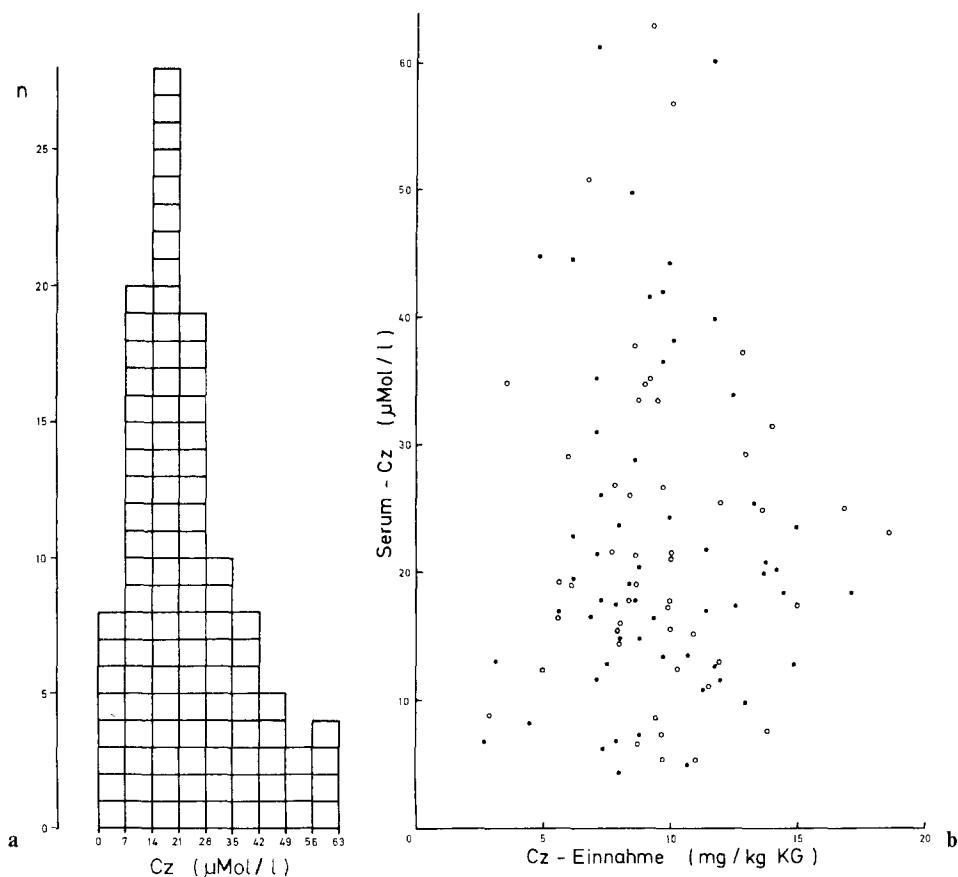
Von 63 Patienten mit Cz-Monotherapie lagen über 54 Patienten ausreichende klinische Daten vor, 41 davon wurden als gut therapiert eingestuft. Der Mittelwert für die Cz-Serumkonzentrationen dieser Gruppe beträgt  $26 \mu\text{Mol/l}$  mit einer Standardabweichung von  $\pm 5,3$ , entsprechend der therapeutische Bereich von  $15\text{--}37 \mu\text{Mol/l}$ . Sux wurde nie allein verabreicht, so daß kein Versuch zur Feststellung eines therapeutischen Bereichs unternommen wurde.





**Abb. 6a-d.** Relation zwischen Medikamenteneinnahme und gemessenen Serumkonzentrationen, ambulant und stationär behandelte Patienten, antikonvulsive Medikation Prim allein oder in Kombination mit anderen Antikonvulsiva (DPH, Cz, Sux).

a) Serum-Primidon,  $n = 94$ ,  $\circ = \text{weiblich}$ ,  $\bullet = \text{männlich}$ . b) Serum-Phenobarbital,  $n = 94$ ,  $\circ = \text{weiblich}$ ,  $\bullet = \text{männlich}$ . c) Serum-PEMA,  $n = 94$ ,  $\circ = \text{weiblich}$ ,  $\bullet = \text{männlich}$ , Korrelationskoeffizient:  $r = 0.62$ ,  $s_{yx} = 6.2$ ,  $P < 0.001$ . d) PEMA,  $n = 94$ ,  $\circ = \text{weiblich}$ ,  $\bullet = \text{männlich}$ , Korrelationskoeffizient:  $r = 0.62$ ,  $s = 6.2$ ,  $P < 0.001$ . Summe der Serumkonzentration von Prim, Pb und PEMA,  $n = 85$ ,  $\circ = \text{weiblich}$ ,  $\bullet = \text{männlich}$ , Korrelationskoeffizient:  $r = 0.54$ ,  $s_{yx} = 41.8$ ,  $P < 0.001$  (Abkürzungen siehe Text)



**Abb. 7. a)** Häufigkeitsverteilung von Cz-Konzentrationen,  $n = 106$ , Medianwert ( $\bar{x} = 19 \mu\text{Mol/l}$ ).  
**b)** Relation zwischen Medikamenteneinnahme und gemessenen Serumkonzentrationen. Ambulant und stationär behandelte Patienten, antikonvulsive Medikation Cz allein oder in Kombination mit anderen Antikonvulsiva (Pb, DPH, Sux),  $n = 106$ ,  $\circ$  = weiblich,  $\bullet$  = männlich (Abkürzungen siehe Text)

## Diskussion

Guelen et al. [8] beschrieben in ihrer umfangreichen statistischen Untersuchung an 11 720 epileptischen Patienten die folgende prozentuale Verteilung der antikonvulsiven Medikation: Pb = 28,5%, DPH = 25,3%, Cz = 11,6%, Prim = 8,2%, alle anderen Medikamente (z. B. Sux, DPA, Clonazepam, Sulthiame, ACTH usw.) = 15,8%. Unter Berücksichtigung von Kombinationstherapie verbleibt ein unbekannter Anteil von Patienten ohne antikonvulsive Therapie, während wir vom methodischen Ansatz her lediglich Patienten mit antikonvulsiver Medikation in unsere Studie aufnehmen konnten. Auch die Altersverteilung unseres Patientengutes ist sicherlich verschieden, da naturgemäß Kinder bei uns deutlich unterrepräsentiert sind. Im Gegensatz zur Studie von Guelen et al. findet sich in unserem Kollektiv eine deutliche Präferenz für DPH, während Pb, Prim und Cz etwa gleich häufig verordnet werden. Die Anteile von Patienten mit Monotherapie sind für diese vier Antikonvulsiva etwa gleich.

Beziehungen zwischen Serum- bzw. Plasmaspiegel und klinischer Wirksamkeit wurden von verschiedenen Autoren für DPH, Pb, Prim Cz und Sux bestätigt, die Angaben der therapeutischen Bereiche wurden dabei gewöhnlich in µg/ml gemacht. Zum besseren Vergleich wurden die Werte hier in µMol/l umgerechnet.

	Buchthal, 1971 [2]	Lund, 1974 [19]	Kutt, 1974 [13]	Toseland, 1975 [34]	Schmidt, 1976 [30]
DPH	40— 79	um 60	40— 79	12— 64	40— 99
Pb	43—108		65—172	17—181	86—216
Prim			23— 55	9— 64	23— 92
Cz			17— 34	0— 59	17— 34
Sux			284—709	57—603	284—709

Unterschiedliche Kriterien für die Definition einer erfolgreichen Behandlung können z. T. die voneinander abweichenden Ergebnisse der Autoren erklären. Bei uns muß einschränkend erwähnt werden, daß nicht von allen Patienten mit Monotherapie, die zur statistischen Auswertung hätten herangezogen werden können, ausreichende klinische Daten vorlagen. Dies galt insbesondere für Patienten, bei denen das Material von auswärts zur Analyse eingesandt worden war.

Bei der Beurteilung des therapeutischen Erfolges sind wir davon ausgegangen, daß die Patienten für mindestens drei Monate vor der Untersuchung anfallsfrei waren und keine klinischen Intoxikationserscheinungen auftraten. Die Mittelwerte der Antikonvulsivspiegel dieser Gruppen und die zweifache Standardabweichung wurden als therapeutischer Bereich definiert. Die so gewonnenen Werte zeigen eine gute Übereinstimmung mit den Angaben aus der Literatur (s. o.). Die relativ weiten statistischen Bereiche sind wahrscheinlich Ausdruck eines unsortierten Patientengutes, denn man kann vermuten, daß die zur Therapie erforderlichen Antikonvulsivakonzentrationen von der Schwere des Anfallsleidens abhängen. Die nach diesem verhältnismäßig undifferenzierten Verfahren gewonnenen Daten können deshalb lediglich als grober Orientierungsrahmen für den Kliniker gelten [17]. Wie die klinische Erfahrung zeigt, können auch niedrige Antikonvulsivakonzentrationen bei geringer Anfallsbereitschaft durchaus zufriedenstellend therapeutisch wirksam sein, dies wurde auch von anderen Autoren hervorgehoben [5]. Höhere Antikonvulsivaspiegel scheinen jedoch eine größere Sicherheit vor Anfällen zu gewährleisten [13]. Auch in der prospektiven Studie von Lund [19] konnte durch gezielte Erhöhung der DPH-Dosis und damit des Spiegels die Anfallshäufigkeit drastisch gesenkt werden.

Regelmäßige Antikonvulsivabestimmungen sind neben EEG-Kontrollen der wichtigste Faktor bei der Behandlung von Anfallspatienten. Die Orientierung an den Richtwerten des therapeutischen Bereichs ermöglicht in vielen problematischen Fällen sogar erst die erfolgreiche Einstellung. Auch bei uns ließ sich der Trend beobachten, daß bei regelmäßiger Spiegelkontrolle die behandelnden Ärzte „mutiger“ wurden, d. h. bereit waren, die DPH-Dosis über das starre Schema von 300 mg/d zu erhöhen und die Therapie „auszureißen“, so daß anstelle einer sonst in Erwägung gezogenen Kombinationstherapie jetzt eine Monotherapie ausreichte. Dieses Phänomen wurde auch schon von Reynolds [27] erkannt. Der wesentliche Vorzug der Monotherapie liegt in einer besseren Führung der Patienten, auch Nebenwirkungen und Interaktionen lassen sich besser überschauen. Im Rahmen unserer Untersuchungen war bemerkenswert, daß kein

einiger männlicher erwachsener Patient mit einer täglichen Dosis von 300 mg DPH einen therapeutischen Spiegel erreichte.

Die Konzentrationsverteilung für DPH zeigt ein erhebliches Überwiegen niedriger Werte unter 30 µMol/l, bei der Aufschlüsselung findet sich dies besonders bei den ambulanten Patienten ausgeprägt, was sich auch in den unterschiedlichen Medianwerten ausdrückt. Dies weist auf einen weiteren Faktor neben der Dosierung hin, wahrscheinlich eine unregelmäßige Einnahme beim ambulanten Kollektiv. Ähnliche Ergebnisse fanden auch Gardner-Thorpe et al. [7] bei 237 unselektionierten Patienten. Auch bei weiterer Aufgliederung des Patientenmaterials konnte keine signifikante lineare Korrelation zwischen Dosierung und erzielten DPH-Spiegeln festgestellt werden, dies ist in Einklang mit den Ergebnissen anderer Autoren [5, 7, 15].

Die Untersuchung von 25 Patienten mit DPH-Monotherapie und klinischen Intoxikationssymptomen ergab Werte, die sämtliche über 100 µMol/l lagen, wobei keine Beziehung zwischen Höhe des Spiegels und Schwere der Intoxikationserscheinungen bestand. Wir nehmen deshalb an, daß sich zwischen der oberen Grenze des therapeutischen Bereichs (76 µMol/l) und der Intoxikationschwelle (100 µMol/l) ein subtoxischer Bereich befindet, der für die Behandlung resistenter Anfallsleiden ausgenutzt werden kann.

Die Applikation von DPH in Form von Suppositorien war bei zwei erwachsenen Patienten trotz enorm hoher Dosierung enttäuschend, andere Untersucher beschrieben ähnliche Ergebnisse [22], die wahrscheinlich auf eine ungenügende Resorption im Enddarm zurückzuführen sind. Auch die besondere DPH-Zubereitung als Phenhydan ret.®, deren Verschreibung nach unseren Daten durchaus beliebt ist, lieferte durchwegs niedrige Spiegel, nur 2 der untersuchten 25 stationären erwachsenen Patienten hatten Serumspiegel im unteren therapeutischen Bereich. Auch andere Autoren haben erhebliche Unterschiede in der Verfügbarkeit verschiedener DPH-Zubereitungsformen festgestellt [25, 33], im Falle von Phenhydan ret.® wird eine verzögerte und ungenügende Freisetzung aus der Tablettenmatrix vermutet [persönliche Mitteilung von Dr. Schäfer].

Umgekehrt waren die DPH-Spiegel bei gleichzeitiger DPA-Behandlung (14 kindliche und erwachsene Patienten) insgesamt hoch, diese Ergebnisse scheinen den von Windorfer [36] beschriebenen Effekt zu bestätigen, daß DPA zu einer Erhöhung des DPH-Spiegels führt. Als Ursache dieses Phänomens wird eine Hemmung des DPH-Abbaus diskutiert. Da in unserem Kollektiv die Patienten z. T. diese Kombination schon länger als 6 Monate erhielten, können wir keine Hinweise für ein Nachlassen dieser Wirkung bei Dauertherapie feststellen.

Bei einer Behandlung mit Pb waren die erreichten Serumspiegel wesentlich häufiger im therapeutischen Bereich als bei DPH, unabhängig davon, ob die Behandlung ambulant, stationär, als Mono- oder Kombinationstherapie durchgeführt wurde. Dies kommt auch im Medianwert von 84 µMol/l zum Ausdruck. Auch bei Prim-Behandlung hat Pb, das im Mittel 65% der Gesamtaktivität (Summe aus Prim, Pb und PEMA) ausmacht, einen fast identischen Medianwert von 86, wobei ganz niedrige Konzentrationen etwas seltener sind als bei reiner Pb-Behandlung.

Die Korrelation zwischen Pb-Dosis und Pb-Spiegel zeigt eine gewisse Linearität, die jedoch nicht hochsignifikant ist. Keine Korrelation findet sich zwischen Prim-Dosis und Prim- bzw. Pb-Spiegel. Es liegt jedoch eine signifikante lineare

Korrelation zum PEMA-Spiegel und auch zur Gesamtsumme aus Prim, Pb und PEMA vor. Intoxikationen waren mit Prim etwas seltener als mit Pb. Dabei können zwei Typen unterschieden werden, nämlich akute Intoxikationen mit einem hohen Prim-Spiegel und relativ niedrigem Pb-Spiegel einerseits, und chronischen Intoxikationen, die in erster Linie als Pb-Intoxikationen imponieren.

Cz zeigt ebenfalls eine günstige Verteilung der Serumkonzentrationen. Trotz relativ hoher Werte bis über  $60 \mu\text{Mol/l}$  wurden keine klinischen Intoxikationserscheinungen oder Unverträglichkeiten beobachtet. Diese Feststellung steht nicht im Einklang mit den Ergebnissen von Meinardi [23], allerdings handelt es sich bei uns nicht um akute Therapieversuche, sondern um Langzeitbehandlungen, so daß schon mit einer gewissen Adaptation zu rechnen ist. Cz-Einnahme und Serumkonzentrationen zeigten keinerlei Korrelation. Im Gegensatz zu DPH wurden bei Pb, Prim und Cz die Spiegel im therapeutischen Bereich bei der überwiegenden Mehrzahl der Patienten mit einer üblichen Standarddosierung erreicht (300 mg/d Pb, 750 mg/d Prim, 600 mg/d Cz).

Die Autoren danken Herrn Richard Sauerbrey für seine Hilfe bei der Durchführung der Serumanalysen und der Deutschen Forschungsgemeinschaft (SFB 33) für die finanzielle Unterstützung.

## Literatur

1. Adams, R. F., Vandemark, F. L.: Simultaneous high-pressure liquid-chromatographic determination of some anticonvulsants in serum. *Clin. Chem.* **22**, 25–31 (1976)
2. Buchthal, F., Svensmark, O.: Serum concentrations of Diphenylhydantoin (Phenytoin) and Phenobarbital and their relation to therapeutic and toxic effects. *Psychiat. Neurol. Neurochir.* **74**, 117–136 (1971)
3. Cook, C. E., Amerson, E., Poole, W. K., Lesser, P., O'Tuama, L.: Phenytoin and phenobarbital concentrations in saliva and plasma measured by radioimmunoassay. *Clin. Pharmacol. Therapeut.* **18**, 742–747 (1975)
4. Dreifuss, F. E., Penry, J. K., Rose, S. W., Kupferberg, H. J., Dyken, P., Sato, S.: Serum clonazepam concentrations in children with absence seizures. *Neurology* **25**, 255–258 (1975)
5. Feldman, R. G., Pippenger, C. E.: The relation of anticonvulsant drug levels to complete seizure control. *J. Clin. Pharmacol.* **3**, 51–59 (1976)
6. Gardner-Thorpe, C., Parsonage, M. J., Toothill, C.: A comprehensive scheme for the evaluation of anticonvulsant concentrations in blood using thin-layer chromatography. *Clin. Chim. Acta* **35**, 39–47 (1971)
7. Gardner-Thorpe, C., Parsonage, M. J., Smethurst, P. F., Toothill, C.: Antiepileptic drug concentrations in plasma. *Acta Neurol. Scandinav.* **48**, 213–221 (1972)
8. Guélen, P. J. M., van der Kleijn, E., Woudstra, U.: Statistical analysis of pharmacokinetic parameters in epileptic patients chronically treated with anti-epileptic drugs. In: *Clinical pharmacology of anti-epileptic drugs* (H. Schneider et al., eds.), pp. 2–10. Berlin-Heidelberg-New York: Springer 1975
9. Heipertz, R., Pilz, H., Eickhoff, K.: Evaluation of a rapid gas-chromatographic method for the simultaneous quantitative determination of ethosuximide, phenyl-ethyl-malondiamide, carbamazepine, phenobarbital, primidone and diphenylhydantoin in human serum. *Clin. Chim. Acta* **77**, 307–316 (1977)
10. Hirschmann, J.: Die Kontrolle der Diphenylhydantoin-Dosierung bei Anfallsleiden durch Bestimmung der Serumspiegel. *Med. Welt* **13**, 705–710 (1969)
11. Houghton, G. W., Richens, A., Leighton, M.: Effect of age, height, weight, and sex on serum phenytoin concentration in epileptic patients. *Br. J. clin. Pharmac.* **2**, 251–256 (1975)
12. Houghton, G. W., Richens, A., Toseland, P. A., Davidson, S., Falconer, M. A.: Brain concentrations of phenytoin, phenobarbitone and primidone in epileptic patients. *Europ. J. clin. Pharmacol.* **9**, 73–78 (1975)

13. Kutt, H., Penry, J. K.: Usefulness of blood levels of antiepileptic drugs. *Arch. Neurol.* **31**, 283—288 (1974)
14. Kutt, H.: Interactions of antiepileptic drugs. *Epilepsia* **16**, 393—402 (1975)
15. Lambie, D. G., Paxon, J. W., Nanda, R. N., Johnson, R. H., Ratcliffe, J. G., Melville, I. D., Morrice, G. D.: Anticonvulsant drug concentrations in epileptic patients. *Scot. med. J.* **21**, 93—94 (1976)
16. Legaz, M., Raisys, V. A.: Correlation of the "emit" antiepileptic drug assay with a gas liquid chromatographic method. *Clin. Biochem.* **9**, 35—38 (1976)
17. Livingston, S., Berman, W., Pauli, L. L.: Anticonvulsant drug blood levels. Practical applications based on 12 years' experience. *JAMA* **232**, 60—62 (1975)
18. Loiseau, P., Brachet, A., Henry, P.: Concentration of dipropylacetate in plasma. *Epilepsia* **16**, 609—615 (1975)
19. Lund, L.: Anticonvulsant effect of diphenylhydantoin relative to plasma levels. A prospective three-year study in ambulant patients with generalized epileptic seizures. *Arch. neurol.* **31**, 289—294 (1974)
20. Matthes, A.: Antiepileptische Therapie: Echte und scheinbare Therapieresistenz. *Akt. Neurol.* **3**, 129—136 (1976)
21. Meijer, J. W. A.: Report on worksheets collected after WODADIBOF I. In: Clinical pharmacology of antiepileptic drugs (H. Schneider et al., eds.), pp. 286—292. Berlin-Heidelberg-New York: Springer 1975
22. Meijer, J. W. A., Kalff, R.: Less usual ways of administering anti-epileptic drugs. In: Clinical pharmacology of antiepileptic drugs (H. Schneider et al., eds.), pp. 222—228. Berlin-Heidelberg-New York: Springer 1975
23. Meinardi, H.: Other antiepileptic drugs: Carbamazepine. In: Antiepileptic drugs (D. M. Woodbury et al., eds.), pp. 487—496. New York: Raven Press 1972
24. Meinardi, H., van der Kleijn, E., Meijer, J. W. A., van Rees, H.: Absorption and distribution of antiepileptic drugs. *Epilepsia* **16**, 353—365 (1975)
25. Pentikäinen, P. J., Neuvonen, P. J., Elfving, S. M.: Bioavailability of four brands of phenytoin tablets. *Europ. J. clin. Pharmacol.* **9**, 213—218 (1975)
26. Remmer, H., Hirschmann, J., Greiner, J.: Die Bedeutung von Kumulation und Elimination für die Dosierung von Phenytoin (Diphenylhydantoin). *Dtsch. Med. Wschr.* **94**, 1265—1272 (1969)
27. Reynolds, E. H., Chadwick, D., Galbraith, A. W.: One drug (Phenytoin) in the treatment of epilepsy. *Lancet* **1976 I**, 923—926
28. Richens, A., Dunlop, A.: Serum-phenytoin levels in management of epilepsy. *Lancet* **1975 II**, 247—248
29. Richens, A.: Results of a phenytoin quality control scheme. In: Clinical pharmacology of anti-epileptic drugs (H. Schneider et al., eds.), pp. 293—303. Berlin-Heidelberg-New York: Springer 1975
30. Schmidt, D.: Blutspiegelbestimmungen von Antiepileptika. Eine neue Methode der Epilepsie-Therapie. *Akt. neurol.* **3**, 181—190 (1976)
31. Schmidt, D.: Measurement of diphenylhydantoin and phenobarbital by enzyme immunoassay and gas-liquid chromatography. *J. Neurol.* **213**, 41—46 (1976)
32. Spiehler, V., Sun, L., Miyada, D. S., Sarandis, S. G., Walwick, E. R., Klein, M. W., Jordan, D. B., Jessen, B.: Radioimmunoassay, enzyme immunoassay, spectrophotometry, and gas-liquid chromatography compared for determination of phenobarbital and diphenylhydantoin. *Clin. Chem.* **22**, 749—753 (1976)
33. Tammisto, P., Kauko, K., Viukari, M.: Bioavailability of phenytoin. *Lancet* **1976 I**, 254—255
34. Toseland, P. A., Albani, M., Gauchel, F. D.: Organic nitrogen-selective detector used in gas-chromatographic determination of some anticonvulsant and barbiturate drugs in plasma and tissues. *Clin. Chem.* **21**, 98—103 (1975)
35. Wallace, J. E.: Simultaneous spectrophotometric determination of diphenylhydantoin and phenobarbital in biologic specimens. *Clin. Chem.* **15**, 323—330 (1969)
36. Windorfer, A., Sauer, W., Gädke, R.: Elevation of diphenylhydantoin and primidone serum concentration by addition of dipropylacetate, a new anticonvulsant drug. *Acta Paediatr. Scand.* **64**, 771—772 (1975)