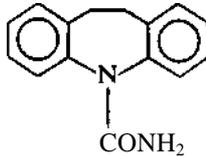


Carbamazepin

Synonym:

5H-Dibenzo[b,f]azepin-5-carboxamid

Chemische Formel:



Beschaffenheit:

Carbamazepin ist ein Abkömmling des Iminostilben (Dibenzazepinderivat) und gleicht von der Struktur her den trizyklischen Antidepressiva vom Typ des Imipramin. Das Molekulargewicht ist 236,26. Das farblose, kristalline Pulver ist in Wasser und Ether nur wenig löslich, dagegen leicht in Alkohol, Azeton sowie Chloroform.

Aufnahme, Verteilung und Bindung im Körper:

Die Absorption erfolgt oral unterschiedlich rasch, aber fast vollständig mit partieller Stimulierung des eigenen Abbaus. Nach 2-8 Stunden werden maximale Plasmaspiegel erreicht [66]. Carbamazepin (C.) ist eine lipophile Neutralsubstanz mit Fehlen saurer oder basischer Funktionen und wird durch gleichzeitige Nahrungseinnahme nicht stärker beeinträchtigt. Ca. 33 % der Substanz liegt in freier, ungebundener Form in Plasma, Liquor, Speichel-, Tränen- und Gallenflüssigkeit vor. Dieser Anteil erhöht sich bei Lebererkrankungen.

Abbau und Ausscheidung:

Die Biotransformation von C. erfolgt hauptsächlich durch Hydroxylierung in eine ganze Reihe von Metaboliten. Der wichtigste ist das 10,11-Carbamazepin-epoxid, welches wahrscheinlich ebenfalls antikonvulsiv wirkt. Bei einmaliger oraler Gabe werden 72 % der Dosis renal ausgeschieden und 28 % biliär. Von der im Urin ausgeschiedenen Menge sind nur 2 % unveränderte Wirksubstanz.

Plasmakonzentration und Halbwertszeit:

Bei Dosen von 20 mg/kg Körpergewicht werden individuell verschieden 5-12 µg/ml im Plasma erreicht. Die Plasmahalbwertszeit ist ebenfalls unterschiedlich. Bei einmaliger Gabe beträgt sie 37 Stunden, bei Patienten mit Epilepsie verkürzt sie sich durch Enzyminduktion auf 12-17 Stunden. Eine steady state-Konzentration wird nach 4-6 Tagen erreicht. C. wird 3 mal täglich verabreicht, um stärkere Fluktuationen der Plasmakonzentration zu vermeiden.

Interaktionen mit anderen Medikamenten:

Orale Steroide und Kontrazeptiva werden von C. in ihrer Metabolisierung beschleunigt, die Konzentration von Doxycyclin vermindert. Von den Antiepileptika vermindern PRM, PB und PHT die Plasmakonzentration von Carbamazepin durch rascheren Abbau in seine Bruchstücke.

Lithium und Carbamazepin (Tegretal®) wirken in hohen Dosen neurotoxisch. Bei gleichzeitiger Gabe können sie synergistisch wirken. Bei einer 22jährigen Frau, die mit Lithium und Carbamazepin gleichzeitig behandelt wurde, traten schwere neurotoxische Symptome auf, die drei Tage nach Absetzen von Carbamazepin wieder verschwanden (Chaudry).

Vorkommen:

Tegretal Sirup (zuckerfrei) 5 ml ä 100 mg (Geigy)

Tegretal Tabletten ä 200 mg (Geigy)

Timonil Saft (Desitin)

Timonil Tabletten 200 mg (Desitin)

seit 1950 im Handel

Dosierung: 200-1200 mg

Wirkungsmechanismus:

Antikonvulsivum. Carbamazepin ist ein Dibenzazepin-Derivat mit trizyklischer Ringstruktur (strukturelle Verwandtschaft mit trizyklischen Antidepressiva). Es besitzt ähnliche antikonvulsive Wirkungen wie Phenytoin, außerdem gewisse sedierende, anticholinerge, antidepressive, »muskelrelaxierende« und die neuromuskuläre Übertragung hemmende Wirkungen. Es wird bei Temporallappenepilepsie und bei Trigeminalneuralgie eingesetzt.

Carbamazepin wird nach p.o. Gabe bis zu 79 % (präparateabhängig) resorbiert. Maximale Plasmaspiegel treten 2-8 h (bis 16 h) nach p.o. Gabe auf. Bei großen toxischen Mengen Herabsetzung der Motilität des Magen und Darms, führt zu protrahierter enteraler Resorption - bis 40 h nach Einnahme - durch anticholinerge Eigenschaften (Cotter, Gary). Das V_D beträgt 0,8 bis 1,41/kg, die Plasmaproteinbindung 65-95 %. Die Plasma-HWZ unterliegt ausgeprägten individuellen Schwankungen. Sie liegt bei einer ED meist zwischen 18 und 65 h und kann bei Dauertherapie durch Selbstinduktion des Metabolismus auf weniger als 20 h abnehmen. HWZ bei 25 mg/l: 60 h. Steady-state-Konzentrationen sind üblicherweise nach 2-4 Tagen erreicht.

Carbamazepin wird in der Leber metabolisiert (ungefähr 99 % der resorbierten Menge). Etwa 30 % werden über die Fäzes ausgeschieden, weniger als 1 % erscheint unverändert im Urin. Als Hauptmetaboliten werden Iminostilben und Carbamazepinepoxid gefunden. Letzterer Metabolit besitzt auch eine antikonvulsive Aktivität, seine einwandfreie Bestimmung ist z. Z. im Routineverfahren aber noch nicht möglich. Durch ständig gleichzeitige Gabe enzyminduzierender Pharmaka (z. B. Diphenylhydantoin oder Phenobarbital) werden die Carbamazepin-Plasmaspiegel erniedrigt.

Eine starke Krampfhemmung entfaltet CB im Elektroschock der Ratte und im Strychninkampf der Maus. Auch treten weniger häufig Pentetrazol-Streckkrämpfe bei Ratten unter CB auf. In Katzenversuchen mit elektrischer Reizung wurden vom Temporalhirn auslösbare Krämpfe (Amygdala, basolateral, Hippocampus) stärker durch CB gehemmt als von der Großhirnrinde ausgelöste Krämpfe. Außerdem hat CB leicht sedative und tranquillierende Wirkungen.

Postnatale Entzugssymptomatik:

Antiepileptische Medikamente, während der Gravidität eingenommen, können beim Feten Mißbildungen hervorrufen, den Kalziummetabolismus stören und Abstinenzsymptome herbeiführen. Unruhe, Krämpfe, Fieber und Tachypnoe sind die unspezifischen Symptome bei diesen Neugeborenen.

Am dritten Lebenstag kann das Kind plötzlich Symptome bieten, die einem Narkotikaentzug entsprechen. Bei anfänglich hoher Phenobarbital-Konzentration im kindlichen Blut wird eine Normalisierung erst nach drei Wochen erreicht.

In diesem Zusammenhang wird darauf hingewiesen, daß wegen der Änderung des Metabolismus von Antiepileptika während der Gravidität eine kontinuierliche Kontrolle der Serumwerte unerlässlich ist. Als gute Prophylaxe hat sich ein Zusatz von Vitamin K und D und Folsäure, zusätzlich zur antiepileptischen Therapie, bewährt.

Fahrtüchtigkeit:

Antiepileptika beeinträchtigen mehr oder weniger die Funktion des Zentralnervensystems. Es ist immer damit zu rechnen, daß ein mit Antiepileptika behandelter Patient beim Führen eines Kraftfahrzeuges versagt.

Toxizität:

Therap. Dosis: 2-8 mg/l (800 mg/die 15-20 mg/kg KG, Levy)
 bzw.: 6-10 mg/l (1200 mg/die)
 Tox. Dosis: 8 mg/l (5800 mg = 10 mg/l)
 Letale Dosis: 25 mg/l (Rousseau)

Ca. 30 % aller Patienten haben ab 10 mg/l Plasmakonzentrationen unerwünschte Nebenwirkungen wie Schläfrigkeit, Übelkeit, Doppelbilder, Sehstörungen, Ataxie, Nystagmus und Schwindel, die häufig reversibel sind. Bei 5 % kommt es zu Therapieabbrüchen. Insgesamt waren 6 % aller unerwünschten Nebenwirkungen durch hämatologische Komplikationen verursacht (Leukopenien, Thrombopenien, Anämien). Wenige letale Agranulozytosen und aplastische Anämien sind mitgeteilt worden.

Symptome:

Mydriasis, Myoklonie, Koma, Krämpfe, Nystagmus, zunächst gesteigerte, dann abgeschwächte Reflexe, Tachykardie, Volumenmangelschock, Leberversagen, Lungenödem.

Nachweis:

DC,GC

Therapie:

Kohle-Pulvis, Magenspülung, Kohle, Natriumsulfat. Bei anticholinerger Wirkung Antidot Physostigmin (G48).

Hämoperfusion: bei Konzentrationen über 25 mg/l, darunter forcierte Diurese.

Beatmen: Plasmaexpander im Schock. Substitution der Gerinnungsfaktoren (AT **III**), Heparinisierung im protharrierten Schock.

Passagerer Herzschrittmacher bei Konzentrationen über 25 mg/l.

Kasuistik:

Es wird eine schwere Vergiftung mit 100 Tabl. Tegretal® (20 g C.) mitgeteilt (Gruska). In einem neuntägigen Behandlungsintervall wurden durchgeführt: Magenspülung mit insgesamt 10 l Flüssigkeit, 120 h forc. Diurese (37l i.V., 4 l Trinkmenge), 22 h PD mit 16l Spüllösung. Von den eingenommenen 20 g wurden insgesamt 10 g eliminiert: durch forc. Diurese 7 g, durch Magenspülung 3 g und durch PD 0,2 g; Verhältnis forc. Diurese: PD = 30 : 1.

Literatur:

- ASTIER, A., MAURY, M., BARBIZET, J.: Simultaneous, rapid high-performance liquid Chromatographie microanalysis of plasma carbamazepine and its 10,11-epoxide metabolite. *J. Chrom.* 164: 235-240, 1979.
- BEERMAN, B., EDHAD, O., VAUJN, H.: Advanced heart bloc aggravated by carbamazepine. *Brit. Heart J.* 37 (1975), 668.
- CHAN, K., AGUANNÚ, J. J., JANSEN, R., DIETZLER, D. N.: Charcoal hemoperfusion for treatment of carbamazepine poisoning. *Clin. Chem.* 27: 1300-1302, 1981.
- CHAUDRY, R. P. und Mitarb., *J. Clin. Psych.* 44, 30 (1983).
- COCKS, D. A., DYER, T. F., EDGAR, K.: Simple and rapid gas-liquid Chromatographie method for estimating carbamazepine in serum. *J. Chrom.* 222: 496-500, 1981.
- COTTER, L. M., EADIE, M. J., HOOPER, W. D., LANDER, C. H., SMITH, G. A., TYRER, J. HL The pharmacokinetics of carbamazepine. *Europ. J. clin. Pharmacol.* 12 (1977), 451.
- COUTSEINIS, A., POULOS, L.: An unusual case of carbamazepine poisoning with a near-fatal relapse after two days. *Clin. Toxicol.* 16 (1980), 385.
- DE ZEEUW, R. A., WESTENBERG, H. G. M., VAN DER KLEIJN, E., GIMBRERE, J. S. F.: An unusual case of carbamazepine poisoning with a near-fatal relapse after two days. *Clin. Tox.* 14: 263-269, 1979.
- EICHEBAUM, M., BERTIÉSSON, L.: Determination of carbamazepine and its epoxide metabolite in plasma by high-speed liquid chromatography. *J. Chrom.* 103: 135-140, 1975.
- FICHELBAUM, M., BERTIÉSSON, L., LÜND, L. et al.: Plasma levelsof carbamazepine and carbamazepine-10,11-epoxide during treatment of epilepsy. *Eur. J. Clin. Pharm.* 9: 417-421, 1976.
- GARY, N. E., BYRA, W. M., EISINGER, R. P.: Carbamazepine poisoning. Treatment by hemoperfusion. *Nephron* 27 (1981), 202.

- GERARDIN, A., ABADIE, F., LAFFONT, J.: GLC determination of carbamazepine suitable for pharmacokinetic studies. *J. Pharm. Sci.* 64: 1940-1942, 1975.
- GRUSKA, H., BEYER, K. H., KUBICKI, S., SCHNEIDER, H.: Klinik, Toxikologie und Therapie einer schweren Carbamazepin-Vergiftung. *Arch. Tox.* 27: 193-203, 1971.
- GÜNTELBERG, E.: Carbamazepin-(tegretol)forgifting. En oversigt og et tilfaelde. *Ugeskr. Laeg.* 129,163 (1967).
- HRUBY, K., LENZ, K., DRUML, W., KLEINBERGER, G.: Erfahrungen mit akuten Vergiftungen durch Carbamazepin. *Nervenarzt* 53 (1982), 414.
- JOHANNESEN, S. J., STRANDJORD, R. E.: Concentration of carbamazepine (Tegretol) in serum and in cerebrospinal fluid in patients with epilepsy. *Epilepsia* 14: 373-379, 1973.
- LEAST, C. J., JOHNSON, G. F., SOLOMON, H. M.: Therapeutic monitoring of anticonvulsant drugs: gas-chromatographic simultaneous determination of primidone, phenylethylmalonamide, carbamazepine, and diphenylhydantoin. *Clin. Chem.* 21: 1658-1662, 1975.
- LENSMEYER, G. L.: Isothermal gas Chromatographie method for the rapid determination of carbamazepine («Tegretol») as its TMS derivative. *Clin. Tox.* 11: 443-454, 1977.
- LEVY, R. H., PITLICK, W. H., TROUPIN, A. S. et al.: Pharmacokinetics of carbamazepine in normal man. *Clin. Pharm. Ther.* 17: 657-668, 1975.
- LÜDERITZ, B. (Hrsg.): Ventriculäre Herzrhythmusstörungen - Pathophysiologie, Klinik, Therapie (Springer: Berlin-Heidelberg-New York 1981).
- LYNN, R. K., SMITH, R. G., THOMPSON, R. M. et al.: Characterization of glucuronide metabolites of carbamazepine in human urine by gas chromatography and mass spectrometry. *Drug Met. Disp.* 6: 494—501, 1978.
- MACKICHAN, J. J.: Simultaneous liquid Chromatographie analysis for carbamazepine and carbamazepine 10,11-epoxide in plasma and saliva by use of double internal standardization. *J. Chrom.* 181: 373-383, 1980.
- McNAMARA, P. J., COLBURN, W. A., GILBALDI, M.: Time course of carbamazepine selfinduction. *J. Pharm. Biopharm.* 7: 63-68, 1979.
- MIHALY, G. W., PHILLIPS, J. A., LOUIS, W. J., VAJDA, F. J.: Measurement of carbamazepine and its epoxide metabolite by high-performance liquid chromatography, and a comparison of assay techniques for the analysis of carbamazepine. *Clin. Chem.* 23: 2283-2287, 1977.
- MILLNER, S. N., TABER, C. A.: Rapid gas Chromatographie determination of carbamazepine for routine therapeutic monitoring. *J. Chrom.* 163: 96-102, 1979.
- MORSELLI, P. L., FRIGERIO, A.: Metabolism and pharmacokinetics of carbamazepine. *Drug Met. Rev.* 4: 97-113, 1975.
- MORSELLI, P. L., BARUZZI, A., GERNA, M. et al.: Carbamazepine and carbamazepine-10,11-epoxide concentrations in human brain. *Brit. J. Clin. Pharm.* 4: 535-540, 1977.
- PERCHALSKI, R. J., WILDER, B. J.: Rapid gas-liquid Chromatographie determination of carbamazepine in plasma. *Clin. Chem.* 20: 492^93, 1974.
- PETERSEN, J. L.: Karbamazepin-(Tegretal®)-forgifting. *Ugeskr. Laeg.* 131,1131 (1969).
- ROCKOFF, S., BASELT, R.: Severe carbamazepine poisoning. *Clin. Tox.* 18: 935-939, 1981.
- SALOMAN, M., PIPPENGER, C. E.: Acute carbamazepine encephalopathy. *J. Am. Med. Asso.* 231: 915, 1975.
- SCHWARTAU, M., WAHL, G., BÜCKING, J.: Intramyokardialer Block bei Carbamazepin-Intoxikation. *DMW* 108 (1983), 1841-1842.
- SCHWERTNER, H. A., HAMILTON, H. E., WALLACE, J. E.: Analysis for carbamazepine in serum by electron-capture gas chromatography. *Clin. Chem.* 24: 895-899, 1978.
- SHEEHAN, M., BEAM, R. E.: GLC determination of underivatized carbamazepine in whole blood. *J. Pharm. Sci.* 64: 2004-2006, 1975.
- SULLIVAN, J. B., Jr., RUMACK, B. H., PETERSON, R. G.: Acute carbamazepine toxicity resulting from overdose. *Neurology* 31: 621-624, 1981.
- VESTERHUS, P., JOHANNESSEN, S. J.: Neonatale Abstinenzsyndrome bei Kindern, deren Mütter in der Schwangerschaft antiepileptisch behandelt werden. *Tudsskr. Nor Laegeforen.* 98 (1978) 1435-1436.
- ZUCKER, P., DAUM, F., COHEN, M. I.: Fatal carbamazepine hepatitis. *J. Pediat.* 91: 667-668, 1977.