




Diphenylhydantoin



| | |
|---------------------------|--|
| Synonym | Phenytoin |
| Präanalytik | Blutentnahme am Ende eines Dosierungsintervalls |
| Material | <u>Serum, 2 mL</u> |
| Therap. Bereich | 10 - 20 µg/mL |
| Tox. Bereich | > 25 µg/mL  |
| Methode | <u>HPLC</u> |
| Qualitätskontrolle | <u>Zertifikat</u> |
| Anforderungsschein | <u>Download</u> und <u>Analysenposition</u> |
| Auskünfte | <u>Klinische Chemie und Toxikologie</u> |

Stoffgruppe Antiepileptika

Handelsnamen

- ▶ Diphenylhydantoin
- ▶ Phenhydan
- ▶ Phenytoin

Pharmakologie **Phenytoin:** Antikonvulsivum zur Behandlung einfacher und komplexer fokaler Krampfanfälle. Die Wirkung beruht auf einer Membranstabilisierung infolge der Blockade von Na⁺-Kanälen, die zur Unterdrückung repetitiver Entladungen bzw. der posttetanischen Potenzierung führt. In etwas höherer Konzentration tritt der Ca²⁺-antagonistische Effekt mit Hemmung der Transmitter-Freisetzung auf.

Phenytoin wird nach oraler Gabe zu 70 - 90 % resorbiert, wobei sich jedoch maximale Plasmakonzentrationen erst nach ca. 4 - 12 Stunden ergeben. Es erfolgt eine Verteilung im Gesamtkörperwasser. Nach überwiegender Metabolisierung zum 5-(p-Hydroxyphenyl)-5-phenylhydantoin, das pharmakologisch unwirksam ist, wird die Substanz über die Nieren ausgeschieden. Die Hydroxylierungskapazität der Leber kann bereits im therapeutischen Dosierungsbereich gesättigt werden, so dass ab einem bestimmten Zeitpunkt Dosiserhöhungen zu überproportionalen Anstiegen der Plasmaspiegel mit der Gefahr toxischer Wirkungen führen können. Gleichzeitige Verabreichung von Phenobarbital oder Carbamazepin beschleunigen den Abbau des Phenytoins, während Comedikation mit Valproinsäure eine Verzögerung der Elimination nach sich zieht. Daher ist eine Kontrolle der Plasmaspiegel in diesen Fällen unerlässlich. Ab einer Plasmakonzentration von 25 µg/mL sind toxische Wirkungen zu erwarten. Potenziell letal sind Konzentrationen oberhalb 50 µg/mL.

Freies Phenytoin: Diphenylhydantoin (Phenytoin) liegt im Plasma zu ca. 90 % an Eiweiß, insbesondere an Albumin, gebunden vor. Bei Patienten mit Hypalbuminämie, aber auch bei eingeschränkter GFR und bei Patienten mit AIDS wurde ein relativ erhöhter Anteil an freiem (wirksamem) Phenytoin im Gesamtspiegel beschrieben, was eine toxische Wirkung des Medikaments bei anscheinend normalem Spiegel zur Folge haben kann. In diesen Fällen, sowie bei Einnahme nichtsteroidaler Antiphlogistica (Salicylate, Naproxen, Ibuprofen), die Phenytoin aus der Albuminbindung verdrängen, ist die Untersuchung des freien Phenytoins im Plasma sinnvoll, da sie hier besser mit dem klinischen Bild korreliert als der Gesamtspiegel. Freies Phenytoin kann bei Störungen im Proteinhaushalt näherungsweise (Dasgupta A. et al. Am J Clin Pathol 1991; 95: 253 - 256) abgeschätzt werden:



Diphenylhydantoin



Freies Phenytoin [$\mu\text{g/mL}$] = $0,55 \times \text{Gesamt-Phenytoin } [\mu\text{g/mL}] / \text{Albumin } [\text{g/dl}] - 0,14$

Vorzuziehen ist die Bestimmung des freien Phenytoins nach Ultrafiltration des Serums. Der therapeutische Spiegel des freien Phenytoins liegt bei etwa 1-2 $\mu\text{g/mL}$.

Literatur

Dasgupta A, Dennen DA, Dean R, McLawhon RW. Am J Clin Pathol: 95(2), 253-256 (1991)

Dasgupta A. (Review) Clinical utility of free drug monitoring. Clin Chem Lab Med: 40(10), 986-993 (2002)

Tandon M, Pandhi P, Garg SK, Prabhakar SK. Serum albumin-adjusted phenytoin levels: an approach for predicting drug efficacy in patients with epilepsy, suitable for developing countries. Int J Clin Pharmacol Ther: 42(10), 550-555 (2004)

Iwamoto T, Kagawa Y, Naito Y, Kuzuhara S, Okuda M. Clinical evaluation of plasma free phenytoin measurement and factors influencing its protein binding. Biopharm Drug Dispos: 27(2), 77-84 (2005)

McMillin GA, Juenke J, Dasgupta A. Effect of ultrafiltrate volume on determination of free phenytoin concentration. Ther Drug Monit: 27(5), 630-633 (2005)

Oellerich M, Muller-Vahl H. The EMIT FreeLevel ultrafiltration technique compared with equilibrium dialysis and ultracentrifugation to determine protein binding of phenytoin. Clin Pharmacokinet: Suppl 1, 61-70 (1984)