

Lacosamid-Kontrolle epileptischer Anfälle bei hypoxischem Hirnschaden nach Auftreten einer Valproat-induzierten Enzephalopathie

M. Weizsäcker, K. Wiesner, W. Fischer, J. Wissel

*Fachkrankenhaus für Neurologische Frührehabilitation Beelitz-Heilstätten,
Epilepsiezentrum Berlin-Brandenburg*

Zusammenfassung

Insbesondere bei geriatrischen Patienten, die nach Reanimation mit hypoxischer Hirnschädigung schwer beherrschbare epileptische Anfälle entwickeln und eine antiepileptische Kombinationsbehandlung erhalten, sollte die Möglichkeit einer Antiepileptika-induzierten Enzephalopathie beachtet werden. Wir berichten über einen 71-jährigen Mann mit hypoxischer Hirnschädigung nach Reanimation, bei dem es im Rahmen einer Kombinationstherapie mit Levetiracetam zu einer Valproat-induzierten Enzephalopathie kam. Nach Absetzen von Valproat erwiesen sich die epileptischen Anfälle erst mit konsequent ausdosiertem Lacosamid im Rahmen einer Kombinationstherapie als beherrschbar.

Schlüsselwörter: geriatrische Patienten, hypoxische Hirnschädigung, epileptische Anfälle, Valproat-induzierte Enzephalopathie, Lacosamid

Lacosamid recovery from epileptic seizures in hypoxic brain damage after valproate-induced encephalopathy

M. Weizsäcker, K. Wiesner, W. Fischer, J. Wissel

Abstract

Geriatric patients suffering from epileptic seizures after hypoxic brain damage following reanimation often require a regime of antiepileptic polychemotherapy, and antiepileptic drug induced encephalopathy is at risk. We report the case of a 71-year-old man with signs of valproate-induced encephalopathy under combined therapy with levetiracetam, who recovered quickly from the encephalopathy after withdrawal of valproate, but remained with epileptic discharges until up to the addition of lacosamide to the antiepileptic combination therapy.

Key words: geriatric patients, hypoxic brain damage, epileptic seizures, valproate-induced encephalopathy, lacosamide

© Hippocampus Verlag 2010

Einleitung

Epileptische Anfälle bis hin zum Status epilepticus sind ein häufiges Symptom hypoxischer Hirnschädigung, und Valproat wird bei älteren Menschen aufgrund seiner guten Verträglichkeit und kardiovaskulären Sicherheit als Antiepileptikum bevorzugt eingesetzt. Eine seiner schwersten Nebenwirkungen stellt die Valproat-induzierte Enzephalopathie (ViE) dar, die nach Absetzen der Substanz zwar meist reversibel ist, aber auch einen tödlichen Ausgang zeigen kann [6]. Das Syn-

drom gilt als selten, wurde aber immer wieder beschrieben [4]. Wir berichten hier über das Auftreten einer ViE und die Beherrschbarkeit der epileptischen Anfälle in einer Kombinationstherapie mit Lacosamid.

Kasuistik

Der 71-jährige Patient litt an einer 3-Gefäß-KHK mit Zustand nach Herzinfarkt 1985 und Vorhofaneurysma 1990 sowie PTCA/STENT RCX 2008. Am 31.5.2009 kam es

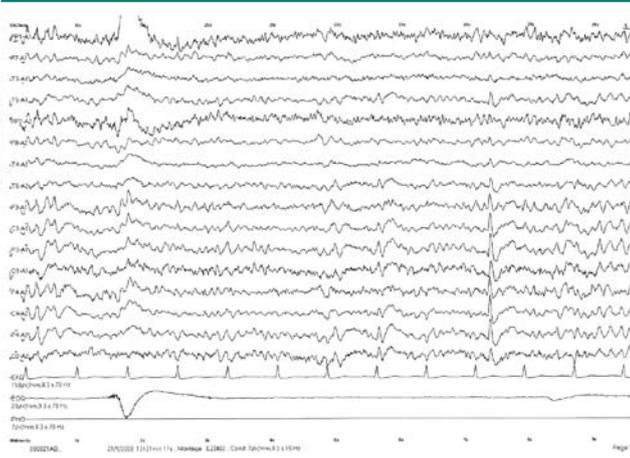


Abb. 1: EEG-Ableitung des Patienten am 21.08.2009

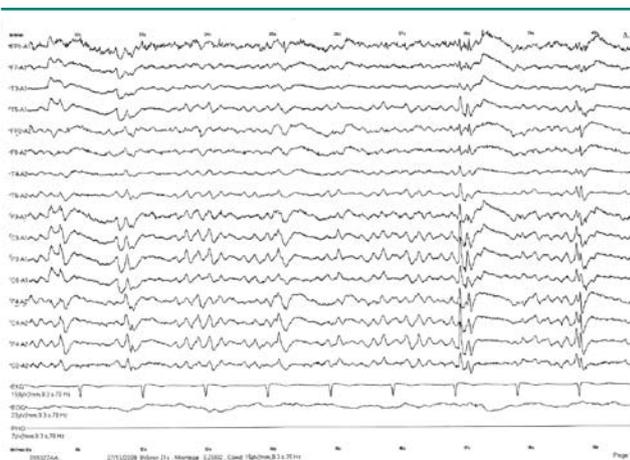


Abb. 2: EEG-Ableitung des Patienten am 27.10.2009

zu Kammerflimmern mit 20-minütiger Laienreanimation und erst anschließender professioneller Reanimation, Herstellung stabiler Kreislaufverhältnisse und Hypothermie-therapie über 24 Stunden. Aufgrund einer protrahierten Wachreaktion und generalisierter Myoklonien bei normalen Medianus-SEP nach drei Tagen wurde ein hypoxischer Hirnschaden vermutet. EEG-Ableitungen in dieser Akutphase der Erkrankung wurden nicht berichtet. Labordiagnostisch lagen keine Zeichen einer Leber- oder Nierenfunktionsstörung vor. Es wurde eine antiepileptische Einstellung mit Valproat 1.200 mg/d und Levetiracetam 3.000 mg/d vorgenommen, womit der Patient am 15.7.2009 in das Fachkrankenhaus für Neurologische Frührehabilitation Beelitz-Heilstätten verlegt wurde.

Es bestand neurologisch eine generalisierte Kraftminderung mit Rollstuhlpflichtigkeit ohne umschriebene Paresen. Der Patient war freundlich zugewandt, aber weder örtlich, zeitlich noch situativ orientiert. Er wirkte ratlos und wenig schwingungsfähig. Die Aufmerksamkeitsspanne und Behaltensleistung waren reduziert, der MMST-Score betrug 14/30. Klinisch bestanden zu diesem Zeitpunkt keine epileptischen Anfälle, im EEG vom 27.7.2009 wurde bei regelmäßiger alpha-Aktivität die vereinzelte und diffuse

Einstreuung von Zwischenwellen und ein kurzfristiges Aufschießen synchroner generalisierter sharp-slow-wave-Komplexe beschrieben. Nachdem der Patient zunehmende Unruhe und affektive Instabilität aufwies und vereinzelt wieder Myoklonien beobachtet wurden, zeigte ein am 7.8.2009 abgeleitetes EEG gruppierte synchrone Thetawellen von rechts präzentrottemporal ausgehend mit periodisch aufschießenden generalisierten sharp-slow-wave-Komplexen und vereinzelt polyspike-waves. In der Folge wurde Valproat auf 2.400 mg/d erhöht. Danach stabilisierte sich die affektive Befindlichkeit des Patienten, und Myoklonien wurden nicht mehr beobachtet. Das EEG vom 21.8.2009 zeigte bei einem 8 Hz-Grundrhythmus neben polymorphen Thetawellen nur noch vereinzelt bilaterale linksbetonte sharp- und sharp-slow-wave-Komplexe (Abb. 1).

Der klinische Verlauf war über weitere zwei Monate in der Rehabilitation stabil, dann ließ die aktive Beteiligung des Rehabilitierenden in der Gruppentherapie nach und es entwickelten sich deutliche Vigilanzschwankungen und Unruhezustände, die tageweise die Teilnahme an Therapien nicht mehr zuließen. Das EEG vom 27.10.2009 (Abb. 2) wies eine mittelschwere Allgemeinveränderung mit einem 5–7 Hz-Grundrhythmus und bilateralen sharp- und sharp-slow-wave-Komplexen auf. Ammoniak im Serum war mit 86 $\mu\text{mol/l}$ (Normalbereich 16–53 $\mu\text{mol/l}$) deutlich erhöht bei tendenziell ansteigenden Lebertransaminasen, die Kriterien einer ViE waren damit erfüllt. Der Serumspiegel von Valproat lag mit 57 $\mu\text{g/ml}$ im niederen therapeutischen Bereich.

Valproat wurde sukzessive abgesetzt; aus psychiatrischer Indikation wurde zusätzlich Lorazepam 1 mg/d gegeben. Die Aufmerksamkeit und Teilnahmefähigkeit des Patienten an den Übungsprogrammen nahm innerhalb der folgenden Wochen wieder deutlich zu, Ammoniak im Serum sank mit dem 17.11.2009 auf Normwerte, im EEG vom 2.12.2009 (Abb. 3) war die Grundfrequenz wieder auf 7–8 Hz angestiegen, die epileptische Aktivität zeigte jedoch eine Zunahmetendenz. Levetiracetam wurde daraufhin auf 4.000 mg/d erhöht. Erneut traten jedoch Myoklonien am rechten Arm und beiden Beinen auf. Daraufhin wurde mit der Eindosierung von Lamotrigin begonnen; wegen zunehmender Unruhe mußte Lorazepam auf 2,5 mg/d erhöht werden.

Am 8.1.2010 kam es zu einem tonisch-klonisch generalisierten Anfall unter Levetiracetam 4.000 mg/d, Lamotrigin 150 mg/d, beginnend eindosiertem Lacosamid 50 mg/d und Lorazepam 1 mg/d, wobei das EEG postiktal auf einen 7 Hz-Grundrhythmus verlangsamt und durch generalisierte spikes, polyspikes und spike-slow-waves, im Abstand von 1–2 Sekunden auftretend, gestört war. Daraufhin erfolgte unter »Clobazam-Schutz« (20 mg/d) die rasche Aufdosierung von Lacosamid auf 400 mg/d. Der Patient war in der Folge frei von epileptischen Anfällen, das EEG zeigte am 18.1.2009 nur noch selten bilaterale synchrone steile alpha-Wellen, selten paroxysmale bilaterale Theta-/Deltadysrhythmien und keine Spitzenpotentiale mehr. Mit der Ableitung vom 1.2.2010 zeigte das EEG (Abb. 4) einen 7–8 Hz-Grundrhythmus und war frei von epilep-

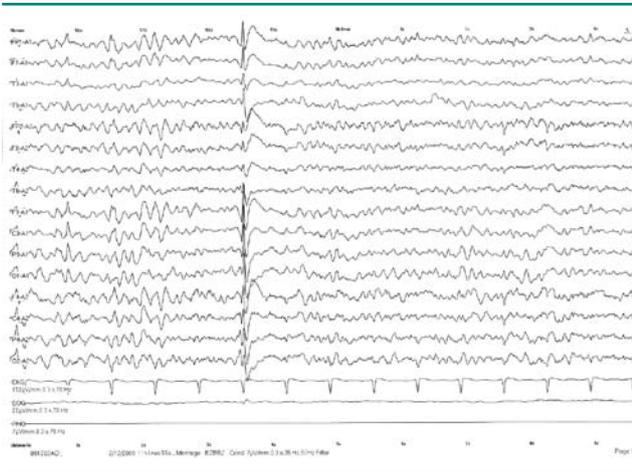


Abb. 3: EEG-Ableitung des Patienten am 2.12.2009

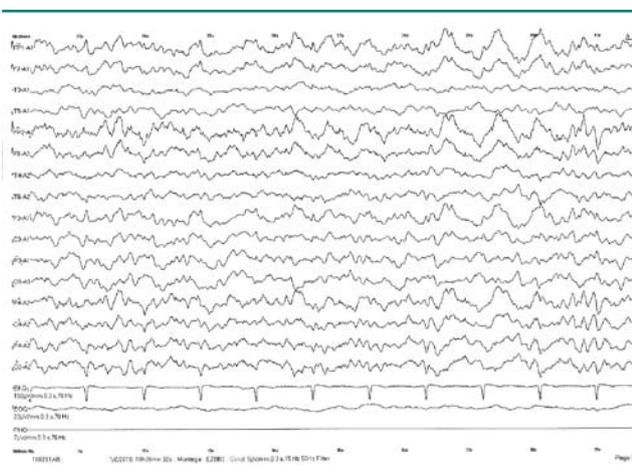


Abb. 4: EEG-Ableitung des Patienten am 1.2.2010

tischen Entladungen unter einer Kombinationstherapie mit Levetiracetam 4.000 mg, Lacosamid 400 mg, Lamotrigin 125 mg und Clobazam 15 mg. Die weitere Abdosierung von Lamotrigin und Clobazam war geplant, konnte aber nicht mehr stationär vorgenommen werden, da vom Kostenträger eine Unterbringung im Pflegeheim vorgegeben wurde. Der Patient war mit Hilfestellung gehfähig, der neuropsychologische Befund zeigte keine Verbesserung zum Eingangsbefund, der MMST wurde mit 11/30 bewertet.

Diskussion

Bei einem 71-jährigen Mann mit hypoxischer Hirnschädigung nach Reanimation kam es im Rahmen der Behandlung einer symptomatischen Epilepsie ca. zwei Monate nach Höherdosierung von Valproat bei Spiegeln im Wirkungsbereich zu einer ViE mit Vigilanzstörung, Zunahme kognitiver Defizite, Affektstörungen, einer mittelschweren Allgemeinveränderung im EEG und Ammoniakanstieg im Serum. Nach Absetzen des Valproats erwiesen sich die epileptischen Anfälle unter Hochdosierung von Levetiracetam und dem Einsatz von Lamotrigin als nicht beherrschbar. Erst eine Kombination mit konsequent ausdosiertem Laco-

samid führte zur Anfallsfreiheit und EEG-Normalisierung. *Beyenburg et al.* [3] wiesen darauf hin, dass gerade ältere Menschen ein höheres Risiko für eine ViE aufweisen. In unserem Fall trat die ViE erst über Wochen verzögert und damit unabhängig von einer raschen Aufdosierung von Valproat auf. *Stewart* [5] beschreibt eine hyperammonämische Enzephalopathie unter Valproat-Kombinationstherapie noch elf Jahre nach Beginn der Behandlung ohne Änderung der Substanzen. Die klinischen Veränderungen waren bei unserem Patienten rasch reversibel, die epileptischen Anfälle allerdings erst nach Einsatz von Lacosamid in der Kombinationstherapie beherrschbar. Dabei bestätigte sich die Beobachtung in den großen Wirksamkeits- und Sicherheitsstudien zu Lacosamid [2], dass erst die Dosis von 400 mg/d in der Kombinationstherapie zu einem signifikanten Anstieg der antikonvulsiven Wirksamkeit führt.

Ein differentialdiagnostischer Aspekt bei unserem Fall ist die Möglichkeit einer Levetiracetam-induzierten Enzephalopathie bei gleichzeitiger Valproatgabe, wie von *Bauer et al.* [1] beschrieben. Dagegen sprächen die rasche Rückbildung der kognitiv-affektiven Auffälligkeiten und der EEG-Verlangsamung nach Absetzen von Valproat bei gleichzeitiger Höherdosierung von Levetiracetam und der erhöhte Ammoniak-Spiegel, der als meist erhöhter Laborparameter bei ViE gilt.

Unter dem Aspekt der steten Zunahme der Zahl älterer Patienten, die nach Reanimation schwer beherrschbare epileptische Anfälle entwickeln, wobei eine antiepileptische Polychemotherapie erforderlich wird, sollte die Möglichkeit der Entwicklung einer Enzephalopathie infolge solcher Kombinationsbehandlungen stets im Auge behalten werden.

Literatur

1. Bauer J. Encephalopathy induced by levetiracetam added to valproate. *Acta Neurol Scand* 2008; 117: 374-376.
2. Ben-Menachem E, Biton V, Jatuzis D, Abou-Khalil B, Doty P, Rudd GD. Efficacy and safety of oral lacosamide as adjunctive therapy in adults with partial-onset seizures. *Epilepsia* 2007; 48: 1308-1317.
3. Beyenburg S, Back C, Dederich N, Lewis M, Reuber M. Is valproate encephalopathy under-recognised in older people? A case series. *Age and Ageing* 2007; 36: 344-346.
4. Gerstner T, Buesing D, Longin E et al. Valproic acid induced encephalopathy – 19 new cases in Germany from 1994 to 2003 – A side effect associated to VPA-therapy not only in young children. *Seizure* 2006; 15: 443-448.
5. Stewart J. A case of hyperammonemic encephalopathy after 11 years of valproate therapy. *J Clin Psychopharmacology* 2008; 28 (3): 361.
6. Verrotti A, Trotta D, Morgese G, Chiarelli F. Valproate-induced hyperammonemic encephalopathy. *Metab Brain Dis* 2002; 17: 367-373.

Interessenvermerk:

Es besteht kein Interessenkonflikt.

Korrespondenzadresse:

Dr. Michael Weizsäcker
 Fachkrankenhaus für Neurologische Frührehabilitation
 Neurologische Rehabilitationsklinik
 Paracelsusweg 6
 14457 Beelitz-Heilstätten
 E-Mail: weizsaecker@recura-kliniken.de