

Hochwirksame Antikonvulsion mit Eindosierung von Levetiracetam in der Alkoholentzugsbehandlung

Highly Effective Reduce of Epileptic Seizures in Alcohol Withdrawal Therapy through Treatment with Levetiracetam

Autor

Andreas M. Hamel^{1, 2}

Institute

- 1 Bezirksklinikum Mainkofen, Klinik für Psychiatrie, Psychotherapie, Psychosomatik und Neurologie, Deggendorf
- 2 Fachkrankenhaus für Psychiatrie, Psychotherapie, Psychosomatische Medizin und Neurologie, Inn-Salzach-Klinikum, Wasserburg am Inn

Schlüsselwörter

Alkoholentzug, Alkoholentzugsanfall, Levetiracetam, Carbamazepin

Key words

alcohol withdrawal treatment, epileptic seizure, levetiracetam, carbamazepine

Bibliografie

DOI <https://doi.org/10.1055/s-0043-121310>

Online-Publikation: 24.11.2017

Suchttherapie 2018; 19: 46–49

© Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York

ISSN 1439-9903

Korrespondenzadresse

Dr. med. Andreas M. Hamel
Bezirksklinikum Mainkofen
Klinik für Psychiatrie
Psychotherapie
Psychosomatik und Neurologie
Mainkofen A 3
94469 Deggendorf
a.hamel@mainkofen.de

ZUSAMMENFASSUNG

Levetiracetam ist ein Antikonvulsivum mit guter Verträglichkeit in einer oralen und intravenösen Darreichungsform. Ein Alkoholentzugsanfall ist eine Komplikation mit möglichen schwerwiegenden gesundheitlichen Folgen. In dieser Studie wurde untersucht ob eine konsequente Gabe einer Antikonvulsion mit Carbamazepin oder Levetiracetam zu einer Reduktion von epileptischen Anfällen während einer stationären Alkoholentzugsbehandlung führte. Es wurden Patientenakten von 422 Personen nach Abschluss einer Alkoholentzugsbehandlung in einem Zeitraum von 127 Tagen Ende 2015 und Anfang 2016 untersucht. Es kam in diesem Zeitraum insgesamt zu 6 epileptischen Anfällen. Bei beiden oben angeführten Antikonvulsiva kam es zu einer deutlichen Reduktion der Anfälle; Levetiracetam (1 Anfall bei 117 Fällen) und Carbamazepin (1 Anfall bei 16 Fällen).

ABSTRACT

Levetiracetam is an anticonvulsant drug with good tolerability in an oral and intravenous dosage form. An epileptic seizure during an alcohol withdrawal is a complication with possible serious health consequences. This study investigated whether a consistent treatment with the anticonvulsant drugs carbamazepine or levetiracetam reduces epileptic seizures during an inpatient alcohol withdrawal treatment. Patient files of 422 persons were examined after completion of an alcohol withdrawal treatment in a period of 127 days at the end of 2015 and at the beginning of 2016. During this period 6 epileptic seizures were recorded. Both of the above mentioned anticonvulsants showed a clear reduction in epileptic seizures; Levetiracetam (1 epileptic seizure in 117 cases) and carbamazepine (1 epileptic seizure in 16 cases).

Hintergrund/Einleitung

Bei ca. 10 bis 15 % der Alkoholkranken treten generalisierte Anfälle als Komplikation während der stationären Alkoholentzugsbehandlung auf [1–3], 85 % davon schon in den ersten 6 Stunden nach Alkoholkarenz [2]. In der Literatur gibt es zurzeit sehr unterschiedliche Aussagen über einen effektiven Antikonvulsionsschutz während einer Alkoholentzugsbehandlung. Es finden sich zum einen

Studien, in denen allein die Gabe von Clomethiazol oder eines Benzodiazepins als Anfallsschutz im Alkoholentzug ausreicht [2]. Andererseits werden Antiepileptika wie Carbamazepin oder Oxcarbazepin als Anfallsschutz empfohlen [4]. Wegen guter Verträglichkeit, einer raschen Aufdosierung und einer oralen aber auch intravenösen Verfügbarkeit wird häufig Levetiracetam nach einem epileptischen Alkoholentzugsanfall gegeben [5].

In den S3-Leitlinien für die Behandlung alkoholbezogener Erkrankungen wird der Einsatz von Antikonvulsiva bei einem epileptischen Anfall in der Vorgeschichte oder andere Risiken für das vermehrte Auftreten für epileptische Anfälle bei der Alkoholentzugsbehandlung empfohlen. Lediglich Carbamazepin ist zur Anfallsverhütung beim Alkoholentzugssyndrom zugelassen. Bei einer eingeschränkten Leber- oder Nierenfunktion können als Anfallsprophylaxe auch Gabapentin oder Levetiracetam eingesetzt werden. Studien zeigen, dass Carbamazepin, Valproinsäure, Gabapentin und Oxcarbazepin Symptome eines leicht bis mittelschweren Alkoholsyndroms lindern können [4].

Bei einer Kontraindikation für Carbamazepin als Antikonvulsivonsschutz in der Alkoholentzugsbehandlung wurde in der Suchtabteilung des Inn-Salzach-Klinikums Wasserburg Levetiracetam gegeben. Im klinischen Alltag zeigten sich eine bessere Verträglichkeit, kaum Nebenwirkungen und eine schnelle Aufdosierung in den Wirkungsbereich (ab 1 Gramm/Tag) bei der Gabe von Levetiracetam. Jedoch gibt es zu diesem Antikonvulsivum als Anfallschutz im Alkoholentzug keine größere Anzahl an Studien.

Um diese Erfahrung zu objektivieren wurden retrospektiv bereits abgeschlossene stationäre Alkoholentzugsbehandlungen untersucht. Von besonderem Interesse sind dabei folgende Fragestellungen:

1. Lassen sich bei Personen mit einem erhöhten Risiko für Alkoholentzugsanfälle diese durch eine prophylaktische Gabe eines Antikonvulsivums verhindern?
2. Unterscheiden sich die Antikonvulsiva Carbamazepin und Levetiracetam hinsichtlich ihrer Wirksamkeit?

Methoden

Es wurden nach Aktenlage im Zeitraum Ende 2015 bis Anfang 2016 bereits abgeschlossene stationäre Alkoholentzugsbehandlung ausgewertet. In einem Zeitraum von 127 Tagen wurden bei 422 Patienten ein Alkoholentzug nach CIWA-A Standard [6] im stationären Rahmen durchgeführt. Die Personen waren weibliche und männliche Patienten im Alter von über 18 und unter 65 Jahren. Personen ohne erhöhtes Risiko für einen epileptischen Anfall wurden je nach Schweregrad des Alkoholentzugssyndroms nicht oder mit der Gabe von Clomethiazol, Lorazepam oder Diazepam behandelt. Alle Personen erhielten zusätzlich während der Behandlung Vitamin B1. Bei einer positiven Anamnese für ein erhöhtes Risiko für das Auftreten eines epileptischen Anfalls, z. B. bei einem bereits

stattgehabten epileptischen Anfall in der Vorgeschichte, erhielten die Personen eine Antikonvulsion konform der S3 Leitlinien [4] mit Carbamazepin. Levetiracetam wurde bei einer Kontraindikation für die Gabe des Natrium-Kanal-Blockers, z.B. bei deutlich erhöhten Leberwerten, ersatzweise für Carbamazepin gegeben.

Bei Gabe von Carbamazepin in der Retardform erhielten die Personen am ersten Tag 2×200 mg. Ab dem zweiten Tag wurde den Personen 3×200 mg/Tag verabreicht. Bei der Gabe von Levetiracetam erhielten die die Personen am ersten Tag 750 mg, ab dem Folgetag 1 Gramm pro Tag. Die Gabe der Antikonvulsion erfolgte bis zur Beendigung der Alkoholentzugsbehandlung. Danach wurde empfohlen, den Natrium-Kanal-Blocker mit je 200 mg/Woche zu reduzieren und dann abzusetzen. Bei Levetiracetam wurde nach Abschluss des Alkoholentzugs das Medikament um jeweils 500 mg/Woche reduziert und dann abgesetzt.

Nach Aktenlage wurden 4 Gruppen von Patienten verglichen:

1. Keine a-priori-Gabe eines Antikonvulsivums: Personen ohne einen epileptischen Anfall in der Anamnese durchliefen eine CIWA-A standardisierte Entzugsbehandlung
2. Personen mit einem erhöhten Risiko für einen epileptischen Anfall erhielten Carbamazepin.
3. Personen mit einem erhöhten Risiko für einen epileptischen Anfall und Hinweisen auf eine Kontraindikation für Carbamazepin erhielten Levetiracetam.
4. Personen mit einem erhöhten Anfallsrisiko, welche eine Antikonvulsion ablehnten, wurden ausführlich über das erhöhte Anfallsrisiko aufgeklärt, erhielten jedoch kein Antikonvulsivum.

Ergebnisse

Insgesamt fanden sich laut Aktenlage bei einer Anzahl von 422 Patienten in einem Zeitraum von 127 Tagen 6 epileptische Anfälle (1,42%) und ein fragliches Anfallsereignis. Alle Patienten befanden sich stationär zum Alkoholentzug Ende 2015 bis Anfang 2016 in der Klinik.

Bei 280 Personen erfolgte eine Alkoholentzugstherapie ohne Gabe einer Anfallsprophylaxe. Diese hatten eine negative Anamnese bezüglich eines stattgehabten epileptischen Anfalls oder es bestand kein Hinweis für ein erhöhtes Risiko für das Auftreten eines epileptischen Anfalls. 117 Patienten mit positiver Vorgeschichte für epileptische Anfälle erhielten laut Aktenlage Levetiracetam ab dem ersten Tag der Behandlung, 16 Patienten wurde bei einer positiven Anfallsanamnese Carbamazepin verabreicht. 9 Personen erhielten trotz Angabe von bereits erfolgten epileptischen Anfällen nach ausführlicher Aufklärung über ein erhöhtes Komplikationsrisiko auf ihren Wunsch hin keine zusätzliche Gabe eines Antikonvulsivums ▶ **Tab. 1**.

Bei 2 Personen mit negativer Anfallsanamnese ereignete sich ein epileptischer Anfall während der Entzugsbehandlung. Beide erhielten danach 1 g Levetiracetam/Tag. Im weiteren Verlauf trat kein erneutes Anfallsereignis auf. Bei einer Person waren Anfälle in der Vorgeschichte bekannt, noch während der Aufnahmesituation kam es zu 2 Anfallsereignissen. Danach erhielt der Patient 1 g Levetiracetam pro Tag. Hierunter trat kein erneutes Anfallsereignis mehr auf. Bei einer jungen Frau waren in der Kindheit epileptische Anfälle aufgetreten. Sie weigerte sich, hier eine Anfallsprophylaxe einzunehmen. Gegen Ende des Aufenthaltes mit noch einer Gabe von $2 \times 0,5$ mg Lorazepam ereignete sich ein Alkoholentzugsanfall. Danach wur-

▶ **Tab. 1** Antikonvulsive Therapie in Abhängigkeit von der Anfallsanamnese.

Anfallsanamnese	N (422)	epileptische Anfälle (6)
negativ	280	2
positiv	142	
Levetiracetam	117	1
Carbamazepin	16	1
kein Antikonvulsivum	9	2

den 1 g Levetiracetam/d verabreicht. Hierunter kam es zu keinem erneuten Anfall mehr. Eine Patientin mit der Vormedikation von 400 mg/d Carbamazepin Retard als Medikation zur Stimmungstabilisation bei einer bekannten bipolaren affektiven Störung, einer positiven Anamnese für epileptische Anfälle und bei einem möglichen Missbrauch von Benzodiazepinen erlitt am Tag der Aufnahme unter einer Atemalkoholkonzentration von 2,4 Promille einen epileptischen Anfall. Sie hatte nach ihrer Angabe die medikamentöse Stimmungstabilisation zuletzt nur unregelmäßig eingenommen. Es wurde danach Carbamazepin auf 3×200 mg/Tag aufdosiert. Unter dieser Medikation trat kein erneuter Anfall mehr auf. Gegen Ende des Beobachtungszeitraums ereignete sich ein Anfall bei einem Patienten mit bekannter Alkoholabhängigkeit und Polytoxikomanie. Dieser befand sich in der Klinik zum Alkoholzug. Bei ihm waren Alkoholzugsanfälle in der Vorgeschichte bekannt. Der Patient hatte 1 g Levetiracetam/Tag als Anfallsschutz erhalten. Gegen Ende der Entzugsbehandlung konsumierte der Patient die Medikamente Bupropion, Pregabalin und Fentanyl. Das Opiat konnte am Folgetag im Drogen-Urin auf Station nachgewiesen werden. Nach dem Konsum kam es zu einem epileptischen Anfall. Er hatte zu diesem Zeitpunkt bereits 2×1 Kapsel Clomethiazol als Entzugsmedikation erhalten. Levetiracetam wurde daraufhin auf 1500 mg/Tag erhöht. Es trat im weiteren Verlauf kein erneuter Anfall mehr auf.

Zu einem fraglichen Anfall kam es bei einer Person nach einem Alkoholorückfall im Ausgang. Wieder auf Station wurden bei dem jungen Mann 3,5 Promille gemessen. Er war im weiteren Verlauf ungehalten, distanzlos und bei fremdaggressivem Verhalten (er schlug auf einen Mitpatienten ein und bedrohte das Pflegepersonal) waren Fixierungsmaßnahmen unumgänglich. In der Fixierung habe er sich laut Pflege aufgebäumt, was vom Pflegepersonal als Anfall angesehen und berichtet wurde. Zu motorischen Entäußerungen, einem Zungenbiss, Einnässen oder Stuhlabgang kam es nicht. Am Folgetag war die Kreatinkinase (CK) mit 152 U/l nicht erhöht. Bei einer so hohen Promillezahl, einem Antikonvulsionschutz mit 1 g Levetiracetam/d, keinen motorischen Entäußerungen und einem normalhohen CK-Laborparameter am Tag nach dem Ereignis ging man nicht von einem epileptischen Anfall aus.

Diskussion

Insgesamt fand sich eine deutliche Reduktion der epileptischen Anfälle von 10–15% laut Literatur auf 1,42% (6 von 422) während der stationären Alkoholzugsbehandlungen. Diese beträchtliche Reduktion ist sehr wahrscheinlich auf die konsequente Therapie mit einem Antikonvulsivum bei Patienten mit einem erhöhten Risiko für das Auftreten von Alkoholzugsanfällen zurückzuführen. In den Ergebnissen zeigte sich ein erhöhtes Auftreten von Anfällen bei Personen mit erhöhtem Anfallsrisiko, welche nach expliziter Aufklärung die Einnahme eines Antikonvulsivums ablehnten (2 von 9).

Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied in der Anfallsreduktion durch Levetiracetam (1 Anfall bei 117 Patienten) im Vergleich zur Gabe des Natrium-Kanal-Blockers Carbamazepin (1 Anfall bei 16 Patienten) ($\chi^2 = 2,55$, $p(\text{exact}) = 0,24$). Es wurden bei beiden Präparaten während des Beobachtungszeitraums keine schwerwiegenden Nebenwirkungen beobachtet. Ein Patient berichtete von einer deutlichen stimmungsstabilisierenden Wirkung durch die

Gabe von Levetiracetam, obwohl als Nebenwirkung bei Levetiracetam eine Agitation, Nervosität und Reizbarkeit berichtet werden [5]. Im Unterschied konnte Levetiracetam (mind. 1 g/Tag) schneller als Carbamazepin (600 bis 1000 mg/Tag) in einen wirksamen Bereich aufdosiert werden. Die einfache Handhabung bei Aufdosierung und Gabe und eine tendenziell deutlichere Reduktion der Anfälle unter Levetiracetam deuten auf eine leichte Überlegenheit von Levetiracetam gegenüber Carbamazepin hin. Jedoch besteht laut S3-Leitlinien heute die alleinige Indikation von Carbamazepin bei der Anfallsprophylaxe im Alkoholzug [4]. Interessant wären weitere Untersuchungen bezüglich der Anfallsreduktion durch die konsequente Gabe eines Antikonvulsivums bei erhöhtem Risiko für einen epileptischen Anfall, wie auch ein weiterer Vergleich der Präparate Carbamazepin und Levetiracetam als Anfallsprophylaxe im Alkoholzug.

Es liegen für die untersuchten Patientengruppen keine weiteren Angaben hinsichtlich der Schwere der Abhängigkeit und möglichen Komorbiditäten vor. Es erfolgte auch kein Ausschluss von Patienten aus dieser Auswertung nach definierten Kriterien, sondern alle Alkoholzugsbehandlungen die in dem beschriebenen Zeitraum wurden analysiert.

Am Ende sollte noch auf einen wichtigen Punkt bei einem erfolgten epileptischen Anfall während eines stationären Aufenthaltes eingegangen werden. Bei einem provozierten epileptischen Anfall sollte der Betroffene über ein Fahrverbot schriftlich aufgeklärt werden. Bei einer diagnostizierten Alkoholabhängigkeit ist dann eine zusätzliche Begutachtung zur Fahrtauglichkeit erforderlich [7].

FAZIT FÜR DIE PRAXIS

Heute gibt es sehr unterschiedliche Möglichkeiten des Anfallsschutzes in der Alkoholzugsbehandlung. Im täglichen klinischen Umgang bei der Alkoholzugsstherapie hat sich die Gabe von Levetiracetam als Anfallsschutz als einfach, wirksam und nebenwirkungsarm dargestellt. Es lässt sich bereits am ersten Tag der Behandlung in den wirksamen Bereich ab 1 g/Tag aufsättigen. Interessant wäre ein Austausch über Erfahrungen mit Levetiracetam in der Alkoholzugsbehandlung.

Autorinnen/Autoren



Dr. med. Andreas M. Hamel arbeitet als Oberarzt in der zentralen Aufnahmestation im Bezirksklinikum Mainkofen. Er ist Facharzt für Psychiatrie und Psychotherapie, Neurologie und Notarzt und verfügt über eine langjährige Erfahrung in der Behandlung von Suchtpatienten im Inn-Salzach-Klinikum in Wasserburg am Inn.

Interessenkonflikt

Der korrespondierende Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

- [1] Klingelhöfer J, Rentrop M. Klinikleitfaden Neurologie Psychiatrie. München: Urban & Fischer; 2003
- [2] Lieb K, Frauenknecht S, Brunnhuber S. Intensivkurs Psychiatrie und Psychotherapie. München: Urban & Fischer; 2012
- [3] Batra A, Müller CA, Mann K et al. Alcohol dependence and harmful use of alcohol-diagnosis and treatment options. Dtsch Arztebl Int 2016; 113: 301–310
- [4] Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (Hrsg.). Screening, Diagnose und Behandlung alkoholbezogener Störungen. AWMF-Register Nr. 076-001. Online. www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/076-001_S3-Leitlinie_Alkohol_2015-04.pdf
- [5] Fachinformation Levetiracetam UCB Filmtabletten. Stand Februar 2014
- [6] Bakhla AK, Khess CRJ, Verma V et al. Factor Structure of CIWA-Ar in Alcohol Withdrawal. J Addict 2014; Article ID 745839 doi:10.1155/2014/745839
- [7] Hufschmidt A, Lücking CH, Rauer S. Neurologie compact. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2013