

M. Holtkamp · M. Pfeiffer · K. Büchheim · H. Meierkord

Neurologische Klinik und Poliklinik, Universitätsklinikum Charité, Humboldt-Universität zu Berlin

Tiagabin und nonkonvulsiver Status epilepticus

Zusammenfassung

Anhand einer Kasuistik weisen wir auf das Risiko des Auftretens nonkonvulsiver Status epileptici (NCSE) bei der Gabe des Antikonvulsivums Tiagabin in höheren Dosierungen und bei Dosissteigerungen hin. Das mehrmalige Auftreten von NCSE kurz nach der Tiagabin-Einnahme bei bisher unauffälliger Status-Anamnese macht einen kausalen Zusammenhang in diesem Fall sehr wahrscheinlich. Eine solche inverse Wirkung ist auch tierexperimentell gezeigt worden. Ein dosisabhängiges Ungleichgewicht zwischen glialer und neuronaler GABA-Aufnahme hat ein Versagen der inhibitorischen GABA-Wirkung zur Folge.

Schlüsselwörter

Tiagabin · Status epilepticus · GABAerge Inhibition

Tiagabin (Gabitril®) ist eine relativ neue antikonvulsive Substanz, die als Add-on-Therapie bei refraktärer fokaler Epilepsie für die Länder der Europäischen Union, Australien und die USA lizenziert ist. In verschiedenen plazebo-kontrollierten Doppelblindstudien konnte die antikonvulsive Potenz der Substanz gegenüber Plazebo demonstriert werden [2]. Wichtige unerwünschte zentralnervöse Nebenwirkungen umfassen: Schwindel, Abgeschlagenheit, Nervösität, Tremor, Kopfschmerzen, Somnolenz, Verwirrtheit und Ataxie; das Auftreten eines nonkonvulsiven Status epilepticus (NCSE) wird nach einer jüngeren Publikation [2] nicht als potentielle Nebenwirkung gelistet. Dies ist um so erstaunlicher, da bereits in präklinischen tierexperimentellen Studien mit Tiagabin ein dosisabhängiges Auftreten von NCSE nachgewiesen werden konnte [7].

Eine von uns in eine offene Tiagabin-Studie eingeschlossene Patientin erlitt unter der Dosiserhöhung der Substanz rezidivierende nonkonvulsive Status epileptici, eine schwere, aber möglicherweise nicht sehr leicht zu erkennende unerwünschte Wirkung, die wir im folgenden darstellen und diskutieren.

Kasuistik

Bei einer 66jährigen Patientin besteht seit Kindheit eine fokale therapierefraktäre Epilepsie unklarer Ätiologie. Klinisch zeigen sich komplex-fokale Anfälle mit oralen Automatismen und Bewußtseinseinschränkung, denen eine epigastrische Aura vorausgeht. Die initiale Anfallsfrequenz war mit 1–2 Anfällen pro Monat zunächst niedrig, in den vergangenen Jahren erhöhte sich diese jedoch auf etwa 5–12 Anfälle monatlich. Bisher kam es zu 3 sekundär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen, ein Status epilepticus war bisher nicht aufgetreten. Das interiktale EEG zeigte intermittierend beidseits temporal sharp-slow-wave Komplexe. Unter der bisherigen antikonvulsiven Medikation aus Phenytoin, Phenobarbital, Valproat, Carbamazepin und Lamotrigin entweder in Mono- oder in Kombinationstherapie war keine adäquate Anfallsreduzierung zu erreichen.

Wir schlossen die Patientin in eine offene Phase-IIIb-Studie des Antikonvulsivums Tiagabin ein, das als Add-on-

M. Holtkamp · M. Pfeiffer · K. Buchheim ·
H. Meierkord

Tiagabine and nonconvulsive status epilepticus

Summary

A case report is given to draw attention to the risk of the occurrence of nonconvulsive status epilepticus (NCSE) under the anticonvulsant tiagabine in higher doses and dosis increases. The patient who had no previous history of status epilepticus developed several NCSE shortly after administration of tiagabine. This represents strong evidence of a causal relationship. Also, in experimental studies it has been shown that in higher doses a disequilibrium between glial and neuronal GABA uptake may aggravate the failure of GABA inhibition thus explaining this adverse side-effect.

Key words

Tiagabine · Status epilepticus · GABAergic inhibition

Therapeutikum bei fokalen Epilepsien geprüft werden sollte. Zusätzlich zu der bestehenden antikonvulsiven Medikation aus täglich 100 mg Lamotrigin und 1500 mg Carbamazepin begannen wir die Gabe von Tiagabine mit 5 mg täglich und erhöhten dieses wöchentlich um weitere 5 mg bis zu einer täglichen Dosis von 15 mg. In der fünften Woche erhöhten wir die Dosis protokollgemäß auf 30 und 2 Wochen später auf 40 mg verteilt auf jeweils zwei tägliche Dosen. Bei dem darauf folgenden Studienbesuch zeigte sich die Patientin bewusstseins eingeschränkt, hyporeaktiv, zu Ort und Zeit nicht voll orientiert. Intermittierend zeigten sich orale Automatismen und das Gangbild war ataktisch. Der übrige neurologische Status war regelrecht. Ein in diesem Zustand durchgeführtes EEG zeigte generalisierte rhythmische slow-wave Aktivität (Abb. 1). Nach intravenöser Applikation von 10 mg Diazepam war die Patientin zwar zunächst leicht schläfrig, jedoch wieder voll orientiert, die oralen Automatismen sistierten und die rhythmischen EEG-Entladungen wurden unterbrochen (Abb. 2). Die Patientin berichtete daraufhin, daß es nach der Erhöhung der Tiagabine-Dosis auf 30 mg täglich etwa eine Stunde nach der morgendlichen Einnahme wiederholt für die Dauer von 5–6 h zu vergleichbaren Episoden gekommen sei. Um den kausalen Zusammenhang zwischen dem Auftreten eines NCSE und der Einnahme

der Substanz Tiagabine weiter zu untermauern, beobachteten wir die Patientin unter stationären Bedingungen nach Applikation der morgendlichen Dosis. Es zeigte sich etwa eine Stunde nach Einnahme ein identisches elektroklinisches Bild, das durch Benzodiazepine wiederum coupiert werden konnte. Nach der Reduktion der Substanz auf täglich 15 mg traten keine Ereignisse dieser Art mehr auf.

Diskussion

Bei den zweimalig von uns dokumentierten Episoden handelte es sich nach klinischen, elektrophysiologischen und pharmakologischen Kriterien ohne Zweifel um nonconvulsive Status epileptici. Auch die von der Patientin beschriebenen zuvor mehrfach erlebten Episoden kurz nach Einnahme von Tiagabine waren retrospektiv als NCSE einzuschätzen. Der zeitliche Zusammenhang mit der Einnahme von Tiagabine, das Sistieren dieser Episoden nach Dosisreduktion und das Fehlen anderer erklärender Faktoren stellen eine starke Evidenz dafür dar, daß die Status durch Tiagabine ausgelöst wurden. Obwohl in einer kürzlich als Poster präsentierten Studie keine erhöhte Inzidenz von NCSE unter Tiagabine verglichen mit Placebo gefunden wurde [6], liegen einige Fallberichte vor, die das Risiko des Auftretens singularer Status epileptici unter der The-

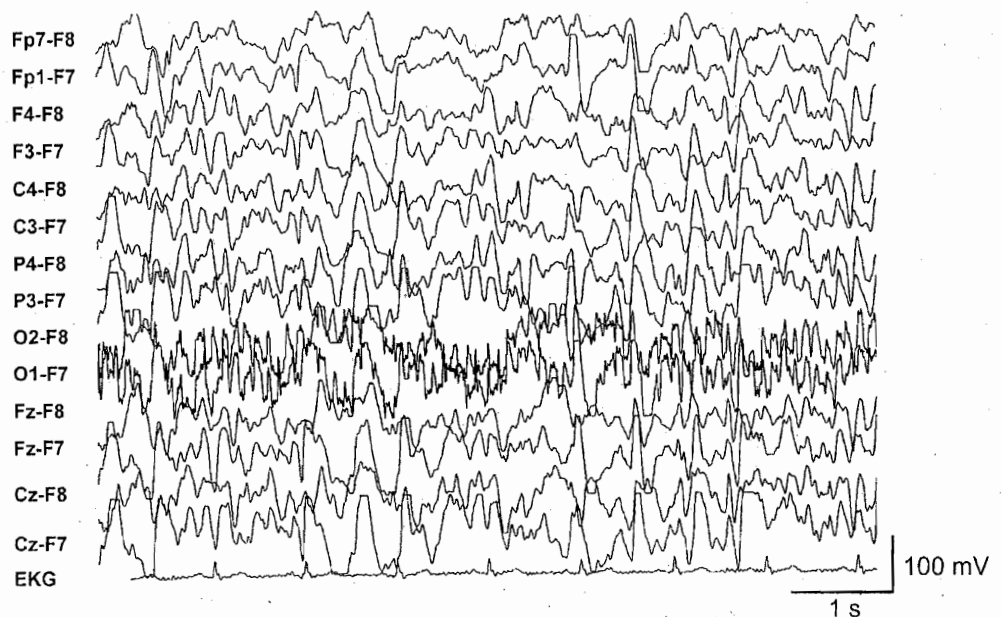


Abb. 1 ► EEG mit überwiegend rhythmisierten generalisierten Theta-Delta Frequenzen, wobei den hochamplitudigen Deltawellen vereinzelt Sharp-waves vorausgehen

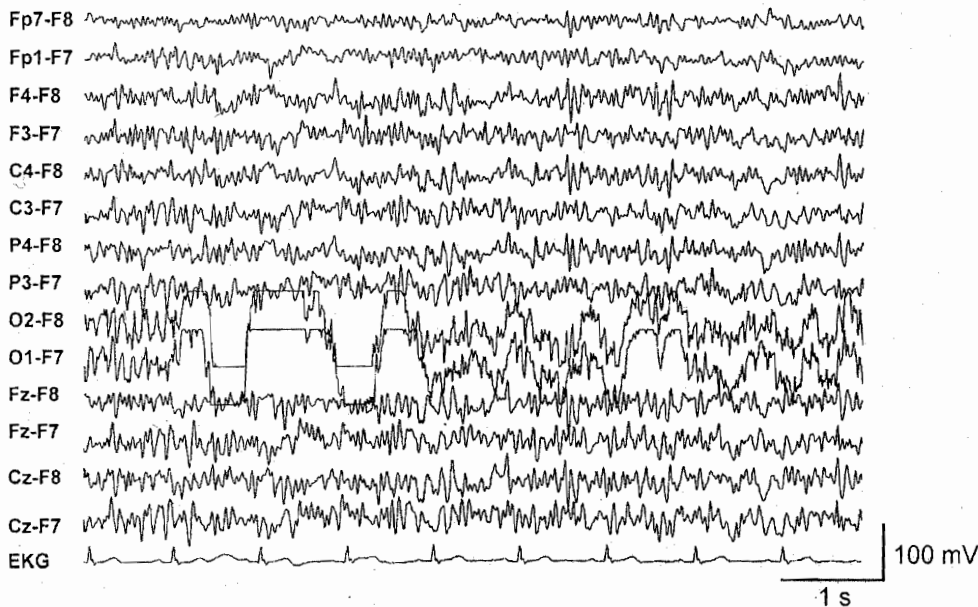


Abb. 2 ◀ EEG mit Alpha-Aktivität mit posteriorem Schwerpunkt überlagert von pharmakogen induzierter Beta-Aktivität, vereinzelt Theta-Wellen

rapie mit Tiagabin nahelegen [1, 4]. Die vorliegende Kasuistik läßt wenig Zweifel an einem kausalen Zusammenhang zwischen Tiagabin-Einnahme ab einer bestimmten Einzeldosis und dem Auftreten eines nonkonvulsiven Status epilepticus.

Ein dosisabhängiges Auftreten von NCSE konnte auch tierexperimentell nachgewiesen werden: bei epileptischen Ratten wurde durch Applikation von Tiagabin ein Syndrom induziert, das einem nonkonvulsiven Status gleichkam. Darüber hinaus erzeugte eine Dosissteigerung dieses Syndrom sogar bei nicht-epileptischen Tieren [7]. Wir selbst konnten in einem In-vitro-Modellsystem ein ähnliches invertiertes Dosis-Wirkungsphänomen für Tiagabin zeigen [3]. Neuronale Inhibition wird durch GABA ("gamma-amino-butyric-acid") vermittelt, das aus dem synaptischen Spalt durch verschiedene GABA-Transporter in präsynaptische Neurone und Gliazellen aufgenommen wird. In niedrigen Dosierungen blockiert Tiagabin

nur eine geringe Zahl der präsynaptischen Transporter, so daß der inhibitorische Effekt durch ein vermehrtes GABA Angebot verstärkt wird. Höhere Konzentrationen der Substanz jedoch blockieren so viele neuronale GABA-Transporter, daß GABA vermehrt durch Gliazellen aufgenommen wird. Dort wird es metabolisiert und geht verloren [5]. Demzufolge ist ein dosisabhängiges Disäquilibrium zwischen glialem und neuronalem GABA-Uptake wahrscheinlich verantwortlich für das Versagen der Inhibition und damit für die prokonvulsiven Effekte der Substanz bei einigen Patienten.

Der Fall zeigt, daß bei der Gabe von Tiagabin in höheren Dosierungen und insbesondere bei Dosissteigerungen an die unerwünschte Wirkung eines nonkonvulsiven Status epilepticus gedacht werden sollte.

Literatur

1. Eckardt KM, Steinhoff BJ (1998) **Nonconvulsive status epilepticus in two patients receiving tiagabine treatment.** *Epilepsia* 39: 671-674
2. Leach JP, Brodie MJ (1998) **Tiagabine.** *Lancet* 351: 203-207
3. Pfeiffer M, Draguhn A, Meierkord H, Heinemann U (1996) **Effects of γ -aminobutyric acid (GABA) agonists and GABA uptake inhibitors on pharmacosensitive and pharmacoresistant epileptiform activity in vitro.** *Br J Pharmacol* 119: 569-577
4. Schapel G, Chadwick D (1996) **Tiagabine and non-convulsive status epilepticus.** *Seizure* 5: 153-156
5. Schousboe A, Larsson OM, Wood JD, Krosgaard-Larsen P (1983) **Transport and metabolism of γ -aminobutyric acid in neurons and glia: implications for epilepsy.** *Epilepsia* 24: 531-538
6. Shinnar S, Berg A, Hauser WA, Hesdorffer D, Treiman D, Sackellares CJ, Leppik I, Sillanpää M, Sommerville K (1997) **Evaluation of the incidence of status epilepticus in association with tiagabine therapy (Abstract).** *Epilepsia* 38 [Suppl 3]: S65
7. Walton NY, Gunawan S, Treiman DM (1994) **Treatment of experimental status epilepticus with GABA uptake inhibitor, tiagabine.** *Epilepsy Res* 19: 237-244