

## Rhabdomyolyse unter Levetiracetam

### Zusammenfassung

Fallbericht über eine Rhabdomyolyse, wahrscheinlich ausgelöst durch eine neu begonnene antiepileptische Therapie mit Levetiracetam.

### Abstract

Case report of a patient with rhabdomyolysis probably caused by a newly initiated antiepileptic therapy with levetiracetam.

Zieschang, M.  
von Brevern, M.

Levetiracetam ist zugelassen zur Monotherapie partieller Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 16 Jahren mit neu diagnostizierter Epilepsie (1). Außerdem ist es indiziert zur Zusatzbehandlung partieller Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung, myoklonischer Anfälle und primär generalisierter tonisch-klonischer Anfälle (1).

Levetiracetam ist ein Pyrrolidon-Derivat und chemisch nicht mit bekannten Antiepileptika verwandt. Die Substanz beeinflusst die intraneuronalen  $\text{Ca}^{2+}$ -Spiegel, indem der durch N-Typ-Kanäle vermittelte  $\text{Ca}^{2+}$ -Strom partiell inhibiert sowie die Freisetzung von  $\text{Ca}^{2+}$  aus intraneuronalen Speichern vermindert wird. Weiterhin kehrt Levetiracetam partiell die Reduktion der GABA- und Glycin-gesteuerten Ströme um, die durch Zink und  $\beta$ -Carboline induziert wird. Außerdem scheint eine Interaktion zwischen der Substanz und dem Vesikelprotein 2A zur antiepileptischen Wirkung beizutragen (1).

Levetiracetam ist nach Pregabalin das am meisten verordnete Antiepileptikum und wurde 2014 in 65,5 Mio. DDD eingesetzt, dies bedeutet eine Steigerung von 14,7 % gegenüber dem Vorjahr (2).

Der AkdÄ wurde der Fall eines 32-jährigen Patienten mit einer kryptogenen Epilepsie berichtet, der nach zwei generalisierten Anfällen zunächst 3 mg Midazolam i.v. erhielt und bei dem am selben Tag eine antikonvulsive Therapie mit Levetiracetam 500 mg/Tag zunächst für zwei Tage i.v. und dann oral begonnen wurde. Bis zum Aufnahmetag war der Patient ohne antiepileptische Therapie.

Bei Aufnahme bestand eine leicht erhöhte Kreatinkinase (CK). Diese stieg bis zum vierten Tag auf das 1000-Fache der Norm an. Zusätzlich war das Myoglobin im Serum (5980  $\mu\text{g/l}$ ) und im Urin (270.000  $\mu\text{g/l}$ ) deutlich erhöht. Klinisch klagte der Patient über Myalgien. Daraufhin wurde Levetiracetam abgesetzt. Im Verlauf der folgenden Tage fiel die CK rasch wieder ab, durch Volumentherapie mit forcierter Diurese konnte ein Nierenversagen vermieden werden. Ein persistierender Schaden durch den Zwischenfall wurde nicht berichtet. Die antikonvulsive Behandlung wurde auf Lamotrigin umgestellt.

Das Maximum der CK-Erhöhung wurde am vierten Tag festgestellt und kann daher nicht zwanglos auf die zwei epileptischen Anfälle zurückgeführt werden. Eine toxische Genese der Rhabdomyolyse ist daher wahrscheinlich. Alternative Störungen (z. B. endokrine Erkrankungen, Elektrolytentgleisungen, Infektionen, Autoimmunerkrankungen oder eine metabolische Myopathie), die zu einer Rhabdomyolyse führen können, wurden nicht be-

richtet, allerdings wurde auch keine intensive Suche nach Stoffwechselerkrankungen durchgeführt. Zwei Medikamente kommen als Auslöser infrage, die bei dem Patienten neu verabreicht wurden: Midazolam und Levetiracetam. Da der Patient das Midazolam nur am ersten Tag einmalig erhielt, wäre hier ein früheres CK-Maximum zu erwarten gewesen. Außerdem fanden wir in der Literatur lediglich einen Bericht (3) über eine Rhabdomyolyse unter Midazolam in Begleitmedikation mit Atorvastatin. Levetiracetam wurde demgegenüber bis zum vierten Tag bei dem Patienten verabreicht und passt daher besser zum CK-Gipfel. Nach Absetzen bildete sich die CK-Erhöhung zurück. Zwei weitere Fälle einer Rhabdomyolyse unter einer neu begonnenen Therapie mit Levetiracetam sind publiziert (4;5).

Als mögliche Nebenwirkungen des Medikaments sind Muskelschmerzen und Myalgien gelegentlich (Häufigkeit > 1/1000 bis < 1/100) bekannt (1). Rhabdomyolyse wird nicht als bekannte unerwünschte Arzneimittelwirkung angegeben.

In der UAW-Datenbank der AkdÄ betreffen von 2418 Verdachtsberichten zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen von Levetiracetam 6 % die Skelettmuskulatur, Bindegewebs- und Knochenkrankungen. In diesen 146 Berichten werden 207 Symptome genannt, davon 11 mal eine Rhabdomyolyse.

### Fazit für die Praxis

Bei einer Rhabdomyolyse muss auch an Levetiracetam als mögliches auslösendes Agens gedacht werden. Nach einem derartigen Zwischenfall (weiterer CK-Anstieg auch mehr als drei Tage nach Anfall) sollte nach medikamentösen/toxischen Ursachen geforscht werden und der Patient, sollte diese Suche unergiebig sein, auch einem myologisch versierten Neurologen vorge-

stellt werden zur Frage einer zur Rhabdomyolyse disponierenden Erkrankung.

Verdachtsfälle einer Rhabdomyolyse im Zusammenhang mit einer Therapie mit Levetiracetam sollten der AkdÄ gemeldet werden (<http://www.akdae.de/Arzneimittelsicherheit/UAW-Meldung/index.html>).

### Literatur

- 1 UCB Pharma GmbH: Fachinformation "Keppra®". Stand: Januar 2014.
- 2 Schwabe U, Paffrath D (Hrsg.): Arzneiverordnungs-Report 2015. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag, 2015.
- 3 Gigante A, Giraldi GD, Gasperini ML et al.: Rhabdomyolysis after midazolam administration in a cirrhotic patient treated with atorvastatin. *World J Gastrointest Pharmacol Ther* 2014; 5: 196-199.
- 4 Isaacson JE, Choe DJ, Doherty MJ: Creatine phosphokinase elevation exacerbated by levetiracetam therapy. *Epilepsy Behav Case Rep* 2014; 2: 189-191.
- 5 Akiyama H, Haga Y, Sasaki N et al.: A case of rhabdomyolysis in which levetiracetam was suspected as the cause. *Epilepsy Behav Case Rep* 2014; 2: 152-155.

### Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird von den Autoren verneint.

Dr. med. Michael Zieschang, Darmstadt  
mzieschang@me.com

PD Dr. med. Michael von Brevern, Berlin