

Reversibelt demensliknande tillstånd och parkinsonism hos äldre kvinna

Idiosynkratiska biverkningar kopplas till 11 års antiepileptisk medicinering



ULLA LINDBOM, med dr, överläkare, neurologkliniken, Karolinska institutet, Karolinska Universitetssjukhuset Huddinge, Stockholm
 ulla.lindbom@karolinska.se
BJÖRN TAUBERT, husläkare, TyresöHälsan, Tyresö; tidigare Hälso-centralen AKKA, Västerhaninge
MARIA STRÖM FAHLQVIST, specialistläkare, Handengeriatiken, Handen
ANNELIE BERGENS, chefläkare; de båda sistnämnda Stockholms

läns sjukvårdsområde

ELIN KIMLAND, leg sjuksköterska, med lic, biverkningshandläggare, regionala biverkningsenheten

EVA WIKSTRÖM JONSSON, med dr, specialistläkare

ULF BERGMAN, professor, överläkare; de tre sistnämnda avdelningen för klinisk farmakologi, Karolinska institutet, Karolinska Universitetssjukhuset, Stockholm

En 77-årig i övrigt väsentligen frisk kvinna hade vid 64 års ålder (januari 1995) fått debut av attacker av medvetlöshet. Hon fick diagnosen epilepsi 1996 och hade dels partiella komplexa anfall, dels sekundära generaliserade tonisk-kloniska anfall. Efter allvarliga allergiska reaktioner av fenytoin respektive karbamazepin i form av exantem, feber och leverpåverkan övergick man till valproat (Ergenyl) och fick initialt god anfallskontroll.

Två år senare ökade dock anfallsfrekvensen, och patienten uttryckte en stor oro över anfallen: dels för skaderisken, dels för kontrollförlust. Efter tillägg av lamotrigin (Lamictal) 1999 och optimering av dosen under år 2000 minskade anfallsfrekvensen väsentligt. Patienten uppfattade sig dock ha försämrad kognitiv funktion och försämrad balans. Enligt status fanns enbart diskret finvägig tremor och att patienten rörde sig något långsamt och försiktigt.

Diskussion fördes angående möjlig biverkan av lamotrigin avseende handtremor och balanssvårigheter, men med hänsyn till att anfallssituationen varit god efter lång tids bristande anfallskontroll och att koncentrationsbestämningar av både valproat och lamotrigin hela tiden legat inom referensintervallen avvaktade man med dosändring.

Med hänsyn till de kognitiva svårigheter som patienten beskrev remitterades hon för demensutredning. År 2001 fick hon diagnosen kognitiv svikt. Efter utredning enligt dåvarande rutiner, inkluderande neuropsykologisk testning och arbetster-

»Prognosen är utmärkt om utsättning sker, och det är därför viktigt att identifiera dessa biverkningar.«

apeutbedömning, fick patienten år 2002 diagnosen demens utan närmare specifikation (NUD). Läkemedelsbiverkan övervägdes inte i samband med demensutredningen enligt journalanteckningar.

Behandling med galantamin (Reminyl) inleddes, men sattes ut via primärvården ett år senare på grund av misstänkta läkemedelsbiverkningar i form av ökad stapplighet, snubblingstendens och svårigheter att parera samt tremor; neurologstatus visade endast långsam diadokokinesi bilateralt och antydd rigiditet i armbågsleder.

Efter utsättning av galantamin förbättrades patienten initialt, men i juni 2003 noterades på neurologmottagningen ytterligare försämring både kognitivt och motoriskt, framför allt avseende extrapyramidala symtom. Patientens symtom bedömdes bero på en progredierande degenerativ sjukdom. Planerad uppföljning vid neurologiska kliniken avbokades.

Under 2003–2007 fick patienten tilltagande parkinsonliknande symtom, yrsel, förvirring, oro och försämrad kommunikationsförmåga. År 2003 klarade hon inte längre eget boende, och skrevs därför in för avlastningsperiod på ålderdomshem. Hon gick då med rullator. Patienten behövde under början av 2003 tillsyn vid ADL och hon åt bra, men i slutet av våren kunde hon inte äta själv och hon föll ofta. Hon trodde sig vara på 1970-talet.

År 2003 flyttade hon till gruppboende. Under 2004 förlorade hon successivt gångförmågan, och behövde sitta i HD-stol (specialanpassad stol som man sitter mycket stadigt i).

Vid läkarbedömning 2005 gick det inte att få kontakt med patienten eller föra samtal med henne. Hon svarade inte ens på tilltal eller frågor. På boendet noterades att hon hade uttalad stelhet, som förvärrades under dagen. Hon hade också smärta vid påklädning. Hösten 2005 flyttade hon till demensboende.

Under år 2006 fick hon grensele, och i november noterades i status att hon inte orkade luta sig framåt, hade grovvägig tremor i händer och stelhet i extremitetsleder. Det bedömdes som uttalad parkinsonism, och levodopa-benserazid (Madopark) prövades men gav ingen effekt.

Patienten försämrades med andningspåverkan och feber i början av maj 2007. Den 7 maj (indexdagen) var det antecknat att hon endast fått i sig några matskedar vatten per dygn och att

SAMMANFATTAT

Med denna fallrapport vill vi fästa uppmärksamhet på en mycket allvarlig och potentiellt livshotande biverkan av antiepileptisk medicinering med långsamt insättande symtom i form av kognitiv svikt och extrapyramidala symtom efter flera års stabil medicinering utan allvarliga biverkningar.

Initialt behandlades patienten med valproat i monoterapi och sedan med tillägg av lamotrigin. Patienten hade

under åren varit i kontakt med ett flertal vårdaktörer dels inom primärvården, dels vid specialistkliniker inom neurologi och geriatrik.

Dessa idiosynkratiska biverkningar är mycket ovanliga, men eftersom symtomen trots sin allvarlighetsgrad är reversibla, vill vi påtala vikten av att överväga läkemedelsbiverkan som en orsak till vad som kan te sig som en degenerativ sjukdom.

det var svårt att göra munvård på grund av att hon knep ihop läpparna.

Samtliga perorala mediciner (valproat, lamotrigin, citalopram och oxazepam) sattes ut, och en palliativ vårdplan upprättades. Två dagar senare var hon mycket orolig och verkade plågad. Fyra dagar senare pratade och skrattade hon, hon var mycket mer orienterad och frågade aktivt »Vem är du?« och »Vad vill du?«.

Tre veckor senare var patienten pigg, vaken och glad, ville klippa bort grenbältet i HD-stolen, kunde ta glaset och dricka själv, och hon hade blivit av med sin stelhet. Efter en månad står det antecknat att hon hade »vaknat upp« och önskade information om vad som hänt. Hon mindes personalens namn och sina anhöriga, hon spelade bingo, läste dagstidning, stod vid sängen då blöjor byttes, åt själv med kniv och gaffel, skötte övre hygien och sade till om toalettbesök.

Vid läkarbedömning efter åtta veckor var hon remarkabelt piggare, enligt personal blev hon piggare för var dag, förde ett längre sammanhängande samtal och beskrev att de senaste åren var »borta«. Hon var orienterad till person, plats och dagens datum och satt uppe i stol. Efter nio veckor var hon fortsatt pigg, helt sammanhängande och redig och hade börjat läsa böcker.

Efter fjorton veckor gick hon tre meter med gåbord, och kunde efter ett halvår gå 50 meter med rullator. Valproat hade fyra dagar efter utsättning av alla läkemedel återinsatts i halverad dos, men sattes åter ut efter två månader i samråd med patientens anhöriga.

Under det dryga ett och ett halvt år som gått efter det att denna allvarliga biverkan blev uppenbar har patienten successivt ytterligare förbättrats både motoriskt och kognitivt. Hon går utan hjälpmedel och är kognitivt välfungerande och bor numera på ett äldreboende.

EEG i oktober 2007 visade normala fynd för åldern. Magnetkamera i februari 2008 visade en liten lakunär infarkt i höger talamus. Patienten har återfått sina epileptiska anfall: dels partiella komplexa, dels sekundärgeneraliserade krampanfall; hon har också vid ett tillfälle vårdats för status epilepticus. Hon har dock valt att avstå från profylaktisk antiepileptisk mediciner.

DISKUSSION

Biverkningar som utvecklas långsamt och successivt under flera månader, till och med år, är ovanliga vid antiepileptisk mediciner. Denna patient uppvisade en mycket långsam och successiv symtomutveckling. En degenerativ grundsjukdom som gav tilltagande försämring med progress av kognitiva och extrapyramidala symtom var en möjlig förklaring till att hon vid 64 års ålder fick epilepsisyntom där utredning inte gett annan specifik genes.

Från insättning av den antiepileptiska medicineringen till allvarliga ADL-hindrande symtom gick det tre till fyra år (sex år till demensdiagnosen). Sammantaget förflöt sju till åtta år innan sambandet mellan biverkan och de demensliknande symtomen blev uppenbart, dvs först då patienten inte längre kunde ta emot något per os och uppfattades vara i ett terminalt skede.

Inte vid någon av alla dessa vårdkontakter gjordes någon koppling mellan demens och antiepileptisk mediciner. De första tre åren framkom inte några tydliga biverkningssymtom av allvarlig art. Patienten behandlades i tre år med monoterapi valproat och därefter med kombinationsbehandling valproat och lamotrigin. Bägge dessa läkemedel är att betrakta som bas-

läkemedel och har varit och är fortsatt i terapiöversikter rekommenderade till äldre [1-3].

Dosberoende biverkningar, däribland kognitiva problem, av antiepileptiska läkemedel är förväntade, och uppmärksamhet kring detta är särskilt viktigt vid insättning och dosjustering, eftersom symtom oftast är mest uttalade initialt. I detta avseende har valproat en jämförelsevis gynnsam biverkningsprofil.

Svår diagnos

De aktuella, mycket allvarliga biverkningarna med uttalade extrapyramidala symtom och demensliknande kognitiv påverkan är, såvitt vi vet, mycket ovanliga. Självklart är de extra svåra att diagnostisera såsom orsakade av läkemedel i den äldre patientpopulationen, eftersom liknande symtom är typiska för degenerativa tillstånd. Detta avspeglas i litteraturen, där framför allt de initiala fallrapporterna med valproat dominerades av beskrivningar angående barn och ungdomar.

Även hos yngre har en under flera år successiv och långsamt insättande försämring av framför allt kognitiva funktioner samt eventuella motoriska problem rapporterats i enstaka fall [4-8]. Dramatisk kognitiv försämring finns beskriven hos en 21-åring som hade 27 poängs försämring i sin IQ [4] och hos en 11-åring med 18 poängs försämring i IQ [7]. Från mitten av 1990-talet, och framför allt från 2004 och framåt, finns flera patientfall angående äldre patienter rapporterade i engelskspråkig litteratur [9-12] och i danska läkartidningen [13] med långsamt (ofta flera år) progredierande extrapyramidala symtom med grader av kognitiv påverkan eller långsamhet som misstänkts vara orsakad av valproat.

I Fass infördes »reversibel demens i samband med reversibel hjärnatrofi, reversibel parkinsonism« som biverkan av peroralt valproat (Ergenyl) först 2002, trots att valproat varit i kliniskt bruk i Sverige sedan 1970-talet och registrerat sedan 1980. Debut av biverkningar beskrivs ofta föregångna av flera års behandling med samma preparat och dos med god tolerans utan några tecken till biverkningar. Denna fördröjda debut av biverkningar av en stabil medicinerings med läkemedelskoncentrationer väl inom referensintervallet (som hos den aktuella patienten) kombinerad med en mycket långsam progress av symtom hos en äldre person där symtomen passar in på en annan specifik diagnos med hög prevalens (4-10 procent demens i de aktuella åldersgrupperna) gör diagnosen minst sagt svår [14].

Symtomen i regress då valproat sätts ut

Det är utomordentligt viktigt att inte missa denna läkemedelsbiverkan, eftersom de patientfall som finns entydigt beskriver en liknande positiv utveckling, dvs remission av symtom vid utsättning av valproat. Den aktuella patienten hade kombinationsbehandling med lamotrigin. För lamotrigin har vi inte funnit någon rapport om risk för nedsatta kognitiva funktioner, men däremot om extrapyramidala biverkningar, infört som biverkan i Fass 2004.

Parkinsonism finns rapporterat hos en patient med kombinationsbehandling med lamotrigin och valproat, där symtomen kom under första halvåret och initialt kopplades till valproat men gick i regress först då lamotrigin seponerades [15].

Indexdagen behandlades patienten även sedan länge med citalopram och oxazepam. Litteratursökning och genomgång av biverkningsrapporteringen i Swedis och WHO har dock inte gett något stöd för att dessa läkemedel skulle ha bidragit till symtombilden. En sökning i interaktionsdatabasen Sfinx (Swedish Finnish Interaction X-referencing) för dessa fyra läkemedel påvisar en kliniskt betydelsefull interaktion mellan valproat och lamotrigin [16]. Koncentrationen av lamotrigin

kan öka vid samtidig användning av valproat. Det är dock oklart om denna interaktion haft någon betydelse i det aktuella fallet, eftersom lamotrigindosen anpassats och koncentrationerna av såväl lamotrigin som valproat legat inom respektive referensintervall.

Idiosynkratisk reaktion med okänd mekanism

För den aktuella patienten kan vi inte avgöra i vilken utsträckning vilket läkemedel gett vilka symtom eller om kombinationen varit negativ. Regress av symtomen kommer, i de fallrapporter vi funnit, snabbt efter utsättning av valproat, enhetligt beskrivet för såväl yngre som äldre, ofta med klar förbättring redan inom 1 till 2 veckor och sedan successiv återgång till habitualtillstånd inom ett år, ofta betydligt snabbare [4-7, 9, 10, 13]. Mekanismen bakom denna allvarliga CNS-påverkan är oklar; teorier om störning i GABA-nätverk finns, liksom om mitokondriell störning orsakad av valproat.

Dock har ingen kunnat finna någon tydlig markör för detta tillstånd kliniskt. Serumkoncentrationer har utan undantag legat inom referensintervallen, och dossänkning har inte säkert förbättrat symtomen utan endast utsättning. Om höga koncentrationer av någon metabolit som rutinmässigt inte analyseras kan förklara denna biverkan är inte känt, men »ackumulering» av valproat och speciellt dess metabolit delta-2-valproat i CNS har rapporterats [10, 17].

Överdoser i vanlig mening är således inte orsak till symtomen, utan dessa måste betraktas som en idiosynkratisk reaktion, vars mekanism vi för närvarande inte förstår.

Överväg differentialdiagnoser vid kriteriediagnosen demens

Leverpåverkan i form av förhöjning av P-ammoniumjon eller annan laboratoriemarkör har inte kunnat identifieras. EEG har hos flera fall visat en förlängsam bakgrundsaktivitet [4, 9, 13], men inget specifikt fynd. Neuroradiologi och datortomografi – men framför allt magnetkamera – har i flera fall visat »atrofi» som visat sig vara helt reversibel [6, 7, 13]. Läkemedel mot Parkinsons sjukdom har inte gett någon förbättring, och patienter har inte heller uppvisat någon klassisk bild utan mer en extrapyramidal dysfunktion beskriven som parkinsonism.

Den aktuella patienten hade varken i EEG-registrering eller i MR-undersökning några för åldern patologiska fynd, men inga undersökningar utfördes då patienten hade som mest uttalade symtom. Hennes extrapyramidala symtom var inte kliniskt typiska för parkinson. Demensdiagnos innebär inte en enhetlig klinisk bild och är inte enbart en minnessjukdom. Vår

patient bedömdes uppfylla kriterier för demens i tidigt skede, framför allt baserat på neuropsykologisk testning och funktionsbedömning av arbetsterapeut.

Tänkbara differentialdiagnoser är särskilt viktiga att överväga vid kriteriediagnoser som demens, dock finns inte läkemedelsutlöst reversibelt demensliknande tillstånd nämnt i senaste SBU-rapporten om demens från 2006, vilket kan indikera att förekomsten är mycket ovanlig och i alla händelser otillräckligt känd [14]. Detta stöds även av en analys i det nationella läkemedelsregistret [18].

I de aktuella åldersgrupperna (65–74 år, 75–84 år) ökar demens bland kvinnor från 4 procent till 10 procent [14]. Enligt läkemedelsregistret hade 1 427 kvinnor i åldern 65–74 år och 899 kvinnor i åldern 75–84 år expedierats valproat under 2005–2007 [Andrejs Leimanis, Epidemiologiskt centrum, Socialstyrelsen, Stockholm, pers medd, 2008]. Andelen som också expedierats något demensläkemedel (N06D, som markör för demens) är i samma storleksordning som frekvensen demens i befolkningen, dvs 4,5 procent respektive 8,1 procent. Således fann vi ingen påvisad ökad frekvens av demensläkemedel bland kvinnor behandlade med valproat. Ett observandum är dock att kombinationen förefaller vara vanligare för valproat än för fenytoin eller karbamazepin.

SAMMANFATTNING

Dessa mycket allvarliga biverkningar av valproat eller kombinationen valproat och lamotrigin är sannolikt mycket sällsynta. Prognosen är utmärkt om utsättning sker, och det är därför viktigt att identifiera dessa biverkningar.

Tyvärr har vi inte lyckats identifiera någon klinisk markör för demenstillståndet, utan tills vidare måste möjligheten övervägas hos patienter som utvecklar kognitiva symtom under behandling med valproat. Patienter med behandling för epilepsi bör därför följas av neurologiskt kunnig läkare. Dessutom är det önskvärt med läkarkontinuitet, eftersom den långsamma progressen av symtomen gör den kliniska bilden extra svårvärderad vid enstaka kontakter. Neurologisk specialistkunskap är önskvärd i samband med utsättning eller försök till medicinändring av antiepileptisk behandling, som då bör göras med aktuella bestämningar av läkemedelskoncentrationer.

Alla ändringar gällande antiepileptisk medicinering medför risk för epileptiska anfall och därmed allvarlig skada, och risken för detta bedöms vara extra hög i den äldre befolkningen.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

REFERENSER

- Stephen LJ. Drug treatment of epilepsy in elderly people: focus on valproic acid. *Drugs Aging*. 2003; 20:141-52.
- Lott RS. Lamotrigine: treatment of epilepsy in the elderly. *Consult Pharm*. 2003;18:979-92.
- Stefan H, Feuerstein TJ. Novel anti-convulsant drugs. *Pharmacol Ther*. 2007;113(1):165-83.
- Zaret BS, Cohen RA. Reversible valproic acid-induced dementia: a case report. *Epilepsia*. 1986;27:234-40.
- Papazian O, Canizales E, Alfonso I, Archila R, Duchowny M, Aicardi J. Reversible dementia and apparent brain atrophy during valproate therapy. *Ann Neurol*. 1995;38:687-91.
- Straussberg R, Kivity S, Weitz R, Harel L, Gadoth N. Reversible cortical atrophy and cognitive decline induced by valproic acid. *Eur J Paediatr Neurol*. 1998;2:213-8.
- Guerrini R, Belmonte A, Canapicchi R, Casalini C, Perucca E. Reversible pseudoatrophy of the brain and mental deterioration associated with valproate treatment. *Epilepsia*. 1998;39:27-32.
- Sasso E, Delsoldato S, Negrotti A, Mancía D. Reversible valproate-induced extrapyramidal disorders. *Epilepsia*. 1994;35:391-3.
- Ristic AJ, Vojvodic N, Jankovic S, Sindelic A, Sokic D. The frequency of reversible parkinsonism and cognitive decline associated with valproate treatment: a study of 364 patients with different types of epilepsy. *Epilepsia*. 2006;47:2183-5.
- Masmoudi K, Gras-Champel V, Masson H, Andréjak M. Parkinsonism and/or cognitive impairment with valproic acid therapy: a report of ten cases. *Pharmacopsychiatry*. 2006;39:9-12.
- Easterford K, Clough P, Kellet M, Fallon K, Duncan S. Reversible parkinsonism with normal (beta)-CIT-SPECT in patients exposed to sodium valproate. *Neurology*. 2004; 62:1435-7.
- Armon C, Shin C, Miller P, Carwile S, Brown E, Edinger JD, et al. Reversible parkinsonism and cognitive impairment with chronic valproate use. *Neurology*. 1996;47:626-35.
- Sjölje Thygesen K, Wolf P. Valproat-encefalopati. *Ugeskr Laeger* 2005; 167:3793-4.
- Demenssjukdomar. En systematisk litteraturoversikt. Stockholm: SBU; 2006.
- Santens P, Claeys I, Vonck K, Boon P. Parkinsonism due to lamotrigine. *Mov Disord*. 2006;21:2269-70.
- Sfinx. Janusinfo, Stockholms läns landsting. http://drugdb.janusinfo.se/sfinx/in teractions/index_menus.jsp
- Löscher W. Valproate: a reappraisal of its pharmacodynamic properties and mechanisms of action. *Prog Neurobiol*. 1999;58:31-59.
- Wettermark B, Hammar N, Fored CM, Leimanis A, Otterblad Olausson P, Bergman U, et al. The new Swedish Prescribed Drug Register – opportunities for pharmacoepidemiological research and experience from the first six months. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2007;16(7): 726-35.