

Österreichische Sektion der Internationalen Liga gegen Epilepsie

Mitteilungen

**Vorstand:**

Martha Feucht
(1. Vorsitzende)
Christoph Baumgartner
(2. Vorsitzender)
Bruno Mamoli
(3. Vorsitzender)
Eugen Trinka
(1. Sekretär)
Barbara Plecko
(2. Sekretärin)
Martin Graf
(Kassier)

Sekretariat der Gesellschaft:

p.A. Univ.-Klinik für Neurologie
Währinger Gürtel 18–20
A-1090 Wien
Sekretärin:
Frau Ch. Adler
Tel.: 01/40 400–37 28
Fax: 01/40 400–31 41
E-Mail:
oe.sektion-ILAE@meduniwien.ac.at

Redaktion:

M. Graf
Abteilung für Neurologie
SMZ-Ost – Donauspital
A-1220 Wien
Langobardenstraße 122
E-Mail: mcgraf@aon.at
E. Trinka
Univ.-Klinik f. Neurologie
A-6020 Innsbruck, Anichstraße 35

Homepage:

www.medicalnet.at/oe.sektion-ILAE

Verlag:
Krause & Pachernegg GmbH,
A-3003 Gablitz,
Mozartgasse 10
Druck: Floramedia Austria,
Missindorfstraße 21,
A-1140 Wien

Mamoli B, Glawar B, Laich E, Serles W, Trinka E
Zartl M; Arbeitskreis für Altersepilepsie der
Österreichischen Sektion der ILAE

Therapie der Altersepilepsie

Mitteilungen der Österreichischen Sektion der Internationalen Liga
gegen Epilepsie 2002; 2 (3), 2-8

Homepage:

www.kup.at/ilae

**Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche**

Therapie der Altersepilepsie

B. Mamoli¹, B. Glawar¹, E. Laich², W. Serles³, E. Trinkla⁴, M. Zartl¹
(Arbeitskreis für Altersepilepsie der Österreichischen Sektion der ILAE)

Einleitung

Die essentielle Frage lautet: Kann die Altersepilepsie genauso behandelt werden wie die Epilepsie im sonstigen Erwachsenenalter? Diese Frage kann bereits an dieser Stelle mit „Nein“ beantwortet werden.

Folgende Gegebenheiten des Alters sind dabei zu berücksichtigen:

- Erhöhte Sensibilität gegenüber Pharmaka
- Engere therapeutische Bandbreite der AEDs
- Komplexe Pharmakokinetik und Pharmakodynamik
- Erhöhte Polymorbidität
- Erhöhtes Interaktionsrisiko durch Polypharmakotherapie

Einige der wichtigsten therapeutischen Fragen sollen im Zusammenhang mit der Altersepilepsie anhand der vorliegenden Literaturdaten besprochen und – nach Möglichkeit – aus pragmatischer Sicht eine therapeutische Empfehlung abgegeben werden.

Zeitpunkt des Therapiebeginns

Die Entscheidung über den Zeitpunkt des Therapiebeginns setzt Kenntnisse der Prognose sowie der Risikofaktoren für die Entwicklung einer Epilepsie voraus. Da die häufigste Ursache der Epilepsie ein vaskuläres Ereignis ist, liegen bei diesem Syndrom die verlässlichsten Daten vor:

- Das Risiko eines ersten unprovokierten Anfalls nach einem ischämischen Insult liegt bei 5–8 %, nach einer intrazerebralen Blutung bei 5–17 %.
- Das kumulative Risiko, nach einem Schlaganfall eine Epilepsie zu entwickeln, steigt von 3 % nach einem Jahr auf 4,7 % nach zwei Jahren, auf 7,5 % nach 5 Jahren und auf 10,4 % nach 10 Jahren.
- Das Risiko, innerhalb von zwei Jahren nach einem Schlaganfall eine Epilepsie zu entwickeln, liegt nach einem ersten unprovokierten Anfall bei 19–61 %; nach zwei unprovokierten Anfällen beträgt das Risiko für weitere Anfälle 80 bis 90 %.

Es liegen allerdings keine Studien vor, die das Anfallsrisiko bei unterbleibender Therapie *versus* dem Nebenwirkungsrisiko der AEDs untersuchen. Unter Berücksichtigung des statistischen Risikos, eine Epilepsie zu entwickeln, darf folgende pragmatische Empfehlung abgegeben werden:

1. Eine prophylaktische antikonvulsive Therapie nach einem Schlaganfall ist nicht indiziert.

2. Eine chronische antikonvulsive Therapie nach einem akzidentellen Anfall ist nicht indiziert. Vielmehr muß der auslösende Faktor berücksichtigt und therapiert werden. Gerade bei geriatrischen Patienten sind akzidentelle Anfälle häufig.
3. Da das Risiko weiterer Anfälle nach einem ersten unprovokierten Anfall zwischen 19 und 61 % liegt, ist in diesem Falle eine AED-Therapie in Erwägung zu ziehen. Weitere Faktoren sind dabei zu berücksichtigen (siehe unten).
4. Nach einem 2. unprovokierten Anfall ist eine chronische AED-Therapie zu empfehlen, da nun das Risiko weiterer Anfälle während der nächsten zwei Jahre 80–90 % beträgt.

Während bei Punkt 1, 2 und 4 das statistische Risiko eine Entscheidung erleichtert, bleibt die Indikation, eine chronische antikonvulsive Therapie nach einem ersten unprovokierten Anfall einzuleiten, eine Ermessensfrage. Als Entscheidungshilfe können folgende Gegebenheiten mitherangezogen werden:

1. Kortikale Insulte haben ein höheres Epilepsierisiko als subkortikale Insulte.
2. Nach embolischen Insulten (23–42,8 %) findet sich eine höhere Anfallsinzidenz als nach nichtembolischen Insulten (7,7–12,4 %).
3. Infarkte im Karotisstromgebiet sind weit häufiger als infratentorielle Infarkte mit Epilepsie assoziiert.
4. Erhaltene Areale normalen Gewebes (computertomographisch nachgewiesen) im Infarktareal sind mit hoher Anfallsinzidenz vergesellschaftet.
5. PLEDS sind mit hohem Anfalls-/Epilepsierisiko verbunden (70–100 %). Das Bestehen anderer paroxysmaler Phänomene im EEG wird als Risikofaktor für das Entwickeln einer Epilepsie kontrovers beurteilt.

Gegen eine frühe Einstellung sprechen das Bestehen einer schlechten Compliance im Alter, die häufig möglichen Interaktionen wegen Polypharmakotherapie bei multimorbiden Patienten, der veränderte Metabolismus der AEDs und die häufigere Nebenwirkungsquote im Alter.

Zuletzt sind aber auch der Wunsch des Patienten sowie die soziale Situation zu berücksichtigen.

Die Prognose der Altersepilepsie wird im allgemeinen als gut angesehen. In 45–76 % wird Anfallsfreiheit erreicht.

¹Neurologisches Krankenhaus der Stadt Wien Rosenhügel; ²Abteilung für Neurologie, LKH Steyr; ³Universitätsklinik für Neurologie Wien; ⁴Universitätsklinik für Neurologie Innsbruck

Monotherapie versus Polytherapie

Gerade bei älteren Patienten besteht infolge von Multimorbidität und dadurch bedingter Polypharmakotherapie eine höhere Gefahr von Interaktionen. Eine AED-Polytherapie würde die Gefahr von Interaktionen weiter steigern und das Abschätzen der Ursache möglicher Nebenwirkungen erschweren. Weiters ist die im Alter kognitiv bedingte schlechtere Compliance zu berücksichtigen, welche unter Polytherapie weiter eingeschränkt ist. Der Monotherapie ist somit gegenüber der Polytherapie bei der Altersepilepsie aus noch einsichtigeren Gründen als beim erwachsenen, nichtgeriatrischen Anfallspatienten der Vorzug zu geben.

Wahl des Antiepileptikums

Das ideale Antiepileptikum im Alter sollte folgende Eigenschaften haben:

1. Hohe Wirksamkeit
2. Einmaltagesdosis aufgrund einer langen Halbwertszeit möglich (bessere Compliance)
3. Lineare Pharmakokinetik
4. Keine Interaktionen (keine oder niedrige Eiweißbindung, keine Enzyminduktion oder Enzyminhibition)
5. Keine kardiovaskulären Nebenwirkungen
6. Keine idiosynkratischen Nebenwirkungen (Rash)
7. Keine Sedierung oder sonstigen kognitiven Nebenwirkungen
8. Rasche Aufdosierung möglich
9. Kostengünstig

Derzeit steht kein Antiepileptikum, das alle Kriterien erfüllt, zur Verfügung. Im folgenden soll einerseits auf die spärlichen Vergleichsstudien zur Wirksamkeit und Verträglichkeit der AEDs bei der Altersepilepsie eingegangen werden, andererseits sollen die Vor- und Nachteile der einzelnen AEDs bei der Therapie der Altersepilepsie besprochen werden.

Vergleichende Studien

Bisher liegen keine placebokontrollierten, randomisierten, prospektiven Studien zur Wirksamkeit und/oder Verträglichkeit von AEDs zur Behandlung der Altersepilepsie vor. Die einzige randomisierte, prospektive, doppelblinde (aber nicht placebokontrollierte) Studie zur Prüfung der Wirksamkeit und Verträglichkeit von AEDs bei der Altersepilepsie stammt von Brodie et al. 1999 [1] und verglich CBZ mit LTG (N150). Die Tagesdosis lag bei LTG zwischen 75 und 300 mg (median 100 mg) und bei CBZ zwischen 200 und 800 mg (median 400 mg). Primäres Ziel war der Verträglichkeitsvergleich. Sekundäres Ziel war die Untersuchung der Wirksamkeit. Unter LTG mußte wegen Nebenwirkungen die Studie in 18 % gegenüber 42 % bei CBZ abgebrochen werden. Auch wurden unter LTG in den letzten 16 Wochen mehr Patienten anfallsfrei als unter CBZ (39 % versus 21 %). Signifikant weniger Patienten klagten über Somnolenz. Hinsichtlich Wirksamkeit konnte kein Unterschied betreffend das Kriterium „Zeit bis zum 1. Anfall“ gefunden werden.

Craig und Tallis 1994 [2] untersuchten in einer einfachblinden, prospektiven Studie an 38 Patienten (62 bis 88 Jahre) die Wirksamkeit und Verträglichkeit von VPA (600 bis 1000 mg pro Tag) versus PHT (225 bis 300 mg pro Tag). Primäres Ziel war die Untersuchung des Einflusses von VPA bzw. PHT auf die Aufmerksamkeit, Konzentration, psychomotorische Geschwindigkeit und das Gedächtnis zu erfassen. Es fanden sich keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich kognitiver Störungen. Eine Analyse der Wirksamkeit ergab ebenfalls keinen Unterschied.

Kein Wirksamkeitsunterschied zwischen VPA und PHT fand sich auch in einer weiteren prospektiven Studie an 149 Patienten [3]. 78 % der Patienten blieben in der Intention to treat-Analyse unter VPA nach einem Jahr Beobachtungszeit anfallsfrei gegenüber 76 % unter PHT.

In einer Subgruppenanalyse älterer Anfallspatienten aus der United States Veterans Administration Cooperative Study zeigte sich kein Wirksamkeitsunterschied zwischen PHT, CBZ, PRM und PB [4]. Hinsichtlich Verträglichkeit fanden sich in der Studie von Read et al. 1998 zwischen CBZ, PHT und VPA keine Unterschiede [5]. Von besonderem Interesse wären Vergleichsstudien zwischen Standard-AEDs und neuen AEDs. Diesbezüglich liegt neben der oben erwähnten Untersuchung von Brodie et al. 1999 [1] lediglich eine Studie bei älteren Patienten vor [6]. In einer randomisierten, doppelblinden Crossover-Studie wurde der Effekt von 800 mg/d CBZ sowie von 2400 mg/d GBP auf kognitive Funktionen bei 34 Gesunden im Alter zwischen 59 und 76 Jahren geprüft. Signifikante Unterschiede fanden sich nur für eine von 11 Variablen, nämlich für Aufmerksamkeit/Vigilanz, zugunsten von GBP.

Derzeit ist in den USA eine große, prospektive, multi-zentrische Vergleichsstudie zur Wirksamkeit und Verträglichkeit von CBZ, GBP und LTG in Gang. Ergebnisse liegen noch nicht vor.

Die vorliegenden spärlichen Daten aus teilweise kontrollierten, teilweise unkontrollierten Studien erlauben keine fundierte Empfehlung zur Wahl des Antiepileptikums bei der Therapie der Altersepilepsie. Dementsprechend erscheint es ratsam, die einzelnen zur Verfügung stehenden AEDs hinsichtlich ihrer pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Eigenschaften sowie hinsichtlich ihres Nebenwirkungsprofils unter Berücksichtigung der Therapie der Altersepilepsie zu besprechen.

Carbamazepin (CBZ)

CBZ wird in Europa als Mittel erster Wahl beim Vorliegen fokaler Anfälle mit/ohne sekundäre Generalisierung, welche die häufigsten Anfallstypen bei der Altersepilepsie sind, angewandt. Dementsprechend besteht weltweit große Erfahrung mit dem Therapiemanagement mit CBZ. Der retardierten Form (2 × tgl. Gabe) sollte gegenüber der Standardform (3 × tgl. Gabe) gerade bei der Altersepilepsie wegen der besseren Compliance und der geringeren Nebenwirkungsquote der Vorzug gegeben werden. Ein wesentlicher Vorteil von CBZ gegenüber PHT ist die lineare

Pharmakokinetik. Nur weniger als 2 % CBZ und weniger als 1 % Epoxid werden unmetabolisiert renal ausgeschieden. Eine verminderte Nierenfunktion im Alter hat daher kaum einen Einfluß auf die Pharmakokinetik von CBZ.

Als Nachteile sind gerade im Alter das hohe Interaktionspotential mit anderen Pharmaka infolge der hohen Albumin- und der Alpha1-Glykoproteinbindung sowie die enzyminduzierende Wirkung (P450-System) anzusehen. Die enzyminduzierende Wirkung kann zu Osteoporose und Osteomalazie führen. Osteoporose ist gerade beim alten Menschen wiederum als Risikofaktor für Frakturen im Rahmen von Stürzen anzusehen. Die konkomittierende Gabe von Enzyminhibitoren kann wiederum zu CBZ-Intoxikationen führen.

An kardialen Nebenwirkungen sind Herzrhythmusstörungen und Sinusbradykardie zu erwähnen. Vor allem bei vorbestehendem AV-Block 2. oder höheren Grades sollten andere AEDs dem CBZ vorgezogen werden. Vor der therapeutischen Einstellung auf CBZ sollte bei älteren Patienten stets ein EKG durchgeführt werden.

Koronare Herzkrankheiten kommen unter CBZ seltener als bei Kontrollpersonen vor. Dies wird mit einer HDL-Erhöhung, Apolipoprotein A-Erhöhung und einer Senkung von LDL oder Apolipoprotein B durch CBZ in Zusammenhang gebracht.

Eine erhöhte Hepatotoxizität im Alter wurde beschrieben. Vorsicht ist bei Patienten mit Hepatopathien angebracht, da im Alter die hepatische Clearance von CBZ um 30–40 % reduziert ist.

Kognitive Funktionsstörungen sind im allgemeinen – außer bei Intoxikationen – nur in geringem Ausmaß vorhanden.

Ein weiterer Nachteil von CBZ im Alter ist das mögliche Auftreten einer Hyponatriämie, die unter CBZ in 4,8–40 % angegeben wird. Als klinisch relevant sind allerdings Natriumspiegel unter 125 mmol anzusehen. Als Risikofaktoren für das Auftreten einer Hyponatriämie sind höheres Lebensalter, höhere CBZ-Spiegel, niedrige Na-Spiegel bei Therapiebeginn, Verwendung von Diuretika und salzarme Kost hervorzuheben. Elektrolytkontrollen nach einem Monat sowie in Vier- bis Sechsmonatsabständen sind angezeigt.

Leichte Leukopenien kommen häufig vor. Möglicherweise sind klinisch relevante Leukopenien im Alter etwas häufiger.

Phenytoin (PHT)

Aufgrund des bestehenden pharmakokinetischen Profils weist PHT ein hohes Interaktionspotential auf. Die Eiweißbindung beträgt 90 % und ist im Alter erniedrigt, so daß es zu einer Erhöhung des freien PHT-Anteils kommt. Da nur der freie Anteil die Blut-Liquor-Schranke passieren kann, führt die Erhöhung des freien Anteils zu einem erhöhten Risiko neurotoxischer Nebenwirkungen.

Neben der hohen Eiweißbindung führt die Leberenzyminduktion zu einer weiteren Gefahr von Interaktionen.

PHT wird über die Leber metabolisiert, weist aber als weiteren Nachteil eine nichtlineare Pharmakokinetik auf, mit exponentiellem Serumanstieg als Folge der über die Cytochrom 450-Isoenzyme sättigbaren Metabolisierung.

Eine weitere negative Folge der Enzyminduktion ist das erhöhte Osteoporoserisiko mit verminderter Knochendichte und vor allem bei Frauen im höheren Alter erhöhtem Frakturrisiko im Rahmen von Stürzen.

Kognitive Störungen wurden von Craig und Tallis 1994 unter PHT-Gabe bei der Altersepilepsie in nur geringem Ausmaß beschrieben [2].

Die häufigste dosisabhängige Nebenwirkung unter PHT ist die Ataxie. Gerade die Ataxie stellt für den alten, häufig durch Multimorbidität in seinem Gang behinderten Patienten, ein relevantes Problem dar.

Vorteile von PHT im Rahmen der Therapie der Altersepilepsie sind die lange Halbwertszeit (18–36 Stunden), welche eine Einmal- oder Zweimaltagesdosis erlaubt, sowie die Möglichkeit des raschen Aufitrierens.

Valproinsäure (Natriumvalproat) (VPA)

So wie CBZ und PHT weist VPA aufgrund der hohen Eiweißbindung und der hepatischen Enzyminhibition ein hohes Interaktionsrisiko auf. Der freie VPA-Anteil ist erhöht. Die Clearance erfolgt zu 95 % hepatisch und zu 0–3 % renal, so daß eine renale Funktionseinschränkung zu keiner Änderung der Pharmakokinetik von VPA führt. Im Alter ist allerdings die hepatische Clearance des freien VPA-Anteils um 40–65 % reduziert.

Die bei Kleinkindern bekannte Hepatotoxizität spielt bei geriatrischen Patienten keine Rolle.

Bei Patienten mit essentiellen Tremor sollte VPA vermieden werden, da sie zu einer Akzentuierung des Tremors führt.

Vorsicht ist auch bei gleichzeitiger Gabe von Acetylsalicylsäure bzw. Ticlopidin und VPA gegeben. Die VPA-bedingte dosisabhängige Thrombozytopenie könnte zu einem erhöhten Blutungsrisiko führen. Allerdings fehlen diesbezüglich verlässliche Studien, welche das erhöhte Risiko belegen oder widerlegen. Thrombozytenkontrollen sollten vor Therapiebeginn sowie nach 1, 3 und 6 Monaten bzw. nach Therapiesteigerungen vorgenommen werden.

Sowohl bei Kindern als auch bei Erwachsenen wurde unter VPA eine Reduktion der Knochendichte beschrieben.

Da VPA den Lebermetabolismus weniger als CBZ und PHT beeinflusst, ergeben sich Vorteile bei Begleitmedikationen.

Aufgrund der reduzierten Clearance des freien VPA-Anteils wird von Scheuer 1997 ein vorsichtiger Therapiebeginn mit 7,5–10 mg/kg/d mit wöchentlicher Steigerung um 7,5–15 mg/kg/d bis zum Therapieerfolg empfohlen [7]. Da VPA auch in parenteraler Form zur Verfügung steht, kann die Therapie bei Notwendigkeit parenteral begonnen und oral fortgesetzt werden. Eine zweimalige Tagesdosis ist zu empfehlen. Die Titration kann jedenfalls gegenüber CBZ schneller erfolgen. Aus theoretischen Gründen könnte die retardierte Form aufgrund besserer Verträglichkeit von Vorteil sein. Geriatrische Studien liegen diesbezüglich nicht vor.

Phenobarbital (PB), Primidon (PRM), Felbamat (FBM), Vigabatrin (VGT)

Aufgrund der ungünstigen Pharmakokinetik, der Gefahr der Akkumulation im höheren Alter und des bekannten Risikos für das Auftreten von kognitiven Störungen erscheint die Gabe von PB und PRM bei der Behandlung der Alters-epilepsie nicht angezeigt und soll im weiteren nicht besprochen werden. Ebenso muß von der Gabe von FBM (hämatologische und hepatische Nebenwirkungen) sowie von VGT (Gesichtsfelddefekte) im Rahmen der Alters-epilepsie abgeraten werden.

Gabapentin (GBP)

Aufgrund der günstigen Pharmakokinetik (lineare Pharmakokinetik, keine Eiweißbindung, keine hepatische Enzyminduktion oder Inhibition, keine Interaktionen) bietet sich GBP als Mittel erster Wahl bei der Therapie der Alters-epilepsie an. Die Plasmakonzentration scheint nicht durch das Alter beeinflusst zu werden.

GBP wird renal ausgeschieden. Die renale Elimination korreliert linear mit der Kreatinin-Clearance, so daß bei Nierenfunktionsstörungen eine Dosisanpassung erfolgen muß. Walker und Sander 1996 empfehlen bei einer Kreatinin-Clearance von 60 oder mehr ml/min eine Tagesdosis von 3×400 mg, bei 30–59 ml/min 2×300 mg, bei 15–29 ml/min 300 mg als Einmaltagesgabe und unter 15 ml/min 300 mg GBP jeden 2. Tag [8]. Auch bei Dialyse ist eine Dosisanpassung erforderlich. Die Halbwertszeit während der Dialyse beträgt ca. 4 Stunden. In der Endphase der Dialyse sollte vor Dialysebeginn eine initiale Dosis von 300–400 mg GBP verabreicht werden. Danach kann die Plasma-GBP-Konzentration durch vierstündliche Gabe von 200–300 mg GBP aufrechterhalten werden.

Gelegentlich kommt es durch GBP zu peripheren Ödemen, welche gerade beim alten Menschen häufig zu diagnostischen Fehlinterpretationen führen. Selten beschrieben wurde eine GBP-induzierte Harninkontinenz.

GBP hat keine kardialen, hämatotoxischen oder hepatotoxischen Nebenwirkungen. Eine Dosisanpassung bei Leberfunktionsstörung ist nicht erforderlich.

Milde psychotrope Wirkungen wurden beschrieben. GBP erwies sich im Rahmen neuropsychologischer Tests hinsichtlich einzelner kognitiver Funktionen (Aufmerksamkeit/Vigilanz) gegenüber CBZ als besser verträglich.

Magnesium/Aluminiumhydroxid (häufig angewandte Antacida) reduzieren die Resorption von GBP um 20 %. Inwieweit die durch Cimetidin bedingte Verminderung der renalen Clearance von GBP um 12 % von klinischer Relevanz ist, ist unklar.

Nachteil von GBP ist die kurze Halbwertszeit, welche eine Dreimaltagesdosis mit höherem Risiko der Non-Compliance bedingt. Die im Alter reduzierte Kreatinin-Clearance erlaubt jedoch vielfach eine Zweimaltagesdosis. Grundsätzlich kann GBP rasch aufdosiert werden. Zur Vermeidung neurotoxischer Nebenwirkungen ist es unserer Erfahrung nach wichtig, mit einer niedrigen Dosierung zu

beginnen (z. B. 2×300 mg pro Tag) und erst beim Auftreten weiterer Anfälle in Stufen von 300–400 mg pro Tag die Dosis zu erhöhen bzw. auf eine Dreimaltagesdosis überzugehen.

Bedauerlicherweise liegen bisher noch keine Studien zur Wirksamkeit von GBP bei der Altersepilepsie vor.

Lamotrigin (LTG)

Lamotrigin hat ein nur mäßiges Potential für Interaktionen. Auf der einen Seite hat es eine Eiweißbindung von 55 %, auf der anderen Seite hat es keinen Effekt auf das zytochrome P-450-System. Interaktionen sind somit bei gleichzeitiger Gabe anderer Pharmaka mit hoher Eiweißbindung möglich. Lamotrigin wird vorwiegend durch hepatische Glukuronisierung eliminiert. Enzyminduktoren beschleunigen die Elimination von Lamotrigin, wohingegen Enzyminhibitoren zu einer deutlichen Verlängerung der Halbwertszeit führen. Bei Patienten mit hepatischer Funktionseinschränkung ist wegen der Gefahr der Akkumulation Vorsicht geboten. In den placebokontrollierten Studien wurden keine LTG-assoziierten Veränderungen der Leberenzyme beschrieben. Leberfunktionsstörungen unterschiedlichen Grades nach Gabe von LTG traten als Folge einer idiosynkratischen Reaktion im Rahmen eines Multiorganversagens meist in Kombinationstherapie mit VPA auf. Nur 10 % von Lamotrigin werden unmetabolisiert renal ausgeschieden. Dementsprechend führt eine renale Funktionseinschränkung zu keiner Änderung der Kreatinin-Clearance. 17 % der Dosis werden durch Dialyse extrahiert.

Die maximale Plasmakonzentration und die Bioverfügbarkeit sind im Alter um 27 % bzw. 55 % höher, und es kommt zu einer Verlängerung der Halbwertszeit um ca. 6 Stunden.

In der einzigen zur Therapie der Altersepilepsie vorliegenden doppelblinden Vergleichsstudie erwies sich LTG gegenüber CBZ als gleich wirksam bei besserer Verträglichkeit. Signifikant weniger Patienten klagten über Somnolenz (12 % *versus* 19 %) [1]. Relevante kardiale Nebenwirkungen sind bekannt.

Einzelfälle von reversibler lamotrigininduzierter Dysgeusie wurden im Alter beschrieben.

Wesentlichster Nachteil der Therapie mit Lamotrigin ist die Notwendigkeit der langsamen Titration zur Vermeidung idiosynkratischer Hautreaktionen („rash“). Bei langsamer Titration kam es in der Studie von Brodie et al. 1999 [1] bei Patienten mit Altersepilepsie jedoch unter LTG nur in 3 % *versus* 19 % unter CBZ zu einem Therapieabbruch. Eine Zweimaltagesdosis ist anzuraten. Folgende Titrierung wird empfohlen: Zwei Wochen hindurch Einmaltagesdosis mit 25 mg pro Tag, zwei Wochen 2×25 mg pro Tag, zwei Wochen 2×50 mg pro Tag und danach individuelle Steigerung um jeweils 50 mg pro Tag.

LTG ist aufgrund des Fehlens kognitiver Störungen bei fehlender Notwendigkeit des raschen Aufitierens als Mittel erster Wahl bei der Therapie der Altersepilepsie anzusehen.

Levetiracetam (LEV)

Die Pharmakokinetik und das Nebenwirkungsprofil von LEV mit fehlendem Interaktionspotential lassen dieses Antiepileptikum in Zukunft als mögliches Mittel erster Wahl zur Therapie der Altersepilepsie erscheinen. Es hat kaum eine Albuminbindung, keine Leberenzyminduktion oder Inhibition, es treten keine kognitiven Störungen auf, eine Zweimaltagesdosierung und eine rasche Aufdosierung sind möglich. Die renale Clearance ist im Alter um 40 % erhöht. Bedauerlicherweise liegen bislang noch zu wenige Daten über die Anwendung von Levetiracetam bei der Altersepilepsie vor, so daß eine endgültige Positionierung von Levetiracetam im Rahmen der Behandlung der Alters-epilepsie noch nicht möglich ist.

Oxcarbazepin (OXC)

Die pharmakokinetischen Eigenschaften von Oxcarbazepin sind im Vergleich zu Carbamazepin günstiger. Oxcarbazepin wird außerordentlich rasch zu 10,11-dihydroxycarbazepin, seinem Hauptmetaboliten, umgewandelt. Die Proteinbindung des Hauptmetaboliten beträgt 40 %. Die Halbwertszeit von 10,11-dihydroxycarbazepin beträgt 14–26 Stunden bzw. 8 Stunden bei Patienten mit gleichzeitiger Einnahme von enzyminduzierenden Substanzen und ist im Alter verlängert. Die renale Clearance des Hauptmetaboliten korreliert mit der Kreatinin-Clearance. Oxcarbazepin hat eine nur geringe enzyminduzierende Wirkung. Cimetidin und Erythromycin haben keinen Einfluß auf die OXC-Plasmakonzentration, und OXC hat keinen Effekt auf Warfarin.

Hauptnachteil von OXC ist das gegenüber CBZ höhere Risiko einer Hyponatriämie.

Aufgrund der renalen Elimination des Hauptmetaboliten von OXC ist bei renaler Funktionseinschränkung eine Dosisanpassung erforderlich.

Zum Absetzen führende Nebenwirkungen sind nur halb so häufig wie unter CBZ. Dies ist allerdings nicht durch das seltenere Auftreten neurotoxischer Nebenwirkungen, sondern durch selteneres Auftreten eines akuten allergischen Exanthems bedingt. Kognitive Funktionen sind kaum beeinträchtigt, wurden allerdings bei geriatrischen Patienten bisher nicht untersucht. EKG-Veränderungen scheinen unter OXC nicht aufzutreten. Dessenungeachtet sollten Patienten mit atrioventrikulärem Block zweiten oder dritten Grades nicht auf OXC eingestellt werden. Eine Zweimaltagesdosierung wird empfohlen. Bei gleichzeitiger Gabe von Enzyminduktoren ist allerdings wegen der verkürzten Halbwertszeit eine Dreimaltagesdosis zu erwägen. Die Initialdosis beträgt $2 \times 150\text{--}300$ mg/Tag. Die weitere Steigerung soll individuell in 300 mg/Tag-Schritten erfolgen.

Tiagabin (TGB)

Tiagabin weist eine hohe Eiweißbindung auf (96 %) und wird hepatisch über das P-450-3A-Enzymsystem metabolisiert. Der Tiagabinspiegel ist aber zu gering, um andere

Substanzen in relevantem Ausmaß aus ihrer Eiweißbindung zu verdrängen. Es weist eine Halbwertszeit von 7–9 Stunden auf, welches sich bei gleichzeitiger Gabe eines Enzyminduktors auf 2–3 Stunden reduziert. Die kurze Halbwertszeit bedingt eine Dreimaltagesgabe mit konsekutiv erhöhtem Risiko der Non-Compliance.

Bei hepatischer Funktionseinschränkung kommt es zu einer Erhöhung der Halbwertszeit auf 12–16 Stunden und der Notwendigkeit der Adjustierung der Dosis. Eine renale Funktionsstörung bewirkt hingegen keine Änderung der Pharmakokinetik von TGB, so daß keine Dosisanpassung erforderlich ist. Die Pharmakokinetik ist kaum altersabhängig.

Kontrollierte Studien über die Verträglichkeit und Wirksamkeit von TGB bei Altersepilepsie liegen nicht vor. Kardiale und hepatotoxische Nebenwirkungen sind nicht bekannt. Ein Einzelbericht über eine Thrombozytopenie bei Add-on-Therapie liegt vor. Nach dem Absetzen kam es zu einer raschen Normalisierung der Thrombozytenzahl. Auf die mögliche TGB-Induktion eines Status epilepticus non-convulsivus ist zu achten.

Ein wesentlicher Nachteil ist, daß ähnlich dem Lamotrigin die Titrierung nur sehr langsam erfolgen kann. Schmidt et al. 2000 [9] empfehlen beim Erwachsenen, um neurotoxische Nebenwirkungen zu vermeiden, eine Initialdosis von 5 mg/d und danach eine wöchentliche Steigerung um 5 mg/d. Die übliche Erhaltungsdosis beträgt bei Patienten unter enzyminduzierender Medikation 30–50 mg/d (max. 70 mg/d). Bei Patienten, die keine enzyminduzierenden Substanzen einnehmen, liegt die empfohlene Erhaltungsdosis bei 15–30 mg/d.

Topiramamat (TPM)

Die pharmakokinetischen Charakteristika von Topiramamat weisen auf ein nur geringes Interaktionspotential hin. Die Proteinbindung ist mit 9–17 % gering. Die Elimination ist weitgehend renal. Aufgrund der Halbwertszeit von 20–30 Stunden ist eine Zweimaltagesdosis verschreibbar.

Bei normaler renaler Funktion ist eine Dosisanpassung im Alter nicht erforderlich. Bei Verminderung der TPM-Clearance kommt es jedoch zu einer TPM-Akkumulation. Eine Dosisanpassung mit Dosisreduktion um 50 % ist erst bei Abnahme der Kreatinin-Clearance über 40–50 % erforderlich. TPM wird durch Hämodialyse eliminiert. Bei Dialysepatienten sollte eine zusätzliche TPM-Dosis in Höhe der halben Tagesdosis verabreicht werden. Die Hälfte der zusätzlichen Dosis sollte vor Dialysebeginn und die andere Hälfte nach Dialyseende eingenommen werden. Es besteht unter TPM-Therapie ein erhöhtes Risiko für vorwiegend aus Kalziumphosphat bestehende Nierensteine (1,5 % in klinischen Studien). Die meisten Steine gehen von selbst ab (67 %). Hyperkalziurie, Nierensteine in der eigenen oder in der Familienanamnese und Exsikkose stellen potentielle Risikofaktoren dar. Auf eine gerade im Alter häufig vernachlässigte vermehrte Flüssigkeitszufuhr ist unter TPM-Therapie zu achten. Die gleichzeitige Gabe

anderer Carboanhydrase-Inhibitoren (z. B. Diamox) sowie die Gabe von Vitamin C sollten vermieden werden.

Bei schwerer Leberfunktionsstörung kann es zum Anstieg des TPM-Plasmaspiegels kommen (26 %), der allerdings als klinisch nicht relevant angesehen wird. Dessen ungeachtet sollte bei schweren hepatischen Funktionseinschränkungen der Therapiebeginn mit niedrigen Dosen erfolgen und die weitere Titration vorsichtig gestaltet werden.

Hämatologische Nebenwirkungen sind nicht bekannt. Es bestehen keine kardialen Nebeneffekte. Vorsicht ist lediglich bei gleichzeitiger Gabe von Digoxin geboten. Die Bioverfügbarkeit von Digoxin wird durch TPM um 12 % und die maximale Konzentration um 16 % vermindert.

In-vitro-Modelle weisen auf keine Interaktionen zwischen TPM und klassischen Neuroleptika, trizyklischen Antidepressiva, Koffein, Theophyllin und Kumarin hin.

Bisher liegen keine prospektiven Studien zur Wirksamkeit und Verträglichkeit von TPM bei der Altersepilepsie vor.

Als günstig, gerade bei der Therapie der Alters-epilepsie, könnte sich die tierexperimentell nachgewiesene neuroprotektive Wirkung herausstellen.

Die unangenehmste Nebenwirkung, vor allem im Alter, ist die Beeinträchtigung kognitiver Leistungen im Sinne einer Verminderung der Wortflüssigkeit, wobei sowohl die phonematische als auch die semantische Wortflüssigkeit betroffen ist.

Von den meisten Autoren wird auf die Reversibilität der kognitiven Störungen nach der Titrationsphase berichtet. Dem steht die Untersuchung von Martin et al. 1999 [6] (an einem allerdings kleinen Kollektiv) gegenüber, der über eine Zunahme der kognitiven Störungen über einen Zeitraum von vier Monaten berichtet. Kognitive Störungen waren in dieser Studie unter TPM im Vergleich zu GBP und LTG am stärksten ausgeprägt. Langsames Titrieren, Monotherapie und das Vermeiden einer sedierenden Komedikation vermindern das Risiko kognitiver Störungen.

Die unter TPM bekannte mögliche Gewichtsreduktion (durchschnittlich 4,6 % des Ausgangskörpergewichts) kann als Hinweis für das Bestehen einer konsumierenden Erkrankung fehlgedeutet werden. Das Maximum der Gewichtsabnahme wird nach 12–18 Monaten erreicht, danach erfolgt eine Stabilisierung. Die bisher vorhandenen Daten weisen darauf hin, daß die Gewichtsreduktion mit entsprechenden Veränderungen der Lipidwerte, Glukosewerte und des Blutdrucks verbunden ist. Es scheint außerdem zu einer Senkung des Insulinspiegels mit konsekutiver Appetitabnahme zu kommen. Weiters soll eine Interferenz mit Metformin bestehen.

Weitere diagnostische Fehlinterpretationen können durch das Auftreten TPM-induzierter Parästhesien entstehen. Gerade im Alter sind Parästhesien häufig Initialsymptome von Polyneuropathien oder einer arteriellen Verschußkrankheit. Das Absetzen der TPM-Therapie wegen Parästhesien ist nur äußerst selten erforderlich. Die Nervenleitgeschwindigkeit bleibt normal.

Kürzlich wurde auf ein in Einzelfällen auftretendes okuläres Syndrom hingewiesen, das durch Myopie und sekundäres Engwinkelglaukom charakterisiert ist und im ersten Monat nach Therapiebeginn auftritt. Die Patienten berichten über einen plötzlichen Abfall ihrer Sehschärfe und/oder Augenschmerzen. Mit 17. 8. 2001 waren 23 Fälle (22 Erwachsene und 1 Kind) bekannt. Die primäre Maßnahme besteht im sofortigen Absetzen von TPM.

TPM wird zweimal täglich verabreicht. Eine Einmaltdosis wäre denkbar. Die Aufdosierung muß wegen der Gefahr neurotoxischer Nebenwirkungen langsam erfolgen. Empfohlen wird im Alter eine Initialtherapie von 0,5 mg/kg/d. Die weitere Steigerung sollte in 0,5-mg/kg/d-Schritten alle ein bis zwei Wochen stattfinden. Dies bedingt, daß die Zieldosis meist erst nach 6 bis 8 Wochen erreicht werden kann.

Vagusstimulation

Es liegen keine ausreichenden Daten vor, um die Wirksamkeit und Verträglichkeit der Vagusstimulation bei Patienten über dem 65. Lebensjahr beurteilen zu können.

Epilepsiechirurgie

In drei Studien wurde bislang die Wertigkeit der Epilepsiechirurgie bei älteren Patienten untersucht. Die eingeschlossenen Patienten erfüllen jedoch nicht die Definition der Altersepilepsie. Wenngleich bisher auch bei älteren Patienten keine wesentlichen postoperativen Gedächtnisstörungen beschrieben wurden, sollte eine operative Therapie bei Patienten über dem 65. Lebensjahr nur sehr zurückhaltend eingesetzt werden.

Risiko des Absetzens der Antiepileptika im Alter

Nur wenig ist bekannt über das Rezidivrisiko nach Absetzen der chronischen antikonvulsiven Therapie bei der Altersepilepsie. Tallis 1996 weist auf ein Rezidivrisiko von 50 % innerhalb von 2 Jahren hin [10].

Konklusion und Zusammenfassung

- Eine prophylaktische antikonvulsive Therapie nach einem Schlaganfall sowie nach einem provozierten Anfall ist nicht indiziert.
- Eine chronische antikonvulsive Therapie nach einem ersten unprovozierten Anfall ist zu erwägen und von verschiedenen Risikofaktoren für das Entwickeln einer Epilepsie, von sozialen Faktoren, von der Komorbidität und der voraussichtlichen Compliance abhängig zu machen. Wesentlichste Risikofaktoren sind das Auftreten von PLEDS und der CT (MRI)-Nachweis „verbleibender Gewebeinseln“ im Infarktareal.
- Nach einem zweiten unprovozierten Anfall sollte man nur ausnahmsweise auf eine chronische AED-Therapie verzichten.
- Die Monotherapie ist der Polytherapie vorzuziehen.
- Die derzeitige Datenlage erlaubt es aufgrund des Fehlens von placebokontrollierten, prospektiven, randomisierten

Doppelbildstudien nicht, verlässliche therapeutische Empfehlungen abzugeben.

Die Wahl des Antiepileptikums hat weitgehend individuell zu erfolgen und sich neben den pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Eigenschaften der einzelnen AEDs (einschließlich deren Verhalten im Alter) an den aus den Erwachsenenstudien extrapolierten Daten, an der Komorbidität und der konkomittierenden Pharmakotherapie des Patienten zu orientieren.

Die folgenden Empfehlungen versuchen, diese Vorgaben zu berücksichtigen, stellen aber gleichzeitig eine teilweise subjektive Einschätzung der Autoren dar:

- a) Grundsätzlich sollte bei der Altersepilepsie niedriger dosiert werden (ca. 20–30 %), und es sollten längere Dosisintervalle eingehalten werden.
- b) Therapieempfehlung bei fehlender Komorbidität (in Klammern ist der jeweilige potentielle Hauptnachteil angeführt):
 - Mittel erster Wahl
 - CBZ (OXC), GBP, VPA sowie LTG (bei fehlender Notwendigkeit der raschen Aufdosierung)
 - Mittel zweiter Wahl
 - TPM (kognitive Störungen)
 - PHT (nichtlineare Pharmakokinetik)
 - TGB (Dreimaltagesdosis)
 - LEV (zu wenig Erfahrungen)
 - Mittel dritter Wahl (nach Möglichkeit zu vermeiden)
 - PB, PRM (kognitive Störungen)
 - FBM (potentielle Hämato- und Hepatotoxizität)
 - VGB (Gesichtsfelddefekte)
- c) Therapieempfehlungen bei internistischen Erkrankungen:
 - Herzrhythmusstörungen höheren Grades
 - Vermeide CBZ und ev. OXC sowie PHT
 - Alle anderen AEDs können oral eingesetzt werden
 - Relevante Hepatopathien
 - Vorsicht bei: CBZ, OXC, PHT, PB, PRI, TGB, TPM, VPA, ev. LTG
 - Empfohlen: GBP, ev. LEV
 - Relevante renale Insuffizienz
 - Empfohlen: CBZ, OXC, VPA, TGB
 - Bei den anderen AEDs ist eine Dosisanpassung erforderlich.

- Osteoporose
 - Vermeide enzyminduzierende AEDs wie PHT, VPA, CBZ, PB, PRM
- Komplexe Polypharmakotherapie
 - Empfohlen GBP, LEV, ev. LTG, ev. TGB, ev. TPM

Literatur

1. Brodie M, Overstall P, Giorgi L. The UK Lamotrigine Elderly Study Group. Multicentre, double-blind, randomised comparison between lamotrigine and carbamazepine in elderly patients with newly diagnosed epilepsy. *Epilepsy Res* 1999; 37: 81–7.
2. Craig I, Tallis R. Impact of valproate and phenytoin on cognitive function in elderly patients: Results of a single-blind randomised comparative study. *Epilepsia* 1994; 35: 381–90.
3. Tallis R, Easter D, Craig I. Multicentre trial of sodium valproate and phenytoin in elderly patients with newly diagnosed epilepsy (abstract). *Age Ageing* 1994; 23: 5.
4. Ramsay RE, Rowan AJ, Slater JD, Collins J, Nemire R, Otitz WR and the VA Cooperative Study Group. Effect of age on epilepsy and its treatment: results from the VA Co-operative study (abstract). *Epilepsia* 1994; 35 (Suppl 8): 91.
5. Read C, Stephen L, Stolarek I, et al. Cognitive effects of anticonvulsant monotherapy in elderly patients: a placebo controlled study. *Seizure* 1998; 7: 159–62.
6. Martin R, Meador KI, Turrentine L, Faught E, Sinclair K, Kuzniecky R, Gilliam F. Comparative cognitive effects of carbamazepine and gabapentin in healthy senior adults. *Epilepsia* 2001; 42: 764–71.
7. Scheuer M. Drug treatment in the elderly. *Epilepsy* 1997; 106: 1211–9.
8. Walker R, Sander J. Antiepileptic drugs in the elderly: the place of gabapentin. *Rev Contemp Pharmacother* 1996; 7: 227–32.
9. Schmidt D, Gram L, Brodie M, Krämer G, Perrucca E, Kälviäinen R, Elger C. Tiagabin in der Epilepsitherapie – eine klinische Übersicht mit Orientierungshilfen für den verordnenden Arzt. *Epilepsy Res* 2000; 41: 245–51.
10. Tallis RC. Treatment of epilepsy in the elderly patient. In: Shorvon S, Dreifuss F, Fish D (eds). *The treatment of epilepsy*. Blackwell Science, Oxford, 1996; 227–37.

Übersichtsarbeiten

- Berns I, Dickinson G, Hooper W, Eadie M. Anticonvulsant therapy in aged patients. Clinical pharmacokinetic considerations. *Drugs & Aging* 1997; 10: 278–89.
- Faught E. Epidemiology and drug treatment of epilepsy in elderly people. *Drugs & Aging* 1999; 15: 255–69.
- Krämer G (Hrsg). *Epilepsien im höheren Lebensalter. Klinik und Besonderheiten der Pharmakotherapie*. Thieme Verlag, Stuttgart, 1998.
- Mamoli B. New antiepileptic drugs: therapeutic aspects in the elderly. In: Stefan H, Krämer G, Mamoli B (eds). *Challenge Epilepsy – New Antiepileptic Drugs*. Blackwell Science, Berlin, 1998.
- Ramsay R, Pryor F. Epilepsy in the elderly. *Neurology* 2000; 55: 9–14.
- Rowan A. Reflections on the treatment of seizures in the elderly population. *Neurology* 1998; 51: 28–33.
- Sirven J. Acute and chronic seizures in patients older than 60 years. *Mayo Clin* 2001; 76: 175–83.
- Stephen L, Brodie M. Epilepsy in elderly people. *Lancet* 2000; 355: 1441–6.
- Willmore L. Antiepileptic drug therapy in the elderly. *Pharmacol Ther* 1998; 78: 9–16.

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

[Bilddatenbank](#)

[Artikeldatenbank](#)

[Fallberichte](#)

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)