

Differentialdiagnose und Therapie der Epilepsie im Alter

G. Hagemann, O. W. Witte

Klinik für Neurologie, Friedrich-Schiller-Universität, Jena

Zusammenfassung

Epilepsien sind häufige Erkrankungen des höheren Lebensalters und können erhebliche gesundheitliche und psychosoziale Folgen nach sich ziehen. Sie stellen sich klinisch oft unspezifischer dar als bei jüngeren Menschen und können differentialdiagnostisch schwer von anderen Bewusstseinsstörungen abzugrenzen sein. Anfälle bei älteren Menschen lassen sich in der Regel medikamentös schon mit relativ niedrigen Dosierungen gut behandeln. Eine frühe Entscheidung zu einer oft dann lebenslangen Therapie kann zur Vermeidung von Folgeschäden sinnvoll sein. Da die Effektivität der verschiedenen Antikonvulsiva ähnlich ist, richtet sich die spezifische Medikamentenwahl nach dem Nebenwirkungsprofil und den Begleiterkrankungen bzw. der Begleitmedikation der Patienten. Die stark sedierenden Substanzen Phenobarbital und Primidon sollten nicht mehr de novo eingesetzt werden. Die Pharmakokinetik und -dynamik ist im Alter verändert und kann zu vermehrten Nebenwirkungen und Interaktionen führen. Aufgrund des günstigen Nebenwirkungsprofils und der geringen Interaktionen mit anderen Medikamenten spricht viel für den frühen Einsatz der neueren Antikonvulsiva. Prospektive Daten sind hierzu allerdings bislang nicht ausreichend vorhanden. Eine generelle Empfehlung für eine Substanz kann man daher zur Zeit nicht aussprechen und weitere Studienergebnisse bleiben abzuwarten. Unbedingt notwendig ist eine umfassende Aufklärung der Patienten und ihrer Angehörigen über die Notwendigkeit zur Behandlung und mögliche Nebenwirkungen und Komplikationen.

Schlüsselwörter: Epilepsie, Altersepilepsie, Medikation, Interaktion, neue Antikonvulsiva

Differential Diagnosis and Therapy of Epilepsy in the Elderly

G. Hagemann, O. W. Witte

Abstract

Epilepsy is common in the elderly and may cause severe sequelae in terms of consecutive comorbidity and psychosocial implications. The clinical picture of epileptic seizures is less specific in the elderly and it can be difficult to differentiate seizures from other episodes with confusion or inattention. Seizures in the elderly respond well to anticonvulsant treatment with the need of only relatively low dosages. In order to avoid severe complications, a decision for an early and lifelong treatment can be necessary. As the anticonvulsant properties of the different drugs are very similar, the choice of treatment depends mainly on the specific side effects and the comorbidity and comedication of the individual patient. Phenobarbital and Primidone, which cause severe sedation, should be avoided. The pharmacokinetic and -dynamic can change considerably in the senium and increase the likelihood of side effects and drug interactions. The novel antiepileptic drugs have an advantageous side effect profile and cause little interaction, which make them a hopeful alternative to the established anticonvulsants. However, up to now, there is a paucity of prospective studies and no clear recommendation can be given on the use of any specific drug. For the sake of good compliance, the patient and their relatives need to be fully informed about the necessity of treatment and possible side effects and complications.

Key words: epilepsy, elderly, medication, interaction, new anticonvulsant drugs

© Hippocampus Verlag 2006

Einleitung

Die Inzidenz von akuten symptomatischen Anfällen, Epilepsien und Status epilepticus hat einen deutlichen Häufigkeits-

gipfel im höheren Lebensalter. Dies liegt einerseits an einer Zunahme der Häufigkeit von zu Grunde liegenden Erkrankungen wie zerebrovaskulären Ereignissen und degenerativen Prozessen, aber auch an einer Zunahme der Epilepsie-

häufigkeit per se. Die zu erwartende Bevölkerungsentwicklung betont diesen Effekt und führt dazu, dass immer mehr ältere Menschen an einer Epilepsie leiden. Hieraus ergibt sich eine an Bedeutung zunehmende medizinische und insbesondere auch sozioökonomische Herausforderung.

Anfälle und Epilepsien bei älteren Menschen unterscheiden sich in verschiedenen Aspekten von Anfallsleiden in jüngeren Lebensjahren. Sie zeigen oft eine andere, teils sehr diskrete Klinik und sind damit schwieriger zu diagnostizieren, haben andere Ursachen und erfordern eine vorsichtiger Vorgehensweise bei der medikamentösen Einstellung. Dies liegt an der hohen Komorbidität mit konsekutiver Komedikation, aber auch an Besonderheiten der Pharmakokinetik und -dynamik. Auch die psychosozialen Folgen der Anfälle stellen sich für ältere Menschen anders dar und schließlich ist die Mortalität durch Anfälle in höherem Lebensalter deutlich erhöht. Dieser Übersichtsartikel greift einige dieser Aspekte auf und möchte helfen, die Diagnose und Therapie der Anfälle im höheren Lebensalter zu erleichtern.

Epidemiologie

Der Anteil der über 60-Jährigen an der Gesamtbevölkerung steigt stetig. Sind derzeit nur ca. 21% der Einwohner Deutschlands über 60, gehen Schätzungen des Statistischen Bundesamtes davon aus, dass im Jahr 2030 bereits mehr als ein Drittel (34,4%) der Bevölkerung älter als 60 Jahre ist und 7,3% sogar über 80 Jahre alt sein werden. Gleichzeitig ist die Inzidenz sowohl für akute symptomatische epileptische Anfälle als auch für eine Epilepsie (mind. 2 nicht provozierte Anfälle) im Alter deutlich erhöht. Liegt die Inzidenz für eine Epilepsie in der Gesamtbevölkerung derzeit noch bei ca. 46/100.000, so wird die Inzidenz auf 90/100.000 in der Gruppe der 65- bis 69-Jährigen und sogar auf über 150/100.000 bei den über 80-Jährigen geschätzt [30, 40]. Legt man die Berechnungen des Statistischen Bundesamtes zu Grunde, bedeutet dies bis zum Jahr 2010 für Deutschland, dass jährlich mit ca. 32.000 Neuerkrankungen in der Gruppe der größer 60-Jährigen zu rechnen ist und hiervon sogar 6.230 älter als 80 Jahre sein werden. Hinzu kommen noch die akuten symptomatischen Anfälle, die ebenfalls mit einer geschätzten Inzidenz von >100/100.000 Einwohnern in höherem Lebensalter auftreten [2].

Klinik

Die Manifestationsformen von epileptischen Anfällen im Alter sind grundsätzlich verschieden von den typischerweise bei jüngeren Menschen auftretenden Anfällen. Es überwiegen ganz deutlich fokale, also mutmaßlich von einer Stelle im Gehirn ausgehende Anfälle, die bei älteren Menschen meist mit Bewusstseinsstörung als komplex fokale Anfälle auftreten [17]. Diese Anfälle können sich sekundär über das gesamte Gehirn ausbreiten. Primär generalisierte Anfälle hingegen sind im Alter seltener. Eine typische temporale Aura wird selten beschrieben. Dies liegt nicht zuletzt daran, dass die meisten Anfälle bei älteren Patienten im Frontallap-



Abb. 1: A: EEG einer 82-Jährigen Pat., die somnolent, verwirrt und mit einer Aphasie gefunden wurde. Es zeigt sich auf einer langsamen Hintergrundaktivität nahezu kontinuierlich eine rhythmische, mit einer Frequenz von 3/s auftretende Aktivität mit sharp waves und sharp-slow-wave-Komplexen, die deutlich frontal und meist rechts betont sind und Generalisierungstendenz zeigen. Nach insgesamt 3 g Valproinsäure keine deutliche Veränderung der Aktivität (nicht gezeigt) B: nach Applikation von zusätzlich 6 g Lorazepam Sistieren der iktualen Aktivität mit jetzt fast kontinuierlichem Theta-Rhythmus und Beta-Überlagerung. Intermittierend traten noch einzelne fokale sharp waves rechts frontotemporal auf. Ursache der Symptomatik war eine virale Meningoenzephalitis ohne Erregernachweis. Die Pat. erholte sich komplett unter einer Medikation von Valproinsäure und Levetiracetam.

pen beginnen [9]. Die Vorboten sind daher oft diffus, werden als unspezifisches vages Gefühl oder Schwindel beschrieben und sind differentialdiagnostisch wenig hilfreich. Auch Automatismen treten seltener auf. Somit kann der ganze Anfall durch Verwirrtheit gekennzeichnet sein, die auch noch lange postiktal anhalten kann. Hierdurch kann letztlich eine scharfe Trennung von einzelnen Anfällen erschwert oder unmöglich sein, und akute und subakute Bewusstseinsstörungen müssen immer auch an Anfälle bzw. einen nicht konvulsiven Status epilepticus (NCSE) denken lassen. Dieser ist klinisch nicht von anderen Bewusstseinstörungen, Psychosyndromen oder Verwirrtheits-, bzw. Agitiertheitszuständen zu unterscheiden und lässt sich am sichersten durch ein EEG diagnostizieren (Abb. 1).

Das Risiko, im Alter einen (konvulsiven) Status epilepticus (SE) zu erleiden, ist um das 5–10-fache erhöht [18]. Dieser ist gekennzeichnet durch einen länger als 30 Minuten anhaltenden Anfall oder schnell aufeinander folgende Anfälle, ohne dass das Bewusstsein wiedererlangt wird. Überzufällig häufig stellt ein Status epilepticus auch die Erstmanifestation einer Altersepilepsie dar. Man schätzt, dass jeder dritte symptomatisch konvulsive Anfall im Alter primär als Status epilepticus auftritt. Die Morbidität und auch die Mortalität des SE im Alter ist deutlich erhöht. Dies erforderte eine zeitnahe Diagnosestellung und adäquate Therapie auf einer Intensivstation.

Ätiologie und Diagnostik

Die notwendige Diagnostik bei Epilepsien bzw. Anfällen in höherem Lebensalter unterscheidet sich nicht grundsätzlich von der bekannten Vorgehensweise bei jüngeren Patienten. Bei der sorgfältigen Anamnese, idealerweise ergänzt durch eine Fremdanamnese, ist ein besonderes Augenmerk auf die Medikation zu richten. Eine klinisch-neurologische Untersuchung ist selbstverständlich. Bei der Labordiagnostik sollte auch an Alkohol und andere Intoxikationen gedacht werden. Eine zerebrale bildgebende Diagnostik mit CT oder besser MRT ist anzustreben. Selbstverständlich ist ein EEG, evtl. sogar ein Video-EEG notwendig. Auch nach intensiver Diagnostik lässt sich die Ursache für eine Epilepsie im Alter in ca. 45% der Fälle nicht sicher klären.

Die am häufigsten nachgewiesene Ursache ist ein Schlaganfall. Dies gilt für ca. 30–40% [6, 19, 32]. Die Frage, wie häufig Epilepsien nach Schlaganfällen auftreten, ist schwieriger zu beantworten. Hierzu gibt es wenige methodisch zufriedenstellende prospektive Untersuchungen, und es erfolgt oft keine Trennung zwischen Ischämie und Blutung [19]. Die Häufigkeitsangaben für das Auftreten von Spätanfällen nach einem Schlaganfall im Alter schwanken entsprechend und liegen zwischen 3–19% [35].

Weitere häufige Ursachen von Anfällen im Alter sind Hypoglykämien, andere metabolische Störungen, Schädel-Hirn-Traumata und Tumore. An Häufigkeit zunehmend sind auch Anfälle und Epilepsien bei Demenzen einschließlich des Morbus Alzheimer. Aufgrund der allgemeinen Bevölkerungsentwicklung wächst auch diese Risikogruppe kontinuierlich. Prospektive Studien gehen von einem bis zu 10-fach erhöhten Risiko für das Entstehen einer Epilepsie bei Demenzkranken aus [28].

Etwa 50% der älteren Menschen sind mit einer bekannten Epilepsie gealtert und diese ist bereits seit jüngeren Jahren oder sogar lebenslang bekannt. Dies lässt sich meist anamnestisch/fremdanamnestisch oder durch ältere Unterlagen klären und muss bei der Planung der Diagnostik und der Therapie berücksichtigt werden. Auch bei dieser Patientengruppe ergeben sich möglicherweise notwendige Änderungen der Therapie aufgrund von Nebenwirkungen oder Interaktionen mit der wahrscheinlicher werdenden Begleitmedikation.

Differentialdiagnostik

Anfälle müssen abgegrenzt werden von anderen neurologischen, aber auch nicht-neurologischen Episoden, die mit Bewusstseinsstörungen einhergehen. Hierzu gehören Synkopen, transitorisch ischämische Attacken, zerebrale Infarkte, Transiente Globale Amnesien, episodischer Schwindel, Medikamentennebenwirkungen, Intoxikationen und seltener Migräneattacken oder eine Narkolepsie. Auch ein Infekt mit beginnender Sepsis kann zu einem Verwirrheitszustand führen, der klinisch nicht von einem komplex fokalen Anfall zu unterscheiden ist und auch durch einen Anfall oder einen NCSE bedingt sein kann. Nach fokalen motorischen Anfällen oder sekundär generalisierten Anfällen sind Todd'sche Paresen bei älteren Patienten häufiger und länger anhaltend als bei Jüngeren. Dies kann die Abgrenzung von einer frischen zerebralen Ischämie erschweren. Hier hilft meist eine Fremdanamnese mit detaillierter Beschreibung der Initialereignisse, z. B. mit iktalen motorischen Entäußerungen, eindeutig weiter. Die Abgrenzung von Synkopen kann schwierig bis unmöglich sein, insbesondere, wenn diese als konvulsive Synkopen auch mit motorischen Entäußerungen einhergehen [27]. Auch psychogene Anfälle sind keine Seltenheit bei älteren Menschen [16, 26]. In einer Studie wurden 50% der Episoden, bei denen ein Anfall vermutet wurde, letztlich als psychogen eingeordnet. Dies zeigt, dass unbedingt eine Diagnosesicherung erfolgen muss, bevor man mit potentiell nebenwirkungsträchtigen Medikamenten behandelt.

Therapeutisches Vorgehen

Ein einzelner akut aufgetretener Anfall mit einer eindeutig identifizierbaren Ursache erfordert keine antikonvulsive Therapie. Stattdessen muss die Grundkrankheit adäquat diagnostiziert und therapiert werden. Anders ist die Situation bei Anfällen, für die sich keine Auslöser aufdecken lassen. Das Rezidivrisiko nach einem ersten Anfall im Alter ist nach einer prospektiven Studie mit ca. 90% so hoch, dass eine medikamentöse Therapie auch nach einzelnen Anfällen sinnvoll sein kann [32]. Bei rezidivierenden Anfällen ist das grundsätzliche therapeutische Ziel immer Anfallsfreiheit mit möglichst geringen bzw. fehlenden Nebenwirkungen, um die Lebensqualität in vollem Umfang zu erhalten. Die meisten Anfälle in dieser Population lassen sich erfreulicherweise medikamentös gut beeinflussen. Dieses Ziel zu erreichen, ist dennoch bei älteren Menschen oft schwieriger als bei tendenziell gesünderen jungen Patienten. Dies liegt unter anderem an der hohen Komorbidität und der konsekutiv notwendigen Einnahme von parallel bis zu 10 weiteren Medikamenten. Allein dies führt zu Nebenwirkungen und provoziert Arzneimittelinteraktionen [3].

Diesen Problemen kann man primär durch eine sorgfältige Aufklärung der Patienten und auch der Angehörigen oder betreuenden Personen begegnen. Nur wenn man Verständnis für die Notwendigkeit der Medikation schafft, kann man auch mit einer ausreichenden Compliance und ggf. Toleranz von transienten oder permanenten Nebenwirkungen rech-

nen. Die spezifischen, für das gewählte Medikament typischen Nebenwirkungen müssen hierbei explizit erwähnt werden, um Fehlreaktionen oder Absetzen zu vermeiden. In Anbetracht der hohen Rezidivwahrscheinlichkeit sollte auch frühzeitig darauf hingewiesen werden, dass es sich um eine Dauer – d. h. oft lebenslange – Therapie handelt.

Allgemeine Besonderheiten der Pharmakotherapie

Im höheren Lebensalter kommt es typischerweise zu Veränderungen von verschiedenen Organsystemen, die eine veränderte Pharmakokinetik und -dynamik nach sich ziehen und einen erheblichen Einfluss auf eine antikonvulsive Therapie haben können [12]. Während die verminderte Resorption im Magen-Darmtrakt meist keine klinische Relevanz hat, spielt die verminderte Leberaktivität und Nierenfunktion eine deutliche Rolle. Einerseits kommt es in der Leber zu einer verminderten Metabolisierung der Medikation, andererseits aber auch zu einer verminderten Proteinsynthese. Da verschiedene Antikonvulsiva (insbesondere Valproinsäure und Phenytoin) in erheblichem Umfang an Protein gebunden sind, können diese hierdurch vermehrt renal ausgeschieden werden. Hingegen führt die verminderte Nierendurchblutung und Creatinin-clearance im Alter zu einer Reduktion der Ele-

mination und damit zu einer Kumulation von überwiegend über die Niere ausgeschiedenen Substanzen. Topiramamat, Levitiracetam, Pregabalin und insbesondere Gabapentin müssen daher in der Dosierung evtl. nach der Creatinin-clearance angepasst werden. Eine weitere Rolle spielt die verminderte Muskelmasse mit Gewebeproteinreduktion. Dies kann ebenfalls zu einer erhöhten Ausscheidung der Medikation und zu unvorhergesehen empfindlicheren Reaktionen auf Dosissteigerungen führen.

Zu beachten sind ferner Arzneimittelinteraktionen, die sich in Zusammenhang mit notwendiger Komedikation ergeben können. So kann es z. B. aufgrund von enzyminduzierenden Antikonvulsiva zum Wirkverlust von ebenfalls über die Leber metabolisierten Medikamenten, z. B. oralen Antikoagulantien, kommen.

Es gibt aber auch ausreichend Hinweise, dass das alternde Gehirn sensibler auf Pharmaka reagiert und selbst bei gleicher Dosierung und gleichen Serumspiegeln vermehrt Nebenwirkungen auftreten können (Abb. 2) [13]. Auch wenn die geringste wirksame Dosis bei älteren Patienten ebenfalls niedriger liegt, so scheint dies doch zu einem deutlich schmaleren therapeutischen Fenster zu führen. Insgesamt wird geschätzt, dass die Nebenwirkungsrate bei einer medikamentösen Therapie im Alter um den Faktor 2–3 höher ist als bei jüngeren Patienten.

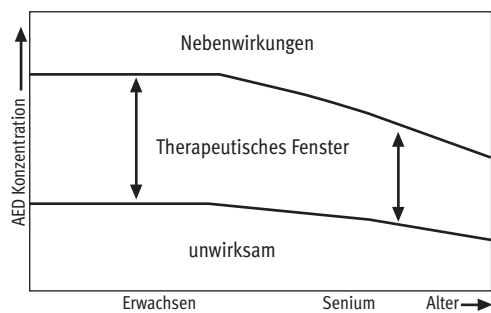


Abb. 2: Darstellung der Altersabhängigkeit des therapeutischen Fensters. Die untere Kurve kann als minimal antikonvulsive Konzentration, die obere als maximal tolerierte Dosis interpretiert werden. Im Alter liegen diese Grenzen deutlich enger zusammen (nach [4]).

Konkrete Pharmakotherapie

Die älteren Antikonvulsiva (Carbamazepin, Phenobarbital, Phenytoin, Primidon und Valproat) zeigen alle eine relativ gute Wirksamkeit sowohl gegen fokale als auch sekundär generalisierte Anfälle bei älteren Patienten [24, 25]. Ihr Nebenwirkungsspektrum lässt es allerdings kaum zu, dass man sie als Erste-Wahl-Medikament für diese Altersgruppe von Patienten ansieht. Primidon und Phenobarbital (zu dem Primidon abgebaut wird) haben deutlich sedierende und kognitive Effekte, die man unbedingt zum Wohle der Patienten vermeiden sollte. Phenytoin hat weniger Nebenwirkungen und wurde nach einer amerikanischen Untersuchung in Altenheimen am häufigsten von allen Antikonvulsiva verschrieben [11, 15]. Phenytoin hat aber nicht nur eine hohe Eiweißbindung, sondern zeigt auch eine nicht-lineare Kinetik, da die für den Abbau zuständigen Isoenzyme des P450-Systems in der Leber sättigbar sind. Diese Sättigung kann bei älteren Menschen durchaus im angestrebten therapeutischen Fenster auftreten und zu unvorhersagbaren Serumkonzentrationsanstiegen führen (Abb. 3). Eine rezente amerikanische Studie an älteren Heimbewohnern ergab, dass trotz unveränderter Dosierungen die Phenytoin-Serumspiegel deutlichen Schwankungen unterworfen waren [5]. Diese Faktoren führen einerseits dazu, dass man Phenytoin im Alter um ca. 20% niedriger dosieren sollte und auch einen 10–20% niedrigeren Serumspiegel anstreben sollte (wenn man es überhaupt in Erwägung ziehen muss). In jedem Fall müssen Dosissteigerungen viel vorsichtiger und unter häufigen Kontrollen unternommen werden. Eine erhebliche Rolle spielt auch die Enzyminduktion in der Leber, die zu einer

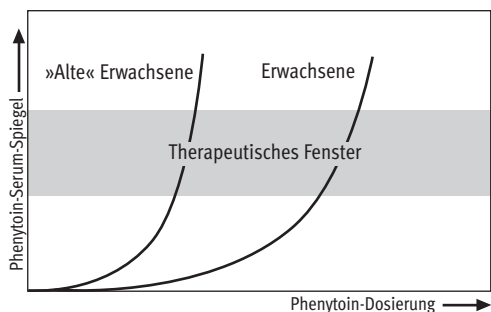


Abb. 3: Darstellung der nicht-linearen Kinetik von Phenytoin. Bei älteren Menschen liegt der Übergang von einer linearen zu einer nicht-linearen Kinetik bei niedrigen Dosierungen und bereits im therapeutisch angestrebten Bereich. Folge sind unvorhersehbare Spiegelsteigerungen bei nur leichten Dosisanpassungen.

Reihe von Interaktionen mit gerade im Alter oft notwendigen Komedikamenten führen.

Carbamazepin hat eine lineare Kinetik, ist aber ein starker Induktor von P-450-Isoenzymen. Hierdurch kann es zu erheblichen Interaktionen mit anderen Medikamenten kommen, die sich sowohl in schnellerem als auch langsamerem Abbau widerspiegeln können. Hyponatriämien treten bei älteren Patienten unter CBZ häufiger auf, sind aber meist asymptomatisch [38].

Valproat hat auch im Alter ein günstiges Nebenwirkungsprofil. Häufigstes Problem stellt hierbei der Tremor dar, der bei älteren Menschen gehäuft auftretende andere Tremorformen akzentuieren kann und gelegentlich zum Absetzen bzw. zur Umstellung der Medikation zwingt.

Einige der sogenannten »neueren Antikonvulsiva« gelten als potent antikonvulsiv, nebenwirkungsarm, und zeigen keine Enzyminduktion und keine Interaktionen mit anderen Medikamenten. Aus theoretischen Erwägungen sollten sie damit deutlich besser zur Therapie von Anfällen im Alter geeignet sein als die vertrauteren älteren Substanzen. Leider gibt es hierzu wenige prospektive Untersuchungen [21, 22]. Studien in England bei über 65-Jährigen konnten zeigen, dass Lamotrigin im Vergleich zu Carbamazepin effektiver ist und gleichzeitig weniger Nebenwirkungen verursacht. In dieser prospektiv und doppelblind angelegten Studie brachen im Lamotriginarm deutlich weniger Patienten die Studie ab [7]. Zu einem ähnlichen Ergebnis kam auch eine Subanalyse einer Studie, die Lamotrigin im Vergleich zu Carbamazepin als erste Monotherapie bei fokalen und sekundär generalisierten Anfällen testete [7, 8]. In einer großen, ca. 600 Patienten einschließenden, prospektiven Studie an amerikanischen Veterans Affairs Medical Centers wurde eine Behandlung von Gabapentin und Lamotrigin im Vergleich zu Carbamazepin getestet. Hier wurde bei ähnlicher Wirksamkeit ein deutlich günstigeres Nebenwirkungsprofil von Gabapentin und insbesondere Lamotrigin gefunden, was sich durch ein längeres Verbleiben in der Studie ausdrückte [34]. Dies überzeugt insbesondere auch, da Carbamazepin mit 600 mg/d relativ niedrig dosiert war und gegen 1.500 mg Gabapentin/d bzw. 150 mg Lamotrigin/d getestet wurde. Die Studie war allerdings nicht ausreichend angelegt, um auch eine bessere Wirksamkeit statistisch belegen zu können.

Für die anderen neueren Substanzen liegen nur offene oder kleine Studien bzw. Fallberichte vor. Sowohl für Levetiracetam, Topiramate als auch zusätzlich für Gabapentin sind vielversprechende Untersuchungen mit guter Wirksamkeit bei günstigem Nebenwirkungsprofil publiziert [1, 14, 29]. Auch in diesen Studien deutet sich an, dass im Alter möglicherweise geringere Dosen ausreichend sind, um Anfallsfreiheit zu erreichen. Für Oxcarbazepin liegen bislang ebenfalls nur unzureichende Untersuchungen vor. Oxcarbazepin führt zu weniger Nebenwirkungen, geringerer Enzyminduktion und damit auch geringeren Interaktionen als CBZ, eine höhere Tolerabilität im Alter konnte bislang aber nicht belegt werden [20, 31]. Häufig ist eine deutliche Hyponatriämie mit Werten auch unter 125 mmol/l [20]. Die klinische Signifikanz dieser Veränderung ist unklar, es sollte aber eine Neu-

einstellung bei bereits bestehender Hyponatriämie oder Diuretikaeneinnahme vermieden werden [38].

Die Kosten für eine antikonvulsive Therapie mit neueren Medikamenten erscheinen auf den ersten Blick deutlich höher als bei konventionellen Substanzen. Diese Sicht relativiert sich aber, wenn die Patientenzufriedenheit und Lebensqualität sowie auch die Folgekosten durch sekundär bedingte Arzt- und Krankenhauskosten mit berücksichtigt werden. Auch wenn bislang keine ökonomische Studie einen Vorteil für die neueren Substanzen nachweisen konnte, so ergeben sich hier doch nur noch geringe Differenzen [33, 41]. Untersuchungen speziell für ältere Patienten liegen diesbezüglich allerdings noch nicht vor.

Knochenstoffwechsel

Es ist inzwischen bekannt, dass das Risiko für eine Fraktur bei älteren Menschen, die Antikonvulsiva einnehmen, verdoppelt ist [39]. Dies liegt neben dem erhöhten Sturzrisiko auch an den je nach Medikament erheblichen Auswirkungen der antikonvulsiven Therapie auf den Knochenstoffwechsel [37]. Dies fand lange Zeit zu wenig Beachtung. Die negative Beeinflussung des Knochenstoffwechsels wird bei den enzyminduzierenden Medikamenten durch einen gestörten Vitamin-D-Stoffwechsel begründet, der sich aber interessanterweise für Carbamazepin nicht nachweisen ließ [10]. Umgekehrt ist auch für Valproat, einen Enzyminhibitor, ein negativer Effekt auf die Knochendichte belegt. Hier nimmt man ebenso wie für CBZ an, dass es einen direkten Effekt auf das Knochengewebe gibt. Systematische Untersuchungen zur Osteoporosehäufigkeit unter den neueren Substanzen liegen bislang nicht vor. Da der Mechanismus, der zur verminderten Knochendichte führt, nicht ausreichend verstanden ist, kann man nicht einfach annehmen, dass diese Substanzen als nicht-Enzyminduktoren keinen Einfluss auf das Knochenwachstum haben werden.

In der Praxis sollte, zumindest bei älteren Patienten, die langjährig mit Antikonvulsiva therapiert wurden, die Knochendichte untersucht werden. Dies erlaubt eine Einschätzung des Frakturrisikos. Methodisch sind die Dual-X-Ray-Absorptiometrie (DXA) oder eine quantitative Computertomographie möglich. Bei pathologischen Werten kann man therapeutisch neben ausreichender Sonnenlichtexposition eine Substitution von Calcium und, evtl. in Rücksprache mit einem Knochenspezialisten, eine Therapie mit Biphosphonaten vornehmen.

Psychoziale Folgen

Die Konsequenzen, die sich aus der Diagnose einer Epilepsie im Alter bzw. auch eines einzelnen epileptischen Anfalls im Alter ergeben, sind gravierend. Zum Einen hat bereits das Ereignis an sich ein hohes Risiko im Sinne von Komorbidität und Mortalität. Ältere Menschen leben häufiger allein, sind oft unbeobachtet und sind immobiler. Nach einem Sturz sind sie nicht nur durch die bereits angesprochene Fraktur- neigung gefährdet, sondern auch durch Hilflosigkeit bei Im-

mobilisation mit den Risiken der Unterkühlung, einer stillen Aspiration und weiterer Sekundärschäden, z. B. durch Nichteinnahme von wichtiger Medikation. Sie neigen auch aufgrund der Angst vor weiteren Anfällen zur weiteren Isolation und einem sozialen Rückzug und leiden in der Folge oft an Depressionen. Relevante Depressionen können und sollten medikamentös behandelt werden [36]. Die prokonvulsiven Effekte der Antidepressiva werden hierbei meist überschätzt und sollten nicht zu einem Verzicht auf eine antidepressive Therapie führen. Diese Effekte sind dosisabhängig und treten vornehmlich bei trizyklischen Substanzen und hier auch meist erst bei hohen Dosen auf. Neuere Antidepressiva aus der Gruppe der selektiven Serotoninwiederaufnahmehemmer (SSRI) und auch die selektiven Monoaminooxidasehemmer sind hier vorteilhaft. Zu bedenken ist, dass viele dieser Substanzen und auch das oft von Patienten favorisierte (und möglicherweise gar nicht erwähnte) Johanniskraut über eine Enzyminduktion zu Arzneimittelinteraktionen und verminderten Serumspiegeln der Antikonvulsiva führen kann. Das KFZ-Fahrverbot, an das auch bei älteren Menschen immer gedacht werden muss, kann den Prozess der Isolation beschleunigen. Oft gibt ein Anfall in höherem Lebensalter den Ausschlag, dass die aktive Teilnahme am Straßenverkehr für immer aufgegeben werden muss. Auch wenn bislang nicht gezeigt werden konnte, dass die Langzeitprognose der Epilepsie durch den frühen Einsatz von Medikamenten verbessert wird, spricht doch bei älteren Menschen vieles für den sofortigen Beginn einer Medikation nach Diagnosesicherung und evtl. auch nach einem ersten Anfall [6, 23]. Dies ist zum einen die hohe Rezidivwahrscheinlichkeit und zum anderen die angesprochenen erheblichen medizinischen und psychosozialen Folgen. Eine umfassende frühe Aufklärung und kontinuierliche unterstützende Betreuung der Patienten und deren Angehörigen bzw. Betreuer kann hier insgesamt helfen, mit der Erkrankung leichter umzugehen und somit die psychosozialen Folgen mildern.

Literatur

- 1 Alsaadi TM, Koopmans S, Apperson M, Farias S: Levetiracetam monotherapy for elderly patients with epilepsy. *Seizure* 2004; 13: 58-60
- 2 Annegers JF, Hauser WA, Lee JR, Rocca WA: Incidence of acute symptomatic seizures in Rochester, Minnesota, 1935-1984. *Epilepsia* 1995; 36: 327-333
- 3 Arroyo S, Kramer G: Treating epilepsy in the elderly: safety considerations. *Drug Saf* 2001; 24: 991-1015
- 4 Bergey GK: Initial treatment of epilepsy: special issues in treating the elderly. *Neurology* 2004; 63: 40-48
- 5 Birnbaum A, Hardie NA, Leppik IE, Conway JM, Bowers SE, Lackner T, Graves NM: Variability of total phenytoin serum concentrations within elderly nursing home residents. *Neurology* 2003; 60: 555-559
- 6 Brodie MJ, Kwan P: Epilepsy in elderly people. *Bmj* 2005; 331: 1317-1322
- 7 Brodie MJ, Overstall PW, Giorgi L: Multicentre, double-blind, randomised comparison between lamotrigine and carbamazepine in elderly patients with newly diagnosed epilepsy. The UK Lamotrigine Elderly Study Group. *Epilepsy Res* 1999; 37: 81-87
- 8 Brodie MJ, Richens A, Yuen AW: Double-blind comparison of lamotrigine and carbamazepine in newly diagnosed epilepsy. UK Lamotrigine/Carbamazepine Monotherapy Trial Group. *Lancet* 1995; 345: 476-479
- 9 Cloyd J, Hauser W, Towne A, Ramsay R, Mattson R, Gilliam F, Walczak T: Epidemiological and medical aspects of epilepsy in the elderly. *Epilepsy Res* 2006; 68 (suppl 1): 39-48
- 10 Feldkamp J, Becker A, Witte OW, Scharff D, Scherbaum WA: Long-term anticonvulsant therapy leads to low bone mineral density—evidence for direct drug effects of phenytoin and carbamazepine on human osteoblast-like cells. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2000; 108: 37-43
- 11 Garrard J, Harms S, Hardie N, Eberly LE, Nitz N, Bland P, Gross CR, Leppik IE: Antiepileptic drug use in nursing home admissions. *Ann Neurol* 2003; 54: 75-85
- 12 Gidal BE: Drug absorption in the elderly: Biopharmaceutical considerations for the antiepileptic drugs. *Epilepsy Res* 2006; 68 (suppl 1): 65-69
- 13 Gilliam F, Carter J, Vahle V: Tolerability of antiseizure medications: implications for health outcomes. *Neurology* 2004; 63: 9-12
- 14 Groselj J, Guerrini R, Van Oene J, Lahaye M, Schreiner A, Schwalen S: Experience with topiramate monotherapy in elderly patients with recent-onset epilepsy. *Acta Neurol Scand* 2005; 112: 144-150
- 15 Harms SL, Eberly LE, Garrard JM, Hardie NA, Bland PC, Leppik IE: Prevalence of appropriate and problematic antiepileptic combination therapy in older people in the nursing home. *J Am Geriatr Soc* 2005; 53: 1023-1028
- 16 Kellinghaus C, Loddenkemper T, Dinner DS, Lachhwani D, Luders HO: Non-epileptic seizures of the elderly. *J Neurol* 2004; 251: 704-709
- 17 Kellinghaus C, Loddenkemper T, Dinner DS, Lachhwani D, Luders HO: Seizure semiology in the elderly: a video analysis. *Epilepsia* 2004; 45: 263-267
- 18 Knake S, Rosenow F, Vescovi M, Oertel WH, Mueller HH, Wirbatz A, Katsarou N, Hamer HM: Incidence of status epilepticus in adults in Germany: a prospective, population-based study. *Epilepsia* 2001; 42: 714-718
- 19 Kraemer G: Epilepsien im höheren Lebensalter. Thieme Verlag, Stuttgart/New York 1998
- 20 Kutluay E, McCague K, D'Souza J, Beydoun A: Safety and tolerability of oxcarbazepine in elderly patients with epilepsy. *Epilepsy Behav* 2003; 4: 175-180
- 21 LaRoche SM, Helmers SL: The new antiepileptic drugs: scientific review. *Jama* 2004; 291: 605-614
- 22 Leppik IE, Bergey GK, Ramsay RE, Rowan AJ, Gidal BE, Birnbaum AK, Elliott MB: Advances in antiepileptic drug treatments. A rational basis for selecting drugs for older patients with epilepsy. *Geriatrics* 2004; 59: 14-18, 22-24
- 23 Marson A, Jacoby A, Johnson A, Kim L, Gamble C, Chadwick D: Immediate versus deferred antiepileptic drug treatment for early epilepsy and single seizures: a randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 365: 2007-2013
- 24 Mattson RH, Cramer JA, Collins JF: A comparison of valproate with carbamazepine for the treatment of complex partial seizures and secondarily generalized tonic-clonic seizures in adults. The Department of Veterans Affairs Epilepsy Cooperative Study No. 264 Group. *N Engl J Med* 1992; 327: 765-771
- 25 Mattson RH, Cramer JA, Collins JF, Smith DB, Delgado-Escueta AV, Browne TR, Williamson PD, Treiman DM, McNamara JO, McCutchen CB et al.: Comparison of carbamazepine, phenobarbital, phenytoin, and primidone in partial and secondarily generalized tonic-clonic seizures. *N Engl J Med* 1985; 313: 145-151
- 26 McBride AE, Shih TT, Hirsch LJ: Video-EEG monitoring in the elderly: a review of 94 patients. *Epilepsia* 2002; 43: 165-169
- 27 McKeon A, Vaughan C, Delanty N: Seizure versus syncope. *Lancet Neurol* 2006; 5: 171-180
- 28 Mendez M, Lim G: Seizures in elderly patients with dementia: epidemiology and management. *Drugs Aging* 2003; 20: 791-803
- 29 Morrell MJ, McLean MJ, Willmore LJ, Privitera MD, Faught RE, Holmes GL, Magnus L, Bernstein P, Rose L: Efficacy of gabapentin as adjunctive therapy in a large, multicenter study. The Steps Study Group. *Seizure* 2000; 9: 241-248
- 30 Olafsson E, Ludvigsson P, Gudmundsson G, Hesdorffer D, Kjartansson O, Hauser WA: Incidence of unprovoked seizures and epilepsy in Iceland and assessment of the epilepsy syndrome classification: a prospective study. *Lancet Neurol* 2005; 4: 627-634
- 31 Pualetto G, Bergonzi P: Oxcarbazepine reduces seizure frequency in a high proportion of patients with both newly diagnosed and refractory partial seizures in clinical practice. *Seizure* 2006
- 32 Ramsay RE, Rowan AJ, Pryor FM: Special considerations in treating the elderly patient with epilepsy. *Neurology* 2004; 62: 24-29
- 33 Remák E, Steinhoff BJ: Ein Kosten-Nutzwert-Modell zur Behandlung der Epilepsie mit Topiramat, Carbamazepin oder Valproinsäure. *Gesundheitsökonomie & Qualitätsmanagement* 2005; 10: 161-169

- 34 Rowan AJ, Ramsay RE, Collins JF, Pryor F, Boardman KD, Uthman BM, Spitz M, Frederick T, Towne A, Carter GS, Marks W, Felicetta J, Tomyanovich ML: New onset geriatric epilepsy. A randomized study of gabapentin, lamotrigine, and carbamazepine. *Neurology* 2005
- 35 Scheuer ML, Cohen J: Seizures and epilepsy in the elderly. *Neurol Clin* 1993; 11: 787-804
- 36 Schmitz B, Trimble MR: Psychiatrische Epileptologie/Epileptologie für Psychiater. 1. Auflage, Thieme Verlag, Stuttgart 2005
- 37 Sheth RD: Bone health in epilepsy. *Lancet Neurol* 2004; 3: 516
- 38 Van Amelsvoort T, Bakshi R, Devaux CB, Schwabe S: Hyponatremia associated with carbamazepine and oxcarbazepine therapy: a review. *Epilepsia* 1994; 35: 181-188
- 39 Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L: Fracture risk associated with use of antiepileptic drugs. *Epilepsia* 2004; 45: 1330-1337
- 40 Wallace H, Shorvon S, Tallis R: Age-specific incidence and prevalence rates of treated epilepsy in an unselected population of 2,052,922 and age-specific fertility rates of women with epilepsy. *Lancet* 1998; 352: 1970-1973
- 41 Wilby J, Kainth A, Hawkins N, Epstein D, McIntosh H, McDaid C, Mason A, Golder S, O'Meara S, Sculpher M, Drummond M, Forbes C: Clinical effectiveness, tolerability and cost-effectiveness of newer drugs for epilepsy in adults: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2005; 9: 1-157, iii-iv

Korrespondenzadresse:

Priv.-Doz. Dr. med. Georg Hagemann
Klinik für Neurologie
Hans-Berger-Kliniken
Friedrich-Schiller-Universität
Erlanger Alle 101
07740 Jena
e-mail: hagemann@med.uni-jena.de