

Epilepsien im höheren Lebensalter: Gibt es relevante Vorteile neuer Antiepileptika?

G. Krämer

Schweizerisches Epilepsie-Zentrum, Zürich

Zusammenfassung

Alleine bezogen auf die Wirksamkeit bieten neue Antiepileptika weder statistisch signifikante noch klinisch relevante Vorteile gegenüber den etablierten Wirkstoffen, von denen üblicherweise bislang Carbamazepin als Standardtherapie zur Behandlung meist vaskulär-symptomatischer Epilepsien im höheren Lebensalter galt. Inzwischen konnten jedoch mehrere große randomisierte klinische Studien übereinstimmend nachweisen, dass sowohl Lamotrigin (drei Studien) als auch Gabapentin (eine Studie) dem Carbamazepin bezogen auf den klinisch entscheidenden, in erster Linie durch die Verträglichkeit geprägten Parameter des Beibehaltens einer Behandlung (Retention) klinisch relevant überlegen ist.

Es ist also an der Zeit, umzudenken und zumindest einige der neuen, meist besser verträglichen Antiepileptika als Mittel erster Wahl zur Behandlung von Epilepsien im höheren Lebensalter anzusehen.

Schlüsselwörter: Altersepilepsie, Epilepsien im höheren Lebensalter, Pharmakotherapie, Antiepileptika, neue Antiepileptika, Retentionsrate, Verträglichkeit

Epilepsies in the elderly: are there relevant advantages of new antiepileptic drugs?

M. Haupt

Abstract

Only regarding efficacy there is neither a statistically nor clinically relevant advantage of new antiepileptic drugs (AEDs) in comparison to the established ones in treatment of epilepsies in the elderly. In general, carbamazepine has been used as standard drug for vascular-symptomatic epilepsies up to now. However, several large randomized clinical studies have demonstrated congruently recently that lamotrigine (three trials) as well as gabapentin (one trial) have clinically relevant advantages regarding the most important parameter of tolerability leading to much higher retention rates.

There is time to change our minds and look at least at some of the new AEDs as drug of choice for the initial treatment of epilepsies in the elderly.

Key words: Epilepsies in the elderly, drug therapy, antiepileptic drugs, new antiepileptic drugs, retention rate, tolerability

© Hippocampus Verlag 2004

Was sind Besonderheiten einer Epilepsie im höheren Lebensalter?

Nachdem Epilepsien bis vor wenigen Jahren als eine meist in der Kindheit und Jugend beginnende Erkrankung galten, sind inzwischen die Epilepsien im höheren Lebensalter die am stärksten wachsende Epilepsieform [3]. Die Inzidenz neu beginnender Epilepsien liegt jenseits des 60. oder 65. Lebensjahres inzwischen über derjenigen in der Kindheit und Jugend bzw. bis zum 20. Lebensjahr. Parallel zur demogra-

phischen, sich in den nächsten Jahrzehnten weiter fortsetzenden Entwicklung mit Ansteigen der durchschnittlichen Lebenserwartung und des durchschnittlichen Lebensalters bedeutet dies, dass Epilepsien immer mehr zu einer Alterskrankheit werden. Deren Besonderheiten wurde bislang jedoch nur unzureichend Rechnung getragen, sowohl hinsichtlich der Diagnostik als auch hinsichtlich der Therapie.

Auch aufgrund der teilweise vieldeutigen Symptomatik von epileptischen Anfällen bei älteren Menschen erfolgt im Vergleich zu jüngeren Menschen häufig eine verzögerte Dia-

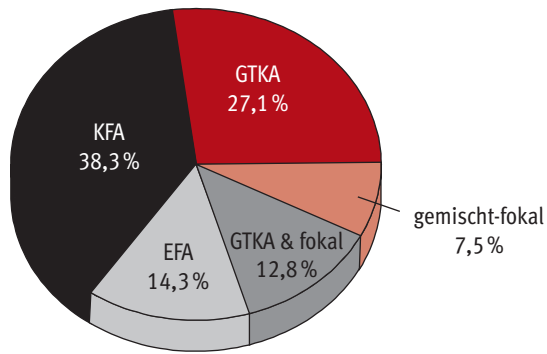


Abb. 1: Anfallsformen

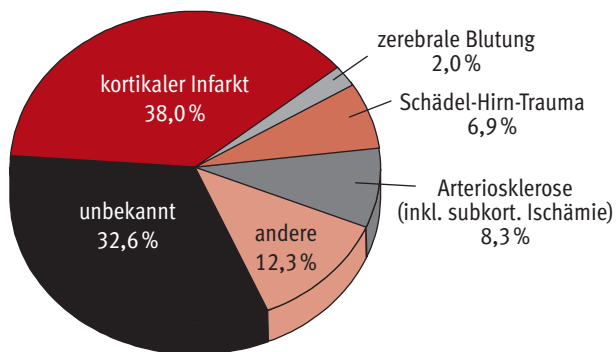


Abb. 2: Ätiologie

gnosestellung. Die Gründe dafür bestehen u. a. darin, dass generalisierte tonisch-klonische Anfälle (GTKA; Grand mal-Anfälle) eher die Ausnahme sind. In einer kürzlich abgeschlossenen großen nordamerikanischen multizentrischen Therapiestudie [5] dominierten ganz eindeutig fokale Anfälle: Weitaus am häufigsten waren komplexe fokale Anfälle (KFA), die zusammen mit einfachen fokalen Anfällen (EFA) und einer Kombination fokaler Anfälle etwa 60 % aller Anfallsformen ausmachten, zusätzlich traten bei etwa jedem achten Patienten sowohl fokale als auch generalisierte Anfälle auf. Isolierte GTKA wurden nur bei etwa jedem vierten Patienten beobachtet (Abb. 1).

Zusätzlich hat sich gezeigt, dass die Semiologie epileptischer Anfälle im höheren Lebensalter häufiger vergleichsweise oligosymptomatisch und damit weniger eindrucksvoll als bei jüngeren Patienten ist. Kurze »Abwesenheiten« führen bei älteren Menschen auch außerhalb von Pflegeheimen nicht sofort zur Beunruhigung und neurologischen Abklärung, und Automatismen bei komplexen fokalen Anfällen können im höheren Lebensalter beispielsweise nur in einem Reiben oder Wischen mit einer Hand bestehen, ohne dass »oro-alimentäre« Kau- und Schmatzbewegungen beobachtet werden, die bei jüngeren Patienten selten fehlen.

Bei der Ätiologie dominieren ganz eindeutig zerebrale Gefäßprozesse und dabei Ischämien bzw. Hirninfarkte. Dies war auch in der bereits genannten nordamerikanischen Stu-

die der Fall (Abb. 2; nach [5]). Neben kortikalen Infarkten wurden bei knapp 10 % Hinweise auf eine generelle Arteriosklerose inkl. subkortikaler Infarkte als ursächlich angesehen, Hirnblutungen spielten nur eine geringe Rolle. Insgesamt war nur bei jedem dritten Betroffenen keine ursächliche Zuordnung der Epilepsie möglich.

Als eine in dieser Therapiestudie aus naheliegenden Gründen nicht berücksichtigte, aber ebenfalls immer wichtiger werdende Gruppe von Epilepsien im höheren Lebensalter ist noch auf die Alzheimer-Krankheit und andere Demenzerkrankungen hinzuweisen. Bei etwa jedem dritten Demenzerkrankten kommt es im Verlauf zu einer symptomatischen Epilepsie.

Haben »neue« Antiepileptika relevante Vorteile zur Behandlung einer Epilepsie im höheren Lebensalter?

Der Stellenwert eines Antiepileptikums ergibt sich aus seiner Wirksamkeit und Verträglichkeit. Gerade im höheren Lebensalter mit einer häufig bestehenden Komorbidität und Polytherapie sind Verträglichkeitsaspekte besonders wichtig [1]. Hochwirksame Medikamente mit schlechter Verträglichkeit sind für eine breite klinische Anwendung ebenso wenig geeignet wie zwar sehr gut verträgliche, aber nicht ausreichend wirksame Präparate. Die nach wie vor am häufigsten

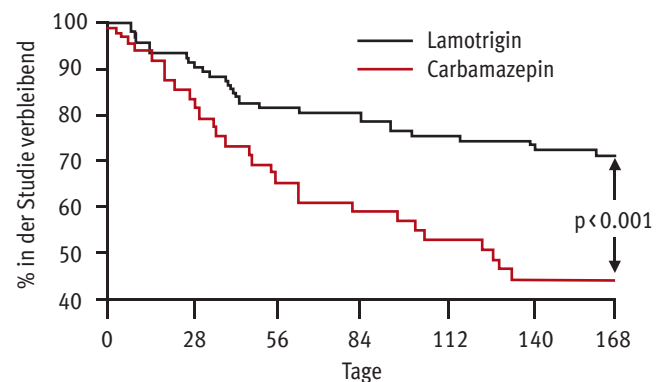


Abb. 3: Lamotrigin versus Carbamazepin (Fortführen der Therapie)

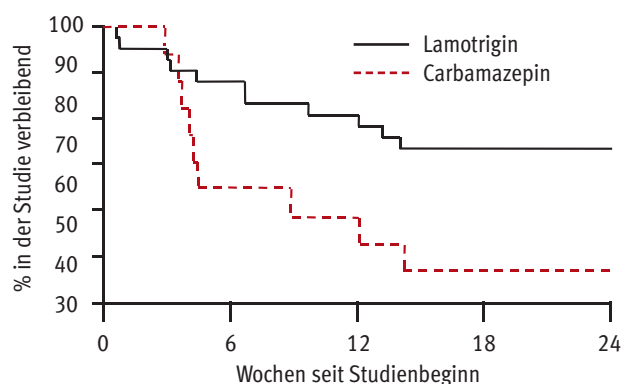


Abb. 4: Lamotrigin versus Carbamazepin (Fortführen der Therapie)

eingesetzten Antiepileptika sind Carbamazepin und Valproat. Dabei galt Carbamazepin bislang als »Goldstandard« für fokale und sekundär generalisierte Anfälle, während Valproat besonders bei primär generalisierten Anfällen der Vorzug gegeben wurde. Unter Berücksichtigung der häufigsten Ätiologien mit umschriebenen vaskulären Hirnschädigungen wurde für Therapiestudien mit neuen Antiepileptika im höheren Lebensalter in der Regel Carbamazepin gewählt. Aussagekräftige Vergleichsuntersuchungen mit Carbamazepin liegen bislang nur für zwei der neuen Antiepileptika vor, nämlich für Lamotrigin (2 publizierte Studien, davon eine mit nachträglicher Subgruppenanalyse sowie die nordamerikanische Vergleichsstudie [2, 4, 5]) und für Gabapentin (nordamerikanische Vergleichsstudie [5]).

Allein bezogen auf die Wirksamkeit haben Lamotrigin und Gabapentin sich bisher in keiner kontrollierten Studie als überlegen erwiesen. Schon in der ersten englischen Vergleichsstudie [2] zeigte sich aber ein drastischer Unterschied in dem für die Bevorzugung im klinischen Alltag entscheidenden Parameter einer Fortführung der Behandlung – unter doppelblinden Bedingungen – als Summe aus Wirksamkeit und Verträglichkeit (Abb. 3).

Ein halbes Jahr nach Behandlungsbeginn führten noch rund 70% der Lamotrigingruppe, aber nur noch etwa 40% der Carbamazepingruppe die Behandlung damit fort, während sie bei den anderen ganz überwiegend aus Verträglichkeitsgründen vorzeitig beendet bzw. umgestellt worden war. Zum Abbruch führende Hautallergien traten beispielsweise unter Lamotrigin nur bei 3%, unter Carbamazepin – trotz langsam einschleichender Dosierung mit in den ersten beiden Wochen nur 100 mg/Tag – bei fast 20% auf.

Dass es sich bei diesem Ergebnis um einen validen Befund handelt, zeigte die nachträgliche Subgruppenanalyse einer europäischen Vergleichsstudie von Lamotrigin und Carbamazepin. Auch hier hatten sich schon für jüngere Erwachsene deutliche Verträglichkeitsvorteile von Lamotrigin gezeigt, die im höheren Lebensalter besonders deutlich waren [4]. Wie in der ersten Studie wurde eine Lamotriginbehandlung nach etwa einem halben Jahr bei etwa 70% fortgeführt, eine Carbamazepinbehandlung aber nur bei etwa 40%.

Die Ergebnisse der bislang aussagekräftigsten Studie zur Behandlung der Epilepsie im höheren Lebensalter mit doppelblindem Vergleich von Lamotrigin und Gabapentin mit Carbamazepin wurden im September 2003 anlässlich eines internationalen geriatrischen Epilepsiesymposiums in Miami vorgestellt [5]. Es handelt sich um eine an amerikanischen Veterans Administration (VA)-Spitälern durchgeführte Studie bei insgesamt fast 600 vorwiegend männlichen Patienten mit einem Durchschnittsalter von über 70 Jahren. Die Randomisierung und Aufdosierung der Antiepileptika ist aus Abb. 5 ersichtlich. Die Tageszieldosen von 600 mg für Carbamazepin, 1.500 mg für Gabapentin und 150 mg für Lamotrigin wurden sowohl nach drei als auch nach zwölf Monaten ziemlich exakt eingehalten, lediglich bei Gabapentin ergab sich nach einem Jahr ein leichter Trend zur Dosissteigerung.

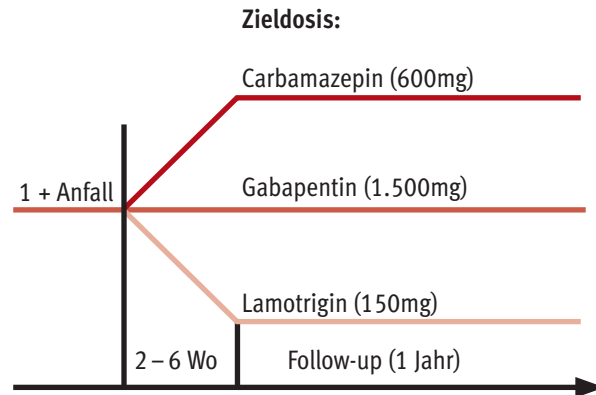


Abb. 5: VA-Studie: Randomisierung und Aufdosierung

Die Liste der Komorbiditäten war beeindruckend (Hypertonus 64,4%, Schlaganfall 52,7%, kardiale Erkrankungen 48,8%, Diabetes mellitus 26,6% und Karzinom in der Anamnese bei 22,5%) und spiegelt den klinischen Alltag wieder. Gerade auch daran wird deutlich, warum sich die Ergebnisse von Therapiestudien mit Antiepileptika bei jüngeren Erwachsenen, die meist abgesehen von ihrer Epilepsie gesund sind, nicht ohne weiteres auf das höhere Lebensalter übertragen lassen. Entsprechend hoch lag auch die Rate einer medikamentösen Polytherapie mit einem Mittelwert von 6,7 anderen chronisch einzunehmenden Medikamenten.

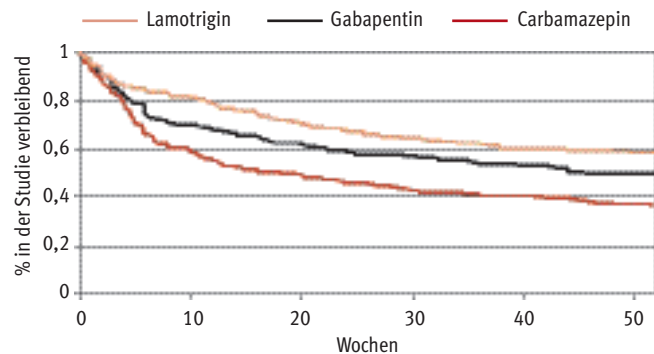


Abb. 6: VA-Studie: Ergebnis nach einem Jahr

Das Ergebnis der Studie (Abb. 6) bestätigt für Lamotrigin in eindrucksvoller Weise die Befunde der bereits referierten früheren Untersuchungen und konnte erstmals auch für Gabapentin einen Vorteil gegenüber Carbamazepin nachweisen (beide sind statistisch hoch signifikant mit p-Werten < 0,01). Betrachtet man für Lamotrigin und Gabapentin zum Vergleich mit den früheren Studien das Ergebnis nach einem halben Jahr, ist die Fortführungsrate mit etwa 70% für Lamotrigin und 40–50% für Carbamazepin praktisch identisch.

Schlussfolgerungen für die Praxis

Von den neuen Antiepileptika haben – unabhängig vom Lebensalter – bislang nur Gabapentin, Lamotrigin, Oxcarba-

zepin und Topiramate eine Monotherapiezulassung. Während Oxacarbazepin wegen der im höheren Lebensalter gehäuferten Inzidenz schwerer symptomatischer Hyponatriämien zurückhaltend zu bewerten ist und hier ebenso wie für Topiramate noch keine aussagekräftigen Studien vorliegen, haben Lamotrigin und neu auch Gabapentin sich gegenüber der bisherigen Standardtherapie mit Carbamazepin als eindeutig überlegen erwiesen. Die entsprechenden Unterschiede sind nicht nur statistisch signifikant, sondern auch klinisch relevant.

Über die in den Studien untersuchten Kurzzeitverträglichkeitsvorteile dieser beiden neuen Antiepileptika sind weitere potentielle Vorteile wie die fehlende hepatische Enzyminduktion hervorzuheben, die nicht nur zu einem geringeren Risiko medikamentöser Interaktionen, sondern beispielsweise auch zu einem geringeren Risiko von Knochenmineralisationsstörungen führt. Letzteres hat wiederum Implikationen im Hinblick auf gerade im höheren Lebensalter häufige Stürze (nicht nur durch epileptische Anfälle!) mit entsprechender Frakturgefahr. Ein großer Vorteil besteht aus klinischer Sicht in der praktisch fehlenden Sedierung. Immer wieder berichten ältere Epilepsiepatienten nach einer erfolgreichen Umstellung über eine erhöhte Vigilanz und vermehrte Aktivität. Bei Lamotrigin trägt dazu auch die inzwischen ebenfalls eindeutig belegte antidepressive Wirkung bei.

Auf der anderen Seite heißt dies nicht, dass eine Behandlung von Epilepsien im höheren Lebensalter mit Carbamazepin oder Valproat (das bedauerlicherweise bislang bei Vergleichsuntersuchungen mit neuen Antiepileptika nicht berücksichtigt wurde) als obsolet oder gar Kunstfehler anzusehen wäre. Es ist eine nach wie vor vertretbare Strategie, auch aus pharmako-ökonomischen Gründen in der Regel zunächst mit bewährten Antiepileptika zu beginnen. In Abhängigkeit von individuellen Besonderheiten der Betroffenen oder aber Verträglichkeitsproblemen sollte aber der Einsatz von Lamotrigin oder Gabapentin geprüft werden. In wieweit sich in Zukunft weitere neue Antiepileptika dazugesellen, hängt vom Ergebnis der erforderlichen Studien ab.

Literatur:

1. Arroyo S, Krämer G: Treating epilepsy in the elderly: safety considerations. *Drug Safety* 2001; 24: 991-1015
2. Brodie MJ, Overstall PW, 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: 81-87
3. Krämer G: Epilepsien im höheren Lebensalter. Klinik und Besonderheiten der Pharmakotherapie. Thieme, Stuttgart – New York 1998 (2. Auflage in Vorbereitung)
4. Nieto-Barrera M, Brozmanova M, Capovilla G et al. (Lamictal vs. Carbamazepine Study Group): A comparison of monotherapy with lamotrigine or carbamazepine in patients with newly diagnosed partial epilepsy. *Epilepsy Res* 2001; 46: 145-155
5. Ramsay ER et al (in Vorbereitung)

Korrespondenzadresse:

Dr. med. Günter Krämer
Medizinischer Direktor
Schweizerisches Epilepsie-Zentrum
Bleulerstr. 60
CH-8008 Zürich
e-mail: g.kraemer@swissep.ch