



121

Epilepsien im höheren Lebensalter

Autoren: Walter Fröscher, Günter Krämer, Februar 2019

Definition

Als „Epilepsien im höheren Lebensalter“ werden üblicherweise solche Epilepsien bezeichnet, die nach dem 60. oder 65. Lebensjahr beginnen. Diese spät manifestierten Epilepsien werden auch als „Altersepilepsie“ oder als „neuaufgetretene Epilepsie bei Älteren“ bezeichnet (im englischen Schrifttum elderly patients with epilepsy, epilepsy in later life, new-onset epilepsy in the elderly). Davon zu unterscheiden sind Epilepsien, die bereits in jüngerem Alter aufgetreten sind und im höheren Lebensalter fortbestehen (= „gealterte“ Epilepsien).

Epidemiologie

Die Inzidenz (Zahl der Neuerkrankungen in der Bevölkerung bzw. einer Bevölkerungsgruppe) epileptischer Anfälle und Epilepsien zeigt im Altersspektrum einen zweigipfligen U-, inzwischen sogar J-förmigen Verlauf mit hohen Werten in den ersten Lebensjahren und einem zunehmenden Anstieg ab dem 50.- 60. Lebensjahr. Ein Drittel aller Epilepsien beginnt nach dem 60. Lebensjahr. Die Prävalenz (Zahl der Personen innerhalb der Bevölkerung bzw. einer Bevölkerungsgruppe, die zu einem bestimmten Zeitpunkt erkrankt sind) beträgt in der Gesamtbevölkerung der Industrieländer 0,5-1%, bei den über 75-jährigen 1,5% und bei den über 85-jährigen 2,5%.

Die in den letzten Jahrzehnten beobachtete Zunahme der Altersepilepsien ist eine Folge der gestiegenen Lebenserwartung und wahrscheinlich auch des häufigeren Überlebens von Schlaganfällen und anderen zerebrovaskulären Durchblutungsstörungen, den Hauptursachen einer Erstmanifestation im höheren Lebensalter. Neben dem Auftreten spontan wiederkehrender epileptischer Anfälle im Sinne einer chronischen Erkrankung Epilepsie müssen sowohl diagnostisch als auch therapeutisch akute symptomatische (= provozierte) epileptische Anfälle berücksichtigt werden.

Ursachen der Erstmanifestation einer Epilepsie im höheren Lebensalter

Die häufigste nachweisbare Ursache von Altersepilepsien sind zerebrale Gefäßprozesse mit 36-70% und hier insbesondere ischämische Schlaganfälle. Hirntumoren waren in einigen Studien die zweithäufigste Ursache, in den meisten anderen Studien waren sie hingegen ebenso wie Schädel-Hirn-Traumen selten. Eine häufigere Ursache sind auch neurodegenerative Erkrankungen wie die Alzheimersche Erkrankung oder andere Demenzkrankheiten. Bei etwa 10-22% der Patienten mit einer Alzheimerschen Erkrankung kommt es im Laufe der Erkrankung zu epileptischen Anfällen. Bei 25-50% der im Alter erstmanifestierten Epilepsien lässt sich keine Ursache identifizieren.

Anfallstypen

Die meisten, erstmals im höheren Lebensalter auftretenden Anfälle sind die Folge einer fokalen (herdförmigen) Hirnschädigung; dementsprechend haben 70-80% dieser „symptomatischen“ Anfälle einen fokalen Beginn. Nicht bewusst erlebte Anfälle (in der bisherigen Nomenklatur komplex-fokale Anfälle) sind nach der Mehrzahl der Untersuchungen die häufigsten Anfallstypen. Die fokalen Anfälle können zu tonisch-klonischen Anfällen (Grand mal-Anfällen, großen Anfällen) generalisieren. Gelegentlich können auch genetische (in der bisherigen Nomenklatur idiopathische) tonisch-klonische Anfälle ihre Erstmanifestation im höheren Lebensalter haben und

solche Anfälle können bei früherem Beginn bis ins höhere Lebensalter fortbestehen. Ein Status epilepticus, insbesondere ein nichtkonvulsiver Status, kommt im höheren Lebensalter häufiger vor als im mittleren Lebensalter; ein Status nichtkonvulsiver Anfälle muss bei akut verwirrten älteren Patienten stets in die Differentialdiagnose einbezogen werden.

Diagnostik

Wie in allen Lebensaltern muss bei einem ersten epileptischen Anfall im höheren Lebensalter, der nicht ganz eindeutig auf einen Provokationsfaktor (z. B. ein stark anfallsförderndes Medikament wie Clozapin) zurückzuführen ist, eine körperliche Untersuchung, ein Elektroenzephalogramm (EEG), eine Bildgebung mittels Magnetresonanztomographie (= MRT= Kernspintomographie) und eine Labor-Basisdiagnostik erfolgen. Die Labordiagnostik muss auch mögliche metabolische Ursachen eines epileptischen Anfalls berücksichtigen (Blutzucker, Nierenfunktion). Im Hinblick darauf, dass ein erster epileptischer Anfall im höheren Lebensalter am häufigsten vaskulär (durchblutungsbedingt) ist, sollte auch eine Ultraschalluntersuchung der hirnversorgenden Gefäße erfolgen. Selbstverständlich gehört zur Diagnostik eine genaue Erhebung der Vorgeschichte mit der Frage nach möglichen Anfallsauslösern. In Abhängigkeit vom Einzelfall muss entschieden werden, wie intensiv eine internistische Diagnostik, insbesondere mit EKG, erforderlich ist. Wegen der osteoporosefördernden Wirkung einiger Antiepileptika (s. u.) wird bei Beginn einer Antiepileptika-Behandlung im höheren Lebensalter verschiedentlich eine Knochendichtemessung empfohlen.

Differenzialdiagnostisch zu epileptischen Anfällen sind im höheren Lebensalter besonders transitorisch-ischämische Attacken (vorübergehende Hirndurchblutungsstörungen), durch eine Hypoglykämie (Unterzuckerung), Medikamente oder eine demenzielle Erkrankung bedingte Verwirrheitszustände, Synkopen (nichtepileptische Anfälle, besonders durch Herz-Kreislauf-erkrankungen) und auch ein imperatives Schlafbedürfnis (z. B. beim Parkinson-Syndrom) zu berücksichtigen. Ferner ist an transiente globale Amnesie-Zustände, REM-Schlafstörungen (bei Verdacht auf nächtliche epileptische Anfälle) und auch an psychogene, nichtepileptische Anfälle zu denken.

Behandlung

Auch im höheren Lebensalter gilt wie bei jungen Patienten, dass nach einem ersten Anfall behandelt werden kann, nach mehreren Anfällen im Abstand von mehr als 24 Stunden unbedingt behandelt werden sollte, da von einer chronischen Anfallsdisposition ausgegangen werden muss. Ob schon nach einem ersten Anfall behandelt werden soll, hängt in erster Linie vom Risiko weiterer Anfälle ab, daneben auch von den gesundheitlichen und sozialen Konsequenzen eines erneuten Anfalls. Höheres Lebensalter, fokale Anfälle, das Vorliegen einer Gehirnschädigung als Anfallsursache (z. B. Hirninfarkt) und eine familiäre Epilepsieanamnese sind Faktoren, die das Risiko eines erneuten Anfalls erhöhen. Das Risiko eines weiteren Anfalls nach einem unprovokierten Anfall im höheren Lebensalter wird mit bis zu 80% angegeben.

Von großer Bedeutung ist bei der Therapieindikation allerdings die Unterscheidung von akuten symptomatischen (provokierten) und nicht provokierten Anfällen. Alle innerhalb der ersten Woche nach einem Schlaganfall oder sonstigen Hirnschädigung auftretenden sogenannten Früh-Anfälle sind akut-symptomatisch und keine Indikation für eine dauerhafte antiepileptische Therapie (eine im Akutkrankenhaus begonnene Behandlung sollte also in der Regel spätestens in der Rehabilitationsklinik wieder beendet werden).

Erstmals im Alter auftretende Anfälle sprechen offenbar besser auf die Pharmakotherapie an als Anfälle jüngerer Patienten; 60-80% oder mehr Patienten mit einer im höheren Lebensalter erstmanifestierten Epilepsie sollen bei korrekter Pharmakotherapie anfallsfrei werden.

Bei der medikamentösen Behandlung im höheren Lebensalter sind Veränderungen der Pharmakokinetik und Pharmakodynamik zu beachten. Die wichtigsten altersbedingten physiologischen Veränderungen sind die verminderte Leber- und Nierenfunktion. Deshalb wird im höheren Lebensalter niedriger dosiert als bei jüngeren Patienten. Bei über 70-jährigen Patienten wird ein Drittel bis zur Hälfte der Dosierung des jungen Erwachsenen als initiale Zieldosis empfohlen, auch die Aufdosierung soll – wenn möglich – nur halb so schnell wie bei jüngeren Patienten erfolgen. Beim Bestehen eines Leberschadens sind nach den bisherigen klinischen Erfahrungen von den alten Antiepileptika Benzodiazepine und Phenobarbital in der Regel gut verträglich, von den neuen Antiepileptika

Gabapentin, Levetiracetam, Oxcarbazepin und Pregabalin. Bei eingeschränkter Nierenfunktion muss die Dosis in Anpassung an die Kreatinin-Clearance reduziert werden. Bei Patienten mit kardialen Reizleitungsanomalien oder ventrikulären Arrhythmien wird von Carbamazepin, Lamotrigin, Oxcarbazepin und Phenytoin abgeraten, zumindest aber vom Einsatz als Mittel erster Wahl.

Nach derzeitigem Wissensstand ist auch im höheren Lebensalter eine Monotherapie Standard. Als Mittel erster Wahl kommen daher prinzipiell alle Antiepileptika in Betracht, die zur Monotherapie zugelassen sind. Bei ähnlicher Wirksamkeit der meisten Antiepileptika richtet sich die Auswahl wie in allen Lebensaltern gerade bei Behandlungsbeginn nach dem Nebenwirkungsspektrum. Besondere Berücksichtigung müssen im höheren Lebensalter dabei das Osteoporoserisiko durch Antiepileptika und das medikamentöse Interaktionsrisiko finden. Das Osteoporoserisiko muss nicht zuletzt deshalb berücksichtigt werden, weil oft schon eine Osteoporose vorliegt, die nicht weiter verstärkt werden sollte, das Interaktionsrisiko muss besonders berücksichtigt werden, weil viele ältere Patienten wegen Co-Morbiditäten zahlreiche Medikamente einnehmen. So können stark enzym-induzierende Antiepileptika wie Carbamazepin, Phenobarbital und Phenytoin die Serumkonzentration von Medikamenten wie z.B. Psychopharmaka, Immunsuppressiva, Zytostatika, Antibiotika, Kardiaka und den (cholesterinsenkenden) Statinen erniedrigen. - Gerade im höheren Lebensalter ist es auch wichtig, kognitive Beeinträchtigungen durch Antiepileptika nicht weiter zu verstärken.

Somit ergibt sich die Frage, wie die im höheren Lebensalter gehäuft bestehenden Risiken mit den allgemeinen Empfehlungen der derzeitigen „Leitlinien für die Therapie in der Neurologie“ in Einklang zu bringen sind. Diese Leitlinien aus dem Jahre 2017 empfehlen bei fokalen Epilepsien „Lamotrigin und ggf. auch Levetiracetam“ wegen besserer Verträglichkeit und geringerem Interaktionsrisiko als bevorzugte Mittel der ersten Wahl. Nach den vorliegenden Untersuchungs-ergebnissen über Wirksamkeit und Verträglichkeit dieser Substanzen bei Älteren gelten diese Empfehlungen auch für diese Altersgruppe. Dabei hat Levetiracetam im Vergleich zu Lamotrigin noch den Vorteil, dass es auch in injizierbarer Form vorliegt (Levetiracetam steht außerdem als Saft zur Verfügung, bei Lamotrigin gibt es lösliche Tabletten).

Das Bestehen einer Osteoporose spricht beim bisherigen Wissensstand nach der Mehrzahl der Untersuchungen nicht gegen den Einsatz von Lamotrigin als Mittel der ersten Wahl. Der Einfluss von Levetiracetam auf die Knochengesundheit wird unterschiedlich beurteilt, eine Verminderung der Knochendichte durch Levetiracetam wurde beschrieben. Bei den enzyminduzierenden Antiepileptika wie Carbamazepin, Phenytoin und Phenobarbital ist das erhöhte Osteoporoserisiko nach verschiedenen Studien gesichert, auch bei der enzymhemmenden Valproinsäure sprechen mehrere Studien für ein erhöhtes Osteoporoserisiko (uneinheitliche Ergebnisse). Der Einfluss neuerer Antiepileptika wie Gabapentin, Oxcarbazepin, Topiramid und Zonisamid auf die Knochengesundheit ist noch unklar oder wird unterschiedlich beurteilt.

Das Interaktionsrisiko von Levetiracetam ist besonders gering, auch Lamotrigin ist in dieser Hinsicht weitgehend unproblematisch. Wegen der interaktionsverursachenden enzyminduzierenden Wirkung (und zum Teil wegen des Nebenwirkungsspektrums) sind Carbamazepin, Oxcarbazepin, Phenobarbital und Phenytoin bei älteren Patienten nur Mittel zweiter Wahl.

Auch die Valproinsäure ist nicht nur aus der Sicht des Osteoporoserisikos sondern auch wegen des Interaktionsrisikos im höheren Lebensalter eher ein Mittel zweiter Wahl, da es bei gleichzeitiger Einnahme von Valproinsäure und Antikoagulantien oder Acetylsalicylsäure zu erhöhter Blutungsneigung kommen kann und diese Substanzen im höheren Lebensalter häufig eingenommen werden. Außerdem besteht bei der Valproinsäure bei 5-10% der Patienten die Möglichkeit des Auftretens einer Parkinson-Symptomatik.

Zur Frage der Interaktion zwischen den gerade im höheren Lebensalter zunehmend häufiger verordneten direkten oralen Antikoagulantien (Apixaban, Dabigatran, Edoxaban, Rivaroxaban) und Antiepileptika liegen nur begrenzte Untersuchungsergebnisse hervor. Eine Erniedrigung der Serumkonzentration und damit eine Abschwächung der gerinnungshemmenden Wirkung wurde in Einzelfällen beobachtet. Die Möglichkeit der Verstärkung der Wirkung dieser Antikoagulantien durch Valproinsäure wird vermutet. Nach dem derzeitigen Wissensstand wird die Kombination von Lamotrigin, Pregabalin, Zonisamid, Lacosamid oder Levetiracetam mit den genannten Antikoagulantien als sicher bewertet.

Bei fokalen Anfällen stehen zur Initialbehandlung in Monotherapie als Alternativen zu Lamotrigin und Levetiracetam folgende Antiepileptika zur Verfügung: Carbamazepin, Eslicarbazepin, Gabapentin, Lacosamid, Oxcarbazepin, Phenobarbital/Primidon, Phenytoin, Topiramat, Valproinsäure und Zonisamid. Von diesen Medikamenten hat Gabapentin den Vorteil des fast vollständigen Fehlens von Interaktionen; Nachteil ist eine etwas geringere Wirksamkeit. Oxcarbazepin und Eslicarbazepin sind im höheren Lebensalter wegen des Hyponatriämierisikos Mittel zweiter Wahl. Dies gilt besonders bei gleichzeitiger Einnahme eines natriumsenkenden Diuretikums (auch Carbamazepin kann zu einer Hyponatriämie führen, das Risiko ist jedoch etwas geringer als bei Oxcarbazepin. Auch Levetiracetam, Phenytoin und die Valproinsäure können manchmal eine Hyponatriämie induzieren, Gabapentin und Lamotrigin gelten in dieser Hinsicht auch bei älteren Patienten als sicher).

Bei generalisierten oder unklassifizierbaren Epilepsien gilt nach den „Leitlinien für die Therapie in der Neurologie“ weiterhin Valproat (bzw. Valproinsäure) als Mittel der ersten Wahl. Bei generalisierten Anfällen sind für eine initiale Monotherapie als Alternativen zur Valproinsäure vor allem Lamotrigin, Phenobarbital/Primidon und auch Topiramat zugelassen. Der Vorteil von Lamotrigin gegenüber Phenobarbital/Primidon und Topiramat besteht im geringeren Risiko psychischer Nebenwirkungen (wie Müdigkeit, kognitive Beeinträchtigung, depressive Verstimmung). Als Zusatztherapie kommt vor allem Levetiracetam in Betracht.

Die Behandlung eines Status epilepticus entspricht im Wesentlichen der Behandlung jüngerer Erwachsener mit Benzodiazepinen (Lorazepam, Midazolam, Diazepam, Clonazepam) und länger wirksamen Antiepileptika (Phenytoin, Valproinsäure, Levetiracetam, Lacosamid).

Bei Pharmakoresistenz kann auch im höheren Lebensalter ein epilepsiechirurgischer Eingriff wie eine selektive Amygdala-Hippokampektomie, eine temporale Lobektomie oder eine Läsionektomie mit guten Erfolgsaussichten durchgeführt werden. Das Operationsrisiko (z.B. Schlaganfall, intrazerebrale Blutungen, postoperative kognitive Störungen) war in manchen Studien zwar gering höher als bei jüngeren Patienten, aber zumindest in erfahrenen Zentren vertretbar niedrig.

Bei Patienten, bei denen die Epilepsie vor Erreichen des höheren Lebensalters eingesetzt hat, wird eine gut wirksame und verträgliche Medikation bei Erreichen des höheren Lebensalters beibehalten. Gegen ein Umsetzen auf theoretisch besser verträgliche Medikamente (z.B. der Wechsel von einem enzyminduzierenden Antiepileptikum wie Carbamazepin auf ein nicht enzyminduzierendes Antiepileptikum wie Levetiracetam) spricht das Risiko der Verschlechterung der Anfallsituation. Ein Umsetzen kommt dann in Betracht, wenn dies z.B. auf Grund von Begleitkrankheiten wie einem AV-Block oder einer Osteoporose indiziert ist.

Erfreulicherweise kann bei Patienten mit einer Erstmanifestation im jüngeren oder mittleren Lebensalter die Anfallshäufigkeit im höheren Lebensalter abnehmen, der Verlauf mit der Zeit also milder werden.

Weiterführende Literatur

- Arain AM and Abou-Khalil BW. Management of new-onset epilepsy in the elderly. *Nat. Rev. Neurol.* 2009; 5: 363-371.
- Arora E, Singh H, Gupta YK: Impact of antiepileptic drugs on bone health: Need for monitoring, treatment, and prevention strategies. *J Family Med Prim Care* 2016; 5: 248-253.
- Artemiadis AK, Lambrinoukaki J, Voskou P et al.: Preliminary evidence for gender effects of levetiracetam monotherapy duration on bone health of patients with epilepsy. *Epilepsy Behav* 2016; 55: 84-86.
- Beers E, van Puijenbroek EP, Bartelink IH et al.: Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion (SIADH) or hyponatraemia associated with valproic acid. *Drug Saf* 2010; 33: 47-55.
- Bruun E, Virta L, Kälviäinen R et al.: Co-morbidity and clinically significant interactions between antiepileptic drugs and other drugs in elderly patients with newly diagnosed epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2017; 73: 71-76.
- Burkhardt H, Wehling M, Gladisch R. Pharmakotherapie älterer Patienten. *Internist* 2007; 48: 1220-1231.
- Elger CE, Berkenfeld R (geteilte Erstautorenschaft) et al. S1-Leitlinie Erster epileptischer Anfall und Epilepsien im Erwachsenenalter. 2017. In: Deutsche Gesellschaft für Neurologie, Hrsg. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Online: www.dgn.org/leitlinien (Version vom 30.5.2018, abgerufen am 13.11.2018).
- Falhammar H, Lindh JD, Calissendorff J et al.: Differences in associations of antiepileptic drugs and hospitalization due to hyponatremia: A population-based case-control study. *Seizure.* 2018; 59: 28-33.
- Ferlazzo E, Sueri C, Gasparini S. et al.: Challenges in the pharmacological management of epilepsy and its causes in the elderly. *Pharmacol Res* 2016; 106: 21-26.

Fisher RS, Cross JH, French JA et al. Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2017; 58: 522-530 (Übersetzung von G. Krämer et al. In *Z. Epileptol* 2018; 31: 272-281 (Operationale Klassifikation der Anfallsformen durch die Internationale Liga gegen Epilepsie: Positionspapier der ILAE-Klassifikations- und Terminologiekommission)).

Fröscher W. Antiepileptika-Therapie bei Erkrankungen von Leber und Niere. *NeuroGeriatric* 2005; 2: 113-118.

Fröscher W. Zur Wertigkeit neuer Antiepileptika in der Behandlung der Altersepilepsie. *Nervenheilkunde* 2006; 25: 380-389.

Galgani A., Palleria C., Iannone LF et al. Pharmacokinetic interactions of clinical interest between direct oral anticoagulants and antiepileptic drugs. *Front Neurol* 2018 Dec 7;9:1067. doi: 10.3389/fneur.2018.01067

Hakami T, O'Brien TJ, Petty SJ et al.: Monotherapy with levetiracetam versus older AEDs: A randomized comparative trial of effects on bone health. *Calcif Tissue Int* 2016; 98: 556-565.

Jankovic SM, Dostic M: Choice of antiepileptic drugs for the elderly: possible drug interactions and adverse effects. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2012; 8: 81-91

Johnson EL, Krauss GL: Evaluating and treating epilepsy based on clinical subgroups: Elderly onset seizure and medically resistant partial-onset epilepsy. *Neurol Clin* 2016; 34: 595-610.

Kamitaki BK, Choi H: Epilepsy in the elderly: Risk factors and management approaches. *Curr Geriatr Rep* 2018; 7: 12-18.

Krämer G. Epilepsien im höheren Lebensalter. Thieme, Stuttgart-New York, 1998.

Krakov K, Pohlmann-Eden B. Epilepsien und epileptische Anfälle im höheren Lebensalter. *Dtsch. med. Wschr.* 1999; 124: 567-572.

Legriel S, Brophy GM: Managing status epilepticus in the older adult. *J Clin Med*. 2016 May 11;5(5). pii: E53. doi: 10.3390/jcm5050053.

Leppik IE: Status epilepticus in the elderly. *Epilepsia* 2018; 59 Suppl 2:140-143.

Meier C, Kraenzlin ME: Medikamente und Epilepsie: Antiepileptika und die Gefahr von Osteoporose. *Epileptologie* 2011; 28: 42-50.

Mintzer S, Trinka E, Kraemer G et al.: Impact of carbamazepine, lamotrigine, and levetiracetam on vascular risk markers and lipid-lowering agents in the elderly. *Epilepsia* 2018; 59: 1899-1907.

Nakken KO, Taubøll E. Bone loss associated with use of antiepileptic drugs. *Expert Opin Drug Saf* 2010; 9: 561-571.

Patsalos PN, Fröscher W, Pisani F et al.: The importance of drug interactions in epilepsy therapy. *Epilepsia* 2002; 43: 365-385.

Peinemann A, Stefan H. Altersepilepsie. *Nervenarzt* 1998; 69: 110-116.

Schmidt D, Stefan H, Hamer HM et al.: Moderne medikamentöse Epilepsitherapie im Alter. *Nervenheilkunde* 2009; 28: 53-58.

Stefan H.: Altersepilepsien. *Der Neurologe & Psychiater* 2013; 14(10): 69-72 und 14(11): 49-54.

Verrotti A, Coppola G, Parisi P et al.: Bone and calcium metabolism and antiepileptic drugs. *Clin Neurol Neurosurg* 2010; 112: 1-10.

Werhahn KJ. Epilepsie im Alter. *Nervenarzt* 2012; 83: 201-204.

Werhahn KJ, Trinka E, Dobesberger J et al.: A randomized, double-blind comparison of antiepileptic drug treatment in the elderly with new-onset focal epilepsy. *Epilepsia* 2015; 56: 450-459.

Hinweise

- Informationen über Epilepsie sind erhältlich auch über: Deutsche Epilepsievereinigung/einfälle, Zillestr. 102, 10585 Berlin, tel 030/3424414; Internet: www.epilepsie-vereinigung.de
- Stiftung Michael, Alstr. 12, 53227 Bonn, tel: 0228-94 55 45 40 fax: 0228/94 55 45 42
Internet: www.Stiftung-Michael.de

Standardhinweis

Dieses Informationsblatt enthält keine individuellen Behandlungshinweise. Besprechen Sie es gegebenenfalls mit Ihrem behandelnden Arzt.

Herausgeber: Dt. Gesellschaft für Epileptologie