



Antiepileptische Pharmakotherapie im Alter: evidenzbasiertes Vorgehen versus klinischer Alltag

Martin Holtkamp^{1,2} · Günter Krämer³

¹Klinik für Neurologie mit Experimenteller Neurologie, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Epilepsie-Zentrum Berlin-Brandenburg, Berlin, Deutschland

²Institut für Diagnostik der Epilepsien, Evangelisches Krankenhaus Königin Elisabeth Herzberge, Epilepsie-Zentrum Berlin-Brandenburg, Berlin, Deutschland

³Neurozentrum Bellevue, Zürich, Schweiz

In diesem Beitrag

- **Der älter werdende Patient**
 Natürlicher Verlauf von Epilepsien • Absetzen von Antiepileptika • Reduktion unerwünschter Effekte von Antiepileptika
- **Neu aufgetretene Epilepsie bei älteren Patienten**
 Primärprophylaxe • Sekundärprophylaxe • Klinischer Alltag • Aktuelle Empfehlungen

Zusammenfassung

Bezüglich der Altersepilepsie oder Epilepsie im Alter müssen 2 Patientengruppen mit unterschiedlichen Bedürfnissen und Problemen unterschieden werden, die in diesem Artikel auch separat behandelt werden: die mit ihrer Epilepsie alt gewordenen Patienten und die mit einer erstmals im höheren Lebensalter auftretenden Epilepsie. Diagnostisch ist die erste Gruppe unproblematisch – es gibt nur relativ selten Patienten mit einer über Jahrzehnte tradierten Fehldiagnose einer Epilepsie. Demgegenüber werden im höheren Lebensalter beginnende Epilepsien wegen ihrer oft vergleichsweise harmlosen Semiotik inklusive eines nonkonvulsiven Status epilepticus häufiger verkannt oder erst verzögert diagnostiziert. Therapeutisch stellt sich bei den „gealterten“ Epilepsien häufiger die Frage eines Wechsels von einem „alten“ Antiepileptikum mit erhöhtem Risiko unerwünschter Effekte auf den Stoffwechsel sowie auf kognitive Parameter wie Wachheit und Gedächtnis auf einen „modernen“ Wirkstoff. Viele neuere Antiepileptika bieten zwar Vorteile, andererseits treten häufiger beispielsweise psychiatrische unerwünschte Wirkungen auf. Bei langer Anfallsfreiheit stellt sich natürlich auch die Frage eines Absetzens oder zumindest Reduzierens der Dosis der Antiepileptika. Bei Beginn einer Epilepsie im höheren Lebensalter sind bei der Auswahl eines dann in der Regel lebenslang einzunehmenden Antiepileptikums nicht zuletzt die zahlreichen Komorbiditäten und bereits bestehenden Medikationen individuell zu berücksichtigen. Ziele des vorliegenden Beitrags sind eine gestraffte Darstellung des derzeitigen Wissensstands und eine Hilfestellung bei der Betreuung älterer Patienten im Spannungsfeld der begrenzten evidenzbasierten Datenlage und der Notwendigkeit einer therapeutischen Entscheidung im klinischen Alltag.

Schlüsselwörter

Älterer Patient · Anfallsfreiheit · Antiepileptika · Nebenwirkungen · Wirksamkeit

Die englische Version dieses Beitrags ist unter <https://doi.org/10.1007/s10309-022-00492-x> zu finden.



QR-Code scannen & Beitrag online lesen

Epilepsien gelten oft als lebenslange Erkrankungen; da die Mortalität nicht relevant erhöht ist, altern viele Patienten mit ihrer Epilepsie. Dies bedarf dann im Laufe der Jahre einer Anpassung der antiepileptischen Therapie, sei es in der Auswahl der Antiepileptika oder in der Reduktion der bisherigen Dosis. Die Inzidenz von epileptischen Anfällen und Epilepsien zeigt einen U-förmigen Verlauf, sie steigt

ab dem 60. Lebensjahr signifikant an; die häufigsten Ursachen sind zerebrovaskuläre und neurodegenerative Veränderungen. Diese Altersepilepsien sind mitunter eine diagnostische Herausforderung, bei vielen Patienten sprechen sie aber gut auf Antiepileptika an.

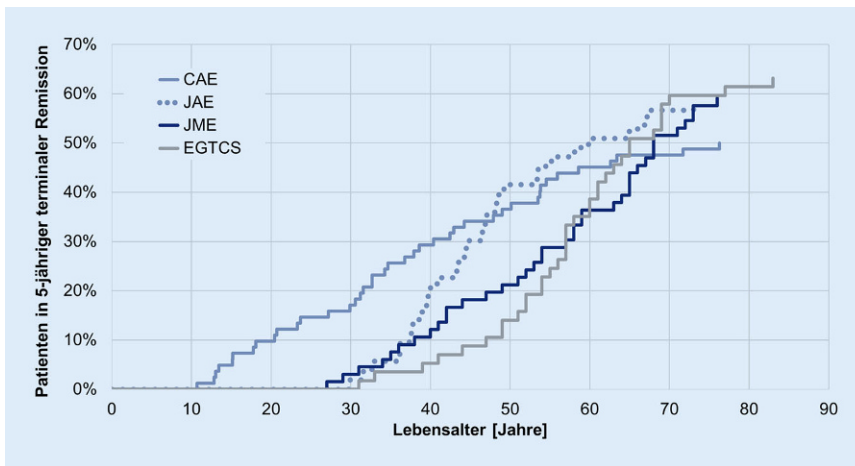


Abb. 1 ▲ Darstellung des Anteils der Patienten mit genetischer generalisierter Epilepsie mit 5-jähriger terminaler Remission von Anfällen in Abhängigkeit des Lebensalters. Bei allen 4 Syndromen zeigt sich ein fast linearer Zusammenhang. Jenseits des 65. Lebensjahrs waren mehr als 40–50% der Patienten in den letzten 5 Jahren frei von epileptischen Anfällen. Die Daten basieren auf den Ergebnissen der Studien [24, 25, 63]. (Vielen Dank an Dr. Bernd Vorderwülbecke für die Erstellung der Abbildung)

Der älter werdende Patient

Wenn Patienten in der Kindheit oder im frühen bzw. mittleren Erwachsenenalter eine Epilepsie akquirieren, stellt sich nach einigen Jahren und erst recht mit zunehmendem Alter die Frage, ob – bei Anfallsfreiheit – die antiepileptische Medikation noch weiterhin eingenommen werden muss. Um diese Frage zu beantworten, müssen Daten epidemiologischer Studien zum natürlichen Verlauf der Epilepsien und zum Rezidivrisiko nach Absetzen der Antiepileptika berücksichtigt werden. Auch wenn – trotz Anfallsfreiheit oder bei fehlender Anfallsfreiheit – die Antiepileptika nicht abgesetzt werden (können), muss gerade beim älter werdenden Patienten überlegt werden, ob das Risiko unerwünschter Arzneimittelwirkungen bei Einnahme älterer Substanzen durch die Umstellung auf ein neueres Antiepileptikum oder generell durch eine Reduktion der Tagesdosis minimiert werden kann.

Studien zu den genannten Punkten liegen konkret für ältere Patienten mit langjähriger Erkrankung kaum vor. Im Folgenden werden einige Daten diskutiert, die zumindest den Aspekt des Alters der Patienten oder die Dauer der Epilepsie berücksichtigen und somit in Teilen auf den älter werdenden Patienten übertragen werden können.

Natürlicher Verlauf von Epilepsien

Methodisch muss man zwischen Inzidenz- und Prävalenzkohorten unterscheiden. Erstere schließen Patienten bei Beginn der Epilepsie ein und verfolgen den Verlauf der Erkrankung prospektiv über die nächsten Jahre bzw. Jahrzehnte. Letztere untersuchen den Verlauf der Epilepsie zu einem definierten Zeitpunkt retrospektiv. Inzidenzkohorten sind methodisch höherwertig, liefern aber erst nach langer Latenz Ergebnisse, zudem können sich über längere Zeiträume klassifikatorische Definitionen ändern, was die Interpretation der Ergebnisse erschwert.

In Finnland wurde in den 1970er-Jahren eine Kohorte von 102 Kindern mit neu aufgetretener Epilepsie zusammengestellt. Nach knapp 45 Jahren (Median) waren mehr als 80% der Patienten im letzten Jahr anfallsfrei, 81% dieser anfallsfreien Patienten nahmen kein Antiepileptikum mehr ein [54]. Patienten mit einer – nach damaliger Einteilung – „idiopathischen oder kryptogenen“ Epilepsie waren signifikant häufiger anfallsfrei als solche mit „symptomatischer“ Epilepsie.

Die bekannteste Inzidenzkohorte ist die britische National General Practice Study of Epilepsy, die in den 1980er-Jahren 564 Patienten mit Epilepsie eingeschlossen hat, über 60% der Patienten hatten analog der Einteilung der finnischen Studie eine „idiopathische oder kryptogene“ Epilepsie [52].

Nach 9 Jahren waren 84% der Patienten im letzten Jahr anfallsfrei, 87% der Patienten nahmen kein Antiepileptikum mehr ein [11].

In einer multizentrischen Studie aus Italien wurden in einer Prävalenzkohorte über 1000 Kinder und Erwachsene mit Epilepsie untersucht, 86% der Patienten waren jünger als 45 Jahre, das mediane Follow-up betrug 16 Jahre [5]. Eine 5-jährige Remission wurde bei 77% der Patienten beobachtet, Prädiktor war u.a. eine genetische generalisierte Epilepsie.

Die beiden Studien mit Inzidenzkohorten sowie die italienische Prävalenzkohorte zeigen zwar langfristig und somit mit zunehmendem Lebensalter eine generell günstige Anfallsprognose bei Epilepsien auf, sie beantworten aber nicht konkret die Frage, wie sich früh begonnene Epilepsien explizit im höheren Lebensalter darstellen.

Belastbarere Daten liegen für genetische generalisierte Epilepsien vor, die Berliner Epilepsiegruppe hat, basierend auf den gut dokumentierten Krankenakten aus dem „Janz-Archiv“, Verläufe bis ins höhere Lebensalter analysieren können. Bei den 4 generalisierten Epilepsiesyndromen, die im Erwachsenenalter persistieren können, zeigte sich ein nahezu lineares Verhältnis zwischen dem Alter der Patienten und der Wahrscheinlichkeit, in den letzten 5 Jahren anfallsfrei gewesen zu sein (■ Abb. 1).

Absetzen von Antiepileptika

Zwei Studien haben prospektiv und randomisiert den Effekt des Absetzens von Antiepileptika auf das Risiko von Anfallsrezidiven untersucht, in beiden Studien waren die Patienten zuvor 2 Jahre anfallsfrei. In einer Studie mit mehr als 1000 Patienten hatten 2 Jahre nach Absetzen 41% der Patienten ein Anfallsrezidiv, bei den Patienten mit weiterer Einnahme eines Antiepileptikums betrug die Rate 22% [37]. Je länger die Patienten anfallsfrei waren, umso wahrscheinlicher hatten sie nach Absetzen des Antiepileptikums kein Anfallsrezidiv. In der zweiten Studie hatten 12 Monate nach Absetzen 15% von 79 Patienten ein Rezidiv, bei den weiterhin behandelten 81 Patienten waren dies 7% [34].

In einer Metaanalyse mit knapp 1800 Patienten (medianes Alter 15 Jahre) aus 10 pro- und retrospektiven Studien kam es bei 46% der Patienten 5 Jahre (Median) nach Absetzen des Antiepileptikums zu einem Anfallsrezidiv [28]. Es konnte eine Reihe von Prädiktoren für Anfallsrezidive identifiziert werden, u. a. wiederum die Dauer der Anfallsfreiheit vor Absetzen des Antiepileptikums. Dieser Prädiktor zeigte sich auch in einer Studie aus der Berliner Arbeitsgruppe bei 84 Patienten mit genetischer generalisierter Epilepsie; wenn die Patienten vor Absetzen weniger als 5 Jahre anfallsfrei waren, hatten zwei Drittel ein Rezidiv, bei längerer Anfallsfreiheit hatte nur jeder dritte Patient ein Rezidiv [62]. Da bei genetischer generalisierter Epilepsie ein höheres Lebensalter mit einer größeren Wahrscheinlichkeit einer längeren terminalen Anfallsfreiheit verbunden ist, kann man davon auszugehen, dass bei älteren Patienten das Absetzen des Antiepileptikums mit einem im Vergleich zu jüngeren Patienten geringeren Risiko eines Anfallsrezidivs assoziiert ist.

Die Entscheidung zum Absetzen eines Antiepileptikums ist jedoch – bei jüngeren wie bei älteren Patienten – immer eine sehr individuelle, die die aktuelle Lebenssituation der Patienten und deren persönliche Sorge vor Anfallsrezidiven bzw. Risiken einer weiteren Einnahme des Medikaments berücksichtigen muss. Die Diskussion um das Absetzen eines Antiepileptikums sollte im Rahmen eines „shared decision making“ zwischen Arzt und Patient und ggf. Angehörigen geführt werden.

Reduktion unerwünschter Effekte von Antiepileptika

Ältere Patienten, bei denen seit der Kindheit oder seit dem frühen Erwachsenenalter eine Epilepsie besteht, sind mitunter seit Jahrzehnten mit älteren Antiepileptika wie Phenobarbital bzw. Primidon, Phenytoin oder Carbamazepin behandelt. Generell verursachen diese Substanzen mehr unerwünschte Wirkungen als neuere Antiepileptika, dies betrifft sowohl subjektiv erlebte Nebenwirkungen wie Müdigkeit und kognitive Einschränkungen als auch eine verminderte Knochendichte mit größerem Frakturrisiko [27] und metabolische Laborauffälligkeiten in Form erhöhter Fett-

werte mit einem gesteigerten Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse. Eine prospektive (aber nicht auf ältere Patienten fokussierte) Studie zeigte, dass die Umstellung von Carbamazepin bzw. Phenytoin auf Lamotrigin bzw. Levetiracetam zu einer signifikanten Reduktion von atherogenem Cholesterin und Triglyzeriden führte [40]. Daher ist es gerade bei älteren Patienten relevant, das Nebenwirkungsspektrum der genannten älteren Antiepileptika in der Beratung zu berücksichtigen. Bei anfallsfreien Patienten besteht aber immer das Risiko, dass die mit guter Absicht erfolgte Umstellung eines älteren Antiepileptikums auf eine neuere Substanz zu einem Anfallsrezidiv führt. Eine Umstellung von Antiepileptika sollte gerade bei älteren, seit vielen Jahren anfallsfreien Patienten wohl durchdacht sein und mit dem Patienten bzw. den Angehörigen gemeinsam besprochen werden („shared decision making“). Der klinische Alltag zeigt, dass die meisten anfallsfreien Patienten – so das Antiepileptikum nicht abgesetzt werden kann oder soll – keine Umstellung der Medikation wünschen.

Um unerwünschte Effekte von Antiepileptika beim älter werdenden Patienten zu vermeiden bzw. zu minimieren, sollte – sowohl bei anfallsfreien als auch bei nicht anfallsfreien Patienten – eine Reduktion der Tagesdosis erwogen werden. Auch wenn es hierzu keine konkreten Studien gibt, reichen bei den meisten älteren Patienten aufgrund der reduzierten hepatischen und renalen Funktion etwa zwei Drittel der Dosis von jüngeren Patienten aus.

Neu aufgetretene Epilepsie bei älteren Patienten

Neu auftretende Anfälle und Epilepsien im höheren Lebensalter stellen wegen der häufig schon bestehenden Komorbiditäten und ursächlichen Schädigungen eine besondere Herausforderung dar, auch weil sie zu einer zusätzlichen relevanten Einschränkung der Lebensqualität und Selbstständigkeit führen können. Deshalb ist bei der Indikationsstellung und Durchführung einer medikamentösen Behandlung mit Antiepileptika eine besondere Sorgfalt erforderlich, Verträglichkeitsaspekte sind besonders wichtig [2]. Es gilt, sowohl unnö-

tige Pharmakotherapien zu vermeiden als auch eine erforderliche Behandlung patientenspezifisch auszuwählen und anzupassen.

Die nachfolgenden Angaben beziehen sich praktisch ausnahmslos auf Monotherapien in der Erstbehandlung von Epilepsien mit Manifestation im höheren Lebensalter. Die Darstellung der Vielzahl möglicher Kombinationstherapien würde den Rahmen dieses Beitrags sprengen.

Primärprophylaxe

Epileptische Anfälle und Epilepsien
Eine vorsorgliche Gabe von Antiepileptika im höheren Lebensalter ist auch bei Bestehen von als Risikofaktor für epileptische Anfälle und Epilepsien bekannten Erkrankungen wie diffusen zerebralen Durchblutungsstörungen, proliferativen oder degenerativen ZNS-Leiden in aller Regel nicht sinnvoll. Leitlinien der Europäischen Schlaganfall-Organisation für die Behandlung von epileptischen Anfällen und Epilepsien nach Schlaganfällen haben sich dagegen ausgesprochen [23]. In einem kürzlich erschienenen Cochrane Review wurden 2 randomisierte Doppelblindstudien analysiert [8]. Die erste Studie verglich bei allerdings nur 72 Patienten nach einer intrazerebralen Blutung die Gabe von Valproinsäure und Placebo bis zu 1 Jahr und fand keinen signifikanten Unterschied im Risiko für nachfolgende epileptische Anfälle. Bei der zweiten Studie wurden 784 Erwachsene mit akutem Schlaganfall für 3 Tage mit Diazepam oder mit Placebo behandelt. Auch hier fand sich nach 3 Monaten kein Unterschied im Risiko von epileptischen Anfällen, weder nach hämorrhagischen noch ischämischen Insulten. In einer Subgruppenanalyse der kortikalen Infarkte im Karotisstromgebiet war eine Primärprophylaxe mit Diazepam jedoch mit einem signifikant geringeren Anfallsrisiko verbunden.

Dies sollte Anlass für weitere prospektive Doppelblindstudien mit passagerer Gabe von Antiepileptika oder auch anderen Wirkstoffen, wie z. B. Statinen, sein; für Letztere liegen schon Befunde vor, ihre Gabe kann nach einem Schlaganfall sowohl die Häufigkeit von Früh Anfällen als auch die einer Epilepsie reduzieren [1, 68]. Bei der Planung entsprechender Studien und Pati-

entenauswahl könnte helfen, dass kürzlich gezeigt werden konnte, dass der Nachweis epileptiformer EEG-Aktivität in der ersten Woche ein signifikanter Prädiktor für eine Post-Stroke-Epilepsie ist [47].

Darüber hinaus ist eine Therapie bekannter und behandelbarer Risikofaktoren für das Auftreten zerebrovaskulärer und auch degenerativer Hirnerkrankungen sinnvoll und anzustreben. Dies gilt insbesondere für eine arterielle Hypertonie [56], daneben auch für Vorhofflimmern [42] und andere kardiale Rhythmusstörungen sowie einen Diabetes mellitus [3].

Auch bei Patienten mit neu diagnostizierten Hirntumoren, die noch keine epileptischen Anfälle hatten, haben 2 randomisierte Studien keinen Nutzen einer Primärprophylaxe nachweisen können [17, 22]. Nach aktuellen Empfehlungen der Society for Neuro-Oncology und der European Association of Neuro-Oncology sollte dementsprechend auch keine Primärprophylaxe mit Antiepileptika erfolgen [64], auch nicht perioperativ [64, 65].

Bei neurodegenerativen Erkrankungen wie der Alzheimer-Krankheit als dritthäufigster Ursache von Epilepsien im höheren Lebensalter [59] gibt es ebenfalls keine Hinweise auf den Nutzen einer Primärprophylaxe.

Auf die anderen, relativ seltenen Ursachen von sich erstmals im höheren Lebensalter manifestierenden Epilepsien wie metabolisch-toxische Erkrankungen, Schädel-Hirn-Traumata oder bakteriell-virale ZNS-Erkrankungen kann hier aus Platzgründen nicht weiter eingegangen werden; die zunehmend auch im höheren Lebensalter wichtigen Autoimmunepilepsien werden ebenso wie die Therapie des Status epilepticus im höheren Lebensalter in separaten Artikeln dieses Schwerpunktheftes behandelt [57, 61].

Kardiovaskuläre Erkrankungen

Es ist sehr gut belegt, dass eine Erstmanifestation epileptischer Anfälle im höheren Lebensalter infolge der häufig bestehenden vaskulären Komorbiditäten und Ätiologie auch ein Risikoindikator für nachfolgende vaskuläre Störungen wie Herzinfarkte [26, 44, 67] oder Hirninfarkte [7, 10] ist. Von daher sollten alle Patienten, die sich nicht ohnehin in entsprechender Betreuung befinden, unbedingt zeitnah einer

entsprechenden kardiologischen und zerebrovaskulären Diagnostik und ggf. medikamentösen oder gefäßchirurgischen Therapie zugeführt werden.

Sekundärprophylaxe

Akut-symptomatische oder Frühankfälle nach einem Schlaganfall oder einer sonstigen zerebralen Funktionsstörung oder Schädigung sind definitionsgemäß keine Epilepsie und damit auch keine Indikation für eine Langzeitgabe von Antiepileptika. Sofern diese in der Akutklinik verabreicht wurden, sollten sie entweder noch vor der Verlegung in eine Rehabilitationsklinik wieder abgesetzt oder es sollte eine konkrete Absetzempfehlung innerhalb der nächsten Wochen mitgegeben werden. Dies sieht im klinischen Alltag im deutschsprachigen Raum ebenso wie international oft noch anders aus [48], sollte aber unbedingt beachtet werden [23].

Im Gegensatz dazu liegt das 10-Jahres-Rezidivrisiko nach einem ersten unprovokierten epileptischen Anfall („Spätanfall“) nach einer strukturellen zerebralen Schädigung bei über 60%, womit entsprechend der ILAE-Epilepsiedefinition von 2014 auch schon nach einem Anfall die Diagnose einer Epilepsie gestellt wird [16] und in der Regel die Einleitung einer Pharmakotherapie gerechtfertigt ist. Zur genaueren und individuellen Vorhersage der Rezidivwahrscheinlichkeit weiterer Anfälle in Abhängigkeit von Faktoren wie Alter, Hospitalisationsdauer in der Akutklinik, Frühankfällen oder vaskulären Risikofaktoren wurden verschiedene Modelle und Skalen für das Risiko nach 1 Jahr [9, 58] oder nach 5 Jahren [20] entwickelt und validiert. In diesem Zusammenhang ist auch von Interesse, dass kürzlich die Vermutung bestätigt werden konnte, dass Rekanalisationstherapien wie eine intravenöse Lysetherapie oder mechanische Kathetherthrombektomie weder einen Einfluss auf das Auftreten von akut-symptomatischen (Früh-)Anfällen noch einer Post-Stroke-Epilepsie haben [69].

Bei tumorbedingten Epilepsien mit Erstmanifestation im höheren Lebensalter steht die Indikation einer antiepileptischen Medikation nach Auftreten eines ersten Anfalles meist außer Frage, auch wenn es hinsichtlich des Wiederholungsrisikos

große Unterschiede in Abhängigkeit von Art, Größe und Lokalisation der Raumforderung gibt [45].

Im Gegensatz dazu besteht bei der Alzheimer-Krankheit oder anderen Demenzen nach einem ersten unprovokierten Anfall im höheren Lebensalter noch keine Berechtigung, die Diagnose einer Epilepsie zu stellen, weil das 5-Jahres-Rezidivrisiko für weitere Anfälle nur 32% beträgt und sich nicht von dem bei Kontrollen bislang anfallsfreier Patienten (33%) unterscheidet [35].

Ergebnisse randomisierter Studien

Zur Therapie von erstmals im höheren Lebensalter beginnenden Epilepsien liegt eine Reihe von klinischen Studien vor, darunter aber nur 4 zugänglich publizierte doppelblinde randomisierte Studien mit Erstbehandlung in Monotherapie speziell im höheren Lebensalter und eine Subgruppenanalyse der älteren Patienten aus einer Erwachsenenstudie (für eine weitere derartige Studie ist uns nur eine Referenz bekannt, sie war uns aber nicht zugänglich, auch nicht als Abstract [41]). Bei den restlichen Untersuchungen handelt es sich teilweise um offene randomisierte Studien, Subgruppenanalysen oder retrospektive Auswertungen von Patientenkollektiven, klinische Beobachtungen sowie systematische Übersichten und Metaanalysen.

Doppelblinde randomisierte Studien.

Die erste doppelblinde randomisierte Studie [6] wurde in Großbritannien durchgeführt und verglich bei Patienten mit einem Mindestalter von 65 Jahren nicht retardiertes CBZ ($n = 48$) mit LTG ($n = 102$). Die Studiendauer nach Erreichen der Zieldosen betrug 24 Wochen, untersuchte Outcome-Parameter waren die Anfallsfreiheit und die nebenwirkungsbedingte Abbruchrate. Lamotrigin war dem nicht retardierten Carbamazepin sowohl hinsichtlich der erreichten Anfallsfreiheit (39% vs. 21%) als auch der Abbruchrate (29% vs. 58%) signifikant überlegen [6].

Die zweite, dreiarmlige randomisierte Doppelblindstudie wurde in den USA bei 593 Patienten mit einem Mindestalter von 65 Jahren durchgeführt und einer 1:1:1-Zuteilung zu Lamotrigin, retardiertem Carbamazepin und Gabapentin durchgeführt. Bei denselben Outcome-Parametern wie

in der britischen Studie war die Beobachtungszeit mit 1 Jahr deutlich länger. In der US-amerikanischen Studie war die erreichte Anfallsfreiheit unter retardiertem Carbamazepin mit 71,4% etwas höher als unter den beiden anderen Wirkstoffen (Lamotrigin 61,3% und Gabapentin 60%), die Abbruchrate wegen unerwünschter Nebenwirkungen war mit 31% aber auch hier signifikant höher als unter Lamotrigin (12,1%) und Gabapentin (21,6%) [50].

Die dritte doppelblinde randomisierte Studie verglich bei 184 mindestens 65-jährigen Patienten, die mindestens 2 unprovokierte fokale oder bilaterale tonisch-klonische Anfälle erlitten hatten, Lamotrigin mit retardiertem Carbamazepin in einer 1:1-Randomisierung. Die Studie dauerte 40 Wochen und umfasste eine 4-wöchige Dosisescalation auf die initialen Zieldosen von 100 mg Lamotrigin oder 400 mg Carbamazepin retard pro Tag, gefolgt von einer Erhaltungsphase mit möglicher Anpassung der Dosierung je nach Ansprechen. Bei dem primären Endpunkt des Verbleibs in der Studie gab es für Lamotrigin mit 73% gegenüber 67% unter retardiertem Carbamazepin einen leichten, aber statistisch nicht signifikanten Vorteil. Bei der Anfallsfreiheit in den letzten 20 Wochen der Studie ergab sich mit 57% für CBZ im Vergleich zu 52% unter LTG umgekehrt ein leichter, aber statistisch ebenfalls nicht signifikanter Vorteil für CBZ-CR [51].

Die vierte und bislang letzte randomisierte Doppelblindstudie speziell bei Erstmanifestation einer Epilepsie im höheren Lebensalter wurde in Deutschland und Österreich durchgeführt. Sie verglich bei 359 über 60-jährigen Patienten mit einer Epilepsie nach der neuen ILAE-Definition ([16]; mindestens 1 Spätanfall) und einer 1:1:1-Randomisierung retardiertes Carbamazepin, Lamotrigin und Levetiracetam mit initialen Tageszieldosen von 400, 100 bzw. 1000 mg über 58 Wochen. Die Unterschiede bei den anfallsfreien Patienten (Carbamazepin retard 33,3%, Lamotrigin 38,5% und Levetiracetam 42,6%) waren ohne statistische Signifikanz. Die Abbruchrate war unter Carbamazepin retard (32,2%) signifikant höher als unter Levetiracetam (17,2%) [66].

Für Lacosamid liegt eine Subgruppenanalyse aus einer großen randomisierten Doppelblindstudie mit Vergleich zu retar-

diertem Carbamazepin bei Erwachsenen vor [4]. Von den insgesamt 886 Patienten waren 119 mindestens 65 Jahre alt. Die Anfallsfreiheitsrate nach 6 Monaten war unter Carbamazepin ($n=57$) minimal höher als unter Lacosamid ($n=62$), seltenere Nebenwirkungen und Therapieabbrüche unter Lacosamid deuten auf ein besseres Verträglichkeitsprofil als bei retardiertem Carbamazepin.

Offene randomisierte Studien. In einer kleinen offenen randomisierten Studie bei nur 64 Patienten mit einem Post-Stroke-Anfall schnitt Lamotrigin im Vergleich zu Carbamazepin in Bezug auf die erreichte Anfallsfreiheit besser ab, der Unterschied verfehlte aber knapp die statistische Signifikanz [21]. Eine weitere offene randomisierte Studie verglich Levetiracetam ($n=52$) und Carbamazepin ($n=54$) bei Post-Stroke-Epilepsien. Levetiracetam hatte bezüglich des Anteils anfallsfreier Patienten einen nichtsignifikanten Vorteil gegenüber Carbamazepin, die Substanz war besser verträglich [13].

Bei der von der Herstellerfirma gesponsorte KOMET-Studie (Keppra vs. Older Monotherapy in Epilepsy Trial) handelte es sich um eine nachträgliche Subgruppenanalyse von 308 älteren, mindestens 60-jährigen Patienten aus einer Vergleichsstudie mit retardiertem Carbamazepin, Levetiracetam und Valproat. Primärer Endpunkt war die Zeit bis zum Absetzen der Behandlung. Diese war bei Levetiracetam länger als bei den beiden anderen Substanzen, was auf das günstigere Verträglichkeitsprofil von Levetiracetam zurückgeführt wurde [46].

Die 2021 publizierte SANAD-II-Studie beinhaltete nur wenige ältere Patienten mit Erstmanifestation und -behandlung einer fokalen Epilepsie. Generell zeigte sich bei den insgesamt 990 überwiegend erwachsenen Patienten mit einer Nachbeobachtungszeit von 2 Jahren, dass die Anfallsfreiheit nach 12 Monaten unter Lamotrigin signifikant höher war als unter Levetiracetam, im Vergleich zu Zonisamid fand sich kein signifikanter Unterschied [36].

Für Epilepsien im Rahmen einer Alzheimer-Krankheit als häufigster Demenzform im höheren Lebensalter wurde bislang nur eine offene kleine 3-armige randomisierte klinische Studie bei insgesamt 95 Patien-

ten publiziert [14]. Lamotrigin, Levetiracetam und Phenobarbital wurden mit einer Kontrollgruppe zur Erfassung kognitiver Auswirkungen der Antiepileptika verglichen. Auf eine 4-wöchige Dosisanpassung folgte ein 12-monatiger Bewertungszeitraum. Bezüglich der Anfallsfreiheit ergab sich kein Unterschied zwischen den 3 Antiepileptika. Unter Levetiracetam kam es jedoch zu einer Verbesserung der kognitiven Fähigkeiten, während diese sich unter Lamotrigin und Phenobarbital verschlechterten.

Sonstige offene Beobachtungen

Eine retrospektive Auswertung der Wirksamkeit und Verträglichkeit von Lacosamid ($n=22$) und Levetiracetam ($n=24$) in der Erstbehandlung von Epilepsien im höheren Lebensalter zeigte Anfallsfreiheitsraten nach 12 Monaten von 73% und 71% [15].

Ein retrospektiver Vergleich von Lacosamid ($n=71$) und Zonisamid ($n=39$) bei Patienten mit einem Durchschnittsalter bei Behandlungsbeginn von 71 bzw. 70 Jahren und oft schon vorbestehender, therapieresistenter Epilepsie sowie einer durchschnittlichen Beobachtungsdauer von knapp 2 Jahren für Lacosamid bzw. knapp 4 Jahren für Zonisamid zeigte eine Anfallsfreiheitsrate von 52% und 67% [53].

Für Eslicarbazepinacetat beschrieb eine sehr kleine Subgruppenanalyse von nur 14 Patienten mit einem Mindestalter von 60 Jahren im Rahmen einer offenen Studie bei Erwachsenen eine hohe nebenwirkungsbedingte Abbruchrate von 43% [43]. Diese schlechte Verträglichkeit bestätigte sich bei einem Vergleich mit jüngeren Patienten aus den klinischen Studien und Post-Marketing-Daten mit etwa 3-mal häufigeren therapiebezogenen Nebenwirkungen inklusive Hyponatriämien [38].

Systematische Übersichten und Metaanalysen

Eine systematische Übersichtsarbeit und Metaanalyse beschrieb für Levetiracetam im Vergleich zu Lamotrigin eine höhere Wahrscheinlichkeit, anfallsfrei zu werden, und für Levetiracetam im Vergleich zu Carbamazepin eine bessere Verträglichkeit bzw. geringere Abbruchwahrscheinlichkeit [33]. Eine andere Studie beschrieb für Lacosamid, Lamotrigin und Levetiracetam

tam bei fehlenden signifikanten Unterschieden die höchste Wahrscheinlichkeit des Erreichens einer Anfallsfreiheit und für retardiertes und unretardiertes Carbamazepin ein schlechtes Verträglichkeitsprofil, das im Vergleich zu Levetiracetam und Valproinsäure zu höheren Abbruchraten führte [32].

Klinischer Alltag

Eine schwedische Studie verglich die Retentionsraten der Therapie mit verschiedenen Antiepileptika bei 4991 Patienten mit einer Schlaganfallinduzierten Epilepsie zwischen 2005 und 2010 [30]. Die 5-Jahres-Retentionsraten waren für Lamotrigin mit 75 % und Levetiracetam mit 69 % am höchsten und für Carbamazepin mit 60 % und Phenytoin mit 55 % am niedrigsten.

In einer japanischen, prospektiven, multizentrischen Kohortenstudie wurde zwischen 2014 und 2019 bei insgesamt 372 Patienten im Alter zwischen 64 und 81 Jahren (etwa zwei Drittel Männer) mit Antiepileptikatherapie bei Epilepsie nach Schlaganfall der weitere Verlauf untersucht und das Risiko von Anfallsrezidiven zwischen den Patienten verglichen, die Antiepileptika der älteren und der neueren Generation erhielten [60]. Daneben wurden die Retentionsraten und Verträglichkeit erfasst. Die Mehrheit der Patienten ($n=286$) wurde mit neueren Wirkstoffen behandelt, nur 36 mit Antiepileptika der älteren Generation und 50 mit Wirkstoffen der „gemischten Generation“. In den beiden Gruppen der älteren und neueren Generation ($n=322$) traten bei 98 Patienten (30,4%) erneut Anfälle auf, und 91 Patienten (28,3%) wechselten während der Nachbeobachtungszeit von über 1 Jahr das Medikament. Das Wiederauftreten von Anfällen war bei AEDs der neueren Generation seltener als bei AEDs der älteren Generation. Auch ein Therapieabbruch und die Notwendigkeit einer Änderung der Dosierung waren bei Wirkstoffen der neueren Generation seltener.

Aktuelle Empfehlungen

Auf Basis der bisher vorgestellten Studien und eigener klinischer Erfahrungen können folgende Empfehlungen zur Mono-

therapie bei älteren Patienten gemacht werden:

- Lamotrigin soll als Mittel der ersten Wahl gegeben werden.
- Kommt der Einsatz von Lamotrigin nicht infrage, sollten Gabapentin, Lacosamid, Levetiracetam oder Zonisamid eingesetzt werden, bei Eslicarbazepinacetat ist auf eine Hyponatriämie zu achten.
- Bei älteren Patienten mit fokaler Epilepsie sollen Carbamazepin, Oxcarbazepin, Phenobarbital, Phenytoin, Primidon, Topiramid und Valproinsäure nicht zur initialen Monotherapie eingesetzt werden.
- Die Aufdosierung von Antiepileptika sollte generell langsamer und mit niedrigeren Zieldosierungen erfolgen als bei jüngeren Patienten.

Österreichische und italienische Autoren empfehlen auch Lacosamid und Brivacetam wegen ihres geringen Interaktionsrisikos sowie der intravenösen Formulierungen für Notfallsituationen oder bei Schluckstörungen; sie sehen einen Vorteil von Präparaten mit der Option einer nur 1-mal täglich einzunehmenden Formulierung wie Eslicarbazepinacetat oder Perampanel [49].

Menon und Leppik [39] geben in einem Buchkapitel von 2015 erstaunlicherweise nach wie vor Carbamazepin und Phenytoin denselben Raum wie Lamotrigin und Levetiracetam (Phenytoin wird in den USA nach wie vor weitaus häufiger eingesetzt als in Europa), Stefan und Hamer [55] empfehlen neben Lamotrigin und Levetiracetam wegen der Option einer abendlichen Einmalgabe auch Zonisamid. Von einer schwedischen Autorengruppe wurde an die dokumentierte Wirksamkeit und Verträglichkeit von Gabapentin erinnert [12]. Auch für Epilepsien im Rahmen demenzieller Krankheiten werden Lamotrigin und Levetiracetam favorisiert [18].

Die Berechtigung einer Bevorzugung von Lamotrigin und Levetiracetam im Vergleich zu Carbamazepin wird durch eine aktuelle große schwedische Studie untermauert, die bei Epilepsien nach Schlaganfall für diese beiden Wirkstoffe im weiteren Verlauf im Vergleich zu Carbamazepin eine geringere Sterblichkeit zeigte [31]. In der retrospektiven Kohortenstudie wurden an-

hand der Daten aus verschiedenen Quellen die Daten von 2577 Patienten mit einem mittleren Alter von 78 Jahren und einem Schlaganfall zwischen 2005 und 2010 sowie anschließendem Auftreten einer Post-Stroke-Epilepsie vor Ende 2014 erfasst. Im Vergleich zu Carbamazepin-therapierten Patienten war die kardiovaskuläre Sterblichkeit unter Lamotrigin und Levetiracetam signifikant geringer.

Dies ist auch deswegen von Bedeutung, weil die US-amerikanische Food and Drug Administration (FDA) 2020 unter Bezugnahme auf In-vitro-Befunde eine Änderung des Labelings von Lamotrigin mit einem Hinweis auf eine antiarrhythmische Aktivität veranlasste und empfahl, Lamotrigin bei Patienten mit Herzleitungsstörungen (z. B. Herzblock zweiten oder dritten Grades), ventrikulären Arrhythmien oder Herzerkrankungen oder -anomalien (z. B. Myokardischämie, Herzinsuffizienz, strukturelle Herzerkrankungen, Brugada-Syndrom oder andere Natriumkanalerkrankungen) zu vermeiden [29]. Eine Ad-hoc-Task-Force der Internationalen Liga gegen Epilepsie und US-amerikanischen Epilepsiegesellschaft hat dies in einer Stellungnahme als wahrscheinlichen Klasseneffekt von Natriumkanalblockern relativiert, aber empfohlen, bei über 60-jährigen Patienten vor Behandlungsbeginn eine EKG-Ableitung in Betracht zu ziehen und bei über unspezifische ST- und T-Wellen-Veränderungen hinausgehenden Auffälligkeiten auch eine kardiologische Diagnostik zu veranlassen [19].

Fazit für die Praxis

- Mit zunehmendem Lebensalter der Patienten sollte bei langjährig bestehender Epilepsie die Antianfallsmedikation kritisch überprüft werden.
- Bei mehr als 2-jähriger Anfallsfreiheit kann ein Absetzen des Antianfallsmedikaments diskutiert werden.
- Zur Minimierung von unerwünschten Wirkungen kann die Umstellung von älteren auf neuere Substanzen erwogen werden; oft kann die Tagesdosis schrittweise um ein Drittel reduziert werden.
- Akut-symptomatische Anfälle sind keine Epilepsie und keine Indikation für eine antiepileptische Dauermedikation.
- Mittel der ersten Wahl ist Lamotrigin (2-mal 50mg); wenn eine rascher Anfallschutz hergestellt werden muss, kann in

der Aufdosierungsphase von Lamotrigin eine Überbrückung mit Levetiracetam (2-mal 500 mg) erfolgen.

- Das Auftreten epileptischer Anfälle oder einer Epilepsie im höheren Lebensalter sollte stets Anlass für eine kardiologische und zerebrovaskuläre Diagnostik zum Ausschluss von Gefäßstenosen sowie ggf. Einleitung einer antiarrhythmischen oder antihypertensiven Therapie sein.

Korrespondenzadresse

Dr. med. Günter Krämer
Neurozentrum Bellevue
Theaterstr. 8, 8001 Zürich, Schweiz
g.kraemer@epilepsie-med.de

Funding. Open Access funding enabled and organized by Deutsche Gesellschaft für Epileptologie e.V.

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. M. Holtkamp hat in den Jahren 2018 bis 2022 von den Firmen Angelini/Arvelle, Bial, Desitin, Eisai, GW Pharma, UCB und Zogenix Honorare für Beratungen und Vorträge erhalten. Er ist Koordinator der Leitliniengruppe „Management erster epileptischer Anfall und Epilepsien“ der Deutschen Gesellschaft für Neurologie. Er ist zudem außerordentliches Mitglied der Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft und berät den Gemeinsamen Bundesausschuss zu Fragen der pharmakologischen Behandlung von epileptischen Anfällen und Epilepsien. G. Krämer hat in den Jahren 2018 bis 2022 von den Firmen Arvelle Therapeutics, GW Pharmaceuticals/Jazz Pharma, OM Pharma Suisse, Precisis und Sandoz Honorare für Beratungen und Vorträge erhalten. Er ist bzw. war Mitglied der Leitliniengruppe „Management erster epileptischer Anfall und Epilepsien“ der Deutschen Gesellschaft für Neurologie und der ILAE Task Force on Epilepsy in the Elderly (2017–2021).

Für diesen Beitrag wurden von den Autoren keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

Open Access. Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Die in diesem Artikel enthaltenen Bilder und sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungslegende nichts anderes ergibt. Sofern das betreffende Material nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht und die betreffende Handlung nicht nach gesetzlichen Vorschriften erlaubt ist, ist für die oben aufgeführten Weiterverwendungen des Ma-

terials die Einwilligung des jeweiligen Rechteinhabers einzuholen.

Weitere Details zur Lizenz entnehmen Sie bitte der Lizenzinformation auf <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>.

Literatur

- Acton EK, Khazaal O, Willis AW et al (2021) Statins for the prevention of post-stroke seizure and epilepsy development: a systematic review and meta-analysis. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 30:106024
- Arroyo S, Krämer G (2001) Treating epilepsy in the elderly: safety considerations. *Drug Saf* 24:991–1015
- Baviera M, Roncaglioni MC, Tettamanti M et al (2017) Diabetes mellitus: a risk factor for seizures in the elderly—a population-based study. *Acta Diabetol* 54:863–870
- Baulac M, Rosenow F, Toledo M et al (2017) Efficacy, safety, and tolerability of lacosamide monotherapy versus controlled-release carbamazepine in patients with newly diagnosed epilepsy: a phase 3, randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet Neurol* 16:43–54
- Beghi E, Beretta S, Carone D et al (2019) Prognostic patterns and predictors in epilepsy: a multicentre study (PRO-LONG). *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 90:1276–1285
- Brodie MJ, Overstall PW, Giorgi L, The UK Lamotrigine Elderly Study Group (1999) Multicentre, double-blind, randomised comparison between lamotrigine and carbamazepine in elderly patients with newly diagnosed epilepsy. *Epilepsy Res* 37:81–87
- Chang CS, Liao CH, Lin CC et al (2014) Patients with epilepsy are at an increased risk of subsequent stroke: a population-based cohort study. *Seizure* 23:377–381
- Chang RS, Leung WC, Vassallo M et al (2022) Antiepileptic drugs for the primary and secondary prevention of seizures after stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2:CD5398
- Chi NF, Kuan YC, Huang YH et al (2018) Development and validation of risk score to estimate 1-year late poststroke epilepsy risk in ischemic stroke patients. *Clin Epidemiol* 10:1001–1011
- Cleary P, Shorvon S, Tallis R (2004) Late-onset seizures as a predictor of subsequent stroke. *Lancet* 363(9416):1184–1186
- Cockerell OC, Johnson AL, Sander JW et al (1995) Remission of epilepsy: results from the national general practice study of epilepsy. *Lancet* 346(8968):140–144
- Compagno Strandberg M, Söderberg-Löfdal K, Kimland E et al (2020) Evidence-based anti-seizure monotherapy in newly diagnosed epilepsy: a new approach. *Acta Neurol Scand* 142:323–332
- Consoli D, Bosco D, Postorino P et al (2012) Levetiracetam versus carbamazepine in patients with late poststroke seizures: a multicenter prospective randomized openlabel study (EpiC project). *Cerebrovasc Dis* 34:282–289
- Cumbo E, Ligori LD (2010) Levetiracetam, lamotrigine, and phenobarbital in patients with epileptic seizures and Alzheimer's disease. *Epilepsy Behav* 17:461–466
- Del Bianco C, Placidi F, Liguori C et al (2019) Long-term efficacy and safety of lacosamide and levetiracetam monotherapy in elderly patients with focal epilepsy: a retrospective study. *Epilepsy Behav* 94:178–182
- Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A et al (2014) ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia* 55:475–482
- Forsyth PA, Weaver S, Fulton D et al (2003) Prophylactic anticonvulsants in patients with brain tumour. *Can J Neurol Sci* 30:106–112
- Frederiksen KS, Cooper C, Frisoni GB et al (2020) A European academy of neurology guideline on medical management issues in dementia. *Eur J Neurol* 27:1805–1820
- French JA, Perucca E, Sander JW et al (2021) FDA safety warning on the cardiac effects of lamotrigine: an advisory from the ad hoc ILAE/AES task force. *Epilepsia Open* 6:45–48
- Galovic M, Döhler N, Erdelyi-Canavese B et al (2018) Prediction of late seizures after ischaemic stroke with a novel prognostic model (the SeLECT score): a multivariable prediction model development and validation study. *Lancet Neurol* 17:143–152
- Gilad R, Sadeh M, Rapoport A et al (2007) Monotherapy of lamotrigine versus carbamazepine in patients with poststroke seizure. *Clin Neuropharmacol* 30:189–195
- Glantz MJ, Cole BF, Friedberg MH et al (1996) A randomized, blinded, placebo-controlled trial of divalproex sodium prophylaxis in adults with newly diagnosed brain tumors. *Neurology* 46:985–991
- Holtkamp M, Beghi E, Benninger F, European Stroke Organisation et al (2017) European stroke organisation guidelines for the management of post-stroke seizures and epilepsy. *Eur Stroke J* 2:103–115
- Holtkamp M, Janz D, Kirschbaum A (2018) Absence epilepsy beyond adolescence: an outcome analysis after 45 years of follow-up. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 89:603–610
- Holtkamp M, Kowski AB, Merkle H, Janz D (2014) Long-term outcome in epilepsy with grand mal on awakening: forty years of follow-up. *Ann Neurol* 75:298–302
- Janszky I, Hallqvist J, Tomson T et al (2009) Increased risk and worse prognosis of myocardial infarction in patients with prior hospitalization for epilepsy—the Stockholm heart epidemiology program. *Brain* 132:2798–2804
- Krämer G (2005) Besondere Bedeutung von Knochenstoffwechselstörungen bei Epilepsien im höheren Lebensalter. *Z Epileptol* 18:184–187
- Lamberink HJ, Otte WM, Geerts AT (2017) Individualised prediction model of seizure recurrence and long-term outcomes after withdrawal of antiepileptic drugs in seizure-free patients: a systematic review and individual participant data meta-analysis. *Lancet Neurol* 6:523–531
- Lamictal (2021) US-amerikanische Verschreibungsinformationen. https://gskpro.com/content/dam/global/hcpportal/en_US/Prescribing_Information/Lamictal/pdf/LAMICTAL-PI-MG.PDF. Zugriffen: 15. März 2022
- Larsson D, Åsberg S, Kumlien E, Zelano J (2019) Retention rate of first antiepileptic drug in poststroke epilepsy: a nationwide study. *Seizure* 64:29–33
- Larsson D, Baftiu A, Johannessen Landmark C et al (2022) Association between antiseizure drug monotherapy and mortality for patients with poststroke epilepsy. *JAMA Neurol* 79:169–175
- Lattanzi S, Trinka E, Del Giovane C et al (2019) Antiepileptic drug monotherapy for epilepsy in the elderly: a systematic review and network meta-analysis. *Epilepsia* 60:2245–2254
- Lezaic N, Gore G, Josephson CB et al (2019) The medical treatment of epilepsy in the elderly:

- a systematic review and meta-analysis. *Epilepsia* 60:1325–1340
34. Lossius MI, Hessen E, Mowinckel P et al (2008) Consequences of antiepileptic drug withdrawal: a randomized, double-blind study (Akershus study). *Epilepsia* 49:455–463
 35. Mahamud Z, Mononen CP, Brigo F et al (2020) Risk of epilepsy diagnosis after a first unprovoked seizure in dementia. *Seizure* 82:118–124
 36. Marson A, Burnside G, Appleton R et al (2021) The SANAD II study of the effectiveness and cost-effectiveness of levetiracetam, zonisamide, or lamotrigine for newly diagnosed focal epilepsy: an open-label, non-inferiority, multicentre, phase 4, randomised controlled trial. *Lancet* 397(10282):1363–1374 (Erratum: *Lancet* 397(10287):1808)
 37. Medical Research Council Antiepileptic Drug Withdrawal Study Group (1991) Randomised study of antiepileptic drug withdrawal in patients in remission. *Lancet* 337(8751):1175–1180
 38. Magalhães LM, Costa R, Vieira M et al (2021) Safety of eslicarbazepine acetate in elderly versus non-elderly patients with focal seizures: from pooled data of clinical studies to 8 years of post-marketing experience. *Drug Saf* 44:1099–1107
 39. Menon U, Leppik IE (2015) Medical management of seizures in cerebrovascular disorders. In: Koubeissi MZ, Alshekhlee A, Mehndiratta P (Hrsg) *Seizures in cerebrovascular disorders. A clinical guide*. Springer, New York—Heidelberg—Dordrecht—London, S 121–132
 40. Mintzer S, Skidmore CT, Abidin CJ (2009) Effects of antiepileptic drugs on lipids, homocysteine, and C-reactive protein. *Ann Neurol* 65:448–456
 41. Motamedi M, Ghini M, Etemadi P, Ramim T (2013) Levetiracetam and lamotrigine in old aged onset of epilepsy: a randomized double blind clinical trial. *Tehran Univ Med J* 71:568–576
 42. Naylor J, Churilov L, Johnstone B et al (2018) The association between atrial fibrillation and poststroke seizures is influenced by ethnicity and environmental factors. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 27:2755–2760
 43. Nielsen MK, Petrenaitė V, Andersen NB (2017) Clinical experience with eslicarbazepine acetate in adults with sub-analysis of elderly. *Seizure* 53:94–99
 44. Paterno E, Glynn RJ, Hernandez-Diaz S et al (2013) Risk of ischemic cerebrovascular and coronary events in adult users of anticonvulsant medications in routine care settings. *J Am Heart Assoc* 2:e208
 45. Perucca E (2013) Optimizing antiepileptic drug treatment in tumoral epilepsy. *Epilepsia* 54(9):97–104
 46. Pohlmann-Eden B, Marson AG, Noack-Rink M et al (2016) Comparative effectiveness of levetiracetam, valproate and carbamazepine among elderly patients with newly diagnosed epilepsy: subgroup analysis of the randomized, unblinded KOMET study. *BMC Neurol* 16:149
 47. Punia V, Ellison L, Bena J et al (2022) Acute epileptiform abnormalities are the primary predictors of post-stroke epilepsy: a matched, case-control study. *Ann Clin Transl Neurol*. <https://doi.org/10.1002/acn3.51534>
 48. Punia V, Honomichl R, Chandan P et al (2021) Long-term continuation of anti-seizure medications after acute stroke. *Ann Clin Transl Neurol* 8:1857–1866
 49. Rohracher A, Kalss G, Kuchukhidze G et al (2021) New anti-seizure medication for elderly epilepsy patients—a critical narrative review. *Expert Opin Pharmacother* 22:621–634

Antiepileptic pharmacotherapy in old age: evidence-based approach versus clinical routine. German version

With respect to epilepsy in old age, two groups of patients with different needs and challenges must be distinguished, which are also treated separately in this article: those who have grown old with epilepsy and those with epilepsy occurring for the first time in older age. Diagnostically, the first group is unproblematic as there are only relatively rarely patients with a misdiagnosis of epilepsy that has been maintained over decades. In contrast, epilepsy beginning in older age is more often misdiagnosed or diagnosed with a delay because of the often comparatively harmless semiology including nonconvulsive status epilepticus. Therapeutically, the question of switching from an “old” antiepileptic drug with negative effects on electrolytes, hormones, bone density, hepatic and vitamin metabolism as well as on cognitive parameters, such as alertness and memory, to a “modern” agent frequently arises. While many of these newer compounds offer benefits there are always surprises with unexpected, particularly psychiatric, adverse effects. If the patient has been seizure-free for a long time, the question of discontinuing or at least reducing the dose of antiepileptic drugs naturally arises. At the onset of epilepsy in old age, the selection of an antiepileptic drug, which usually needs to be taken for the rest of the patient’s life, requires special consideration of individual aspects, not least because of the often numerous comorbidities and already existing medications. The aim of this article is to present the current state of knowledge and to assist in the care of older patients in the area of conflict between the limited evidence-based data and the necessity of a therapeutic decision in routine clinical practice.

Keywords

Antiseizure medication · Adverse events · Efficacy · Elderly patient · Seizure freedom

50. Rowan AJ, Ramsay RE, Collins JF, VA Cooperative Study 428 Group et al (2005) New onset geriatric epilepsy: a randomized study of gabapentin, lamotrigine, and carbamazepine. *Neurology* 64:1868–1873
51. Saetre E, Perucca E, Isojärvi J et al (2007) An international multicenter randomized double-blind controlled trial of lamotrigine and sustained-release carbamazepine in the treatment of newly diagnosed epilepsy in the elderly. *Epilepsia* 48:1292–1302
52. Sander JW, Hart YM, Johnson AL, Shorvon SD (1990) National general practice study of epilepsy: newly diagnosed epileptic seizures in a general population. *Lancet* 336(8726):1267–1271
53. Sarkis RA, Nicolas J, Lee JW (2017) Tolerability of lacosamide or zonisamide in elderly patients with seizures. *Seizure* 49:1–4
54. Sillanpää M, Schmidt D (2009) Early seizure frequency and aetiology predict long-term medical outcome in childhood-onset epilepsy. *Brain* 132(4):989–998
55. Stefan H, Hamer H (2020) Ältere Patienten. In: Schmitt FC, Stefan H, Holtkamp M (Hrsg) *Epileptische Anfälle und Epilepsien im Erwachsenenalter: Diagnostik und Therapie*. Springer, Berlin, S 653–661
56. Stefanidou M, Himali JJ, Devinsky O et al (2022) Vascular risk factors as predictors of epilepsy in older age: the Framingham heart study. *Epilepsia* 63:237–243
57. Strzelczyk A (2022) Status epilepticus. *Z Epileptol. In Vorbereitung*
58. Strzelczyk A, Haag A, Raupach H et al (2010) Prospective evaluation of a post-stroke epilepsy risk scale. *J Neurol* 257:1322–1326
59. Tait L, Lopes MA, Stothart G et al (2021) A large-scale brain network mechanism for increased seizure propensity in Alzheimer’s disease. *PLoS Comput Biol* 17:e1009252
60. Tanaka T, Fukuma K, Abe S, PROPOSE Study Investigators et al (2021) Antiseizure medications for post-stroke epilepsy: a real-world prospective cohort study. *Brain Behav* 11:e2330
61. von Podewils F (2022) Ätiologien: Nicht nur vaskulär! (Immunologie). *Z Epileptol*. <https://doi.org/10.1007/s10309-022-00488-7>
62. Vorderwülbecke BJ, Kirschbaum A, Merkle H (2019) Discontinuing antiepileptic drugs in long-standing idiopathic generalised epilepsy. *J Neurol* 266:2554–2559
63. Vorderwülbecke BJ, Kowski AB, Kirschbaum A et al (2017) Long-term outcome in adolescent-onset generalized genetic epilepsies. *Epilepsia* 58:1244–1250
64. Walbert T, Harrison RA, Schiff D et al (2021) SNO and EANO practice guideline update: anticonvulsant prophylaxis in patients with newly diagnosed brain tumors. *Neuro Oncol* 23:1835–1844
65. Wang X, Zheng X, Hu S et al (2019) Efficacy of perioperative anticonvulsant prophylaxis in seizure-naïve glioma patients: a meta-analysis. *Clin Neurol Neurosurg* 186:105529
66. Werhahn KJ, Trinka E, Dobesberger J et al (2015) A randomized, double-blind comparison of antiepileptic drug treatment in the elderly with new-onset focal epilepsy. *Epilepsia* 56:450–459
67. Wilson DA, Wannamaker BB, Malek AM, Selassie AW (2018) Myocardial infarction after epilepsy onset: a population-based retrospective cohort study. *Epilepsy Behav* 88:181–188
68. Zhu Y, Gou H, Ma L et al (2021) Effects of double-dose statin therapy for the prevention of post-

- stroke epilepsy: a prospective clinical study.
Seizure 88:138–142
69. Zöllner JP, Schmitt FC, Rosenow F et al (2021)
Seizures and epilepsy in patients with ischaemic
stroke. *Neurol Res Pract* 3:63

Hier steht eine Anzeige.

