Juli | 2008 ISSN 1660-3656

Epilepsie-Liga
Seefeldstrasse 84
CH-8034 Zürich

Redaktionskommission

Thomas Dorn | Zürich
Jürgen Drewe | Basel
Giovanni B. Foletti | Lavigny
Jean-Marc Fritschy | Zürich
Reinhard Ganz | Zürich
Hennric Jokeit | Zürich
Günter Krämer | Zürich (Vorsitz)
Klaus Meyer | Tschugg
Eliane Roulet-Perez | Lausanne
Kaspar Schindler | Bern
Margitta Seeck | Genève
Gabriele Wohlrab | Zürich

Beirat

Andrea Capone Mori | Aarau
Paul-André Despland | Lausanne
Giovanni B. Foletti | Lavigny
Jean-Marc Fritschy | Zürich
Regina Henggeler-Dimmler | Unterägeri
Christian W. Hess | Bern
Kazimierz Karbowski | Muri b. Bern
Max Kaufmann | Basel
Günter Krämer | Zürich
Theodor Landis | Genève
Klaus Meyer | Tschugg
Christoph Pachlatko | Zürich
Markus Schmutz | Basel
Franco Vassella | Bremgarten
Heinz-Gregor Wieser | Zürich

Inhalt

Editorial *49*

Epilepsie im Alter und ihre medikamentöse Behandlung
Stephan Rüegg *50 – 71*

Antiepileptika in der Schwangerschaft
Barbara Tettenborn *72 – 76*

Antiepileptika in der Pädiatrie
Alexandre Datta und Peter Weber *77 – 83*

Der Einsatz von Antikonvulsiva bei der Behandlung von stoffgebundenen Abhängigkeiten
Joachim Tholuck, Daniele Fabio Zullino, Joe Hättenschwiler und Erich Seifritz *84 – 91*

Compliance | Adherence und Epilepsie
Jürgen Drewe *92 – 97*

Antiepileptika und Fahrtauglichkeit
Günter Krämer, Aribert Bauerfeind und Claudio L. Bassetti *98 – 100*

Epilepsie-Liga-Mitteilungen | Informations de la Ligue Suisse contre l'Epilepsie *101 – 106*

Kongresskalender *107 – 108*

Schweizerische Liga gegen Epilepsie
Ligue Suisse contre l'Epilepsie
Lega Svizzera contro l'Epilessia
Swiss League Against Epilepsy

Instructions to Authors

General

"Epileptologie" publishes requested as well as unasked manuscripts on all aspects of epilepsy. In general only previously unpublished articles are accepted. Manuscripts, or the essence of their content, must be previously unpublished, and may not be under simultaneous consideration by another journal. Two reviews are generally obtained. No reprints of the articles will be made, however, the manuscripts will be published on the homepage of the Swiss League against Epilepsy **(www.epi.ch)** and can be downloaded as pdf-file.

Submission of Manuscripts

Unasked manuscripts (accompanied by a letter to the editor) should be submitted to: ***Frau M. Becker, Redaktion Epileptologie, Schweizerische Liga gegen Epilepsie, Seefeldstr. 84, Postfach 1084, 8034 Zürich. Phone: 043 488 67 79, Fax 043 488 67 78, e-mail: becker@epi.ch.***

Manuscript preparation

Manuscripts are only accepted if they meet the following criteria. Manuscripts which do not comply with these standards will be returned to the authors without detailed review.

1. **Language:** Besides German also English, French and Italian are possible.
2. **Spelling (German):** Use the German spelling with "z" and "k" (e.g. Karzinom), Latin technical terms keep their spelling (e.g. Arteria carotis).
3. **Form:** The whole text including references, tables and figure legends have to be typed as follows:
   - DIN-A4-Paper, one-sided (1 1/2- or double-spaced with a max. of 30 lines each page).
   - Arrange references in order of citation in the text and cite all references by Arabic numerals in square brackets in the text.
   - Tables and figure legends should be numbered consecutively with Arabic numerals.
4. **Order:** 1. Title page (if necessary incl. acknowledgements, sources of support from others or funding sources). 2. Summary in German, French and English, with key words, 3. Text, 4. References, 5. Tables, 6. Figure Legends and 7. Figures.
   - On the title page provide the full title of the article (German and English), list author(s) with full names, highest degree, academic or professional affiliations, complete address of the lead author with phone, fax and e-mail details.
   - Summary in German, French and English (including title of the article). Without literature references, acronyms and unusual abbreviations (with a maximum of 250 words).
   - 3 to 6 key words in all three languages.
   - **Text:** Full-length papers should be divided into Introduction, Methods (including research material, patients, experimental animals etc., if necessary also reference that the recommendations from the Declaration of Helsinki have been adhered to, incl. a vote from an ethic committee), Results and Discussions. Abbreviations are to be written in full length when appearing for the first time in the text.
   - **References:** All references cited in the text should be listed at the end of the paper in the same order as they appear in the text and cited according to the example given below. Personal communications, unpublished data (which include manuscripts submitted but not in press) must be given in parentheses in the text, not as references. References cited as "in press" refer only to manuscripts which have already been accepted by a journal (please indicate journal – as far as known – edition and year of appearance). The citation of papers such as "in preparation" is not allowed. Congress communications can only be accepted as cited abstracts or as a contribution to a proceeding-edition.
   - **Tables:** Each table should be on a separate page with a short explanatory title. Abbreviations or symbols should be explained in a footnote.
   - **Figure Legends:** Submit the legend for each figure on a separate page, explaining all abbreviations and symbols.
   - **Figures:** Illustrations or photographs (black and white or colour).
   - **Form of citation:** Articles in journals: Daoud AS, Batieha A, Abu-Ekteish F et al. Iron status: a possible risk factor for the first febrile seizure. Epilepsia 2002; 43: 740-743 (list all authors when there are 4 or fewer; for journal abbreviations use "List of Journals indexed in Index Medicus"); books: Shorvon S. Status Epilepticus. Its Clinical Features and Treatment in Children and Adults. Cambridge: Cambridge University Press, 1994; Chapter: Holthausen H. Tuxhorn I, Pieper T et al. Hemispherectomy in the treatment of neuronal migrational disorders. In: Katagal P, Lüders HO (eds): The Epilepsies. Etiologies and Prevention. San Diego, London, Boston et al: Academic Press, 1999: 93-102.

What should be submitted to the editor?

All manuscripts including figures and tables in three copies, with preference by e-mail (wordprocessing: MS Word), alternatively three hardcopies and a disc by postal mail (for figures and tables please indicate the programme used).

Optimierung der Antiepileptika-Therapie: spezielle Patientengruppen und Verbesserung der Therapietreue

Prof. Jürgen Drewe

In diesem Heft widmen wir uns den zwei wichtigen Aspekten der Therapie mit Antiepileptika: im ersten Teil wird die Therapie mit Antiepileptika in speziellen Patientenpopulationen dargestellt (Kinder, ältere Patienten, schwangere Frauen und Suchtpatienten). Im zweiten Teil werden zwei allgemeine Probleme der antiepileptischen Therapie (Einfluss auf die Fahrtüchtigkeit sowie die Compliance der Medikamenteneinnahme) behandelt.

Die Besonderheiten der antiepileptischen Therapie bei Kindern in den verschiedenen Altersklassen werden im ersten Beitrag von Alexandre Datta und Peter Weber ausführlich dargestellt. Im zweiten Beitrag gibt Stephan Rüegg einen umfassenden Überblick über die Besonderheiten der Diagnose und Behandlungen der Epilepsie beim alten Patienten. Altersspezifische Veränderungen der Physiologie und deren Auswirkungen auf die Pharmakokinetik und Wirkung der Antiepileptika sowie die Interaktionen mit anderen beim alten Patienten häufig eingesetzten Medikamenten werden in diesem Beitrag diskutiert und daraus Empfehlungen für die Substanzauswahl abgeleitet.

Die grösste aller Subpopulationen der Patienten sind Frauen. Insbesondere bei den Frauen im gebärfähigen Alter ist die Frage der Teratogenität der antiepileptischen Medikation von grosser Bedeutung. Lange schon ist das teratogene Potenzial von Phenytoin und Valproat bekannt. Barbara Tettenborn gibt in ihrem Beitrag einen Überblick über die Daten hinsichtlich des teratogenen Risikos der klassischen Antiepileptika und auch neuerer Medikamente sowie der Epilepsie selber. Sie zeigt in ihrem Beitrag, welche zusätzlichen prophylaktischen Massnahmen (wie spezielle Darreichungsformen, Medikamentenspiegel-Bestimmungen, Folsäure-Prophylaxe) das Risiko vermindern können.

Antiepileptika finden zusätzlich zu ihrem primären Indikationsgebiet zunehmend auch eine Anwendung in anderen Indikationen. Ihr Einsatz als Ko-Analgetika bei chronischen Schmerzsyndromen ist inzwischen evidenzbasiert. In der Psychiatrie werden Antiepileptika bei der Therapie bipolarer Störungen erfolgreich eingesetzt. Weniger bekannt sind hingegen die positiven Behandlungseffekte bei Patienten mit Suchterkrankungen. Ein Überblick über den Stand des Wissens wird von Joachim Tholuck, Daniele Fabio Zullino, Joe Hättenschwiler und Erich Seifritz präsentiert.

Die Möglichkeit, am Strassenverkehr teilnehmen zu können, ist für viele Patienten mit einer Antiepileptika-Therapie eine wichtige Frage der Lebensqualität, vielfach auch ein wichtiger Faktor der beruflichen Tätigkeit. Günter Krämer, Aribert Bauerfeind und Claudio Bassetti stellen in ihrem Beitrag den Stand des Wissens hinsichtlich dieser unerwünschten Wirkung von Antiepileptika dar.

Medikamente können nur wirken, wenn sie in der verschriebenen Weise vom Patienten eingenommen werden. Wie hoch ist die Therapietreue (Compliance, Adherence) der Patienten mit Epilepsie? Jürgen Drewe gibt einen Überblick, mit welchen Instrumenten diese gemessen werden kann, welche Faktoren sie beeinflussen und in welcher Grössenordnung sich diese bei der antiepileptischen Therapie bewegt. Im Weiteren werden Massnahmen diskutiert, wie der Arzt die Therapietreue des Patienten durch Gestaltung des Arzt-Patienten Verhältnisses und die Auswahl der geeigneten Präparate verbessern kann.

Jürgen Drewe

Epilepsie im Alter und ihre medikamentöse Behandlung*

Stephan Rüegg,
Abteilung für klinische Neurophysiologie, Neurologische Klinik, Universitätsspital Basel

Abkürzungen:

AE	Antiepileptika
AMPA	alpha-Amino-3-Hydroxy-5-Methyl-4-Isoxazol-Propionsäure
BZD	Benzodiazepine
CBZ	Carbamazepin
CLB	Clobazam
CYP 450	Cytochrom P450
GABA	γ–Aminobuttersäure
GBP	Gabapentin
HWZ	Halbwertszeit
ILAE	International League Against Epilepsy
LEV	Levetiracetam
LTG	Lamotrigin
LZP	Lorazepam
10-MHD	10-Mono-Hydroxy-Derivat
NW	Nebenwirkungen
OXC	Oxcarbazepin
PB	Phenobarbital
PHT	Phenytoin
PGB	Pregabalin
SE	Status epilepticus
TPM	Topiramat
UGT	Uridyl-Glucuronid-Transferase
VPA	Valproinsäure
ZNS	Zonisamid

***im Text wird generell die männliche Form verwendet; selbstverständlich gelten die Aussagen für beide Geschlechter.**

Zusammenfassung

Epilepsie im Alter ist die dritthäufigste Erkrankung des zentralen Nervensystems in dieser Lebensphase. Mit der zunehmenden Alterung der Bevölkerung werden Patienten mit Altersepilepsie in den kommenden Jahren noch zahlreicher werden. Epileptische Anfälle äussern sich im Alter oft unspektakulär, „still“ und können mit verschiedenen anfallsartigen Ereignissen anderer Ursache (zum Beispiel kardial, zerebrovaskulär etc.) verwechselt werden. Der Status epilepticus tritt bei älteren Menschen besonders häufig auf, kann in seiner nicht-konvulsiven Form leicht verkannt werden, ist nicht selten die erste Manifestation der Epilepsie und weist eine ernste Prognose auf. Die Altersepilepsie ist meist symptomatisch und Folge einer chronisch progredienten Erkrankung des Gehirns. Oder aber eine akute Erkrankung führt zu Anfällen und Begleitschädigungen, die das Auftreten einer späteren Epilepsie bedingen können. Bei der Diagnosestellung helfen vor allem genaue (fremd-) anamnestische Angaben inklusive einer Anfallsbeobachtung. Daneben können EEG und MRI mithelfen, die Verdachtsdiagnose zu erhärten; kardiale, endokrinologische und psychiatrische Untersuchungen sollen zum Ausschluss einer nicht-epileptischen Erkrankung dienen. Die Prognose der behandelten Altersepilepsie ist gut, da im Durchschnitt 80 % der Patienten anfallsfrei werden. Das Anfallsrezidivrisiko nach Absetzen der antiepileptischen Medikation im Alter ist hoch; bei guter Verträglichkeit und Wirksamkeit ist ein Beibehalten der Therapie empfohlen. Die Behandlung älterer Patienten mit Antiepileptika ist anspruchsvoll. Genaue Kenntnisse der physiologischen und krankheitsbedingten pharmakologischen Veränderungen im Alter sowie des Stoffwechsels, Interaktions- und Nebenwirkungsprofils der einzelnen Antiepileptika sind entscheidend, um den Patienten optimal behandeln zu können.

Epileptologie 2008; 25: 50 – 71

Schlüsselwörter: Alter, symptomatische Epilepsie, Interaktionen, Nebenwirkungen, Status epilepticus

Epilepsy in the Elderly-Clinical and Therapeutic Aspects

Epilepsy accounts for the third most frequent disorder of the central nervous system in the elderly and this population will further grow in the near future. Seizures of elderly patients often manifest atypically and non-convulsive and make them prone to be confounded with other paroxysmal disorders of, likewise, cardial or cerebrovascular origin. Status epilepticus frequently occurs in the aged population, may be missed when it presents in the non-convulsive form, is often the first manifestation of the epilepsy disorder and carries a serious prognosis. Epilepsy in the elderly is mainly caused by a chronic progressive disorder of the central nervous system. Acute illness may provoke seizures and damage the brain which may pave the way to later chronic epilepsy. A detailed anamnesis of the patient himself or of a witness also watching the seizure is of immense value for the diagnosis of epilepsy. EEG and MRI may help to refine and support the diagnosis of epilepsy; cardiac, endocrinological and psychiatric evaluation may serve to exclude or confirm another cause than the presumed epileptic disorder. Prognosis of epilepsy in the elderly is

excellent when treated since 80 % of patients will become seizure-free. The risk of seizure recurrence after cessation of antiepileptic treatment is high in the aged population; therefore, maintenance of therapy in those patients with good tolerability and efficacy of antiepileptic treatment is highly recommended. The optimal medical treatment of elderly patients with epilepsy is challenging. In order to provide competent epilepsy care for the elderly people, it is pivotal to precisely know the physiological and pathological changes of the pharmacology in the elderly population as well as to dispose of detailed information about the metabolism, and the profile of interactions and adverse effects of each of the very antiepileptic drugs.

Key words: Age, symtomatic epilepsy, interactions, adverse effects, status epilepticus

L'épilepsie chez les aînés et son traitement médicamenteux

Dans la vieillesse, les épilepsies représentent la troisième pathologie du système nerveux central par ordre de fréquence. Et compte tenu de l'évolution démographique de la population, il est clair que le nombre de patients âgés atteints d'épilepsie va encore augmenter. Souvent, les crises épileptiques passent inaperçues chez les personnes âgées, car on a tendance à les attribuer à d'autres causes (par exemple des troubles cardiaques, cérébro-vasculaires, etc.). Le statut épileptique, particulièrement fréquent chez les aînés, n'est souvent pas reconnu lorsqu'il ne s'exprime pas sous une forme convulsive. Or, il est souvent la première manifestation d'une épilepsie et son pronostic est sérieux. L'épilepsie de la vieillesse est généralement symptomatique et une conséquence d'une affection chronique progrédiente du cerveau. Mais il se peut aussi qu'une affection aiguë provoque des crises et des lésions concomitantes qui préparent le terrain à une épilepsie. Les observations anamnésiques (de tiers), y compris la description des crises, fournissent des pistes précieuses dans l'établissement du diagnostic. L'EEG et l'IMR viendront consolider les premiers indices, le recensement de données cardiaques, endocrinologiques et psychiatriques servira à exclure toute maladie non épileptique. Pour une épilepsie de la vieillesse correctement traitée, le pronostic est favorable, 80% des patients retrouveront même une vie sans crises. Le risque de récidives de crise est élevé dans la vieillesse en cas de suspension de la médication ; si elle est bien tolérée et que l'efficacité est avérée, il est donc recommandé de maintenir la thérapie. Un traitement aux anti-épileptiques de personnes âgées comporte de nombreux défis. Il faudra notamment connaître à fond toutes les modifications pharmacologiques d'ordre physiologique ou pathologique pouvant intervenir dans la vieillesse. Le métabolisme, le profil d'interaction et les effets secondaires des anti-épileptiques individuels sont également décisifs pour le traitement optimal d'un patient.

Mots clés: Age, épilepsie symptomatique, interactions, effets indésirables, status epilepticus

Einleitung

In den industrialisierten Ländern nimmt der Anteil der Betagten (über 65-Jährige) zu. Häufige Erkrankungen dieser Menschen werden somit wichtiger, nicht nur in medizinischer, sondern auch in sozialer und pharmakoökonomischer Hinsicht. Die Epilepsie ist eine solche, im Alter immer häufiger auftretende Krankheit und rangiert an dritter Stelle der Alterserkrankungen. Die Bedeutung der Altersepilepsie besteht zudem darin, dass sie meist gut behandelbar ist und ein Verpassen der Diagnose schwerwiegende Folgen für den Betroffenen haben kann. Da die behandelte Epilepsie im Gegensatz zu anderen Alterskrankheiten (kardiale Erkrankungen, Schlaganfälle etc.) meist nicht mit einer unmittelbaren Mortalität einhergeht, lebt der betagte Epilepsie-Patient eine längere Zeit mit der Erkrankung, wodurch der optimalen Betreuung grundlegende bio-psycho-soziale Bedeutung zukommt [1]. Der nachfolgende Artikel fasst den aktuellen Wissensstand in der Behandlung der Altersepilepsie zusammen. Englischsprachige Reviews zum Thema sind in den letzten Jahren erschienen [2-6].

Epidemiologie

Die Inzidenz der Epilepsie beträgt bei den 65-69-Jährigen 90/100'000 und steigt bei den über 80-Jährigen auf über 150/100'000 an. Die Prävalenz nimmt von 1,2 % bei den 65-70-Jährigen auf 2-4 % bei den über 80-Jährigen zu [7-10]. Diese Zahlen sind eher als zu tief einzuschätzen, da epileptische Anfälle aufgrund der oft nicht-konvulsiven Erscheinungsformen im höheren Alter nicht immer als solche erkannt werden (siehe auch Abschnitte „Klinik“ und „Ursachen“). Die Inzidenz und Prävalenz der Altersepilepsie in der Schweiz wird in den kommenden Jahren weiter ansteigen, da sich der Anteil der Betagten von aktuell 16,5 % auf 28 % (2,25 (1,88 - 2,63) Millionen) im Jahre 2050 vergrössern wird [11]. Aktuell wird jährlich bei knapp 1500 Patienten über 65 Jahren eine Epilepsie neu diagnostiziert. Eine Generation später wird dies bereits 3000 Menschen betreffen und 2050 werden gleich viele Menschen (ca. 70'000) im AHV-Alter eine Epilepsie aufweisen wie dies heute für die Gesamtbevölkerung gilt.

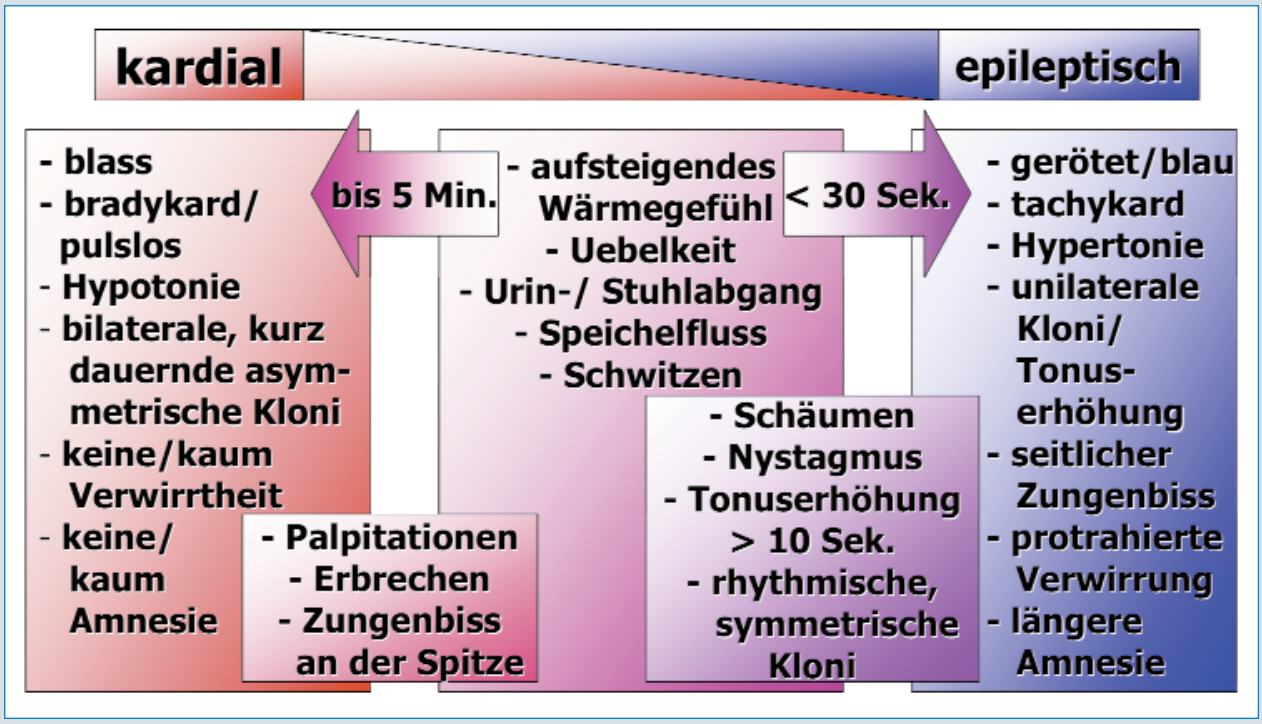


Abbildung 1: Klinische Differenzialdiagnose synkopaler Symptome. Stark auf eine epileptische Genese der Synkope hinweisende Symptome finden sich rechts, auf eine kardiale Genese deutende links, unspezifische in der Mitte, intermediäre dazwischen [14, 15].

Klinik | Diagnose | Differenzialdiagnose

Bezüglich Klinik, Diagnose und Differenzialdiagnose ist bei der Altersepilepsie Folgendes wesentlich:

- Neu auftretende idiopathische (primär) generalisierte Epilepsie-Syndrome sind sehr selten.
- Nicht-konvulsive Anfallsformen sind häufig.
- Die Differenzialdiagnose ist sehr breit und der Ausschluss anderer Diagnosen essenziell.

Die Häufigkeitsverteilung klinischer Anfallstypen wurde aktuell in der VA#428-Studie von Rowan et al. untersucht [12]. Dabei hatten 24,8 % der 593 Patienten ausschliesslich (sekundär) generalisierte tonisch-klonische Anfälle, 42,3 % nur partiell-komplexe Anfälle, 12,8 % partiell-einfache Anfälle; 13,0 % erlitten fokale und sekundär generalisierte Anfälle und 5,1 % wiesen partiell-einfache und -komplexe Anfälle auf und 2,0 % konnten nicht klassifiziert werden. Somit betrug der Anteil der Patienten mit den oft schwierig zu diagnostizierenden partiell-komplexen Anfällen ca. 50 %. Während die Diagnose eines (fremdbeobachteten) tonisch-klonischen epileptischen Anfalls meist einfach ist, bereitet es mehr Schwierigkeiten, kaum- oder nicht-konvulsive epileptische Anfälle mit genügender Sicherheit zu diagnostizieren und von anderen, ähnlich imponierenden paroxysmalen Ereignissen abzugrenzen. Differenzialdiagnostisch müssen bei synkopalen Ereignissen im Alter eine kardiale, neuro-kardiogene (vasovagale) oder epileptische Ursache voneinander unterschieden werden. Die Häufigkeit von Synkopen bei älteren Menschen ist dreimal höher als in der Durchschnittsbevölkerung [13]. Unspezifische und für die beiden Ursachen spezifischere Symptome sind in **Abbildung 1** dargestellt. Der einfache, auf anamnestischen Angaben beruhende Score von Sheldon et al. (**Tabelle1**) hat sich als praktisch, sensitiv (94 %) und spezifisch (94 %) hinsichtlich Diagnose eines epileptischen Anfalls erwiesen [14]. Die EKG-Rhythmus-Aufzeichnung während der EEG-Ableitung ist wertvoll, da ursächlich lebensbedrohliche Herzrhythmusstörungen nicht nur primär kardial, sondern auch epileptisch (aus dem temporo-insulären Bereich, ohne klare Lateralisation) bedingt sein können [16].

Fokale Anfälle im Alter äussern sich oft ohne motorische Entäusserungen, aber mit Wesensveränderung, vor sich Hinstarren (von Beobachtern meist als „Absencen“ beschrieben) und in der Regel ohne vorausgehende Prodromi [3, 17]. Eine Hauptdifferenzialdiagnose des nicht-konvulsiven partiell-einfachen oder -komplexen epileptischen Anfalls stellt das fokale ischämische Defizit in einem nicht-motorischen Hirnareal dar. Postiktale Ausfallsyndrome wie Aphasie, Apraxie, Amaurose/Hemianopsie, Hypästhesie etc. können als Schlaganfälle imponieren; bei fehlender bildgebender Nachweisbarkeit einer akuten Ischämie ist eine epileptische Genese der Symptomatik gerade beim betagten Patienten vordringlich und eine zeitnahe EEG-Untersuchung oft diagnostisch. Aetiologisch kann eine ältere Ischämie oder eine subtotale, im DWI nicht erfassbare, lokale

Tabelle 1:
Anamnestischer Score zur Unterscheidung von epileptischem Anfall und kardialer/neurokardiogener Synkope (adaptiert nach Sheldon et al. [14])

Frage	Punkte (falls „Ja“)
Zungenbiss nach dem Ereignis?	2
Gefühl eines „déjà vu“ oder „jamais vu“ vor dem Ereignis?	1
Vorausgehender emotionaler Stress verbunden mit dem Ereignis?	1
Fremdbeobachtete Kopfwendung zu einer Seite während eines Ereignisses?	1
Fremdbeobachtete fehlende Reaktion auf Ansprache, ungewöhnliche Körperhaltung, zuckende Extremitäten, Erinnerungslücke nach dem Ereignis? (falls auch nur eine der 4 Fragen mit „Ja“ beantwortet werden kann, zählt der Punkt)	1
Fremdbeobachteter Verwirrungszustand nach dem Ereignis?	1
Zunehmender Schwindel oder Benommenheit vor dem Ereignis?	- 2
Schwitzen vor dem Ereignis?	- 2
Länger dauerndes Sitzen oder Stehen unmittelbar vor dem Ereignis?	- 2

Der Patient hatte sehr wahrscheinlich einen epileptischen Anfall, wenn die Summe ≥ 1 ergibt, und eine neurokardiogene/kardiale Synkope, falls die Summe < 1 ausmacht.

Minderdurchblutung durchaus den epileptischen Anfall getriggert haben [18].

Bei der Abklärung paroxysmaler Ereignisse im Alter sind paraklinische Untersuchungen zwar hinsichtlich Ausschluss anderer Diagnosen hilfreich, jedoch nicht wegweisend für die Epilepsie-Diagnose. Oft führt erst eine genaue, den Anfall beschreibende Fremdanamnese, deren Wert bei der Epilepsiediagnose der Altersepilepsie nicht hoch genug eingeschätzt werden kann, zur genauen Diagnose [2].

Der Status epilepticus (SE) ist die schwerwiegendste Form des epileptischen Anfalls und erfordert eine rasche Erkennung und unmittelbare Behandlung [19]. Seine Inzidenz in Mitteleuropa beträgt 10-15/100'000/Jahr [20, 21]. Im Alter von über 60 Jahren tritt er mit bis zu 6-8 x höherer Häufigkeit auf und in 10-30 % kann er die erste epileptische Manifestation darstellen [22]. In der Folge der besseren Verfügbarkeit des EEG's, der kontinuierlichen EEG-Überwachung und der vermehrten Aufmerksamkeit wird vor allem die nicht-konvulsive Form (NCSE) in den letzten Jahren immer häufiger in Spitälern (vor allem Notfall-/ Intensivstationen) festgestellt [23, 24]. Akute Bewusstseinsveränderungen sowie stille Delirien können beim älteren Patienten Ausdruck eines NCSE sein [25-27]; über ein Drittel älterer Patienten mit einem Verwirrungszustand können einen gesicherten oder wahrscheinlichen NCSE aufweisen [28].

Die Differenzialdiagnose des epileptischen Anfalls im Alter ist in **Tabelle 2** aufgelistet und hilfreiche Abklärungsschritte eines anfallsartigen Ereignisses im Alter sind als Algorithmus in **Abbildung 2** dargestellt.

Das interiktale EEG bei Epilepsiepatienten über 60 Jahren zeigt in 25-35 % epilepsietypische Potenziale

[29]. Da epileptische Anfälle im Alter oft durch eine diffuse (ausgedehnte) Hirnerkrankung aus dem neurodegenerativen oder vaskulären Formenkreis verursacht werden, sind Anfälle mit einem frontalen und/oder temporalen Ursprung und Ausbreitungsgebiet besonders häufig. Bei frontalen Anfällen ist das EEG interiktal in bis zu 80-90 % ohne epilepsietypische Aktivität. Bei klinisch-anamnestisch unsicherer Diagnose können deshalb entweder mehrfache Ableitungen oder ein Langzeit-Video-EEG-Monitoring die diagnostische Ausbeute erhöhen [17, 30, 31].

Ursachen

Bezüglich der Ursache einer Epilepsie im Alter können grundsätzlich drei Gruppen unterschieden werden:

- Patienten, die schon seit der Jugend-/ Erwachsenenzeit an einer Epilepsie leiden; sie machen die kleinste Gruppe aus.
- Patienten, die epileptische Anfälle im Sinne einer akuten epileptischen Reaktion auf eine akute Erkrankung hin erleiden; diese Gruppe wird mit zunehmender Alterung und bei den rasanten Fortschritten der Akutmedizin auch im höheren Lebensalter weiter anwachsen.
- Patienten, die im Rahmen der chronischen Alterungsprozesse (vor allem neurodegenerativ und zerebrovaskulär) eine symptomatische Epilepsie entwickeln; sie stellen die zahlenmässig grösste Gruppe dar.

Die prozentualen Häufigkeiten der Ursachen unterliegen einer breiten Streuung. Eine kurze Übersicht findet sich in **Tabelle 3** [7, 32, 33]. Patienten mit seit langem vorbekannter Epilepsie erleiden Anfälle, wenn ursächlich entweder ein Fehler der antiepileptischen Medikation (inklusive Malcompliance) vorkommt, eine Interaktion mit einem neu (aus nicht-epileptischen Gründen) verschriebenen Medikament besteht oder eine akute Erkrankung die Entstehung erneuter oder verstärkter epileptischer Anfälle begünstigt.

Bei den anderen beiden Gruppen wird zwischen akuten epileptischen Reaktionen (Anfällen) aufgrund einer neu aufgetretenen Störung und einer eigentlich symptomatischen Epilepsie mit wiederholten Anfällen aufgrund einer chronisch persistierenden oder progressiven Erkrankung unterschieden. Wichtige Auslöser einer akuten epileptischen Reaktion betreffen akute Durchblutungsstörungen, Blutungen, metabolische Störungen, Elektrolyt-Verschiebungen, Infektionen und Medikamente. Einige Pharmaka interagieren direkt mit Neurotransmitter-Rezeptoren (zum Beispiel Penicillin G und Cefepime mit dem $GABA_A$-Rezeptor [34, 35]); andere können auch erst durch die im Alter verminderte Eliminationskapazität von Niere und Leber sowie die sinkende Plasmaproteinbindung und das reduzierte Verteilungsvolumen verstärkt oder verlängert und dadurch potenziell krampfschwellensenkend wirken [36-39]. Eine Liste prokonvulsiver Medikamente findet sich in **Tabelle 4** [40-42].

Ursächlich machen Durchblutungsstörungen (Zustand nach Schlaganfall oder eine mikro-/makro-angiopathische Enzephalopathie), der Zustand nach intrakranieller Blutung etwa die Hälfte und neurodegenerative Erkrankungen (Alzheimer-Krankheit) ca. einen Drittel aller symptomatischen Epilepsien im Alter aus [5, 43-45]. Umgekehrt verdreifacht ein erstmaliger unprovozierter epileptischer Anfall bei über 60-Jährigen das Risiko für das Auftreten eines Schlaganfalles [46]. Ein Drittel aller Patienten über 60, die einen erstmaligen epileptischen Anfall erleiden, weisen bereits persistierende kognitive Defizite auf. Hirntumore, vor allem Metastasen, Glioblastome und Meningeome, sind die dritthäufigste Epilepsieursache im Alter [47].

Prognose

Bei der Prognose der Altersepilepsie ist zu berücksichtigen, wie wahrscheinlich ein Abklingen der Anfälle unter medikamentöser Therapie ist und welche Chance besteht, dass nach einer gewissen Behandlungszeit und Anfallsfreiheit die Antiepileptika (AE) wieder abgesetzt werden können und der Patient anfallsfrei bleibt. Die Antwort auf beide Fragen ist eng mit der Ursache der Epilepsie und der Biologie des Alterns verbunden. Die Altersepilepsie scheint sehr gut auf Medikamente anzusprechen: Während die medikamentöse Anfallskontrolle bei neu diagnostizierter Epilepsie bei Patienten jeden Alters um die 65 % beträgt [48], so steigt die Erfolgsrate bei der Altersgruppe der >65-Jährigen auf 80 - 90 % an [49-51]. Da epileptische Anfälle im Alter ursächlich verknüpft sind mit irreversiblen, strukturellen und im Laufe der Zeit zunehmenden Veränderungen, treten ohne Behandlung oder nach Absetzen der AE bei 80 - 90 % der Patienten in den folgenden zwei Jahren wieder Anfälle auf.

Die Prognose von epileptischen Reaktionen im Rahmen einer (sub-)akuten Erkrankung (Infektion, Sepsis, metabolisch-toxische oder Elektrolytentgleisungen etc.) wird bestimmt durch die Grundkrankheit und deren ursächlicher, rascher und vollständiger Behandelbarkeit. In vielen Fällen erweisen sich AE als wirksam und sind oft nur solange nötig, bis die zugrunde liegende Erkrankung nachhaltig abgeklungen ist (wenige Wochen bis Monate). Progrediente Tumore, rezidivierende Blutungen und schwierig zu kontrollierende Infektionen können therapieresistente epileptische Anfälle hervorrufen oder nach deren Abklingen zu narbigen Veränderungen und Eisenablagerungen mit einer hartnäckigen Anfallspersistenz führen.

Der SE im Alter geht mit einem deutlich erhöhten Sterberisiko einher [22, 52, 53]. Aufgrund der klinisch oft unspektakulären Manifestation kann er längere Zeit unerkannt und unbehandelt bleiben, was in sich selbst zu einem schlechteren Ansprechen auf die Therapie und

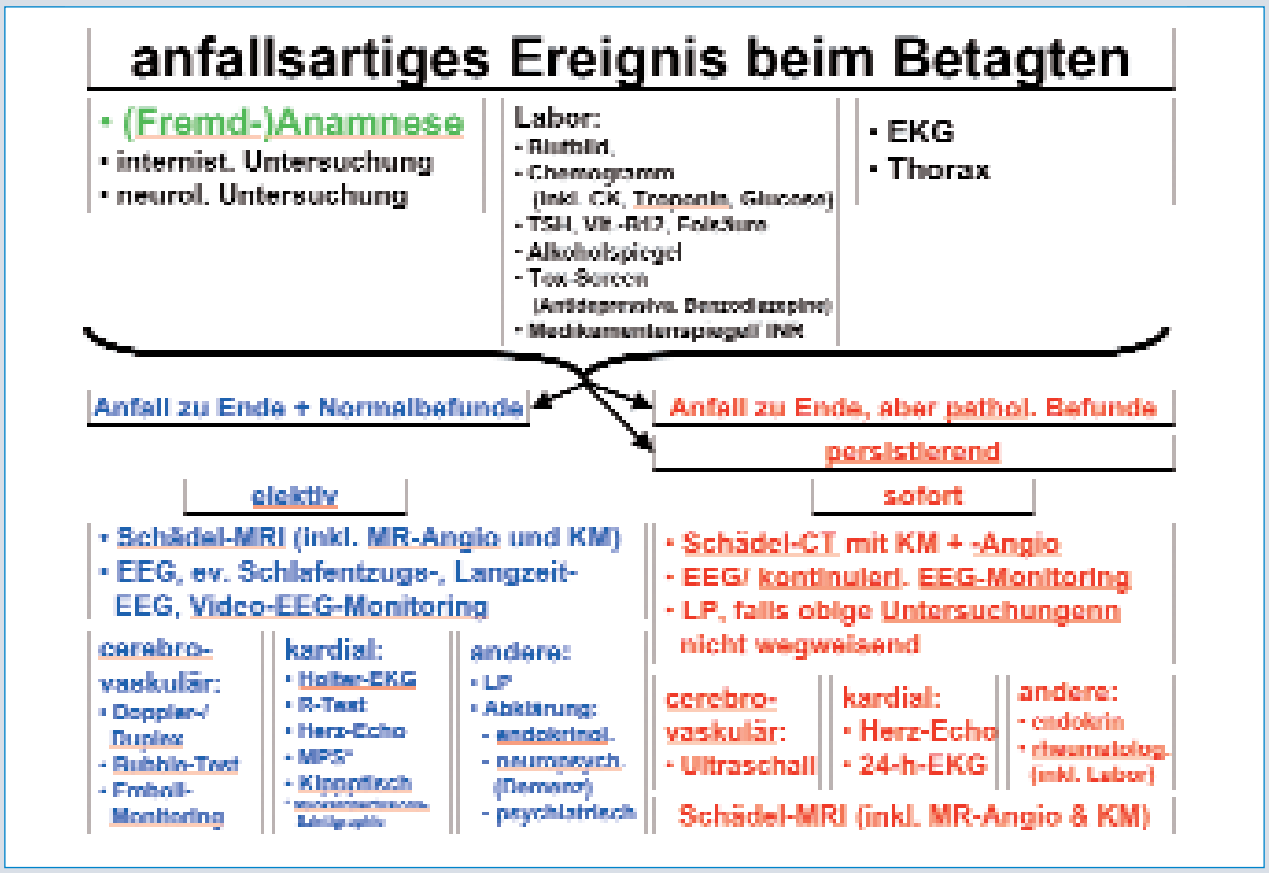


Abbildung 2: Algorithmus zur Abklärung eines anfallsartigen Ereignisses beim betagten Menschen. In der oberen Hälfte sind die allgemeinen, in jedem Fall beim ersten Patienten-Kontakt durchzuführenden Abklärungsschritte in schwarz angeführt. Im linken unteren Viertel sind die nächsten Abklärungsschritte in blau aufgeführt, wenn die ersten Abklärungen Normalbefunde ergeben haben. Diese Schritte können elektiv durchgeführt und selektiv je nach Resultaten der weiteren Untersuchungen ausgewählt werden; selbstverständlich können die Abklärungen gestoppt werden, wenn eine Diagnose gestellt werden kann. Der rechte untere Quadrant führt den Abklärungsgang in roter Schrift auf, wenn in den Basisuntersuchungen pathologische Befunde erhoben werden können, der Anfallszustand beziehungsweise die Erholung davon stark protrahiert sind oder die Anfallsereignisse innert kurzer Zeit (Minuten bis wenige Stunden) rezidividieren und der Patient sich vor allem dazwischen nicht vollständig erholt.

im Sinne eines Teufelskreises zu einer Verlängerung des SE führen kann. Die Mortalität des SE beträgt zwischen 10 und 30 % bei den über 60-Jährigen und steigt bei den über 80-Jährigen auf über 50 % an [54].

Behandlung

Bei der antiepileptischen Therapie muss der Behandlungsbedarf grösser sein als die Gefährlichkeit der Therapie. Dabei ist der Begriff „antiepileptische“ Therapie an sich falsch, da die Therapie eigentlich eine vorbeugende Behandlung vor weiteren Anfällen, also eine Anfalls-Prophylaxe umfasst. Nach dem heutigen Erkenntnisstand haben alle bisher bekannten AE beim Menschen keine eindeutig nachgewiesene, ursächliche „anti-epileptische“ Wirkung; dennoch sollen nachfolgend die Medikamente der Einfachheit halber und ihrer offiziellen Klasse entsprechend als AE bezeichnet werden.

A. Bedarf (= Gefahren einer Nicht-Behandlung):

Der Bedarf für eine Anfalls-Prophylaxe beim Betagten nach einem ersten unprovozierten epileptischen Anfall wird bestimmt durch die Wahrscheinlichkeit des Auftretens eines oder mehrerer weiterer Anfälle sowie deren Gefährlichkeit (Folgen) direkt für das Gehirn und andere Organe sowie sozial. Das rasche Wiedererlangen und der Erhalt der Fahrtauglichkeit sowie das individuelle Sicherheitsbedürfnis des Patienten und seiner Angehörigen können ebenfalls wichtige Beeinflussungsfaktoren darstellen [55].

Die Wahrscheinlichkeit, als über 60-jähriger Patient nach einem ersten unprovozierten Anfall einen erneuten Anfall zu erleiden, beträgt generell 60-90 % innerhalb der nächsten zwei Jahre, da die meisten Anfälle beim Betagten symptomatisch, auf dem Boden einer chronischen Erkrankung oder nach Abklingen einer Läsionen hinterlassenden ZNS-Erkrankung aufgetreten sind. Diese Veränderungen und Erkrankungen bleiben im besten Fall stationär, mehrheitlich sind sie aber pro-

Tabelle 2:
Differenzialdiagnose bei epileptischen Anfällen des betagten Patienten

Ereignis	Differenzialdiagnose
fokal motorischer Anfall	limb shaking TIA nicht-epileptischer fokaler Myoklonus (paroxysmale hyperkinetische Syndrome (Dystonie, Chorea, Hemiballismus) dissoziativer Anfall
nicht-konvulsiver einfacher Anfall	
sensibler	TIA/ Migräne/ Hyperventilation/dissoziativer Anfall
dyspraktischer	TIA/ Migräne/dissoziativer Anfall
aphasischer	TIA/ Migräne/dissoziativer Anfall
akustischer	Halluzination im Rahmen Psychose/TIA/Migräne
olfaktorischer/ gustatorischer	Halluzination im Rahmen Psychose/nach Frontobasis-Trauma/ Medikamente (zum Beispiel Cis-Platin)/dissoziativ
visueller	TIA/Migräne/Charles-Bonnet-Syndrom/dissoziativer Anfall
emotionaler (Furcht/Angst)	Panikattacke/Hyperventilationsattacke/Porphyrie/Depression
vegetativer	kardial/neurokardiogen/Phäochromozytom/Karzinoid/ Porphyrie/Hypo-, Hyperthyreose/Hypo-, Hyperglykämie
amnestischer	transient globale Amnesie/Depression/(psychischer) Stress-Erregungszustand/dissoziativer Anfall
partiell-komplexer Anfall	
dyskognitiver	TIA/Migräne/Fluktuation Demenz/Hyperventilation/Medikamente/ Drogen/dissoziativer Anfall
stuporöser	TIA/Migräne/Fluktuation Demenz/Psychose/Hyperventilation/ Medikamente/Drogen/dissoziativer Anfall
sekundär generalisierter Anfall	kardiale oder neurokardiogene Synkope/Hypoglykämie/ dissoziativer Anfall
primär generalisierter Anfall	TIA basilär/kardiale (v. a. Adam-Stokes-Anfälle) oder neurokardiogene Synkope/Hypoglykämie/dissoziativer Anfall
Status epilepticus	
konvulsiver	Thyreotoxikose/Drogen/dissoziativer Status
nicht-konvulsiver	nicht-epileptisches Delir Exazerbation demenzielle Entwicklung intrakranielle Ischämie/Blutung Sinusvenenthrombose Medikamente/Drogen

Ereignis	Differenzialdiagnose
	Intoxikation Elektrolyt-Entgleisung metabolische Entgleisung (Hypo-/Hyperglykämie, Hyperammonämie) (Meningo-)Enzephalitis septische (Enzephalopathie) Steroid-responsive Enzephalopathie mit Thyroidea-Antikörpern (SREAT; frühere „Hashimoto-Enzephalopathie“) paraneoplastische Erkrankungen (v.a. limbische Enzephalitis) katatoner Stupor dissoziativer Stupor

Tabelle 3:
Prozentualer Anteil der Aetiologien von epileptischen Anfällen bei Menschen > 60 Jahren (adaptiert nach [12])

A.	*akute epileptische Reaktionen:*	
	Schlaganfall	40 - 54 %
	toxisch-metabolische Ursache	15 - 30 %
	Tumor	8 - 10 %
	Trauma	4 - 10 %
	Alkohol (-Entzug >>> Intoxikation)	3 - 5 %
	ZNS-Infektionen	2 - 3 %
B.	*symptomatische Epilepsie und epileptische Spätanfälle*	
	„idiopathisch“ (v.a. neurodegenerativ/mikroangiopathisch)	33 - 50 %
	Schlaganfall	33 - 44 %
	Demenz	11 - 16 %
	Tumor	4 - 6 %
	Trauma	1 - 3 %

gredient und ihre anfallsfördernde Wirkung kann sich sogar gegenseitig addieren. So kann nach einem Schlaganfall eine zusätzliche demenzielle Erkrankung das Risiko für weitere epileptische Anfälle erhöhen. Die Gefahren eines epileptischen Anfalls direkt für das ältere Gehirn können eine direkte exzitotoxische Schädigung des vom Anfall betroffenen Areals oder die Entwicklung eines SE mit seiner hohen Mortalität im Alter sein. Epileptische Anfälle, vor allem partiell-komplexe und sekundär generalisierte, können zu Stürzen, Frakturen, Hämatomen, Schädel-Hirn- oder Poly-Traumata mit den entsprechenden Folgen wie Tod oder schwere Behinderung mit Institutionalisierung führen. Sozial können erneute Anfälle die vorübergehende (meist mindestens einjährige) oder gar definitive Fahruntauglichkeit mit sich bringen. Gesellschaftliche Isolation kann ebenfalls aus Anfällen resultieren: sei es, dass der Patient selbst Angst hat, Kontakte weiter zu pflegen, sei es dass die Bekannten sich scheuen, mit einem Menschen, der möglicherweise einen Anfall erleiden könnte, weiter zusammen zu kommen [2-6].

Tabelle 4:
Im Alter potenziell krampfschwellensenkende Medikamente

Antidepressiva [40]:	*TCA* >> NSSRI** >> SSRI****
Antipsychotika [41, 42]:	
typische:	*Chlorpromazin >>>>Haloperidol, Fluphenazin*
atypische:	*Clozapin >> Olanzapin, Risperidon, Aripiprazol >> Quietiapin*
Lithium	
Flumazenil	
Entzug	*Benzodiazepine, Barbiturate*
stimulierende Substanzen	*Theophyllin, Methylpropanolamin, Methylphenidat (?)*
Opiate	*in höherer Dosierung; in niedriger Dosierung eher antikonvulsiv*
Antibiotika	*Penicillin G/V (kaum aber Amoxicillin oder Piperacillin)*
	Gyrase-Hemmer (v.a. Ciprofloxacin)
	Cephalosporine (v.a. Cefepime; Ceftazidim [Chow 2003]),
	Carbapeneme (Imipenem, Meropenem, Ertapenem)
Immunsuppressiva	*Cyclosporin, Mycophenolat, Tacrolimus*
Zytostatika	*Ifosfamid*
Antiarrhythmika	
Iodierte Kontrastmittel	
Verschiedene	*Theophyllin*
Antiepileptika-Überdosierung	

** Trizyklische Antidepressiva;*
*** NSSRI: Noradrenalin-Serotonin-Re-uptake-Hemmer;*
**** SSRI: Serotonin-Re-uptake-Hemmer*

B. Gefahren einer antikonvulsiven Prophylaxe im Alter

Die Gefahren einer antikonvulsiven Prophylaxe im Alter sind abhängig von den Eigenschaften der eingesetzten AE, den physiologischen Auswirkungen der alternden Organsysteme auf deren Pharmakokinetik und -dynamik sowie der Co-Morbidität beziehungsweise daraus resultierenden Co-Medikation. Abnehmende Organfunktionen im Alter verringern den Metabolismus und die Elimination von AE. Die betroffenen Organe und die möglichen Folgen einer AE-Therapie sind in **Tabelle 5** zusammengefasst. Pharmakologisch am wichtigsten sind die Leber- und Nierenfunktion, die Serum-Proteinzusammensetzung sowie das effektive Verteilungsvolumen [36-39]. Leber- und Nierenfunktion nehmen im Alter bereits physiologischerweise ab und dieser Abfall kann sich durch das Auftreten einer zusätzlichen akuten oder chronischen Erkrankung akzentuieren. Praktisch bedeutet dies, dass die AE in ihrer pharmakologisch wirksamen Form länger verfügbar sind und bei betagten Patienten entsprechend tiefere Dosen verabreicht werden müssen, um adäquate Wirkstoffkonzentrationen zu erreichen. Eine Ausnahme bilden hier nur AE, die entweder gar nicht hepatisch metabolisiert und/oder renal ausgeschieden werden oder solche, die allenfalls als „Prodrug“ verabreicht und zuerst in der Leber in die aktive Form umgewandelt werden müssen. Solchen AE ist (falls verfügbar) bei der Behandlung von Betagten der Vorzug zu geben. Auch die Serumprotein-Zusammensetzung ändert sich im Alter, wobei vor allem die Abnahme des wichtigsten unspezifischen Medikamenten-Transportproteins, Albumin, relevant ist. Dies bedeutet, dass bei Betagten im Vergleich zu jüngeren Patienten unter gleicher Dosierung mehr freies, ungebundenes und somit wirksames AE verfügbar ist. Bei Medikamenten, die üblicherweise eine hohe Eiweiss-Bindung aufweisen wie Marcoumar, oder bei den AE Phenytoin (PHT) und Valproat (VPA) ist dies wichtig,

Referenzen: 1 French JA, Kugler AR, Robbins JL et al. Dose-response trial of pregabalin adjunctive therapy in patients with partial seizures. Neurology. 2003; 60(10):1631-1637 **2** Arzneimittel-Kompendium der Schweiz

Gekürzte Fachinformation Lyrica® (Pregabalin)
Indikation: Periphere neuropathische Schmerzen. Epilepsie: Zur Zusatztherapie von partiellen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Patienten, die auf andere Antiepileptika ungenügend ansprechen. **Dosierung:** Anfangsdosis: 150 mg verabreicht in 2 oder 3 Einzeldosen. Maximale Erhaltungsdosis: 600 mg in 2 oder 3 Einzeldosen. Dosisreduktion bei eingeschränkter Nierenfunktion. **Kontraindikationen:** Überempfindlichkeit gegenüber einem der Inhaltsstoffe. **Vorsichtsmassnahmen:** Leber- und schwere Nierenfunktionsstörungen, Herzinsuffizienz, sedativer Effekt bei älteren Patienten; Schwangerschaft, Stillzeit. **Interaktionen:** Es ist unwahrscheinlich, dass Pregabalin pharmakokinetischen Wechselwirkungen unterliegt, es kann aber die Wirkung von Oxycodon, Lorazepam und Ethanol verstärken. **Häufigste unerwünschte Wirkungen:** Benommenheit, Schläfrigkeit. **Packungen:** Kapseln 25 mg: 14; 50 mg: 84; 75 mg: 14 und 56; 100 mg: 84; 150 mg: 56 und 168; 200 mg: 84; 300 mg: 56 und 168. Verkaufskategorie B. **Zulassungsinhaberin:** Pfizer AG, Zürich. Weitere Angaben siehe Arzneimittel-Kompendium der Schweiz. LPD 15/FC06
66640 181 AUG07

Pfizer AG
Scharenmoosstrasse 99
8052 Zürich

Ausschreibung / Erinnerung

Für die beste, zum wissenschaftlichen Fortschritt beitragende Arbeit auf dem Gebiet der Epileptologie

Im Jahr 1963 zur Anregung der Epilepsieforschung erstmals ausgeschrieben, ist der von der **STIFTUNG MICHAEL**, einer privaten deutschen Stiftung, ausgelobte **MICHAEL PREIS** zu einer der höchst angesehenen internationalen Auszeichnungen für Beiträge zur wissenschaftlichen und klinischen Forschung auf dem Gebiet der Epileptologie geworden.

Der mit **15.000 Euro** dotierte **MICHAEL PREIS** wird alle zwei Jahre verliehen, i.d.R. auf dem Internationalen Epilepsie Kongress; er möchte vor allem für jüngere Wissenschaftler (bis zu 45 Jahren) Anreiz und Ermunterung sein, wissenschaftliche und klinische Forschung auf dem Gebiet der Epileptologie zu betreiben.

Für den **MICHAEL PREIS** 2009 können Publikationen aus den Jahren 2007 / 2008 in englischer Sprache oder noch nicht veröffentlichte Manuskripte aus diesem Zeitraum eingereicht werden. Die Arbeiten müssen, zusammen mit einem Lebenslauf und einem Photo, in dreifacher Ausfertigung spätestens bis zum 31. Dezember 2008 bei der **STIFTUNG MICHAEL** eingegangen sein.

Seit 2006 wird der **MICHAEL PREIS** von der Firma UCB International gesponsert.

Mitglieder des Preisrichter-Kollegiums sind:

Uwe Heinemann, Berlin, Deutschland
Brian Meldrum, London, Grossbritannien
Solomon Moshé, New York, USA

Adresse für Einsendungen und / oder für weitere Information:

STIFTUNG MICHAEL
Münzkamp 5
D-22339 Hamburg
Tel. 0049-(0)40 5388540
Fax 0049-(0)40 5381559
stiftungmichael@t-online.de
www.stiftungmichael.de

Tabelle 5:
Physiologischerweise veränderte Organfunktion bei betagten Menschen und mögliche klinische Manifestationen einer zusätzlichen Antiepileptika-Therapie

Organ(-system)	Einschränkung	mögl. Folgen von Antiepileptika
Leber	Metabolismus/	Intoxikation
	Albuminsynthese	Intoxikation (erhöhte freie Fraktion)
Niere	Filtration/	Intoxikation
	Elimination	Intoxikation
	Erythropoietin	verstärkte Anämie
Sensorium	Sehen	Diplopie, Akkomodationsstörung, Schwindel, Stürze
	Hören	?
	Gleichgewicht	Schwindel, Ataxie, Stürze
	Sensibilität (Oberflächen-, Tiefen-)	Schwindel, (Gang-)Ataxie, Stürze
Motorik	verminderte Beweglichkeit	Stürze
	verlangsamte Stellreflexe	Stürze
Herz		Herz-Rhythmus-Störungen
		Herzinsuffizienz
Bewegungsapparat	Osteopenie/-porose	Verstärkung/vorzeitiges Auftreten
Knochenmark	verminderte Proliferation	(Pan-)Zytopenie
Magen-Darm-Trakt/	verringerte Motilität	verstärkte Übelkeit
Ernährung	eintönige Ernährung	Akzentuierung Vitamin-Mängel (v.a. Vitamin-D, -B12, Folsäure)

während diese Problematik bei AE mit niedriger oder fehlender Proteinbindung wie Topiramat (TPM), Gabapentin (GBP), Pregabalin (PGB) oder Levetiracetam (LEV) entfällt. Konkret soll bei der Verabreichung stark eiweissgebundener AE an Betagte die Dosis nach unten angepasst werden; am besten werden jedoch wenig oder gar nicht an Proteine gebundene AE bei älteren Menschen eingesetzt [56].

Das Altern des Menschen geht oft mit multiplen Erkrankungen und vielfältigen Mangelerscheinungen mit entsprechender Polypragmasie einher. Diese erhöht bei den tendenziell eingeschränkten Organfunktionen nicht nur die Gefahr von Intoxikationen und vermehrten Nebenwirkungen (NW), sondern birgt auch die Gefahr vielfältigster Interaktionen, deren potenzielle Auswirkungen mit steigender Anzahl Medikamente völlig unberechenbar wird. In einer repräsentativen Studie nahmen die Betagten durchschnittlich sieben Medikamente ein, ein Viertel der Patienten sogar über 15 [12]!

Zusammenfassend hat die AE-Therapie des älteren Patienten folgende individuelle und Medikamenten-bezogene Gefahrenquellen zu berücksichtigen:

Tabelle 6:
Altersspezifisches Profil der erhältlichen Antiepileptika

Antiepileptikum*	Wirkungsmechanismus	CYP450- Metabolismus	Glukuronidierung	Proteinbindung	Halbwertszeit/ (Metaboliten) [h]	Vorteile/ Nachteile	Gebrauch in Pat. >60 J.	(ILAE-)Evidenz Level f. Pat. > 60 J.
Clobazam	Zell-Hyperpolarisation durch verlängerte Öffnung des $GABA_A$-Rezeptor-assoziierten Cl-Kanals	2C19 >> 3A4	keine	85 %	10 - 30/ (36 - 48)	weniger Sedation als andere BZD (1,5-Benzodiazepin)/ Abhängigkeit; (Sedation)	kurzfristig: ja	keine/ ungenügende Datenlage
Clonazepam	wie Clobazam	3A4; hemmt 2B-Familie	keine	86 %	19 - 60	rasche und anhaltende Wirkung/ Sedation; Atemdepress.; Abhängigkeit	Notfall-Situation	keine/ungenügende Datenlage
Diazepam	wie Clobazam	2C19 >> 3A4	keine	97-99 %	21 - 70 (6 - 179)	rasche und anhaltende Wirkung/ Sedation; Atemdepression; Abhängigkeit; viele aktive Metaboliten	nicht empfohlen	keine/ ungenügede Datenlage
Lorazepam	wie Clobazam	keine	extensiv	93 %	7 - 26	rasche, anhaltende Wirkung; wenig Atemdepression/ Abhängigkeit	Notfallsituation und kurzfristiger Gebrauch	keine/ungenügende Datenlage
Midazolam	wie Clobazam	3A4/3A5	45-57 %	97 %	1 - 4 1	sehr rasche, aber nur kurze Wirkung; 1:1 Antagonist (Flumazenil) verfügbar/ Sedation; Atemdepress.; Abhängigkeit	Notfallsituation im Spital	keine/ungenügende Datenlage
Phenobarbital (+ Barbexaclon/ + Primidone)	Zell-Hyperpolarisation durch verlängerte Öffnung eines nicht-$GABA_A$-Rezeptor-assoziierten Cl-Kanals	2C9>>2C19 & 2E1; gewichtige CYP-Induktion: 2B6, 2B8, 2B9, 3A4; Induktion von UGT's	33 %	55 %	75 - 126 BXC: 0.5 - 1/ PRM: 3 - 23/ (75 - 126)	breites Spektrum; Wirksamkeit; extrem billig/ kognitive Einschränkungen; Verhaltensänderungen; Lebertoxizität	nicht empfohlen	keine/ungenügende Datenlage
Phenytoin	Na-Kanal-Blocker; beeinflusst Na/K-ATPase; Stoffwechsel der zyklischen Nukleotide; Folsäure-Antagonist	2C9 > 2C19>> 3A4 gewichtige CYP Induktion; Induktion von UGT's	1 %	90 %	37 - 97	breites Spektrum; Wirksamkeit; billig/ Leber- und neurologische Toxizität; Osteopenie/-malazie; nicht-lineare Pharmakokinetik	nur noch in speziellen Fällen zu verwenden	keine/ungenügende Datenlage
Carbamazepin	verlängert Na-Kanal-Inaktivation; Suppression der synaptischen Transmission	3A4 > 1A2 & 2C8 ausgeprägte CYP Induktion; Induktion von UGT's	~50 %	70-80 %	(10-) 21 (-32)	sehr wirksam bei fokalen Epilepsien billig/ neurologische NW; Leber-, Knochen-, Myelotoxizität	als Reserve-Medikament	möglicherweise wirksam (Level C)(unretard. CBZ); vermutlich wirksam (Level B)(retardiertes CBZ)
Valproat	Blockierung spannungsabhängiger Na-Kanäle; Aktivierung der Ca-abhängigen K-Leitfähigkeit; Erhöhung des GABA-Gehalts	2A6, 2B6, 2C9, 2C19; mässige Inhibiton des hepatischen CYP-Systems; Inhibition der Glucuronidierung	10-70 %	85-90 %	14 - 17	sehr breites Spektrum; Wirksamkeit; mässiger Preis/ Nebenwirkungen: Hepatotoxizität; Hyperammonämie; Thrombozytopenie; Pankreatitis; (reversibler) Parkinsonismus; Tremor	„Edel"-Reserve-Medikament	eventuell wirksam (Level D)
Lamotrigin	Blockierung Spannungs- und Gebrauchsabhängiger Na-Kanäle; Reduktion Glutamat-Ausschüttung; Inhibition der präsynaptischen N-Typ-Ca-Kanäle; erhöht GABA im ZNS	keine	70-80 %	55 %	24 - 40	breites Spektrum; Wirksamkeit; starker aktivierender, Stimmungsaufhellender Effekt/ lange Eindosierung; Hautausschläge; Insomnie	Mittel der ersten Wahl; (ausser bei rasch erforderlichem Wirkeintritt)	wirksam, geeignet (Level A)
Gabapentin	Bindung an $\alpha_2\delta$-Untereinheit des T-spannungsabhängigen Ca-Kanals; K-Kanal-vermittelte verringerte Ausschüttung von Noradrenalin und Glutamat	keine	keine	keine	6 - 7	keine Interaktionen; anxiolytisch; effektiv bei neuropathischen Schmerzen/engeres Wirkspektrum; weniger antiepileptisch wirksam(?) ausschliessliche renale Elimination cave Änderung Nierenclearence!	„Edel"-Reserve-Medikament	wirksam, geeignet (Level A)

Tabelle 6:
Altersspezifisches Profil der erhältlichen Antiepileptika

Antiepileptikum*	Wirkungsmechanismus	CYP450- Metabolismus	Glukuronidierung	Proteinbindung	Halbwertszeit/ (Metaboliten) [h]	Vorteile/ Nachteile	Gebrauch in Pat. >60 J.	(ILAE-)Evidenz Level f. Pat. > 60 J.
Topiramate	Inhibition der AMPA-Rezeptor-Aktivität; Modulation von Na-Kanälen; Erhöhung GABA-Wirkung via Cl-Kanäle; Wirkung auf spannungsabhängige Ca-Kanäle; schwache Inhibition der Carboanhydrase	kaum metabolisiert; Inhibition von 2C19; schwache Induktion von 3A4	40-70 %	9-17 %	21	breites Spektrum; sehr wirksam; Gewichtsreduktion/ kognitive Einschränkungen (Gedächtnis, Sprache); Gewichtsverlust; langsame Eindosierung	Reserve-Medikament (bei metabolischem Syndrom)	eventuell wirksam (Level D)
Oxcarbazepine	verlängert Na-Kanal-Inaktivation; Suppression der synaptischen Transmission	schwacher sekundärer CYP-abhängiger Metabolismus; hauptsächlich durch CYP-unabhängige Reduktasen	~70 %	40 %	3 - 5 / (11 - 28)	wirksam; auch effektiv bei Neuralgien oder neuropathischen Schmerzen/ Hyponatriämie (v.a. bei Diuretika!)	„Edel"-Reserve-Medikament	keine/ungenügende Datenlage
Pregabalin	Bindung an $\alpha_2\delta$-Untereinheit des T-spannungsabhängigen Ca-Kanals; K-Kanal-vermittelte verringerte Ausschüttung von Noradrenalin und Glutamat	keine	keine	keine	6 - 7	keine Interaktionen; anxiolytisch; effektiv bei neuropathischen Schmerzen;/engeres Wirkspektrum; nicht als Monotherapie zugelassen; Elimination ausschliesslich über Niere (cave: Clearenceabnahme!)	„Edel"-Reserve-Medikament; vor allem bei Pat. mit neuropathischen Schmerzen; rasche Eindosierung; 2 x tgl. Gabe	keine/ungenügende Datenlage
Levetiracetam	Modulation der Neurotransmitter-Ausschüttung durch Bindung an synaptisches Vesikelprotein SV2A assoziiert mit Synaptotagmin; Potenzierung Ca-Kanäle durch K-Fluss; Suppression von inhibitorischen GABA-Rez.-Modulatoren (Zn^{2+}, Cabergolin)	keine (mässiger Metabolismus druch Plasma-Hydrolasen)	keine	keine	10 - 11	breites Spektrum; wirksam; schnelle Eindosierung möglich; guter Erstdosis-Effekt; keine Interaktionen, fast keine NW/Preis! Dosisanpassung erforderlich bei eingeschränkter Nieren-Funktion	empfohlen; Medikament der ersten Wahl bei: Transplantierten, Tumor-Patienten Polypragmasie Intensivmed.-Patienten	keine/ungenügende Datenlage
Zonisamid	Blockierung von Na-Kanälen; Blockierung der T-Typ-Ca-Kanäle; Verstärkung der GABA-Wirkung durch Beeinflussung des synaptischen Transportes und allosterische Rezeptor-Modulation; schwache Inhibition der Carboanhydrase	metabolisiert durch 3A4 > 2D6 > 3A5, 2C19; weder CYP-Induktion noch -Inhibition	~15 %	40-60 %	40 - 80	breites Spektrum; wirksam; keine Interaktionen/ als Monotherapie nicht zugelassen hoher Preis	Medikament 2. Wahl; ev. besonders geeignet bei Parkinson-Patienten	keine/ungenügende Datenlage

*Felbamat, Vigabatrin, Tiagabin und Ospolot nicht aufgeführt wegen sehr eingeschränkter Indikation (seltene Syndrome im Kindesalter), potenziell schwersten Nebenwirkungen oder kaum Verwendung
Abkürzungen: BXC: Barbexaclon; BZD: Benzodiazepine; CBZ: Carbamazepin; CYP: Cytochrom P450; NW: Nebenwirkungen; PRM: Primidon; UGT: Uridyl-Glucuronid-Transferase

- (multiple) eingeschränkte Organfunktionen mit entsprechender Dosisanpassung
- die allfällige Polypragmasie mit entsprechendem Interaktionspotenzial sowie
- die AE-spezifischen pharmakologischen Parameter:
  - Eiweissbindung
  - Metabolismus und Elimination
  - Nebenwirkungen
  - Interaktionsprofil

C. Entscheid zur Therapie und deren Grundprinzipien

Nach einer Abschätzung der Gefahr weiterer Anfälle für den Patienten, seines individuellen Sicherheitsbedürfnisses und der sozialen Konsequenzen sowie in Kenntnis der pharmakologischen Eigenheiten der verfügbaren AE, der physiologischen oder Morbiditäts-bedingten Veränderungen im Alter und der aktuellen Datenlage kann der Therapieentscheid gefällt werden [57]. Da in den letzten knapp zwanzig Jahren insgesamt zehn neue AE zugelassen worden sind, bestehen heute vielfältigere Therapiemöglichkeiten beim Betagten. Während diese neulich zugelassenen AE bisher in ihrer direkten anfallsverhindernden Wirkung keine Überlegenheit gegenüber den schon länger erhältlichen AE gezeigt haben, so sind einige generell besser verträglich aufgrund ihrer pharmakologischen Eigenschaften (siehe unten und **Tabelle 6**). Damit vermindern sich die Risiken einer AE-Therapie und beeinflussen eher in Richtung einer Behandlung beim Betagten bereits nach dem ersten epileptischen Anfall.

Aus dem bisher gesagten ergeben sich folgende grundlegende Prinzipien der Behandlung einer Altersepilepsie:

- Monotherapie
- Dosis: so viel als notwendig, so wenig als möglich
- Medikamenten mit wenig NW und Interaktionsrisiken ist der Vorzug zu geben.
- Medikamente mit niedriger oder fehlender Proteinbindung sind günstig.
- Verabreichung wenn möglich in einer, höchstens aber zwei Tagesdosen
- Medikament ist in multiplen galenischen Formulierungen (Tabletten, Sirup, i/v etc.) verfügbar.

D. Therapiedauer

Ereignen sich einer oder mehrere epileptische Anfälle bei einem Patienten im Rahmen einer akuten schweren Allgemeinerkrankung oder einer Intoxikation, so erscheint eine Anfallsprophylaxe zumindest in der Akut- (1-2 Wochen) und möglicherweise Erholungsphase (3-6 Monate) als sinnvoll – über eine längerfristige Fortführung der Prophylaxe entscheidet die Behandelbarkeit der Grunderkrankung und, ob diese im Gehirn bleibende Veränderungen hinterlassen hat, die das Auftreten weiterer Anfälle wahrscheinlich machen.

Bei Patienten mit epileptischen Anfällen ausserhalb einer akut abgelaufenen, eine Schädigung/Narbe hinterlassenden ZNS-Erkrankung oder mit einer chronisch progredienten Erkrankung sollte die Therapie vermutlich lebenslänglich fortgeführt werden. Selbstverständlich kann ein Absetzversuch nach zwei (bis fünf) Jahren Anfallsfreiheit und etwas in Abhängigkeit vom EEG-Befund versucht werden. Wie bereits erwähnt müssen dabei aber die Risiken und Folgen allfälliger erneuter Anfälle abgewogen und mit dem Patienten ausführlich besprochen werden.

Da erneute Anfälle bedeutende gesundheitliche und soziale Folgen haben können (Frakturen, Schädel-Hirn-Traumata, Hämatome, Institutionalisierung), erscheint ein Absetzen der Medikamente bei einem darunter anfallsfreien Patienten nicht sinnvoll. Und beim Auftreten von relevanten NW oder unausweichlichen Interaktionen, jedoch Anfallsfreiheit, empfiehlt sich beim älteren Patienten erst ein Wechsel zu einem anderen AE vor einem völligen Absetzversuch der AE. Verträglichkeit vorausgesetzt gilt die Devise: „never change a winning team!“.

E. Einzelne Substanzen

Nachfolgend werden die aktuell verfügbaren AE einzeln kurz besprochen. Deren Wirkmechanismus, wichtigste pharmakologische Parameter, allgemeine Vor- und Nachteile sind in **Tabelle 6** und das Interaktionspotenzial mit anderen, bei älteren Patienten öfter eingesetzten Medikamente in **Tabelle 7** aufgeführt. Die Substanzen Tiagabin, Sulthiam, Felbamat und Vigabatrin werden nicht besprochen, da sie entweder kaum eingesetzt werden, schwerwiegende NW hervorrufen können oder sehr spezifische und auf kindliche Epilepsiesyndrome beschränkte Indikationen aufweisen.

Von der allgemeinen Evidenz her ist die Datenlage für die Patienten über 60 Jahre bescheiden: die aktuellen Behandlungsrichtlinien der ILAE identifizierten bis 2005 zwar 30 randomisierte kontrollierte Monotherapie-Studien, doch nur eine erreichte Klasse-I-Evidenz; es handelt sich dabei um die bereits angesprochene VA#428-Studie von Rowan et al. [12, 58]. In der Zwischenzeit wurden zwar weitere Studien mit aber meist niedriger Evidenzklasse (III oder IV) publiziert, auf die jeweils kurz eingegangen wird.

1. „alte“ AE (Zulassung vor 1990)

Barbiturate:

Phenobarbital (PB) und seine „Prodrugs“ Bar-

bexaclon (BXC) beziehungsweise Primidon (PRM) gehören zu den ältesten AE. Sie sind konkurrenzlos billig und decken wirksam ein breites Spektrum epileptischer Anfallstypen ab. Diese Eigenschaften insgesamt machen PB zum weltweit meistgebrauchten AE [59]. Auch wenn spezifische Studien zur Behandlung der Altersepilepsie fehlen, so wird PB in dieser Altersgruppe verbreitet eingesetzt, wobei vor allem seine Einmaltagesdosis sowie die bei sonst eher agitierten Patienten beruhigende und den Schlaf fördernde Wirkung geschätzt werden [60]. Dennoch war zum Beispiel in einer englischen randomisierten Monotherapie-Studie die Therapieabbruchrate wegen NW bei PB mit 22 % weitaus am höchsten [61]. Längerfristig nachteilig wirken sich die Sedations-bedingte Sturzgefährdung, die kognitiv negativen Effekte bei der sonst schon diesbezüglich gefährdeten Population, die osteoporotische und die Leberenzym-induzierende Wirkung aus [62, 63]. Zusätzlich kann PRM einen äusserst unangenehmen „first-dose"-Effekt aufweisen, der öfters eine Weiterführung der Therapie verunmöglicht [64].

Phenytoin:

Phenytoin (PHT) ist ein seit anfangs der 40er Jahre verwendetes, bei fokalen und sekundär generalisierenden sowie primär generalisierenden tonisch-klonischen Anfällen wirksames AE. Bei der älteren Bevölkerung und in Altersheimen der USA wird es in bis zu 70 % der Patienten eingesetzt und ist dort damit das bei weitem am meisten verschriebene AE, da es das erste nicht-sedierende AE war, sehr billig ist, seit langem in vielen Galeniken (auch i/v) zur Verfügung steht und vermeintlich einfach zu dosieren ist [65]. Dem gegenüber stehen aber substanzielle Nachteile: Phenytoin weist eine sättigbare, nicht-lineare Kinetik nullter Ordnung auf, woraus bei nur geringen Dosisänderungen individuell erhebliche Unter- und vor allem Überdosierungen resultieren können [66]. Zudem können relevante intra-individuelle Spiegelschwankungen bestehen [67]. Als starker Induktor des Cytochtrom P-(CYP-)450-Systems (vor allem 2C9 und 2C19) interagiert es mit vielen, bei alten Patienten verschriebenen Medikamenten wie Coumarinen, aber auch Steroiden [68]. Zusätzlich können pharmakodynamische Störungen aufgrund der über 90 %-igen Proteinbindung entstehen. Auf die Organsysteme bezogen kann PHT kardiale Arrhythmien nicht nur unterdrücken, sondern auch proarrhythmisch wirken. Es interagiert mit dem Vitamin-D-Stoffwechsel und erzeugt eine Osteomalazie sowie einen Folsäuremangel [63, 69]. Weitere NW betreffen die Kognition, das Verhalten, die Haut sowie Zahnfleischwucherungen. Aus neurologischer Sicht sind bei Langzeitverwendung vor allem das Auftreten einer schmerzhaften sensiblen Polyneuropathie und einer zerebellären Degeneration klinisch bedeutsam. Diese Summe von NW-Cocktail führt zu Schmerzen, Ataxie, eingeschränkter Kognition sowie einem gesteigerten Sturzrisiko bei erhöhter Frakturgefährdung und auch eventuell verstärkter Blutungsneigung bei gleichzeitiger Antikoagulation.

Carbamazepin:

Carbamazepin (CBZ) ist ein sehr wirksames AE bei fokalen Anfällen mit und ohne sekundäre Generalisation sowie bei den primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen [70]; in Deutschland ist es das am meisten an Betagte verabreichte AE. CBZ wird in verschiedenen Galeniken (retardierte und unretardierte Tabletten, Sirup und Suppositorien) angeboten, ist aber nicht i/v verfügbar. Es besitzt einen komplexen hepatischen, vor allem über CYP 450 3A4 vermittelten, selbstinduzierenden Metabolismus [62]. Dies impliziert, dass das Medikament gerade auch im Alter sehr langsam aufdosiert werden muss, bis sich ein stabiles metabolisches Dosis-Induktions-Gleichgewicht eingestellt hat. Als Hauptmetabolit entsteht das hauptsächlich für die akuten NW wie Diplopie, Nystagmus, Ataxie und Benommenheit verantwortliche stark reaktive 10,11-CBZ-Epoxid, welches weiter in das antiepileptisch wirksame 10-Monohydroxycarbazepin (10-MHD) überführt wird. Weitere ernste NW umfassen vor allem eine bei älteren Frauen beobachtete, lebensgefährliche Bradyarrhythmie und Blockbildung [71], Hyponatriämie, Zytopenie und das AE-Hypersensitivitäts-Syndrom, das ein Lymphom imitiert [72]. Zusätzliche wichtige NW beinhalten die Verstärkung der Osteoporose und den stark beschleunigten Abbau von durch das CYP450-System metabolisierten anderen Medikamenten (siehe auch Tabelle 7). Da unretardiertes CBZ rasch anflutet und eine schwierig zu berechnende Halbwertszeit besitzt, können NW bei Spitzen-Spiegeln, bzw. Durchbruchsanfälle bei Talspiegeln vorkommen. Deshalb ist bei älteren Patienten die Verabreichung einer retardierten Form besonders wichtig [73]. Die CBZ-Monotherapie ist in mindestens fünf Studien gezielt an älteren Menschen und im Vergleich mit Lamotrigin (LTG) und einmal auch Gabapentin (GBP) geprüft worden [12, 74-77]. Dabei zeigte sich, dass CBZ in äquivalenten Dosen zwar meistens gleich wirksam war wie die Vergleichsmedikamente, jedoch signifikant mehr Patienten wegen NW die Studie abbrachen. Somit war CBZ bezüglich „effectiveness" (= Produkt aus Wirksamkeit mal Verträglichkeit, welches das zurzeit wohl klinisch relevanteste Mass für eine Medikamentenwirkung darstellt) sowohl LTG, als auch GBP unterlegen. Dies gilt für eine Evidenzklasse-I-Studie [12], zwei -Klasse-II-Studien [74, 77] und eine -Klasse-III-Studie [75], wobei alle diese Studien ausser [77] unretardiertes CBZ verwendeten. Erst kürzlich wurde eine multizentrische -Klasse-II-Studie mit retardiertem CBZ und LTG durchgeführt, welche nun auch bezüglich „effectiveness" eine Gleichwertigkeit zeigte, wobei CBZ etwas wirksamer bezüglich Anfallsfreiheit, hingegen LTG immer noch besser verträglich war und sich so diese

Tabelle 7:
Interaktions-Profil der erhältlichen Antiepileptika untereinander und mit im Alter häufig verwendeten Medikamenten

Antiepileptikum:	BXC	CBZ	GBP	LEV	LTG	OXC	PB	PGB	PHT	PRM	TPM	VPA	ZNS
Medikamentenklasse:													
Antikoagulantien	+ senkt	+ senkt	-	-	-	-	+ senkt	-	+ senkt o. verstärkt	+ senkt	-	+ verstärkt	-
Antidiabetika	(-)	(-)	-	-	-	(-)	(-)	-	(+) senkt ev.	(-)	(-)	(-)	(-)
Antihypertensiva	+ senkt Ca-A & β-Blo.	+ senkt Ca-A & β-Blo.	-	-	-	(-)	+ senkt Ca-A & β-Blo.	-	(+) senkt ev. AT-II-A	(+) senkt ev. Ca-A & β-Blo.	(-)	-	(-)
Statine	+ senkt	+ senkt	-	-	-	(-)	+ senkt	-	(+) senkt ev.	+ senkt	(-)	(+) verstärkt ev.	(-)
Antidepressiva	(+) senkt ev.	(+) senkt ev.	-	-	-	(-)	(+) senkt ev.	-	(+) senkt ev.	(+) senkt ev.	(-)	-	(-)
Zytostatika	+ senkt	+ senkt	-	-	-	(-)	+ senkt	-	+ senkt	+ senkt	(-)	(+) verstärkt ev.	(-)
Immunsuppressiva	+ senkt	+ senkt	-	-	-	(-)	+ senkt	-	+ senkt	+ senkt	(-)	(-)	(-)
Antiepileptika	+	+	-	-	-	(-)	+	-	+	+	(-)	(+)	(-)

Abkürzungen:

BXC: Barbexaclon
CBZ: Carbamazepin
GBP: Gabapentin
LEV: Levetiracetam
LTG: Lamotrigin
OXC: Oxcarbazepin
PB: Phenobarbital
PGB: Pregabalin
PHT: Phenytoin
PRM: Primidon
TPM: Topiramat
VPA: Valproat
ZNS: Zonisamid
Ca-A: Ca-Anatgonisten
β-Blo: β-Blocker

Zeichenerklärung: **+** : beinflusst **-** : kein Einfluss **( )** : vermutlich

beiden gegenläufigen Effekte wieder ausglichen [76]. Insgesamt hat sich somit CBZ als zwar wirksam erwiesen und scheinen die akuten NW bei retardierter Galenik und vorsichtiger Eindosierung tolerabel, hingegen bleibt die Verwendung bei Betagten aus Gründen der Enzyminduktion, Interaktionen, und mittelfristigen NW (Osteoporose, Hyponatriämien, Arrhythmien und Myelosuppression) ungünstig.

Valproat:

Valproat (VPA) ist das AE mit dem wohl breitesten Wirkspektrum bei allen Anfallstypen und das Mittel der Wahl bei idiopathischen generalisierten Epilepsien (IGE). Es wird via CYP450-System verstoffwechselt und ist ein mässiger Inhibitor dieses Systems, so dass bei Anwendung mit anderen über dieses System metabolisierten Medikamenten mit einer Wirkverstärkung gerechnet werden muss [78]. Valproat ist in multiplen Galeniken erhältlich (Tabletten, Sirup und auch i/v). Es kann sicher selbst bei instabilen Patienten mit hohen Dosen i/v aufgesättigt werden [79]. Hinsichtlich älterer Patienten ist auch die Formulierung einer Micropellets-Galenik, welche eine einmal-tägliche Verabreichung erlaubt und die Compliance verbessern kann, vorteilhaft. Zwei ausführlichere Review-Arbeiten haben den Stellenwert von VPA in der Altersepilepsie beleuchtet (Evidenzklasse IV); eine Studie mit VPA spezifisch bei älteren Patienten fehlt [78, 80, 81]. Während gewisse bei Kindern (Kognition, Gerinnungsstörungen, akutes Leberversagen) und gebärfähigen Frauen (Teratogenität) relevante NW von VPA bei der Altersepilepsie in den Hintergrund treten, so sind bei Betagten die myelosuppressive (vor allem Thrombozyten), die Benommenheit (eventuell Ammoniak-assoziiert), die Verstärkung eines essenziellen Tremors oder das gelegentliche Auftreten eines (nach Absetzen reversiblen) Parkinsonoids zu beachten [81-83]. Weiter ist die nicht-lineare (exponenzielle), dosisabhängige und invers zum Serumalbumin-Gehalt verlaufende Zunahme der freien VPA-Fraktion problematisch, da im Alter das Serumalbumin abnimmt und vor allem auch eine Leber- und/oder Niereninsuffizienz die VPA-Wirkspiegel toxisch erhöhen können [78].

Gesamthaft gesehen scheint VPA in der Altersepilepsie aufgrund der multiplen Galeniken, der schnellen Eindosierung, der mässigen NW, der wenigen relevanten Interaktionen, des breiten Wirkspektrums zumindest eine prüfenswerte therapeutische Alternative darzustellen.

Benzodiazepine:

Benzodiazepine (BZD) sollten ausserhalb der SE-Behandlung in der Epileptologie und insbesondere der Altersepilepsie aufgrund der sedierenden, atemdepressiven, Abhängigkeit erzeugenden und kognitiv einschränkenden NW höchstens als kurzfristige Akutprophylaxe eingesetzt werden. Diese kann dann sinnvoll sein, wenn ein Patient einen Anfallscluster oder einen heftigen Anfall erleidet und eine unmittelbare Beruhigung der Anfallssituation erreicht werden soll. Für den prophylaktischen Gebrauch in der Akutphase werden entweder Clobazam (CLB) 10 -30 mg/Tag oder Lorazepam (LZP) 1 - 5 mg/Tag in rasch absteigender Dosierung verwendet. Strukturell ist CLB etwas anders aufgebaut (1,5-substituiertes BZD anstelle von 1,4-BZD), worauf unter anderem der etwas weniger sedierende Effekt als bei den übrigen BZD zurückgeführt wird. Vorübergehend kann CLB auch eingesetzt werden, wenn rasch ein Anfallsschutz erforderlich ist und das eigentlich längerfristig geplante AE erst langsam eintitriert werden muss. Die höchste antiepileptische Potenz weist LZP auf, zusätzlich zum grossen Vorteil, dass es (i) weniger atemdepressiv als andere BZD scheint [84], (ii) keine aktiven Metaboliten entstehen, (eine eingeschränkte Nieren- oder Leberfunktion keine Kontraindikation darstellen, und es auch parenteral sowie sublingual verfügbar ist. Eine Zwischenstellung nimmt das Clonazepam ein, welches ebenfalls rasch und lang wirksam ist, jedoch einem CYP450 3A4-Metabolismus unterliegt, stärker atemdepressiv wirkt und nach längerem Gebrauch kaum mehr abgesetzt werden kann. Die Verwendung von Diazepam ist wegen seiner über 40 aktiven Metaboliten, der Umverteilung ins Fettgewebe mit Rebound-Plasmapeaks, dem starken hepatischen Stoffwechsel gerade bei älteren Patienten nicht zu empfehlen. Midazolam hat seinen Stellenwert als Dauerinfusion in der Therapie vor allem des refraktären SE, aufgrund der kurzen HWZ nicht jedoch in der Behandlung der (chronischen Alters-) Epilepsie. Nicht zuletzt soll auf das mögliche Potenzial der BZD zu paradoxen Reaktionen, gerade auch bei betagten Patienten, hingewiesen werden [85].

2. „neue“ AE (Zulassung nach 1990)

Lamotrigin:

Von den „neueren“, nach 1990 in der Schweiz zugelassenen AE nimmt LTG eine wichtige Stellung ein. Es ist bei fokalen, primären und sekundär generalisierten Anfällen wirksam, kann aber Myoklonien verstärken. Lamotrigin ist nur in Tabletten-Form erhältlich, die aber auch aufgelöst, gelutscht oder gemörsert werden kann, und eine retardierte Form steht kurz vor der Zulassung [86]. Die Substanz wird zwar in der Leber metabolisiert und glukuronidiert, induziert aber selbst das CYP-450-System nicht. Als vermutlich einziges zurzeit verfügbares AE führt seine Einnahme bei Erwachsenen kaum zu Müdigkeit, sondern scheint im Gegenteil einen anregenden Effekt aufzuweisen. Daneben ist eine deutliche antidepressive und antineuropathische Wirkung zu verzeichnen; aufgrund eines dem Memantin ähnlichen

Wirkmechanismus auf den N-Methyl-D-Aspartat-Rezeptor wird auch ein antidemenzieller Effekt vermutet. Zusammen mit den fehlenden Interaktionen (bis auf VPA, siehe unten) und kaum NW bei entsprechend vorsichtiger Eindosierung sind dies Gründe, dass LTG bei älteren Patienten ein Mittel der Wahl darstellt [87-89]. Dies ist auch in mehreren Studien – meist gegenüber CBZ und/oder GBP – geprüft worden [12, 74-77]. Dabei zeigte sich bei Verabreichung von 150 mg LTG gegen 1500 mg GBP beziehungsweise 600 mg CBZ, dass LTG die momentan insgesamt beste, dokumentierte „effectiveness" aufweist, das heisst, dass Patienten aufgrund der anfallsverhütenden Wirksamkeit und Verträglichkeit LTG länger einnehmen als beispielsweise CBZ und GBP (p=<0,001 bzw.0,015) [12]. Die NW von LTG umfassen schwere Hautreaktionen, die allerdings bei Kindern häufiger auftraten als bei Erwachsenen und die durch ein entsprechend langsames Eindosieren meist vermieden werden können. Initial kann LTG auch vorübergehende Übelkeit und Akkommodationsstörungen bewirken sowie einen Tremor hervorrufen oder einen essenziellen Tremor verstärken. Gelegentlich kann der anregende Effekt ins Negative umschlagen und bei Betagten eine Insomnie hervorrufen. Ein Nachteil von LTG ist die obligat langsame Eindosierung von 6-12 Wochen je nach Zieldosis. Überbrückt werden kann dies durch die vorübergehende Zugabe von entweder einem BZD oder einem schneller eindosierbaren AE. Pharmakokinetisch essenziell ist, dass die HWZ von LTG bei gleichzeitiger Gabe von VPA aufgrund der Konkurrenz um die Glukuronidierung um das zwei- bis vierfache verlängert wird, dass dieser Effekt bei bereits 150 mg VPA pro Tag beginnt und bei einer Dosis von ca. 500 mg/Tag schon maximal ausgeprägt ist [90]. Dies erfordert bei Kombinationstherapie mit VPA eine noch vorsichtigere Eindosierung, beginnend mit 1-2 x 5 mg/Tag, und bedeutet, dass die Zieldosis von LTG auf die Hälfte (bis sogar einen Viertel) reduziert werden muss.

Gabapentin | Pregabalin:

Gabapentin (GBP) und seine Nachfolgesubstanz Pregabalin (PGB) haben zwar eine strukturelle Ähnlichkeit zu GABA, wirken jedoch hauptsächlich über eine Beeinflussung der $\alpha_2\delta$-Untereinheit von spannungsabhängigen Calcium-Kanälen [91]. Beide AE werden nicht metabolisiert und zu über 99 % renal ausgeschieden. Dementsprechend ist deren Spiegel ausgeprägt von der Nierenfunktion abhängig und gerade im Alter können Einschränkungen rasch zu Überdosierungen führen. Eine Therapie mit GBP oder PGB erfordert ein wachsames Monitoring der Nierenfunktion. Während GBP dreimal täglich eingenommen werden muss und oberhalb von 1800 mg/Tag keine lineare Dosis-Spiegel-Korrelation mehr besteht, kann PGB in zwei Tagesdosen verabreicht und können dosislineare Spiegel beobachtet werden. Fehlender Metabolismus und fehlende Interaktionen machen die beiden Substanzen zu guten Kandidaten für die Behandlung der Altersepilepsie; allerdings ist nur GBP als Monotherapie geprüft. In der Evidenzklasse-I-Studie von Rowan et al. weist GBP eine signifikant bessere „effectiveness" als CBZ (p=0,008) auf, jedoch war die Verträglichkeit gegenüber LTG ebenfalls signifikant unterlegen (p=0,015) [12]. Eine spezifische Monotherapie-Studie allgemein und bei Patienten über 60 fehlt für PGB, so dass diese Substanz nur „add-on" zugelassen ist. Die NW beider AE umfassen vor allem Schwindel, Benommenheit, Müdigkeit, Gangunsicherheit und Gewichtszunahme (letzteres ausgeprägt bei PGB). Auch wenn in den Zulassungsstudien für beide Substanzen eine signifikante Wirksamkeit zu beobachten war, so entsteht im täglichen Gebrauch oft der Eindruck, dass diese gegenüber anderen Substanzen eher etwas geringer ist. Ursprünglich als AE für fokale Anfälle zugelassen, wurde rasch der günstige Einfluss von GBP und später PGB auf neuropathische Schmerzen, „restless legs" sowie Angststörungen entdeckt [92, 93]. Somit dürften PGB und GBP vor allem bei älteren Epilepsie-Patienten mit Co-Morbiditäten (wie zum Beispiel einer schmerzhaften diabetischen Polyneuropathie) oder unter Polypragmasie eingesetzt werden.

Topiramat:

Topiramat (TPM) ist ein bei fokalen und idiopathisch generalisierten Epilepsien (IGE) breit wirksames AE mit verschiedenen Wirkmechanismen, wobei von der Wirkung und den NW her die Hemmung des glutamatergen AMPA-(alpha-Amino-3-Hydroxy-5-Methyl-4-Isoxazol-Propionsäure-)Rezeptors die Hauptrolle spielt. Es wird kaum metabolisiert, induziert leicht CYP450 3A4 und inhibiert CYP450 2C9. Klinisch relevante Interaktionen sind bisher kaum bekannt geworden. Initial wurde TPM weit höher (300 - 500 mg) dosiert als die jetzt aufgrund von Studiendaten empfohlenen 100 mg/Tag [94]. Die Substanz ist in der Monotherapie zugelassen; bezüglich der älteren Menschen steht nur eine Subgruppenanalyse einer grösseren „open-label"-Studie zur Verfügung [95]. Nach sieben Monaten Behandlung verblieben 79 % in der Studie und 64 % waren anfallsfrei. Wegen NW hatten 14 % die Studie abgebrochen [96]. Das NW-Spektrum umfasst akut/subakut Benommenheit, Schwindel, Übelkeit und akrale Parästhesien, wobei diese NW durch langsames Eindosieren vermieden oder wenigstens reduziert werden können. Je nach Situation ist der gewichtsreduzierende Effekt von TPM als Vor- oder als Nachteil zu werten. Der wohl bedeutendste unerwünschte Effekt von TPM sind kognitive Einschränkungen (Verlangsamung, Gedächtnisstörungen und vor allem Wortfindungsstörungen); diese sind vermutlich bedingt durch die Blockierung des beim Lernen und bei der Gedächtnisbildung (via Langzeit-Potenzierung) eine entscheidende Rolle spielenden AMPA-Rezeptors. Vergleichsstudien mit anderen AE (LTG, VPA) in

Monotherapie zeigten eine ungünstigere Beeinflussung kognitiver Leistungen durch TPM [97-99]. Da Altersepilepsie oft durch vaskuläre und neurodegenerative Prozesse bedingt ist, die schon selbst zu einem Abbau kognitiver Leistungen führen, sind AE-vermittelte kognitive Einschränkungen ein wichtiger Punkt bei der Entscheidung für ein bestimmtes AE. Weitere, im Alter relevante und eher erst nach chronischer Anwendung auftretende NW können das sekundäre Winkelblockglaukom und Nierensteine (TPM hemmt auch die Carboanhydrase) darstellen. Bei der Altersepilepsie dürfte TPM vor allem dort zum Einsatz kommen, wo eine Gewichtsreduktion ein vordringliches Ziel darstellt, zum Beispiel bei Patienten mit metabolischem Syndrom.

Oxcarbazepin:

Oxcarbazepin (OXC) ist der 10-Keto-Verwandte von CBZ und wird durch Reduktion in den beiden Substanzen gemeinsamen aktiven Metaboliten 10-MHD umgewandelt. Der Vorteil von OXC gegenüber CBZ liegt darin, dass beim OXC-Stoffwechsel kein Epoxid, das vor allem für die CBZ-NW verantwortlich gemacht wird, gebildet und nur eine geringe Induktion des CYP450-Systems bewirkt wird. Somit weist OXC bei annähernd identischer Wirksamkeit wie CBZ ein weit geringeres Interaktions- und NW-Risiko auf. Die einzige gegenüber CBZ häufiger vorkommende NW von OXC ist eine oft klinisch nicht manifeste Hyponatriämie; eine leichte Hyponatriämie (Na 129 -134 mmol/l) war in 29,9 % (OXC) beziehungsweise 13,5 % (CBZ) ($p<0{,}0001$) und eine schwere Hyponatriämie (≤ 128 mmol/l) bei 12,4 % (OXC) beziehungsweise 2,8 % (CBZ) ($p<0{,}001$) vorhanden [100, 101]. Als Mechanismus wird nicht mehr eine inadäquate Sekretion von antidiuretischem Hormon (ADH) postuliert, sondern eine direkte Wirkung von OXC an den renalen Sammeltubuli oder auf deren Empfindlichkeit gegenüber zirkulierendem ADH vermutet [102]. Betagte Patienten, welche Na^+-ausscheidende Diuretika einnehmen müssen, sind besonders gefährdet für die Entwicklung einer symptomatischen Hyponatriämie. Zwei offene Studien haben die Wirksamkeit und Verträglichkeit von OXC bei älteren Patienten mit Epilepsie untersucht. Dabei stellte eine Subgruppenanalyse bei den über 65-Jährigen (52 von 1574 Patienten (3,3 %)) eine ähnliche Verträglichkeit von OXC wie in der Allgemeinpopulation fest mit 15-20 % NW; einzig die Häufigkeit von 6 % bei den älteren Patienten mit erheblicher Hyponatriämie (<125 mmol/l) unterschied sich dabei von der Allgemeinpopulation [103]. Die Analyse der Gruppe der über 65-Jährigen (19 von 147 Patienten (12,9 %)) ergab Anfallsfreiheit bei 73,6 % und einen Studienabbruch bei 26,4 %. In der Gesamtgruppe trat in 3,4 % eine Hyponatriämie von < 130 mmol/l auf; die älteren Patienten wurden dabei nicht explizit ausgewiesen [104]. Bei älteren Patienten mit einer fokalen Epilepsie und ohne Diuretika dürfte OXC eine aufgrund des sonst recht günstigen NW-Profils und der zum Beispiel gegenüber CBZ, LTG und TPM rascheren Eindosierbarkeit eine therapeutische Alternative, insbesondere auch in Kombination bei neuralgischen Schmerzen, darstellen.

Levetiracetam:

Levetiracetam (LEV) ist ein AE mit einem gänzlich von den übrigen AE unterschiedlichen Wirkmechanismus, wobei es mit hoher Affinität zu einem präsynaptischen Vesikelprotein 2A (SV2A) bindet, welches zusammen mit Synaptotagmin und den anderen synaptischen Regulationsproteinen die Freisetzung und Wiederaufnahme von Neurotransmittern moduliert [105]. Es wird lediglich durch Plasmahydrolasen teilweise in einen inaktiven Metaboliten überführt, weist keine Plasmaproteinbindung sowie keinen hepatischen Metabolismus auf; dennoch erhöhen enzyminduzierende AE die Elimination von LEV um einen Drittel. LEV wird zu zwei Dritteln über die Niere ausgeschieden, so dass Abnahmen der Nierenfunktion zu einer entsprechenden Dosisanpassung führen müssen. Allgemein benötigen ältere Patienten eine ca. 40 % geringere Dosis als jüngere Patienten [106]. LEV ist bisher frei von jeglichen Interaktionen mit anderen Medikamenten, abgesehen von einer Fallserie mit drei Patienten, bei denen ein (pharmakodynamisch bedingter?) Anstieg von CBZ auftrat [107]. Bisher wurde auch kein Einfluss von LEV auf das kardiovaskuläre, blut- und knochenbildende System beobachtet. Die Substanz ist als Tablette, Sirup und (bald auch in der Schweiz) in der i/v-Form verfügbar. LEV hat ein breites Wirkspektrum bei fokalen sowie idiopathisch generalisierten Epilepsien, eine grosse therapeutische Breite und kann relativ rasch eindosiert werden. Als NW können einerseits vor allem bei älteren Patienten und zu Beginn der Therapie eine deutliche Müdigkeit oder Benommenheit auftreten. Andererseits können bei Patienten mit einer psychiatrischen Vorgeschichte oder einer Schädigung im Bereich des Frontalhirns auch erhebliche Verhaltensstörungen eintreten [108, 109]. Eine Subgruppenanalyse der über 65-Jährigen (78 von 1030 Patienten (7,6 %)) in einer Phase-IV-Postmarketing-Studie (KEEPER-Trial) zeigte eine gute Wirksamkeit und Verträglichkeit mit einer medianen Anfallsreduktion von 80 % und einer NW-bedingten Therapieabbruchrate von 19 % [110]. Eine kleine retrospektive Analyse von 14 älteren Patienten unter LEV-Monotherapie ergab ebenfalls eine gute Wirksamkeit und Verträglichkeit [111]. In 25 Patienten mit fortgeschrittener Alzheimer-Erkrankung und neu aufgetretener Epilepsie wurden 72 % unter LEV-Monotherapie anfallsfrei für mindestens ein Jahr und 16 % mussten die Therapie wegen NW (vor allem Sedation) abbrechen [112]. Das insgesamt doch klinisch und pharmakologisch günstige Profil von LEV machen es zu einem Kandidaten erster Wahl in der Behandlung der Altersepilepsie; allerdings besteht zumindest in der Schweiz noch eine Limitatio bezüglich eines

„first-line“-Monotherapie-Einsatzes aufgrund des Preises.

Zonisamid:

Zonisamid (ZNS) ist ein in Japan schon 1989 zugelassenes, in der westlichen Welt seit 2000 ebenfalls eingeführtes AE mit einem breiten Wirkspektrum für fokale und idiopathisch generalisierte Epilepsien [113]. Die Substanz ist chemisch nicht verwandt mit anderen AE, sondern ein Benzisoxazol mit einer Sulfonamid-Gruppe. Die Mechanismen von ZNS beruhen auf einer Verstärkung der GABA-Wirkung sowie der Beeinflussung von Na- und spannungsabhängigen Ca-Kanälen; zudem hemmt ZNS die Carbonanhydrase leicht. Es wird zwar durch das CYP450 3A4-Isoenzym metabolisiert, induziert aber das CYP450-System selbst nicht. Es weist eine sehr lange HWZ auf und ist mässig Protein-gebunden. Relevante Interaktionen sind bisher nicht bekannt geworden [114]. Sowohl das Wirk-, als auch das NW-Spektrum ähnelt etwas demjenigen von TPM, jedoch sind die kognitiven Einschränkungen von ZNS weit geringer aufgrund der fehlenden AMPA-Rezeptor-Blockierung. Spezifische Studien zu älteren Patienten oder selbst Subgruppenanalysen sind bisher nicht veröffentlicht worden [115]. Zudem ist die Substanz in der Schweiz aktuell erst als „add-on“-Therapie zugelassen; eine Monotherapie-Studie bei Erwachsenen ist am Laufen. Die Attraktivität für eine allfällige ZNS-Monotherapie bei älteren Patienten mit neu diagnostizierter Epilepsie könnte einerseits im relativ günstigen-NW- und Interaktions-Profil und andererseits der möglichen Einmaldosierung liegen. Weiter bestehen auch Hinweise, dass ZNS die motorischen Symptome beim idiopathischen Parkinson-Syndrom günstig beeinflussen könnte [116].

Als *Schlussfolgerung* zur AE-Therapie der Altersepilepsie ist festzuhalten, dass heutzutage eine Reihe wirksamer, gut verträglicher und pharmakologisch vorteilhafter AE zur Verfügung steht. Im Mittelpunkt der Wahl eines spezifischen Antiepileptikums bei einem Patienten steht dessen ganz individuelle Gesamtkonstellation, zusammengesetzt aus dem Epilepsiesyndrom, den Co-Morbiditäten sowie den Co-Medikationen; es ist das Wissen und die Kunst des betreuenden Arztes, eine optimale Lösung zu finden.

Referenzen

1. *DeToledo JC. Changing presentation of seizures with aging: clinical and etiological factors. Gerontology 1999; 45: 329-335*
2. *Stephen LJ, Brodie MJ. Epilepsy in elderly people. Lancet 2000; 355: 1441-1446*
3. *Ramsay ER, Pryor F. Epilepsy in the elderly. Neurology 2000; 55(Suppl 1): S9-S14*
4. *Brodie MJ, Kwan P. Epilepsy in elderly people. BMJ 2005; 331: 1317-1322*
5. *Sheorajpanday RVA, De Deyn PP. Epileptic fits and epilepsy in the elderly: general reflections, specific issues and therapeutic implications. Clin Neurol Neurosurg 2007; 109: 727-743*
6. *Leppik IE. Epilepsy in the elderly: scope of the problem. Int Rev Neurobiol 2007; 81: 1-14*
7. *Hauser WA, Anngers JF, Kurland LT. The incidence of epilepsy and unprovoked seizures in Rochester, Minnesota, 1935-84. Epilepsia 1993; 34: 453-468*
8. *Forsgren L, Bucht G, Eriksson S, Bergmark L. Incidence and clinical characterization of unprovoked seizures in adults: a prospective population-based study. Epilepsia 1996; 37: 224-229*
9. *Ruggles KH, Haessly SM, Berg RL. Prospective study of seizures in the elderly in the Marshfield Epidemiologic Study Area (MESA). Epilepsia 2001; 42: 1594-1599*
10. *Cloyd J, Hauser W, Towne A et al. Epidemiological and medical aspects of epilepsy in the elderly. Epilepsy Res 2006; 68(Suppl 1): S39-S48*
11. *Pressemitteilung Bundesamt f. Statistik. Szenarien zur Bevölkerungsentwicklung der Schweiz 2005-2050. Nr. 0350-0607-50. Neuenburg: 4. Juli 2006. www.bfs.admin.ch/bfs/portal/de/index/news/medienmitteilungen.Document.79073.html*
12. *Rowan AJ, Ramsay RE, Collins JF et a. New onset geriatric epilepsy. A randomized study of gabapentin, lamotrigine, and carbamazepine. Neurology 2005; 64: 1868-1873*
13. *Soteriades ES, Evans JC, Larson MG et al. Incidence and prognosis of syncope. New Engl J Med 2002; 347; 878-885*
14. *Sheldon R, Rose S, Ritchie D et al. Historical criteria that distinguish syncope from seizures. J Am Coll Cardiol 2002; 40: 142-148*
15. *Lempert T. Recognizing syncope: pitfalls and surprises. J R Soc Med 1996; 89: 372-375*
16. *Leung H, Kwan P, Elger CE. Finding the missing link between ictal bradyarrhythmia, ictal asystole, and sudden unexpected death in epilepsy. Epilepsy Behav 2006; 9: 19-30*
17. *Kellinghaus C, Loddenkemper T, Dinner DS et al. Seizure semiology in the elderly: a video analysis. Epilepsia 2004; 45: 263-267*
18. *Hand PJ, Kwan J, Lindley RI et al. Distinguishing between stroke and mimic at the bedside: the brain attack study. Stroke 2006; 37: 769-775*
19. *Leppert D, Stöckli HR, Fuhr P. Richtlinien für die Behandlung des Status epilepticus. Schweiz Aerztezeitung 2005; 86: 2097-2100, www.saez.ch/status_epilepticus_d.pdf.*
20. *Coeytaux A, Jallon P, Galobardes B, Morabia A. Incidence of status epilepticus in French-speaking Switzerland : (EPISTAR). Neurology 2000; 55: 693-697*
21. *Knake S, Rosenow F, Vescovi M et al. Incidence of status epilepticus in adults in Germany: a prospective, population-based study. Epilepsia 2001; 42: 714-718*
22. *Sung CY, Chu NS. Status epilepticus in the elderly: etiology, seizure type, and outcome. Acta Neurol Scand 1989; 80: 51-56*
23. *Bottaro FJ, Martinez OA, Pardal MM et al. Nonconvulsive status epilepticus in the elderly: a case-control study. Epilepsia 2007; 48: 966-972*

24. Towne AR. Epidemiology and outcome of status epilepticus in the elderly. Int Rev Neurobiol 2007; 81: 111-127
25. Fernandez-Torre JL, Diaz-Castroverde AG. Non-convulsive status epilepticus in elderly individuals: report of four representative cases. Age Ageing 2004; 33: 78-81
26. Riggio S. Psychiatric manifestations of nonconvulsive status epilepticus. Mt Sinai J Med 2006; 73: 960-966
27. Sheth RD, Drazkowski JF, Sirven JI et al. Protracted ictal confusion in elderly patients. Arch Neurol 2006; 63: 529-532
28. Privitera M, Hoffman M, Moore JL, Jester D. EEG detection of nontonic-clonic status epilepticus in patients with altered consciousness. Epilepsy Res 1994; 18: 155-166
29. Drury I, Beydoun A. Interictal epileptiform activity in elderly patients with epilepsy. Electroencephalogr Clin Neurophysiol 1998; 106: 369-373
30. McBride AE, Shih TT, Hirsch LJ. Video-EEG-monitoring in the elderly: a review of 94 patients. Epilepsia 2002; 43: 165-169
31. Kipervasser S, Neufeld MY. Video-EEG-monitoring of paroxysmal events in the elderly. Acta Neurol Scand 2007; 116: 221-225
32. Annegers JF, Hauser WA, Lee JR et al. Acute symptomatic seizures in Rochester, Minnesota, 1935-84. Epilepsia 1995; 36: 327-333
33. Granger N, Convers P, Beauchet O et al. Première crise d'épilepsie chez le sujet de plus de 60 ans: données électrocliniques et étiologiques. Rev Neurol (Paris) 2002; 158: 1088-1095
34. Sugimoto M, Uchida I, Mashimo T et al. Evidence for the involvement of $GABA_A$ receptor blockade in convulsions induced by cephalosporins. Neuropharmacology 2003; 45: 304-314
35. Chow KM, Szeto CC, Hui AC et al. Retrospective review of neurotoxicity induced by cefepime and ceftazidime. Pharmacotherapy 2003; 23: 369-373
36. Burton DG, Allen MC, Bird JL, Faragher RG. Bridging the gap: ageing, pharmacokinetics and pharmacodynamics. J Pharm Pharmacol 2005; 57: 671-679
37. Perruca E. Age-related changes in pharmacokinetics: predictability and assessment methods. Int Rev Neurobiol 2007; 81: 183-199
38. Schwartz JB. The current state of knowledge on age, sex, and their interactions on clinical pharmacology. Clin Pharmacol Ther 2007; 82: 87-96
39. Perrucca E. Clinical pharmacokinetics of new-generation antiepileptic drugs at the extremes of age. Clin Pharmacokinet 2006; 45: 351-363
40. Alldredge BK. Seizure risk associated with psychotropic drugs: clinical and pharmacokinetic considerations. Neurology 1999; 53(Suppl 2): S68-S75
41. Pisani F, Oteri G, Costa C et al. Effects of psychotropic drugs on seizure threshold. Drug Saf 2002; 25: 91-110
42. Hedges D, Jeppson K, Whitehead P. Antipsychotic medication and seizures: a review. Drugs Today (Barc) 2003; 39: 551-557
43. Mendez MF, Lim GTH. Seizures in elderly patients with dementia. Drugs Aging 2003; 20: 791-803
44. Ferro JM, Pinto F. Poststroke epilepsy. Drugs Aging 2004; 21: 639-653
45. Amatniek JC, Hauser WA, DelCastillo-Castaneda C et al. Incidence and predictors of seizures in patients with Alzheimer's disease. Epilepsia 2006; 47: 867-872
46. Cleary P, Shorvon S, Tallis R. Late-onset seizures as a predictor of subsequent stroke. Lancet 2004; 363: 184-186
47. Gaitatzis A, Carroll K, Majeed A, Sander JW. The epidemiology of the comorbidity of epilepsy in the general population. Epilepsia 2004; 45: 1613-1622
48. Mohanraj R, Brodie MJ. Pharmacological outcomes in newly diagnosed epilepsy. Epilepsy Behav 2005; 6: 382-387
49. Annegers JF, Hauser WA, Elveback LR. Remission of seizures and relapse in patients with epilepsy. Epilepsia 1979; 20: 729-737
50. Cockerell OC, Johnson AL, Sander JW, Shorvon SD. Prognosis of epilepsy: a review and further analysis of the first nine years of the British National General Practice Study of Epilepsy, a prospective population-based study. Epilepsia 1997; 38: 31-46
51. Stephen LJ, Kelly K, Mohanraj R, Brodie MJ. Pharmacological outcomes in older people with newly diagnosed epilepsy. Epilepsy Behav 2006; 8: 434-437
52. Litt B, Wityk RJ, Hertz SH et al. Nonconvulsive status epilepticus in the critically ill elderly. Epilepsia 1998; 39: 1194-1202
53. Logroscino G, Hesdorffer DC, Cascino G, Hauser WA. Status epilepticus without an underlying cause and risk of death: a population-based study. Arch Neurol 2008; 65: 221-224
54. DeLorenzo RJ. Clinical and epidemiological study of status epilepticus in the elderly. In: Rowan AJ, Ramsay RE (eds): Seizures and Epilepsy in the Elderly. Boston, MA: Butterworth-Heinemann, 1997: 207-215
55. Ramsay RE, Rowan AJ, Pryor FM. Special considerations in treating the elderly patient with epilepsy. Neurology 2004; 62(Suppl 2): S24-S29
56. Willmore LJ. Choice and use of newer anticonvulsant drugs in older patients. Drugs Aging 2000; 17: 441-452
57. Pugh MJV, Foreman PJ, Berlowitz DR. Prescribing antiepileptics for the elderly. Drugs Aging 2006; 23: 861-875
58. Glauser T, Ben-Menachem E, Bourgeois B et al. ILAE treatment guidelines: evidence-based analysis of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures or syndromes. Epilepsia 2006; 47: 1094-1120
59. Kwan P, Brodie MJ. Phenobarbital for the treatment of epilepsy in the 21st century: a critical review. Epilepsia 2004; 45: 1141-1149
60. Berlowitz DR, Pugh MJ. Pharmacoepidemiology in community-dwelling elderly taking antiepileptic drugs. Int Rev Neurobiol 2007; 81: 153-163
61. Heller AJ, Chesterman P, Elwes RD et al. Phenobarbitone, phenytoin, carbamazepine, or sodium valproate for newly diagnosed adult epilepsy: a randomised comparative monotherapy trial. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1995; 58: 44-50
62. Hvidberg EF, Dam M. Clinical pharmacokinetics of anticonvulsants. Clin Pharmacokinet 1976; 1: 161-188
63. Pack AM, Morrell MJ. Epilepsy and bone health. Epilepsy Behav 2004; 5(Suppl 2): S24-S29
64. Kanner AM, Parra J, Frey M. The „forgotten" cross-tolerance between phenobarbital and primidone: it can prevent acute primidone-related toxicity. Epilepsia 2000; 41: 1310-1314
65. Garrard J, Harms S, Hardie N et al. Antiepileptic drug use in nursing home admissions. Ann Neurol 2003; 54: 75-85
66. Craig S. Phenytoin poisoning. Neurocrit Care 2005; 3: 161-170
67. Birnbaum A, Hardie NA, Leppik IE et al. Variability of total Phenytoin serum concentrations within elderly nursing home residents. Neurology 2003; 60: 555-559
68. Nation RL. Pharmacokinetic drug interactions with phenytoin (parts I + II): Clin Pharmacokinet 1990; 18: 37-60 +131-150
69. Reynolds EH, Milner G, Matthews DH et al. Anticonvulsant therapy, megaloblastic haematopoiesis and folic acid metabolism. QJM 1996; 35: 521-537
70. 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. New Engl J Med 1992; 327: 765-771
71. Kasarskis EJ, Kuo CS, Berger R, Nelson KR. Carbamazepine-induced cardiac dysfunction. Characterization of two distinct clinical syndromes. Arch In-

tern Med 1992; 152: 186-191

72. *Knowles SR, Shapiro LE, Shear NH. Anticonvulsant hypersensitivity syndrome: incidence, prevention and management. Drug Saf 1999; 21: 489-501*
73. *Miller AD, Krauss GL, Hamzeh FM. Improved CNS tolerability following conversion from immediate- to extended-release carbamazepine. Acta Neurol Scand 2004; 109: 374-377*
74. *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*
75. *Nieto-Barrera M, Brozmanova M, Capovilla G et al. A comparison of monotherapy with lamotrigine or carbamazepine in patients with newly diagnosed partial epilepsy. Epilepsy Res 2001; 46: 145-155*
76. *Saetre E, Perrucca E, Isojärvi J, Gjerstad L; the LAM 40089 Study Group. An international multicenter randomized double-blind trial of lamotrigine and sustained-release carbamazepine in the treatment of newly diagnosed epilepsy in the elderly. Epilepsia 2007; 48: 1292-1302*
77. *Gilad R, Sadeh M, Rapoport A et al. Monotherapy of lamotrigine versus carbamazepine in patients with poststroke seizures. Clin Neuropharmacol 2007; 30: 189-195*
78. *Perrucca E. Pharmacological and therapeutic properties of valproate: a summary after 35 years of clinical experience. CNS Drugs 2002; 16: 695-714*
79. *Sinha S, Naritoku DK. Intravenous valproate is well tolerated in unstable patients with status epilepticus. Neurology 2000; 55: 722-724*
80. *Stephen LJ. Drug treatment of epilepsy in elderly people: focus on valproic acid. Drugs Aging 2003; 20: 141-152*
81. *Perrucca E, Aldenkamp A, Tallis R, Krämer G. Role of valproate across the ages. Treatment of epilepsy in the elderly. Acta Neurol Scand Suppl 2006; 184: 28-37*
82. *Ristic AJ, Vojvodic N, Jankovic S et al. The frequency of reversible parkinsonism and cognitive decline associated with valproate treatment: a study of 364 patients with different types of epilepsy. Epilepsia 2006: 47: 2183-2185*
83. *Nasreddine W, Beydoun A. Valproate-induced thrombocytopenia: a prospective monotherapy study. Epilepsia 2008; 49: 438-445*
84. *Terndrup TE, Fordyce WE. Respiratory drive during status epilepticus and its treatment: comparison of diazepam and lorazepam. Epilepsy Res 1995; 20: 21-30*
85. *Riss J, Cloyd J, Gates J, Collins S. Benzodiazepines in epilepsy: pharmacology and pharmacokinetics. Acta Neurol Scand 2008; epub ahead; DOI: 10.1111/j.1600-0404.2008.01004.x*
86. *Naritoku DK, Warncock CR, Messenheimer JA et al. Lamotrigine extended-release as adjunctive therapy for partial seizures. Neurology 2007; 69: 1610-1618*
87. *Giorgi L, Gomez G, O'Neill F et al. The tolerability of lamotrigine in elderly patients with epilepsy. Drugs Aging 2001; 18: 621-630*
88. *Malik S, Arif H, Hirsch LJ. Lamotrigine and its applications in the treatment of epilepsy and other neurological and psychiatric disorders. Expert Rev Neurother 2006; 6: 1609-1627*
89. *Sajatovic M, Ramsay E, Nanry K, Thompson T. Lamotrigine therapy in elderly patients with epilepsy, bipolar disorder or dementia. Int J Geriatr Psychiatry 2007; 22: 945-950*
90. *Gidal BE, Sheth R, Parnell J et al. Evaluation of VPA dose and concentration effects on lamotrigine pharmacokinetics: implications for conversion to lamotrigine monotherapy. Epilepsy Res 2003; 57: 85-93*
91. *Taylor CP, Angelotti T, Faumann E. Pharmacology and mechanism of action of pregabalin: the calcium channel alpha-2-delta subunit as a target for antiepileptic drug discovery. Epilepsy Res 2007; 73: 137-150*
92. *Gajraj NM. Pregabalin: its pharmacology and use in pain management. Aneth Analg 2007; 105: 1805-1815*
93. *Garcia-Borreguero D, Larrosa O, de la Llave Y et al. Treatment of restless legs syndrome with gabapentin: a double-blind, cross-over study. Neurology 2002; 59: 1573-1579*
94. *Privitera MD, Brodie MJ, Mattson RH et al.; EPMN 105 Study Group. Topiramate, carbamazepine and valproate monotherapy: double-blind comparison in newly diagnosed epilepsy. Acta Neurol Scand 2003; 107: 165-175*
95. *Guerrini R, Carpay J, Groselj J et al.; TOP-INT-51 Investigators' Group. Topiramate monotherapy as broad-spectrum antiepileptic drug in a naturalistic clinical setting. Seizure 2005; 14: 371-380*
96. *Groselj J, Guerrini R, Van Oene J et al. Experience with topiramate monotherapy in elderly patients with recent-onset epilepsy. Acta Neurol Scand 2005; 112: 144-150*
97. *Blum D, Meador K, Biton V et al. Cognitive effects of lamotrigine compared with topiramate in patients with epilepsy. Neurology 2006; 67: 400-406*
98. *Meador KJ, Loring DW, Hulihan JF et al.; CAPSS-027 Study Group. Differential cognitive and behavioural effects of topiramate and valproate. Neurology 2003; 60: 1483-1488*
99. *Zaccara G, Gangemi PF, Cincotta M. Central nervous system adverse effects of new antiepileptic drugs. A meta-analysis of placebo-controlled studies. Seizure 2008; epub ahead; DOI:10.1016/j.seizure.2007.12.003*
100. *Van Amelsvoort T, Bakshi R, Devaux CB, Schwabe S. Hyponatremia as sociated with carbamazepine and oxcarbazepine therapy: a review. Epilepsia 1994; 35: 181-188*
101. *Dong X, Leppik IE, White J, Rarick J. Hyponatremia from oxcarbazepine and carbamazepine. Neurology 2005; 65: 1976-1978*
102. *Sachdeo RC, Wasserstein A, Mesenbrink PJ, D'Souza J. Effects of oxcarbazepine on sodium concentration and water handling. Ann Neurol 2002; 51: 613-620*
103. *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*
104. *Dogan EA, Usta BE, Bilgen R et al. Efficacy, tolerability and side effects of oxcarbazepine monotherapy: A prospective study in adult and elderly patients with newly diagnosed partial epilepsy. Epilepsy Behav 2008; epub ahead; DOI:1016/j.yebeh.2008.02.001*
105. *Lynch BA, Lambeng N, Nocka K et al. The synpatic vesicle protein SV2A is the binding site for the antiepileptic drug levetiracetam. Proc Natl Acad Sci U.S.A. 2004; 101: 9861-9866*
106. *Hirsch LJ, Arif H, Buchsbaum R et al. Effect of age and comedication on levetiracetam pharmacokinetics and tolerability. Epilepsia 2007; 48: 1351-1359*
107. *Sisodiya SM, Sander JW, Patsalos PN. Carbamazepine toxicity during combination therapy with levetiracetam: a pharmacodynamic interaction. Epilepsy Res 2003; 48: 217-219*
108. *Weintraub D, Buchsbaum R, Resor Jr SR, Hirsch LJ. Psychiatric and behavioural side effects of the newer antiepileptic drugs in adults with epilepsy. Epilepsy Behav 2007; 10: 105-110*
109. *Sirsi D, Safdieh JE. The safety of levetiracetam. Expert Opin Drug Saf 2007; 6: 241-250*
110. *Ferrendelli JA, French J, Leppik I et al. Use of levetiracetam in a population of patients aged 65 years and older: a subset analysis of the*

KEEPER trial. Epilepsy Behav 2003; 4: 702-709

111. *Alsaadi TM, Koopmans S, Apperson M, Farias S. Levetiracetam monotherapy for elderly patients with epilepsy. Seizure 2004; 13: 58-60*
112. *Belcastro V, Costa C, Galletti F et al. Levetiracetam monotherapy in Alzheimer patients with late-onset seizures: a prospective observational study. Eur J Neurol 2007; 14:1176-1178*
113. *Frampton JE, Scott LJ. Zonisamide: a review of its use in the management of partial seizures in epilepsy. CNS Drugs 2005; 19: 247-267*
114. *Baulac M. Introduction to zonisamide. Epilepsy Res 2006; 68(Suppl): S3-S9*
115. *Leppik IE. Practical prescribing and long-term efficacy and safety of zonisamide. Epilepsy Res 2006; 68(Suppl): S17-S24*
116. *Murata M, Hasegawa K, Kanazawa I; The Japan Zonisamide on PD Group. Zonisamide improves motor function in Parkinson disease: a randomized, double-blind study. Neurology 2007; 68: 45-50*

Korrespondenzadresse:
Dr. med. Stephan Rüegg
Abteilung für klinische Neurophysiologie
Neurologische Klinik
Universitätsspital Basel
Petersgraben 4
CH 4031 Basel
Tel. 0041 61 265 47 57
Fax 0041 61 265 56 38
srueegg@uhbs.ch

Barbara Tettenborn,
Klinik für Neurologie, Kantonsspital St. Gallen

Zusammenfassung

Etwa 1 % aller Schwangeren leiden an einer Epilepsie. Die Mehrzahl dieser Schwangerschaften verläuft komplikationslos und in über 90 % werden gesunde Kinder geboren. Eine Epilepsie stellt also in der Regel keinen Grund dar, auf Kinder zu verzichten. Es besteht zwar für Kinder epilepsiekranker Eltern ein leicht erhöhtes Fehlbildungsrisiko, die Angst vor Fehlbildungen ist aber meist zu gross und das Risiko kann zusätzlich verringert werden, wenn eine Schwangerschaft sorgfältig geplant und vorbeugende Massnahmen getroffen werden. Generell sollte die Behandlung einer Epilepsie bei Frauen im gebärfähigen Alter nach den üblichen Richtlinien erfolgen. Insbesondere sollte auf eine Monotherapie mit einem Präparat der ersten Wahl eingestellt werden, da das Risiko für Fehlbildungen bei einer Kombinationstherapie deutlich ansteigt.

Es sollten wenn möglich Retardpräparate in 3 bis 4 Tagesdosen eingenommen werden, um einen gleichmässigen Wirkspiegel zu gewährleisten und Spitzenkonzentrationen des Medikamentes im Blut der Mutter zu vermeiden. Prophylaktisch ist die Einnahme des Vitamins Folsäure in einer Dosis von 2,5 - 5 mg pro Tag sinnvoll, da hierdurch möglicherweise das Fehlbildungsrisiko gesenkt werden kann. Durch die Änderung der Hormonspiegel in der Schwangerschaft kann es zu einer Beeinflussung der Blutspiegel der antikonvulsiven Medikamente kommen. Aus diesem Grund sind Blutspiegelbestimmungen der Antikonvulsiva in regelmässigen Abständen sinnvoll.

Gegebenenfalls sind Dosisanpassungen der Medikamente notwendig.

Epileptologie 2008; 25: 72 – 76

Schlüsselwörter: Antiepileptika, Schwangerschaft, Teratogenität

Antiepileptic Drugs in Pregnancy

About 1% of all pregnant women suffer from epilepsy. The majority of all pregnancies is devoid of complications and in over 90% of the cases, healthy children are born. Epilepsy should therefore be no reason to refrain from pregnancy. Although there is a slightly increased risk for malformation for children from parents suffering from epilepsy, the fear for malformations appears to be inadequately too high. In addition, the risk could be decreased, when a pregnancy is thoroughly planned and prophylactic measures are taken.

In general, treatment of epilepsy in women of childbearing age should be performed according to accepted guidelines. In particular, monotherapy with antiepileptic (AE) drugs should be chosen, since the risk of malformation increases with combination of different AE drugs. If possible, retard formulation should be chosen and given in 2 to 4 daily doses, to guarantee smooth blood levels and to avoid high maternal peak concentrations of AE drugs. Prophylactic treatment of folate in a dose of 2.5 - 5 mg per day may be beneficial, since it may decrease the risk of malformation of the fetus.

Due to changed maternal hormonal concentration during pregnancy blood levels of AE drugs may be changed. Therefore, therapeutic drug monitoring of AE drugs at regular intervals is indicated to adapt their doses, if necessary.

Key words: Antiepileptic drugs, pregnancy, teratogenicity

Les anti-épileptiques pendant la grossesse

A peu près 1% de toutes les femmes enceintes souffrent d'épilepsie. Ces grossesses se déroulent tout à fait normalement dans leur grande majorité, plus de 90% de ces femmes donnent le jour à des enfants parfaitement sains. Une épilepsie n'est donc normalement pas une raison de renoncer à un désir d'enfants. Il est vrai que le risque de malformations est légèrement plus élevé pour les enfants de parents épileptiques, mais la peur est souvent disproportionnée et le risque peut en outre être diminué lorsqu'une grossesse est soigneusement préparée et accompagnée de mesures préventives. De manière générale, le traitement des femmes en âge de procréer devrait obéir aux directives d'usage. On visera en particulier une monothérapie avec un produit de premier choix, étant donné que le risque de malformations augmente nettement en présence d'une thérapie combinée.

Si possible, la préférence sera donnée aux préparations à effet retard absorbées en 3 à 4 doses journalières, afin de garantir un taux actif constant et éviter les pics de concentration du médicament dans le sang de la mère. La prise d'acide folique (une vitamine) par doses quotidiennes de 2,5 à 5 mg est recommandée à titre prophylactique pour diminuer le risque d'éventuelles malformations. La modification du taux des hormones pendant la grossesse peut influencer le taux des médicaments anticonvulsifs dans le sang, l'analyse régulière des taux d'anticonvulsifs dans le sang paraît donc indi-

quée, afin de pouvoir adapter la posologie des médicaments au besoin.

Mots clés: anti-épileptiques, grossesse, tératogénéité

Einleitung

Etwa 1 % aller Schwangeren leiden an einer Epilepsie. Die Mehrzahl dieser Schwangerschaften verläuft komplikationslos und in über 90 % werden gesunde Kinder geboren. Aus epidemiologischen Studien ist bekannt, dass das Risiko für Fehlbildungen bei Kindern epilepsiekranker Eltern nur geringfügig höher ist als in der allgemeinen Bevölkerung. Verschiedene retro- und prospektive Untersuchungen beschreiben ein etwa zwei- bis dreifach erhöhtes Risiko für schwerere Fehlbildungen bei Kindern von Müttern unter Antiepileptikaeinnahme im ersten Schwangerschaftsdrittel im Vergleich zu Kontrollkindern. Generell sollte die Behandlung einer Epilepsie bei Frauen im gebärfähigen Alter nach den üblichen Richtlinien erfolgen. Insbesondere sollte auf eine Monotherapie mit einem Präparat der ersten Wahl eingestellt werden, da das Risiko für Fehlbildungen bei einer Kombinationstherapie deutlich ansteigt.

Antiepileptika, besonders ihre Kombination, weisen ein teratogenes Risiko auf. Die Behandlung der Epilepsie während einer Schwangerschaft ist eine stetige Balance zwischen mütterlichem und fetalem Risiko assoziiert mit unkontrollierten Anfällen auf der einen Seite und potenzieller Teratogenität auf der anderen Seite. Unkontrollierte generalisierte tonisch-klonische Anfälle sind gefährlich für die Mutter und – obwohl strikte Evidenz fehlt – wird von einem höheren Schaden für das ungeborene Kind ausgegangen als durch die Gabe von Antiepileptika. Einige Studien berichten von einer erhöhten Fehlbildungsrate im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung, wenn vermehrt Anfälle in der Schwangerschaft auftreten, insbesondere im ersten Trimenon [1]. Insbesondere generalisierte tonisch-klonische Anfälle gehen mit dem Risiko eines verminderten Placenta-Blutflusses und verschlechterter fetaler Oxygenierung einher. Andererseits gibt es keine klare Evidenz, dass fokale Anfälle, Absencen oder myoklonische Anfälle die Schwangerschaft oder die Entwicklung des Feten negativ beeinflussen.

Kinder von Müttern, die in der Schwangerschaft Antiepileptika eingenommen haben, haben ein etwa zwei- bis dreifach erhöhtes Risiko für kongenitale Fehlbildungen im Vergleich zur allgemeinen Bevölkerung. Dieses ist nach aktuellem Kenntnisstand zumindest zum grössten Teil auf die antikonvulsive Medikation zurückzuführen. Eine Meta-Analyse von 10 publizierten Studien kam zu der Schlussfolgerung, dass Frauen mit einer Epilepsie ohne antikonvulsive Medikation kein wesentlich erhöhtes Risiko haben, ein Kind mit einer Fehlbildung zur Welt zu bringen [2]. Patientinnen mit zahlreichen Anfällen während der Frühschwangerschaft bilden die einzige Ausnahme (siehe oben).

Fehlbildungen sind als „auffallende morphologische Defekte“ definiert, die zum Zeitpunkt der Geburt vorliegen. Obwohl viele Anomalien auf zellulärer und molekularer Ebene ebenfalls angeboren sind, das heisst zum Zeitpunkt der Geburt bereits vorliegen, werden sie nicht in diese Definition einbezogen. Die Zahlenangaben über die Häufigkeit von angeborenen Fehlbildungen differieren stark. In amtlichen Statistiken schwankt der Prozentsatz der Kinder mit Fehlbildungen zwischen 0,8 und 2 %, während sich aus den Statistiken der Krankenhäuser und Kliniken eine Schwankungsbreite zwischen 1,4 und 3,3 % errechnen lässt. Die zuletzt genannten Zahlen sind wahrscheinlich die exakteren, doch sind auch hier die grossen Unterschiede auffällig. Das kann auf tatsächlichen Häufigkeitsunterschieden in verschiedenen Regionen und Ländern beruhen oder aber mit einer unterschiedlichen Auslegung des Begriffes Fehlbildung zusammenhängen. Insgesamt ist davon auszugehen, dass 2-3 % aller Lebendgeborenen bei der Geburt eine oder mehrere Fehlbildungen aufweisen und dass sich dieser Anteil am Ende des ersten Lebensjahres durch die Aufdeckung von Fehlbildungen verdoppelt, die bei der Geburt noch nicht bemerkt wurden [3, 4].

Unter schwer wiegenden Fehlbildungen versteht man solche, die einen chirurgischen Eingriff erforderlich machen. Hierzu gehören die Spina bifida aperta, die Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalte, Skelett- und Herzfehlbildungen sowie Anlagestörungen im Magen-Darm-Bereich und im Urogenitaltrakt. Keine dieser Fehlbildungen kommt spezifisch unter Einnahme eines bestimmten Antiepileptikums vor. Allerdings treten schwer wiegende Fehlbildungen auch nach aktueller Datenlage gehäuft bei Kindern auf, deren Mütter in der Frühschwangerschaft mit Valproinsäure (VPA) behandelt wurden. Dabei scheint eine Dosisabhängigkeit mit einem besonders hohen teratogenen Risiko bei mehr als 1000 mg Tagesdosis zu bestehen [5]. Die Rate an Kindern mit Spina bifida aperta ist ebenfalls bei Einnahme von VPA durch die Mutter in der Frühschwangerschaft erhöht [5-8]. In der Normalbevölkerung beträgt das Spina-bifida-Risiko 0,06 %. In letzter Zeit gibt es vermehrt Berichte über Entwicklungsverzögerungen und niedrigeren verbalen Intelligenzquotienten bei Kindern von Müttern, die in der Frühschwangerschaft VPA in einer Dosierung über 800-1000 mg/Tag eingenommen haben [9-13].

Zu den geringfügigen Fehlbildungen zählen vor allem kleine kosmetische Veränderungen der Nase, Lippen oder anderer Gesichtspartien oder Verkürzung von Fingerendgliedern oder Nägeln. Sie kommen nicht häufiger vor als bei Kindern von Eltern ohne Epilepsie. Möglicherweise treten unter einer Medikation mit Phenytoin (PHT) kleinere Fehlbildungen etwas gehäuft auf [8].

Lange Zeit war unklar, welche ursächliche Bedeutung für die Entstehung embryopathischer Veränderun-

gen der mütterlichen Epilepsie und welche den Antiepileptika zukommt. Zu dieser Fragestellung haben vor einigen Jahren Holmes und Mitarbeiter die Ergebnisse einer Studie publiziert [14], bei der sie im Verlauf von über 100 000 Schwangerschaften ein Screening durchgeführt haben mit dem Ziel einer Identifizierung von drei Gruppen von Säuglingen:

1. Mütterliche Epilepsie ohne Exposition gegenüber Antiepileptika,
2. Exposition gegenüber Antiepileptika während Schwangerschaft,
3. Kontrollgruppe gesunder Mütter ohne Medikamenteneinnahme.

Alle Neugeborenen wurden systematisch auf das Vorliegen grosser Fehlbildungen, Zeichen einer Hypoplasie des Gesichtes oder der Finger oder zu kleiner Körpergrösse evaluiert. Mehrlingsschwangerschaften und andere Einflüsse, die bekannterweise mit einer erhöhten Fehlbildungsrate einhergehen, waren ausgeschlossen. Es zeigte sich kein Unterschied in der Häufigkeit von Zeichen einer Embryopathie zwischen den Kindern der Kontrollgruppe (8,5 %) und den Kindern epilepsiekranker Mütter ohne Medikation (6,1 %), während die Gruppe der Kinder mit Exposition gegenüber Antiepileptika bei nur einem Medikament mit 20,6 % und bei zwei Medikamenten mit 28,0 % signifikant häufiger Zeichen einer Embryopathie aufwiesen. Die hohe Fehlbildungsrate in der Kontrollgruppe war in erster Linie durch Mittelgesichtsdysplasien bedingt. Eine Spina bifida wurde nur unter der Einnahme von VPA oder Carbamazepin (CBZ) beobachtet. Diese Studienergebnisse lassen die Schlussfolgerung zu, dass eine unbehandelte mütterliche Epilepsie mit keinem erhöhten teratogenen Risiko einhergeht, während die Einnahme von Antiepileptika mit einem deutlich erhöhten Fehlbildungsrisiko einhergeht. Hinweise für schädliche Einflüsse schwererer mütterlicher Anfälle ergaben sich nicht. Hiermit werden frühere Untersuchungsergebnisse bestätigt, dass eine mütterliche Epilepsieerkrankung unabhängig von ihrer Aetiologie nicht ursächlich für eine Embryopathie verantwortlich ist, sondern die Einnahme von Antiepileptika. Leider waren auch in dieser Studie allerdings fast ausschliesslich die so genannten „Standardantiepileptika“ (CBZ, VPA, PHT, Phenobarbital (PB)) therapeutisch eingesetzt worden, so dass auch diese Untersuchung keine Daten zu der potenziellen Teratogenität der neuen Antiepileptika liefert. Eine kürzliche Meta-Analyse von 10 Studien zu dieser Thematik kam zu einem gleichlautenden Ergebnis [2].

In einer weiteren Studie zur Teratogenität von Antiepileptika wurden von Arpino und Mitarbeitern (2000) über 8000 Kinder mit Fehlbildungen untersucht [15]. Bei 299 Kindern hatte die Mutter im ersten Trimenon der Schwangerschaft Antiepileptika eingenommen, und zwar PB, VPA, CBZ und PHT. Es fanden sich kardiale Fehlbildungen bei PB-, VPA- und CBZ-Einnahme. Unter PB kam es zu einer erhöhten Rate an Lippen-, Kiefer-, Gaumenspaltbildungen; VPA-Medikation war mit einem vermehrten Auftreten von Hypospadien, Porenzephalie, Gesichts- und Extremitätenanomalien assoziiert. Wiederum gibt diese Untersuchung aber keine Auskunft über die potenzielle Teratogenität neuer Antiepileptika, sondern bestätigt lediglich bereits bekannte teratogene Effekte der so genannten Standardantiepileptika.

Verschiedene Untersuchungsergebnisse weisen darauf hin, dass das Fehlbildungsrisiko unter der Einnahme mehrerer Antiepileptika in Polytherapie höher ist als unter Monotherapie während der Schwangerschaft [3]. Alle Antiepileptika sind mehr oder weniger plazentagängig, somit in der fetalen Zirkulation vorhanden und potenziell teratogen.

Dabei ist die Datenlage aus bislang vorliegenden Studien nicht ausreichend, um über die einzelnen Antiepileptika genaue Informationen bezüglich ihrer Teratogenität zu geben, insbesondere fehlen Zahlen zu den neueren Antiepileptika. Aus diesem Grund wurde eine europäische Studie zur Erfassung von Schwangerschaftsverläufen bei Frauen unter Antiepileptikaexposition konzipiert (EURAP), die seit mehreren Jahren läuft und an der sich inzwischen auch zahlreiche aussereuropäische Länder beteiligen. Inzwischen sind über 10'000 Schwangerschaften unter Antiepileptika-Exposition dokumentiert. Ziel dieser Datenerfassung ist die Erhebung des teratogenen Risikos älterer und neuerer Antiepileptika, sowie Informationen über die Art der Fehlbildungen und eine eventuelle Dosisanhängigkeit zu erhalten. Allerdings sind die statistischen Daten für die einzelnen Medikamente noch nicht ausreichend, um verbindliche Aussagen zu den jeweiligen Antiepileptika machen zu können [16]. Die einzigen bisher freigegebenen Zahlen sind die Gesamt-Malformationsrate, die sich bei allen Schwangerschaften insgesamt für schwerere Fehlbildungen auf 7 % beläuft. Dabei liegt das Fehlbildungsrisiko bei Polytherapie höher als bei Monotherapie. Umgekehrt ausgedrückt heisst es aber eben auch, dass es bei 93 % aller Schwangerschaften von Müttern, die während der Schwangerschaft Antiepileptika eingenommen haben, zu keinen schweren Fehlbildungen kommt.

Morrow und Mitarbeiter haben 2006 die bisherigen Daten aus dem englischen Epilepsie- und Schwangerschaftsregister publiziert und hier auch zu der Teratogenität der einzelnen Medikamente Stellung bezogen [6]. Es wurden prospektiv die Daten von 3607 Schwangerschaften dokumentiert und die schweren Fehlbildungen innerhalb der ersten drei Lebensmonate erfasst. Dabei betrug die Rate der schweren Fehlbildungen unter Antiepileptika-Einnahme 4,2 % und lag bei Polytherapie mit 6% erwartungsgemäss höher als bei Monotherapie mit 3,7 %. Die Rate der Fehlbildungen bei Frauen mit Epilepsie ohne antiepileptische Behandlung betrug 3,5 %. Aus den Resultaten hervorzuheben ist, dass VPA-Monotherapie unter allen Monotherapien mit 6,2

% mit dem höchsten Fehlbildungsrisiko einherging (n=762). Unter Lamotrigin (LTG)-Monotherapie (n=684) kam es in 3,2 % zu Fehlbildungen, unter CBZ-Monotherapie (n=684) in 2,2 %, also geringer als bei den unbehandelten Epilepsie-Patientinnen. Die Daten für Topiramat (TPM) mit n=28 und Levetiracetam (LEV) mit n= 22 sind aufgrund der zu geringen Fallzahl nicht verwertbar. Alle Polytherapien, die VPA beinhalteten, hatten ein höheres Risiko für schwere Fehlbildungen als Kombinationen ohne VPA. Besonders hoch war diese Rate mit 9,6 % unter der Kombinationsbehandlung von VPA mit LTG. Insgesamt fiel vor allem die relativ hohe Rate an Neuralrohrdefekten von 1 % unter VPA-Monotherapie auf, die aber in etwa der früher bereits vermuteten Häufigkeit von Neuralrohrdefekten unter VPA-Therapie entspricht. Eine gewisse Dosisabhängigkeit konnte lediglich für Lamotrigin bei Dosen über 350 mg täglich beobachtet werden.

Monitoring während der Schwangerschaft

Sorgfältiges Monitoring während der Schwangerschaft ist essenziell, um das Risiko für Mutter und ungeborenes Kind so gering wie möglich zu halten. Dabei sind zwei Aspekte von besonderer Bedeutung:

a) Neurologisches und laborchemisches Monitoring zur optimalen Anfallskontrolle
b) Gynäkologisches Monitoring der Gesundheit des Feten

Oft sieht der Neurologe eine schwangere Frau, die Antiepileptika einnimmt, zum ersten Mal in der 8.-10. Gestationswoche. Zu diesem Zeitpunkt kann eine Änderung der Medikation keine Änderung des fetalen Fehlbildungsrisikos mehr bewirken, insbesondere wird die Rate der Neuralrohrdefekte dann nicht mehr beeinflusst, denn der Zeitpunkt des Neuralrohrschlusses liegt am Tag 28 der Schwangerschaft. Andererseits kann eine Änderung der antiepileptischen Therapie in der Schwangerschaft zu einer Frequenzzunahme oder Verschlimmerung der Anfälle führen, was sowohl Mutter als auch ungeborenes Kind schädigen kann, insbesondere wenn es zum gehäuften Auftreten generalisierter tonisch-klonischer Anfälle kommt. Die Medikation sollte daher in der niedrigst möglichen Dosierung, die Anfallsfreiheit gewährleistet, fortgeführt werden, und die Mutter über die vorhandenen statistischen Daten zu Fehlbildungen beim Kind informiert werden. Es sollte das bestmögliche Monitoring angeboten werden. Durch die Durchführung eines speziellen hochauflösenden Fehlbildungsultraschalls in der 11.-13., ggf. auch bis zur 20. Schwangerschaftswoche sowie Bestimmung des Alpha-Fetoproteins können schwerwiegende Fehlbildungen relativ zuverlässig diagnostiziert werden, in Einzelfällen kann zusätzlich noch eine Fruchtwasseruntersuchung erforderlich sein.

Rolle der Folsäureprophylaxe

Zur Minderung des kindlichen Fehlbildungsrisikos wird im Allgemeinen die präkonzeptive Einnahme von Folsäure (2,5 - 5 mg pro Tag) empfohlen, die dann begonnen werden sollte, wenn die Schwangerschaft geplant wird. Eine längerdauernde Einnahme von Folsäure ist problemlos zu vertreten, eine verpasste Situation nach Eintreten der Schwangerschaft nicht nachzuholen. Daher kann durchaus bei allen Frauen im gebärfähigen Alter parallel zur Verschreibung der Antiepileptika direkt auch die Verschreibung von Folsäure erfolgen. Aufgrund des Zeitpunktes des Neuralrohrschlusses am Tag 28 der Schwangerschaft ist der Beginn der Folsäuregabe nach der 4. Schwangerschaftswoche ohne supportiven Effekt. Bei Frauen mit Einnahme von Leberenzyminduzierenden Antiepileptika wie zum Beispiel CBZ, ist aufgrund des beschleunigten Folsäureabbaus die höhere Dosis von 5 mg zu empfehlen. Zwar ist bislang nicht bewiesen, dass Folsäure bei epilepsiekranken Müttern mit Antiepileptika-Behandlung wirklich das Risiko schwerer fetaler Fehlbildungen reduziert, aber da von der Einnahme der Folsäure auch in dieser hohen Dosierung kein negativer Effekt – auch nicht auf die Anfallsfrequenz – zu erwarten ist, wird von den meisten Fachgesellschaften diese Einnahme empfohlen [17].

Monitoring der Anfallssituation

Während der Schwangerschaft sind regelmässige Blutspiegelbestimmungen der Antiepileptika empfehlenswert. Die Plasmakonzentration sollte bei jeder Patientin vor der Schwangerschaft festgehalten und dann jedes Trimester während der Schwangerschaft und im letzten Monat kontrolliert werden, gegebenenfalls können auch monatliche Kontrollen notwendig werden. Speziell die Datenlage zu LTG zeigt, dass die Dosis während der Schwangerschaft, insbesondere im letzten Trimester, in vielen Fällen erhöht werden muss, um die vorherigen Plasmakonzentrationen aufrecht zu erhalten [18]. Bei Medikamenten mit ausgeprägter Proteinbindung sollten jeweils die freien Plasmakonzentrationen bestimmt werden (zum Beispiel CBZ, VPA und PHT). Wenn die Plasmakonzentrationen um mehr als 50 % im Vergleich zum Ausgangswert vor der Schwangerschaft abfallen, sollte eine Dosiserhöhung erwogen werden, auch wenn es klinisch bislang zu keiner erhöhten Anfallsfrequenz gekommen ist. Bei Zunahme der Anfallshäufigkeit während der Schwangerschaft sollte in jedem Fall eine Dosiserhöhung oder Zusatztherapie mit einem weiteren Medikament vorgenommen werden. Im Falle einer Erhöhung der Medikation während der Schwangerschaft ist unmittelbar nach der Geburt wieder auf die alte Medikamentendosis umzustellen, um eine Intoxikation der Mutter bei sich schnell wieder veränderndem Stoffwechsel postpubertal zu vermeiden. Es ist zusätzlich wichtig, während der Schwanger-

schaft auf die Compliance der Patientin zu achten, da gerade schwangere Frauen aus Angst vor Schädigung des Kindes dazu neigen, Medikamente nicht in der vorgeschriebenen Dosis einzunehmen. Daher ist eine ausführliche und umfassende Information der Schwangeren von besonderer Bedeutung, die beinhalten muss, dass eine Anfallszunahme das ungeborene Kind gegebenenfalls mehr schädigen kann als Medikamente, insbesondere nach dem ersten Trimenon.

Monitoring des Fetus

Monitoring des Fetus zielt darauf ab, grössere Fehlbildungen so früh wie möglich zu erkennen. Dies sollte einen hochauflösenden Ultraschall in der 11.-13. Schwangerschaftswoche sowie die Bestimmung des Alpha-Fetoproteins beinhalten zur Erkennung eines Neuralrohrdefektes. Ultraschalluntersuchungen bis zur 20. Schwangerschaftswoche können auch andere Fehlbildungen wie kardiale Fehlbildungen oder Lippen-Kiefer-Gaumenspalten aufzeigen. Eine Amniozentese ist heutzutage nur noch in sehr seltenen Fällen erforderlich und sollte bei Frauen mit Epilepsie nach den gleichen Kriterien wie bei gesunden Frauen indiziert werden.

Referenzen

1. *Lindhout D, Omtzigt JG. Pregnancy and the risk of teratogenicity. Epilepsia 1992; 33 (Suppl 4): S41-S48*
2. *Fried S, Kozer E, Nulman I et al. Malformation rates in children of women with untreated epilepsy: a meta-analysis. Drug Saf 2004; 27: 197-202*
3. *Samrén EB, Lindhout D. Major malformations associated with maternal use of antiepileptic drugs. In: Tomson T, Gram L, Sillanpää M, Johannessen SI (eds): Epilepsy and Pregnancy. Petersfield UK and Bristol PA, USA: Wrightson Biomedical Publishing Ltd, 1997: 43-61*
4. *Tettenborn B. Teratogenität von Antiepileptika: grosse und kleine Fehlbildungen. Akt Neurol 2002; 29(Suppl 1): S37-S39*
5. *Diav-Citrin O, Shechtman S, Bar-Oz B et al. Pregnancy outcome after in utero exposure to valproate. Evidence of dose relationship and teratogenic effect. CNS Drugs 2008; 22: 325-334*
6. *Morrow JI, Russell A, Gutherie E et al. Malformation risks and antiepileptic drugs in pregnancy: a prospective study from the UK Epilepsy and Pregnancy Register. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2005; 77: 193-198*
7. *Eadie MJ, Vajda FJ. Should valproate be taken during pregnancy? Ther Clin Risk Manag 2005; 1: 21-26*
8. *Beck-Mannagetta G. Fehlbildungen und Anomalien, körperliches Wachstum, psychomotorische und intellektuelle Entwicklung. Epilepsie-Blätter 1990; 3: 1-6*
9. *Adab N, Kini U, Vinten J et al. The longer term outcome of children born to mothers with epilepsy. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2004; 75: 1575-1583*
10. *Tettenborn B. Management of epilepsy in women of childbearing age. Practical recommendations. CNS Drugs 2006; 20: 373-387*
11. *Thomas SV, Ajaykumart B, Sindhu K et al. Motor and mental development of infants exposed to antiepileptic drugs in utero. Epilepsy Behav 2008; 15. Epub ahead of print.*
12. *Titze K, Koch S, Helge H et al. Prenatal and family risks of children born to mothers with epilepsy: effects on cognitive development. Dev Med Child Neurol 2008; 50: 117-122*
13. *Perucca E. Birth defects after prenatal exposure to antiepileptic drugs. Lancet Neurol 2005; 4: 781-786*
14. *Holmes LB, Harvey EA, Coull BA et al. The teratogenicity of anticonvulsant drugs. N Engl J Med 2001; 344: 1132-1138*
15. *Arpino C, Brescianini S, Robert E et al. Teratogenic effects of antiepileptic drugs: use of an international database on malformations and drug exposure (MADRE). Epilepsia 2000; 41: 1436-1443*
16. *Tomson T, Battino D. Teratogenic effects of antiepileptic drugs. Seizure 2008; 17: 166-171*
17. *Schmitt E, Bauer J. Mindert eine Folsäuresubstitution die Teratogenität von Antiepileptika? Eine Analyse derzeitiger Kenntnisse. Z Epileptol 2004; 17:199-208*
18. *Schmitz B. Lamotrigin bei Frauen mit Epilepsie. Nervenarzt 2003; 74: 833-840*

Korrespondenzadresse:
Prof. Dr. med. Barbara Tettenborn
Klinik für Neurologie
Kantonsspital St. Gallen
CH 9007 St. Gallen
Tel. 0041 714 941652
FAX 0041 714 946380
barbara.tettenborn@kssg.ch

Alexandre Datta und Peter Weber,
Abteilung Neuropädiatrie, Universitäts-Kinderspital beider Basel

Zusammenfassung

Eine Epilepsie stellt die Hauptindikation zur Behandlung von Kindern mit Antiepileptika dar. In der Pädiatrie ist die Auswahl des „richtigen" Antiepileptikums durch die Art der Epilepsie bestimmt, wobei die pädiatrischen Epilepsiesyndrome differenzialtherapeutische Abwägungen erforderlich machen.

Zum anderen ist die bestimmte Situation zerebralparetischer oder mental retardierter Kinder bei der antiepileptischen Behandlung eine besondere Herausforderung. Bei der Betrachtung der Wirkungen und Nebenwirkungen der Antiepileptika ist die Reifung des Organismus mit seinem Einfluss auf Resorption, Verteilung und Elimination zu berücksichtigen. Bei den Nebenwirkungen sind ebenfalls Nebenwirkungen auf den wachsenden Organismus und deren Konsequenzen für die noch lange vor dem Patienten liegende Lebensspanne zu berücksichtigen, wie vor allem die Einflüsse auf die soziale Entwicklung und kognitive Leistungsfähigkeit.

Epileptologie 2008; 25: 77 – 83

Schlüsselwörter: pädiatrische Epilepsiesyndrome, Zerebralparese, mentale Retardierungssyndrome, metabolische, behaviorale und kognitive Nebenwirkungen

Antiepileptic Drugs in Pediatrics

Epilepsy is the main reason to treat children with antiepileptic drugs. The selection of the "best" antiepileptic drug is determined by the kind of epilepsy, especially by the epileptic syndromes of childhood.

A special challenge is the antiepileptic treatment of children with mental retardation or cerebral palsy. To analyze effects and adverse effects of antiepileptic drugs, the influence on absorption, distribution, metabolism and elimination by the immature organism has to be taken into account. In addition, the consequences of metabolic adverse effects in respect to the life span of the children have to be taken into consideration, especially the effects of behaviour and cognition.

Key words: pediatric epilepsy syndromes, cerebral palsy, mental retardation, metabolic, behavioral, and cognitive adverse effects

Les anti-épileptiques dans la pédiatrie

Une épilepsie constitue l'indication principale pour l'administration d'anti-épileptiques aux enfants. Le choix du « bon » anti-épileptique dépendra du type d'épilepsie, étant entendu que les syndromes épileptiques pédiatriques requièrent des pondérations thérapeutiques différenciées.

Par ailleurs, la situation très spécifique des enfants cérébro-parétiques ou retardés mentaux constitue un défi particulier pour le traitement anti-épileptique. Dans les considérations sur les effets désirés ou indésirables d'un anti-épileptique précis, il faudra inclure l'état de maturité de l'organisme avec les influences qui en découlent sur l'absorption, la cinétique et l'élimination. L'analyse des effets secondaires devra aussi porter sur les effets secondaires que pourrait subir l'organisme en croissance et les conséquences qui en découlent pour la vie encore longue du patient, en particulier lorsque ces influences touchent le développement social et les performances cognitives.

Mots clés : syndrome épileptique pédiatrique, parésie cérébrale, syndromes de retardement mental, effets secondaires métaboliques, comportementaux et cognitifs

Einleitung

Der Einsatz von Antiepileptika (AE) bei Kindern unterscheidet sich grundsätzlich von dem bei Erwachsenen. Verwendet werden AE im Kindesalter vor allem zur Behandlung von Epilepsien, wobei bei der Wahl des geeigneten Medikamentes nicht nur das Alter des Kindes und damit der Reifezustand der für die Metabolisierung relevanten Organe (Leber und Niere) eine Wichtigkeit haben, sondern auch die Anfallsätiologie (symptomatisch versus kryptogen versus idiopathisch), die Entladungsverteilung im Elektroenzephalogramm (EEG) (fokal versus generalisiert) und das Epilepsiesyndrom. Der Einsatz von AE als Migräneprophylaxe spielt in der Regel erst im Jugendalter eine wenn auch untergeordnete Rolle. Andererseits werden AE auch im Rahmen der neuropathischen Schmerztherapie wie auch bei verschiedenen psychiatrischen Erkrankungen des Kindes- und Jugendalters eingesetzt. Wir werden uns in diesem Übersichtsartikel auf die Verwendung der AE bei kindlichen Epilepsien beschränken und dabei die Anfälle im Neugeborenenalter, im Säuglingsalter, im Kleinkindesalter, Schulalter sowie im Jugendalter unterscheiden und auf die Therapieoptionen der wichtigsten Epilep-

siesyndrome eingehen. Abschliessend werden die pädiatrischen Besonderheiten in der Pharmokokinetik und im Nebenwirkungsprofil der AE diskutiert.

Antikonvulsive Therapie pädiatrischer Epilepsiesyndrome

Die antiepileptische Behandlung von Anfällen im Neugeborenenalter

Anfälle sind im Vergleich zu allen anderen Altersstufen im Neugeborenenalter bekannterweise am häufigsten (1.8-3.5/1000 Neugeborene) [1, 2]. Die Indikation zum Einsatz von AE bei Neugeborenen (NG) ist sorgfältig abzuwägen. Einerseits gehen Anfälle in dieser Altersgruppe nur zum Teil mit im Oberflächen-EEG nachweisbaren elektrischen Veränderungen einher. Bei subtilen Anfällen ist eine Korrelation zwischen den klinischen Manifestationen und den elektrischen Veränderungen oft schwierig oder nicht nachweisbar, obgleich es sich dabei trotzdem um behandlungsbedürftige epileptogene Anfälle handelt [3]. Oft sind direkte elektroklinische Korrelationen aber auch im Fall von pathologischen Prozessen, die das Gehirn global erfassen, inkonsistent, so etwa bei der hypoxisch-ischämischen Enzephalopathie, bei der am ehesten charakteristische globale Veränderungen der Hintergrundsaktivität mit der Prognose und dem neurologischen Outcome des NG assoziiert sind.

An allervorderster Stelle stehen ätiologisch im Neugeborenenalter die hypoxisch-ischämische Enzephalopathie (HIE) als Ursache neonataler Anfälle. Es kommen neben den lebenserhaltenden und den neuroprotektiven Massnahmen (Kühlung ect.) vor allem das Phenobarbital als Antikonvulsivum zum Einsatz. Als Mittel zweiter Wahl gelten Phenytoin, Benzodiazepine wie Diazepam, Lorazepam und Midazolam und schlussendlich Lidocain. Weitere Ursachen symptomatischer neonataler Anfälle sind zerebrale Blutungen, Infarkte, Infektionen, Malformationen, Drogen- oder Medikamentenentzug, Hypoglykämien, Hypokalzämien, Hypomagnesiämien und Hyponatriämien [4, 5].

Es müssen bei NG aber auch metabolische Veränderungen als Ätiologie neonataler Anfälle ausgeschlossen und allfällig gezielt therapeutisch angegangen werden, so die Pyridoxin- und Pyridoxalphosphat-abhängigen Anfälle, die Anfälle im Rahmen eines Serin-Biosynthese-Defektes, eines Holocarboxylase-Synthase-Defizites, eines Biotinidase-Defizites, Folinsäure-abhängige Anfälle sowie eines Glut-1-Transporterdefekts, bei denen spezifische, kausale Behandlungen vorliegen und die darum als Ursache ausgeschlossen werden müssen (bei entsprechendem Verdacht durch probatorische Gabe der entsprechenden Substanzen) [4]. Die Mehrzahl der Stoffwechselstörungen, die zu neonatalen Anfällen führen, sind allerdings nicht spezifisch behandelbar, für die Anfälle ist jedoch eine antiepileptische Therapie indiziert, wenngleich sich die Anfälle bei einer Reihe metabolischer Störungen oft als therapieresistent erweisen (zum Beispiel non-ketotische Hyperglyzinaemie, Sulfitoxydase- und Molybdaen-Co-Faktor-Defizit, Purin/Pyrimidin- sowie GABA-Stoffwechselstörungen) [4] .

Als gutartige Epilepsiesyndrome im Neugeborenenalter existieren die benignen familiären neonatalen Anfälle (Tag 2 oder 3, eher tonisches oder klonisches Muster), wie auch die benignen idiopathischen neonatalen Anfälle (Tag 5, eher klonisch oder apnoeisch, öfters mit Staten), die an charakteristischen Tagen erscheinen und ein typisches klinisches Bild zeigen. Die Behandlung erfolgt, falls überhaupt notwendig, durch Phenobarbital, bei Persistenz mit Benzodiazepinen oder Phenytoin. Andererseits existieren auch schwerwiegend verlaufende neonatale Epilepsiesyndrome, die oft therapieresistent sind und im EEG das Muster einer Burst-Suppression zeigen [6]. Ein Beispiel ist die frühe myoklonische Enzephalopathie, die im ersten Lebensmonat manifest wird durch massive Myoklonien und fokale Anfälle und wo öfters eine metabolische Ursache zugrunde liegt und darum aktiv danach gesucht werden sollte. Auch das Ohtahara-Syndrom geht mit dem eben beschriebenen EEG-Muster einher und ist bei bis zu 50 % mit zerebralen Malformationen assoziiert. Bei beiden Epilepsiesyndromen ist die Prognose schlecht und die Behandlung stellt oft mehr einen hilflosen Versuch als eine effektive Therapie dar. Verwendet werden dazu Phenobarbital, Topiramat, Vigabatrin, Hydrocortison, ACTH und bei umschriebenen Malformationen auch die Epilepsiechirurgie [5].

Fokale symptomatische Epilepsien gibt es im Neugeborenenalter auch im Rahmen von fokalen kortikalen Dysplasien durch neuronale Migrationsstörungen (im MRI im Neugeborenenalter meist noch nicht nachweisbar), aber auch bei der tuberösen Hirnsklerose und bei der Hemimegalenzephalie. Bei den fokalen Dysplasien und im Speziellen bei der tuberösen Hirnsklerose ist Vigabatrin das Medikament der Wahl, eine epilepsiechirurgische Evaluation sollte aber bei umschriebenen Dysplasien und therapierefraktären Anfällen bald erfolgen.

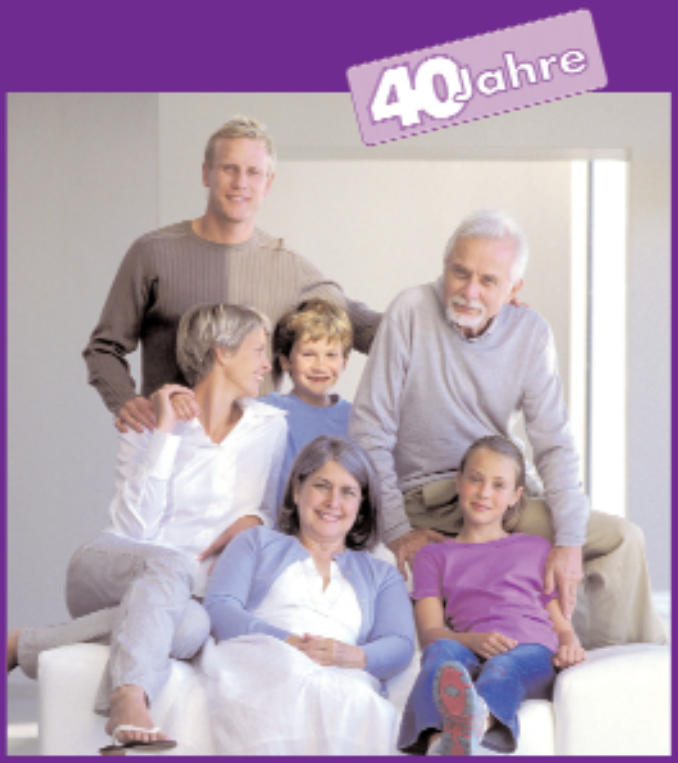
Die antiepileptische Behandlung von Anfällen im Säuglingsalter

Zu den benigen, das heisst die Entwicklung des Kindes nicht beeinträchtigenden, prognostisch günstig verlaufenden Formen fokaler Epilepsien im Säuglingsalter zählen die nicht familiären Formen mit temporalen Anfällen (Typ Watanabe) oder die Anfälle mit variabler (ausser frontaler) Anfallssemiologie. Familiäre Formen sind z.B. die benignen infantilen familiären Anfälle und die fokale benigne Epilepsie mit „Sharp-slow-waves“ über der Vertexregion im Schlaf. Die antiepileptische Behandlung dieser Formen ist, falls überhaupt notwen-

Depakine®

Sodium Valproate/Valproic Acid

ein Medikament, zwei Indikationen



40 Jahre wirksame Epilepsie-Therapie

Stimmungsstabilisator erster Wahl

DEPAKINE®. **Zusammensetzung:** Chronо 300 mg Filmtabletten mit Bruchrille: Acidum valproicum 87 mg, Natri valproas 200 mg, entspricht 300 mg Natriumvalproat. Chronо 500 mg Filmtabletten mit Bruchrille: Acidum valproicum 145 mg, Natri valproas 333 mg, entspricht 500 mg Natriumvalproat. Injektionspräparat: Natri valproas 400 mg/4 ml. Sirup: Natri valproas 200 mg/5 ml. Lösung: Natri valproas 200 mg/1 ml. **Indikationen:** Generalisierte Formen der primären Epilepsie: Petit Mal/Absenzen, massive bilaterale Myoklonien, Grand Mal mit oder ohne Myoklonien, photosensible Epilepsie. Sekundäre, generalisierte Epilepsien, vor allem beim West- und beim Lennox Gastaut Syndrom. Epileptische Äquivalente mit einfacher oder komplexer Symptomatologie. Epilepsien mit sekundärer Generalisierung. Mischformen. Chronо Manischer Episoden bei Patienten mit bipolaren manisch-depressiven Störungen. **Dosierung:** Mittlere Tagesdosen bei Monotherapie: 25 mg/kg bei Neugeborenen und bei Kindern, 20–25 mg/kg bei Jugendlichen, 20 mg/kg bei Erwachsenen und 15–20 mg/kg bei älteren Patienten, in 2 Gaben. Verabreichung der Tagesdosis in einer einzigen Gabe mit der Chronо-Form. Epileptische Störungen: empfohlene Erhaltungsdosis zwischen 1000 mg und 2000 mg täglich. Die Dosierung muss individuell klinisch bei Patienten angepasst werden. **Kontraindikationen:** Akute oder chronische Hepatitis, Schwere Hepatitis in der Familienanamnese, besonders medikamentöse. Bekannte Natriumvalproat Überempfindlichkeit. Hepatische Porphyrie. **Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen:** Es wird empfohlen, eine biologische Kontrolle der Leberfunktionen sowie eine hematologische Untersuchung durchzuführen. Da es ein Risiko schwerwiegender Pankreatitiden gibt, ist eine rasche medizinische Untersuchung bei Patienten, bei denen akute abdominale Schmerzen auftreten notwendig. Anpassung der Dosierung bei Patienten mit Niereninsuffizienz. **Unerwünschte Wirkungen:** Thrombozytopenie, Appetitsteigerung, Gewichtszunahme, Somnolenz, Pankreatitiden, Übelkeit, Magenschmerzen, Diarrhöe, Hepatopathien. **Interaktionen:** Interaktionen in Verbindung mit der Hemmwirkung von Valproinsäure auf Cytochrome P450 CYP 2C9 und CYP 3A (vor allem mit Neuroleptika, MAO-Hemmer, Antidepressiva und Benzodiazepine, Phenobarbital, Primidon, Phenytoin, Carbamazepin, Lamotrigin, Felbamat). **Schwangerschaft/Stillzeit:** Wenn eine Schwangerschaft in Betracht gezogen wird, muss bei dieser Gelegenheit die Indikation der antiepileptischen Behandlung neu evaluiert werden. **Packungen:** Chronо Filmtabletten mit Bruchrille zu 300 mg: 100*, Chronо Filmtabletten mit Bruchrille zu 500 mg: 60*. Depakine Sirup 200 mg/5ml 300 ml*. Depakine Trockensubstanz 400 mg Stechamp 4 ml. Depakine Injektion 200 mg/ml 60 ml*. **Verkaufskategorie:** B. **Vertrieb:** sanofi aventis (schweiz) ag, 1217 Meyrin / **GE.** Ausführliche Informationen entnehmen Sie bitte dem Arzneimittel Kompendium der Schweiz oder www.documed.ch. *Kassenzulässig.

* American Psychiatric Association 2002. Practice Guideline For The Treatment of Patients With Bipolar Disorder.

Lamotrigin Desitin®

Teilbar und günstig

Lamotrigin Desitin® 100 mg

viertelbar

Alle Tabletten sind teilbar

VIERTELBAR

Fachinformation* Lamotrigin Desitin®

Wirkstoff: Lamotriginum. Tabletten (teilbar) zu 25 mg, 50 mg, 200 mg; Tabletten (viertelbar) zu 100 mg. **Dosierung: Monotherapie:** Erhaltungsdosis: 100-200 mg/Tag, in 1-2 Dosen. **Add-on-Therapie:** Erhaltungsdosis: Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren: 100-400 mg/Tag in 2 Dosen je nach Begleitmedikation. **Indikation:** Epilepsie (partielle und generalisierte tonisch-klonische Anfälle, als Monotherapie ab 12 Jahren). **Kontraindikationen:** Überempfindlichkeit gegenüber Lamotrigin, schwere Hautreaktionen. **Vorsichtsmassnahmen:** Wie jeder Tablette von Desitin sollte die empfohlene Initialdosis nicht überschritten und die entsprechende Erhaltungsdosis eingehalten werden. Alle Patienten bei Beginn einer Behandlung mit Lamotrigin Desitin® sorgfältig überwacht werden, es sei denn, die Behandlung wird in Kombination mit der Medikation therapeutischer Blutspiegel, Dosiserhöhungen, vor allem in den ersten 12 Behandlungswochen, Epilepsie, gemischtmorphene Tiefen, Schwindel, Schlafstörungen, Übelkeit, Kopfschmerzen, gastrointestinale Beschwerden, Hautausschläge, Müdigkeit, Schlaflosigkeit, Sehstörungen, Rückenschmerzen, gelegentlich: Blutarmut, Stevens-Johnson-Syndrom, Lyell-Syndrom, Anfälle, Schwindel. **Interaktionen:** Lamotrigin-Glukuronidierung reduzierende Arzneimittel wie Carbamazepin, Phenytoin, Phenobarbital und Primidon verkürzen die Eliminationshalbwertszeit von Lamotrigin Desitin®, Lamotrigin Glukuronidierung hemmende Arzneimittel wie Valproat verlängern diese. Die Dosierung sollte dementsprechend gewählt werden, Interaktionen mit oralen Kontrazeptiva. **Packungen:** Tabletten 25 mg: 50, 50 mg: 50, 100 mg: 50 und 100, 200 mg: 50. **Abgabekategorie:** B, rezeptpflichtig. **Stand: April 2007**

Zulassungsinhaberin: DESITIN PHARMA GMBH · Gestadeckplatz 2 · 4410 Liestal · E-Mail: info@desitin.ch

* ausführliche Informationen entnehmen Sie bitte dem Arzneimittelkompendium der Schweiz® (www.kompendium.ch)

DESITIN PHARMA ZNS im Fokus – Menschen im Blick

DESITIN PHARMA GMBH · Gestadeckplatz 2 · 4410 Liestal
E-Mail: info@desitin.ch · www.desitin.ch

dig, mit Valproat, Carbamazepin, Oxcarbazepin, Phenobarbital oder Zonisamid in der Regel erfolgreich. Eine andere benigne, aber generalisierte Epilepsie in dieser Altersstufe ist die benigne myoklonische Epilepsie des Säuglings, die sich durch kurze, generalisierte Myoklonien manifestiert und gut auf Valproat anspricht. Als Alternative wäre auch Levetiracetam einsetzbar.

Das charakteristischerweise zwischen dem 3. und dem 8. Lebensmonat in Erscheinung tretende West-Syndrom manifestiert sich mit charakteristischen BNS-Anfällen in Form einer initial abrupten phasischen Kontraktion (von weniger als 2 s) mit anschliessender tonischer Kontraktion über 2-10 s anhaltend, gefolgt von einer Akinese oder verminderter Ansprechbarkeit. Diese Anfälle treten serienweise auf und sind häufig mit abnormen Augenbewegungen assoziiert. Das typische EEG-Bild ist das einer Hypsarrhythmie. Zu unterscheiden ist das symptomatische West-Syndrom bei pränatal erworbenen kortikalen Malformationen, bei Phakomatosen, Hirnfehlbildungen, Chromosomenanomalien, konnatalen Infektionen, bei perinatal erworbener Hirnschädigung durch eine HIE, eine Hirnblutung oder aber postnatal erworbener Hypoxie oder ZNS-Entzündung. Nur 10 % der West-Syndrome sind idiopathisch. Auch wenn 10 % der Kinder mit West-Syndrom bei der Diagnosestellung noch normal entwickelt sind, ist doch die Langzeitprognose beim West-Syndrom ungünstig, vor allem bei Kindern, die nicht in kurzer Zeit effektiv antikonvulsiv behandelt werden können [7]. Als Therapie der ersten Wahl gilt das Vigabatrin, bei bereits vorhandener psychomotorischer Entwicklungsretardierung oder inkomplettem Ansprechen rasch mit Hydrocortison oder ACTH kombiniert. In einigen Fällen ist auch eine erfolgreiche (Kombinations-)Behandlung mit Valproat (meist sehr hohe Dosierung erforderlich), Topiramat, Sultiam, Felbamat, Lamotrigin oder Levetiracetam berichtet worden. Benzodiazepine können effektiv sein, die Wirkung jedoch verlieren (Toleranzentwicklung). Hohe Dosen Pyridoxin oder Gammaglobuline wurden in einzelnen Fällen ebenfalls als erfolgreich beschrieben. Die Epilepsiechirurgie sollte bei umschriebener Malformation oder Dysplasie früh in Erwägung gezogen werden [8-10]. Spasmen können aber auch im Rahmen des Ohtahara-Syndroms oder später bei tardiven Spasmen nach dem ersten Lebensjahr auftreten [11].

Zu erwähnen ist auch die Epilepsie mit migrierenden partiellen Anfällen des Säuglingsalters mit ungünstiger Prognose, die mit Stiripentol in Kombination mit Clonazepam wenn auch oft unbefriedigend behandelt werden können. Diese Anfälle können unter Carbamazepin oder Vigabatrin aggravieren [7].

Ein anderes Epilepsiesyndrom mit eher schlechter Prognose ist das genetisch determinierte Dravet-Syndrom, welches im ersten Lebensjahr mit generalisierten klonischen oder hemikorporellen Anfällen, oft unter Fieber, beginnt und sich im Verlauf klinisch mit fokalen oder generalisierten Anfällen, zunehmenden massiven oder erratischen Myoklonien sowie atypischen Absencen manifestiert [6, 7]. Die Therapie der Wahl ist Valproat, Stiripentol in Kombination mit einem Benzodiazepin [12], Topiramat, Brom und, speziell bei myoklonischen Staten, die ketogene Diät [7]. Carbamazepin, Oxcarbazepin, Phenobarbital, Phenytoin und vor allem Vigabatrin und Lamotrigin sind beim Dravet-Syndrom kontraindiziert, da sie zu einer Zunahme der Anfälle führen können.

Das Lennox-Gastaut-Syndrom, meist als symptomatisches Epilepsiesyndrom bei vorliegender neurologischer Pathologie wie bei Trisomie 21, Malformationen, ischämischen Läsionen, teils aus dem West-Syndrom sich entwickelnd, zeigt als charakteristisches klinisches Anfallsbild fokale oder generalisierte Anfälle, typisch tonische nächtliche Anfälle und atypische Absencen [6, 7]. Als Therapie der Wahl wird Valproat, Topiramat, Felbamat und Rufinamid eingesetzt [13]; Levetiracetam und Lamotrigin können ebenfalls wirksam sein, wobei Lamotrigin die Myoklonien aber auch verstärken kann. Benzodiazepine und Vigabatrin können einen aggravierenden Effekt zeigen. Korticosteroide, Immuntherapie und ketogene Diät sind Optionen zweiter Wahl. Trotz allem erweist sich das Lennox-Gastaut-Syndrom oft als therapieresistent mit schlechtem neurologischem Outcome.

Die antiepileptische Behandlung von Anfällen im Kleinkind- und Schulalter

Die Absenceepilepsie ist die häufigste Form der primär generalisierten Epilepsie des Kindesalters [14]. Betroffen sind Kinder im Alter von 3 bis 12 Jahren mit einem Häufigkeitsgipfel der Erstmanifestation im Alter von 6 - 7 Jahren. Klinisch ist die Epilepsie charakterisiert durch täglich mehrfache kurze Absencen, die abrupt beginnen und während derer die Kinder nicht ansprechbar sind. Die Absencen dauern meist wenige Sekunden, gelegentlich 1 - 2 Minuten, wobei häufig epileptische Begleitphänomene wie tonisches Aufwärtsdrehen der Augen, Kloni der Augenlider, Verminderung des Muskeltonus oder autonome Phänomene beobachtbar sind. Das EEG zeigt klassischerweise iktal eine 3-Hz-„Spike-slow-wave"-Aktivität, die abrupt generalisiert beginnt. Varianten mit einer 2,5- bis 3,5-Hz-Aktivität oder einer nicht komplett generalisiert beginnenden Aktivität sind mit einer oftmals schwierigeren antikonvulsiven Einstellung assoziiert.

Das Antikonvulsivum der ersten Wahl ist Valproat, mit dem bis zu 90 % der Kinder mit klassischer Absenceepilepsie anfallsfrei werden. Ebenfalls als Mittel der ersten Wahl gilt Ethosuximid. Oftmals wird Ethosuximid nur in Kombination zum Valproat verschrieben, da angenommen wird, dass Ethosuximid allein kein ausreichender Schutz gegen generalisierte tonisch-klonische Anfälle darstellt, die gelegentlich assoziiert mit der Absenceepilepsie auftreten. In einer neueren retrospekti-

ven Arbeit konnte für dieses Vorgehen allerdings keine Begründung gefunden werden. Einerseits waren generalisierte tonisch-klonische Anfälle im Rahmen einer Absenceepilepsie selten und zweitens fand sich kein höheres Risiko bei den Kindern, die in einer Monotherapie mit ESM behandelt wurden [15].

Bei den Kindern, bei denen keine Anfallsfreiheit durch die Monotherapie mit Valproat oder Ethosuximid oder ihrer Kombination erreicht wird, stellt Lamotrigin das Mittel der zweiten Wahl zur Kombination dar. Ein Absencenstatus ist mit Valproat i.v. oder Benzodiazepinen i.v. zu behandeln.

Carbamazepin, Vigabatrin und Tiagabin sind bei einer Absenceepilepsie des Kindesalters kontraindiziert, da sie einen Absencenstatus auslösen können.

Die juvenile Absenceepilepsie unterscheidet sich von der Absenceepilepsie des Kindesalters vor allem dadurch, dass die Absencen weniger häufig auftreten, dafür deutlich mehr Patienten generalisierte tonisch-klonische Anfälle zeigen. Das EEG ist variabler mit einer meist 3,5 - 4Hz-„Spike-wave"-Aktivität. Valproat in Monotherapie oder in Kombination mit Ethosuximid oder im Bedarfsfall mit Lamotrigin ist antikonvulsives Mittel der ersten Wahl. Da viele jugendliche Patienten nach Einleitung einer Therapie mit Valproat mit einer relevanten Gewichtszunahme reagieren, stellt die Einleitung einer Ersttherapie mit Lamotrigin eine zu überlegende Variante dar. Als zusätzliches Argument bei der Behandlung jugendlicher Mädchen kann die erhöhte Missbildungsrate Neugeborener von Müttern, die mit Valproat behandelt werden, herangezogen werden.

Das Jeavons-Syndrom ist eine Sonderform der kindlichen Absenceepilepsie. Neben den Absencen zeigen die Kinder klinisch vor allem kurze Lidmyoklonien. Das EEG zeigt eine „Polyspike-slow-wave"-Aktivität mit einer höheren Variabilität und 3 - 5-Hz-Paroxysmen. EEG-Veränderungen werden oft durch Augenschluss provoziert. Zusätzlich besteht eine Fotosensibilität. Auch bei diesem Syndrom stellen die oben genannten Medikamente die Mittel der ersten Wahl dar, allerdings ist eine deutlich schlechtere Ansprechrate beobachtbar [16].

Im Vergleich zur Absenceepilepsie ist das Doose-Syndrom (myoklonisch-astatische Epilepsie) mit einer Häufigkeit von 2 % - 4 % der kindlichen Epilepsien deutlich seltener. Die Erstmanifestation erfolgt nur ausnahmsweise nach dem fünften Lebensjahr. Klinisch sind die Anfälle durch kurze axiale Myoklonien und einem zum Teil so starken Tonusverlust charakterisiert, dass die Kinder stürzen oder zumindest einknicken.

Therapeutisch sprechen Kinder mit Doose-Syndrom am besten auf eine Monotherapie mit Valproat oder auf eine Kombinationstherapie mit Ethosuximid oder Lamotrigin an. Benzodiazepine sind wirksam, sollten aber wegen der Nebenwirkungen möglichst vermieden werden [17].

Die Rolando-Epilepsie stellt die häufigste Form der idiopathischen, benignen Partialepilepsien dar und macht je nach Studie bis zu 10 % der kindlichen Epilepsien aus. Klinisch sind die in 2/3 der Fälle nachts auftretenden Anfälle charakterisiert durch unilaterale sensorische Ausfälle im Bereich des Mundes, der Lippen und/oder der Wangen, der unilateral betonten klonischen oder tonischen Muster im Bereich des Gesichts, einer zum Teil postiktal anhaltenden Sprechstörung und einem vermehrten Speichelfluss. Häufiger entwickelt sich eine sekundäre Generalisierung mit tonisch-klonischem Anfallsmuster. Die Anfallsfrequenz ist oft so niedrig, dass die Indikation zur Aufnahme einer antikonvulsiven Medikation kritisch zu hinterfragen ist. Das typische EEG zeigt einen rechts- oder linksseitigen „Sharp-wave"-Fokus mit Phasenumkehr über zentro-temporal. Bei einigen Kindern wechselt die Seitenlokalisation im Verlauf der Epilepsie. Der „Sharp-wave"-Fokus ist im Schlaf typischerweise aktiviert.

Ist aufgrund der Anfallshäufigkeit eine medikamentöse Therapie indiziert, ist Sultiam in einer Dosierung von 5 - 7mg/kg/Tag das Mittel der ersten Wahl [18]. Sollte Sultiam nicht effektiv sein oder wegen selten auftretender Nebenwirkungen abgesetzt werden müssen, sind Carbamazepin oder Valproat Alternativen, wobei es vor allem unter Carbamazepin auch zu einer Verschlechterung der Anfallshäufung kommen kann.

Die Rolando-Epilepsie ist überzufällig häufig mit kognitiven Teilleistungsstörungen, vor allem im sprachlichen Bereich assoziiert. Auch wenn gezeigt werden konnte, dass die „Spike wave"- Aktivität zu kurzen subklinischen kognitiven Störungen führen kann, ist der Nutzen der antikonvulsiven Medikation für die kognitive Leistungsfähigkeit nicht bewiesen. Um einen positiven Effekt der antikonvulsiv unterdrückten hypersynchronen Aktivität nachzuweisen, bedarf es im klinischen Alltag einer Einzelfallanalyse, das heisst einer neuropsychologischen Testung mit Fokussierung auf die Diagnostik von Defiziten im Bereich der Sprache und Aufmerksamkeit vor und nach Einleitung der medikamentösen Behandlung mit der Fragestellung, ob das Kind mit der antikonvulsiven Medikation eine bessere kognitive Leistungsfähigkeit zeigt. In der Erfahrung der Autoren lässt sich das allenfalls in Einzelfällen dokumentieren.

Die antiepileptische Behandlung von Kindern mit mentaler Retardierung und/oder Zerebralparesen

Neben den idiopathischen Epilepsieformen tritt eine Epilepsie im Kindesalter nicht selten auch in Assoziation mit einer zugrunde liegenden Erkrankung des Nervensystems auf. So weisen etwa 15 - 30 % der Kinder mit einer Epilepsie eine assoziierte Zerebralparese oder mentale Retardierung auf [19]. Diese Patientengruppe stellt nicht selten eine besondere Herausforderung an die medikamentöse Behandlung dar, einerseits, weil sich die Therapie bei einem grösseren Anteil dieser Kinder schwierig gestaltet, andererseits weil ein Teil der Nebenwirkungen der Antikonvulsiva in dieser Patien-

tengruppe von besonderer praktischer Bedeutung ist.

Die Schwere der Zerebralparese ist positiv mit der Frequenz einer zusätzlich auftretenden Epilepsie und negativ mit der Ansprechrate auf die initiale antikonvulsive Medikation korreliert. Während die grosse Mehrheit der ansonsten gesunden Kinder im Verlauf anfallsfrei wird, entwickeln nur etwas mehr als 10 % der Kinder mit einer Epilepsie und einer Zerebralparese nach zehn Jahren eine Anfallsfreiheit. Die unbefriedigende Anfallssituation verleitet oftmals dazu, behinderten Kindern mit einer Epilepsie eine antikonvulsive Polytherapie zu verordnen. Dabei muss berücksichtigt werden, dass antikonvulsive Polytherapien bei behinderten Kindern zu einem erhöhten Risiko für Nebenwirkungen führen. Bei einem nicht geringen Anteil dieser hochsensiblen Patienten können und sollten deshalb Versuche einer Monotherapie durchgeführt werden. In der Arbeit von Pellock und Hunt [20] konnte der Anteil von behinderten Patienten mit einer antikonvulsiven Monotherapie von 36,5 % auf 58,1 % gesteigert werden, ohne dass es zu einer Verschlechterung der Anfallshäufigkeit gekommen ist.

Innerhalb der Gruppe von Patienten mit einer mentalen Retardierung stellen die Patienten mit einem bekannten genetischen Syndrom eine spezielle Untergruppe dar. Hier stellt sich die Frage, ob es bestimmte medikamentöse Indikationen für die Behandlung von Anfällen bei einzelnen Syndromen gibt.

Kinder mit einer tuberösen Hirnsklerose haben ein erhöhtes Risiko, eine Epilepsie zu entwickeln, die, wie oben bereits erwähnt, nicht selten als West-Syndrom auftritt. Das Mittel der ersten Wahl zu Behandlung der Epilepsie bei tuberöser Hirnsklerose ist Vigabatrin. Vigabatrin ist in den letzten zehn Jahren durch die Beobachtung der Induktion von zum Teil subklinischen Gesichtsfeldausfällen in die Kritik geraten. Dennoch kann und sollte eine Behandlung mit Vigabatrin im Einzelfall bei therapierefraktären multifokalen und partiellen Epilepsien weiter in Betracht gezogen werden.

Patienten mit einem Angelman-Syndrom, einer genetischen Störung mit mütterlichem Allelverlust auf dem Chromosom 15, weisen pathognomonisch eine Epilepsie auf, die zu zum Teil subklinischen Anfallsstaten prädisponiert. Die Wahl des Antiepileptikums bei Kindern mit Angelman-Syndrom richtet sich nach der Anfallsart. Auch wenn keine eindeutige Favorisierung eines bestimmten Antikonvulsivums dokumentiert ist, gelten Valproat, Clonazepam, Ethosuximid und Phenytoin als Mittel mit relativ hoher Erfolgschance, wenngleich einige Kinder mit Angelman-Syndrom eine Valproat-induzierte Hepatopathie entwickelt haben. Dion et al. [21] konnten in einer kleinen Gruppe von fünf Patienten mit Angelman-Syndrom eine gute Ansprechrate auf Lamotrigin nachweisen. Die Autoren selbst konnten bei einem Patienten mit einer Valproat-induzierten Hepatopathie mit Phenobarbital zunächst eine langjährige Anfallsfreiheit erreichen. Im Verlauf entwickelten sich absenceähnliche Anfälle, die zunächst gut auf Lamotrigin reagierten. Allerdings zeichnete sich eine Toleranzentwicklung ab, die nahezu in Zwei-Monats-Schritten eine Erhöhung der Dosierung notwendig machte. Patienten mit Angelman-Syndrom neigen zu einem Anfallsstatus, der sich in der Regel gut mit Benzodiazepin unterbrechen lässt.

Seit kurzem liegt Levetiracetam in intravenös applizierbarer Form vor. Erste Erfahrungen zur Behandlung des Status epilepticus und des nicht-konvulsiven Status epilepticus sind positiv [22]. Die Autoren selbst haben bei einem weiteren Fall eines Kindes mit Angelman-Syndrom und nicht-konvulsivem Status epilepticus eine Unterbrechung des Status bei einer intravenösen Gabe von 25mg/kg erreicht. Unter einer oralen Erhaltungstherapie mit 25mg/kg/die blieb der Patient anfallsfrei, elektroenzephalographisch konnte kein bioelektrischer Status mehr nachgewiesen werden, der Patient wurde als wacher, zufriedener und zugänglicher beschrieben.

Ein anderes häufiges, mit einer Epilepsie assoziiertes Retardierungssyndrom ist das Rett-Syndrom. In mehreren kleinen Fallserien oder Einzelberichten wurde die positive Wirkung von Lamotrigin auf die Anfallsfrequenz beschrieben. Zusätzlich wurde häufiger auch eine Verbesserung des Kontaktverhaltens und eine Abnahme stereotyper Verhaltensweisen dokumentiert. In einer grösseren retrospektiven Studie wird von 110 Mädchen mit molekulargenetisch nachgewiesenem Rett-Syndrom berichtet, von denen 55 % aufgrund einer Epilepsie antikonvulsiv behandelt wurden. Bei der Analyse der Wirksamkeit der Antiepileptika fand sich die beste Anfallsreduktion unter Carbamazepin, gefolgt von Sultiam. Valproat wird als deutlich weniger effektiv beschrieben [23].

Das fragile-X-Syndrom ist das häufigste mentale Retardierungssyndrom. 10 - 20 % der Patienten erleiden zusätzlich eine Epilepsie, Erstmanifestation meist im Alter zwischen zwei und neun Jahren. Die häufigste Epilepsieform sind benigne Partialepilepsien wie die Rolandoepilepsie. In den meisten Fällen lässt sich die Epilepsie relativ problemlos behandeln, die Auswahl des Antikonvulsivums erfolgt in Abhängigkeit vom Epilepsiesyndrom. Eine spezielle Überlegenheit eines Medikamentes gegenüber einem anderen ist bei der Epilepsie der Patienten mit fragilem-X-Syndrom nicht dokumentiert.

Pharmakokinetische Aspekte der pädiatrischen Epileptologie

Die altersabhängige Reifung des Gastrointestinaltraktes, der Leber- und Nierenfunktion führt zu Unterschieden in der Absorption, Verteilung, Metabolisierung und Ausscheidung der Antiepileptika.

Der Einfluss gastrointestinaler Parameter wie der altersabhängigen Änderung im Magen-pH, der gastralen Entleerungs- und intestinalen Transitzeit oder der in-

testinalen Mikroflora auf die Absorption der AE ist bislang kaum untersucht.

Dagegen gibt es einige Studien, die den Einfluss der altersabhängigen Verteilung des Medikamentes in Abhängigkeit von der Reifung des Verhältnisses von Körperwasser zu Körperfett und der bei Neonaten und Säuglingen geringeren Konzentration von bindenden Plasmaproteinen untersucht haben. In Abhängigkeit der physiochemischen Eigenschaften des Medikamentes zeigen Neonaten und junge Säuglinge ein grösseres Verteilungsvolumen für Phenobarbital und Phenytoin, so dass eine relativ grössere Dosierung gewählt werden muss, um gleiche Plasmaspiegel zu erreichen. Diazepam und Lorazepam zeigen ein älteren Kindern vergleichbares Verteilungsvolumen.

Die Eliminationsrate renal ausgeschiedener AE oder ihrer Metaboliten beträgt bei Neonaten ca. 25 - 30 % der Werte Erwachsener. Dies kann für die Anwendung der vor allem renal ausgeschiedenen AE Oxcarbazepin und Levetiracetam im Neugeborenenalter relevant sein. Andererseits ist die renale Clearance von Levetiracetam im Kindesalter 30 - 40 % höher als im Erwachsenenalter [20], die von Gabapentin ebenfalls etwa 30 % höher bei Kindern <5 Jahre, als bei Kindern > 5 Jahre, was entsprechende Dosisanpassungen erforderlich macht.

Die grössten klinisch relevanten altersbedingten Unterschiede finden sich in der hepatischen Metabolisierung. Die Biotransformation der meisten AE erfolgt über die Enzymkomplexe Cytochrom P450 und Uridin-Diphosphatglucuronosyltransferase. Diese Enzymkomplexe respektive ihre Einzelenzyme zeigen eine unterschiedliche altersabhängige Reifung, so dass der Einfluss ihrer Reifung auf die Metabolisierung des Medikamentes sehr davon abhängt, durch welches Enzym das einzelne Medikament vorrangig metabolisiert wird. Bei jüngeren Kindern findet sich eine höhere Carbamazepin-Epoxid/Carbamazepin-Ratio als bei älteren Kindern. Ebenfalls wird Phenytoin bei jungen Kindern schneller metabolisiert als bei älteren Kindern [24].

Neben Differenzen in der Metabolisierung finden sich auch reifungsbedingte Unterschiede in der Wirkungsmöglichkeit bestimmter AE. So hängt die Effektivität von AE, die ihre Wirkung vor allem über die Hemmung oder Steigerung von Neurotransmittern entfalten, von der Reifung der entsprechenden Rezeptoren ab. Bei Neugeborenen finden sich Differenzen in der Expression von $GABA_A$ -, AMPA- und NMDA-Rezeptoren im Vergleich zu älteren Kindern, so dass die Effektivität entsprechend wirkender AE in dieser Altersgruppe theoretisch fragwürdig ist [25].

Nebenwirkungen der Antiepileptika: ein pädiatrischer Blickwinkel

Neben dieser altersabhängigen Pharmakokinetik, die vor allem für die neueren AE oft nicht bekannt ist, sind einige Nebenwirkungen aufgrund ihrer altersabhängigen Relevanz in der pädiatrischen Epileptologie besonders zu berücksichtigen.

Zum einen konnte gezeigt werden, dass bestimmte Nebenwirkungen bei Kindern häufiger beobachtbar sind als bei Erwachsenen. Hirsutismus und Gingivahyperplasie in Folge einer Behandlung mit Phenytoin treten bei Kindern häufiger auf. Das Risiko einer Valproat-induzierten Hepatopathie ist bei Kindern < 2 Jahre grösser als bei älteren Kindern oder Erwachsenen, wobei hier sicher zusätzliche Risikofaktoren zu berücksichtigen sind. Bei der Entstehung einer allergischen Hautreaktion in Folge einer Behandlung mit Lamotrigin scheint neben der Titrationsgeschwindigkeit auch eine altersabhängige Sensitivität zu bestehen (grösseres Risiko bei jüngeren Kindern).

Metabolische Konsequenzen einer antiepileptischen Therapie sind im Kindesalter im Hinblick auf ihre Langzeitfolgen zu berücksichtigen. Dazu gehört zum Beispiel die Beobachtung der Gewichtszunahme und Entwicklung einer Insulinresistenz mit der Folge postprandial erhöhter Glukose- und Insulinwerte bei Jugendlichen mit einer Valproattherapie. Carbamazepin, aber auch Phenobarbital und Phenytoin verursachen eine Veränderung des Fettstoffwechsels mit der Konsequenz erhöhter Werte für totales Cholesterol und LDL-Cholesterol respektive ihrer Quotienten mit HDL-Cholesterol, ein Parameter, der mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko im Erwachsenenalter assoziiert ist.

Mehrere Antiepileptika (Phenytoin, Phenobarbital, Carbamazepin, Primidon) sind mit einem erhöhten Risiko einer verminderten Knochendichte assoziiert. Dies steigert vor allem für Kinder mit reduziertem Ernährungszustand und Bewegungsmöglichkeiten, wie es viele bettlägerige zerebralparetische Patienten aufweisen, das Risiko von Frakturen.

Eine der wichtigsten pädiatrischen Überlegungen bei der Anwendung von AE ist jedoch die Berücksichtigung ihrer möglichen kognitiven Nebenwirkungen. Die Behandlung einer chronischen Erkrankung wie der Epilepsie ist vor allem begründet durch die Zielsetzung, die Reifungsbedingung des Gehirns und damit die Lern- und Sozialisationsbedingungen des Kindes zu verbessern.

Der mögliche Einfluss von AE auf die Reifung des Gehirns beginnt schon in utero. Kinder von Müttern, die in der Schwangerschaft mit Valproat behandelt wurden, zeigen ein erhöhtes Risiko für kognitive Defizite. Die längere Behandlung von Neonaten mit Phenobarbital hat ebenfalls einen negativen Einfluss auf die kognitive Entwicklung der Kinder. Die neueren AE werden in der Regel auch im Hinblick auf die kognitiven Effekte besser toleriert, wenngleich insgesamt für den pädiatrischen

Bereich noch ungenügende Daten zur Verfügung stehen. Am ehesten wird der negative Einfluss von Topiramat insbesondere auf die Sprachleistung diskutiert, was vor allem bei der Anwendung des Medikamentes bei Kindern mit einer Sprachentwicklungsstörung berücksichtigt werden sollte. Diese Nebenwirkung von Topiramat scheint dosisabhängig zu sein, so dass bei entsprechender Indikation versucht werden kann, mit niedrigeren Topiramatdosen die antiepileptische Behandlung zu führen [26].

Alle AE können im Kindesalter zu Veränderungen im Verhalten führen. Dabei ist sowohl die Entwicklung aggressiver, als auch depressiver und ängstlicher Verhaltensweisen dokumentiert. Nach diesen Nebenwirkungen sollte in der neuropädiatrischen Ambulanz explizit und standardisiert gefragt werden, da diese Veränderungen von den Eltern oftmals nicht spontan berichtet werden, obgleich sie klinisch alltagsrelevant das Leben der Kinder und ihrer Familien beeinträchtigen können [26].

Referenzen

1. *Cowan F, Rutherford M, Groenendaal F et al. Origin and timing of brain lesions in term infants with neonatal encephalopathy. Lancet 2003; 361: 736-742*
2. *Silverstein FS, Jensen FE. Neonatal seizures Ann Neurol 2007; 62: 112-120*
3. *Volpe JJ. Neurology of the Newborn, 4th edition. Philadelphia, Pennsylvania: Saunders, 2001: 178-214*
4. *Bahi-Buisson N, Mention K, Léger PL et al. Neonatal epilepsy and inborn errors of metabolism. Arch Pediatr 2006; 13: 284-292*
5. *Kaminska A, Mourdie J, Barnerias C et al. Management of neonatal seizures. Arch Pediatr 2007; 14: 1137-1151*
6. *Plouin P, Kaminska A, Moutard ML, Soufflet C. L'EEG en pédiatrie. Montrouge: John Libbey Eurotext, 2005*
7. *Roger J, Bureau M, Dravet Ch et al. Epileptic Syndromes in Infancy, Childhood, Adolescence, 4th edition. Montrouge: John Libbey Eurotext, 2005: 53-72, 73-76, 89-113, 125-148, 171-179*
8. *Dulac O, Soufflet C, Chiron C, Kaminska A. What is West syndrome? Int Rev Neurobiol 2002; 49: 1-22*
9. *Dulac O, Chiron C. Treatment protocol for long-term anti-epilepsy drugs in children with refractory epilepsy. Rev Neurol 2004; 160: 5S265-5S271*
10. *Kröll-Seger J, Kaminska A, Moutard ML et al. Severe relapse of epilepsy after vigabatrin withdrawal: for how long should we treat symptomatic infantile spasms? Epilepsia 2007; 48: 612-613*
11. *Eisermann MM, Ville D, Soufflet C et al. Cryptogenic late-onset epileptic spasms: an overlooked syndrome of early childhood? Epilepsia 2006; 47: 1035-1042*
12. *Chiron C. Stiripentol. Neurotherapeutics 2007; 4: 123-125*
13. *Glauser T, Kluger G, Sachdeo R et al. Rufinamide for generalized seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome. Neurology 2008; 70: 1950-1958*
14. *Berg AT, Shinnar S, Levy SR, Testa FM. Newly diagnosed epilepsy in children: presentation at diagnosis. Epilepsia 1999; 40: 445-452*
15. *Schmitt B, Kovacevic-Preradovic T, Critelli H, Molinari L. Is ethosuximide a risk factor for generalised tonic-clonic seizures in absence epilepsy? Neuropediatrics 2007; 38: 83-87*
16. *Siemens H, Bourgeois BFD. Anfälle und Epilepsien bei Kindern und Jugendlichen. Stuttgart: Thieme Verlag, 2001*
17. *Weber P, Tillmann B, Minet JC et al. Myoklonisch-astatische Epilepsie des frühen Kindesalters: Übersicht über den aktuellen Kenntnisstand zu klinischen Befunden, EEG-Merkmalen, Aetiologie und Therapie. Klinische Pädiatrie 2002; 214: 279-284*
18. *Rating D, Wolf C, Bast T. Sulthiame as monotherapy in children with benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes: a 6-month randomized, double-blind, placebo-controlled study. Sulthiame Study Group. Epilepsia 2000, 41: 1284-1288*
19. *D`Amelio M, Shinnar S, Hauser WA et al. Epilepsy in children with mental retardation and cerebral palsy. Devinsky O, Westbrook LE (eds): Epilepsy and Developmental Disabilities. Boston: Butterworth & Heinemann, 2002: 3-16*
20. *Pellock JM, Hunt PA. A decade of modern epilepsy therapy in institutionalized mentally retarded patients. Epilepsy Res 1996; 25: 263-268*
21. *Dion MH, Novotny EJ Jr, Carmant L et al. Lamotrigine therapy of epilepsy with Angelman's syndrome. Epilepsia 2007; 48: 593-596*
22. *Alehan F, Ozcay F, Haberal M. The use of levetiracetam in a child with non-convulsive status epilepticus. J Child Neurol 2008; 23: 331-333*
23. *Huppke P, Köhler K, Brockmann K et al. Treatment of epilepsy in Rett syndrome. Eur J Paediatr Neurol 2007; 11: 10-16*
24. *Anderson GD. Children versus adults: pharmacokinetics and adverse-effect differences. Epilepsia 2002; 43(Suppl 3): 53-59*
25. *Rennie J, Boylan G. Treatment of neonatal seizures. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2007; 92: F148-F150*
26. *Guerrini R. Epilepsy in children. Lancet 2006; 367: 499-524*

Korrespondenzadresse:
Priv.-Doz. Dr. Peter Weber
Universitäts-Kinderspital beider Basel
Abteilung Neuropädiatrie
Römergasse 8
CH 4005 Basel
Tel. 0041 61 6855676
Fax 0041 61 6855003
Peter.Weber@ukbb.ch

Der Einsatz von Antikonvulsiva bei der Behandlung von stoffgebundenen Abhängigkeiten

Joachim Tholuck[1], Daniele Fabio Zullino[2], Joe Hättenschwiler[3], Erich Seifritz[1]

1 Psychiatrische Privatklinik, Sanatorium Kilchberg
2 Service d'abus de substances, Département de Psychiatrie HUG, Genève
3 ZADZ · Zentrum für Angst- und Depressionsbehandlung Zürich

Zusammenfassung

Die Phase des körperlichen Entzuges ist bei der Behandlung stoffgebundener Abhängigkeiten ein für den weiteren Behandlungsverlauf entscheidender Abschnitt. Eine vom Patienten komplikationslos und symptomarm erlebte Entgiftungsphase ist der Grundstein für eine erfolgreiche Langzeitbehandlung. Die bisher zur Verfügung stehenden medikamentösen Behandlungsstrategien für diese entscheidende Behandlungsphase bieten nicht zu unterschätzende Nachteile, es besteht also Interesse daran, alternative Behandlungsmöglichkeiten zu untersuchen. Für den Einsatz von Antikonvulsiva sprechen das fehlende Suchtpotenzial dieser Präparate, die Rolle des "Kindling" bei der Entstehung von Entzugssyndromen sowie deren Wirksamkeit bei komorbiden psychischen Erkrankungen.

Die zur Verfügung stehenden Daten unterstützen die Wirksamkeit von Carbamazepin bei der Entgiftungsbehandlung von Benzodiazepinen, Alkohol und Opiaten sowie zur Reduktion von Kokain-Konsum. Die Wirksamkeit von Valproat bei der Alkohol-Entzugsbehandlung ist gut belegt, der Einsatz von Valproat zur Reduktion von Kokain-Konsum scheint vielversprechend, es ist jedoch bei Benzodiazepin-Entzugssyndromen kaum wirksam. Vorläufige Daten lassen vermuten, dass Lamotrigin beim Entzug von Opiaten und Kokain wirksam ist. Gabapentin scheint einen günstigen Einfluss auf Kokain-Abhängigkeiten zu haben und einige Fallstudien berichten von dessen erfolgreichem Einsatz bei Alkohol- und Benzodiazepin-Entzügen.

Auf Grund seines speziellen pharmakologischen Profils ist Topiramat eines der interessantesten neueren Antikonvulsiva: Es gibt Hinweise auf die Wirksamkeit von Topiramat beim Alkohol- und Opiat-Entzug, insbesondere könnte es für die Rückfallprophylaxe hilfreich sein.

Epileptologie 2008; 25: 84 – 91

Schlüsselwörter: Abhängigkeit, Entgiftung, Entzugssyndrome, Antikonvulsiva

Role of Antiepileptic Drugs in the Management of Substance Use Disorders

Minimization of adverse effects during acute detoxification is a crucial entry point to successful and comprehensive treatment of addiction. Anticonvulsants represent important adjunct therapy options because they are not addictive, reduce psychological and physiological withdrawal symptoms, and might be helpful regarding addictive behavior because of their role in kindling and related mechanisms. In addition, the mood stabilizing properties of anticonvulsants can be helpful for the management of conditions comorbid to substance use.

Of the currently available anticonvulsants, carbamazepine has been shown to be beneficial in the detoxification of benzodiazepines, alcohol, opiates, and potentially also of cocaine. Similarly, valproate's effects have been shown in alcohol and suggested in cocaine detoxification. Interestingly, valproate appears not efficacious in benzodiazepine withdrawal.

Promising but clinically not yet well established data suggest a role for lamotrigine in opiate and cocaine dependence, and gabapentin in cocaine, alcohol and benzodiazepine detoxification.

Much attention is afforded by topiramate, which has been suggested efficacious in opiate and benzodiazepine detoxification and – potentially – as anticraving substance.

Key words: Addiction, substance use disorder, detoxification, withrawal, anticonvulsants

Le recours aux anticonvulsifs pour le traitement de toxicodépendances

La phase de sevrage physique est une phase cruciale dans la prise en charge de la toxicodépendance. Le vécu d'une désintoxication sans complications et symptômes graves pose le fondement d'un traitement réussi sur le long cours. Les stratégies de traitement médicamenteux disponibles à ce jour pour cette phase décisive du traitement comportent des inconvénients non négligeables, d'où l'intérêt de chercher des alternatives. Plusieurs arguments plaident en faveur de l'utilisation d'anticonvulsifs : l'absence de tout potentiel d'induction de dépendance, le rôle du « kindling » lors de l'apparition de syndromes de manque, ainsi que leur efficacité en présence de comorbidités psychiatriques.

Les données disponibles corroborent l'efficacité de la carbamazépine dans les traitements de désintoxication des benzodiazépines, de l'alcool et des opiacés, ainsi que pour la réduction de la consommation de cocaïne. L'efficacité du valproate dans les traitements de sevrage alcoolique est bien documentée, il semble aussi prometteur pour la réduction de la consommation de cocaïne, tandis qu'il reste pratiquement sans effet face aux syndromes de manque de benzodiazépines. Les données actuellement disponibles suggèrent une efficacité de la lamotrigine pour le sevrage d'opiacés et de cocaïne. La gabapentine semble influencer positivement les cocaïno-dépendances et des réussites ont également été signalées pour les traitements de sevrage de l'alcool et des benzodiazépines.

En raison de son profil pharmacologique particulier, le topiramate est un des anticonvulsifs récents qui présentent le plus d'intérêt : le topiramate a notamment été associé à des sevrages réussis de l'alcool et des opiacés et il pourrait en outre jouer un rôle dans la prévention des récidives.

Mots clés: dépendance, désintoxications, syndromes de sevrage, anticonvulsifs

Einleitung

Körperliche Abhängigkeit, Toleranzentwicklung und psychische Abhängigkeit sind zu unterscheidende Phänomene, die, jedes für sich, unterschiedliche Herausforderungen an die klinische Behandlung stellen. Die stoffgebundene Abhängigkeit ist durch eines oder mehrere folgender Verhaltensmuster charakterisiert: Kontrollverlust über den Substanzgebrauch, zwanghafter Substanzgebrauch, fortgesetzter Konsum trotz Schädlichkeit und „Craving". Unter Toleranz versteht man einen durch kontinuierlichen Substanzgebrauch erreichten Zustand der Adaptation, in dem eine oder mehrere der vom Konsumenten erwarteten Wirkungen einer Substanz nachlassen. Symptomatisch zeigt sich die Toleranzentwicklung durch den zunehmenden Bedarf an höheren Dosen oder häufigerem Konsum einer Substanz, um den gewünschten Effekt zu erzielen. Körperliche Abhängigkeit ist ein Zustand der Adaptation an einen Substanzgebrauch, der sich durch für die konsumierte Substanzklasse charakteristische Entzugssymptome beim Absetzen der Substanz, schneller Dosisreduktion, sinkenden Serumspiegeln oder Gabe eines spezifischen Antagonisten zeigt. Das Auftreten von Toleranz oder körperlichen Entzugssymptomen impliziert nicht zwangsläufig das Vorhandensein einer psychischen Abhängigkeit, ist aber oft ein entscheidender Schritt zur Entwicklung eines Suchtverhaltens.

Die langfristigen Ziele bei der Behandlung von Patienten mit Suchterkrankungen sind Reduktion des Konsums, das Erreichen von Abstinenz, die Reduktion der Häufigkeit von Rückfällen und die Rehabilitation der Patienten. Obwohl ein universeller Behandlungsansatz wünschenswert wäre, zeigt die klinische Praxis, dass jede spezifische Erscheinungsform von Suchterkrankungen spezifischer Behandlungsstrategien bedarf. Die Pharmakotherapie muss also an die Krankheitsphase, in der sich der Patient befindet, angepasst sein.

Obwohl die eigentliche körperliche Entgiftung nur einen sehr kleinen Teil der Behandlung von Suchterkrankungen darstellt, ist sie ein für den weiteren Behandlungsverlauf entscheidendes Element: Eine vom Patienten komplikationslos und symptomarm erlebte Entgiftungsphase ist der Grundstein für eine erfolgreiche Langzeitbehandlung. Negative Erfahrungen während der Entgiftungsphase können den Patienten entmutigen, ein Rehabilitationsprogramm oder, im Falle eines Rückfalls, eine rasche erneute Entgiftung zu beginnen. Im Sinne einer negativen Verstärkung kann eine für den Patienten unangenehme Entgiftungsphase zu einem Fortsetzen des Substanzgebrauchs führen. Um die Motivation zu einer anhaltenden Abstinenz zu fördern, ist also eine für den Patienten sichere und symptomarme Entgiftungsphase anzustreben.

Entzugssymptome

Bei körperlich abhängigen Patienten, die ihren Substanzgebrauch nach einer längeren Phase des Konsums sistieren oder reduzieren, treten typischerweise Entzugssymptome auf. Die Symptome des körperlichen Entzuges variieren in Abhängigkeit von der konsumierten Substanz, vom Beikonsum verschriebener oder nicht-verschriebener Medikamente, von körperlichen oder psychischen Erkrankungen und im Rahmen individueller biologischer und psychosozialer Faktoren.

Die klassischen Entzugssymptome von Alkohol sind Tremor, epileptische Anfälle und Halluzinationen, die typischerweise 6-48 Stunden nach dem letzten Drink auftreten. In schweren Fällen kann es zu einem Delirium Tremens kommen, das mit schwerer Verwirrung, Halluzinationen und starker Überaktivität des autono-

men Nervensystems einhergeht. Es beginnt typischerweise zwischen 48 und 96 Stunden nach dem letzten Drink.

Das Entzugssyndrom von *Benzodiazepinen* ähnelt dem Entzugssyndrom von *Alkohol* sehr: Es kommt zu Nervosität, Ängstlichkeit, Unruhe, Konzentrationsstörungen, Schlaflosigkeit und Krampfanfällen.

Der Entzug von *Kokain* stellt sich klinisch nicht so dramatisch wie der Entzug von vielen anderen Substanzen dar, da die eindrucksvollen körperlichen Entzugssymptome, die bei dem Entzug von Opiaten oder Alkohol auftreten, fast völlig fehlen. Die Entzugssymptome von Kokain treten typischerweise in drei Phasen auf: Die erste Phase, umgangssprachlich „Crash" genannt, stellt sich in der Regel in den ersten zwei bis vier Tagen ein und ist durch extreme Müdigkeit, depressive Symptome und starkes „Craving" nach Kokain gekennzeichnet. Die zweite Phase des Kokainentzuges kann bis zu 10 Wochen anhalten und beinhaltet Depressivität, Energielosigkeit, Erregungsdurchbrüche und weiterhin starkes „Craving" nach der Substanz. In einer dritten Phase, die viele Monate bis Jahre anhalten kann, kommt es episodisch zu starkem „Craving" nach Kokain, typischerweise durch konditionierte Schlüsselreize ausgelöst.

Das Entzugssyndrom von *Opiaten* kann in Abhängigkeit von der konsumierten Substanz, der Dauer des Abusus, der Darreichungsform des Opiates sowie anderen Faktoren stark variieren. Kurz wirksame Opiate (zum Beispiel Morphin und Heroin) erzeugen schwere, aber kurze Entzugssyndrome, während länger wirksame Opiate (Methadon, Kodein) mildere, aber protrahierte Entzugssyndrome auslösen. Die Symptome beginnen typischerweise sechs bis acht Stunden nach dem letzten Konsum von Heroin respektive 24 bis 48 Stunden nach der letzten Einnahme von Methadon. Die Symptome sind Grippe-ähnlich und beinhalten Magen-Darm-Beschwerden, Ängstlichkeit, Übelkeit und Erbrechen, Schlaflosigkeit, Diarrhoe, Muskelschmerzen, Fieber, Schwitzen, Gähnen, Tränenfluss und Nasenlaufen. Die akute Entzugsphase dauert in der Regel zwei bis zehn Tage, aber Schlafstörungen und Stimmungsschwankungen können für viele Wochen bis mehrere Monate anhalten.

Pathophysiologie der Entzugssyndrome

In Relation zu verschiedenen Wirkmechanismen der verschiedenen Substanzen existieren verschiedene pathophysiologische Phänomene, die der klinischen Manifestation von Entzugssyndromen zugrunde liegen. Chronische Exposition zu $GABA_A$-Modulatoren wie Ethanol oder Benzodiazepinen wird, unter anderem, mit herabgesetztem Chlorid-Einstrom und Down-Regulation von $GABA_A$-Rezeptoren assoziiert [1, 2]. Die reduzierte $GABA_A$-Rezeptorfunktion resultiert in einer reduzierten inhibitorischen Wirkung, die zu Ängstlichkeit, motorischer Übererregbarkeit und anderen zentralnervösen und peripheren Entzugssymptomen beitragen kann.

Die neurobiologische Basis, die Kokainabusus und -abhängigkeit zu Grunde liegt, beinhaltet verschiedene Neurotransmittersysteme, die direkt oder indirekt das mesokortikolimbische dopaminerge System beeinflussen [3]. Es konnte gezeigt werden, dass es bei Probanden mit chronischem Kokainabusus zu einer gesteigerten postsynaptischen D1-Rezeptorfunktion im Nucleus accumbens und zu einer Unterempfindlichkeit der D2-Autorezeptoren kommt. Der „Kokain-Crash" mit seinen depressiven Symptomen, der Irritabilität und Ängstlichkeit resultiert vermutlich aus einer dopaminergen Hypoaktivität.

Die Toleranzentwicklung unter Opiatkonsum und das Auftreten körperlicher Entzugssymptome wird überwiegend durch den Locus coeruleus, dem grössten noradrenergen Gebiet des Gehirns, bedingt. Es gibt starke wissenschaftliche Evidenz dafür, dass chronischer Morphingebrauch zu einer Hochregulation des cAMP-Second-Messenger-Systems in intrinsischen noradrenergen Neuronen des Locus coeruleus führt, und dass ein Unterbruch des Opiatkonsums zu einer zentralen noradrenergen Überaktivität führt, durch die die meisten Opiat-Entzugssymptome erklärt werden können [3, 4].

Grundlagen der Entzugsbehandlung

Das primäre Ziel der körperlichen Entzugsbehandlung ist das Lindern der Symptome des körperlichen Entzugs. Es können zwei grundsätzliche pharmakologische Strategien unterschieden werden:

1. Substitution mit einem Agonisten (oder partiellen Agonisten) und kontinuierliches Ausschleichen des Substitutes.
2. Abruptes Absetzen der konsumierten Substanz und Einsatz von Präparaten zur Linderung der Entzugssymptome [5].

Jede dieser Methoden hat ihre Grenzen. Während der Substitution mit Agonisten erhalten die Patienten weiterhin suchterzeugende Substanzen, die den fortgesetzten Konsum von Substanzen dieses Typs im Sinne einer positiven Verstärkung unterhalten können. Dies kann insbesondere die Motivation des Patienten zu einer völligen Abstinenz reduzieren. Darüber hinaus kann das Ausschleichen des Substitutes zu wiederholten Entzugssymptomen führen, die im Sinne einer negativen Verstärkung die Motivation des Patienten ungünstig beeinflussen. Die Methode der Substitution mit einem Agonisten ist in der Regel zeitintensiv, wie es beim methadongestützten Heroinentzug immer wieder zu beobachten ist. Benzodiazepine, die immer noch am häufigsten zur Linderung beim Entzug von Alkohol oder Tranquilizern eingesetzt werden, bergen ein eigenes

Suchtpotenzial. Sie interagieren stark mit Alkohol und führen zu Ataxie, Sedation oder Apnoe, wenn der Patient unter der Behandlung mit Benzodiazepinen Alkohol konsumiert.

Zur Linderung der Entzugssymptome bei Opiatabhängigkeit wird häufig Clonidin eingesetzt, ein Stimulator zentraler Alpha2-adrenerger Rezeptoren. Clonidin reduziert die noradrenerge Überaktivität im Locus coeruleus, die für eine Vielzahl der Symptome des Opiat-Entzuges verantwortlich gemacht wird. Der Einsatz von Clonidin wird jedoch zunehmend als unbefriedigend diskutiert, da Symptome wie Ängstlichkeit, Unruhe, Schlaflosigkeit, Muskelschmerzen und „Craving" nicht auf Clonidin ansprechen. Durch das Auftreten arterieller Hypotonie bei einigen Patienten wird der Einsatz von Clonidin zudem limitiert.

Bedingt durch die beschriebenen Nachteile der aktuellen Behandlungsstrategien besteht also ein Interesse an der Entwicklung alternativer pharmakologischer Behandlungsmöglichkeiten.

Warum Antikonvulsiva?

Verschiedene Überlegungen lassen den Einsatz von Antikonvulsiva bei der Behandlung von Abhängigkeitserkrankungen sinnvoll erscheinen. Ein wichtiges Argument ist das Fehlen des Suchtpotenzials. Der Missbrauch von Antikonvulsiva ohne ärztliche Verschreibung wurde bei Suchtpatienten nur sehr selten beobachtet. Bei den wenigen beobachteten Fällen fand der Missbrauch von Antikonvulsiva immer im Rahmen einer Multisubstanz-Abhängigkeit statt [6, 7]. In einem Fall wurde Gabapentin von einem Patienten ohne Verschreibung zur Linderung von Entzugssymptomen und „Craving" einer Kokainabhängigkeit eingesetzt, möglicherweise fand der Konsument hier eher zufällig eine wirksame Behandlungsmethode [7].

Rational begründen lässt sich der Einsatz von Antikonvulsiva durch Hinweise darauf, dass „Kindling" bei der Entstehung von Entzugssyndromen eine entscheidende Rolle spielt [8]. Vielen Entzugssymptomen liegen Modulationen des glutaminergen und GABAergen Systems zu Grunde. „Kindling" und auch der Prozess des Lernens werden in diesem Zusammenhang als Phänomene beschrieben, denen gemeinsame neuronale Strukturen und neurophysiologische Prozesse zu Grunde liegen. Jedes dieser Phänomene kann durch intermittierende Verstärkung, wie zum Beispiel die Gabe suchterzeugender Substanzen, gefördert werden. Es konnte gezeigt werden, dass NMDA-Antagonisten die Entwicklung von Phänomenen wie „Kindling" oder Lernen verhindern oder verlangsamen können [9, 10, 11]. Antagonisten exzitatorischer Aminosäuren verzögern die Entwicklung von Morphintoleranz und -abhängigkeit in präklinischen Studien [12-16]. Es gibt Studien, die zeigen, dass AMPA- und NMDA-Rezeptorantagonisten Symptome des Opiat-Entzuges mildern können [4, 16]. Ein weiteres Argument für den Einsatz von Antikonvulsiva bei Abhängigkeitserkrankungen ist die hohe Komorbidität zwischen Substanzabusus und anderen psychischen Erkrankungen. Antikonvulsiva sind wirksam bei der Behandlung von bipolaren Störungen [17-19], psychotischen Störungen [20], Essstörungen [21] und Angststörungen [22, 23].

Antikonvulsiva beim Benzodiazepin-Entzug

In der verfügbaren Literatur wird das langsame Ausschleichen von Benzodiazepinen als Methode der Wahl zum Benzodiazepin-Entzug empfohlen [23, 24]. Diese Methode bedingt eine konstante Motivation des Patienten. Eine Vielzahl von Studien untersuchen adjuvante Medikationen, um den Benzodiazepin-Entzug zu erleichtern. Neben Beta-Blockern, Serotonin-Rezeptor-Blockern (Ondansetron) und verschiedenen Antidepressiva werden zunehmend auch Antikonvulsiva zur Unterstützung eines schnelleren und sichereren Benzodiazepin-Entzuges untersucht.

Die vorliegenden Studien unterscheiden sich durch zwei grundlegend verschiedene Behandlungsansätze: Es gibt Studien, im Rahmen derer Benzodiazepine langsam ausgeschlichen wurden und Antikonvulsiva ergänzend verabreicht wurden, um das Ausschleichen der Benzodiazepine zu erleichtern und zu beschleunigen. Andere Studien untersuchen das abrupte Absetzen von Benzodiazepinen und das Behandeln von auftretenden Entzugssymptomen mit Antikonvulsiva.

Carbamazepin

Auf der Basis einiger ermutigender präklinischer Studien [25] und Case-Reports, im Rahmen derer gezeigt werden konnte, dass das Benzodiazepin-Entzugssyndrom durch Carbamazepin gelindert werden kann [26, 27], wurden verschiedene offene Studien [28-30] und drei doppelblind Placebo-kontrollierte Studien [31-33] publiziert, in denen die Wirksamkeit von Carbamazepin nachgewiesen werden konnte.

Valproat

Trotz ermutigender Case-Reports [34, 35] konnte in der verfügbaren Placebo-kontrollierten Studie [36] die Wirksamkeit von Valproat bei der Behandlung der Benzodiazepin-Abhängigkeit nicht nachgewiesen werden.

Gabapentin

Bis auf einige Case-Reports [37] liegen keine Studien bezüglich der Wirksamkeit von Gabapentin beim Benzodiazepin-Entzug vor.

Topiramat

Es gibt einen positiven Case-Report [38] über den Einsatz von Topiramat beim Entzug eines polytoxykomanen Patienten unter Methadon-Substitution.

Antikonvulsiva beim Alkohol-Entzug

Obwohl Benzodiazepine nach wie vor die am häufigsten eingesetzte Substanzklasse zur Behandlung des Alkohol-Entzugssyndromes sind, werden Antikonvulsiva seit über 20 Jahren zu dieser Indikation untersucht und angewandt.

Carbamazepin

Der antikonvulsive Effekt von Carbamazepin während des Alkoholentzuges wurde bereits früh erkannt [39, 40] und ermutigte zur Evaluation der Substanz zur Behandlung des eigentlichen Alkoholentzugssyndroms. In präklinischen Studien konnte gezeigt werden, dass Carbamazepin Alkoholentzugssymptome bei Ratten lindert [41] und die Toleranzentwicklung an den hypnotischen Effekt des Alkohols verhindert. Stuppaeck et al. [42] konnten in einer offenen Studie an 19 ambulanten und 19 stationären Patienten nachweisen, dass Carbamazepin die Symptome des Alkoholentzugs in beiden Gruppen lindert. In einer Placebo-kontrollierten Studie konnten Bjorkvist et al. [43] zeigen, dass Carbamazepin zur Behandlung des Alkoholentzuges, insbesondere bezüglich entzugsassoziierter Schlafstörungen, wirksam ist. Es liegen verschiedene randomisierte Doppelblindstudien vor, in denen Carbamazepin mit Oxazepam und Lorazepam beim Alkoholentzug verglichen wurde. In einer 7-tägigen Doppelblindstudie an 66 Patienten von Malcolm et al. [44] zeigten Carbamazepin und Oxazepam eine vergleichbare Wirkung bezüglich der Behandlung des Alkohol-Entzugssyndroms. In einer kürzlich veröffentlichten Studie verglichen Malcolm et al. [45] die Wirksamkeit von Lorazepam und Carbamazepin beim Alkoholentzug von 136 ambulanten Patienten. Sie konnten eine Überlegenheit von Carbamazepin bezüglich des Verhinderns von Rückfällen, insbesondere bei Patienten mit einer Vorgeschichte von vielen frustranen Entzügen belegen. In einer weiteren Studie [46] der gleichen Arbeitsgruppe zeigte sich Carbamazepin wirksamer als Lorazepam bezüglich der Reduktion von Ängstlichkeit und der Verbesserung des Schlafes.

Darüber hinaus existieren vielversprechende Publikationen über eine vorbeugende Wirkung von Carbamazepin bezüglich starkem Trinken [45, 47].

Valproat

In präklinischen Studien konnte die Wirksamkeit von Valproat zur Verhinderung von Krampfanfällen beim Alkohol-Entzug, zur Linderung von Entzugssymptomen sowie zur Reduktion des Alkoholkonsums bei alkoholabhängigen Nagetieren gezeigt werden [48]. Valproat wurde bezüglich der Behandlung des Alkohol-Entzugssyndroms in verschiedenen offenen Studien [49-52] sowie in randomisierten doppelblind Placebo-kontrollierten Studien [53, 54, 55] untersucht und zeigte sich als wirksame Substanz. Die Wirksamkeit von Valproat zur Rückfallprophylaxe, wie sie in einem Case-Report [56] vermutet wurde, konnte bislang jedoch nicht nachgewiesen werden.

Andere Antikonvulsiva

Während Phenytoin sich in mehreren Studien als unwirksam zur Behandlung von Alkohol-Entzugssymptomen zeigte [57 - 59], scheinen andere Antikonvulsiva bezüglich dieser Indikation vielversprechend zu sein. Gabapentin konnte im Tierversuch zeigen, dass es sowohl Krampfanfälle im Alkoholentzug als auch weitere Entzugssymptome positiv beeinflusst [60]. Es gibt Untersuchungen bezüglich Gabapentin in Monotherapie [61, 62], als Add-On zu Clomethiazol [63], und einen Bericht über eine schlafanstossende Wirkung von Gabapentin im Rahmen des Alkohol-Entzuges [64]. Eine Placebo-kontrollierte Studie von Myrick et al. konnte 2007 jedoch keine Überlegenheit von Gabapentin bezüglich Craving und Konsum belegen [65]. Chatterjee et al. [66] berichten von einem Patienten mit Zwangsstörung und komorbider Alkoholabhängigkeit, der Gabapentin als Augmentation seiner antidepressiven Medikation erhielt. Etwa drei Wochen nach Beginn mit Gabapentin stoppte er den Alkoholkonsum ohne Auftreten von Entzugssymptomen oder „Craving“.

Antikonvulsiva bei Kokain-Abhängigen

Die Analyse der Literatur bezüglich des Einsatzes von Antikonvulsiva beim Kokain-Entzug ist schwieriger als beim Entzug von anderen Substanzen. Da es im Rahmen des Kokain-Entzuges weitaus seltener zu starken körperlichen Symptomen kommt als bei anderen Substanzen, liegen aktuell keine Studien vor, in denen der Einsatz von Antikonvulsiva zur Reduktion des Kokain-Entzugssyndroms untersucht wurde. Wohl aber gibt es Studien, in denen der Einfluss von Antikonvulsiva auf Substanzkonsum, Rückfallprophylaxe und „Craving“ untersucht wird. Einige Studien konnten zeigen, dass Carbamazepin den Konsum von Kokain reduzieren kann [67 - 69], andere Studien konnten keine signifikante Überlegenheit von Carbamazepin im Vergleich zu Placebo beziehungsweise Desipramin zeigen [70 - 72]. Be-

züglich des Einsatzes von Gabapentin gibt es einige Case-Reports [7] und eine offene Studie [73], in denen ein positiver Effekt von Gabapentin beschrieben wird. Darüber hinaus gibt es Hinweise auf die Wirksamkeit von Valproat [19], Lamotrigin [18] und Phenytoin, die noch in kontrollierten Studien überprüft werden müssen.

Antikonvulsiva beim Opiat-Entzug

Während Antikonvulsiva eine gut validierte Alternative zur Behandlung beim Alkohol- und Benzodiazepin-Entzug darstellen und der Einsatz von Antikonvulsiva bei Kokain-Abhängigen zumindest gut untersucht wurde, ist die aktuelle Datenlage bezüglich einer Wirksamkeit beim Opiat-Entzug äusserst schwach. Es gibt präklinische Hinweise auf positive Effekte von Lamotrigin beim Morphin-Entzug [74], die sich bislang in einer Studie nicht bestätigen liessen [75]. In zwei Untersuchungen konnte eine gewisse Wirksamkeit von Carbamazepin gezeigt werden [26, 76], auf Grund des Risikos von allergischen Syndromen wie dem Stevens-Johnson-Syndrom unter Carbamazepin, die möglicherweise bei Drogenpatienten gehäuft auftreten [77], ist dessen Einsatzmöglichkeit aber limitiert. Unter den verfügbaren Antikonvulsiva scheint Topiramat aktuell die vielversprechendste Substanz zu sein. Durch seinen AMPA-Antagonismus ist es möglicherweise nicht nur zur Behandlung des akuten Opiat-Entzuges geeignet, wie in einigen Untersuchungen gezeigt werden konnte [78, 79], sondern auch als präventive Behandlung wirksam. Zu dieser Fragestellung fehlen jedoch aktuell noch die Daten.

Anmerkungen:
Teile dieser Übersicht wurden aus Referenz 81 entnommen.

Referenzen

1. *Hoffman PL, Tabakoff B. Alcohol dependence: a commentary on mechanisms. Alcohol Alcohol 1996; 31: 333-340*
2. *Harris JT, Roache JD, Thornton JE. A role for valproate in the treatment of sedative-hypnotic withdrawal and for relapse prevention. Alcohol Alcohol 2000; 35: 319-323*
3. *Sevarino KA, Oliveto A, Kosten TR. Neurobiological adaptations to psychostimulants and opiates as a basis of treatment development. Ann NY Acad Sci 2000; 909: 51-87*
4. *Rasmussen K. The role of the locus coeruleus and N-methyl-D-aspartic acid (NMDA) and AMPA receptors in opiate withdrawal. Neuropsychopharmacol 1995; 13: 295-300*
5. *American Psychiatric Association. Practice guideline for the treatment of patients with substance use disorders: Alcohol, cocaine, opioids. Am J Psychiatr 1995; 152*
6. *Sullivan G, Davis S. Is carbamazepine a potential drug of abuse? J Psychopharmacol 1997; 11: 93-94*
7. *Markowitz JS, Finkenbine R, Myrick H et al. Gabapentin abuse in a cocaine user: implications for treatment? J Clin Psychopharmacol 1997; 17: 423-424*
8. *Halikas JA, Kuhn KL. A possible neurophysiological basis of cocaine craving. Ann Clin Psychiatry 1990; 2: 79-83*
9. *Dingledine R, McBain CJ, McNamara JO. Excitatory amino acid receptors in epilepsy. Trends Pharmacol Sci 1990; 11: 334-338*
10. *Hyman SE, Malenka RC, Nestler EJ. Neural mechanisms of addiction: The role of reward-related learning and memory. Ann Rev Neurosci 2006; 29:565-598*
11. *Escobar ML, Alcocer I, Bermudez-Rattoni F. In vivo effects of intracortical administration of NMDA and metabotropic glutamate receptors antagonists on neocortical long-term potentiation and conditioned taste aversion. Behav Brain Res 2002; 129: 101-106*
12. *Trujillo KA, Akil H. Excitatory amino acids and drugs of abuse: a role for N-methyl-D-aspartate receptors in drug tolerance, sensitization and physical dependence. Drug Alcohol Depend 1995; 38: 139-154*
13. *Bisaga A, Comer SD, Ward AS et al. The NMDA antagonist memantine attenuates the expression of opioid physical dependence in humans. Psychopharmacol 2001; 157: 1-10*
14. *Tsai GM, Coyle JTM. The role of glutamatergic neurotransmission in the pathophysiology of alcoholism. Ann Rev Med 1998; 49: 173-184*
15. *Wolf ME. The role of excitatory amino acids in behavioral sensitization to psychomotor stimulants. Prog Neurobiol 1998; 54: 679-720*
16. *Jackson A, Mead AN, Stephens DN. Behavioural effects of alpha-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionate-receptor antagonists and their relevance to substance abuse. Pharmacol Ther 2000; 88: 59-76*
17. *Brambilla P, Barale F, Soares JC. Perspectives on the use of anticonvulsants in the treatment of bipolar disorder. Int J Neuropsychopharmacol 2001; 4: 421-446*
18. *Brown ES, Perantie DC, Dhanani N et al. Lamotrigine for bipolar disorder and comorbid cocaine dependence: A replication and extension study. J Affect Dis 2006; 93: 219-222*
19. *Salloum IM, Douaihy A, Cornelius JR et al. Divalproex utility in bipolar disorder with co-occurring cocaine dependance: A pilot study. Addict Behav 2007; 32: 410-415*
20. *Winterer G, Hermann WM. Valproate and the symptomatic treatment of schizophrenia spectrum patients. Pharmacopsychiatry 2000; 33: 182-188*
21. *Malhotra S, McElroy SL. Medical management of obesity associated with mental disorders. J Clin Psychiatry 2002; 63(Suppl 4): 24-32*
22. *Berlant J, Van Kammen DP. Open-label topiramate as primary or adjunctive therapy in chronic civilian posttraumatic stress disorder: a preliminary report. J Clin Psychiatry 2002; 63: 15-20*
23. *Hertzberg MA, Butterfield MI, Feldman ME et al. A preliminary study of lamotrigine for the treatment of posttraumatic stress disorder. Biol Psychiatry 1999; 45: 1226-1229*
24. *Péturson H. The benzodiazepine withdrawal syndrome. Addiction 1994; 89: 1455-1459*
25. *Martijena ID, Lacerra C, Molina VA. Carbamazepine normalizes the altered behavioral and neurochemical response to stress in benzodiazepine-withdrawn rats. Eur J Pharmacol 1997; 330: 101-108*
26. *Klein E, Uhde TW, Post RM. Preliminary evidence for the utility of carbamazepine in alprazolam withdrawal. Am J Psychiatry 1986; 143: 235-236*
27. *Swantek SS, Grossberg GT, Neppe VM et al. The use of carbamazepine to treat benzodiazepine withdrawal in a geriatric population. J Geriatr Psychiatr Neurol 1991; 4: 106-109*

28. Garcia-Borreguero D, Bronisch T, Apelt S et al. Treatment of benzodiazepine withdrawal symptoms with carbamazepine. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 1991; 241: 145-150
29. Ries RK, Roy-Byrne PP, Ward NG et al. Carbamazepine treatment for benzodiazepine withdrawal. Am J Psychiatry 1989; 146: 536-537
30. Kaendler SH, Volk S, Pflug B. Benzodiazepinentzug mit Carbamazepin. Der Nervenarzt 1996; 67: 381-386
31. Schweizer E, Rickels K, Case WG, Greenblatt DJ. Carbamazepine treatment in patients discontinuing long-term benzodiazepine therapy. Arch Gen Psychiatr 1991; 48: 448-452
32. Di Costanzo E, Rovea A. La profilassi della sindrome di astinenza da benzodiazepine nell'anziano: l'efficacia della carbamazepina. Uno studio in doppio cieco con placebo. Minerva Psichiatrica 1992; 33: 301-304
33. Klein E, Colin V, Stolk J, Lenox RH. Alprazolam withdrawal in patients with panic disorder and generalized anxiety disorder: vulnerability and effect of carbamazepine. Am J Psychiatry 1994; 151: 1760-1766
34. Apelt S, Emrich HM. Sodium valproate in benzodiazepine withdrawal. Am J Psychiatr 1990; 147: 950-951
35. McElroy SL, Keck PE Jr, Lawrence JM. Treatment of panic disorder and benzodiazepine withdrawal with valproate. J Neuropsychiatr Clin Neurosci 1991; 3: 232-233
36. Rickels K, Schweizer E, Garcia EF et al. Trazodone and valproate in patients discontinuing long-term benzodiazepine therapy: effects on withdrawal symptoms and taper outcome. Psychopharmacol 1999; 141: 1-5
37. Crockford D, White WD, Campbell B. Gabapentin use in benzodiazepine dependence and detoxification. Can J Psychiatry 2001; 46: 287
38. Cheseaux M, Monnat M, Zullino DF. Topiramate in benzodiazepine withdrawal. Hum Psychopharmacol 2003; 18: 375-377
39. Sternebring B, Holm R, Wadstein J. Reduction in early alcohol abstinence fits by administration of carbamazepine syrup instead of tablets. Eur J Clin Pharmacol 1983; 24: 611-613
40. Chu NS. Carbamazepine: prevention of alcohol withdrawal seizures. Neurology 1979; 29: 1397-1401
41. Strzelec JS, Czarnecka E. Influence of clonazepam and carbamazepine on alcohol withdrawal syndrome, preference and development of tolerance to ethanol in rats. Pol J Pharmacol 2001; 53: 117-124
42. Stuppaeck CH, Barnas C, Hackenberg K et al. Carbamazepine monotherapy in the treatment of alcohol withdrawal. Int Clin Psychopharmacol 1990; 5: 273-278
43. Bjorkqvist SE, Isohanni M, Makela R, Malinen L. Ambulant treatment of alcohol withdrawal symptoms with carbamazepine: a formal multicentre double-blind comparison with placebo. Acta Psychiatr Scand 1976; 53: 333-342
44. Malcolm R, Ballenger JC, Sturgis ET, Anton R. Double-blind controlled trial comparing carbamazepine to oxazepam treatment of alcohol withdrawal. Am J Psychiatr 1989; 146: 617-621
45. Malcolm R, Myrick H, Roberts J et al. The effects of carbamazepine and lorazepam on single versus multiple previous alcohol withdrawals in an outpatient randomized trial. J Gen Intern Med 2002; 17: 349-355
46. Malcolm R, Myrick H, Roberts J et al. The differential effects of medication on mood, sleep disturbance, and work ability in outpatient alcohol detoxification. Am J Addict 2002; 11: 141-150
47. Mueller TI, Stout RL, Rudden S et al. A double-blind, placebo-controlled pilot study of carbamazepine for the treatment of alcohol dependence. Alcohol: Clin Exptl Res 1997; 21: 86-92
48. Gardell LR, Whalen CA, Chambers MD et al. Valproate reduces intake of alcoholic beverage among rats. Behav Pharmacol 1998; 9: 683-689
49. Myrick H, Brady KT, Malcolm R. Divalproex in the treatment of alcohol withdrawal. Am J Drug Alcohol Abuse 2000; 26: 155-160
50. Rosenthal RN, Perkel C, Singh P et al. A pilot open randomized trial of valproate and phenobarbital in the treatment of acute alcohol withdrawal. Am J Addict 1998; 7: 189-197
51. Longo LP, Campbell T, Hubatch S. Divalproex sodium (Depakote) for alcohol withdrawal and relapse prevention. J Addict Dis 2002; 21: 55-64
52. Lambie DG, Johnson RH, Vijayasenan ME, Whiteside EA. Sodium valproate in the treatment of the alcohol withdrawal syndrome. Aust NZ J Psychiatr 1980; 14: 213-215
53. Hillbom M, Tokola R, Kuusela V et al. Prevention of alcohol withdrawal seizures with carbamazepine and valproic acid. Alcohol 1989; 6: 223-226
54. Reoux JP, Saxon AJ, Malte CA et al. Divalproex sodium in alcohol withdrawal: a randomized double-blind placebo-controlled clinical trial. Alcohol: Clin Exptl Res 2001; 25: 1324-1329
55. Brady KT, Myrick H, Henderson S, Coffey SF. The use of divalproex in alcohol relapse prevention: a pilot study. Drug Alcohol Depend 2002; 67: 323-330
56. Longo LP. Divalproex sodium for alcohol withdrawal and relapse prevention: a case report. J Clin Psychiatr 2000; 61: 947-948
57. Saitz R, Friedman LS, Mayo-Smith MF. Alcohol withdrawal: a nationwide survey of inpatient treatment practices. J Gen Intern Med 1995; 10: 479-487
58. Knoll B, Haefeli WE, Ladewig D, Stohler R. Early recurrence of withdrawal symptoms under phenytoin and chronic alcohol use. Pharmacopsychiatry 1997; 30: 72-73
59. Rathlev NK, D'Onofrio G, Fish SS et al. The lack of efficacy of phenytoin in the prevention of recurrent alcohol-related seizures. Ann Emerg Med 1994; 23: 513-518
60. Watson WP, Robinson E, Little HJ. The novel anticonvulsant, gabapentin, protects against both convulsant and anxiogenic aspects of the ethanol withdrawal syndrome. Neuropharmacol 1997; 36: 1369-1375
61. Myrick H, Malcolm R, Brady KT. Gabapentin treatment of alcohol withdrawal. Am J Psychiatr 1998; 155: 1626
62. Bozikas V, Petrikis P, Gamvrula K et al. Treatment of alcohol withdrawal with gabapentin. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 2002; 26: 197-199
63. Bonnet U, Banger M, Leweke FM et al. Treatment of alcohol withdrawal syndrome with gabapentin. Pharmacopsychiatr 1999; 32: 107-109
64. Karam-Hage M, Brower KJ. Gabapentin treatment for insomnia associated with alcohol dependence. Am J Psychiatry 2000; 157: 151
65. Myrick H, Anton R, Voronin K et al. A double-blind evaluation of gabapentin on alcohol effects and drinking in a clinical laboratory paradigm. Alcohol Clin Exp Res 2007; 31: 221-227
66. Chatterjee CR, Ringold AL. a case report of reduction in alcohol craving and protection against alcohol withdrawal by gabapentin. J Clin Psychiatr 1999; 60: 617
67. Kuhn KL, Halikas JA, Kemp KD. Carbamazepine treatment of cocaine dependence in methadone maintenance patients with dual opiate-cocaine addiction. NIDA Res Monogr 1989; 95: 316-317
68. Halikas JA, Kuhn KL, Crea FS et al. Treatment of crack cocaine use with carbamazepine. Am J Drug Alcohol Abuse 1992; 18: 45-56
69. Halikas JA, Crosby RD, Pearson VL, Graves NM. A randomized double-blind study of carbamazepine in the treatment of cocaine abuse. Clin Pharmacol Ther 1997; 62: 89-105
70. Campbell JL, Thomas HM, Gabrielli W et al. Impact of desipramine or carbamazepine on patient retention in outpatient cocaine treatment: preliminary findings. J Addict Dis 1994; 13: 191-199

71. Cornish JW, Maany I, Fudala PJ et al. Carbamazepine treatment for cocaine dependence. Drug Alcohol Depend 1995; 38: 221-227
72. Kranzler HR, Bauer LO, Hersh D, Klinghoffer V. Carbamazepine treatment of cocaine dependence: a placebo-controlled trial. Drug Alcohol Depend 1995; 38: 203-211
73. Myrick H, Henderson S, Brady KT, Malcolm R. Gabapentin in the treatment of cocaine dependence: a case series. J Clin Psychiatry 2001; 62: 19-23
74. Lizasoain I, Leza JC, Cuellar B et al. Inhibition of morphine withdrawal by lamotrigine: involvement of nitric oxide. Eur J Pharmacol 1996; 299: 41-45
75. Rosen MI, Rowland Pearsall H, Kosten R. The effect of lamotrigine on naloxone-precipitated opiate withdrawal. Drug Alcohol Depend 1998; 52:173-176.
76. Bertschy G, Bryois C, Bondolfi G et al. The association carbamazepine-mianserin in opiate withdrawal: a double blind pilot study versus clonidine. Pharmacol Res 1997; 35: 451-456
77. Petter G, Haustein UF. Stevens-Johnson syndrome mit Übergang in eine toxisch-epidermale Nekrolyse nach Carbamazepin-Einnahme, Heroin- und Alkoholabusus. Hautarzt 1999; 50: 884-888
78. Zullino DF, Kolly S, Krenz S et al. Les nouveaux médicaments dans la prise en charge des addictions. In: Guffens JM (ed): Colloques THS 5. Paris: Frison-Roche, 2002: 260-265
79. Zullino DF, Cottier AC, Besson J. Topiramate in opiate withdrawal. Prog Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiatr 2002; 26: 1221-1223

Korrespondenzadresse:
Prof. Dr. med. Erich Seifritz
Ärztlicher Direktor
Psychiatrische Privatklinik
Sanatorium Kilchberg
Alte Landstrasse 70 - 84
CH 8802 Kilchberg
Tel. 0041 44 7164250
Fax 0041 44 7164343
e.seifritz@sanatorium-kilchberg.ch

Jürgen Drewe,
Abteilung für Klinische Pharmakologie & Toxikologie, Universitätsklinik Basel

Zusammenfassung

Non-Adherence ist in der antiepileptischen Langzeit-Therapie von grosser Bedeutung. Sie kann zu einem Wirkungsverlust der medikamentösen Therapie führen. Eine verschlechterte Anfallskontrolle kann zu einer erhöhten Morbidität des Patienten (kognitive Störungen, medizinische Komplikation und psychosoziale Beeinträchtigungen) führen und erhöht die Kosten für das Gesundheitssystem.

Die Gründe für eine Non-Adherence sind komplex. Einige dieser Gründe werden genannt und Messinstrumente für die Einschätzung der Adherence werden dargestellt und diskutiert.

Für die Verbesserung der Adherence zentral sind die Anerkennung der Krankheit durch den Patienten sowie die Verbesserung seiner Kenntnisse über seine Krankheit, ihre Konsequenzen für sein Leben und Behandlungsmöglichkeiten der Krankheit. Dies erfordert eine intensive Kommunikation zwischen Arzt und Patient und wenn nötig den Einsatz spezieller psychoedukativer Programme. Zusätzliche Betreuungsnetzwerke können für spezielle Patientengruppen (Kinder, alte Patienten) sinnvoll sein.

Der Arzt kann mit seiner Therapiewahl die Adherence dadurch positiv beeinflussen, dass er die Therapie auswählt, die keine oder nur geringe unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAWs) oder Interaktionen erzeugt. Das Therapieschema sollte so einfach wie möglich gehalten werden. Die Anzahl der Medikamente und Medikamentendosen sollte so niedrig wie nötig gehalten werden, dazu sollten wenn möglich Retard-Präparate oder auch transdermale Systeme eingesetzt werden.

Epileptologie 2008; 25: 92 – 97

Schlüsselwörter: Compliance, Adherence, Adherence-Messung

Compliance | Adherence and Epilepsy

Non-Adherence is of great importance in the antiepileptic long-term therapy. It can lead to a loss of effect of the drug therapy. This may result in an impaired seizure control that can lead to increased morbidity of the patient (cognitive disturbance, medical complication and psychosocial impairment) and costs for the health care system.

Reasons for non-adherence are complex. Some of these are mentioned and instruments for the assessment of adherence are described and discussed.

Essential for the improvement of adherence is the acceptation of the disease by the patient, as well as the enhancement of his knowledge of his disease, its consequences for his life and of the options of treatment. This requires an intensive communication between physician and patient and if necessary the use of special psychoeducative programmes. Additional care networks may be useful for special patient populations (children, elderly patients).

The physician can improve adherence by his choice of therapeutics by using that drug with no or minimal adverse effects and interactions in the particular patient. The therapeutic regime should be kept as simple as possible. The number of drugs and the number of drug doses should be kept as small as possible. If applicable, retard formulation or transdermal patches should be applied.

Key words: Compliance, adherence, adherence assessment

Compliance | adhérence et épilepsie

La non-adhérence pèse lourd dans le traitement antiépileptique au long cours. Elle peut diminuer l'efficacité de la thérapie médicamenteuse. Le contrôle moins efficace des crises peut exacerber la morbidité du patient (troubles cognitifs, complications médicales et entraves psychosociales) et générer un surcroît de coûts de santé.

Les raisons d'une non-adhérence sont complexes. L'article met en exergue certaines de ces raisons et fait une présentation commentée d'instruments de mesure servant à évaluer l'adhérence.

Pour améliorer l'adhérence, il est essentiel que le patient accepte sa maladie, qu'il la connaisse bien, qu'il sache quelles sont les conséquences pour sa vie future et quelles sont les options thérapeutiques disponibles. Un dialogue intense doit s'instaurer à cet effet entre le médecin et son patient, étayé au besoin par le recours à des programmes psycho-éducatifs spéciaux. Des réseaux de prise en charge parallèle peuvent s'avérer utiles pour des groupes de patients particuliers (enfants, patients âgés).

Par ses choix thérapeutiques, le médecin peut influencer l'adhérence positivement en optant par exemple

pour des traitements sans ou avec très peu d'effets secondaires médicamenteux (ESM). Le schéma thérapeutique devra être aussi simple que possible et n'utiliser que le strict minimum nécessaire de médicaments avec des dosages aussi faibles que possibles, les produits à effet retard ou les systèmes transdermiques étant à préférer quand l'option existe.

Mots clés: compliance, adhérence, mesure de l'adhérence

Einleitung

Eine medikamentöse Therapie kann nur dann eine mögliche Wirksamkeit entfalten, wenn die Patienten die vom Arzt verschriebenen Medikamente auch in der verordneten Weise (Dosis, zeitliches Einnahmeschema) einnehmen. Eine verordnungsgemässe Medikamenten-Einnahme wird als Compliance oder auch Adherence bezeichnet. Dass insbesondere bei einer chronischen Therapie von einer vollständigen Compliance oder Adherence nicht ausgegangen werden kann, ist zunehmend allgemeines Wissen in der Medizin.

Obwohl sowohl der Begriff Compliance als auch der Begriff Adherence beide die verordnungsgemässe Medikamenteneinnahme beschreiben, unterscheiden sie sich doch in ihrer Sichtweise: Compliance repräsentiert einen direktiveren, paternalistischen Ansatz, der das strikte, passive Befolgen der ärztlichen Anweisungen beinhaltet. Weniger direktiv ist der Begriff der Adherence. Dieser sieht die verordnungsgemässe Medikamenteneinnahme als das Ergebnis verschiedener Faktoren, die ausdrücklich den Patienten und den behandelnden Arzt und ihre Interaktion in dem Entscheidungsprozess (therapeutische Allianz oder Vertrag) einschliessen [1, 2]. Aufgrund der umfassenderen Sichtweise wird im Folgenden der Begriff der Adherence respektive der Non-Adherence (wenn keine Adherence vorliegt) verwendet.

Wie kann die Adherence gemessen werden?

Adherence von Patienten ist schwer zu messen. Sie wird teilweise als dichotom (entweder vorhanden oder nicht vorhanden) angegeben, wobei unterschiedliche Definitionen (Schwellenwerte) der Adherence zugrunde gelegt werden, zum Beispiel werden 70 %, 80 % oder 90 % der Tage mit korrekter Medikamenteneinnahme vorausgesetzt. Hierbei wird in der Regel nur die Tatsache der Medikamenteneinnahme berücksichtigt, nicht aber, ob die Einnahme auch in einem hinreichend engen Zeitabstand zum geplanten Einnahmezeitpunkt stattfand. Andererseits kann die Adherence sogar Werte über 100 % annehmen, wenn eine höhere Anzahl an Einnahmen als verordnet vorgenommen wurde.

Wie kann die Adherence bestimmt werden?

a) Befragungen der Patienten
Befragungen der Patienten hinsichtlich ihrer Medikamenteneinnahme sind sehr unzuverlässig und ergeben in der Regel optimistischere Schätzungen der Adherence. Patienten tendieren dazu, ihre eigene Adherence retrospektiv als besser einzuschätzen, als sie in Wirklichkeit war [3]. Ausserdem haben sie häufig Hemmungen, dem Arzt gegenüber einzugestehen, sich nicht an dessen Verordnung gehalten zu haben. Ein geeignetes Hilfsmittel für die Erfassung der Selbsteinschätzung des Patienten zu seinem Einnahmeverhalten und die Frage nach benutzten Hilfsmitteln ist der standardisierte „PESOS“-Fragebogen [4, 5].

b) Zählung der übriggebliebenen Medikamente
Dies ist eine sehr unsichere Methode. Sie beweist zwar Non-Adherence, wenn mehr Dosen zurückgegeben werden als bei Adherence möglich ist, aber Adherence kann nicht bewiesen werden. Eine Manipulation ist leicht möglich.

c) Überprüfung der eingelösten Rezepte
Unter Studienbedingungen möglich, ist aber selbst im positiven Falle kein Beweis der Adherence.

d) Medikamentenspiegel-Bestimmungen
Die Messung der Medikamenten-Konzentration der Antiepileptika (AE) ist ebenfalls nur eingeschränkt als Messmethode der Adherence und der Therapiekontrolle zu verwenden [6]. Eine Einzelbestimmung ist zum Nachweis einer Non-Adherence nicht tauglich, es sei denn, die gemessene Medikamentenkonzentration ist sehr niedrig oder Null. Ein Unterschied von mehr als dem Faktor 2 zwischen zwei Konzentrationsbestimmungen (Fusspunktbestimmungen) ist verdächtig für eine Non-Adherence [7], wobei andererseits geringe Unterschiede zwischen zwei Blutbestimmungen im Gegenzug keine Adherence beweisen. Dieses gilt auch wegen des Phänomens der „white coat adherence“, einer verbesserten Einnahme in den Tagen unmittelbar vor dem nächsten Arztbesuch [2, 8, 9]. Da die Beziehung der Medikamentenkonzentrationen zum Effekt nicht für alle AE etabliert ist [6], schränkt dies zusätzlich die Möglichkeit des Arztes ein, mit Hilfe von Blutspiegelmessungen die Therapie zu optimieren [10]. Eine Folge dieser Unsicherheiten kann eine bei ausbleibendem Behandlungserfolg tendenziell inadäquate Dosiserhöhung und eine erhöhte Rate an unerwünschten Arzneimittelwirkungen sein. Gute Ergebnisse der Medikamentenspiegel-Messungen für die Therapieoptimierung sind für verschiedene AE dokumentiert [6].

e) Elektronisches Einnahmemonitoring
Als Goldstandard der Messung der Adherence wird

häufig das elektronische Einnahmemonitoring („medication event monitoring system“, MEMS; Firma AARDEX, Schweiz, www.aardexgroup.com) verwendet. Bei dieser indirekten Methode zur Messung der Adherence werden die Medikamente in verschlossenen Behältern abgegeben, deren Deckel Tag und Zeit des Öffnens registrieren. Dies ist die genaueste Methode der Messung der Adherence, aber aufgrund der damit verbundenen Kosten nur für klinische Studien und nicht für die Praxis geeignet. Auch diese Methode kann aber eine Adherence nicht beweisen: Patienten können schliesslich Medikamente entnehmen ohne sie einzunehmen.

f) Kontrollierte Einnahme
Bei der kontrollierten Einnahme wird die Medikamenteneinnahme direkt beobachtet (Einnahme unter Sichtkontrolle). Diese Methode ist sehr sicher, aber kann nur in klinischen Studien eingesetzt werden und ist für den Praxisgebrauch ungeeignet.

g) Einnahmetagebuch
Kein gutes Instrument zur Messung der Adherence, kann aber möglicherweise bei geeigneten Patienten die Adherence verbessern.

h) Monitoring des klinischen Behandlungserfolges
Ist nur ein indirekter Hinweis auf eine gute Adherence. Kann insbesondere bei episodischen Erkrankungen auch durch andere Faktoren bedingt sein.

Tabelle 1: Faktoren, die die Adherence verschlechtern

Adherence-vermindernde Faktoren

Art der Erkrankung
- Chronische Erkrankung
- Geringe, akute Krankheitssymptome
- Asymptomatische Erkrankung

Medikamenten-bezogene Gründe
- Viele unterschiedliche Medikamente resp. -Dosen
- Komplizierte Einnahme-Schemata
- Unerwünschte Arzneimittelwirkungen
- Interaktionen

Patienten-bezogene Gründe
- Persönlichkeitsstörung, Depression
- Mangelnde Krankheitseinsicht (Negierung)
- Mangelndes Verständnis der Medikamentenwirkung
- Mangelndes Vertrauen in die Behandlung
- Unzureichendes Betreuungsnetzwerk (Kinder, alte Patienten)
- Nicht wahrgenommene Konsultationen

Arzt-Patienten Verhältnis
- Direktives Verhältnis
- Keine Thematisierung der Adherence und der Probleme der Arzneimitteleinnahme

Welches sind die untersuchten Faktoren, die eine Adherence verhindern?

Die Ursachen sind sehr komplex (siehe **Tabelle 1**):

In klinischen Studien ist die Adherence in der Regel um 80 % oder sogar höher. Diese guten Werte werden aber nur unter Studienbedingungen erzielt, bei denen Patienten eine sehr intensive Beachtung und Betreuung erfahren. Unter Praxisbedingungen ist die Adherence in der Regel tiefer. Benner et al. [11] konnten in einer retrospektiven Untersuchung bei 34'501 älteren Patienten zeigen, dass schon sechs Monate nach Behandlungsbeginn mit HMG-CoA Reduktase-Inhibitoren etwa 50 % der Patienten ihre Behandlung beendeten.

Gründe für eine unzureichende Adherence

In einer Review über 76 Studien, bei denen die Adherence im Rahmen von klinischen Studien mit Hilfe von MEMS bestimmt worden war, konnten Claxton et al. [12] zeigen, dass eine durchschnittliche Adherence im beobachteten Studienzeitraum von 71 % ± 17 % vorlag. Diese verminderte sich signifikant mit der Anzahl der verabreichten Dosen pro Tag von 79 % ± 14 %, wenn nur eine Dosis eingenommen wurde, und auf 51 % ± 20 %, wenn vier Dosen verabreicht wurden. Grosse Unterschiede wurden auch zwischen den verschiedenen therapeutischen Gebieten beobachtet. Die höchste Adherence wurde bei der zytostatischen Behandlung (mittlere Adherence von 80 %), die niedrigste bei der Behandlung der chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (51 %) beobachtet. Studien aus der Epileptologie [1, 9, 13] zeigten eine mittlere Adherence von 70 % (Spannweite von 46-88 %). In klinischen Studien erhalten Patienten eine erhöhte Aufmerksamkeit und Ansprache. Aus diesen Gründen ist zu erwarten, dass in der täglichen Praxis die Adherence tiefer ist als in den klinischen Studien.

a) Adherence und Überzeugungen des Patienten

Die Gründe für eine Non-Adherence sind vielfältig (siehe **Tabelle 1**). Sie umfassen Krankheits-, Medikamenten- und Patienten-bezogene Faktoren sowie Faktoren aus dem Arzt-Patienten-Verhältnis. Manche Patienten vergessen einfach, die Medikamente einzunehmen, obwohl sie motiviert sind. Epilepsie führt zum Teil per se zu kognitiven Störungen, was diesen Faktor noch verstärkt. Andere Patienten haben keine adäquaten Vorstellungen über den Krankheitsverlauf und die Wirkungsweise ihrer Medikation. Zum Beispiel missinterpretieren sie eine akute Anfallsfreiheit als Heilung ihrer

Krankheit und setzen eigenständig die Medikation ab. Bei Migräne-Patienten konnte gezeigt werden, dass neben Medikamenten-bezogenen Gründen auch die subjektive Vorstellung der Patienten über die Medikamentenwirkungen oder Nebenwirkungen eine wichtigere Rolle bei der Adherence bei der prophylaktischen Therapie spielt als sozio-demographische Faktoren [14]. Weitere Gründe sind das Leugnen und Anerkennen, dass sie eine Krankheit haben (insbesondere Jugendliche) und daher ihre Weigerung, Medikamente zu nehmen. Komplizierte Medikamenteneinnahme-Schemata reduzieren ebenfalls die Compliance [1].

Einer der wichtigsten Gründe für die Non-Adherence sind unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAWs).

Zu ähnlichen Ergebnissen hinsichtlich der Risikofaktoren für Non-Adherence kommen auch Buck et al. [15] bei der Befragung von 696 Patienten mit Epilepsie. In der univariaten Analyse konnte eine signifikante Assoziation demonstriert werden zwischen der Non-Adherence und dem Alter, dem Gefühl der Wirksamkeit der Medikation, dem Vorhandensein von UAWs der AE, der Regelmässigkeit des Arztbesuches wegen der epileptischen Erkrankung und der Einfachheit, mit dem behandelnden Arzt über die Erkrankung sprechen zu können. Starke Prädiktoren in der multivariaten Analyse für eine Non-Adherence waren das Gefühl, dass die AE teilweise oder überhaupt nicht wirksam seien, ferner ein jugendliches Alter sowie eine Monotherapie.

b) Adherence und soziodemographische Daten der Patienten

Asadi-Pooya untersuchte bei 181 Familien mit Kindern mit Epilepsie (mittleres Alter 7 ± 4,6 J) die Adherence und konnte zeigen, dass eine zufriedenstellende aufgrund von Befragung (Eltern/Patient) ermittelte Adherence bei etwa 72,4% der Patienten erreicht wurde [16]. Diese war nicht von der Etiologie, der Krankheitsdauer, dem Alter der Patienten oder dem Bildungsgrad der Eltern, dem Wohnort beeinflusst. Patienten mit einer schlechten Adherence hatten aber signifikant ältere Mütter, als die adhärenten Patienten. Ebenso sank mit steigender Familiengrösse die Adherence signifikant, was vermutlich beides auf ein schlechteres, die medikamentöse Therapie stützendes Betreuungsnetzwerk zurückzuführen ist.

Die Hauptgründe für die Non-Adherence waren in dieser Studie: unerwünschte Arzneimittel-Wirkungen (UAWs) (Benommenheit und gastrointestinale UAWs) bei 7,5 % der Gruppe der nicht-adhärenten Patienten. Der Rest (92,5 %) gab eine persönliche Entscheidung hinsichtlich der Vor- und Nachteile ihrer antiepileptischen Therapie an, oder sie negierten die Krankheit im Rahmen ihrer persönlichen Bewältigungsstrategie. Auch eine positive Familienanamnese mit Epilepsie („Gewöhnung“) verschlechterte die Adherence der Patienten. Patienten mit einer positiven Familienanamnese hatten signifikant öfter ein nicht-adhärentes Verhalten als die mit negativer Familienanamnese (32,8 vs 18,3 %). Auch die Auswahl der Medikamente hatte in dieser Untersuchung einen Einfluss auf die Adherence.

Bei jugendlichen Patienten mit neu entdeckter Epilepsie war die 1-Monats-Adherence bei etwa 79 % [17], wobei diese nur über den kurzen Zeitraum von einem Monat mit Hilfe des MEMS-Systems gemessen wurde. Während dieses Zeitraumes nahm die Adherence leicht aber kontinuierlich ab. Die Adherence war höher bei den Kindern, deren Eltern verheiratet waren und einen höheren sozioökonomischen Status hatten. Keine Korrelation war gefunden worden mit dem Geschlecht und Alter der Kinder, sowie dem Epilepsie-Typ, der verschriebenen Medikation, der Anfallshäufigkeit.

c) Behandlungsdauer und Anzahl der Medikamentendosen

Cramer et al. [18] zeigten durch Befragungen von 661 Patienten, dass die Anzahl der verschriebenen Dosen ein signifikanter Prädiktor für das Vergessen der Medikamenteneinnahme und für das Auftreten von epileptischen Anfällen nach Einnahmeunterbrechungen war: Non-Adherence wurde von 71 % der befragten Patienten, ein epileptischer Anfall unmittelbar nach einer Einnahmeunterbrechung wurde von den 45 % der Patienten angegeben. Weiterhin konnten die Autoren zeigen, dass jede Steigerung der Dosisfrequenz eine deutliche Steigerung der Non-Adherence-Rate bewirkte, und dass eine Einnahmedauer > 5 Jahre mit einer signifikant höheren Non-Adherence-Rate verknüpft war.

d) Auswahl der AE-Medikation

Vergleichende Erhebungen der Adherence-Rate für AE sind selten. Für einige neuere AE konnten Chung et al. [19] bei 479 Patienten zeigen, dass die Haltequote (Prozentsatz der Patienten, die die Therapie nach zwei Jahren noch fortgesetzt haben, verglichen mit denen, die vorzeitig die Therapie abgebrochen haben) deutlich unterschiedlich war: Über einen Zeitraum von zwei Jahren war die Haltequote am höchsten mit Lamotrigin (74,1 %),gefolgt von Zonisamid (60,2 %), Oxcarbazepin (58,8 %), Levetiracetam (53,6 %) und Topiramat (44,2 %). Die Hauptgründe für die Therapieabbrüche waren ein mangelnder Effekt (29,5 %) und sedierende UAWs (20,5 %), meist innerhalb der ersten sechs Monate der Therapie. Für einzelne AE wurden als weitere Gründe für den Therapieabbruch noch spezielle UAWs genannt: Verhaltensstörung und Irritabilität (Levetiracetam), Rash (Lamotrigin und Oxcarbazepin), Nausea (Oxcarbazepin und Zonisamid), Hyponatriämie (Oxcarbazepin) und Nierensteine (Topiramat und Zonisamid).

e) Erfahrung der Folgen der Non-Adherence

Wird während der Langzeiteinnahme vom Patienten die Erfahrung gemacht, dass eine vergessene Medikamenteneinnahme zu keinem zwangsläufigen Anfall führt, so hat dies einen negativen Effekt auf die Medikamenten-Adherence. Die Wahrscheinlichkeit solcher Er-

fahrungen ist wegen des auch unter Plazebo-Therapie zum Teil nur episodenhaften Auftretens von epileptischen Anfällen bei Langzeittherapie mit AE recht gross.

Folgen einer schlechten Adherence

Eine schlechte Adherence führt in der Regel zu einem reduzierten Behandlungserfolg, zu zusätzlicher Morbidität und Mortalität. Für die USA wurde geschätzt, dass sich die Kosten der durch schlechte Adherence verursachten zusätzlichen Hospitalisationen auf 33-69 Mrd US $ pro Jahr belaufen [2].

Folgen einer Non-Adherence können epileptische Anfälle sein. Da epileptische Anfälle auch bei unbehandelten Epileptikern nur intermittierend auftreten, sind sie bei Non-Adherence nicht zwingend zu erwarten, aber dennoch wahrscheinlicher.

Specht et al. [20] konnten zeigen, dass bei 43 % von 61 postiktal abgenommenen Blutproben die Konzentrationen so niedrig waren, dass dies indikativ für eine Non-Adherence war. In einer Querschnittsstudie zeigten Jones et al. [17], dass Patienten mit schlechter Compliance häufiger Krampfanfälle hatten, aber andererseits stärker an die Notwendigkeit ihrer AE-Medikation glaubten. Sie zeichneten sich zudem durch eine erhöhte psychologische Morbidität aus und stellen vermutlich eine vulnerable Subpopulation dar, die vermutlich von einem psychologischen Support profitieren würden. In einer weiteren Studie in 661 Patienten konnten Cramer et al. [21] zeigen, dass etwa 71 % der Patienten gelegentlich eine Dosis vergessen hatten und 45 % der Patienten im Anschluss an eine solche Auslassung eine epileptische Episode hatten.

Adherence-Probleme sind vermutlich auch eine (Mit-)Ursache bei therapierefraktären Epilepsien. So konnten Buelow und Smith [3] bei etwa der Hälfte von 25 Patienten mit therapierefraktärer Epilepsie zeigen, dass sie, obwohl sie subjektiv von sich selber die Vorstellung einer guten Adherence hatten, mit Hilfe der von MEMS kontrollierter Medikamenteneinnahme eine unzureichende Adherence demonstrierten.

Wie kann die Adherence verbessert werden?

Es konnte gezeigt werden, dass ein erleichterter Zugang zur ärztlichen Betreuung und Beratung (verlängerte Öffnungszeiten, verkürzte Wartezeiten), verbesserte Arzt-Patienten-Kommunikation, verbesserte Information des Patienten über die Erkrankung, ihre Folgen und ihre Behandlung geeignet sind, die Adherence bei chronischen Erkrankungen zu erhöhen [22, 23].

Probleme der Non-Adherence (insbesondere nicht-adäquate Vorstellungen über den Krankheitsverlauf und die Therapie) sollten direkt adressiert und mit dem Patienten diskutiert werden. Speziell sollten auch etwaige UAWs angesprochen und bei Vorhandensein die Dosierung der Therapie entweder angepasst oder Therapiealternativen diskutiert werden. Diese Diskussion mit dem Patienten ist sicherlich bei Behandlungsbeginn nötig, aber sie muss regelmässig wiederholt respektive verstärkt werden.

Spezifische psychoedukative Programme zur Verbesserung der Kenntnisse von Epilepsie-Patienten über ihre Erkrankung, ihre Behandlung und Konsequenzen sowie zur Verbesserung der Coping-Strategien und des Selbstvertrauens der Patienten haben in zwei randomisierten kontrollierten Studien ihre Wirksamkeit erwiesen im Sinne einer Verbesserung des epilepsiebezogenen Wissens sowie einer signifikanten Verbesserung der medikamentösen (mittels AED-Serumspiegeln geschätzten) Adherence [24, 25].

Ein wichtiges Mittel zur Erhöhung der Adherence ist, bei Auswahl der Therapie möglichst einfache Behandlungsschemata zu etablieren, und wenn möglich, die Einnahmehäufigkeit zu reduzieren (zum Beispiel Retard-Formen, transdermale Pflaster). Dosierungshilfen, Einnahmekalender oder Einnahmerituale können ebenfalls die Adherence verbessern. Als Beispiel sei hier der Wechsel von einer schnell freisetzenden Form von Valproat auf eine retardierte Formulierung angeführt. Dieser resultierte zum Beispiel in einer signifikanten Verlängerung des krampffreien Intervalls sowie in einer Reduktion der berichteten Nebenwirkungen bei 2031 Patienten, was als indirekter Hinweis auf eine verbesserte Adherence interpretiert wurde [26]. Die Adherence wurde mit Hilfe eines vom Patienten auszufüllenden Fragebogens erhoben.

Messungen der Adherence können im Einzelfall angezeigt sein, insbesondere bei therapierefraktären Patienten.

Referenzen

1. *Cramer JA, Mattson RH, Prevey ML et al. How often is medication taken as prescribed? A novel assessment technique. JAMA 1989; 261: 3273-3277*
2. *Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. N Engl J Med 2005; 353: 487-497*
3. *Buelow JM, Smith MC. Medication management by the person with epilepsy: perception versus reality. Epilepsy Behav 2004; 5: 401-406*
4. *Specht U. Medikamenten-Compliance bei Epilepsie. Nervenarzt 2008; 79: 662-668*
5. *May TW, Pfäfflin M, Thorbecke R et al. PESOS-Fragebogen für Menschen mit Epilepsie – Psychometrische Eigenschaften der Skalen zur Beeinträchtigung durch die Epilepsie und zu emotionalen Aspekten der Lebensqualität. Z Epileptol 2004; 17: 287-300*
6. *Patsalos PN, Berry DJ, Bourgeois BF et al. Antiepileptic drugs-best practice guidelines for therapeutic drug monitoring: A position paper by the subcommission on therapeutic drug monitoring, ILAE Commission on Therapeutic Strategies. Epilepsia 2008; Apr 3 epub ahead of print*
7. *Leppik IE. Laboratory tests. In: Engel JJ, Pedley TA (eds): Epilepsy: A Comprehensive Textbook. Philadelphia: Lippincourt-Raven, 1997: 811-817*
8. *Feinstein AR. On white-coat effects and the electronic monitoring of compliance. Arch Intern Med 1990; 150: 1377-1378*

9. Cramer JA, Scheyer RD, Mattson RH. Compliance declines between clinic visits. Arch Intern Med 1990; 150: 1509-1510
10. Modi AC, Morita DA, Glauser TA. One-month adherence in children with new-onset epilepsy: white-coat compliance does not occur. Pediatrics 2008; 121: e961-966
11. Benner JS, Glynn RJ, Mogun H et al. Long-term persistence in use of statin therapy in elderly patients. JAMA 2002; 288: 455-461
12. Claxton AJ, Cramer J, Pierce C. A systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance. Clinical Ther 2001; 23: 1296-1310
13. Cramer J, Vachon L, Desforges C, Sussman NM. Dose frequency and dose interval compliance with multiple antiepileptic medications during a controlled clinical trial. Epilepsia 1995; 36: 1111-1117
14. Hedenrud T, Jonsson P, Linde M. Beliefs about medicines and adherence among Swedish migraineurs. Ann Pharmacother 2008; 42: 39-45
15. Buck D, Jacoby A, Baker GA, Chadwick DW. Factors influencing compliance with antiepileptic drug regimes. Seizure 1997; 6: 87-93
16. Asadi-Pooya AA. Drug compliance of children and adolescents with epilepsy. Seizure 2005; 14: 393-395
17. Jones RM, Butler JA, Thomas VA et al. Adherence to treatment in patients with epilepsy: associations with seizure control and illness beliefs. Seizure 2006; 15: 504-508
18. Cramer JA. Relationship between medication compliance and medical outcomes. Am J Health Syst Pharm 1995; 52: S27-29
19. Chung S, Wang N, Hank N. Comparative retention rates and long-term tolerability of new antiepileptic drugs. Seizure 2007; 16: 296-304
20. Specht U, Elsner H, May TW et al. Postictal serum levels of antiepileptic drugs for detection of noncompliance. Epilepsy Behav 2003; 4: 487-495
21. Cramer JA, Glassman M, Rienzi V. The relationship between poor medication compliance and seizures. Epilepsy Behav 2002; 3: 338-342
22. Patton K, Meyers J, Lewis BE. Enhancement of compliance among patients with hypertension. Am J Manag Care 1997; 3: 1693-1698
23. Ran MS, Xiang MZ, Chan CL et al. Effectiveness of psychoeducational intervention for rural Chinese families experiencing schizophrenia – a randomised controlled trial. Soc Psychiatr psychiatr Epidemio 2003; 38: 69-75
24. May TW, Pfafflin M. The efficacy of an educational treatment program for patients with epilepsy (MOSES): results of a controlled, randomized study. Modular Service Package Epilepsy. Epilepsia 2002; 43: 539-549
25. May TW, Pfäfflin M. Psychoeducational programs for patients with epilepsy. Dis Manage Health Outcomes 2005; 13: 185-199
26. Doughty J, Baker GA, Jacoby A, Lavaud V. Compliance and satisfaction with switching from an immediate-release to sustained-release formulation of valproate in people with epilepsy. Epilepsy Behav 2003; 4: 710-716

Korrespondenzadresse:
Prof. Dr. Jürgen Drewe
Abteilung für Klinische Pharmakologie & Toxikologie
Universitätsspital Basel
Hebelstr. 2
CH 4031 Basel
Tel. 0041 61 2653848
Fax 0041 61 2658581
juergen.drewe@unibas.ch

Antiepileptika und Fahrtauglichkeit

Günter Krämer[1], Aribert Bauerfeind[1], Claudio L. Bassetti[2]
1 Schweizerisches Epilepsie-Zentrum, Zürich
2 Neurologische Klinik und Poliklinik, Universitätsspital, Zürich

Zusammenfassung

Die Fahrtauglichkeit kann durch Antiepileptika in dreierlei Hinsicht negativ beeinflusst werden. Erstens kann eine Wirkungslosigkeit der antiepileptischen Therapie mit persistierenden Anfällen infolge inadäquat ausgewählter oder unterdosierter Antiepileptika vorliegen. Zweitens können Antiepileptika komorbide und ihrerseits die Fahrtauglichkeit herabsetzende Störungen und Erkrankungen induzieren oder ungünstig beeinflussen. Die dritte und am ausführlichsten dargestellte Möglichkeit besteht in einer Einschränkung der Fahrtauglichkeit durch Nebenwirkungen von Antiepileptika mit Reduktion sensorischer (zum Beispiel Gesichtsfeldausfälle), motorischer (zum Beispiel Ataxie), kognitiver (zum Beispiel starke Verlangsamung oder sogar Demenz) Funktionen oder der Vigilanz (ausgeprägte Tagesschläfrigkeit).

Epileptologie 2008; 25: 98 – 100

Schlüsselwörter: Antiepileptika, Fahrtauglichkeit, Nebenwirkungen, Komorbidität, Tagesschläfrigkeit

Antiepileptic Drugs and Fitness to Drive

The capability to drive may be reduced by antiepileptic drugs in any of three ways: Firstly, ineffectiveness of the drug therapy with persisting seizures due to a faulty choice of drug regimen or insufficient dosages may be present. Secondly, antiepileptic drugs may induce or negatively affect comorbid conditions which in turn may impair the fitness to drive. The third mechanism by which antiepileptic drugs may hamper driving proficiency, and upon which will be expanded at length, is by a reduction of sensory (e.g. field of vision impairments), motor (e.g. ataxia), or cognitive (e.g. marked cognitive decline or dementia) functions or by an impairment of vigilance (excessive daytime somnolence).

Key words: antiepileptic drugs, fitness to drive, adverse drug reactions, comorbidity, daytime somnolence

Antiépileptiques et aptitude à conduire

L'aptitude à conduire peut être influencée négativement par les antiépileptiques de trois manières. Si la thérapie aux antiépileptiques manque d'efficacité parce que les produits choisis sont inadéquats ou insuffisamment dosés, les crises peuvent persister. Les antiépileptiques peuvent aussi induire ou aggraver des troubles ou affections comorbides eux-mêmes susceptibles de diminuer l'aptitude à conduire. La troisième possibilité est la plus abondamment discutée dans l'article : les antiépileptiques peuvent avoir pour effet secondaire une diminution des fonctions sensorielles (par exemple défaillances du champ visuel), motrices (par exemple ataxie), cognitives (par exemple ralentissement sensible, voire même démence), ou de la vigilance (somnolence diurne très marquée).

Mots clés: antiépileptiques, aptitude à conduire, effets indésirables, comorbidité, somnolence diurne

Einleitung

Neben Krankheiten können auch Medikamente beziehungsweise deren Nebenwirkungen zu einer Störung der Fahrtauglichkeit führen. Dies gilt nicht nur für Antiepileptika und andere „psychotrope“ Pharmaka, sondern auch für viele andere Medikamente. Nicht nur Intoxikationen, sondern auch andere unerwünschte Wirkungen von Arzneimitteln können – direkt oder indirekt – die Leistungsfähigkeit zum Führen von Kraftfahrzeugen so stark beeinträchtigen, dass bis zu einem völligen Abklingen der entsprechenden Beschwerden oder Symptome die Voraussetzung zum Führen von Kraftfahrzeugen nicht gegeben sind. Epilepsien werden wie andere neuropsychiatrische Krankheiten häufiger auch mit höheren Dosen von Arzneimitteln behandelt, die Auswirkungen auf das sichere Führen eines Kraftfahrzeugs haben können, und zwar unabhängig davon, ob das Grundleiden selbst sich noch auf die Anpassungs- und Leistungsfähigkeit eines Betroffenen auswirkt [1], also bei Epilepsie eine Anfallsfreiheit besteht. Die Schweizerische Liga gegen Epilepsie hat bei ihrer letzten Überarbeitung der Führerscheinrichtlinien den dezidierten Hinweis aufgenommen, dass eine anfalls- oder medikamentenbedingte exzessive Tagesschläfrigkeit bei der Beurteilung der Fahrtauglichkeit zu berücksichtigen ist und zu einer Verlängerung der zu fordernden anfallsfreien Zeit führen kann [2].

Wirkungslosigkeit der antiepileptischen Therapie mit persistierenden Anfällen infolge inadäquat ausgewählter oder unterdosierter Antiepileptika

Unstrittig ist die Fahrtauglichkeit bei einer aktiven Epilepsie mit trotz medikamentöser Behandlung persistierenden Anfällen aufgehoben. Dabei ist allerdings die Möglichkeit in Betracht zu ziehen, dass dies Folge eines inadäquaten oder unterdosierten Antiepileptikums ist. Typisches und nicht nur in unserer Erfahrung keineswegs seltenes Beispiel ist die erfolglose Behandlung einer juvenilen myoklonischen Epilepsie oder Aufwach-Grand-mal-Epilepsie mit „fokalen" Antiepileptika wie Carbamazepin, Gabapentin, Oxcarbazepin oder Phenytoin [3]. Neben der falschen Auswahl eines Antiepileptikums besteht eine weitere Ursache persistierender Anfälle bis hin zur Annahme einer Pharmakotherapieresistenz in einer fehlenden Ausdosierung von Antiepileptika bis zur individuellen Verträglichkeitsgrenze [4]. Bei fachgerechter ärztlicher Diagnostik und Betreuung lassen sich diese Probleme jedoch weitgehend vermeiden beziehungsweise korrigieren, weshalb sie hier nicht weiter erörtert werden sollen.

Induktion oder Verstärkung komorbider und ihrerseits die Fahrtauglichkeit herabsetzender Störungen und Erkrankungen

Eine Induktion von die Fahrtauglichkeit herabsetzenden Störungen durch Antiepileptika ist für psychiatrische Symptome inklusive akuter paranoid-halluzinatorischer Psychosen gut bekannt. Diese Thematik wurde erst kürzlich in dieser Zeitschrift ausführlich dargestellt [5]. Andere Beispiele sind die Induktion eines Parkinson-Syndroms durch Phenytoin [6] oder Valproat (bei bis zu 10 % der Patienten [7]). Ebenfalls bislang zu wenig bekannt ist die Möglichkeit, dass ein obstruktives Schlafapnoe-Syndrom (OSAS) nicht nur eine häufige Komorbidität bei Epilepsie ist, sondern durch manche Antiepileptika wie Barbiturate und Benzodiazepine verstärkt werden kann [8].

Nebenwirkungen von Antiepileptika mit Reduktion sensorischer, motorischer, kognitiver Funktionen oder der Vigilanz

Die für die Fahrtauglichkeit wichtigste sensorische Funktion ist der Visus. Das zu Beginn der 90er-Jahre eingeführte Antiepileptikum Vigabatrin führt bei mindestens 30 % der damit behandelten Patienten zu in der Regel irreversiblen und mit dem Führen eines Kraftfahrzeuges nicht kompatiblen Gesichtsfeldeinschränkungen [9, 10], weshalb eine Neubehandlung heute praktisch nur noch in der Pädiatrie zur möglichst kurzfristigen Gabe bei West-Syndrom empfohlen wird [11].

Auch motorische Funktionen können durch Antiepileptika in einem die Fahrtauglichkeit limitierenden Ausmass beeinträchtigt werden. Beispielhaft sei eine durch Phenytoin oder andere Wirkstoffe induzierte zerebelläre Ataxie erwähnt [12].

Kognitive Störungen sind eine der häufigsten von Patienten geklagten Nebenwirkungen einer Behandlung mit Antiepileptika und werden unter anderem im nächsten Heft dieser Zeitschrift behandelt [13]. Antiepileptika, insbesondere Valproat, können sowohl im Rahmen akuter als auch chronischer Enzephalopathien mit einer nach Absetzen reversiblen Pseudo-Demenz als Extremform kognitiver Störungen einhergehen [14].

Bezüglich Schlaf haben viele ältere Studien bei einem hohen Prozentsatz der untersuchten Epilepsiepatienten mit den bis dahin zur Verfügung stehenden Antiepileptika je nach Präparat verschiedene, zum Teil die Schlafeffizienz, -kontinuität und -tiefe verbessernde Effekte beschrieben. Rückblickend wurde bei diesen Untersuchungen jedoch der Effekt einer Anfallsreduktion nicht ausreichend untersucht, und erst neuere Studien konnten die – sowohl erwünschten als auch unerwünschten – Wirkungen von Antiepileptika unabhängig von deren Effekt auf die Anfallssituation ausreichend abgrenzen. Eine Zunahme der Tagesschläfrigkeit konnte nicht nur für Phenobarbital und Benzodiazepine, sondern auch für die etablierten Standard-Antiepileptika Phenytoin, Carbamazepin und Valproat nachgewiesen werden [15]. Die so genannten neuen Antiepileptika sind bezüglich ihrer Effekte auf den Schlaf noch nicht abschliessend zu bewerten, aber auch unter Gabapentin, Lamotrigin, Levetiracetam oder Topiramat [16-18] wurde eine vermehrte Tagesschläfrigkeit berichtet. Unter Levetiracetam konnte einer der Autoren bei einem jüngeren Patienten mit symptomatischer Epilepsie und einem Astrozytom rechts temporal nach Zugabe zu Carbamazepin eine diskrete Tagesschläfrigkeit (mit jedoch normalen Werten in der Epworth Sleepiness Skala [ESS]) und eine schwere Hypersomnie (im eigentlichen Sinn des Wortes, das heisst mit einer Zunahme der Schlafdauer auf zwölf Stunden/Tag) beobachten, die sich nach Ersetzen von Levetiracetam durch Lamotrigin zurückbildete [19].

Untersuchungen zur Einschätzung der Tagesschläfrigkeit beziehungsweise Einschlafneigung während des Tages von Epilepsiepatienten mit der ESS zeigten, dass sich das Ausmass der Tagesmüdigkeit nicht signifikant von demjenigen von Kontrollpatienten mit anderen neurologischen Störungen unterschied, und dass gleichzeitig bestehende Schlafstörungen wie eine obstruktive Schlaf-Apnoe oder periodische Bewegungen der Gliedmassen im Schlaf (periodic limb movements in sleep; PLMS) stärkere Prädiktoren für eine Tagesschläfrigkeit waren [20, 21]. Eine spätere prospektive Studie bei 244 Epilepsiepatienten bestätigte dies auch im Vergleich zu 205 gesunden Kontrollpersonen [22]. Eine eigene prospektive Studie (CB) bei 100 konsekutiven ambulanten Epilepsiepatienten der Neurologischen Universitätskliniken Zürich und Bern fand im Vergleich zu

90 Kontrollen zwar eine deutlich erhöhte Angabe von Schlafstörungen (30 vs. 10 %), aber keinen Unterschied in der Häufigkeit von pathologischen ESS-Werten [23].

Nach der Erfahrung am Schweizerischen Epilepsie-Zentrum (vorläufige Daten von 72 Patienten) haben Epilepsiepatienten mit einer Schlafstörung deutlich höhere ESS-Werte als schlafmedizinische Patienten ohne Epilepsie. Sowohl der ESS-Median als auch -Mittelwert lagen für Epilepsiepatienten mit komorbider Schlafstörung mit 13/24 gegenüber nur 8/24 bei rein schlafmedizinischen Patienten höher (Werte über 10 von 24 möglichen Punkten gelten im ESS als pathologisch). Dies könnte ein Hinweis darauf sein, dass Menschen mit Epilepsie durch eine Schlafstörungen stärker betroffen sind, zum Beispiel durch eine potenzierende Wirkung der Antiepileptika. Eine alternative Erklärung wäre, dass die Schwelle zu einer schlafmedizinischen Abklärung für Menschen mit Epilepsie höher liegt, sie also wegen Tagesschläfrigkeit später ins Schlaflabor kommen. Darüber hinaus könnte bei Epilepsiepatienten auch der Anteil an Schlafsstörungen, die mit niedrigen ESS-Scores einhergehen (wie zum Beispiel Insomnien), geringer sein als im rein somnologischen Patientengut.

Zum Vorgehen bei der Abklärung und Beurteilung von Schläfrigkeit im Zusammenhang mit der Fahreignung hat die Verkehrskommission der Schweizerischen Gesellschaft für Schlafforschung, Schlafmedizin und Chronobiologie kürzlich Empfehlungen publiziert, auf die hier verwiesen werden kann [24].

Referenzen

1. *Lewrenz H (Bearbeiter). Begutachtungs-Leitlinien zur Kraftfahrereignung des Gemeinsamen Beirats für Verkehrsmedizin beim Bundesminister für Verkehr, Bau- und Wohnungswesen und beim Bundesministerium für Gesundheit. 6. Auflage. Berichte der Bundesanstalt für Strassenwesen (Reihe „Mensch und Sicherheit", Heft M 115). Bremerhafen: Wirtschaftsverlag NW, Verlag für neue Wissenschaft, 2000*
2. *Krämer G, Bonetti C, Despland P-A et al. Epilepsie und Fahrtauglichkeit. Aktualisierte Richtlinien der Verkehrskommission der Schweizerischen Liga gegen Epilepsie (SLgE). Schweiz Ärztezeitung 2006; 87: 219-221*
3. *Thomas P, Valton L, Genton P. Absence and myoclonic status epilepticus precipitated by antiepileptic drugs in idiopathic generalized epilepsy. Brain 2006; 129: 1281-1292*
4. *Wolf P. Scheinbare Therapieresistenz bei Epilepsie. Dtsch Med Wochenschr 1991; 116: 606-610*
5. *Bumb A, Meyer K. Psychiatrische Störungen und Antiepileptika aus epileptologischer Sicht. Epileptologie 2008; 25: 10-18*
6. *Goni M, Jimenez M, Feijo M. Parkinsonism induced by phenytoin. Clin Neuropharmacol 1985; 8: 383-384*
7. *Jamora D, Lim SH, Pan A et al. Valproate-induced Parkinsonism in epilepsy patients. Mov Disord 2007; 22: 130-133*
8. *Malow BA, Levy K, Maturen K, Bowes R. Obstructive sleep apnea is common in medically refractory epilepsy patients. Neurology 2000; 55: 1002-1007*
9 *Eke T, Talbot JF, Lawden MC. Severe persistent visual field constriction associated with vigabatrin. Br Med J 1997; 314: 180-181*
10. *Krämer G. Antiepileptika-induzierte Sehstörungen. Akt Neurol 2000; 27: 459-469*
11. *Krämer G, Wohlrab G. Vigabatrin. In: Pellock JM, Bourgeois BFD, Dodson WE et al. (eds): Pediatric Epilepsy: Diagnosis and Therapy. Third edition. New York: Demos, 2007: 699-710*
12. *Morgan JC, Harrison MB. Antiepileptics. In: Factor SA, Lang AE, Weiner WJ (eds): Drug-Induced Movement Disorders. Second edition. Malden, Massachusetts - Oxford - Carlton, Victoria: Blackwell Futura, 2005: 408-429*
13. *Brunner B, Oppenheim I, Reed V, Jokeit H. Cognitive side effects of antiepileptic drugs. Epileptologie 2008; 25: im Druck*
14. *Zaret BS, Cohen RA. Reversible valproic acid-induced dementia: a case report. Epilepsia 1986; 27: 234-240*
15. *Bazil CW. Sleep and epilepsy. Seminars Neurol 2002; 22: 321-327*
16. *Placidi F, Diomedi M, Scalise A et al. Effect of anticonvulsants on nocturnal sleep in epilepsy. Neurology 2000; 54 (Suppl 1): S25-S32*
17. *Vaughn BV, D'Cruz ONFD. Sleep and epilepsy. Seminars Neurol 2004; 24: 301-313*
18. *Legros B, Bazil CW. Effects of antiepileptic drugs on sleep architecture : a pilot study. Sleep Med 2003; 4: 51-55*
19. *Khatami R, Siegel AM, Bassetti CL. Hypersomnia in an epilepsy patient treated with levetiracetam. Epilepsia 2005; 46, 588-589*
20. *Vaughn BV, D'Cruz OF, Beech R, Massenheimer JA. Prevalence of sleep complaints in patients with epilepsy: application of the Epworth Sleepiness Scale (abstract). J Sleep Res 1996; 25: 453*
21. *Malow BA, Bowes RJ, Lin X. Predictors of sleepiness in epilepsy patients. Sleep 1997; 20: 1105-1110*
22. *Manni R, Politini L, Sartori I et al. Daytime sleepiness in epilepsy patients: evaluation by means of the Epworth sleepiness scale. J Neurol 2000; 247: 716-717*
23. *Khatami R, Zutter D, Siegel A et al. Sleep-wake habits and disorders in a series of 100 adult epilepsy patients – a prospective study. Seizure 2006; 15: 299-306*
24. *Mathis J, Seeger R, Kehrer P, Wirtz G (Verkehrskommission der Schweizerischen Gesellschaft für Schlafforschung, Schlafmedizin und Chronobiologie). Fahreignung bei Schläfrigkeit. Empfehlungen für Ärzte bei der Betreuung von Patienten mit vermehrter Schläfrigkeit. Schweiz Med Forum 2007; 7: 328-332*

Korrespondenzadresse:
Dr. med. Günter Krämer
Medizinischer Direktor
Schweizerisches Epilepsie-Zentrum
Bleulerstrasse 60
CH 8008 Zürich
Tel. 0041 44 3876302
Fax 0041 44 3876396
g.kraemer@swissepi.ch

Epilepsie-Liga

forscht – hilft – informiert

Die aktualisierten Richtlinien zur Fahrtauglichkeit sind als separater Flyer erhältlich. Bitte bestellen Sie mit untenstehender Karte die gewünschte Anzahl und kreuzen Sie die gewünschte Sprache an.

Bestellgutschein

Senden Sie mir bitte:

D	F	I		
■	■		Flyer „Epilepsie im Alter“	____
■	■	■	Flyer „Mann und Epilepsie“	____
■	■	■	Flyer „Was ist Epilepsie“	____
■	■	■	Flyer „Ursachen von Epilepsien“	____
■	■	■	Flyer „Merkmale von Anfällen“	____
■	■	■	Flyer „Häufige Anfallsformen bei Kindern“	____
■	■	■	Flyer „Medikamentöse Behandlung“	____
■	■	■	Flyer „Erste Hilfe bei Epilepsie“	____
■	■	■	Flyer „Frau und Epilepsie“	____
■	■	■	Flyer „Kinderwunsch und Epilepsie“	____
■	■	■	Flyer „Reisen und Epilepsie“	____
■	■		Programmheft Veranstaltungen der Epilepsie-Liga	____
■	■	■	Flyer „Autofahren und Epilepsie“	____
■	■		Liste des Informationsmaterials	____
■	■		Fachzeitschrift „Epileptologie“	____
■	■	■	„Epilepsie News“	____
■	■	■	Einzahlungsschein(e) zur Unterstützung der Epilepsie-Liga	____
■	■	■	Ratgeber für Legate	____
■	■	■	Ratgeber „Epilepsie und Versicherungen”	____

Ich (wir) möchte(n):

- ■ Einzelmitglied der Epilepsie-Liga werden und bezahle mindestens 50 Franken jährlich.
- ■ Kollektivmitglied der Epilepsie-Liga werden und bezahlen mindestens 100 Franken jährlich.
- ■ dass Sie mich anrufen. Ich habe Fragen zu Epilepsie.

Neue Informationsflyer

Die neuen Informationsflyer der Epilepsie-Liga über die gefragtesten Themen rund um die Krankheit Epilepsie eignen sich gut fürs Wartezimmer oder für die Abgabe an Patientinnen und Patienten.

Schüler, die eine Arbeit schreiben wollen, Samaritervereine, die eine Schulung planen, Angehörige von Epilepsiebetroffenen, die sich Sorgen machen: Sie alle finden in den neuen Informationsflyern nützliche Antworten.

Bestellen Sie unter **info@epi.ch, Tel. 043 488 67 77** oder mit der angehefteten Bestellkarte.

Absender/in

Name | Vorname

Strasse | Nr.

PLZ | Ort

Telefon

eMail

Bitte frankieren

Schweizerische Liga gegen Epilepsie

Seefeldstrasse 84
Postfach 1084
CH 8034 Zürich

Epilepsie-Liga-Mitteilungen

Ausschreibung – Forschungsförderung

Förderung der wissenschaftlichen Forschung im Bereich der Epilepsie (vorwiegend Starthilfen) durch die Schweizerische Liga gegen Epilepsie (Epilepsie-Liga)

Die Epilepsie-Liga unterstützt wissenschaftliche Projekte im Bereich der Epileptologie im Gesamtbetrag von

CHF 20'000.—

pro Jahr. Insbesondere soll die Erforschung von Ursachen und Behandlungen der Epilepsie gefördert werden.

Stipendien für Aus- oder Weiterbildung oder Auslandaufenthalte werden nicht ausgerichtet. Hingegen können Reise- und Aufenthaltskosten (ohne Salär) für Kurzaufenthalte (maximal einige Wochen) finanziert werden, sofern sie dem Erlernen von Methoden dienen, welche im Rahmen eines unterstützten Projektes in der Schweiz eingesetzt werden.

Falls der Antragsteller/die Antragstellerin bereits anderswo Anträge für Unterstützung gestellt hat, ist offen zu legen, bei wem und mit welchem Ergebnis.

Termin für die Einreichung von Gesuchen: 31. März 2009

Formulare und Wegleitung für Gesuchstellende können angefordert werden bei:

Schweizerische Liga gegen Epilepsie
Seefeldstrasse 84 | Postfach 1084
8034 Zürich
Tel. 043 488 67 77 | Fax 043 488 67 78
info@epi.ch

Tag der offenen Tür

Gemeinsam mit Epi-Suisse veranstaltet die Epilepsie-Liga am **Donnerstag, 28. August, von 16 bis 20 Uhr** einen Tag der offenen Tür. Mitglieder und Interessenten sind herzlich eingeladen zum Besuch an der Seefeldstrasse 84, 3. Stock (kein Lift) in Zürich. Die Tramhaltestelle Feldeggstrasse der Nummern 2 und 4 liegt direkt vor dem Haus.

Vorschau Epileptologie 3 | 2008

Modification des données de laboratoire et pharmacothérapie
Dr. med. Giovanni B. Foletti | Lavigny

Kognitive Nebenwirkungen
PD Dr. rer. nat. Hennric Jokeit | Zürich

Risiko epileptischer Anfälle durch Psychopharmaka
PD Dr. med. Reinhard Ganz | Zürich

Effets secondaires des anti-épileptiques: encéphalopathies et neuropathies
Dr. med. Philippe Temperli | Tschugg

Aggravation durch Antikonvulsiva
Dr. med. Gabriele Wohlrab | Zürich

Médicaments antiépileptiques et prise de poids
PD Dr. med. Fabienne Picard | Genève

Antiepileptika-induzierte Knochenstörungen
Dr. med. Günter Krämer | Zürich

Ausschreibung – Promotionspreis

Die Schweizerische Liga gegen Epilepsie (Epilepsie-Liga) vergibt jährlich einen Preis in Höhe von

CHF 2'500.—

für die beste Dissertation auf dem Gebiet der Epileptologie.

Bewerbungen sind aus allen Fachbereichen und Berufsgruppen möglich und erwünscht, sowohl aus Grundlagen- als auch klinischen Fächern. Eine Altersbeschränkung erfolgt nicht.

Das Preisrichterkollegium setzt sich aus drei Vorstandsmitgliedern der Epilepsie-Liga zusammen, das bei Bedarf zusätzlich externe Gutachter hinzuziehen kann. Es trifft seine Entscheidung in geheimer Wahl.

Falls der Antragsteller/die Antragstellerin bereits anderswo Anträge für Unterstützung gestellt hat, ist offen zu legen, bei wem und mit welchem Ergebnis.

Die Preisverleihung erfolgt jeweils im darauf folgenden Jahr anlässlich der Jahrestagung oder Mitgliederversammlung der Epilepsie-Liga.

Bewerbungen sind **bis zum 31.12.08** an die **Geschäftsstelle der Epilepsie-Liga** (Seefeldstrasse 84, Postfach 1084, 8034 Zürich) einzureichen und müssen beinhalten: drei Exemplare der abgeschlossenen und beim Dekanat eingereichten Dissertation, drei Exemplare einer Stellungnahme des Doktorvaters (dabei kann es sich auch um das entsprechende Gutachten für die Dissertation handeln).

Verdienter Ruhestand

Günter Krämer und Heinz Gregor Wieser

Heinz Gregor Wieser

Nach 35 Jahren unermüdlichen Einsatzes an der Neurologischen Klinik des Universitätsspitals Zürich trat Professor Heinz Gregor Wieser Ende März 2008 seinen wohlverdienten Ruhestand an. Am 3. April fand zu seinen Ehren ein Abschieds-Symposium statt.

Der akademische und klinische Werdegang von Professor Heinz Gregor Wieser war von grossen Erfolgen und zahlreichen Auszeichnungen (u.a. Ambassador for Epilepsy, Novartis Prize for Epilepsy Research) gezeichnet. Neben seinem unermüdlichen beruflichen Engagement stellte er sein Wissen auch der Schweizerischen Liga gegen Epilepsie zur Verfügung. 1987 trat er in den Vorstand ein, von 1990 bis 1996 amtete er als Präsident und blieb bis Ende März 2008 im Vorstand aktiv. Als Präsident setzte er sich für die Förderung des medizinisch-wissenschaftlichen Bereichs ein und installierte eine entsprechende Kommission. Die Entwicklung neuer diagnostischer und therapeutischer Möglichkeiten, insbesondere auf dem Gebiet der Epilepsie-Chirurgie, war ihm ein besonderes Anliegen. Die Epilepsie-Liga ist Professor Heinz Gregor Wieser zu grossem Dank verpflichtet und wünscht ihm für seinen Ruhestand alles Gute.

Franco Vassella

Neuer Ehrenpräsident

An der Vorstandssitzung vom 25. April in Montreux wurde Professor Franco Vassella einstimmig zum neuen Ehrenpräsidenten der Schweizerischen Liga gegen Epilepsie gewählt. Nach dem Medizinstudium in Fribourg und Zürich arbeitete er in der Neurochirurgischen Universitätsklinik Zürich bei Professor H. Krayenbühl, später in der Neurophysiologie am Physiologischen Institut der Universität Zürich bei Professor O.W.M. Wyss. Dann bildete er sich weiter in der Kinderneurologie in Stockholm und erforschte dort auch das West-Syndrom. Nach Arbeitsaufenthalten in Paris und London kam er zu Professor E. Rossi an die Universitätskinderklinik Bern und baute dort eine Abteilung für Kinderneurologie auf. Von 1981 bis 1987 war Professor Franco Vassella Präsident der Schweizerischen Liga gegen Epilepsie. 1992 wurde er Ordinarius der Medizinischen Fakultät der Universität Bern.

Mise au concours – Prix de promotion

Promotion de la recherche scientifique dans le domaine de l'épilepsie (surtout sous forme d'aide initiale) par la Ligue Suisse contre l'Epilepsie (Ligue contre l'Epilepsie)

La Ligue contre l'Epilepsie soutient les projets scientifiques dans le domaine de l'épileptologie par un montant total de

CHF 20'000.—

par an, la priorité étant accordée aux projets cherchant à élucider les causes et à mettre au point des traitements de l'épilepsie.

Aucune bourse ne sera octroyée pour la formation de base ou continue ou pour des séjours à l'étranger. En revanche, la prise en charge de frais de voyage et de séjour (sans salaire) est possible pour les séjours de courte durée (quelques semaines au maximum) lorsque ces séjours servent à apprendre des méthodes appliquées dans le cadre d'un projet bénéficiant de soutien en Suisse.

Si le requérant a déjà fait une demande de soutien ailleurs, il faut nous en informer en spécifiant où et avec quel résultat.

Délai de remise des demandes : 31 mars 2009

Les formulaires, ainsi que le guide pour les candidats peuvent être demandés à l'adresse suivante :

Ligue Suisse contre l'Epilepsie
Seefeldstrasse 84
Case postale 1084
8034 Zurich
Tél. 043 488 67 77
Fax 043 488 67 78
info@epi.ch

Mise au concours – Prix de promotion

La Ligue Suisse contre l'Epilepsie (Ligue contre l'Epilepsie) décerne chaque année un prix d'un montant de

CHF 2'500.—

pour la meilleure dissertation dans le domaine de l'épileptologie.

Tous les domaines spécialisés et tous les groupes professionnels couvrant les disciplines fondamentales ou cliniques sont invités à soumettre leur candidature. Aucune limite d'âge n'a été fixée.

Le jury décernant le prix se compose de trois membres du comité directeur de la Ligue contre l'Epilepsie. Il peut être complété au besoin par des experts externes. La décision est prise par vote secret.

Si le requérant a déjà fait une demande de soutien ailleurs, il faut nous en informer en spécifiant où et avec quel résultat.

Le prix est toujours décerné l'année suivante dans le cadre de l'assemblée annuelle ou générale de la Ligue contre l'Epilepsie.

Les dossiers de candidature doivent parvenir au **Secrétariat de la Ligue contre l'Epilepsie** (Seefeldstrasse 84, case postale 1084, 8034 Zurich) **jusqu'au 31.12.2008** et comporter les pièces suivantes :

- trois exemplaires de la dissertation achevée et remise au décanat,
- trois exemplaires d'une prise de position du directeur de thèse (il peut par exemple s'agir de l'expertise concernant la dissertation).

Une journée portes ouvertes

Avec Epi-Suisse la Ligue Suisse contre l'Epilepsie invite tous ses membres et personnes interessées pour une visite le jeudi, 28 août, de 16 à 20 heures et ouvre ses portes à la Seefeldstrasse 84, troisième étage (sans ascenseur) à Zurich. Jusqu'avant la maison se trouve la station „Feldeggstrasse“ des trams No 2 et 4.

6. Gemeinsame Jahrestagung

der Deutschen, Österreichischen und Schweizerischen Sektionen der Internationalen Liga gegen Epilepsie

Abstract-Deadline 15. Januar 2009

Kongresspräsident

Professor Dr. Rüdiger Köhling
Institut für Physiologie
Universität Rostock
Gertrudenstraße 9
18055 Rostock

Tel: 0381-494 8001
Fax: 0381-494 8002
E-Mail: Ruediger.koehling@uni-rostock.de

Leitung der Fortbildungsakademie

Prof. Dr. Hajo Hamer
Klinik für Neurologie
Universität Marburg
Rudolf-Bultmann-Straße 8
35033 Marburg

E-Mail: hamer@staff.uni-marburg.de

Kongress- und Ausstellungsorganisation

AKM Congress Service GmbH
Hauptstraße 18
79576 Weil am Rhein

Tel: 07621-98 33 0
Fax: 07621-7 87 14
E-Mail: info@akmcongress.com

www.akmcongress.com/epilepsie2009

20. – 23. Mai 2009 in Rostock

Ausschreibung 2009

Der Sibylle-Ried-Preis wird seit 2001 im deutschsprachigen Raum zum Gedenken an Frau Dr. med. Sibylle Ried (29.8.1956 - 14.6.2000) verliehen.

Frau Ried war eine Pionierin in der Entwicklung von Methoden zur Verbesserung der Behandlung und Beratung und der Zusammenarbeit mit Menschen mit Epilepsie. Der Preis richtet sich an alle in diesem Bereich tätigen Menschen und Gruppen, ausdrücklich auch aus den Bereichen Neuropsychologie, Psychologie, Rehabilitation, Sozialarbeit, Selbsthilfearbeit etc.

Der Preis ist mit **€ 2.500** dotiert und wird alle zwei Jahre vergeben, in der Regel anlässlich der gemeinsamen Jahrestagung der Deutschen, Österreichischen und Schweizer Sektion der Internationalen Liga gegen Epilepsie.

Die Preisträger waren 2001 Frau Margarete Pfäfflin und Herr Dr. Theodor W. May (Bethel/Bielefeld), 2003 Herr Klaus Göcke (Berlin), stellvertretend für das Redaktionsteam der Zeitschrift „einfälle“ und 2005 Dr. Hansjörg Schneble und Dr. Hans-Martin Schneble für das Epilepsie-Museum Kork. Dieses Jahr ist der Gewinner die Autorengruppe (Ulrich Bettendorf, Heilwig Fischbach, Gerd Heinen, Karin Jacob, Petra Klein, Gerhard Kluger, Thomas Meilhammer, Margarete Pfäfflin, Dagmar Rahn, Susanne Rinnert, Rita Winter, Gabriele Wohlrab) des Projekts FAMOSES (Modulares Schulungsprogramm Epilepsie für Familien).

Das Preisgeld stammt aus den Erträgen einer Zustiftung an die Stiftung Michael, zu der die Firmen Aventis Pharma, Bayer AG, Boehringer-Ingelheim Intern, B.V. Prohema, Desitin Arzneimittel, GlaxoSmithKline, Janssen-Cilag, Sanofi-Synthelabo und der Blackwell Wissenschafts-Verlag, die Familie Ried, Frau Anna Ruths, Frau Frauke von Thümen, die Adolf Messer Stiftung und andere beigetragen haben.

Zur Bewerbung um den Preis können sämtliche Formen von Publikationen, dokumentierte Aktivitäten und Methoden eingereicht werden, deren Ziel eine Verbesserung der Betreuung von Menschen mit Epilepsie und ihrer Lebensbedingungen ist. Eine Beschränkung auf bestimmte Berufsgruppen erfolgt nicht und es gibt auch keine Altersbeschränkung.

Die Mitglieder des Preisrichter-Kollegiums sind Dr. med. Günter Krämer, Med. Direktor des Schweizerischen Epilepsie-Zentrums in Zürich (Vorsitz), Gisela Schüler, Sozialarbeiterin in Berlin, Rupprecht Thorbecke, Diplom-Soziologe, Epilepsie-Zentrum Bethel in Bielefeld und Herr Dr. med. Matthias Ried, Bruder von Sibylle Ried (Frankfurt am Main).

Bewerbungen sind bis zum **31. Dezember 2008** in 4-facher Ausfertigung zu richten an:

STIFTUNG MICHAEL, Münzkamp 5, D - 22339 Hamburg

We hope to see you in Berlin!

8th EUROPEAN CONGRESS
ON EPILEPTOLOGY

Under the auspices of
the German and Israeli ILAE Chapters

Berlin, September 21 - 25, 2008

28.7.-8.8.2008 | San Servolo, Venice, Italien
Advanced International Course:
Bridging Basic with Clinical Epileptology – 3
Information: Sofie Peeters, Membership Services Coordinator, ILAE Heaquarters Office,
Avenue Marcel Thiry 204, 1200 Brussels, Belgium,
Tel. 0032 / 2 / 7749547, Fax 0032 / 2 / 7749690,
e-mail: speeters@ilae.org, www.ilae.org,
www.epilearn.eu/summer_courses/third/index.htm

23.-26.8.2008 | Madrid, Spanien
12th Congress of the European Federation of Neurological Societies (EFNS)
Information : Kenes International,
17 Rue du Cendrier, PO Box 1726, 1211 Geneva,
Tel. 0041 / 22 / 9080488, Fax 0041 / 22 / 7322850,
e-mail: efns2008@kenes.com,
www.kenes.com/efns2008 oder
www.efns.org/efns2008

30.8.2008 | Zürich
Herbstsymposium: Epilepsie und Behinderung
Information: Dr. med. G. Krämer,
Schweizerisches Epilepsie-Zentrum,
Bleulerstrasse 60, 8008 Zürich,
Tel. 0041 / 44 / 3876302, Fax 0041 / 44 / 3876396,
e-mail: leonie.mueller@swissepi.ch

10.-13.9.2008 | Hamburg, Deutschland
81. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) mit Fortbildungsakademie
Information: AKM Congress Service GmbH, Obere Schanzstr. 18, 79576 Weil am Rhein, Deutschland.
Tel. 0049 / 7621 / 98333-0, Fax 0049 / 7621 / 78714,
e-mail: akmweil@akmcongress.com,
www.cme-akm.de

21.-25.9.2008 | Berlin, Deutschland
8th European Congress on Epileptology (ECE)
Information: International League Against Epilepsy (ILAE) Congress Secretariat,
7 Priory Hall, Stillorgan, Dublin 18, Ireland,
Tel. 0353 / 1 / 205 6720, Fax 0353 / 1 / 205 6156,
e-mail: info@epilepsycongress.org,
www.epilepsycongress.org

2.10.2008 | Zürich, Kunsthaus, 19 Uhr
Tag der Epilepsie: Gedächtnis
Information: Geschäftsstelle Epilepsie-Liga,
Seefeldstrasse 84, Postfach 1084, 8034 Zürich,
Tel. 0041 / 43 / 4886779, Fax 0041 / 43 / 4886778,
e-mail: info@epi.ch, www.epi.ch

15.-17.10.2008 | Marseille, Frankreich
11th European Conference on Epilepsy and Society
Information: ILAE / IBE Congress Secretariat,
7 Priory Hall, Dublin 18, Ireland,
Tel. 0353 / 1 / 2056720, Fax 0353 / 1 / 2056156,
e-mail: info@epilepsycongress.org.,
www.epilepsycongress.org

23.-26.10.2008 | Athen, Griechenland
2nd World Congress on Controversies in Neurology
Information: ComtecMed, 53 Rothschild Boulevard,
PO Box 68, 61000 Tel Aviv, Israel,
Tel. 00972 / 3 / 5666166, Fax 00972 / 3 / 5666177,
e-mail: info@comtecint.com,
www.comtecmed.com/cony

30.10.-1.11.2008 | Basel
Tagung der Schweizerischen Neurologischen Gesellschaft (SNG) und der Schweizerischen Gesellschaft für Neurorehabilitation
Information: IMK Institut für Medizin und Kommunikation AG,
Münsterberg 1, 4001 Basel,
Tel. 0041 / 61 / 2713551, Fax 0041 / 61 / 2713338,
e-mail: mail@imk.ch, www.imk.ch

5.11.-8.11.2008 | Montevideo, Uruguay
5th Latin American Congress on Epilepsy
Information: Congress Secretariat,
7 Priory Hall, Stillorgan, Dublin 18, Ireland,
Tel. 0353 / 1 / 2056720, Fax 0353 / 1/ 2056156,
e-mail: montevideo@epilepsycongress.org,
www.epilepsiamontevideo2008.org

8.11.2008 | Zürich, Karl der Grosse, 10 Uhr
Patiententag: Nebenwirkungen
Information: Geschäftsstelle Epilepsie-Liga,
Seefeldstrasse 84, Postfach 1084, 8034 Zürich,
Tel. 0041 / 43 / 4886779, Fax 0041 / 43 / 4886778,
e-mail: info@epi.ch, www.epi.ch

5.-9.12.2008 | Seattle, Washington, USA
62th Annual Meeting of the American Epilepsy Society (AES)
Information: Karan Murray, American Epilepsy Society,
638 Prospect Avenue, Hartford, CT 06195-4240, USA,
Tel. 001 / 860 / 5867505, Fax 001 / 860 / 5867550,
e-mail: info@aesnet.org, www.aesnet.org

2009

20.-24.5.2009 | Rostock, Deutschland
6. Gemeinsame Jahrestagung der Deutschen, Österreichischen und Schweizerischen Sektionen der Internationalen Liga gegen Epilepsie
Information: AKM Congress Service GmbH, Hauptstrasse 18, 79576 Weil am Rhein, Deutschland, Tel. 0049 / 7621 / 9833-0, Fax 0049 / 7621 / 78714, e-mail: akmweil@akmcongress.com

11.-13.6.2009 | Interlaken, Casino Kursaal
182. Tagung der Schweizerischen Neurologischen Gesellschaft (SNG)
Information: www.swissneuro.ch

June 2009 | Lyon, Frankreich
2nd International Epilepsy Colloquium Pediatric Epilepsy Surgery
Information: Fax 076 / 2178714, www.international-epilepsy-colloquium.com, www.neurologie.med.uni-marburg.de, www.munich-epi.de

20.-24.6.2009 | Mailand, Italien
19th Meeting of the European Neurological Society (ENS)
Information: ENS Administrative Secretariat c/o AKM Congress Service, PO Box, 4005 Basel, Tel. 0041 / 61 / 6867711, Fax 0041 / 61 / 6867788, e-mail: ensinfo@akm.ch, www.ensinfo.com

28.6.-2.7.2009 | Budapest, Ungarn
28th International Epilepsy Congress (ILAE & IBE)
Information: ILAE / IBE Congress Secretariat, 7 Priory Hall, Dublin 18, Ireland, Tel. 00353 / 1 / 2056720, Fax 00353 / 1 / 2056156, e-mail: info@epilepsycongress.org., www.epilepsycongress.org

6.-13.9.2009 | Eilat, Israel
3rd Eilat International Educational Course: Pharmacological Treatment of Epilepsy
Information: Target Conferences, P.O. Box 29041, Tel Aviv 61290, Israel, Tel. 00972 / 3 / 5175150, Fax 00972 / 3 / 5175155, e-mail: eilatedu@targetconf.com, www.eilat-aeds.com

12.-15.9.2009 | Florenz, Italien
13th Congress of the European Federation of Neurological Societies (EFNS)
Information: Kenes International, 17 Rue du Cendrier, PO Box 1726, 1211 Geneva 1, Tel. 0041 / 22 / 9080488, Fax 0041 / 22 / 7322850, e-mail: efns09@kenes.com, www.efns.org/efns2009

4.-8.12.2009 | Boston, Massachusetts, USA
63th Annual Meeting of the American Epilepsy Society (AES)
Information: Karan Murray, American Epilepsy Society, 638 Prospect Avenue, Hartford, CT 06195-4240, USA, Tel. 001 / 860 / 5867505, Fax 001 / 860 / 5867550, e-mail: info@aesnet.org, www.aesnet.org

Meldungen von Veranstaltungen: Bitte spätestens vier Monate im Voraus an die Redaktion

Impressum

Herausgeber | Administration | Schlussredaktion
Schweizerische Liga gegen Epilepsie
Margret Becker, lic. phil. I
Seefeldstrasse 84, Postfach 1084,
CH-8034 Zürich
Tel. 0041 43 488 67 79
Fax 0041 43 488 67 78
becker@epi.ch

Konzeption | Gestaltung | Reinzeichnung
screenblue mediendesign | Birgit Depping
Schäferkampsallee 39, D-20357 Hamburg
bd@screenblue.de, www.screenblue.de

Belichtung | Druck
J.C.C. Bruns Betriebs GmbH
D-32423 Minden, www.jccbruns.de

Auflage
1.750 Exemplare

Versand
Eingliederungs- und Dauerwerkstätte
des Schweiz. Epilepsie-Zentrums
Bleulerstrasse 72, 8008 Zürich