

Therapie nach Lebenssituation

Epilepsiemedikamente und Epilepsiechirurgie

Am diesjährigen EFNS-EUREPA-Symposium befasste man sich mit den unterschiedlichen Anforderungen an die Epilepsitherapie in verschiedenen Lebensabschnitten. Einen besonderen Schwerpunkt setzte Bernhard Steinhoff mit Informationen zur Epilepsiechirurgie. Bettina Schmitz erläuterte detailliert, was im Zusammenhang mit Verhütung und Schwangerschaft bei der Wahl der antiepileptischen Medikamente zu beachten ist. Mit der Epilepsie im Alter, einem bis anhin unterschätzten Problem, befasste sich Gaetano Zaccara.

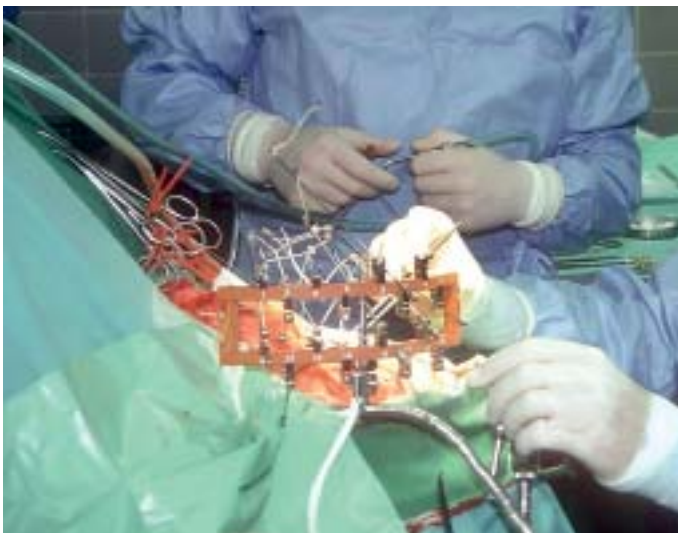
Epileptiker seien bezüglich Medikamenten extrem konservativ, sagte Professor Bernhard J. Steinhoff vom deutschen Epilepsiezentrum Kork. Selbst bei erheblichen Nebenwirkungen wage kaum einer von ihnen einen Medikationswechsel. Zu gross sei die Furcht, diesen mit einem Rückfall zu bezahlen. Ganz so falsch scheinen die Patienten mit ihren Bedenken indes nicht zu liegen, denn Steinhoff protokollierte in einer Studie bei jedem dritten einst anfallsfreien Patienten, der sich doch auf einen Medikationswechsel einliess, einen erneuten epileptischen Anfall. Umso wichtiger scheint es, von Anfang an das richtige Medikament zu wählen. Wann überhaupt mit der Gabe antiepileptischer Medikamente begonnen werden sollte, wird von den Fachleuten unterschiedlich beurteilt. Während die Regel «nach zwei oder mehr nachgewiesenen epileptischen Anfällen» allgemein anerkannt ist, riet Steinhoff dazu, damit bereits nach einem erwie-

senen Anfall mit verdächtigen Befunden in MRI oder EEG zu beginnen. So stehe es mittlerweile auch in den Richtlinien der deutschen Epileptologen, fügte er hinzu.

Schwieriger als der Entscheid, ab wann man zu Medikamenten greifen sollte, ist die Frage, welches man aus der langen Liste der zurzeit verfügbaren wählen sollte. Seit Anfang der Neunzigerjahre ist die Auswahl sprunghaft gewachsen und ein Ende neuer Entwicklungen glücklicherweise nicht in Sicht, sagte Steinhoff (Tabelle 1). Da sich alle Substanzen in der Monotherapie als mehr oder weniger gleich wirksam erwiesen hätten, seien pharmakologische Eigenschaften und das Nebenwirkungsprofil entscheidend. «Wir haben viele Substanzen und müssen schauen, welche davon im Einzelfall passt», sprach sich Steinhoff für eine individuelle Medikamentenwahl aus.

Epilepsiechirurgie

Viel zu selten kommt seiner Ansicht nach die Epilepsiechirurgie zum Zug. Sie sei eine echte Alternative, denn schliesslich würde jeder dritte Patient nicht anfallsfrei, selbst mit mehreren Medikamenten. Es sei also nicht schwer, Patienten zu finden, die möglicherweise von einem neurochirurgischen Eingriff profitieren könnten. Trotzdem dauere es beispielsweise in den USA im Schnitt 19 bis 24 Jahre, bis ein Epileptiker (wenn überhaupt) operiert werde, und «in Europa ist das nicht anders», vermutete Steinhoff. Man weiss nicht exakt, bei wie vielen Epileptikern eine Operation infrage käme. Angesichts seiner Erfahrung, dass rund 70 Prozent der Patienten, die man am Epilepsiezentrum Kork als dafür geeignet klassifiziere, eigentlich mit der Bitte um bessere Medikamenteneinstellung von ihren Ärzten überwiesen worden waren, schätzte Steinhoff den Anteil jedoch als eher hoch ein. Als typisches Beispiel berichtete Steinhoff von einem 55-jährigen Ingenieur, der unter epileptischen Anfällen litt und deswegen seit Jahrzehnten arbeitsunfähig war. Über



Es ist noch unklar, wie viele Epilepsiepatienten von einem chirurgischen Eingriff profitieren könnten.

das Internet und nicht etwa durch seinen Arzt erfuhr er von der Möglichkeit der Epilepsie-Chirurgie und wandte sich direkt an die Spezialisten. Seit der Operation sei er anfallsfrei. Beruflich genützt habe ihm das aber kaum, weil er schon viel zu lange «draussen» gewesen war und ihn kein Arbeitgeber in diesem Alter neu einstellen würde. «Wenn man diesen Patienten 30 Jahre früher operiert hätte, wäre sein Leben völlig anders verlaufen», sagte Steinhoff.

Epilepsie und Schwangerschaft

Eine Epilepsie stehe dem Kinderwunsch auf keinen Fall entgegen, betonte Professor Bettina Schmitz vom Humboldt-Klinikum Berlin und wies darauf hin, dass beispielsweise das Alter der Schwangeren ein viel bedeutenderer Risikofaktor sein könne. Aufgrund der Daten des EURAP-Registers (europäisches Register für Schwangerschaften unter Antiepileptika mit derzeit rund 12 000 erfassten Schwangerschaften; www.eurap.de) wisse man, dass bei jeder zweiten Schwangeren keine Veränderung der epileptischen Anfälle eintritt, bei 33 Prozent der werdenden Mütter geht die Anzahl der Anfälle zurück, bei 17 Prozent steigt sie an. Ein Anstieg der Anfälle gehe vermutlich auf das Absetzen der Medikamente zurück, um dem Kinde nicht zu schaden, sagte Schmitz. Viele Schwangere würden dies ihrem Arzt aber verschweigen. Die Angst vor teratogenen Effekten antiepileptischer Medikamente ist nicht unbegründet. Wie hoch das Risiko ist, werde seit mehr als 40 Jahren diskutiert, doch wisse man noch immer nicht so genau darüber Bescheid, zumal für die ständig neu hinzukommenden Substanzen in diesem Punkt noch kaum etwas bekannt sei, sagte Schmitz. Sicher sei, dass das teratogene Risiko mit jedem zusätzlichen antiepileptischen Medikament steige. Gemäss einer Publikation von 1980 liegt die Neugeborenen-Missbildungsrate ohne antiepileptische Medikation der Schwangeren im Durchschnitt bei 2,3 Prozent. Mit einem antiepileptischen Medikament sind es 3,8 Prozent, mit zwei 5,5 Prozent, mit drei 11 Prozent, und bei einer Kombinationstherapie mit vier antiepileptischen Medikamenten steigt sie auf 23 Prozent, zehnfach höher als normal. Im ersten Trimenon der Schwangerschaft ist das Risiko einer Schädigung grösser als später.

Dank Registern wie EURAP weiss man es zumindest für einige Substanzen schon etwas genauer. So ermittelte man für die Anwendung im ersten Trimenon folgende Missbildungsraten: Lamotrigin 2,4 bis 3,2 Prozent, Valproat 6,1 bis 10,7 Prozent und Carbamazepin 2,3 bis 4,4 Prozent. Über neuere Antiepileptika weiss man noch wenig. So seien für Levetiracetam bislang nur Daten aus Kongressabstracts bekannt, die eher für ein niedriges Risiko (maximal 2,2%) sprächen, sagte Schmitz. Wirbel gab es um eine im April 2009 publizierte Studie, wonach Valproat in der Schwangerschaft zu einem niedrigeren Intelligenzquotienten der Kinder führe. Man fand in

dieser Studie einen dosisabhängigen Effekt auf den mittleren IQ der dreijährigen Kinder von «Valproat-Müttern». Er betrug im Durchschnitt 87 gegenüber 97 bis 100 bei den anderen Antiepileptika. Kritiker meinen, dass möglicherweise falsche Schlüsse aus dieser Beobachtung gezogen würden. Schliesslich gebe man Valproat eher bei schwer einzustellenden Patientinnen mit generalisierter Epilepsie, sodass der IQ-Effekt auch auf der Erkrankung der Mutter und nicht primär auf der verwendeten Substanz beruhen könnte.

Ist Stillen erlaubt?

Die ärztliche Empfehlung, ob eine Mutter mit antiepileptischer Medikation stillen dürfe oder nicht, hängt zumindest in Deutschland vom fachlichen Blickwinkel ab, berichtete Schmitz. Während Neurologen nichts dagegen hätten, rieten die Pädiater davon ab. Klar ist, dass alle

Tabelle 1
Antiepileptische Medikamente

1912	Primidon/Phenobarbital und andere Barbiturate
1938	Phenytoin
1953	Ethosuximid
1962	Carbamazepin
1963	Valproat
1992	Vigabatrin
1993	Lamotrigin
1995	Gabapentin und Felbamat
1997	Tiagabin
1998	Topiramat
2000	Oxcarbazepin und Levetiracetam
2004	Pregabalin
2005	Zonisamid
2007	Rufinamid (orphan drug)
2008	Stiripentol (orphan drug), Lacosamid
2009	Eslicarbazepin

Quelle: Vortrag B. Steinhoff am EFNS Florenz 2009. Diese Tabelle bezieht sich auf die Verfügbarkeit der Substanzen in Deutschland.

Tabelle 2
Epilepsiemedikamente nach Komorbidität auswählen

Komorbidität	Antiepileptika
vaskuläre Erkrankungen	Lamotrigin, Gabapentin, Levetiracetam
Demenz mit Depression oder Apathie	Lamotrigin
Demenz mit Aggressivität	Valproat, Gabapentin, Oxcarbazepin
Hirntumor	Levetiracetam, Valproat
Sucht	Topiramat
Migräne	Valproat, Topiramat

Quelle: Vortrag von G. Zaccara am ENFS in Florenz

Antiepileptika in mehr oder weniger hohem Mass in die Muttermilch übertreten. Grundsätzlich sollten auch nicht anfallsfreie Mütter ihre Kinder genauso versorgen dürfen wie jede andere Mutter, sagte Schmitz. Sie riet aber dazu, Sicherheitsregeln wie das Wickeln und Stillen in einer sicheren Position zu befolgen. Eine echte Einschränkung gebe es nur für das Baden des Kindes, bei dem eine nicht anfallsfreie Mutter niemals allein gelassen werden sollte.

Hormonelle Verhütung wird beeinträchtigt

Alle systemischen hormonellen Kontrazeptiva haben Wechselwirkungen mit antiepileptischen Medikamenten, egal ob sie als Pille, Spritze oder Pflaster verwendet werden. Die einzige Ausnahme einer hormonellen Kontrazeption ohne Wechselwirkungen mit antiepileptischen Medikamenten sei die intrauterine Hormonspirale (Mirena®). Auf der einen Seite können hormonelle Kontrazeptiva den Serumspiegel antiepileptischer Medikamente senken (Lamotrigin), was zu einem sprunghaften Ansteigen des Serumspiegels mit entsprechenden Komplikationen führen könne, wenn die Pille abgesetzt wird. Auf der anderen Seite gibt es antiepileptische Substanzen, die die verhütende Wirksamkeit der systemischen hormonellen Kontrazeptiva beeinträchtigen, wie Carbamazepin, Phenytoin, Primidon oder Phenytoin sowie dosisabhängig Topiramat und Oxcarbazepin. Als Antikonvulsiva, die man mit hormonellen Kontrazeptiva kombinieren kann, ohne eine Beeinträchtigung der Verhütungswirkung befürchten zu müssen, gelten Gabapentin, Levetiracetam, Lacosamide, Zonisamid, Pregabalin und Valproat; fraglich sei es bei Lamotrigin, welches den Serumspiegel oraler Kontrazeptiva zwar senke, was aber klinisch nicht relevant zu sein scheine, erläuterte Schmitz.

Epilepsie im Alter häufig unerkant

Nur bei jedem vierten Patienten mit neu einsetzender Epilepsie im Alter über 65 Jahre werde diese gleich zu Beginn erkannt, bei den anderen dauere es durchschnittlich 18 Monate, sagte Dr. Gaetano Zaccara vom Piero Palagi Hospital Florenz. Dabei ist die Epilepsie-Inzidenz bei älteren Patienten durchaus hoch: Sie beträgt bei den 65- bis 69-Jährigen 90/100 000 und bei den über 80-Jährigen 150/100 000 (Abbildung).

Die Gründe für die mangelhafte Diagnose sind vielfältig. So würden die Symptome fälschlicherweise Komorbiditäten zugeordnet oder würde epileptisch bedingte Verwirr-

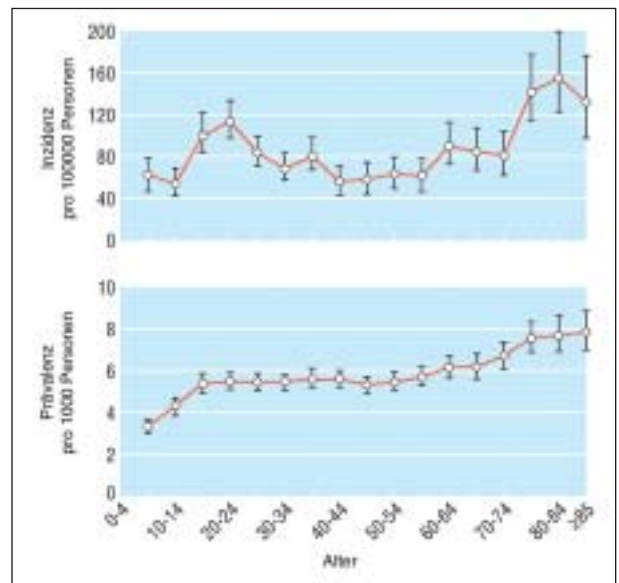


Abbildung: Epilepsieprävalenz (unten) und -inzidenz (oben) nach Alter (Quelle: Brodie MJ, Kwan P., BMJ 2005; 331: 1317-1322)

heit dem Alter zugeschrieben. Hinzu käme, dass generalisierte Konvulsionen bei alten Epilepsiepatienten weniger häufig seien und die EEG-Befunde nicht unbedingt Epilepsie-typisch ausfielen, sagte Zaccara.

Zur Frage nach geeigneten antiepileptischen Medikamenten für betagte Patienten sei die Datenlage eher dünn, meinte Zaccara. Gemäss einer Übersichtsarbeit aus dem Jahr 2006 seien Gabapentin oder Lamotrigin am empfehlenswertesten. Die Auswahl eines antiepileptischen Medikaments werde überdies gerade im Alter stark von allfälligen Komorbiditäten bestimmt (siehe Tabelle 2). Für alle Substanzen gelte jedoch «start low, go slow», betonte Zaccara. Falls Medikamente nicht zum Erfolg führten, sei die vagale Neurostimulation eine Alternative. Von der Epilepsie-Chirurgie zeigte sich der italienische Neurologe Zaccara weniger begeistert als sein deutscher Kollege Steinhoff, was aber auch daran liegen könnte, dass man solche Operationen in Italien noch kaum durchführt.

Renate Bonifer

Special Session: EFNS-EUREPA Epilepsy Symposium: Epilepsies In Different Ages.
EFNS Florenz, 14. September 2009